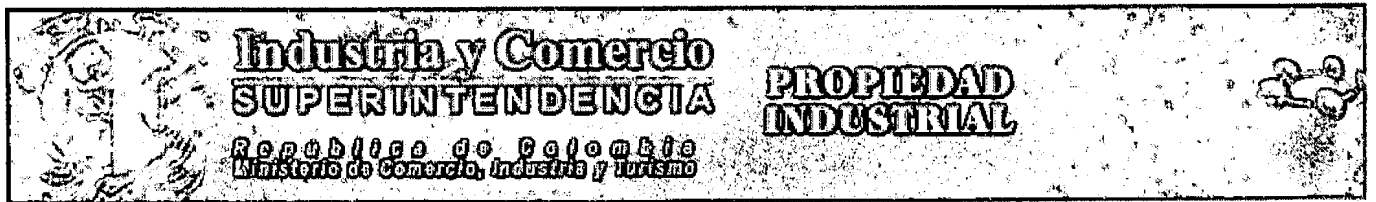




No. 12-177619- -00000-0000

Fecha: 2012-10-09 14:48:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: COMPOSICIONES TRANSDÉRMICAS DE
PROPINILAMINOINDAN

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/70, A61K 31/04, A61K
47/30, A61P 17/00

71. SOLICITANTE: TEIKOKU PHARMA USA, INC

DOMICILIO: 1718 Ringwood Avenue, San Jose, California
95131, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA. D.C.. 09 OCT. 2012

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-177619- -00000-0000 Fecha: 2012-10-09 14:48:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 98
---	---

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/029238	Fecha 21/03/2011
Publicación Internacional No.		WO2011/139420 A2	Fecha 10/11/2011
3	(54) TITULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES TRANSDÉRMICAS DE PROPINILAMINOINDAN			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 9/70, A61K 31/04, A61K 47/30, A61P 17/00			
5	(71) SOLICITANTE(S) _____ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL TEIKOKU PHARMA USA, INC		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION CIUDAD DEPARTAMENTO/ESTADO PAIS DE RESIDENCIA		1718 Ringwood Avenue San Jose California 95131 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	No. TELEFONO E-MAIL NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCION ESTADOS UNIDOS
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS 1. WEN 2. HAMLIN 3. 4. 5. 6. 7.		NOMBRES Jianye Richard	NACIONALIDAD ESTADOUNIDENSE ESTADOUNIDENSE
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA 1. ESTADOS UNIDOS 2. ESTADOS UNIDOS 3. 4. 5. 6. 7.		DEPARTAMENTO/ESTADO California 94303 California 94560	CIUDAD Palo Alto Newark
DIRECCION 847 Colorado Avenue 7471 Braldburn Avenue			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
_____ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) _____ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS CASTELLANOS ABONDANO		NOMBRES MARGARITA	IDENTIFICACION C.C. 39.779.654 T.P. 70.819
DIRECCION Calle 94A No. 7A-09		No. TELEFONO 7560770	
CIUDAD BOGOTA		E-MAIL info@castellanosyco.co	
PAIS COLOMBIA		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD <u> X </u> SI <u> </u> NO			
1. 2. 3. 4. 5.	(33) PAIS DE ORIGEN ESTADOS UNIDOS	CODIGO PAIS US	(31) NUMERO 61/330,018	(32) FECHA (AAA/MM/DD) 2010-04-30
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. <u> </u> SI <u> X </u> NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. <u> </u> SI <u> X </u> NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCION DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente <u> </u> SI <u> X </u> NO NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas <u> </u> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. <u> </u> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Universidades públicas o privadas <u> </u> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.		Entidades sin animo de lucro <u> </u> Copia de registro vigente en Cámara de Comercio. <u> </u> Hoja de información complementaria. <u> </u> Otros, especificar.
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA <u> </u> SI <u> X </u> NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	N° 12-104529, 12-104531		Fecha: Oct. 4, 2012
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
 MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO 09 OCT 2012				
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en Castellano 1. <u> X </u> Descripción N° de folios: 49 2. <u> X </u> Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 13 3. <u> X </u> Dibujos y/o figuras N° de folios: 8 4. <u> X </u> Resumen 5. <u> </u> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. <u> </u> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. <u> X </u> Arte final 12 x 12 8. <u> </u> Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. <u> </u> Poderes, si fuera el caso. 10. <u> </u> Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. <u> </u> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. <u> </u> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. <u> </u> Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. <u> X </u> Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. <u> </u> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad 16. <u> </u> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. <u> X </u> Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 104529	
				Bogotá D.C., Octubre 04 de 2012 - 14:18:54	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	407312150	04/10/2012	6.850.200.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-177619- -00000-0000 Fecha: 2012-10-09 14:48:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 98					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Octubre 4 de 2012 - 14:19:03					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 104531	
				Bogotá D.C., Octubre 04 de 2012 - 14:18:54	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	407312150	04/10/2012	6.850.200.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	90.000.00	
				=====	
				\$90.000.00	
SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-177619- -00000-0000 Fecha: 2012-10-09 14:48:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 98					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Octubre 4 de 2012 - 14:19:04					

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 November 2011 (10.11.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/139420 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/04 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2011/029238

(22) International Filing Date:

21 March 2011 (21.03.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/330,018 30 April 2010 (30.04.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
TEIKOKU PHARMA USA, INC. [US/US]; 1718 Ringwood Avenue, San Jose, California 95131 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WEN, Jianye [US/US]; 847 Colorado Avenue, Palo Alto, California 94303 (US). HAMLIN, Richard [US/US]; 7471 Braldburn Avenue, Newark, California 94560 (US).

(74) Agent: FIELD, Bret E.; Bozicevic, Field & Francis LLP, 1900 University Avenue, Suite 200, East Palo Alto, California 94303 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PROPYNYLAMINOINDAN TRANSDERMAL COMPOSITIONS

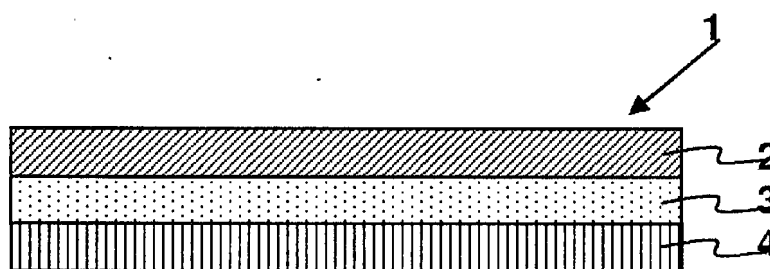


FIG. 1

(57) Abstract: Propynylaminoindan (e.g., Rasagiline) transdermal compositions are provided. Aspects of the transdermal compositions include a matrix of the propynylaminoindan in a pressure sensitive adhesive comprising a carboxylated polymer. In some instances, the matrix further includes a cationic acrylic copolymer. Also provided are methods of using the transdermal compositions and kits containing the transdermal compositions.

PROPYNYLAMINOINDAN TRANSDERMAL COMPOSITIONS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5 Pursuant to 35 U.S.C. § 119 (e), this application claims priority to the filing dates of: United States Provisional Patent Application Serial No. 61/330,018 filed on April 30, 2010; the disclosure of which application is herein incorporated by reference.

INTRODUCTION

10 Monoamine oxidases (MAOs) are enzymes that catalyze the oxidation of monoamines, such as monoaminergic neurotransmitters, including dopamine. Because of the role that MAOs play in the inactivation of neurotransmitters, MAO dysfunction (e.g., too much or too little MAO activity) is thought to be responsible for a number of neurological disorders. For example, unusually high or low levels of
15 MAOs in the body have been associated with depression, schizophrenia, substance abuse, attention deficit disorder, migraines, and irregular sexual maturation.

MAOs are found in two main types, MAO type A (MAO-A) and MAO type B (MAO-B). MAO-B is more prevalent in the brain, where it is responsible for the breakdown of dopamine after its release into the synapse. Parkinson's disease is
20 characterized by the death of cells that use dopamine to transmit their signals, which results in a decrease in overall synaptic signal strength and an increase in the symptoms associated with Parkinson's disease.

Rasagiline (i.e., (R)-N-(prop-2-ynyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amine or R(+)-N-propargyl-1-aminoindan (trade name Azilect®)) is an irreversible inhibitor of
25 monoamine oxidase (MAO) and is selective for MAO type B over MAO type A. By inhibiting the breakdown of dopamine in the synapse, rasagiline permits the signaling neurons to reabsorb more of the released dopamine for reuse later, which may compensate for the diminished quantities of dopamine being produced.

30

There is a constant need to administer physiologically active agents, such as anti-Parkinson agents (e.g., rasagiline) into human body. Oral administration is the most commonly used method because it is relatively simple to do. However, the oral administration route is often complicated with gastrointestinal irritation and drug metabolism in the liver. Administration through human skin (transdermal drug delivery) is an alternative route to oral administration and can provide some advantages such as the avoidance of first pass metabolism, controlled delivery, more simple dosing regime, and better patient compliance. One major drawback of transdermal route is the limitation of the amount of drug that can be transported across the skin. In order to increase the amount of drug going through skin, drug molecules in free base form are typically used in transdermal route. Drug in free base form is usually not as stable as drug in salt form. Therefore, stability of drug often causes concern. Another approach to increase skin permeation is to use chemical enhancers in the formulation. While delivery through skin can often be increased with the use of enhancers, they often induce more skin irritation.

There are advantages to deliver rasagiline with transdermal route. Rasagiline has relatively high potency and short half life. Oral administration may result in peak-and-valley type plasma profile. Oral administration is often difficult for Parkinsonians. Transdermal rasagiline delivery can provide relatively moderate absorption and can avoid or reduce adverse reaction associated with oral administration, and the dosing frequency can be reduced from daily to every 3 days or even weekly.

SUMMARY

Propynylaminoindan (e.g., Rasagiline) transdermal compositions are provided. Aspects of the transdermal compositions include a matrix of the propynylaminoindan in a pressure sensitive adhesive comprising a carboxylated polymer. In some instances, the matrix further includes a cationic acrylic copolymer. Also provided are methods of using the transdermal compositions and kits containing the transdermal compositions.

Embodiments of the invention provide transdermal rasagiline patches which exhibit desirable active agent delivery properties. As is known in the art, rasagiline has to penetrate across skin in free base form in order to deliver a therapeutic effective dose for sustained period of time, such as up to 7 days. Rasagiline free base is not stable at room temperature and can degrade quickly during room

temperature storage. Therefore, the use of rasagiline free base in a transdermal formulation is not a feasible option. To address this degradation issue, rasagiline in salt form, such as rasagiline mesylate, should be used in transdermal formulations since rasagiline salts typically have higher melting points and are more stable.

5 However, a drug in salt form has a very low penetration rate across skin.

Embodiments of the invention include transdermal formulations that include a weak base, such as a Eudragit or dimethyl triamine, to facilitate the conversion of rasagiline salt to base. To further balance the conversion from salt to base, e.g., to avoid burst delivery, embodiments of the invention employ pressure sensitive
10 adhesives containing carboxylated functionality. In certain embodiments of the invention, the interaction between the weak base material, drug, and the carboxylated groups in pressure sensitive adhesive provides an optimized delivery of rasagiline across skin, e.g., as described in greater detail below.

Aspects of the invention include a transdermal composition which includes: a
15 matrix containing a propynylaminoindan; and a pressure sensitive adhesive comprising a carboxylated polymer; and a backing. In some instances, the propynylaminoindan is N-propargyl-1-aminoindan, which may be present as a free base or as a salt. In some instances, the carboxylated polymer is an acrylic carboxylated polymer, such as a pressure sensitive adhesive has a composition that
20 is substantially the same as DuroTak® 87-2852 pressure sensitive adhesive or is DuroTak® 87-2852 pressure-sensitive adhesive. In some instances, the matrix further comprises a weak base, such as a cationic acrylic copolymer, e.g., an aminated methacrylate copolymer such as a copolymer of diethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate and methyl methacrylate. In some instances, the
25 aminated methacrylate copolymer is substantially the same as or is Eudragit® E100 aminated methacrylate copolymer. In some instances, the weak base is triethanolamine. In some instances, the matrix consists of R(+)-N-propargyl-1-aminoindan free base and DuroTak® 87-2852 pressure sensitive adhesive. In some instances, the matrix consists of R(+)-N-propargyl-1-aminoindan mesylate,
30 Eudragit® E100 aminated methacrylate copolymer and DuroTak® 87-2852 pressure sensitive adhesive. Where desired, the matrix comprises an enhancer. In some instances, the transdermal composition exhibits a constant flux of the propynylaminoindan over an extended period of time. In some instances, the composition further comprises a release liner.

Aspects of interest further include methods comprising: applying to a skin surface of a subject a transdermal composition, e.g., as described above, in a manner sufficient to achieve a constant flux of the propynylaminoindan over an extended period of time, such as 72 hours or longer.

5 Aspects of the invention further include kits comprising two or more transdermal compositions, e.g. as described above.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

10 Figure 1 shows a cross sectional view of an embodiment of the transdermal active agent formulation described herein.

Figures 2 to 8 show graphs of flux as a function of time (middle point between the two sampling time points) for various formulations.

DETAILED DESCRIPTION

15 Propynylaminoindan (e.g., Rasagiline) transdermal compositions are provided. Aspects of the transdermal compositions include a matrix of the propynylaminoindan in a pressure sensitive adhesive comprising a carboxylated polymer. In some instances, the matrix further includes a cationic acrylic copolymer.

20 Also provided are methods of using the transdermal compositions and kits containing the transdermal compositions.

Before the present invention is described in greater detail, it is to be understood that this invention is not limited to particular embodiments described, as

25 such may, of course, vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting, since the scope of the present invention will be limited only by the appended claims.

Where a range of values is provided, it is understood that each intervening

30 value, to the tenth of the unit of the lower limit unless the context clearly dictates otherwise, between the upper and lower limit of that range and any other stated or intervening value in that stated range, is encompassed within the invention. The upper and lower limits of these smaller ranges may independently be included in the smaller ranges and are also encompassed within the invention, subject to any

specifically excluded limit in the stated range. Where the stated range includes one or both of the limits, ranges excluding either or both of those included limits are also included in the invention.

Certain ranges are presented herein with numerical values being preceded by the term "about." The term "about" is used herein to provide literal support for the exact number that it precedes, as well as a number that is near to or approximately the number that the term precedes. In determining whether a number is near to or approximately a specifically recited number, the near or approximating unrecited number may be a number which, in the context in which it is presented, provides the substantial equivalent of the specifically recited number.

Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can also be used in the practice or testing of the present invention, representative illustrative methods and materials are now described.

All publications and patents cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication or patent were specifically and individually indicated to be incorporated by reference and are incorporated herein by reference to disclose and describe the methods and/or materials in connection with which the publications are cited. The citation of any publication is for its disclosure prior to the filing date and should not be construed as an admission that the present invention is not entitled to antedate such publication by virtue of prior invention. Further, the dates of publication provided may be different from the actual publication dates which may need to be independently confirmed.

It is noted that, as used herein and in the appended claims, the singular forms "a", "an", and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. It is further noted that the claims may be drafted to exclude any optional element. As such, this statement is intended to serve as antecedent basis for use of such exclusive terminology as "solely," "only" and the like in connection with the recitation of claim elements, or use of a "negative" limitation.

As will be apparent to those of skill in the art upon reading this disclosure, each of the individual embodiments described and illustrated herein has discrete components and features which may be readily separated from or combined with the

features of any of the other several embodiments without departing from the scope or spirit of the present invention. Any recited method can be carried out in the order of events recited or in any other order which is logically possible.

5 In further describing various embodiments of the invention, aspects of the transdermal compositions are reviewed first in greater detail, followed by a detailed description of embodiments of using the transdermal delivery systems and a review of kits that include the transdermal delivery systems.

10 PROPYNYLAMINOINDAN TRANSDERMAL COMPOSITIONS

As summarized above, propynylaminoindan transdermal compositions are provided. Transdermal compositions of the invention are formulations that are configured to transdermally deliver an active agent, specifically a
15 propynylaminoindan, to a subject when topically applied to a skin surface of a subject. The compositions of the invention include a propynylaminoindan active agent layer, wherein the propynylaminoindan active agent layer is formulated to provide for multi-day delivery of a therapeutically effective amount of a propynylaminoindan active agent to a subject when the composition is topically
20 applied to said subject. By multi-day delivery is meant that the layer is formulated to provide a therapeutically effective amount to a subject when the composition is applied to a skin site of a subject for a period of time that is 1 day or longer, such as 2 days or longer, e.g., 3 days or longer, such as 5 days or longer, including 7 days or longer, such as 10 days or longer. By therapeutically effective amount is meant that
25 the compositions, when applied to a skin site of a subject during its intended time of application, e.g., within 7 days of application, provides for a systemic amount of propynylaminoindan that provides a desired therapeutic activity. In some embodiments, the compositions provide delivery of a target dosage of active agent that is 0.5 mg/day or greater over a one week period (i.e., 7 days or 168 hours),
30 including 1.0 mg/day or greater over a one week period, such as 10 mg/day or greater over one week.

Transdermal compositions according to certain embodiments of the invention exhibit a substantially constant flux of the propynylaminoindan active agent over an extended period of time. By substantially constant flux is meant that the magnitude of

any variation in flux over the extended period of time is 100% variation in flux or less, such as 80% variation in flux or less and including 50% variation in flux or less, e.g., 40% variation in flux or less, 30% variation in flux or less, such as 25% variation in flux or less, such as 20% variation in flux or less, including 15% variation in flux or less, e.g., 10% variation in flux or less. The extended period of time over which substantially constant flux is observed may vary, and in some instances is 24 hours or longer, such as 48 hours or longer, including 72 hours or longer, e.g., 96 hours or longer. While the actual flux may vary, in some instances (e.g., as determined using the skin permeation assay reported in the Experimental Section, below) skin permeation rates of 0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ or greater, such as 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ or greater, including 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ or greater are provided by the compositions. In some instances, formulations of the invention exhibit substantially reduced burst delivery of agent immediately following application of the formulation to the skin, e.g., as compared to a control formulation in which the pressure sensitive adhesive does not include carboxylated functionality (such as control pressure sensitive adhesives employed in the Experimental Section, below). By substantially reduced burst delivery is meant a reduction of 10% or more, such as 20% or more, e.g., 25% or more, 33% or more, 40% or more, 50% or more, including 66% or more, 75% or more, including 90% or more. In some instances, the formulations are configured to provide substantially zero-order delivery of the active agent.

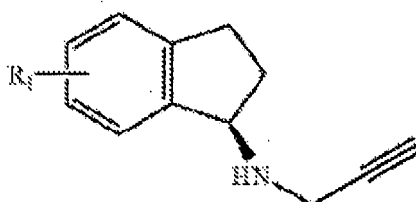
The size (i.e., area) of the transdermal compositions may vary. In certain embodiments, the size of the composition is chosen in view of the desired transdermal flux rate of the active agent and the target dosage. For example, if the transdermal flux is 3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ and the target dosage is 5 mg/day, then the transdermal composition is chosen to have an area of about 43 cm^2 . Or for example, if the transdermal flux is 3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ and the target dosage is 10 mg/day, then the transdermal patch is chosen have an area of about 87 cm^2 . In certain embodiments, the compositions have dimensions chosen to cover an area of skin when applied to a skin site that ranges from 10 to 200, such as 20 to 150, including 40 to 140 cm^2 .

The propynylaminoindan active agent layer of the compositions may vary in thickness. In some instances, the thickness of the active agent layer (i.e., matrix) ranges from 25 to 250, such as 50 to 200, including 100 to 150 micrometers in thickness.

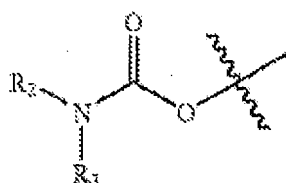
In some embodiments, the compositions of the invention include a propynylaminoindan active agent layer, a backing layer and release liner. For example, FIG. 1 a composition 1 according to an embodiment of the invention, where the composition 1 includes a backing layer 2, a propynylaminoindan active agent layer 3 (i.e., matrix), and a release liner 4. Each of these layers is now

Matrix

As reviewed above, transdermal compositions of invention include an active agent containing matrix present on a surface of a backing. Matrix layers of interest include an amount of propynylaminoindan active agent present in a pressure sensitive adhesive. Propynylaminoindans of interest include compounds that are described above the formula:



wherein R_1 is H, -OR₂, or



wherein R_2 is C₁-C₄ alkyl, and R_3 is H or C₁-C₄ alkyl. In some instances, the propynylaminoindan is N-propargyl-1-aminoindan (i.e., Rasagiline).

The propynylaminoindan active agent may be present in the matrix as a free base or salt. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, the mesylate, maleate, fumarate, tartrate, hydrochloride, hydrobromide, esylate, p-toluenesulfonate, benzoate, acetate, phosphate and sulfate salts. In addition, the

propynylaminoindan may be present as a racemic mixture or as a pure enantiomer, such as the R or L enantiomer of the active agent.

In some instances, the propynylaminoindan in the matrix is solely R(+)-N-propargyl-1-aminoindan free base. In some instances, the propynylaminoindan is
5 solely R(+)-N-propargyl-1-aminoindan mesylate.

The amount of propynylaminoindan present in the matrix may vary. In some instances, the amount of propynylaminoindan may range from 5 mg to 50 mg, such as 10 mg to 40 mg and including 15 mg to 30 mg.

As reviewed above, the matrix includes a pressure sensitive adhesive. The
10 terms "pressure sensitive adhesive", "self adhesive", and "self stick adhesive" mean an adhesive that forms a bond when pressure is applied to adhere the adhesive with a surface. In some instances, the adhesive is one in which no solvent, water, or heat is needed to activate the adhesive. For pressure sensitive adhesives, the degree of bond strength is proportional to the amount of pressure that is used to apply the
15 adhesive to the surface.

Pressure sensitive adhesives of interest include, but are not limited to carboxylated polymer, such as carboxylated acrylate copolymers. Acrylate copolymers of interest include copolymers of various monomers which may be "soft" monomers, "hard" monomers, and optionally "functional" monomers. Also of interest
20 are blends including such copolymers. The acrylate copolymers can be composed of a copolymer including bipolymer (i.e., made with two monomers), a terpolymer (i.e., made with three monomers), or a tetrapolymer (i.e., made with four monomers), or copolymers made from even greater numbers of monomers. The acrylate copolymers can include cross-linked and non-cross-linked polymers. The polymers
25 can be cross-linked by known methods to provide the desired polymers.

Monomers from which the acrylate copolymers are produced include at least two or more exemplary components selected from the group including acrylic acids, alkyl acrylates, methacrylates, copolymerizable secondary monomers or monomers with functional groups. Monomers ("soft" and "hard" monomers) of interest include,
30 but are not limited to, methoxyethyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, butyl methacrylate, hexyl acrylate, hexyl methacrylate, 2-ethylbutyl acrylate, 2-ethylbutyl methacrylate, isooctyl acrylate, isooctyl methacrylate, 2-ethylhexyl acrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, decyl acrylate, decyl methacrylate, dodecyl acrylate, dodecyl methacrylate, tridecyl acrylate, tridecyl methacrylate, acrylonitrile,

methoxyethyl acrylate, methoxyethyl methacrylate, and the like. Additional examples of acrylic adhesive monomers are described in Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

5 Of interest are acrylate copolymers that include polar functional monomeric residues. Of specific interest are monomeric residues that provide for -COOH functional groups. Useful carboxylic acid monomers to provide the -COOH functional group may contain from about 3 to about 6 carbon atoms and include, among others, acrylic acid, methacrylic acid, itaconic acid, and the like. Acrylic acid, methacrylic
10 acid and mixtures thereof are employed in certain embodiments acids. The functional monomer(s) are present in certain embodiments of the copolymers in an amount of 2 wt% or more, such as between 3-10 wt%.

 In some embodiments, the adhesive may have a composition that is, or is substantially the same as, the composition of DuroTak® 87-2852 (Henkel,
15 Bridgewater, NJ). The term "substantially the same" as used herein refers to a composition that is an acrylate-vinyl acetate copolymer in an organic solvent solution and provides for the functionality as described herein. In some embodiments, the acrylic pressure-sensitive adhesive is DuroTak® 87-2852.

 In some instances, the pressure sensitive adhesive may make up from 50 to
20 95, such as 60 to 90 and including 65 to 85 % by weight of the matrix.

 When the propynylaminoindan is present as a free base, the matrix may consist of the active agent and pressure sensitive adhesive, such as DuroTak® 87-2852 pressure sensitive adhesive.

 In some instances, e.g., where the propynylaminoindan is present as a salt,
25 the matrix may further include a weak base, such as a cationic acrylic copolymer. Cationic acrylic copolymers of interest are polymers of two or more different monomeric residues, where at least one of the residues is an acrylic residue, e.g., an acrylate or a methacrylate, and at least one of the residues includes a cationic pendant group, e.g., an amino pendant group, where these features may be included
30 in the same or different monomeric residues making up the copolymer. Where desired, the cationic acrylic copolymer may be an aminated methacrylate copolymer. The aminated methacrylate copolymer may be a copolymer of diethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate and methyl methacrylate. Of interest are aminated methacrylate copolymers that are substantially the same as Eudragit® E100

aminated methacrylate copolymer. As used herein, the term substantially the same is meant that the aminated methacrylate copolymer has the same functional impact on the composition as Eudragit[®] E100 aminated methacrylate copolymer. In some instances, the aminated methacrylate copolymer is Eudragit[®] E100 aminated methacrylate copolymer. If present, the amount of cationic acrylic copolymer may be present in an amount ranging from 1 to 15, such as 2 to 10 and including 4 to 8 % by weight of the matrix. Also of interest as weak bases are agents such as triethanolamine. If present, the amount of triethanolamine may be present in an amount ranging from 1 to 15, such as 2 to 10 and including 4 to 8 % by weight of the matrix.

The matrix as described herein may contain a percutaneous absorption enhancer. The percutaneous absorption enhancer may facilitate the absorption of the active agent by the skin of the subject. The percutaneous absorption enhancer may also be referred to as a percutaneous permeation enhancer because it may facilitate not only the percutaneous absorption of the active agent, but also the percutaneous permeation of the active agent through the skin of the subject.

The percutaneous absorption enhancer may include, but is not limited to the following: aliphatic alcohols, such as but not limited to saturated or unsaturated higher alcohols having 12 to 22 carbon atoms, such as oleyl alcohol and lauryl alcohol; fatty acids, such as but not limited to linolic acid, oleic acid, linolenic acid, stearic acid, isostearic acid and palmitic acid; fatty acid esters, such as but not limited to isopropyl myristate, diisopropyl adipate, and isopropyl palmitate; alcohol amines, such as but not limited to triethanolamine, triethanolamine hydrochloride, and diisopropanolamine; polyhydric alcohol alkyl ethers, such as but not limited to alkyl ethers of polyhydric alcohols such as glycerol, ethylene glycol, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, diglycerol, polyglycerol, diethylene glycol, polyethylene glycol, dipropylene glycol, polypropylene glycol, sorbitan, sorbitol, isosorbide, methyl glucoside, oligosaccharides, and reducing oligosaccharides, where the number of carbon atoms of the alkyl group moiety in the polyhydric alcohol alkyl ethers is preferably 6 to 20; polyoxyethylene alkyl ethers, such as but not limited to polyoxyethylene alkyl ethers in which the number of carbon atoms of the alkyl group moiety is 6 to 20, and the number of repeating units (e.g. $-O-CH_2CH_2-$) of the polyoxyethylene chain is 1 to 9, such as but not limited to polyoxyethylene lauryl ether, polyoxyethylene cetyl ether, polyoxyethylene stearyl ether, and

polyoxyethylene oleyl ether; glycerides (i.e., fatty acid esters of glycerol), such as but not limited to glycerol esters of fatty acids having 6 to 18 carbon atoms, where the glycerides may be monoglycerides (i.e., a glycerol molecule covalently bonded to one fatty acid chain through an ester linkage), diglycerides (i.e., a glycerol molecule covalently bonded to two fatty acid chains through ester linkages), triglycerides (i.e., a glycerol molecule covalently bonded to three fatty acid chains through ester linkages), or combinations thereof, where the fatty acid components forming the glycerides include, but are not limited to octanoic acid, decanoic acid, dodecanoic acid, tetradecanoic acid, hexadecanoic acid, octadecanoic acid (i.e., stearic acid) and oleic acid; middle-chain fatty acid esters of polyhydric alcohols; lactic acid alkyl esters; dibasic acid alkyl esters; acylated amino acids; pyrrolidone; pyrrolidone derivatives; and combinations thereof.

Additional types of percutaneous absorption enhancers include, but are not limited to lactic acid, tartaric acid, 1,2,6-hexanetriol, benzyl alcohol, lanoline, potassium hydroxide (KOH), and tris(hydroxymethyl)aminomethane.

Specific examples of percutaneous absorption enhancers include, but are not limited to glycerol monooleate (GMO), sorbitan monolaurate (SML), sorbitan monooleate (SMO), laureth-4 (LTH), and combinations thereof.

In some cases, the matrix contains the percutaneous absorption enhancer in an amount ranging from 2% to 25% (w/w), such as from 5% to 20% (w/w), and including from 5% to 15% (w/w). In certain cases, the matrix contains the percutaneous absorption enhancer in an amount of about 5% (w/w), about 10% (w/w), about 15% (w/w), or about 20% (w/w).

In some embodiments, the matrix layer is insoluble in water. By insoluble in water is meant that the matrix layer may be immersed in water for a period of 1 day or longer, such as 1 week or longer, including 1 month or longer, and exhibit little if any dissolution, e.g., no observable dissolution.

Backing

As summarized above, transdermal compositions of interest may include a backing (i.e., support layer). The backing may be flexible to an extent that it can be brought into close contact with a desired topical location of a subject. The backing may be fabricated from a material that it does not absorb the active agent, and does

not allow the active agent to be released from the side of the support. The backing may include, but is not limited to, non-woven fabrics, woven fabrics, films (including sheets), porous bodies, foamed bodies, paper, composite materials obtained by laminating a film on a non-woven fabric or fabric, and combinations thereof.

5 Non-woven fabric may include, but is not limited to, the following: polyolefin resins such as polyethylene and polypropylene; polyester resins such as polyethylene terephthalate, polybutylene terephthalate and polyethylene naphthalate; rayon, polyamide, poly(ester ether), polyurethane, polyacrylic resins, polyvinyl alcohol, styrene-isoprene-styrene copolymers, and styrene-ethylene-
10 propylene-styrene copolymers; and combinations thereof. Fabrics may include, but are not limited to: cotton, rayon, polyacrylic resins, polyester resins, polyvinyl alcohol, and combinations thereof. Films may include, but are not limited to the following: polyolefin resins such as polyethylene and polypropylene; polyacrylic resins such as polymethyl methacrylate and polyethyl methacrylate; polyester resins such as
15 polyethylene terephthalate, polybutylene terephthalate and polyethylene naphthalate; and besides cellophane, polyvinyl alcohol, ethylene-vinyl alcohol copolymers, polyvinyl chloride, polystyrene, polyurethane, polyacrylonitrile, fluororesins, styrene-isoprene-styrene copolymers, styrene-butadiene rubber, polybutadiene, ethylene-vinyl acetate copolymers, polyamide, and polysulfone; and
20 combinations thereof. Papers may include, but are not limited to, impregnated paper, coated paper, wood free paper, Kraft paper, Japanese paper, glassine paper, synthetic paper, and combinations thereof. Composite materials may include, but are not limited to, composite materials obtained by laminating the above-described film on the above-described non-woven fabric or fabric.

25 The size of the backing may vary, and in some instances the backing is sized to cover the desired topical target site. In some embodiments, the backing has a length ranging from 2 to 100 cm, such as 4 to 60 cm and a width ranging from 2 to 100 cm, such as 4 to 60 cm.

In some embodiments, the backing layer is insoluble in water. By insoluble in
30 water is meant that the backing layer may be immersed in water for a period of 1 day or longer, such as 1 week or longer, including 1 month or longer, and exhibit little if any dissolution, e.g., no observable dissolution.

Release Liner

In some embodiments, a release liner is provided on the active agent layer (i.e., matrix), and specifically on a surface of the active agent layer that is distal (i.e. opposite) from the backing layer, if present. The release liner facilitates the protection of the active agent layer. The release liner may be prepared by treating one side of polyethylene-coated wood free paper, polyolefin-coated glassine paper, a polyethylene terephthalate (polyester) film, a polypropylene film, or the like with a silicone treatment.

Adhesive Overlay

Optionally, one or more adhesive overlays can be used to increase the adhesion of the composition when applied to the skin. Adhesive overlays can include a layer of adhesive present on a backing material, such as a porous, non-porous, occlusive, or breathable backing material. The dimensions of the adhesive overlay are chosen to provide the desired functionality, where in some instances the dimensions are chosen such that the adhesive overlay, when applied over the active agent formulation, extends some distance beyond one or more of the sides of the active agent formulation. In some instances, the area of the adhesive overlay exceeds the area of the active agent formulation by 5% or more, such as by 10% or more, including by 20% or more. During use, the adhesive overlay can be applied by the patients, by the care givers, or can be integrated in the kits.

METHODS OF USE

Methods of using the product transdermal compositions include administering an effective amount of the propynylaminoindan composition to a subject in order to treat the subject for a target condition of interest, e.g., as described in the Utility section below. By "treating" or "treatment" is meant at least a suppression or an amelioration of the symptoms associated with the condition afflicting the subject, where suppression and amelioration are used in a broad sense to refer to at least a

reduction in the magnitude of a parameter, e.g., symptom, associated with the condition being treated. As such, treatment also includes situations where the condition is completely inhibited, e.g., prevented from happening, or stopped, e.g., terminated, such that the subject no longer experiences the condition. As such,
5 treatment includes both preventing and managing a condition.

In practicing the methods, the transdermal compositions disclosed herein can be topically administered to a subject, i.e., the transdermal compositions may be administered to any convenient topical site (e.g., skin site). Topical sites of interest include both mucosal sites and keratinized skin sites, and therefore include, but are
10 not limited to: mouth, nose, eyes, rectum, vagina, arms, leg, torso, head, etc. The surface area that is covered by the topical composition following application is sufficient to provide for the desired amount of agent administration, and in some embodiments ranges from 1 to 200 cm², such as from 10 to 180 cm², and including from 100 to 150 cm², e.g., 140 cm².

15 The transdermal composition may be maintained at the topical site to which it has been applied for a desired amount of time, e.g., to deliver a desired amount of active agent delivery. In some instances, the period of time that the composition is maintained at the site of application is 24 hours or longer, such as 48 hours or longer, e.g., 72 hours or longer, such as 96 hours or longer.

20 In practicing the subject methods, a given dosage of the transdermal composition may be applied a single time or a plurality of times over a given time period, e.g., the course of the disease condition being treated, where the dosing schedule when a plurality of compositions are administered over a given time period may be daily, weekly, biweekly, monthly, etc.

25 The area of skin covered by the topical composition when applied may vary. In some instances, the area of skin covered by the topical composition upon application ranges from 1 to 200 cm², such as 10 to 180 cm² and including 100 to 150 cm².

30 After the transdermal active agent composition has been applied to the skin site for the desired amount of time (i.e., an amount of time sufficient to deliver a target dose of the active agent to the subject over a period of time), the composition may be removed from the skin site. A new transdermal composition may be applied at the same or at a different skin site. The new transdermal composition may be

applied to a different skin site to reduce the possible occurrence of skin irritation and/or skin sensitization at the prior site of application.

In certain embodiments, the subject methods include a diagnostic step. Individuals may be diagnosed as being in need of the subject methods using any
5 convenient protocol. In addition, individuals may be known to be in need of the subject methods, e.g., they are suffering from Parkinson's disease. Diagnosis or assessment of target condition can be performed using any convenient diagnostic protocol.

Methods of the invention may further include assessing the efficacy of the
10 treatment protocol that includes administration of the local anesthetic emulsion composition. Assessing the efficacy of treatment may be performed using any convenient protocol.

In some instances, transdermal compositions may be administered in conjunction with one or more additional therapies specific for the target condition of
15 interest. As such, the transdermal compositions may be used alone to treat the target disorder, or alternatively, as in the case of Parkinson's disease, for example, they may be used as an adjunct to the conventional L-DOPA treatments.

Transdermal compositions of the invention may be administered to a variety of different types of subjects. Subjects of interest include, but are not limited to:
20 mammals, both human and non-human, including the orders carnivore (e.g., dogs and cats), rodentia (e.g., mice, guinea pigs, and rats), lagomorpha (e.g. rabbits) and primates (e.g., humans, chimpanzees, and monkeys). In certain embodiments, the subjects, e.g., patients, are humans.

25 UTILITY

The transdermal compositions of the invention find use in any application where a subject would benefit from being transdermally administered a propynylaminoindan, such as rasagiline. Rasagiline and/or its salts find use in the
30 treatment of a variety of different disease conditions, such as but not limited to: Parkinson's disease, Alzheimer's Disease, memory disorders, stroke and other disorders, e.g., as described in U.S. Pat. Nos.: 5,387,612; 5,453,446; 5,457,133; 5,668,181; 5,576,353; 5,532,415; 5,599,991; 5,786,390; 5,519,061; 5,891,923; 5,744,500 and 6,316,504, the contents of which are hereby incorporated by

reference. By treatment is meant that at least an amelioration of the symptoms associated with the condition afflicting the subject is achieved, where amelioration is used in a broad sense to refer to at least a reduction in the magnitude of a parameter, e.g., symptom, associated with the condition being treated. As such, treatment also includes situations where the pathological condition, or at least symptoms associated therewith, are completely inhibited, e.g., prevented from happening, or stopped, e.g., terminated, such that the subject no longer suffers from the condition, or at least the symptoms that characterize the condition.

KITS

Kits for use in practicing certain methods described herein are also provided. In certain embodiments, the kits include one or more transdermal compositions as described above. In certain embodiments, the kits include an adhesive overlay as described above. In some embodiments, the kits include multilayers such as a layer containing drug and a layer that may or may not contain any drug and other excipients. In a given kit that includes two or more compositions, the compositions may be individually packaged or present within a common container.

In certain embodiments, the kits will further include instructions for practicing the subject methods or means for obtaining the same (e.g., a website URL directing the user to a webpage which provides the instructions), where these instructions may be printed on a substrate, where substrate may be one or more of: a package insert, the packaging, reagent containers and the like. In the subject kits, the one or more components are present in the same or different containers, as may be convenient or desirable.

The following examples are offered by way of illustration and not by way of limitation. Specifically, the following examples are of specific embodiments for carrying out the present invention. The examples are for illustrative purposes only, and are not intended to limit the scope of the present invention in any way.

EXAMPLES

I. Materials and Methods

5 A. Preparation of Active Agent Reservoir Layer

Formulations were prepared by mixing stock solutions of each of the mixture components in organic solvents (typically 30-60 wt% solid content in ethyl acetate, methanol and/or ethanol), followed by a mixing process. Once a homogeneous
10 mixture was formed, the solution was cast on a release liner (siliconized polyester sheet of 2-3 mils) and dried at 65° - 80°C for 10-90 minutes. The adhesive films were laminated to a PET backing.

15 B. Transdermal Flux Tests

Human cadaver skin was used and epidermal layers (stratum corneum and epidermis) were separated from the full-thickness skin as skin membrane. Samples were die-cut with an arch punch to a final diameter of about 2.0 cm². The release liner was removed and the system was placed on top of the epidermis/stratum
20 corneum with the drug adhesive layer facing the stratum corneum. Gentle pressure was applied to effect good contact between the adhesive layer and stratum corneum. The donor and receptor sides of the Franz cell were clamped together and the receptor solution containing a phosphate buffer at pH 6.5 was added to the Franz cell. The cells were kept at 33°C for the duration of the experiment. Samples of the
25 receptor solution were taken at regular intervals and the active agent concentration was measured by HPLC. The removed receptor solution was replaced with fresh solution to maintain the sink conditions. The flux was calculated from the slope of cumulative amounts of the drug in the receiver compartment versus time plot.

30 C. SPECIFIC EXAMPLES

C.1 FLUX OF RASAGILINE BASE IN ACRYLATE ADHESIVE: LOADING EFFECT

Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different rasagiline base loadings in Duro-tak[®] 87-4287 were

prepared with details shown in following table. The flux through human cadaver skin was measured and the results are graphically presented in FIG. 2. Significant rasagiline base loading effect was observed. There is also a burst flux at the beginning followed by significant decrease in flux. Since rasagiline is a potent drug with 1mg daily dosage, burst flux with high flux rate is not desirable.

Table 1

Sample	Adhesive	Drug loading
1	Duro-tak® 87-4287	5%
2	Duro-tak® 87-4287	10%
3	Duro-tak® 87-4287	15%

C.2 FLUX OF RASAGILINE BASE IN PIB ADHESIVE: LOADING EFFECT

Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different rasagiline base loadings in a PIB adhesive were prepared with details shown in following table. The flux through human cadaver skin was measured and the results are graphically presented in FIG. 3. The PIB adhesive is formulated with PIB Oppanol B10, Oppanol B30, and polybutylene H1900 with ratio of 6:6:1.

Table 2

Sample	Adhesive	Drug loading
1	PIB	1%
2	PIB	3%
3	PIB	5%

C.3 FLUX OF RASAGILINE BASE IN SILICONE

Using the general method described previously, transdermal systems containing rasagiline base in a silicone adhesive (Bio-PSA 7-4101) were prepared with details shown in following table. The flux through human cadaver skin was measured. The steady state flux was found to be around 0.1 µg/hr.cm². Bio-PSA 7-4101 is supplied by Dow Corning. It is amine-compatible pressure sensitive adhesive

with 65/35 resin to polymer ratio. It is supplied as a 60% solid content solution in heptane.

5 Table 3

Sample	Adhesive	excipient	Drug loading	Steady state flux (µg/hr.cm ²)
1	95% Bio-PSA 7-4101	none	5% rasagiline base	0.1
2	80% Bio-PSA 7-4101	15% silicone oil	5% rasagiline base	0.1

C.4 FLUX OF RASAGILINE MESYLATE IN ACRYLATE ADHESIVE: EUDRAGIT E100 LOADING EFFECT

10 Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different Eudragit E100 loadings in acrylate adhesive were prepared with details shown in the following table. The flux through human cadaver skin was measured and the results are graphically presented in FIG. 4. The data here illustrated the interaction between rasagiline mesylate and weak base Eudragit.

15 The use of Eudragit E100 plays significant role to increase flux across skin when rasagiline mesylate is used in the patch system.

Table 4

Sample	Adhesive	Excipient	Rasagiline mesylate loading
1	Duro-tak [®] 87-4287	0% E100	8%
2	Duro-tak [®] 87-4287	3% E100	8%
3	Duro-tak [®] 87-4287	5% E100	8%
4	Duro-tak [®] 87-4287	8% E100	8%

20

C.5 FLUX OF RASAGILINE MESYLATE IN ACRYLATE ADHESIVE: ADHESIVE EFFECT

 Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different acrylate adhesive was prepared with details shown in the following table. The flux through human cadaver skin was measured and the

25 results are graphically presented in FIG. 5. One major difference between these 3 acrylate adhesives is the content of COOH functionality. Duro-tak[®] 87-4287 contains no COOH groups while Duro-tak[®] 87-2100 and Duro-tak[®] 87-2852 contain different amounts of COOH groups. The data here illustrated the interaction between

rasagiline mesylate, Eudragit E100, and COOH groups in adhesive. For the system with adhesive without COOH group, there is also a burst delivery at the beginning although it is not as significant as the system containing rasagiline base. This burst delivery can be significantly reduced with using adhesive containing COOH groups.

- 5 Sample #3 has the highest COOH concentration and presents the flattest delivery. A close to zero order delivery profile is often desirable in controlled delivery.

Table 5 (#12)

Sample	Adhesive	Excipient	Rasagiline mesylate loading
1	Duro-tak [®] 87-4287	4% E100	8%
2	Duro-tak [®] 87-2100	4% E100	8%
3	Duro-tak [®] 87-2852	4% E100	8%

10

C.6 FLUX IN ACRYLATE ADHESIVE: ADHESIVE EFFECT

- 15 Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different acrylate adhesive was prepared with details shown in the following table. The flux through human cadaver skin was measured and the results are graphically presented in FIG. 6. The data here illustrated the interaction between rasagiline mesylate, Eudragit E100, and COOH groups in adhesive.

20

Table 6

Sample	Adhesive	Excipient	Drug loading
1	Gelva 2495	4% E100	10% rasagiline mesylate
2	Gelva 2999	4% E100	10% rasagiline mesylate
3	Duro-tak [®] 87-2852	4% E100	10% rasagiline mesylate
4	Duro-tak [®] 87-2852	none	10% rasagiline base

C.7 FLUX IN ACRYLATE ADHESIVE: MULTI-LAYER DESIGN

- 25 Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different acrylate adhesives and different design was prepared with details shown in the following table. The flux through human cadaver skin was

measured and the results are graphically presented in FIG. 7. Both rasagiline mesylate and E100 were loaded in drug layer. The use of adhesive layer can serve the purpose to control skin adhesion.

5 Table 7

Sample	Formulation			Rasagiline mesylate loading
	Drug layer	Adhesive layer	Excipient	
1	Duro-tak [®] 87-2100	none	8% E100	14%
2	Duro-tak [®] 87-2100	Gelva 2999	8% E100	14%
3	Duro-tak [®] 87-2852	Gelva 2999	8% E100	14%
4	Duro-tak [®] 87-2852 (50%) Gelva 2999 (50%)	none	6% E100	10%

C.8 FLUX IN ACRYLATE ADHESIVE: ADHESIVE AND EXCIPIENT EFFECT

Using the general method described previously, a series of transdermal systems containing different acrylate adhesive and different basic excipients was prepared with details shown in the following table. The flux through human cadaver skin was measured and the results are graphically presented in FIG. 8. The data here showed that Eudragit E100 can be replaced with other weak bases with similar properties.

15 Table 8

Sample	Adhesive	Excipient	Drug loading
1	Duro-tak [®] 87-2100	6% E100	10% rasagiline mesylate
2	Duro-tak [®] 87-2196	6% E100	10% rasagiline mesylate
3	Duro-tak [®] 87-2852	6% E100	10% rasagiline mesylate
4	Duro-tak [®] 87-2196	4.4% triethanol amine	10% rasagiline mesylate
5	Gelva 2999	4.4% triethanol amine	10% rasagiline mesylate

Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it is readily apparent to those of ordinary skill in the art in light of the teachings of this invention that certain changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

Accordingly, the preceding merely illustrates the principles of the invention. It will be appreciated that those skilled in the art will be able to devise various

arrangements which, although not explicitly described or shown herein, embody the principles of the invention and are included within its spirit and scope. Furthermore, all examples and conditional language recited herein are principally intended to aid the reader in understanding the principles of the invention and the concepts

5 contributed by the inventors to furthering the art, and are to be construed as being without limitation to such specifically recited examples and conditions. Moreover, all statements herein reciting principles, aspects, and embodiments of the invention as well as specific examples thereof, are intended to encompass both structural and functional equivalents thereof. Additionally, it is intended that such equivalents

10 include both currently known equivalents and equivalents developed in the future, i.e., any elements developed that perform the same function, regardless of structure. The scope of the present invention, therefore, is not intended to be limited to the exemplary embodiments shown and described herein. Rather, the scope and spirit of present invention is embodied by the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A transdermal composition, the composition comprising:
a matrix comprising:
5 a propynylaminoindan; and
a pressure sensitive adhesive comprising a carboxylated polymer; and
a backing.
2. The transdermal composition according to Claim 1, wherein the
10 propynylaminoindan is N-propargyl-1-aminoindan.
3. The transdermal composition according to Claim 5, wherein the pressure
sensitive adhesive has a composition that is substantially the same as DuroTak® 87-
2852 pressure sensitive adhesive.
- 15 4. The transdermal composition according to Claim 1, wherein the matrix further
comprises a weak base.
5. The transdermal composition according to Claim 4, wherein the weak base is
20 a cationic acrylic copolymer.
6. The transdermal composition according to Claim 5, wherein the aminated
methacrylate copolymer is a copolymer of diethylaminoethyl methacrylate, butyl
methacrylate and methyl methacrylate.
- 25 7. The transdermal composition according to Claim 6, wherein aminated
methacrylate copolymer is substantially the same as Eudragit® E100 aminated
methacrylate copolymer.
- 30 8. The transdermal composition according to Claim 1, wherein the matrix
consists of:
(a) R(+)-N-propargyl-1-aminoindan free base and DuroTak® 87-2852
pressure sensitive adhesive; or

(b) R(+)-N-propargyl-1-aminoindan mesylate, Eudragit® E100 aminated methacrylate copolymer and DuroTak® 87-2852 pressure sensitive adhesive.

9. The transdermal composition according to any of Claims 1 to 8, wherein the
5 matrix comprises an enhancer.

10. The transdermal composition according to any of Claims 1 - 9, wherein the
transdermal composition exhibits a constant flux of the propynylaminoindan over an
extended period of time.

10

11. A method comprising:

applying to a skin surface of a subject a transdermal composition according to
any of Claims 1 to 10 in a manner sufficient to achieve a constant flux of the
propynylaminoindan over an extended period of time.

15

12. The method according to Claim 11, wherein the extended period of time is 72
hours or longer.

13. A kit comprising:

20 two or more transdermal compositions according to any of Claims 1 to 10.

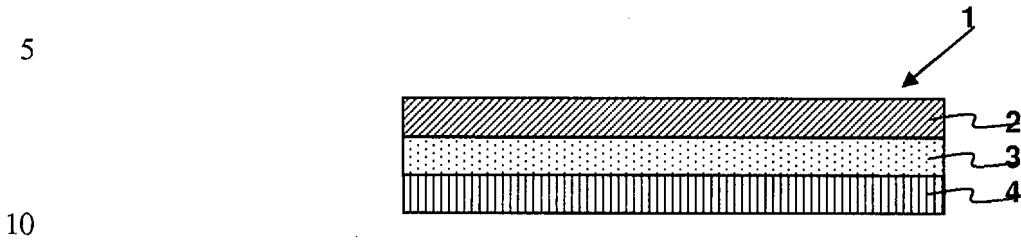


FIG. 1

15

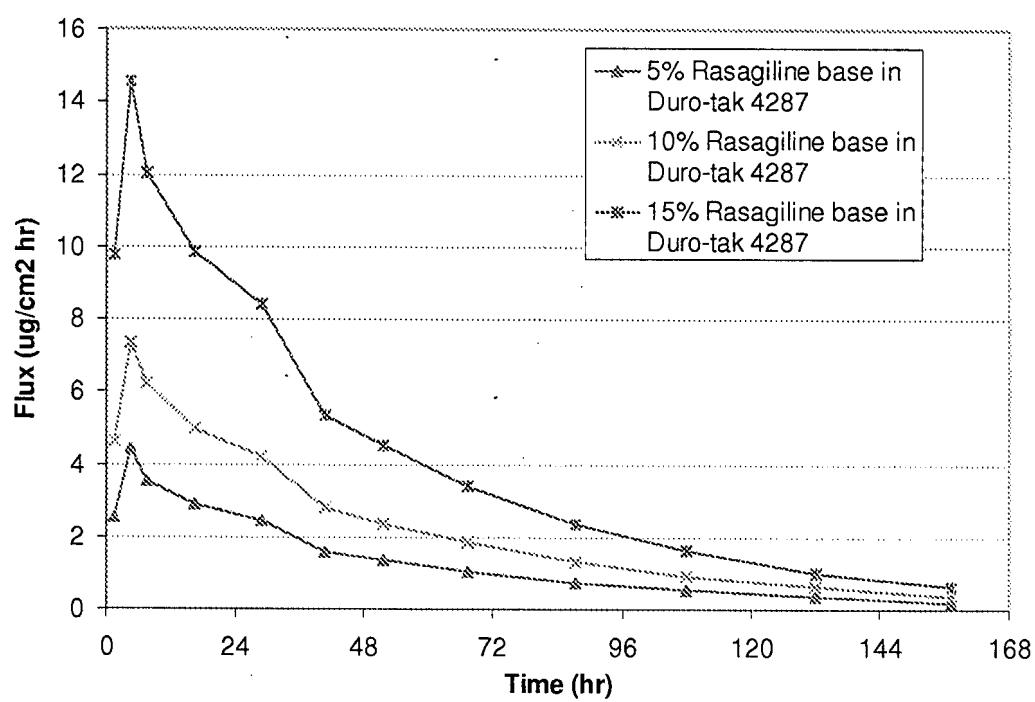


FIG. 2

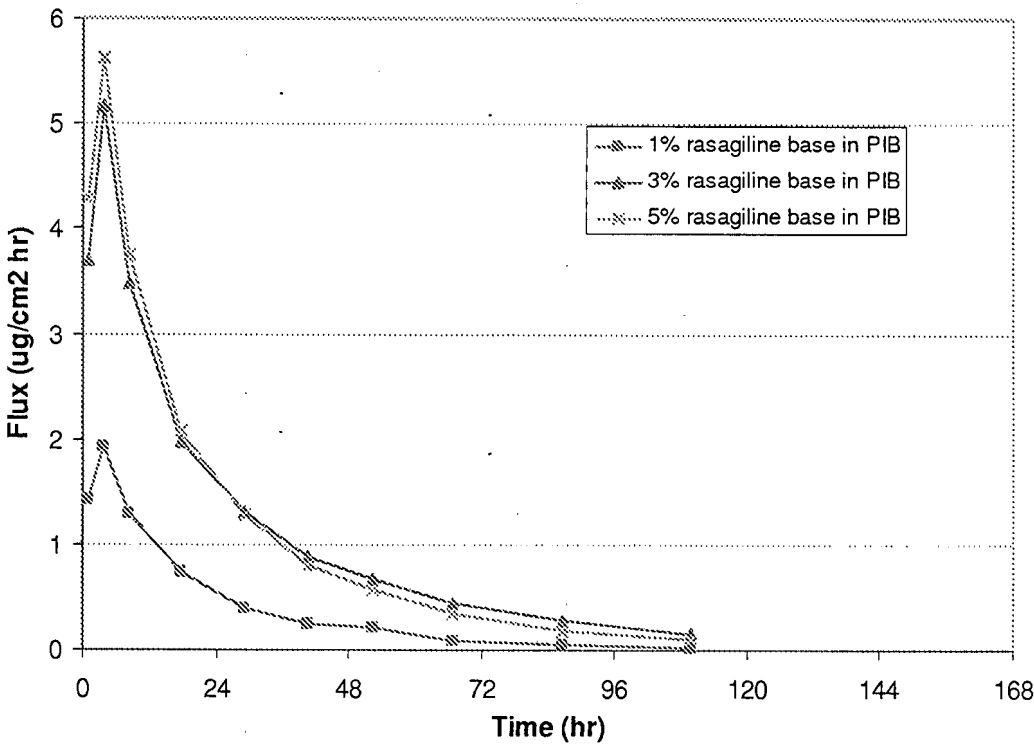


FIG. 3

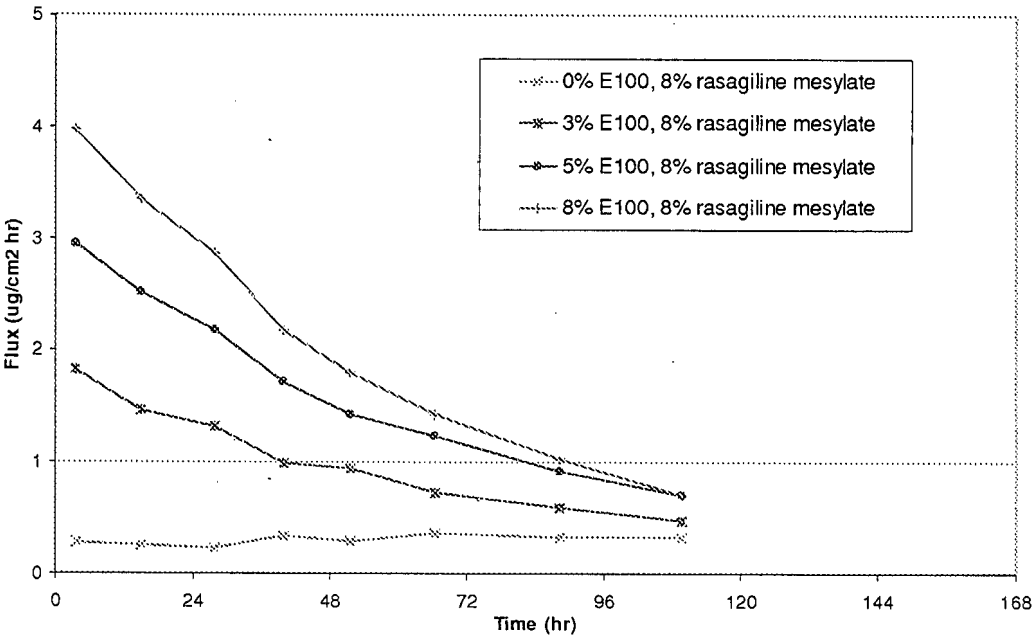


FIG. 4

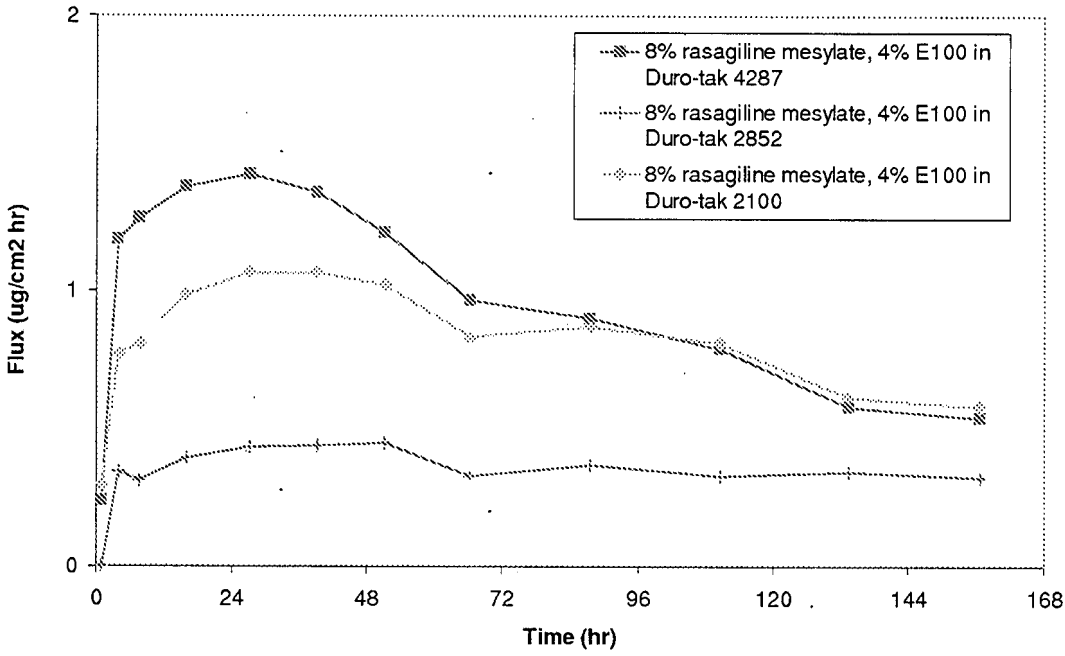


FIG. 5

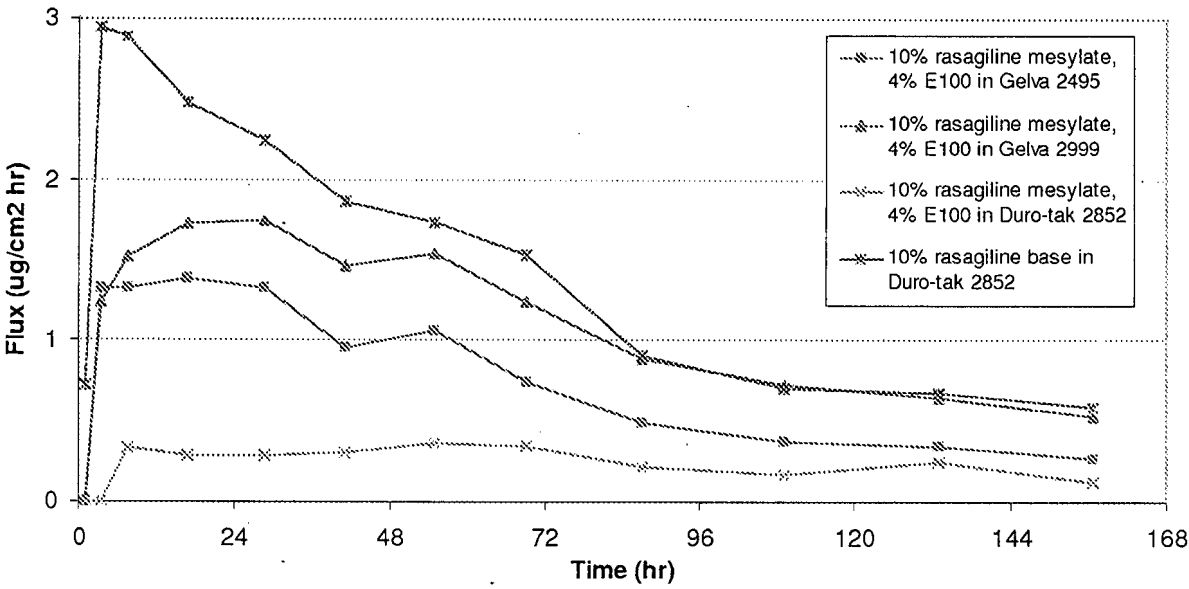


FIG. 6

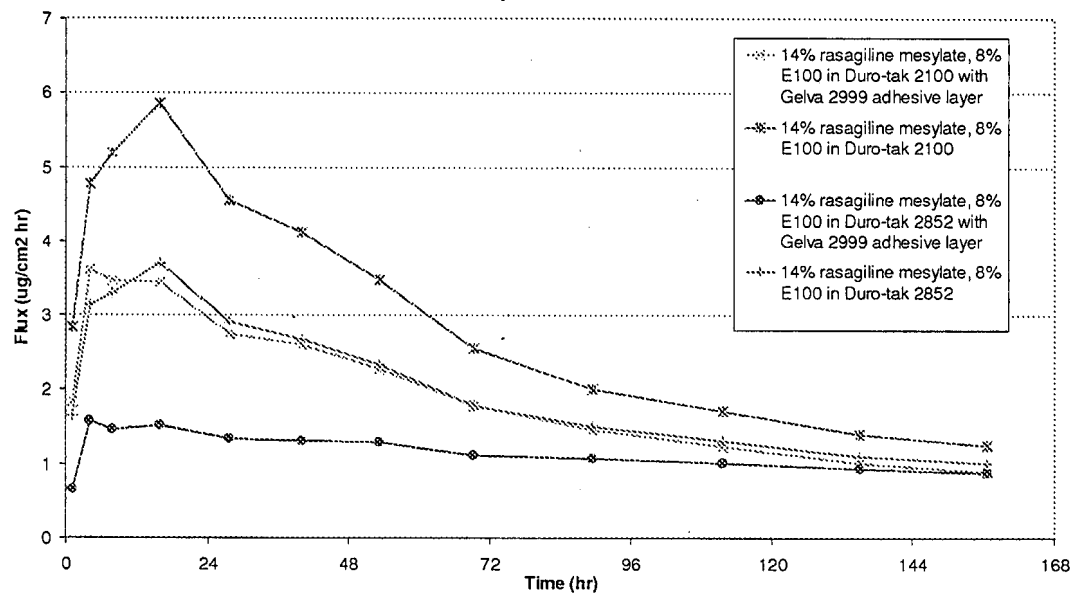


FIG. 7

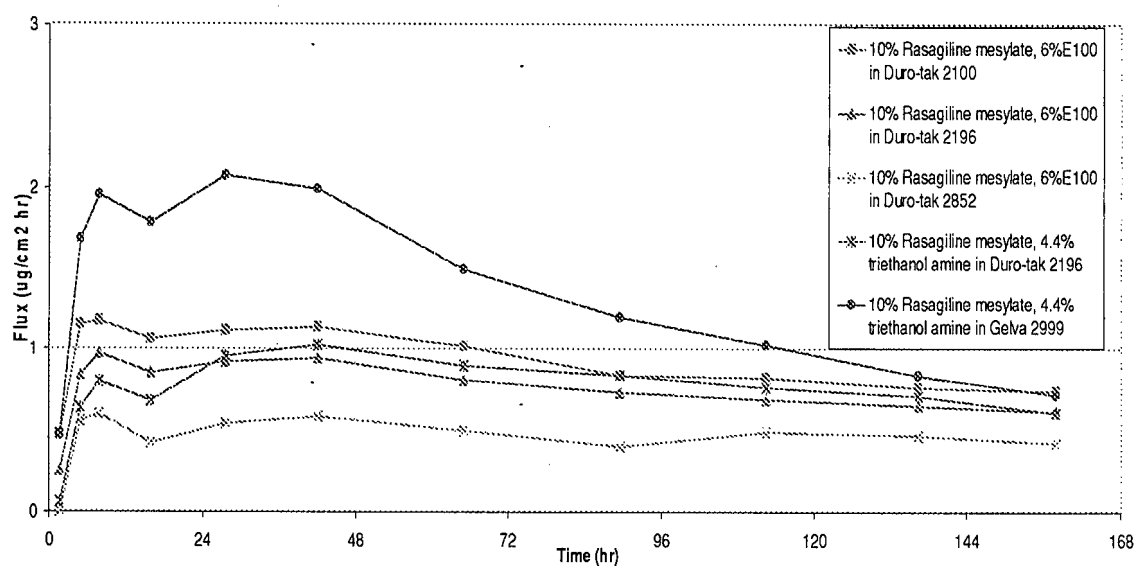


FIG. 8

COMPOSICIONES TRANSDÉRMICAS DE PROPINILAMINOINDANReferencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Conforme al 35 U.S.C. § 119 (e), esta solicitud
reivindica prioridad de las fechas de presentación de: la
Solicitud de Patente Provisional estadounidense N° de serie
61/330,018 presentada el 30 de abril de 2010; cuya
descripción se incorpora a la presente mediante esta
10 referencia.

Introducción

Las monoamino oxidasas (MAO) son enzimas que catalizan
15 la oxidación de monoaminas, tales como neurotransmisores
monoaminérgicos, que incluyen dopamina. Dado que la función
que cumplen las MAO en la inactivación de neurotransmisores,
se cree que la disfunción de MAO (por ej., mucha o poca
actividad de MAO) es la responsable de una cantidad de
20 trastornos neurológicos. Por ejemplo, los niveles
inusualmente altos o bajos de las MAO en el cuerpo se han
asociado a depresión, esquizofrenia, abuso de sustancias,
trastorno por déficit de atención, migrañas y madurez sexual
irregular.

Existen dos tipos principales de MAO, MAO tipo A (MAO-A) y MAO tipo B (MAO-B). El MAO-B es más dominante en el cerebro donde es responsable de la descomposición de dopamina luego de su liberación en la sinapsis. La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la muerte de células que usan dopamina para transmitir sus señales, lo que da como resultado una reducción en la fuerza de la señal sináptica global y un aumento en los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson.

10

La rasagilina (esto es., (R)-N-(prop-2-inil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina o R(+)-N-propargil-1-aminoindan (nombre comercial Azilect®)) es un inhibidor irreversible de la monoamino oxidasa (MAO) y es selectiva para MAO tipo B más que para MAO tipo A. Por medio de la inhibición de la descomposición de dopamina en la sinapsis, la rasagilina permite que las neuronas de señalización reabsorban más dopamina liberada para volver a usarla luego, lo que compensará las cantidades reducidas de dopamina producidas.

20

Existe una necesidad constante de administrar agentes fisiológicamente activos, tales como agentes antiparkinsonianos (por ej., rasagilina) en el cuerpo humano. La administración oral es el método usado más comúnmente dado que es relativamente simple. Sin embargo, la vía de

25

administración oral se ve a menudo complicada por irritación gastrointestinal y metabolismo de fármacos en el hígado. La administración a través de la piel humana (administración transdérmica de fármacos) es una vía alternativa a la

5 administración oral y puede proporcionar algunas ventajas tal como evitar el metabolismo de primera pasada, administración controlada, régimen de dosificación más simple y mejor cumplimiento del paciente. Una de las mayores desventajas de la vía transdérmica es la limitación en la cantidad de

10 fármaco que se puede transportar a través de la piel. Para poder aumentar la cantidad de fármaco para que pase a través de la piel, las moléculas de fármacos en forma de base libre se usan típicamente en la vía transdérmica. El fármaco en forma de base libre normalmente no es tan estable como el

15 fármaco en forma de sal. Por lo tanto, la estabilidad del fármaco por lo general es una preocupación. Otro enfoque para aumentar la penetración en la piel es usar potenciadores químicos en la formulación. Mientras la administración a través de la piel puede verse aumentada a menudo con el uso

20 de potenciadores, por lo general inducen una mayor irritación de la piel.

Existen ventajas para administrar rasagilina usando la vía transdérmica. La rasagilina tiene una potencia

25 relativamente alta y una corta semivida. La administración

oral puede dar como resultado un perfil plasmático tipo pico y valle. La administración oral es a menudo difícil para los Parkinsonianos. La administración transdérmica de rasagilina puede proporcionar una absorción moderada y puede evitar o
5 reducir una reacción adversa asociada a la administración oral, y la frecuencia de dosificación se puede reducir de 1 vez por día a cada 3 días o hasta semanalmente.

Breve descripción de la invención

10

Se proporcionan composiciones transdérmicas de propinilaminoindan (por ej., rasagilina). Los aspectos de las composiciones transdérmicas incluyen una matriz de propinilaminoindan en un adhesivo sensible a la presión que
15 comprende un polímero carboxilado. En algunos casos, la matriz incluye adicionalmente un copolímero acrílico catiónico. También se proporcionan métodos para usar las composiciones transdérmicas y kits que contienen las composiciones transdérmicas.

20

Las modalidades de la invención proporcionan parches transdérmicos de rasagilina que muestran propiedades deseables de administración del agente activo. Tal como se conoce en la técnica, la rasagilina debe penetrar la piel en
25 forma de base libre para poder administrar una dosis

terapéuticamente eficaz por un período de tiempo constante, tal como hasta 7 días. La base libre de rasagilina no es estable a temperatura ambiente y puede degradarse rápidamente durante su almacenamiento a temperatura ambiente. Por lo tanto, el uso de la base libre de rasagilina en una formulación transdérmica no es una opción viable. Para tratar este tema de degradación, se debería usar la rasagilina en forma de sal, tal como mesilato de rasagilina, en formulaciones transdérmicas dado que las sales de rasagilina típicamente tienen mayores puntos de fusión y son más estables. Sin embargo, un fármaco en forma de sal tiene una baja tasa de penetración en la piel.

Las modalidades de la invención incluyen formulaciones transdérmicas que incluyen una base débil, tal como un Eudragit o dimetil triamina para facilitar la conversión de la sal de rasagilina en base. Para equilibrar adicionalmente la conversión de sal en base, por ej., para evitar la administración de corta duración, las modalidades de la invención emplean adhesivos sensibles a presión que contienen funcionalidad carboxilada. En determinadas modalidades de la invención, la interacción entre el material de base débil, el fármaco y los grupos carboxilados en el adhesivo sensible a la presión proporciona una administración optimizada de rasagilina en la piel, por ej., tal como se describe en más detalle a continuación.

Los aspectos de la invención incluyen una composición transdérmica que incluye: una matriz que contiene un propinilaminoindan; y un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero carboxilado; y un respaldo. En algunos
5 casos, el propinilaminoindan es N-propargil-1-aminoindan, que puede estar presente como una base libre o como una sal. En algunos casos, el polímero carboxilado es un polímero carboxilado acrílico, tal como un adhesivo sensible a la presión, tiene una composición que es sustancialmente igual
10 al adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852 o es el adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852. En algunos casos, la matriz comprende adicionalmente una base débil, tal como un copolímero acrílico catiónico, por ej., un copolímero de metacrilato aminado tal como un copolímero de metacrilato
15 de dietilaminoetilo, metacrilato de butilo, metacrilato de metilo. En algunos casos, el copolímero metacrilato aminado es sustancialmente igual a o es el copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100. En algunos casos, la base débil es trietanolamina. En algunos casos, la matriz consiste en la
20 base libre de R(+)-N-propargil-1-aminoindan y el adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852. En algunos casos, la matriz consiste en el mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindan, copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100 y el adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852. Cuando
25 así se desee, la matriz comprende un potenciador. En algunos

casos, la composición transdérmica muestra un flujo constante del propinilaminoindan por un período de tiempo prolongado. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente un papel antiadherente.

5

Los aspectos de interés incluyen adicionalmente métodos que comprenden: aplicar a la superficie de la piel de un sujeto una composición transdérmica, por ej., tal como se describe anteriormente, en una forma capaz de alcanzar un
10 flujo constante del propinilaminoindan por un período de tiempo prolongado, tal como 72 horas o más.

Los aspectos de la invención incluyen adicionalmente kits que comprenden dos o más composiciones transdérmicas,
15 por ej., tal como se describe anteriormente.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista transversal de una
20 modalidad de la formulación del agente activo transdérmico descrito en la presente.

Las Figuras 2 a 8 muestran gráficos de flujo como una función de tiempo (punto medio entre los dos puntos de tiempo
25 de muestra) para distintas formulaciones.

Descripción Detallada

Se proporcionan composiciones transdérmicas de propinilaminoindan (por ej., rasagilina). Los aspectos de las composiciones transdérmicas incluyen una matriz de propinilaminoindan en un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero carboxilado. En algunos casos, la matriz incluye adicionalmente un copolímero acrílico catiónico. También se proporcionan métodos para usar las composiciones transdérmicas y kits que contienen las composiciones transdérmicas.

Antes de describir la presente invención en más detalle, se deberá entender que esta invención no está limitada a las modalidades particulares descritas, ya que estas pueden evidentemente variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente tiene el fin de describir solamente modalidades particulares y no pretende ser limitativas ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

Mientras que se proporciona un intervalo de valores, se deberá entender que cada valor intermedio hasta la décima de la unidad de menor límite salvo que el contexto claramente establezca lo contrario, entre el límite superior e inferior

de ese intervalo y cualquier otro valor intermedio o establecido en ese intervalo establecido, está comprendido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos
5 independientemente en los intervalos más pequeños y también están comprendidos dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyan cualesquiera o ambos
10 límites incluidos también se incluyen en la invención.

Se presentan en la presente determinados intervalos con valores numéricos precedidos por el término "alrededor de". El término "alrededor de" se usa en la presente para
15 proporcionar soporte literal al número exacto que precede, así como un número cercano a o aproximado al número que el término precede. Al determinar si un número es cercano a o aproximado de un número enumerado específicamente, el número cercano o aproximado puede ser un número que el contexto en
20 el que se presente, proporciona el equivalente sustancial del número enumerado específicamente.

A menos que se indique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el
25 mismo significado que entiende normalmente un experto en la

técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien en la práctica o prueba de la presente invención también se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente, a continuación se describen ejemplos ilustrativos y representativos de métodos y materiales.

Todas las publicaciones y patentes enumeradas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente mediante esta referencia como si cada publicación o patente individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse mediante referencia y se incorporan a la presente mediante esta referencia para describir métodos y/o materiales a los cuales se refieren las publicaciones. La enumeración de cualquier publicación para su descripción previa a la fecha de presentación no se entenderá como una admisión de que la presente invención no anticipa dicha publicación en virtud de la invención previa. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser distintas de las fechas de publicación reales, las cuales puede ser necesario que se confirmen de manera independiente.

Se observa que tal como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la", incluyen los referentes plurales salvo que se

exprese de otra forma en el contexto. Además se observa que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esto pretende servir como base
5 antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva tal como "solamente", "únicamente" y similares con relación a la enumeración de los elementos de las reivindicaciones o el uso de una limitación "negativa".

10 Tal como resultará evidente para un experto en la técnica al leer esta descripción, cada una de las modalidades individuales descritas e ilustradas tienen componentes y rasgos específicos que se pueden separar fácilmente de o combinarse con los rasgos de otras modalidades sin separarse del alcance o espíritu de la presente invención. Cualquier
15 método enumerado se llevará a cabo en el orden de eventos enumerados o en cualquier otro orden que sea posible lógicamente.

20 Al describir adicionalmente diversas modalidades de la invención, los aspectos de las composiciones transdérmicas se revisan primero en más detalle, seguido de una descripción detallada de las modalidades para usar sistemas de administración transdérmica y una revisión de los kits que incluyen los sistemas de administración transdérmica.

25

Composiciones transdérmicas de propinilaminoindan

Tal como se resume anteriormente, se proporcionan composiciones transdérmicas de propinilaminoindan. Las composiciones transdérmicas de la invención son formulaciones configuradas para administrar transdérmicamente un agente activo, específicamente un propinilaminoindan, a un sujeto cuando se aplica tópicamente a una superficie de la piel de un sujeto. Las composiciones de la invención incluyen una capa de agente activo de propinilaminoindan, donde la capa de agente activo de propinilaminoindan se formula para proporcionar una administración de varios días de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo de propinilaminoindan a un sujeto cuando la composición se aplica tópicamente a dicho sujeto. La administración de varios días se refiere a que la capa se formula para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto cuando la composición se aplica a un sitio de la piel de un sujeto durante un período de tiempo de 1 día o más, tal como 2 días o más, por ej., 3 días o más, tal como 5 días o más, incluidos 7 días o más, tal como 10 días o más. Cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a que las composiciones, cuando se aplican a un sitio de la piel de un sujeto durante su período de tiempo de aplicación deseado, por ej., dentro de los 7 días después de la aplicación, proporciona una

cantidad sistémica de propinilaminoindan que proporciona una actividad terapéutica deseada. En algunas modalidades, las composiciones proporcionan la administración de una dosificación diaria del agente activo que es 0.5 mg/día o más en un período de tiempo de una semana (esto es, 7 días o 168 horas), que incluyen 1.0 mg/día o más en un período de una semana, tal como 10 mg/día o más en un período de una semana.

Las composiciones transdérmicas de acuerdo con determinadas modalidades de la invención muestran un flujo sustancialmente constante del agente activo de propinilaminoindan por un período de tiempo prolongado. Flujo sustancialmente constante se refiere a que la magnitud de cualquier variación en el flujo en un período de tiempo prolongado es una variación del flujo del 100% o menos, tal como una variación de flujo del 80% o menos e incluye una variación de flujo del 50% o menos, por ej., una variación de flujo del 40% o menos, una variación de flujo del 30% o menos, tal como una variación de flujo del 25% o menos, tal como una variación de flujo del 20% o menos, que incluye una variación de flujo del 15% o menos, por ej., una variación de flujo del 10% o menos. El período de tiempo prolongado en el que se observa el flujo sustancialmente constante puede variar y en algunos casos es de 24 horas o más, tal como 48 horas o más, que incluye 72 horas o más, por ej., 96 horas o

más. Mientras que el flujo real puede variar, en algunos casos (por ej., como se determina usando el ensayo de penetración en la piel descrito en la Sección Experimental a continuación) las composiciones proporcionan las tasas de penetración en la piel de 0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ o más, tal como 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ o más, que incluye 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ o más. En algunos casos, las formulaciones de la invención muestran una administración de corta duración sustancialmente reducida del agente inmediatamente después de la aplicación de la formulación a la piel, por ej., en comparación con una formulación de control en la que el adhesivo sensible a la presión no incluye una funcionalidad carboxilada (tal como adhesivos sensibles a presión empleados en la Sección Experimental a continuación). Administración de corta duración sustancialmente reducida se refiere a una reducción de 10% o más, tal como 20% o más, por ej., 25% o más, 33% o más, 40% o más, 50% o más, que incluye 66% o más, 75% o más, que incluye 90% o más. En algunos casos, las formulaciones están configuradas para proporcionar una administración sustancialmente de orden cero del agente activo.

El tamaño (esto es, área) de las composiciones transdérmicas puede variar. En determinadas modalidades, el tamaño de la composición se elige según la tasa de flujo transdérmico deseada del agente activo y la dosificación

diana. Por ejemplo, si el flujo transdérmico es 3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ y la dosificación diana es 5 mg/día, entonces la composición transdérmica se elige con un área de alrededor 43 cm^2 . O, por ejemplo, si el flujo transdérmico es 3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ y la dosificación diana es 10 mg/día, entonces el parche transdérmico se elige con un área de alrededor 87 cm^2 . En determinadas modalidades, las composiciones tienen dimensiones elegidas para cubrir un área de la piel al aplicarse a un sitio de la piel que varía entre 10 y 200, tal como 20 y 150, incluyendo 40 y 140 cm^2 .

La capa de agente activo de propinilaminoindan de las composiciones puede variar en espesor. En algunos casos, el espesor de la capa de agente activo (esto es, matriz) varía entre 25 y 250, tal como 50 y 200, incluyendo 100 y 150 micrómetros de espesor.

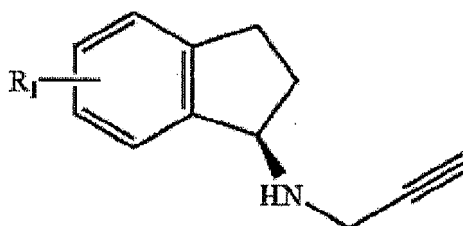
En algunas modalidades, las composiciones de la invención incluyen una capa de agente activo de propinilaminoindan, una capa de respaldo y un papel antiadherente. Por ejemplo, la FIG. 1, una composición 1 de acuerdo con una modalidad de la invención, donde la composición 1 incluye una capa de respaldo 2, una capa de agente activo de propinilaminoindan 3 (esto es, matriz) y un

papel antiadherente 4. Cada una de estas capas se describe a continuación en más detalle.

Matriz

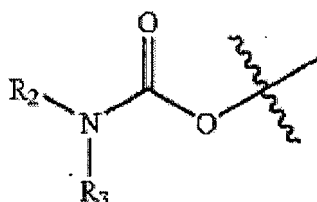
5

Tal como se analizó anteriormente, las composiciones transdérmicas de la invención incluyen una matriz que contiene un agente activo presente en una superficie de un respaldo. Las capas de la matriz de interés incluyen una cantidad de agente activo de propinilaminoindan presente en un adhesivo sensible a la presión. Los propinilaminoindanos de interés incluyen compuestos que se describen en la fórmula:



15

donde R_1 es H , $-OR_2$, o



donde R_2 es alquilo C_1-C_4 , y R_3 es H o alquilo C_1-C_4 . En algunos casos, el propinilaminoindan es N-propargil-1-aminoindan (esto es, rasagilina).

5 El agente activo de propinilaminoindan puede estar presente en la matriz como base libre o sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de mesilato, maleato, fumarato, tartrato, clorhidrato, bromhidrato, esilato, p-toluenosulfonato, benzoato, acetato,
10 fosfato y sulfato. Además, el propinilaminoindan puede estar presente como una mezcla racémica o como un enantiómero puro, tal como el enantiómero R o L del agente activo.

En algunos casos, el propinilaminoindan en la matriz es
15 solamente la base libre de R(+)-N-propargil-1-aminoindan. En algunos casos, el propinilaminoindan es solamente el mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindan.

La cantidad de propinilaminoindan presente en la matriz
20 puede variar. En algunos casos, la cantidad de propinilaminoindan puede variar de 5 mg a 50 mg, tal como de 10 mg a 40 mg e incluye 15 mg a 30 mg.

Tal como se analizó anteriormente, la matriz incluye un
25 adhesivo sensible a la presión. Los términos "adhesivo

sensible a la presión", "autoadhesivo" y "autoadherente" se refieren a un adhesivo que forma una unión cuando se aplica presión para adherir el adhesivo a una superficie. En algunos casos, el adhesivo es uno en el que no se necesita un
5 solvente, agua ni calor para activar el adhesivo. Para adhesivos sensibles a la presión, el grado de la resistencia de la unión es proporcional a la cantidad de presión usada para aplicar el adhesivo a la superficie.

10 Los adhesivos sensibles a la presión de interés incluyen, de modo no taxativo, polímeros carboxilados, tales como copolímeros de acrilato carboxilado. Los copolímeros de acrilato de interés incluyen copolímeros de diversos monómeros que pueden ser monómeros "blandos", monómeros
15 "duros" y opcionalmente monómeros "funcionales". También son de interés mezclas que incluyen dichos copolímeros. Los copolímeros de acrilato pueden constar de un copolímero que incluye un bipolímero (esto es, realizado con dos monómeros), un terpolímero (esto es, realizado con tres monómeros), o un
20 tetrapolímero (esto es, realizado con cuatro monómeros), o copolímeros realizados con cantidades aun mayores de monómeros. Los copolímeros de acrilato pueden incluir polímeros reticulados y no reticulados. Los polímeros pueden estar reticulados por métodos conocidos para proporcionar los
25 polímeros deseados.

Los monómeros a partir de los cuales se producen los copolímeros de acrilato incluyen al menos dos o más ejemplos de componentes seleccionados del grupo que incluye ácidos acrílicos, acrilatos de alquilo, metacrilatos, monómeros secundarios copolimerizables o monómeros con grupos funcionales. Los monómeros (monómeros "blandos" y "duros") de interés incluyen, de modo no taxativo, acrilato de metoxietilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilato de acrilonitrilo, acrilato de metoxietilo, acrilato de metoxietilo y similares. Ejemplos adicionales de monómeros adhesivos acrílicos se describen en Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª Ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989).

Son de interés copolímeros de acrilato que incluyen residuos monoméricos funcionales polares. Son de interés específico residuos monoméricos que proporcionan grupos funcionales -COOH. Los monómeros de ácido carboxílico útiles

para proporcionar el grupo funcional -COOH pueden contener de alrededor de 3 a alrededor de 6 átomos de carbono e incluyen, entre otros, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico y similares. El ácido acrílico, ácido metacrílico y mezclas de los mismos se emplean en ácidos de determinadas modalidades. El o los monómeros funcionales están presentes en determinadas modalidades de los copolímeros en una cantidad de 2% en peso o más, tal como entre 3 y 10 % en peso.

10

En algunas modalidades, el adhesivo puede tener una composición que es o es sustancialmente, la composición de DuroTak® 87-2852 (Henkel, Bridgewater, NJ). El término "sustancialmente igual" tal como se usa en la presente se refiere a una composición que es un copolímero de acetato de vinilo y acrilato en una solución de solvente orgánico y proporciona la funcionalidad tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, el adhesivo acrílico sensible a la presión es DuroTak® 87-2852.

15
20

En algunos casos, el adhesivo sensible a la presión puede conformar entre 50 y 95, tal como entre 60 y 90 e incluye entre 65 y 85 % en peso de la matriz.

Cuando el propinilaminoindan está presente como una base libre, la matriz puede consistir en el agente activo y el adhesivo sensible a la presión, tal como adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852.

5

En algunos casos, por ej., cuando el propinilaminoindan está presente como una sal, la matriz puede incluir adicionalmente una base débil, tal como un copolímero acrílico catiónico. Los copolímeros acrílicos catiónicos de
10 interés son polímeros de dos o más residuos monoméricos diferentes, donde al menos uno de los residuos es un residuo acrílico, por ej., un acrilato o un metacrilato, y al menos uno de los residuos incluye un grupo pendiente catiónico, por ej., un grupo pendiente amino, donde estos rasgos se pueden
15 incluir en los mismos o diferentes residuos monoméricos que conforman al copolímero. Cuando así se desee, el copolímero acrílico catiónico puede ser un copolímero de metacrilato aminado. El copolímero de metacrilato aminado puede ser un copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, metacrilato de
20 butilo y metacrilato de metilo. Son de interés los copolímeros de metacrilato aminados que son sustancialmente iguales al copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100. Tal como se usa en la presente, el término sustancialmente igual se refiere a que el copolímero de metacrilato aminado
25 tiene el mismo impacto funcional sobre la composición que el

copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100. En algunos casos, el copolímero metacrilato aminado es el copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100. Si estuviera presente, la cantidad de copolímero de acrílico catiónico puede estar
5 presente en una cantidad que varía entre 1 y 15, tal como 2 y 10 e incluye 4 y 8 % en peso de la matriz. También son de interés como bases débiles agentes tales como trietanolamina. Si estuviera presente, la cantidad de trietanolamina puede estar presente en una cantidad que varía entre 1 y 15, tal
10 como 2 y 10 e incluye 4 y 8 % en peso de la matriz.

La matriz tal como se describe en la presente puede contener un potenciador de absorción percutánea. El potenciador de absorción percutánea puede facilitar la
15 absorción del agente activo mediante la piel de un sujeto. El potenciador de absorción percutánea puede también hacer referencia a un potenciador de penetración percutánea dado que puede facilitar no solo la absorción percutánea del agente activo, pero también la penetración percutánea del
20 agente activo a través de la piel del sujeto.

El potenciador de absorción percutánea puede incluir, de modo no taxativo los siguientes: alcoholes alifáticos, tales como de modo no taxativo, mayores alcoholes saturados o
25 insaturados que tienen 12 a 22 átomos de carbono, tales como

alcohol oleico y lauril alcohol; ácidos grasos, tales como de modo no taxativo, ácido linólico, ácido oleico, ácido linolénico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido palmítico; ésteres de ácidos grasos, tales como de modo no taxativo, miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo y palmitato de isopropilo; aminas de alcohol, tales como de modo no taxativo trietanolamina, clorhidrato de trietanolamina, y diisopropanolamina; éteres de alquilo de alcohol polihídrico, tales como de modo no taxativo éteres de alquilo de alcoholes polihídricos tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, diglicerol, poliglicerol, dietilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, sorbitán, sorbitol, isosorbida, glucósido de metilo, oligosacáridos, y oligosacáridos reductores; donde la cantidad de átomos de carbono del resto de grupo alquilo en los éteres de alquilo de alcohol polihídrico es preferentemente 6 a 20; éteres de alquil polioxietileno, tales como de modo no taxativo éteres de alquil polioxietileno donde la cantidad de átomos de carbono del resto de grupo alquilo es 6 a 20, y la cantidad de unidades repetidoras (por ej., $-O-CH_2CH_2-$) de la cadena de polioxietileno es 1 a 9, tal como de modo no taxativo éter de lauril polioxietileno, éter de cetil polioxietileno, éter de estearil polioxietileno, y éter de oleil polioxietileno; glicéridos (esto es, ésteres de ácidos grasos de glicerol),

tales como de modo no taxativo ésteres de glicerol de ácidos grasos que tienen 6 a 18 átomos de carbono, donde los glicéridos pueden ser monoglicéridos (esto es, una molécula de glicerol unida de forma covalente a una cadena de ácido graso a través de un enlace éster), diglicéridos (esto es, una molécula de glicerol unida de forma covalente a dos cadenas de ácido graso a través de enlaces éster), triglicéridos (esto es, una molécula de glicerol unida de forma covalente a tres cadenas de ácido graso a través de enlaces éster), o combinaciones de los mismos, donde los componentes de ácidos grasos que forman los glicéridos incluyen, de modo no taxativo, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico (esto es, ácido esteárico) y ácido oleico; ésteres de ácido graso de cadena media de alcoholes polihídricos; ésteres de alquilo de ácido láctico; ésteres de alquilo de ácido dibásico; aminoácidos acilados; pirrolidona; derivados de pirrolidona; y combinaciones de los mismos.

Otros tipos de potenciadores de absorción percutánea incluyen, de modo no taxativo, ácido láctico, ácido tartárico, 1,2,6-hexanotriol, alcohol bencílico, lanolina, hidróxido de potasio (KOH), y tris(hidroximetil)aminometano.

Ejemplos específicos de potenciadores de absorción percutánea incluyen, de modo no taxativo monooleato de glicerol (GMO), monolaurato de sorbitán (SML), monooleato de sorbitán (SMO), lauret-4 (LTH) y combinaciones de los mismos.

5

En algunos casos, la matriz contiene el potenciador de absorción percutánea en una cantidad que varía entre 2% y 25% (p/p), tal como 5% y 20% (p/p), e incluye entre 5% y 15% (p/p). En determinados casos, la matriz contiene el
10 potenciador de absorción percutánea en una cantidad de alrededor de 5% (p/p), alrededor de 10% (p/p), alrededor de 15% (p/p), o alrededor de 20% (p/p).

En algunas modalidades, la capa de la matriz es
15 insoluble en agua. Insoluble en agua se refiere a que la capa de la matriz puede estar inmersa en agua durante un período de tiempo de 1 día o más, tal como 1 semana o más, incluyendo 1 mes o más, y muestra poca disolución o ninguna, por ej., ninguna disolución observable.

20

Respaldo

Tal como se resume anteriormente, las composiciones transdérmicas de interés pueden incluir un respaldo (esto es,
25 capa de soporte). El respaldo puede ser flexible en la medida

en que puede entrar en contacto cercano con una ubicación tónica deseada de un sujeto. El respaldo se puede fabricar a partir de un material que no absorbe el agente activo y que no permite que el agente activo se libere desde el costado del soporte. El respaldo puede incluir, de modo no taxativo, 5 telas no tejidas, telas tejidas, películas (incluidas láminas), cuerpos porosos, cuerpos espumosos, papel, materiales compuestos obtenidos laminando una película en una tela no tejida o tela y combinaciones de los mismos.

10

Las telas no tejidas pueden incluir, de modo no taxativo, las siguientes: resinas de poliolefina tales como polietileno y polipropileno; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y 15 naftalato de polietileno; rayón, poliamida, poli(éster éter), poliuretano, resinas poliacrílicas, alcohol polivinílico, copolímeros de estireno-isopreno-estireno y copolímeros de estireno-etileno-propileno-estireno; y combinaciones de los mismos. Las telas pueden incluir, de modo no taxativo:

20 algodón, rayón, resinas poliacrílicas, resinas de poliéster, alcohol polivinílico y combinaciones de los mismos. Las películas pueden incluir, de modo no taxativo, las siguientes: resinas de poliolefina tales como polietileno y polipropileno; resinas poliacrílicas tales como metacrilato 25 de polimetilo y metacrilato de polietilo; resinas de

poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y además celofán, alcohol polivinílico, copolímeros de alcohol etilen-vinílico, cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretano, 5 poliacrilonitrilo, fluororesinas, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, caucho estireno-butadieno, polibutadieno, copolímeros de etileno acetato de vinilo, poliamida y polisulfona; y combinaciones de los mismos. Los papeles incluyen, de modo no taxativo, papel impregnado, papel 10 recubierto, papel sin madera, papel kraft, papel japonés, papel cristal, papel sintético y combinaciones de los mismos. Los materiales compuestos pueden incluir, de modo no taxativo, materiales compuestos obtenidos por la laminación de la película descrita anteriormente en la tela o tela no 15 tejida descritas anteriormente.

El tamaño del respaldo puede variar y en algunos casos el se puede establecer el tamaño del respaldo para que cubra el sitio diana tópico deseado. En algunas modalidades, el 20 respaldo tiene una longitud que varía entre 2 y 100 cm, tal como entre 4 y 60 cm y un ancho que varía entre 2 y 100 cm, tal como entre 4 y 60 cm.

En algunas modalidades, la capa de respaldo es 25 insoluble en agua. Insoluble en agua se refiere a que la capa

del respaldo puede estar inmersa en agua durante un período de tiempo de 1 día o más, tal como 1 semana o más, incluyendo 1 mes o más, y muestra poca disolución o ninguna, por ej., ninguna disolución observable.

5

Papel antiadherente

En algunas modalidades, se proporciona un papel antiadherente en la capa del agente activo (esto es, matriz) y específicamente en una superficie de la capa del agente activo que está distal (esto es, opuesto) a la capa de respaldo, si estuviera presente. El papel antiadherente facilita la protección de la capa del agente activo. El papel antiadherente se puede preparar tratando un lado del papel sin madera revestido con polietileno, papel cristal revestido con poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (poliéster), una película de polipropileno o similares con un tratamiento de silicona.

20 Tira adhesiva

Opcionalmente, se pueden usar una o más tiras adhesivas para aumentar la adhesión de la composición al aplicarse a la piel. Las tiras adhesivas pueden incluir una capa de adhesivo presente en un material de respaldo, tal como un material de

respaldo poroso, no poroso, oclusivo o respirable. Las dimensiones de la tira adhesiva se eligen para proporcionar la funcionalidad deseada, donde en algunos casos las dimensiones se eligen de forma tal que la tira adhesiva al aplicarse en la formulación del agente activo se extiende en una distancia más allá de uno o más de los lados de la formulación del agente activo. En algunos casos, el área de la tira adhesiva excede el área de la formulación del agente activo en 5% o más, tal como en 10% o más, incluyendo 20% o más. Durante el uso, la tira adhesiva la pueden aplicar pacientes, proveedores de atención o se pueden integrar en kits.

Métodos de uso

15

Los métodos para usar las composiciones transdérmicas del producto incluyen administrar una cantidad eficaz de la composición de propinilaminoindan a un sujeto para tratar al sujeto por una afección diana de interés, por ej., tal como se describe en la sección Utilidad a continuación. "Tratar" o "tratamiento" se refiere a al menos una supresión o mejora de los síntomas asociados a la afección que padece el sujeto, donde la supresión y la mejora se usan en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ej., síntoma asociado a la afección que se

está tratando. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que la afección se inhibe completamente, por ej., se previene que ocurra o se detiene, por ej., se termina de forma tal que el sujeto no sufra más la afección.

5 Como tal, el tratamiento incluye tanto prevenir como manejar una afección.

Al poner en práctica los métodos, las composiciones transdérmicas descritas en la presente se pueden administrar
10 tópicamente a un sujeto, esto es, las composiciones transdérmicas se pueden administrar a cualquier sitio tópico conveniente (por ej., sitio de la piel). Los sitios tópicos de interés incluyen, de modo no taxativo, sitios mucosos y sitios de la piel queratinizada, y por lo tanto incluyen, de
15 modo no taxativo: boca, nariz, ojos, recto, vagina, brazos, pierna, torso, cabeza, etc. El área de superficie cubierta por la composición tópica que le sigue a la aplicación es suficiente para proporcionar la cantidad deseada de la administración del agente y en algunas modalidades varía
20 entre 1 y 200 cm², tal como entre 10 y 180 cm², e incluyendo entre 100 y 150 cm², por ej., 140 cm².

La composición transdérmica se puede mantener en el sitio tópico al que se aplicó durante un período de tiempo
25 deseado, por ej., para administrar una cantidad deseada de la

administración del agente activo. En algunos casos, el período de tiempo que la composición se mantiene en el sitio de aplicación es de 24 horas o más, tal como 48 horas o más, por ej., 72 horas o más, tal como 96 horas o más.

5

Al poner en práctica los métodos de la presente, se puede aplicar una dosificación dada de la composición transdérmica una sola vez o una cantidad de veces durante un período de tiempo determinado, por ej., el curso de la
10 afección que se está tratando, donde el calendario de dosificaciones cuando se administra una pluralidad de composiciones en un período de tiempo determinado, puede ser diario, semanal, bisemanal, mensual, etc.

15

El área de la piel cubierta por la composición tópica cuando se aplica puede variar. En algunos casos, el área de la piel cubierta por la composición tópica tras la aplicación varía entre 1 y 200 cm², tal como entre 10 y 180 cm² e incluyendo 100 y 150 cm².

20

Luego de que la composición del agente activo transdérmico se aplicó al sitio de la piel por el período de tiempo deseado (esto es, un período de tiempo suficiente para administrar una dosis diana del agente activo al sujeto
25 durante un período de tiempo), la composición se puede

retirar del sitio de la piel. Una nueva composición transdérmica se puede aplicar al mismo sitio de la piel o a uno diferente. La nueva composición transdérmica se puede aplicar a un sitio de la piel diferente para reducir la
5 posible aparición de irritación y/o sensibilidad de la piel en el sitio previo de aplicación.

En determinadas modalidades, los métodos de la presente incluyen un paso de diagnóstico. Los individuos se pueden
10 diagnosticar como que necesitan los métodos de la presente usando cualquier protocolo conveniente. Además, se puede saber que los individuos necesitan estos métodos de la presente, por ej., padecen enfermedad de Parkinson. El diagnóstico o evaluación de la afección diana se puede
15 realizar usando cualquier protocolo de diagnóstico conveniente.

Los métodos de la invención pueden incluir adicionalmente evaluar la eficacia del protocolo de
20 tratamiento que incluye la administración de la composición de emulsión anestésica local. La evaluación de la eficacia del tratamiento se puede realizar usando cualquier protocolo conveniente.

En algunos casos, las composiciones transdérmicas se pueden administrar junto con una o más terapias adicionales específicas para la afección diana de interés. Como tal, las composiciones transdérmicas se pueden usar solas para tratar
5 el trastorno diana, o de forma alternativa, como en el caso de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, se pueden usar como accesorio a los tratamientos L-DOPA convencionales.

Las composiciones transdérmicas de la invención se
10 pueden administrar a una variedad de diferentes tipos de sujetos. Los sujetos de interés incluyen, de modo no taxativo: mamíferos, tanto humanos como no humanos, que incluyen, los órdenes carnívoro (por ej., perros y gatos), roedores (por ej., ratones, cobayos y ratas), lagomorfos (por
15 ej., conejos) y primates (por ej., humanos, chimpancés y monos). En determinadas modalidades, los sujetos, por ej., pacientes, son humanos.

Utilidad

20

Las composiciones transdérmicas de la invención se usan en cualquier aplicación cuando un sujeto puede beneficiarse de la administración transdérmica de propinilaminoindan, tal como rasagilina. La rasagilina y/o sus sales se usan en el
25 tratamiento de una variedad de diferentes afecciones, tales

como, de modo no taxativo: Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos de memoria, apoplejía y trastornos, por ej., tal como se describe en las Patentes estadounidenses N° 5,387,612; 5,453,446; 5,457,133; 5,668,181; 5,576,353; 5,532,415; 5,599,991; 5,786,390; 5,519,061; 5,891,923; 5,744,500 y 6,316,504, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia.

Tratamiento se refiere a que se logra al menos una mejora de los síntomas asociados a la afección que padece el sujeto, donde mejora se usa en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ej., síntoma asociado a la afección que se está tratando. Como tal, también incluye situaciones en las que la afección patológica o al menos síntomas asociados a la misma, se inhiben completamente, por ej., se previene que ocurra o se detiene, por ej., se termina, de forma tal que el sujeto ya no padezca la afección o al menos los síntomas que caracterizan la afección.

20 Kits

También se proporcionan los kits para usar en la práctica de determinados métodos descritos en la presente. En determinadas modalidades, los kits incluyen una o más composiciones transdérmicas tal como se describe

anteriormente. En determinadas modalidades, los kits incluyen una tira adhesiva tal como se describe anteriormente. En algunas modalidades, los kits incluyen multicapas tales como una capa que contiene fármaco y una capa que puede o no
5 contener cualquier fármaco y otros excipientes. En un determinado kit que incluye dos o más composiciones, las composiciones se pueden envasar de forma individual o se pueden presentar dentro de un recipiente común.

10 En determinadas modalidades, los kits incluirán adicionalmente instrucciones para poner en práctica los métodos de la presente o medios para obtenerlos (por ej., un sitio URL que dirige al usuario a una página web que proporciona las instrucciones), donde estas instrucciones
15 pueden estar impresas en un sustrato, donde el sustrato puede ser uno o más de: un prospecto del envase, el envase, los recipientes de reactivo y similares. En los kits de la presente, el o los componentes están presentes en los mismos recipientes o diferentes, según sea conveniente o deseable.

20

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación. Específicamente, los siguientes ejemplos son modalidades específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos son solamente

ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna forma.

EJEMPLOS

5

I. Materiales y métodos

A. Preparación de capa de depósito del agente activo

10

Las formulaciones se preparan mezclando soluciones madre de cada uno de los componentes de la mezcla en solventes orgánicos (típicamente 30-60 % en peso del contenido sólido en acetato de etilo, metanol y/o etanol), seguido de un proceso de mezcla. Una vez que se forma la mezcla homogénea, la solución se moldeó en un papel antiadherente (hoja de poliéster siliconada de 2-3 milímetros) y se secó a 65° - 80°C durante 10-90 minutos. Las películas adhesivas se laminaron en un respaldo PET.

15

20 B. Pruebas de flujo transdérmico

25

Se usó piel de cadáver de humano y se separaron capas epidérmicas (capa córnea y epidermis) del grosor total de la piel como membrana de la piel. Las muestras se cortaron anatómicamente con un sacador de arco hasta alcanzar un

diámetro final de alrededor de 2.0 cm². El papel autoadherente se retiró y el sistema se colocó sobre la epidermis/capa córnea con la capa adhesiva de fármaco de frente a la capa córnea. Se aplicó una suave presión para
5 lograr un buen contacto entre la capa adhesiva y la capa córnea. El lado donante y el receptor de la célula Franz se sujetaron juntos y la solución receptora que contiene un amortiguador de fosfato a pH 6.5 se agregó a la célula Franz. Las células se mantuvieron a 33 °C durante la duración del
10 experimento. Las muestras de la solución receptora se tomaron en intervalos regulares y la concentración de agente activo se midió por HPLC. La solución receptora retirada se reemplazó por una nueva solución para mantener las condiciones de la piel. El flujo se calculó a partir de la
15 pendiente de cantidades acumulativas del fármaco en el compartimiento destinatario en comparación con el gráfico de tiempo.

C. Ejemplos específicos

20

C.1 Flujo de base de rasagilina en adhesivo de acrilato: efecto de carga

Al usar el método general descrito previamente, una
25 serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes

cargas de base de rasagilina en Duro-tak® 87-4287 se prepararon con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver humano y los resultados se presentaron gráficamente en la FIG. 2. Se observó un efecto importante de carga de base de rasagilina. También se dio un flujo de corta duración al comienzo seguido de una reducción importante en el flujo. Dado que la rasagilina es un fármaco potente con una dosificación diaria de 1mg, no se desea un flujo de corta duración con alta tasa de flujo.

Tabla 1

Muestra	Adhesivo	Carga de fármaco
1	Duro-tak® 87-4287	5%
2	Duro-tak® 87-4287	10%
3	Duro-tak® 87-4287	15%

C.2 Flujo de base de rasagilina en pegamento (PIB): efecto de carga

Al usar el método general descrito previamente, una serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes cargas de base de rasagilina en pegamento (PIB) se prepararon con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver de humano y los resultados se presentaron gráficamente en la FIG. 3. El

pegamento (PIB) se formula con PIB Oppanol B10, Oppanol B30 y polibutileno H1900 con una proporción de 6:6:1.

Tabla 2

Muestra	Adhesivo	Carga de fármaco
1	PIB	1%
2	PIB	3%
3	PIB	5%

5 C.3 Flujo de base de rasagilina en silicona

Al usar el método general descrito previamente, los sistemas transdérmicos que contienen base de rasagilina en adhesivo de silicona (Bio-PSA 7-4101) se prepararon con los
10 detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel del cadáver de humano. El flujo estable se encontró alrededor de 0.1 µg/hr.cm². Bio-PSA 7-4101 fue proporcionado por Dow Corning. Es un adhesivo sensible a la presión compatible con amina con relación de
15 resina y polímero 65/35. Se proporciona como una solución de contenido sólido de 60% en heptano.

Tabla 3

Muestra	Adhesivo	Excipiente	Carga de fármaco	Flujo estable (µg/hr.cm ²)
1	95% Bio-PSA 7-4101	ninguno	5% de base de rasagilina	0.1

2	80% Bio-PSA 7-4101	15% aceite de silicona	5% de base de rasagilina	0.1
---	-----------------------	---------------------------	--------------------------------	-----

C.4 Flujo de mesilato de rasagilina en adhesivo de acrilato:
efecto de carga de Eudragit e100

5 Al usar el método general descrito previamente, una
serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes
cargas de Eudragit E100 en adhesivo de acrilato se prepararon
con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se
midió el flujo a través de la piel de cadáver de humano y los
10 resultados se presentaron gráficamente en la FIG. 4. Los
datos aquí ilustraron la interacción entre el mesilato de
rasagilina y la base débil Eudragit. El uso de Eudragit E100
ocupa un papel importante para aumentar el flujo a través de
la piel cuando el mesilato de rasagilina se usa en el sistema
15 de parche.

Tabla 4

Muestra	Adhesivo	Excipiente	Carga de mesilato de rasagilina
1	Duro-tak® 87- 4287	0% E100	8%
2	Duro-tak® 87- 4287	3% E100	8%
3	Duro-tak® 87- 4287	5% E100	8%
4	Duro-tak® 87- 4287	8% E100	8%

C.5 Flujo de mesilato de rasagilina en adhesivo de acrilato:
efecto adhesivo

Al usar el método general descrito previamente, una
5 serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes
adhesivos de acrilato se prepararon con los detalles que se
muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de
la piel de cadáver de humano y los resultados se presentaron
gráficamente en la FIG. 5. Una diferencia importante entre
10 estos 3 adhesivos de acrilato es el contenido de la
funcionalidad de COOH. Duro-tak® 87-4287 no contiene grupos
COOH mientras que Duro-tak® 87-2100 y Duro-tak® 87-2852
contienen diferentes cargas de grupos COOH. Los datos
ilustraron aquí la interacción entre el mesilato de
15 rasagilina, Eudragit E100 y grupos COOH en adhesivo. Para el
sistema con adhesivo sin grupo COOH, también hay una
administración de corta duración al principio aunque no es
tan importante como el sistema que contiene base de
rasagilina. Esta administración de corta duración se puede
20 reducir considerablemente al usar adhesivos que contienen
grupos COOH. La muestra #3 tiene la mayor concentración de
COOH y presenta la administración más plana. Un perfil de
administración cerca del orden cero se desea comúnmente en la
administración controlada.

Tabla 5 (#12)

Muestra	Adhesivo	Excipiente	Carga de mesilato de rasagilina
1	Duro-tak® 87-4287	4% E100	8%
2	Duro-tak® 87-2100	4% E100	8%
3	Duro-tak® 87-2852	4% E100	8%

C.6 Flujo en adhesivo de acrilato: efecto adhesivo

5 Al usar el método general descrito previamente, una serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes adhesivos de acrilato se prepararon con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver de humano y los resultados se presentaron

10 gráficamente en la FIG. 6. Los datos ilustraron aquí la interacción entre el mesilato de rasagilina, Eudragit E100 y grupos COOH en adhesivo.

Tabla 6

Muestra	Adhesivo	Excipiente	Carga de fármaco
1	Gelva 2495	4% E100	10% de mesilato de rasagilina
2	Gelva 2999	4% E100	10% de mesilato de rasagilina
3	Duro-tak® 87-2852	4% E100	10% de mesilato de rasagilina
4	Duro-tak® 87-2852	ninguno	10% de base de rasagilina

15 C.7 Flujo en adhesivo de acrilato: diseño multi-capas

Al usar el método general descrito previamente, una serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes adhesivos de acrilato y diferentes diseños se prepararon con los detalles que se muestran en la siguiente tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver de humano y los resultados se presentaron gráficamente en la FIG. 7. Se cargaron en la capa de fármaco mesilato de rasagilina y E100. El uso de una capa adhesiva puede ayudar a controlar la adhesión a la piel.

Tabla 7

Muestra	Formulación			Carga de mesilato de rasagilina
	Capa de fármaco	Capa adhesiva	Excipiente	
1	Duro-tak® 87-2100	ninguno	8% E100	14%
2	Duro-tak® 87-2100	Gelva 2999	8% E100	14%
3	Duro-tak® 87-2852	Gelva 2999	8% E100	14%
4	Duro-tak® 87-2852 (50%) Gelva 2999 (50%)	ninguno	6% E100	10%

C.8 Flujo en adhesivo de acrilato: efecto adhesivo y efecto excipiente

15

Al usar el método general descrito previamente, una serie de sistemas transdérmicos que contienen diferentes adhesivos de acrilato y diferentes excipientes básicos se

prepararon con los detalles que se muestran en la siguiente
tabla. Se midió el flujo a través de la piel de cadáver de
humano y los resultados se presentaron gráficamente en la
FIG. 8. Los datos aquí mostraron que Eudragit E100 se pueden
5 reemplazar por otras bases débiles con propiedades similares.

Tabla 8

Muestra	Adhesivo	Excipiente	Carga de fármaco
1	Duro-tak® 87-2100	6% E100	10% de mesilato de rasagilina
2	Duro-tak® 87-2196	6% E100	10% de mesilato de rasagilina
3	Duro-tak® 87-2852	6% E100	10% de mesilato de rasagilina
4	Duro-tak® 87-2196	4.4% de trietanolamina	10% de mesilato de rasagilina
5	Gelva 2999	4.4% trietanolamina	10% de mesilato de rasagilina

Si bien la invención que antecede se describió con
10 determinado detalle a modo de ilustración y ejemplo a los
efectos de claridad de comprensión, será fácilmente
comprendido por los expertos en la técnica a la luz de las
enseñanzas de la presente invención que se pueden realizar
determinados cambios y modificaciones a la misma sin
15 desviarse del espíritu o el alcance de las reivindicaciones
adjuntas.

Por lo consiguiente, lo anterior meramente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la técnica serán capaces de concebir distintas disposiciones que, aunque no se describen o muestran expresamente en la presente, comprenden los principios de la invención y se encuentran dentro de su espíritu y alcance. Además, todos los ejemplos y lenguaje condicional descritos en la presente pretenden principalmente ayudar al lector a entender los principios de la invención y los conceptos contribuidos por los inventores para fomentar la técnica, y se deberán entender como sin limitar ejemplos y condiciones específicamente descritos. Además, todo lo expuesto en la presente en cuanto a principios, aspectos y modalidades de la invención así como ejemplos específicos de los mismos, pretende comprender tanto equivalentes estructurales como funcionales de los mismos. Además, se pretende que dichos equivalentes incluyan tanto equivalentes conocidos actualmente como equivalentes desarrollados en el futuro, esto es, todo elemento desarrollado que realice la misma función, sin importar la estructura. El alcance de la presente invención, por lo tanto, no pretende limitar los ejemplos de modalidades que se muestran y describen en la presente. En cambio, el alcance y el espíritu de la presente invención están comprendidos por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

- 5 1. Una composición transdérmica, dicha composición
comprende:
una matriz que comprende:
un propinilaminoindan; y
un adhesivo sensible a la presión que comprende un
10 polímero carboxilado; y
un respaldo.
2. La composición transdérmica de acuerdo con la
Reivindicación 1, donde el propinilaminoindan es N-propargil-
15 1-aminoindan.
3. La composición transdérmica de acuerdo con la
Reivindicación 5, donde el adhesivo sensible a la presión
tiene una composición que es sustancialmente igual al
20 adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852.
4. La composición transdérmica de acuerdo con la
Reivindicación 1, donde la matriz comprende adicionalmente
una base débil.

25

5. La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 4, donde la base débil es un copolímero acrílico catiónico.

5 6. La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 5, donde el copolímero de metacrilato aminado es un copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.

10 7. La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 6, donde el copolímero de metacrilato aminado es sustancialmente igual al copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100.

15 8. La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz consiste en:

(a) una base libre de R(+)-N-propargil-1-aminoindan y un adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852; o

20 (b) mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindan, copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100 y el adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852.

9. La composición transdérmica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde la matriz comprende un potenciador.

5 10. La composición transdérmica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, donde la composición transdérmica muestra un flujo constante de propinilaminoindan durante un período de tiempo prolongado.

10 11. Un método que comprende:

aplicar a una superficie de la piel de un sujeto una composición transdérmica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 de forma suficiente para alcanzar un flujo constante del propinilaminoindan durante un período de
15 tiempo prolongado.

12. El método de acuerdo con la Reivindicación 11, donde el período de tiempo prolongado es 72 horas o más.

20 13. Un kit que comprende:

dos o más composiciones transdérmicas de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan composiciones transdérmicas de
5 propinilaminoindan (por ej., rasagilina). Los aspectos de
las composiciones transdérmicas incluyen una matriz de
propinilaminoindan en un adhesivo sensible a la presión que
comprende un polímero carboxilado. En algunos casos, la
matriz incluye adicionalmente un copolímero acrílico
10 catiónico. También se proporcionan métodos para usar las
composiciones transdérmicas y kits que contienen las
composiciones transdérmicas.

15

20

25

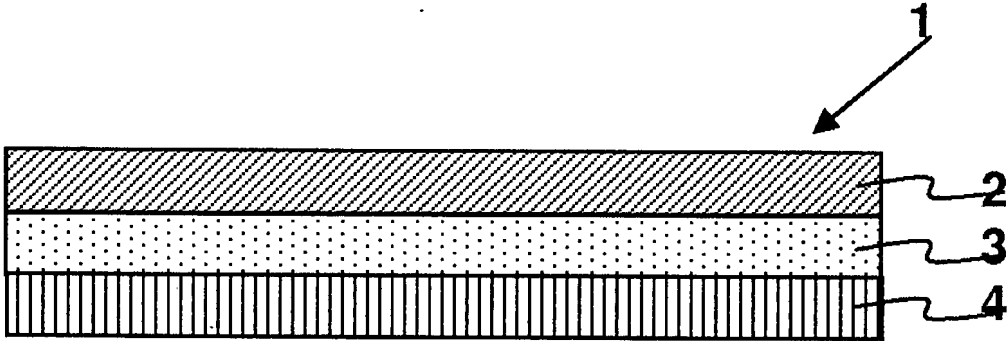


FIG. 1

5

10

15

50

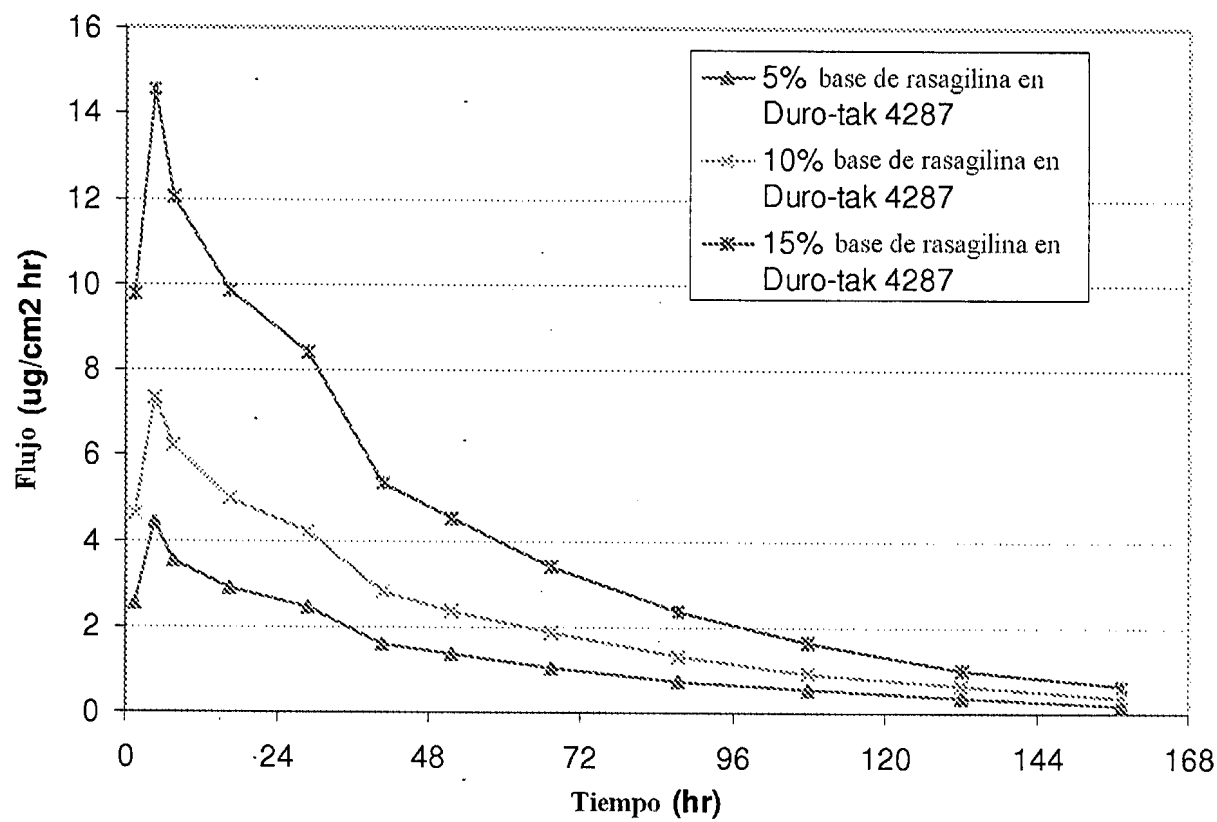


FIG. 2

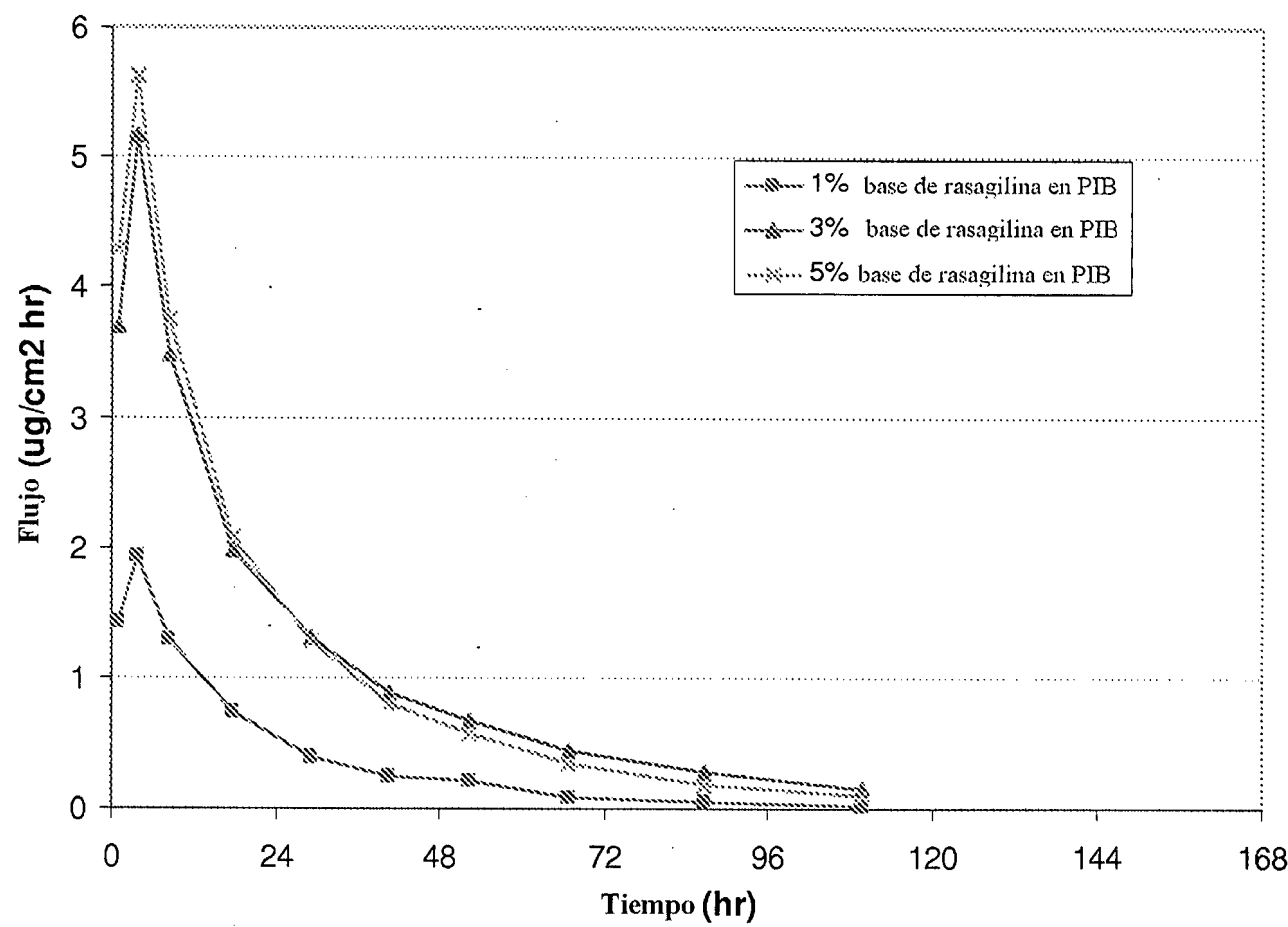


FIG. 3

4 de 8

5

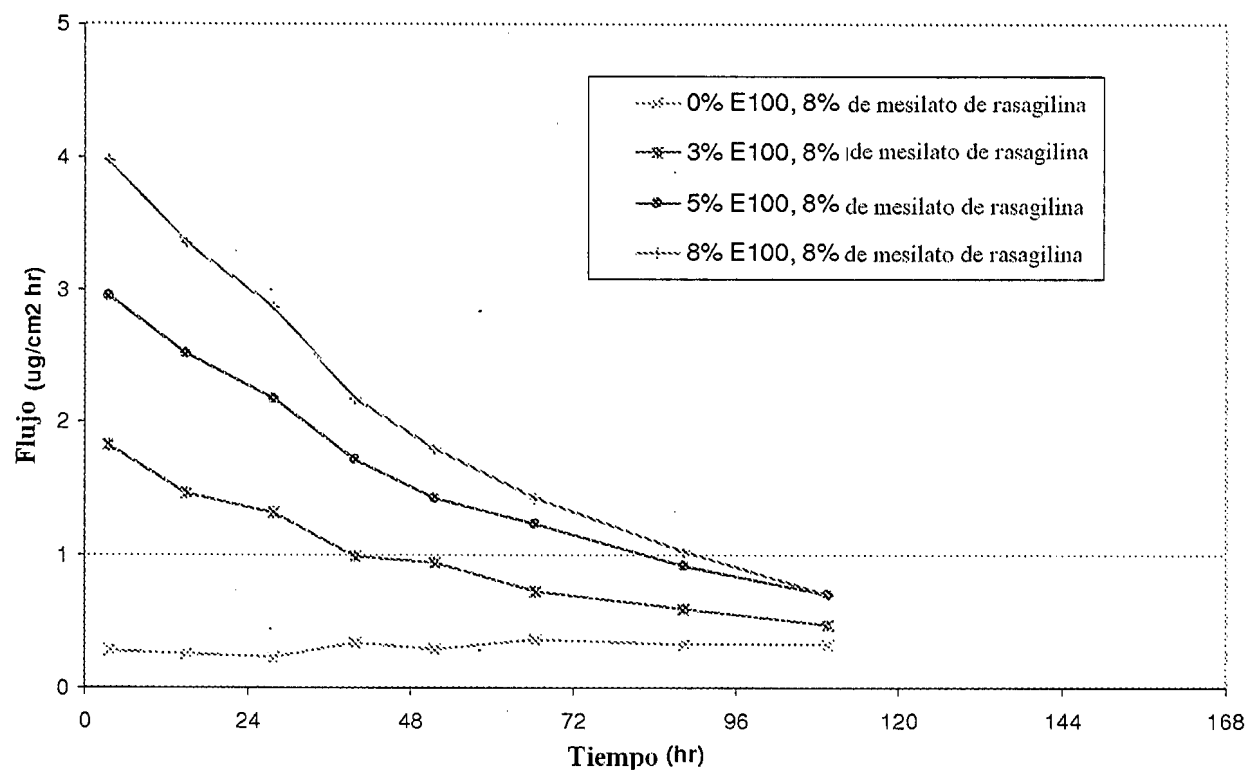


FIG. 4

10

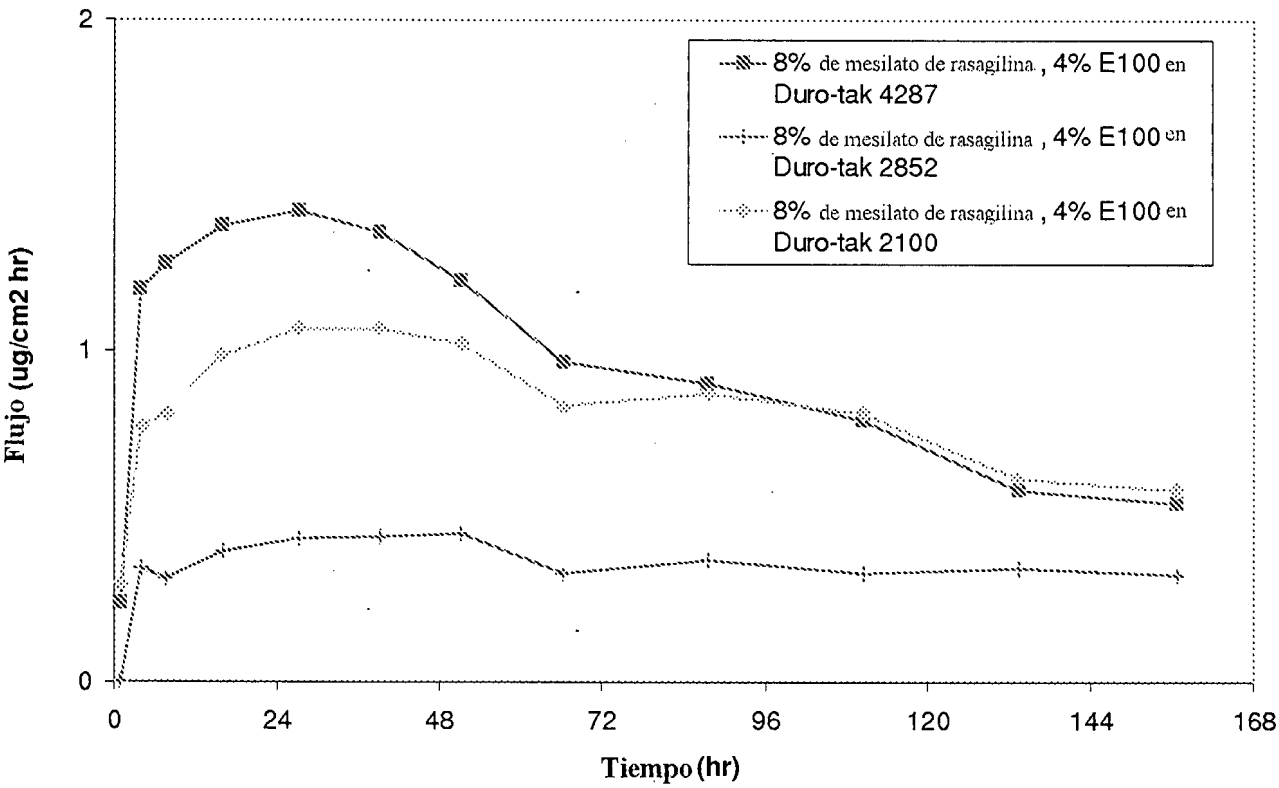


FIG. 5

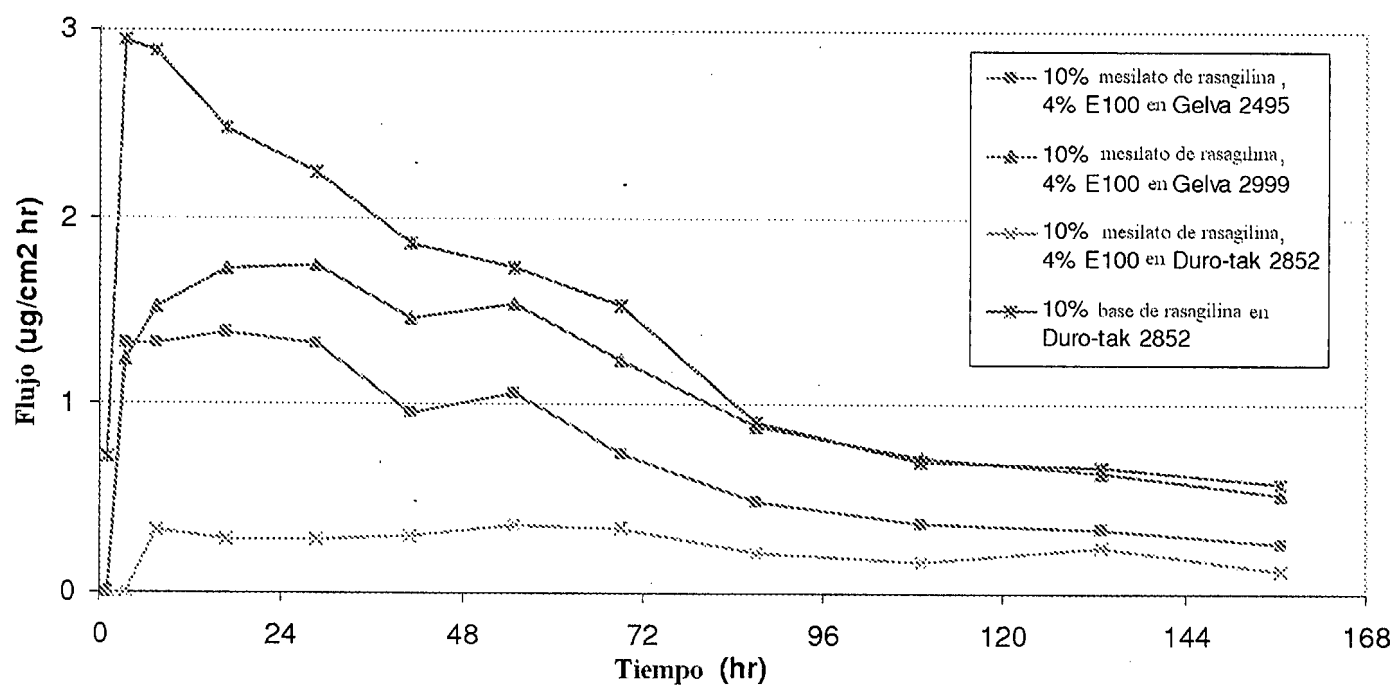


FIG. 6

7 de 8

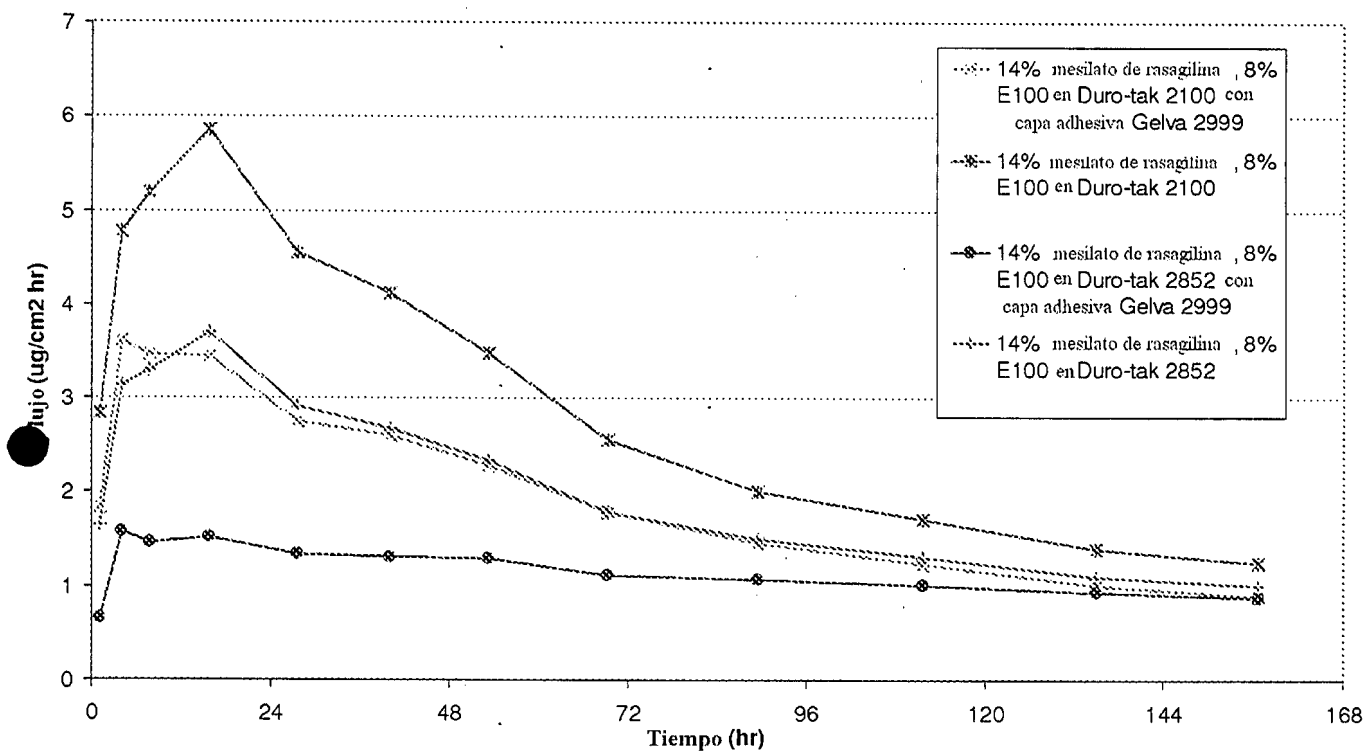


FIG. 7

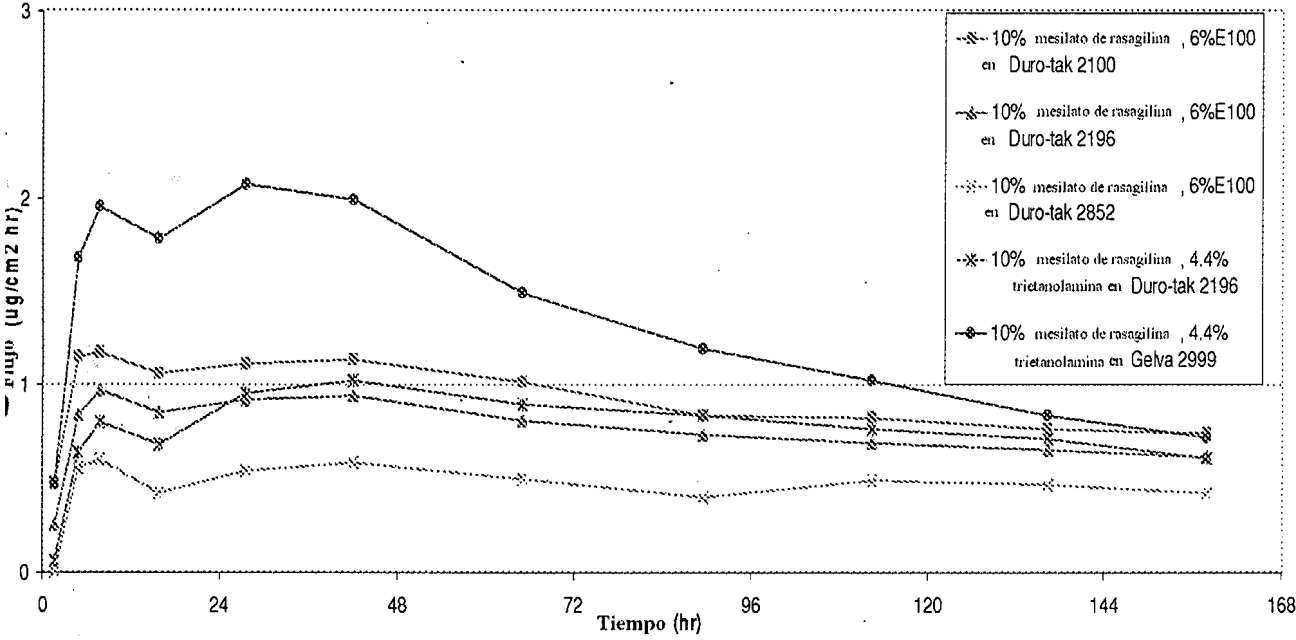


FIG. 8

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

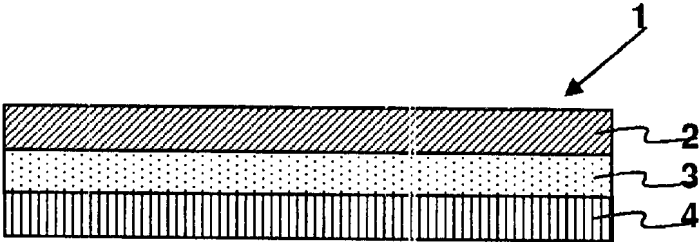


FIG. 1

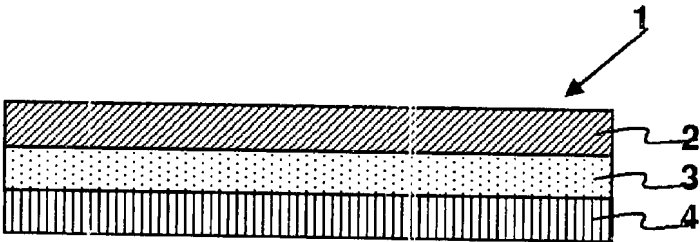


FIG. 1

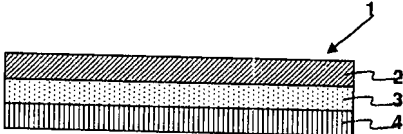


FIG. 1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

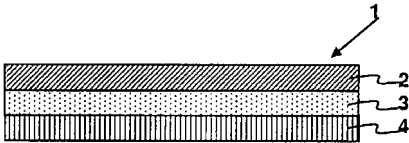
(21)	No. de solicitud					(22)	Fecha de solicitud	
(51)	Clasificación internacional A61K 9/70, A61K 31/04, A61K 47/30, A61P 17/00							
(71)	Solicitante (s) TEIKOKU PHARMA USA, INC							
(72)	Inventor (es) WEN, Jianye; HAMLIN, Richard							
(74)	Apoderado DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO							
(30)	Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País	
			61/330,018		2010-04-30		US	
(85)	Fecha inicio fase nacional:					(87)	Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT						Fecha: 10/11/2011	
	Fecha de presentación de la solicitud: 21/03/2011						Nº publicación: WO2011/139420 A2	
	No. de solicitud: PCT/US2011/029238							
(54)	Título: COMPOSICIONES TRANSDÉRMICAS DE PROPINILAMINOINDAN							

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u>X</u> PCT
---	---

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: A61K 9/70, A61K 31/04, A61K 47/30, A61P 17/00
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) TEIKOKU PHARMA USA, INC
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) WEN, Jianye HAMLIN, Richard
(31) No. Prioridad 61/330,018	
(32) Fecha 30/04/2010	
(33) País US	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(54) Título COMPOSICIONES TRANSDÉRMICAS DE PROPINILAMINOINDAN	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 21/03/2011 No. de solicitud PCT/US2011/029238	(87) Publicación internacional Fecha 10/11/2011 No. Publicación WO/2011/139420 A2

Resumen reivindicación (es):

- Una composición transdérmica, dicha composición comprende:
una matriz que comprende:
un propinilaminoindan; y
un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero carboxilado; y
un respaldo.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el propinilaminoindan es N-propargil-1-aminoindan.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 5, donde el adhesivo sensible a la presión tiene una composición que es sustancialmente igual al adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz comprende adicionalmente una base débil.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 4, donde la base débil es un copolímero acrílico catiónico.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 5, donde el copolímero de metacrilato aminado es un copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 6, donde el copolímero de metacrilato aminado es sustancialmente igual al copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100.
- La composición transdérmica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz consiste en:
(a) una base libre de R(+)-N-propargil-1-aminoindan y un adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852; o
(b) mesilato de R(+)-N-propargil-1-aminoindan, copolímero de metacrilato aminado Eudragit® E100 y el adhesivo sensible a la presión DuroTak® 87-2852.
- La composición transdérmica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde la matriz comprende un potenciador.
- La composición transdérmica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, donde la composición transdérmica muestra un flujo constante de propinilaminoindan durante un periodo de tiempo prolongado.
- Un método que comprende:
aplicar a una superficie de la piel de un sujeto una composición transdérmica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 de forma suficiente para alcanzar un flujo constante del propinilaminoindan durante un periodo de tiempo prolongado.
- El método de acuerdo con la Reivindicación 11, donde el periodo de tiempo prolongado es 72 horas o más.
- Un kit que comprende:
dos o más composiciones transdérmicas de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.



The diagram shows a cross-section of a transdermal patch. It consists of four distinct layers. Layer 1 is the topmost layer, indicated by an arrow. Layer 2 is a thin layer below layer 1. Layer 3 is a thicker layer below layer 2. Layer 4 is the bottommost layer, which appears to be a substrate or backing.

FIG. 1



No. 12-177619- -00000-0000

Fecha: 2012-10-09 14:48:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



PATENTE DE INVENCION _____ MODELO DE UTILIDAD _____ Art 33 Decisión 486/00

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa _____ Incompleta _____

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD PCT _____ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X Indicación que se solicita una PCT
X Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
X Dibujos de ser estos pertinentes
X Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa _____ X Incompleta _____

DISEÑO INDUSTRIAL _____ (Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____

ESQUEMA DE TRAZADO _____ (Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____