

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 467**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2020** **PCT/EP2020/077737**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2020** **WO20260727**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2020** **E 20780762 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024** **EP 4076382**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene agomelatina**

30 Prioridad:

20.12.2019 EP 19218599

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2024

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

MOHR, PATRICK;
RIETSCHER, RENÉ;
EIFLER, RENÉ y
BOURQUAIN, OLGA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 980 467 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico que contiene agomelatina

5 Campo técnico de la invención

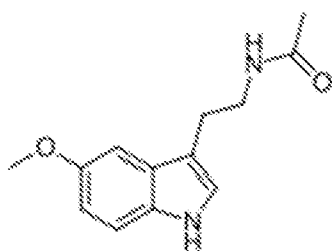
La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración transdérmica de agomelatina a la circulación sistémica, y procedimientos de fabricación y sistemas terapéuticos transdérmicos para usos del mismo.

10

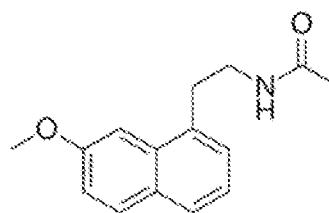
Antecedentes de la invención

El agente activo agomelatina (N-(2-(7-metoxi-1-naftil)etil)acetamida) es un antidepresivo melatonérgico desarrollado por Les Laboratoires Servier. La estructura química es muy similar a la de la melatonina.

15



Melatonina



Agomelatina

20

Como un agonista melatonérgico que estimula los receptores MT1 y MT2, la agomelatina es capaz de mediar en la sincronización del ritmo circadiano, de forma muy parecida a la melatonina. Sin embargo, además y a diferencia de la melatonina, la agomelatina también es un antagonista de 5-HT2B/5-HT2C, y el bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5HT2C produce una mayor liberación de dopamina y norepinefrina en la corteza prefrontal. Se han observado acciones sinérgicas inesperadas para el agonismo de MT1/MT2 y el antagonismo de 5HT2C, y se supone que esta sinergia explica las acciones antidepresivas y el perfil clínico único de la agomelatina.

25

La agomelatina ha sido aprobada en Europa con los nombres comerciales Valdoxan®, Melitor® y Thymanax® y está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). La forma disponible actualmente es un comprimido con película que contiene una dosis de 25 mg, que se prescribe con una dosis inicial de un comprimido que se toma antes de acostarse, con la opción de duplicar la dosis si no se observa mejoría. La agomelatina es el único antidepresivo del mercado con el mecanismo de acción descrito anteriormente.

30

35

La agomelatina oral sufre un extenso metabolismo de primer paso y sistémico, principalmente a través del citocromo CYP1A2. Aunque la agomelatina se absorbe bien por vía oral (> 80 %), la biodisponibilidad global es muy baja (menos de 5 %), con una pronunciada variabilidad interindividual. Tanto el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima en sangre como la semivida de eliminación $t_{1/2}$ es de aproximadamente 1 a 2 horas, y en estado estacionario, el volumen de distribución es de 35 litros, con una unión a proteínas plasmáticas de 95 %.

40

Cuando se compara con otros antidepresivos, la agomelatina parece tener un inicio más rápido de los efectos (normalmente en una semana), y los principales efectos secundarios comúnmente conocidos para otros antidepresivos tales como aumento de peso, disfunción sexual, síntomas anticolinérgicos y cardiotoxicidad parecen reducirse. Sin embargo, la agomelatina conlleva el riesgo de hepatotoxicidad cuyo mecanismo aún no está claro, que se manifiesta como un aumento de los valores de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT), y en algunos casos excepcionales, el resultado fue mortal o requirió trasplante de hígado. Además, también se comunicó que la insuficiencia hepática estaba relacionada con un gran aumento en la exposición a la agomelatina, observándose valores de AUC y $c_{m\acute{a}x}$ de hasta 140 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos sanos.

45

50

Servier y Novartis hicieron esfuerzos para establecer una forma farmacéutica sublingual de agomelatina, supuestamente con el fin de evitar el metabolismo de primer paso y los inconvenientes asociados descritos anteriormente (baja biodisponibilidad oral y hepatotoxicidad), dando como resultado estudios aleatorizados controlados con placebo con comprimidos sublinguales de 1 y 2 mg (Servier) o de 0,5 y 1 mg (Novartis). No hay resultados disponibles públicamente para el ensayo de Servier 2008/2009. En los estudios de Novartis, iniciados en 2011/2011, la eficacia de los comprimidos sublinguales de agomelatina no fue mejor que la del placebo y no hubo una relación dosis-respuesta clara, aunque al menos se demostró que la toxicidad hepática era rara. Una de las razones de tales resultados parece haber sido la marcada sensación irritante que provoca

55

la agomelatina cuando se administra en la mucosa oral. Como consecuencia, la FDA decidió no conceder la aprobación del fármaco en EE. UU., a pesar de sus ventajas sobre otros agentes activos en el tratamiento del TDM.

- 5 La administración transdérmica de agomelatina no solo evitaría el metabolismo de primer paso y las desventajas asociadas de la administración oral, sino también la sensación irritante inducida por comprimidos sublinguales. Además, la biodisponibilidad de los sistemas terapéuticos transdérmicos de agomelatina debería ser mayor y, por lo tanto, siempre y cuando se pueda mostrar en la práctica un aumento del suministro sistémico del agente activo en comparación con las formas farmacéuticas orales, será posible reducir la dosis, que no sólo mejorará la rentabilidad sino que también abordará cuestiones relacionadas con las dosis, tales como la hepatotoxicidad. Se ha investigado la administración transdérmica de agomelatina, pero parece que formular formas farmacéuticas apropiadas para la administración transdérmica pasiva de agomelatina es un desafío.

- 15 El transporte pasivo de agentes activos desde un sistema terapéutico transdérmico (TTS) a través de la piel usa la fuerza conductora basada en el gradiente de concentración entre la concentración de agente activo en el sistema transdérmico y en la superficie externa de la piel y la concentración en el torrente sanguíneo. Dicho transporte pasivo es ventajoso en vista de la complejidad del TTS y la conveniencia de la administración en comparación con el TTS que usa transporte activo tal como iontoforesis o microporación. Sin embargo, para crear dicha fuerza conductora, se debe encontrar un equilibrio entre una concentración de fármaco suficientemente alta en el TTS y una solubilidad excesiva del fármaco en la capa que contiene el agente activo, ya que esta última actuará contra altas velocidades de permeación de la piel. La agomelatina es un fármaco poco soluble y se conocen varias formas polimórficas diferentes de agomelatina. Con el fin de evitar la recristalización del fármaco durante el almacenamiento, lo cual no es deseable ya que puede influir en el rendimiento del TTS debido a la cristalización del fármaco en formas impredecibles y por lo tanto puede conducir a una vida en anaquel reducida, y también con el fin de lograr una concentración de fármaco suficientemente alta, la formulación tiene que ser tal que la solubilidad de la agomelatina sea suficientemente alta. Este requisito debe equilibrarse con una permeación suficiente del fármaco a través de la piel.

- 30 Además, dado que la agomelatina se utiliza principalmente para resincronizar el ritmo circadiano, el perfil de liberación del fármaco deseado es un rápido aumento inicial seguido de una liberación sólo durante la noche, en contraste con la exposición continua y constante al fármaco que se busca (y a menudo se logra mediante formulaciones de TTS) para un tratamiento de 24 horas al día de enfermedades crónicas.

- 35 Se han sugerido formulaciones de TTS de agomelatina que comprenden isopropanol, pero el isopropanol es un disolvente volátil y, por lo tanto, se espera que la composición de las formulaciones que comprenden isopropanol cambie con el tiempo debido a la evaporación del disolvente. La cantidad total suministrada también parece ser baja para tales formulaciones. Hasta ahora parece que se han investigado otras formulaciones que se basan en líquidos iónicos a base de ácidos grasos, pero la concentración de fármaco de estas formulaciones era muy baja, y como consecuencia, parece que el espesor de capa tuvo que aumentarse a tales dimensiones que la fabricación de TTS no sería práctica a gran escala/industrial. El documento de patente WO 2014/024896 describe sistemas terapéuticos transdérmicos que comprenden agomelatina.

Hasta la fecha, no hay disponible ningún TTS de agomelatina comercial.

- 45 En resumen, son muy necesarias formas de administración alternativas de agomelatina, que superen las desventajas de las vías de administración oral y sublingual. Como se ha expuesto anteriormente, un TTS podría abordar estas desventajas.

- 50 Por tanto, existe en la técnica la necesidad de un TTS de agomelatina con una permeación de la piel del fármaco suficientemente alta.

Objetos y compendio de la invención

- 55 Un objeto de la presente invención es proporcionar un TTS de agomelatina que supere las desventajas mencionadas anteriormente de la administración actual de agomelatina.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un TTS para la administración transdérmica de agomelatina que proporcione una velocidad de permeación que sea suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz.

- 60 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un TTS para la administración transdérmica de agomelatina que proporcione un perfil de liberación del fármaco con un rápido aumento inicial y permita una aplicación durante la noche, p. ej. apropiada para una administración justo antes de acostarse y retirada del TTS por la mañana.

- 65 También es un objeto de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de

agomelatina con suficiente estabilidad en el almacenamiento, con respecto a la estabilidad del agente activo así como la estabilidad de la composición y/o del perfil de liberación de fármaco, que evite en particular la (re)cristalización del agente activo.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un TTS para la administración transdérmica de agomelatina, en donde la hepatotoxicidad y la variabilidad interindividual se reduzcan y la biodisponibilidad aumente en comparación con la administración oral.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un TTS para la administración transdérmica de agomelatina que cumpla con las necesidades de una aplicación conveniente en vista del tamaño y espesor, proporcione un buen cumplimiento por el paciente y/o que sea fácil y rentable de fabricar

15 Estos objetos y otros se logran mediante la presente invención, que de acuerdo con un aspecto se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

A) una capa de soporte, y

20 B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

i) agomelatina;

25 ii) un polímero hidrófobo; y

iii) al menos 1% en peso de un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo);

en donde

30 el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos.

35 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina en donde la capa que contiene agomelatina es de un tipo microdepósito.

40 Según determinadas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico según la invención es para usar en un método de tratamiento, preferiblemente para usar en un método de tratamiento de la depresión mayor.

Se describe, pero no se reivindica, el uso del sistema terapéutico transdérmico para la fabricación de un medicamento para un tratamiento, preferiblemente para tratar la depresión mayor.

45 Según otro aspecto más, la invención se refiere a un procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina que comprende las etapas de, comprende las etapas de:

i) combinar al menos agomelatina, un polímero hidrófobo y un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo) en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

50 ii) aplicar como recubrimiento la composición de recubrimiento sobre una capa de soporte o un revestimiento desprendible o cualquier revestimiento intermedio; y

55 iii) secar la composición de recubrimiento aplicada como recubrimiento para formar la capa que contiene agomelatina, en donde el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos.

Se describe, pero no se reivindica, un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que se puede obtener por dicho procedimiento de fabricación.

60 Según determinadas realizaciones, la invención también se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

65 A) una capa de soporte, y

B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

- 5 i) de 2 a 6% en peso de agomelatina;
 - ii) un polímero hidrófobo;
 - iii) de 2 a 7% en peso de polivinilpirrolidona; y
 - 10 iv) de 2 a 7% en peso de un potenciador de la permeación seleccionado de ácido levulínico y éteres de polietilenglicol;
- en donde
- 15 el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos. y
- en donde el peso por unidad de área de la capa que contiene agomelatina varía de 35 a 70 g/m².

Según otras realizaciones, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

A) una capa de soporte, y

B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

- 25 i) de 2 a 6% en peso de agomelatina;
 - 30 ii) un polímero hidrófobo; y
 - iii) de 7 a 15% en peso de polivinilpirrolidona;
- en donde
- 35 el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos. y
- en donde el peso por unidad de área de la capa que contiene agomelatina varía de 35 a 70 g/m².

A efectos de esta invención, la expresión "sistema terapéutico transdérmico" (TTS) se refiere a un sistema mediante el cual el agente activo (agomelatina) se administra a la circulación sistémica mediante suministro transdérmico y se refiere a la unidad de dosificación individual completa que se aplica a la piel de un paciente, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina en una estructura de capas autoadhesiva y opcionalmente una capa de cubierta adhesiva adicional sobre la parte superior de la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina. La estructura de capas autoadhesiva puede ubicarse en un revestimiento desprendible (una capa protectora desprendible), por tanto, el TTS puede comprender además un revestimiento desprendible. A efectos de esta invención, el término "TTS" en particular se refiere a un sistema que proporciona suministro transdérmico pasivo que excluye el transporte activo como en los métodos que incluyen iontoforesis o microporación.

A efectos de esta invención, la expresión "estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina" o "estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina" se refiere a la estructura que contiene agente activo que proporciona la superficie de liberación para la agomelatina durante la administración. La capa de cubierta adhesiva aumenta el tamaño total del TTS pero no aumenta la superficie de liberación. La estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina comprende una capa de soporte y al menos una capa que contiene agomelatina.

A efectos de esta invención, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo en el TTS suficiente para proporcionar, si se administra mediante el TTS a un paciente, niveles en sangre de agomelatina de un intervalo similar (p. ej., de aproximadamente 10 % a aproximadamente 1.000 % medido como un AUC) cuando se compara con los niveles en sangre obtenidos en una administración en una vez de 25 mg de agomelatina oral. Un TTS normalmente contiene más agente activo en el sistema que el que de hecho se proporciona a la piel y la circulación sistémica. Esta cantidad en exceso de agente activo es normalmente necesaria para proporcionar suficiente fuerza conductora para el transporte pasivo desde el TTS a la circulación sistémica.

A efectos de esta invención, los términos "activo", "agente activo" y similares, así como el término

"agomelatina", se refieren a agomelatina en cualquier forma química y morfológica farmacéuticamente aceptable y estado físico. Estas formas incluyen, sin limitación, agomelatina en su forma libre, disociada o cualquier forma asociada tal como hidratos, solvatos, etc., así como agomelatina en forma de partículas que pueden estar en forma micronizada, forma cristalina, y en particular en una de sus formas polimorfas, y/o en forma amorfa, y en cualquier forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas antes mencionadas o una mezcla de las mismas. La agomelatina, cuando está contenida en un medio tal como un disolvente, puede estar disuelta o dispersa o en parte disuelta y en parte dispersa.

Cuando se menciona que la agomelatina se usa en una forma de partículas en la fabricación del TTS, esto no excluye las interacciones entre esta forma de agomelatina y otros principios de la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina de modo que el agente activo está presente en otra forma en el TTS final. Esto significa que, incluso si la agomelatina se incluye en una forma libre, disociada, puede estar presente en el TTS final en forma de un hidrato o un solvato o, si se incluye en una de sus formas polimorfas, puede estar presente en forma amorfa en el TTS final. A menos que se indique lo contrario, en particular la cantidad de agomelatina en la estructura de capas autoadhesiva se refiere a la cantidad de agomelatina incluida en el TTS durante la fabricación del TTS y se calcula basándose en la agomelatina en forma libre, es decir, cuando la agomelatina se incluye en una cantidad de 0,1 mmol, la cantidad de agomelatina en la estructura de capas autoadhesiva se considera, a efectos de la invención, que es de 24,3 mg (el peso molecular de la agomelatina es de 243 g/mol), independientemente de si la agomelatina se ha incluido en el TTS durante la fabricación en su forma libre o en cualquier forma asociada.

El material de partida de agomelatina incluido en el TTS durante la fabricación del TTS puede estar en forma de partículas. La agomelatina puede estar presente, p. ej., en forma de partículas y/o disuelta en la estructura de capas autoadhesiva.

A efectos de esta invención, el término "partículas" se refiere a un material sólido, en forma de partículas, que comprende partículas individuales, cuyas dimensiones son insignificantes en comparación con el material. En particular, las partículas son sólidas, incluyendo sólidos plásticos/deformables, incluyendo materiales amorfos y cristalinos.

A efectos de esta invención, el término "dispersar" se refiere a una etapa o una combinación de etapas en donde un material de partida (p. ej., agomelatina) no se disuelve totalmente. Dispersar en el sentido de la invención comprende la disolución de una parte del material de partida (p. ej., partículas de agomelatina), dependiendo de la solubilidad del material de partida (p. ej., la solubilidad de agomelatina en la composición de recubrimiento).

Existen dos tipos principales de TTS que usan suministro pasivo de agente activo, es decir, TTS de tipo matriz y TTS de tipo depósito. En el TTS de tipo matriz el agente activo está incluido en una matriz, mientras que en un TTS de tipo depósito el agente activo está incluido en un depósito líquido o semilíquido. En la técnica se considera que los denominados TTS de tipo microdepósito son una mezcla entre un TTS de tipo matriz y un TTS de tipo depósito. La liberación del agente activo en un TTS de tipo matriz se controla principalmente por la matriz que incluye el propio agente activo. En contraste con esto, un TTS de tipo depósito necesita una membrana de control de velocidad que controle la liberación del agente activo. Los TTS de tipo matriz son ventajosos porque, en comparación con los TTS de tipo depósito, normalmente no son necesarias membranas determinantes de la velocidad y no puede producirse descarga de la dosis debido a la rotura de la membrana. En resumen, los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) de tipo matriz son menos complejos en su fabricación y fáciles y convenientes de usar por los pacientes. Los TTS de tipo microdepósito tampoco necesitan membranas determinantes de la velocidad, pero a diferencia de los TTS de tipo matriz "clásicos", el perfil de liberación de fármaco se caracteriza a menudo por un inicio más rápido y una mayor utilización de agente activo, lo que a menudo es ventajoso.

A efectos de esta invención, "TTS de tipo matriz" se refiere a un sistema o una estructura en donde el agente activo está disuelto y/o disperso homogéneamente dentro de un vehículo polimérico, es decir, la matriz, que forma con el agente activo y opcionalmente principios restantes una capa de matriz. En dicho sistema, la capa de matriz controla la liberación del agente activo desde el TTS. Un TTS de tipo matriz también puede incluir una membrana de control de velocidad. El TTS de tipo matriz puede ser, en particular, en forma de un TTS de tipo "fármaco en adhesivo" que se refiere a un sistema en donde el agente activo está disuelto y/o disperso homogéneamente dentro de una matriz de adhesivo sensible a la presión.

Los TTS con una membrana de control de velocidad y un depósito que contiene un agente activo líquido o semilíquido, en donde la liberación del agente activo del TTS está controlada por la membrana de control de velocidad, se denominan por la expresión "TTS de tipo depósito". Los TTS de tipo depósito no deben entenderse como que son de tipo matriz a efectos de la invención.

A efectos de esta invención, "TTS de tipo microdepósito" se refiere a un sistema o estructura en donde la capa que contiene agente activo es una capa bifásica que tiene una fase que contiene agente activo interna en una

fase matriz externa. En el presente documento, el término "bifásico" se refiere a un sistema de dos superficies distinguibles, p. ej., visualmente distinguibles, una fase externa y una fase interna, en donde la fase interna está en forma de depósitos dispersos dentro de la fase externa. Tales depósitos son, p. ej., gotitas de solución sólida. Los depósitos que se distinguen visualmente se pueden identificar mediante el uso de un microscopio.

5

A efectos de esta invención, la expresión "capa de matriz" o "capa de un tipo matriz" se refiere a cualquier capa que contiene el agente activo disuelto y/o disperso homogéneamente dentro de un vehículo polimérico. Normalmente, en un TTS de tipo matriz está presente una capa de matriz como capa que contiene el agente activo. Un TTS de tipo depósito puede comprender, además de una capa de depósito y una membrana de control de velocidad, una capa adhesiva adicional que sirve como capa de contacto con la piel. En dicho TTS de tipo depósito, la capa adhesiva adicional se fabrica frecuentemente como una capa exenta de agente activo. Sin embargo, debido al gradiente de concentración, el agente activo migrará desde el depósito a la capa adhesiva adicional con el tiempo, hasta que se alcance un equilibrio. Por lo tanto, en dicho TTS de tipo depósito, después de algún tiempo de equilibrio, la capa adhesiva adicional contiene el agente activo y debe considerarse como una capa que contiene agente activo en el sentido de la presente invención.

10

15

La capa que contiene agente activo es la capa final solidificada, p. ej. obtenida después de aplicar como recubrimiento y secar la composición de recubrimiento que contiene disolvente. La capa que contiene agente activo también se puede fabricar laminando dos o más de dichas capas solidificadas (p. ej., capas secas) de la misma composición para proporcionar el peso por unidad de área deseado. La capa que contiene agente activo puede ser autoadhesiva (en la forma de una capa adhesiva sensible a la presión) o el TTS puede comprender una capa de contacto con la piel adicional de un adhesivo sensible a la presión para proporcionar suficiente pegajosidad. En particular, la capa que contiene agente activo es una capa adhesiva sensible a la presión.

20

25

A efectos de esta invención, la expresión "capa bifásica" se refiere a la capa bifásica final de un TTS de tipo microdepósito solidificado después de aplicar como recubrimiento la mezcla de recubrimiento mediante, p. ej., secado de una mezcla de recubrimiento que contiene disolvente o enfriamiento de una mezcla de recubrimiento de fusión en caliente. Según la invención se prefieren mezclas de recubrimiento que contienen disolventes. La capa bifásica también se puede fabricar laminando dos o más capas (p. ej., capas secas) de la misma composición para proporcionar el peso por unidad de área deseado.

30

A efectos de esta invención, la expresión "capa bifásica seca" se refiere a una capa bifásica obtenida a partir de una mezcla de recubrimiento que contiene disolvente después de aplicar como recubrimiento sobre una película y evaporar los disolventes (capa basada en disolvente) y se debe distinguir de una capa bifásica obtenida de una mezcla de recubrimiento de fusión en caliente (capa basada en fusión en caliente).

35

A efectos de esta invención, la expresión "adhesivo sensible a la presión" se refiere a un material que, en particular, se adhiere con la presión de los dedos, es permanentemente pegajoso, ejerce una fuerza de retención fuerte y debe ser separable de superficies lisas sin dejar un residuo. Una capa adhesiva sensible a la presión, cuando está en contacto con la piel, es "autoadhesiva", es decir, proporciona adhesión a la piel de manera que típicamente no se necesita más ayuda para la fijación en la piel. Una estructura de capas "autoadhesiva" incluye una capa adhesiva sensible a la presión para el contacto con la piel que puede proporcionarse en la forma de una capa que contiene agente activo, adhesiva sensible a la presión o en la forma de una capa adicional, es decir, una capa de contacto con la piel adhesiva sensible a la presión. Todavía se puede emplear una capa de cubierta adhesiva para promover la adhesión.

40

45

A efectos de esta invención, la expresión "capa de contacto con la piel" se refiere a una capa incluida en el TTS para estar en contacto directo con la piel del paciente durante la administración. Cuando el TTS comprende una capa de contacto con la piel, las otras capas no entran en contacto con la piel y no tienen necesariamente propiedades autoadhesivas. Como se describió anteriormente, la capa de contacto con la piel puede absorber con el tiempo partes del agente activo y luego puede considerarse como una capa que contiene agente activo. La superficie de liberación es proporcionada por la superficie de la capa que contiene el agente activo. Se puede usar una capa de contacto con la piel para mejorar la adherencia. Los tamaños de una capa adicional de contacto con la piel y la capa que contiene el agente activo normalmente son coextensivos y corresponden a la superficie de liberación.

50

55

A efectos de esta invención, la expresión "peso por unidad de área" se refiere al peso seco de una capa específica, p. ej., de la capa que contiene agente activo, proporcionado en g/m². Los valores de peso por unidad de área están sujetos a una tolerancia de $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 7,5\%$, debido a la variabilidad de fabricación.

60

Si no se indica lo contrario, "%" se refiere al porcentaje en peso.

A efectos de esta invención, el término "polímero" se refiere a cualquier sustancia que consiste en las denominadas unidades repetitivas obtenidas mediante la polimerización de uno o más monómeros, e incluye

65

- homopolímeros que consisten en un tipo de monómero y copolímeros que consisten en dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden ser de cualquier arquitectura tal como polímeros lineales, polímeros en estrella, polímeros en peine, polímeros en cepillo, de cualquier disposición de monómeros en caso de copolímeros, p. ej., copolímeros de bloques, estadísticos, alternos, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo depende del tipo de polímero y es conocido por el experto en la técnica. Los polímeros pueden tener, p. ej., un peso molecular superior a 2.000, preferiblemente superior a 5.000 y más preferiblemente superior a 10.000 Dalton. Como corresponde, los compuestos con un peso molecular inferior a 2.000, preferiblemente inferior a 5.000 o más preferiblemente inferior a 10.000 Dalton se denominan habitualmente oligómeros.
- 10 A efectos de esta invención, la expresión "agente de reticulación" se refiere a una sustancia que es capaz de reticular grupos funcionales contenidos dentro del polímero.
- A efectos de esta invención, la expresión "capa de cubierta adhesiva" se refiere a una estructura de capa autoadhesiva que está exenta de agente activo y tiene una superficie mayor que la estructura que contiene agente activo y proporciona superficie adicional que se adhiere a la piel, pero no superficie de liberación del agente activo. Mejora de este modo las propiedades adhesivas generales del TTS. La capa de cubierta adhesiva comprende una capa de soporte y una capa adhesiva.
- 15 A efectos de esta invención, la expresión "capa de soporte" se refiere a una capa que soporta, p. ej., la capa que contiene agomelatina o forma el soporte de la capa de cubierta adhesiva. Al menos una capa de soporte en el TTS y normalmente la capa de soporte de la capa que contiene agomelatina es oclusiva, es decir, sustancialmente impermeable al agente activo contenido en la capa durante el período de almacenamiento y administración y, por lo tanto, evita la pérdida de agente activo o la contaminación cruzada de acuerdo con los requisitos reglamentarios.
- 20 El TTS según la presente invención puede caracterizarse por ciertos parámetros medidos en un ensayo de permeación *in vitro* de la piel.
- El ensayo de permeación *in vitro* se realiza en una celda de difusión de Franz, con piel humana o animal y preferiblemente con piel humana dermatomizada de espesor dividido con un espesor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón de fosfato a pH 5,5 o 7,4 como medio receptor (32 °C con azida salina al 0,1 %) con o sin adición de un máximo de 40 % en volumen de disolvente orgánico, p. ej. etanol, acetonitrilo, isopropanol, dipropilenglicol, PEG 400 de modo que un medio receptor puede, p. ej., contener 60 % en volumen de tampón de fosfato a pH 5,5, 30 % en volumen de dipropilenglicol y 10 % en volumen de acetonitrilo.
- 30 Cuando no se indique lo contrario, el ensayo de permeación *in vitro* se realiza con piel humana dermatomizada de espesor dividido con un espesor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón de fosfato a pH 5,5 como medio receptor (32 °C con azida salina al 0,1 %). La cantidad de agente activo permeado en el medio receptor se determina a intervalos regulares usando un método de HPLC validado con un detector fotométrico de UV tomando un volumen de muestra. El medio receptor se reemplaza total o parcialmente por medio nuevo cuando se toma el volumen de muestra, y la cantidad medida de permeado de agente activo se refiere a la cantidad permeada entre los dos últimos puntos de toma de muestra y no a la cantidad total permeada hasta el momento.
- 35 Por lo tanto, a efectos de esta invención, el parámetro "cantidad permeada" se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y se refiere a la cantidad de agente activo permeado en un intervalo de toma de muestras en cierto tiempo transcurrido. Por ejemplo, en un ensayo de permeación *in vitro* como se describió anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado al medio receptor se ha medido, p. ej., en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "cantidad permeada" de agente activo se puede dar, p. ej. para el intervalo de toma de muestras de la hora 8 a la hora 12 y corresponde a la medición de la hora 12.
- 40 La cantidad permeada también se puede dar como una "cantidad permeada acumulativa", que corresponde a la cantidad acumulada de agente activo permeado en un cierto punto en el tiempo. P. ej., en un ensayo de permeación *in vitro* como se describió anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado al medio receptor se ha medido p. ej. en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "cantidad permeada acumulativa" de agente activo en la hora 12 corresponde a la suma de las cantidades permeadas de la hora 0 a la hora 2, de la hora 2 a la hora 4, de la hora 4 a la hora 8 y de la hora 8 a la hora 12.
- 45 A efectos de esta invención, el parámetro "velocidad de permeación de la piel" para un determinado intervalo de toma muestras en un determinado tiempo transcurrido se proporciona en $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ y se calcula a partir de la cantidad permeada en dicho intervalo de toma muestras medida mediante un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, dividido por las horas de dicho intervalo de toma de muestras. P. ej. la velocidad de permeación de la piel en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado en el medio receptor se ha medido, p. ej., en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "velocidad de permeación de la piel" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de toma de muestras de la hora 8 a la hora 12 dividida por 4 horas.
- 50
- 55
- 60
- 65

- Una "velocidad de permeación de la piel acumulativa" puede calcularse a partir de la cantidad permeada acumulativa respectiva dividiendo la cantidad permeada acumulativa por el tiempo transcurrido. P. ej. en un ensayo de permeación *in vitro* como se describió anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado al medio receptor se ha medido, p. ej., en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "velocidad de permeación de la piel acumulativa" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada acumulativa para la hora 12 (véase antes) dividida por 12 horas.
- A efectos de esta invención, los parámetros anteriores de cantidad permeada y velocidad de permeación de la piel (así como la cantidad permeada acumulativa y velocidad de permeación de la piel acumulativa) se refieren a valores medios calculados a partir de al menos 3 experimentos de ensayo de permeación *in vitro*.
- El TTS según la presente invención también puede caracterizarse por ciertos parámetros medidos en un estudio clínico *in vivo*.
- A efectos de esta invención, el término "administración" se refiere a la aplicación de la forma de farmacéutica, es decir, el TTS, a la piel del paciente, que luego se mantiene en la piel durante un cierto periodo de tiempo.
- En un tratamiento continuo típico del TDM, la frecuencia de administración del fármaco se mantiene suficientemente alta para mantener una concentración en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz. El intervalo entre dos administraciones de formas farmacéuticas, también llamado intervalo de dosificación, debe adaptarse en consecuencia. A efectos de la presente invención, la expresión "intervalo de dosificación" se refiere al periodo de tiempo entre dos administraciones de TTS consecutivas, es decir, el intervalo entre dos puntos consecutivos en el tiempo en que se aplica un TTS a la piel del paciente. Con el fin de mantener la concentración en el plasma sanguíneo a nivel terapéutico, el TTS se mantiene normalmente en la piel del paciente durante todo el intervalo de dosificación y solo se retira al final del intervalo de dosificación, momento en el que se aplica un nuevo TTS a la piel. P. ej., si el intervalo de dosificación es de 168 horas o 7 días, el TTS se aplica y se mantiene sobre la piel del paciente durante 168 horas o 7 días. Después de 168 horas o 7 días, se retira el TTS de la piel y se aplica un TTS nuevo. Por lo tanto, un intervalo de dosificación de 168 horas o 7 días permite un modo de intercambio de TTS una vez a la semana en un tratamiento de las 24 horas del día.
- Para un tratamiento continuo con agomelatina, el TTS se administrará normalmente una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas), y preferiblemente antes de acostarse. En particular, el TTS puede aplicarse a la piel del paciente poco (p. ej., 1-2 horas) antes de acostarse con el fin de tener en cuenta el retraso en el inicio del fármaco, y mantenerse en la piel hasta 24 horas. Si el TTS se mantiene en la piel durante 24 horas, el TTS se puede retirar y aplicar un nuevo TTS al mismo tiempo. Puesto que parece que para la agomelatina no es necesario un mantenimiento de la concentración en plasma sanguíneo a nivel terapéutico de las 24 horas del día, o incluso puede estar contraindicado para la resincronización del ritmo circadiano, es posible eliminar el TTS durante el día, de modo que el paciente no lleve ningún TTS después durante el día. En una aplicación solo durante la noche, el TTS se mantiene en la piel solo durante la noche, p. ej., durante un periodo de tiempo de entre 4 y 12 horas, o entre 6 y 10 horas, o durante el sueño, dependiendo de la duración del sueño del paciente, y luego se retira por la mañana.
- A efectos de esta invención, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura sin modificar encontrada en el interior del laboratorio donde se llevan a cabo los experimentos y normalmente se encuentra dentro de 15 °C a 35 °C, preferiblemente aproximadamente de 18 °C a 25 °C.
- A efectos de esta invención, el término "paciente" se refiere a un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que recibe tratamiento preventivo o profiláctico para una afección o al que se le ha diagnosticado una afección que se debe tratar.
- Los estudios clínicos según la presente invención se refieren a estudios realizados en total cumplimiento con la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y todas las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y regulaciones locales aplicables.
- A efectos de esta invención, la expresión "composición de recubrimiento" se refiere a una composición que comprende todos los componentes de la capa que contiene fármaco en un disolvente, que puede aplicarse como recubrimiento sobre la capa de soporte o revestimiento desprendible para formar la capa que contiene fármaco tras secarse.
- A efectos de esta invención, el término "disolver" se refiere al procedimiento de obtención de una solución, que es transparente y no contiene ninguna partícula, que sea visible a simple vista.
- A efectos de esta invención, el término "disolvente" se refiere a cualquier sustancia líquida, que preferiblemente es un líquido orgánico volátil tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, hexano, n-heptano, tolueno y mezclas de los mismos.

A efectos de esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad que es $\pm 10\%$ de la cantidad descrita. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad que es $\pm 5\%$ de la cantidad descrita. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad que es $\pm 2\%$ de la cantidad descrita.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 1a, 1b y 1c durante las horas 0 a 24.

La Fig. 1b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 1a, 1b y 1c después de 8 horas.

La Fig. 1c representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 1a, 1b y 1c después de 24 horas.

La Fig. 2a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 2a, 2b, 2c, 2d y 2e durante las horas 0 a 24.

La Fig. 2b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 2a, 2b, 2c, 2d y 2e después de 8 horas.

La Fig. 2c representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 2a, 2b, 2c, 2d y 2e después de 24 horas.

La Fig. 3a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 2e, 3a, 3b, 3c y 3d durante las horas 0 a 24.

La Fig. 3b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 2e, 3a, 3b, 3c y 3d después de 8 horas.

La Fig. 3c representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 2e, 3a, 3b, 3c y 3d después de 24 horas.

La Fig. 3d representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 3d.

La Fig. 4a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 4a, 4b, 4c, 4d y 4e durante las horas 0 a 24.

La Fig. 4b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 4a, 4b, 4c, 4d y 4e después de 8 horas.

La Fig. 4c representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 4a, 4b, 4c, 4d y 4e después de 24 horas.

La Fig. 4d representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 4c.

La Fig. 5a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 5a, 5b, 5c y 5d durante las horas 0 a 8.

La Fig. 5b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 5a, 5b, 5c y 5d después de 8 horas.

La Fig. 5c representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 5b.

La Fig. 5d representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 5d.

La Fig. 6a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 3c, 6a, 6b, 6c y 6d durante las horas 0 a 12.

La Fig. 6b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 3c, 6a, 6b, 6c y 6d

después de 8 horas.

La Fig. 6c representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 6a.

5

La Fig. 6d representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 6c.

La Fig. 7a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 7a, 7b, 7c, 7d y 3d durante las horas 0 a 24.

10

La Fig. 7b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 7a, 7b, 7c, 7d y 3d después de 8 horas.

La Fig. 7c representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 7a, 7b, 7c, 7d y 3d después de 24 horas.

15

La Fig. 8a representa la velocidad de permeación de la piel de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 8a, 8b, 8c y 8d durante las horas 0 a 24.

20

La Fig. 8b representa la utilización de agomelatina del TTS preparado según los Ejemplos 8a, 8b, 8c y 8d después de 8 horas.

La Fig. 8c representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 8b.

25

La Fig. 8d representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 8d.

La figura 8e muestra la suma de posibles sustancias de degradación y la cantidad de agomelatina detectada en un ensayo de estabilidad en el almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH, 30 °C y 75 % de RH, así como a 40 °C y 75 % de RH en diferentes puntos de tiempo para un TTS preparado según el Ejemplo 8b.

30

La Fig. 8f representa la fuerza de adhesión y la fuerza de despegado determinadas en un ensayo de estabilidad en el almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH, 30 °C y 75 % de RH, así como a 40 °C y 75 % de RH en diferentes puntos de tiempo para un TTS preparado según el Ejemplo 8b.

35

La figura 8g representa la suma de posibles sustancias de degradación y la cantidad de agomelatina detectada en un ensayo de estabilidad en el almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH, 30 °C y 75 % de RH, así como a 40 °C y 75 % de RH en diferentes puntos de tiempo para un TTS preparado según el Ejemplo 8d.

40

La Fig. 8h representa la fuerza de adhesión y la fuerza de despegado determinadas en un ensayo de estabilidad en el almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH, 30 °C y 75 % de RH, así como a 40 °C y 75 % de RH en diferentes puntos de tiempo para un TTS preparado según el Ejemplo 8d.

45

La Fig. 9a representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 9a.

La Fig. 9b representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 9b.

50

La Fig. 9c representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 9c.

La Fig. 9d representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 9d.

55

La Fig. 9e representa una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina de un TTS preparado según el Ejemplo 9e.

60

Descripción detallada

Estructura del TTS

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

65

La estructura de capas autoadhesiva contiene cantidades terapéuticamente eficaces de agomelatina y comprende A) una capa de soporte, y B) una capa que contiene agomelatina que comprende i) agomelatina y ii) un polímero hidrófobo.

5

Por lo tanto, el sistema terapéutico transdérmico según las reivindicaciones para la administración transdérmica de agomelatina comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

10

A) una capa de soporte;

B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

i) agomelatina; y

15

ii) un polímero hidrófobo.

Según las reivindicaciones, la capa que contiene agomelatina comprende además un inhibidor de cristalización, o comprende al menos 1 % en peso de un inhibidor de cristalización.

20

Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

25

A) una capa de soporte;

B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

i) agomelatina;

30

ii) un polímero hidrófobo; y

iii) al menos 1 % en peso de un inhibidor de cristalización.

35

La capa de soporte es en particular sustancialmente impermeable a la agomelatina.

El TTS según la presente invención puede ser en particular un TTS de tipo matriz o un TTS de tipo microdepósito, y más preferiblemente es un TTS de tipo microdepósito.

40

En dicho TTS de tipo matriz o de tipo microdepósito, se incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina en la capa que contiene agomelatina. La estructura de capas autoadhesiva en dicho TTS de tipo matriz o de tipo microdepósito puede incluir una o más capas adicionales, tales como una capa de contacto con la piel. En dicha capa adicional, puede estar incluido o puede no estar incluido el agente activo. Como se indicó anteriormente, una capa de contacto con la piel, incluso si se fabrica como una capa exenta de agente

45

activo, después del equilibrio puede comprender agomelatina y entonces también puede considerarse como una capa adicional de tipo matriz o de tipo microdepósito que contiene agomelatina. La capa adicional y la capa que contiene agomelatina pueden comprender el mismo polímero hidrófobo o polímeros diferentes. Cualquiera de la capa que contiene agomelatina y la(s) capa(s) adicional(es) pueden estar en contacto directo entre sí o separadas por una membrana tal como una membrana de control de velocidad. Si se prepara una capa que contiene agomelatina laminando dos capas que son sustancialmente de la misma composición, la doble capa resultante debe considerarse como una sola capa.

50

En un TTS de tipo depósito, el agente activo está incluido en un depósito líquido o semilíquido. La estructura de capas autoadhesiva en dicho TTS de tipo depósito puede incluir una o más capas adicionales, tales como una capa de contacto con la piel. En dicha capa adicional, puede estar incluido o puede no estar incluido el agente activo. Como se indicó anteriormente, una capa de contacto con la piel, incluso si se fabrica como una capa exenta de agente activo, después del equilibrio puede comprender agomelatina y entonces también puede considerarse como una capa que contiene agomelatina en el sentido de la presente invención. Un TTS de tipo depósito incluye además una membrana de control de velocidad que separa el depósito y la capa de contacto con la piel.

60

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la estructura de capas autoadhesiva comprende una capa de depósito adicional que está situada entre la capa de soporte y la capa que contiene agomelatina, y una membrana de control de velocidad adicional que está situada entre la capa de depósito adicional y la capa que contiene agomelatina.

65

En realizaciones específicas, la estructura de capas autoadhesiva según la invención comprende una capa adicional de contacto con la piel. La capa adicional de contacto con la piel es autoadhesiva y proporciona adhesión entre la estructura de capas autoadhesiva y la piel del paciente durante la administración.

- 5 En dichas realizaciones, la estructura de capas autoadhesiva puede comprender o no una membrana que está situada entre la capa que contiene agomelatina y la capa adicional de contacto con la piel, en donde la membrana es preferiblemente una membrana de control de velocidad.

- 10 En otra realización, la estructura de capas autoadhesiva según la invención no comprende una capa adicional de contacto con la piel. Una adherencia suficiente entre la estructura de capas autoadhesiva y la piel del paciente durante la administración se proporciona entonces mediante otros medios, p. ej. una capa que contiene agomelatina y/o una capa adhesiva. En particular, la estructura de capas autoadhesiva puede consistir en la capa de soporte y la capa que contiene agomelatina.

- 15 Por lo tanto, según ciertas realizaciones de la invención, el TTS puede comprender además una capa de cubierta adhesiva o no comprende una capa de cubierta adhesiva, y preferiblemente no comprende una capa de cubierta adhesiva. Esta capa de cubierta adhesiva es en particular más grande que la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina y está unida a la misma para mejorar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico global. Dicha capa de cubierta adhesiva comprende también una capa de soporte. La superficie de dicha capa de cubierta adhesiva aumenta el tamaño total del TTS pero no aumenta la superficie de liberación. La capa de cubierta adhesiva comprende un polímero autoadhesivo o una mezcla de polímeros autoadhesivos seleccionados del grupo de polímeros acrílicos, poliisobutilenos, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, polisiloxanos y mezclas de los mismos, que pueden ser idénticos o diferentes de cualquier polímero (p. ej. hidrófobo) o mezcla de polímeros incluidos en la estructura de capas autoadhesiva que contiene agente activo.

- 20 La estructura de capas autoadhesiva según la invención se encuentra normalmente sobre una capa protectora separable (revestimiento desprendible) de la que se retira inmediatamente antes de su aplicación sobre la superficie de la piel del paciente. Por lo tanto, el TTS puede comprender además un revestimiento desprendible.
- 30 Un TTS protegido de esta manera se almacena normalmente en una bolsa sellada por costura. El empaquetamiento puede ser a prueba de niños y/o fácil para personas mayores.

Capa que contiene agomelatina

- 35 Como se describió con más detalle anteriormente, el TTS según ciertas realizaciones de la presente invención comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende una capa que contiene agomelatina.

En estas realizaciones, la capa que contiene agomelatina según las reivindicaciones comprende

- 40 i) agomelatina; y
- ii) un polímero hidrófobo.

- 45 Según las reivindicaciones, la capa que contiene agomelatina comprende un inhibidor de cristalización, o al menos 1 % en peso de un inhibidor de cristalización.

- 50 En algunas realizaciones específicas, la capa que contiene agomelatina es de un tipo microdepósito o de un tipo matriz, y preferiblemente es de un tipo microdepósito. En dichas realizaciones, la agomelatina puede estar completamente disuelta o puede estar en forma dispersa.

- 55 Como ya se ha indicado, la capa que contiene el agente activo en un TTS de tipo microdepósito es una capa bifásica que tiene una fase interna que contiene agente activo en una fase matriz externa, en donde la fase interna está en forma de depósitos dispersos dentro de la fase externa.

- 60 Cuando la capa que contiene agomelatina comprende un inhibidor de cristalización, se conjetura que la agomelatina está presente con el inhibidor de cristalización en una forma homogénea en la fase interna, mientras que el polímero hidrófobo está presente como una fase separada, formando la fase externa de la capa bifásica.

- 65 Así, en ciertas realizaciones de la invención, la capa que contiene agomelatina es una capa bifásica seca que tiene

a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende el polímero hidrófobo, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende la agomelatina,

en donde la fase interna forma depósitos dispersos en la fase externa.

5 Como ya se ha indicado, se supone que el inhibidor de cristalización, tal como está comprendido en la capa que contiene agomelatina, está presente con la agomelatina dentro de las gotitas de la fase interna, formando una fase homogénea, que puede ser, p. ej., un líquido viscoso o una fase amorfa o una denominada solución sólida de agomelatina disuelta en el inhibidor de cristalización y excipientes adicionales opcionales tales como solubilizantes. Por lo tanto, en dichas realizaciones, la composición de la fase interna comprende un inhibidor de cristalización, y preferiblemente la composición adhesiva sensible a la presión de la fase externa no
10 comprende sustancialmente inhibidor de cristalización, específicamente, la composición adhesiva sensible a la presión de la fase externa puede comprender menos o igual a 5 % en peso, preferiblemente menos o igual a 3 % en peso, o más preferiblemente menos o igual a 1 % en peso de inhibidor de cristalización.

15 Por otro lado, el polímero hidrófobo se supone que está presente en la fase externa. Por lo tanto, en estas realizaciones, la composición de la fase interna no comprende sustancialmente polímero hidrófobo, y específicamente, la composición de la fase interna comprende menos o igual a 5 % en peso, preferiblemente menos o igual a 3 % en peso, o más preferiblemente menos o igual a 1 % en peso de polímero hidrófobo.

20 Como indica el término "microdepósito", los depósitos dispersos son de tamaño de micrómetros, es decir, en ciertas realizaciones, los depósitos dispersos tienen un tamaño medio de partículas de 0,1 a 100 μm , o de 0,5 a 50 μm .

25 Un sistema de microdepósito tiene la ventaja de que se puede disolver una cantidad suficiente de agente activo en la fase interna, sin tener que aumentar la solubilidad del fármaco de la capa adhesiva real, es decir, la fase externa, lo que podría dar como resultado una liberación escasa del fármaco. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se supone que este equilibrio de cantidad suficiente de agente activo en la fase interna y baja solubilidad del fármaco en la fase externa conduce a un buen perfil de permeación del TTS inventivo en cuestión. Dicho sistema también tiene la ventaja de que se puede evitar la (re)cristalización del agente activo y la restricción asociada de la estabilidad en el almacenamiento.

30 También en general e independientemente de si la capa que contiene agomelatina es de tipo microdepósito o no, en una realización específica de la invención, la capa que contiene agomelatina está exenta de cristales de agomelatina.

35 Además, el peso por unidad de área de la capa que contiene agomelatina es uno de los factores decisivos para la cantidad de agente activo. Con el fin de obtener una cantidad suficiente de producto activo se necesita un cierto espesor y también es difícil aplicar como recubrimiento capas muy finas con suficiente precisión. Por otro lado, las capas muy gruesas no solo son incómodas de llevar y propensas a desprenderse de la piel, sino que también son difíciles de fabricar, y tienden a conducir a una liberación continua del principio activo de hasta 24
40 horas o más, que en el caso de la agomelatina no es el perfil de liberación deseado. En conjunto, se prefiere que la capa que contiene agomelatina tenga un peso por unidad de área de al menos 25 g/m^2 , más preferiblemente al menos 35 g/m^2 , o lo más preferiblemente al menos 40 g/m^2 , o tenga un peso por unidad de área menor o igual a 150 g/m^2 , más preferiblemente menor o igual a 120 g/m^2 , o lo más preferiblemente menor o igual a 90 g/m^2 , o tenga un peso por unidad de área de 25 a 150 g/m^2 , más preferiblemente de 35 a 120 g/m^2 ,
45 o lo más preferiblemente de 40 a 90 g/m^2 .

Aunque la superficie de liberación controla la dosis efectiva y por lo tanto se requiere un cierto tamaño mínimo en términos de superficie de liberación, si la superficie de liberación es demasiado grande, el TTS será de gran tamaño, incómodo de llevar y conducirá a una baja adherencia del paciente. Considerando esto, en ciertas
50 realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico tiene una superficie de liberación de al menos 1 cm^2 , preferiblemente al menos 5 cm^2 , o más preferiblemente al menos 10 cm^2 , o tiene una superficie de liberación menor o igual a 100 cm^2 , preferiblemente menor o igual a 60 cm^2 , o más preferiblemente menor o igual a 50 cm^2 , o tiene una superficie de liberación de 1 a 100 cm^2 , preferiblemente de 5 a 60 cm^2 , o más preferiblemente de 10 a 50 cm^2 .

55 Como se ha indicado también anteriormente y sin desear estar limitado por la teoría, se cree que es necesaria una cantidad suficiente de agente activo contenido en el TTS para lograr ciertas características ventajosas del TTS de acuerdo con la presente invención, tales como una buena permeación de la piel *in vitro*. Por otro lado, si la cantidad de agente activo es demasiado alta, esto podría conducir a problemas indeseables de estabilidad en el almacenamiento, tales como la recristalización del agente activo, pero también a una posible irritación de la piel debido a que la concentración del fármaco es demasiado alta. La cantidad de agomelatina contenida en el TTS se puede controlar de dos maneras, ajustando la concentración y/o el peso por unidad de área de la capa que contiene agomelatina. Los detalles relacionados con el peso por unidad de área se describen anteriormente. Con respecto a la concentración, la capa que contiene agomelatina comprende al menos 0,5 %
60 en peso de agomelatina, preferiblemente al menos 1 % en peso de agomelatina y más preferiblemente al menos 1,5 % en peso de agomelatina, o la capa que contiene agomelatina comprende menos o igual a 8 % en
65

peso de agomelatina, preferiblemente menos o igual a 6% en peso de agomelatina, y más preferiblemente menos o igual a 5% en peso de agomelatina, o la capa que contiene agomelatina comprende de 0,5 a menos o igual a 8 % en peso de agomelatina, preferiblemente de 1 a menos o igual a 6 % en peso de agomelatina, y más preferiblemente de 1,5 a menos o igual a 5 % en peso de agomelatina.

5

Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la invención, la capa que contiene agomelatina comprende al menos 0,04 mg/cm², preferiblemente al menos 0,06 mg/cm², más preferiblemente al menos 0,08 mg/cm², o lo más preferiblemente al menos 0,1 mg/cm² de agomelatina, o en donde la capa que contiene agomelatina comprende menos o igual a 0,4 mg/cm², preferiblemente menos o igual a 0,3 mg/cm², más preferiblemente menos o igual a 0,25 mg/cm², o lo más preferiblemente menos o igual a 0,2 mg/cm² de agomelatina por superficie de liberación.

10

En términos de cantidad de agente activo por TTS, la cantidad de agomelatina contenida en el sistema terapéutico transdérmico es al menos 0,5 mg, preferiblemente al menos 1 mg, o más preferiblemente al menos 2 mg, o la cantidad de agomelatina contenida en el sistema terapéutico transdérmico es menos o igual a 15 mg, preferiblemente menos o igual a 10 mg, o más preferiblemente menos o igual a 8 mg, o la cantidad de agomelatina contenida en el sistema terapéutico transdérmico varía de 0,5 a 15 mg, o preferiblemente de 1 a 10 mg, o más preferiblemente de 2 a 8 mg.

15

En ciertas realizaciones de la invención, la capa que contiene agomelatina es una capa adhesiva sensible a la presión.

20

Como se apreciará más adelante con más detalle, en ciertas realizaciones, es preferible que la composición de recubrimiento para preparar la capa que contiene agomelatina use etanol como disolvente, pero no agua. Por lo tanto, el sistema terapéutico transdérmico según la presente invención se puede obtener (y/o se obtiene) preferiblemente secando una composición de recubrimiento aplicada como recubrimiento que comprende agomelatina, el polímero hidrófobo, opcionalmente el inhibidor de cristalización, la polivinilpirrolidona y etanol. También se prefiere que el sistema terapéutico transdérmico según la presente invención se pueda obtener (y/o se obtenga) secando una composición de recubrimiento aplicada como recubrimiento que no comprende sustancialmente agua, p. ej. menos de 1 % en peso, preferiblemente menos de 0,5 % en peso o más preferiblemente menos de 0,1 % en peso de agua

25

30

Considerando la estabilidad de la capa que contiene agomelatina con respecto a su composición, es preferible que la capa que contiene agomelatina no comprenda ningún constituyente volátil, que conlleva el riesgo de evaporación y cambio de la composición durante el almacenamiento. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende sustancialmente ningún disolvente volátil. Un disolvente volátil en este sentido puede seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes lineales y ramificados C1 a C3, acetato de etilo, hexano, n-heptano y cualquier mezcla de los mismos. En particular, la capa que contiene agomelatina comprende menos o igual a 5% en peso, preferiblemente menos o igual a 3% en peso, y más preferiblemente menos o igual a 1% en peso de disolvente volátil. En particular, la capa que contiene agomelatina puede no comprender sustancialmente isopropanol, p. ej., comprende menos o igual a 5% en peso, preferiblemente menos o igual a 3% en peso, y más preferiblemente menos o igual a 1% en peso de isopropanol.

35

40

Como la solubilidad de la agomelatina puede ser demasiado alta, y también con respecto a la tendencia reducida de formar capas de tipo microdepósito, se prefiere que la capa que contiene agomelatina contenga solo una cantidad limitada de polímero acrílico. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende un polímero acrílico en una cantidad de más de 70 % en peso, preferiblemente más de 50 % en peso y más preferiblemente más de 30 % en peso de la capa que contiene agomelatina.

45

50

Agomelatina.

Según la invención, la estructura de capas autoadhesiva contiene agomelatina en una cantidad terapéuticamente eficaz, y la estructura de capas autoadhesiva comprende una capa que contiene agomelatina.

55

Mientras que según la presente invención, el agente activo agomelatina puede estar presente en el TTS, y en particular en la capa que contiene agomelatina en cualquier forma, es decir, en su forma libre, disociada o cualquier forma asociada tal como hidratos, solvatos etc., así como en la forma de partículas que pueden estar en forma micronizada, forma cristalina, y en particular en una de sus formas polimorfas, y/o en forma amorfa, y en cualquier forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas antes mencionadas o una mezcla de las mismas, se prefiere que la agomelatina esté presente en la forma libre forma disociada.

60

Además, en determinadas realizaciones, la agomelatina está incluida en la capa que contiene agomelatina en forma disuelta, en forma dispersa, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en una forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas anteriores o

65

una mezcla de las mismas.

- En determinadas realizaciones, la composición de la capa que contiene agomelatina se puede obtener (y/o se obtiene) incorporando la agomelatina en forma disuelta, en forma dispersa, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en una forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas anteriores o una mezcla de los mismos.

- La agomelatina en la capa que contiene agomelatina puede estar (completamente) disuelta, o la capa que contiene agomelatina puede comprender partículas de agomelatina, preferiblemente constituidas de agomelatina en su forma libre, disociada, de modo que la agomelatina esté presente en forma dispersa. No hace falta decir que si la agomelatina está presente en forma dispersa, la capa que contiene agomelatina puede comprender no obstante agomelatina también en forma disuelta, dependiendo de la solubilidad del agente activo en la capa que contiene agomelatina (que está, p. ej., saturada o sobresaturada).

- En una realización preferida, la agomelatina está completamente disuelta, p. ej., al menos 90 % en moles, preferiblemente al menos 95 % en moles, más preferiblemente al menos 98 % en moles o lo más preferiblemente al menos 99 % en moles de la agomelatina en la capa que contiene agomelatina está presente en forma disuelta.

- Como se ha indicado anteriormente, se cree que la cantidad de agomelatina en el TTS es importante para una buena liberación del principio activo, y puede ajustarse, p. ej., por la concentración de agomelatina. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la concentración de agomelatina en la capa que contiene agomelatina varía de 0,5 a 8 % en peso, preferiblemente de 1 a 6 % en peso y más preferiblemente de 1,5 a 5 % en peso de la capa que contiene agomelatina.

- En ciertas realizaciones, la agomelatina tiene una pureza de al menos 95%, preferiblemente de al menos 98% y más preferiblemente de al menos 99% según se determina por HPLC cuantitativa. La HPLC cuantitativa se puede realizar con HPLC de fase inversa con detección UV. En particular, se pueden utilizar las siguientes condiciones si la HPLC se realiza de forma isocrática:

- | | |
|----------------------------|---|
| Columna: | Fase octadecilo RP |
| | XTerra RP18 100 mm x 3,9 mm; 3,5 µm o equivalente |
| Fase móvil: | Tampón de KH ₂ PO ₄ 0,06 molar/acetronitrilo (60:40; v:v); pH 2,5 |
| Gradiente: | isocrático |
| Flujo: | 1,0 ml |
| Volumen de inyección: | 20 µl |
| Temperatura de la columna: | 23 °C |
| Longitud de onda: | 229 nm y 275 nm |
| Tiempo de análisis: | 5 min |

Los TTS según la presente invención muestran ventajosamente una estabilidad mejorada en términos del contenido de agomelatina así como de la degradación de agomelatina.

- Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina contiene inicialmente (es decir, poco después de la fabricación, p. ej. en el espacio de una semana) una cantidad de agomelatina de al menos 95 %, preferiblemente de al menos 97 %, más preferiblemente al menos 98 % e incluso más preferiblemente al menos 99 % de la cantidad teórica de agomelatina incluida en la capa que contiene agomelatina. La cantidad teórica de agomelatina se calcula a partir de la cantidad de agomelatina utilizada para la composición de recubrimiento y el peso por unidad de área (real) de la capa aplicada como recubrimiento y seca que contiene agomelatina del TTS ensayado.

- La capa que contiene agomelatina también puede contener inicialmente una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos de 0,5 %, preferiblemente de menos de 0,3 %, más preferiblemente de menos de 0,2 % e incluso más preferiblemente de menos de 0,1%.

- En ciertas otras realizaciones, los TTS según la presente invención son estables durante el almacenamiento, es decir, pueden mantener los valores de contenido de agomelatina iniciales o presentar cantidades bajas de productos de degradación, como sigue:

- En una de dichas realizaciones, la capa que contiene agomelatina contiene, después de haber estado almacenada a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses, una cantidad de agomelatina de al menos 95 %, preferiblemente de al menos 97 %, más preferiblemente de al menos 98 % e incluso más preferiblemente de al menos 99 % de la cantidad teórica de agomelatina incluida en la capa que contiene agomelatina.

- La capa que contiene agomelatina también puede contener, después de haber estado almacenada a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses, una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos de 1,0 %, preferiblemente de menos de 0,5 %, más preferiblemente de menos de 0,2 % e incluso más preferiblemente de menos de 0,1 %.
- En una de dichas realizaciones, la capa que contiene agomelatina contiene, después de haber estado almacenada a 30 °C / 75 % de RH durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses, una cantidad de agomelatina de al menos 95 %, preferiblemente de al menos 97 %, más preferiblemente de al menos 98 % e incluso más preferiblemente de al menos 99 % de la cantidad teórica de agomelatina incluida en la capa que contiene agomelatina.
- La capa que contiene agomelatina también puede contener, después de haber estado almacenada a 30 °C / 75 % de RH durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses, una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos de 1,0 %, preferiblemente de menos de 0,5 %, más preferiblemente de menos de 0,2 % e incluso más preferiblemente de menos de 0,1 %.
- En una de dichas realizaciones, la capa que contiene agomelatina contiene, después de haber estado almacenada a 40 °C/75 % de RH durante al menos 3 meses y preferiblemente al menos 6 meses, una cantidad de agomelatina de al menos 95 %, preferiblemente de al menos 96 %, más preferiblemente de al menos 97 % e incluso más preferiblemente de al menos 98 % de la cantidad teórica de agomelatina incluida en la capa que contiene agomelatina.
- La capa que contiene agomelatina también puede contener, después de haber estado almacenada a 40 °C/75 % de RH durante al menos 3 meses y preferiblemente al menos 6 meses, una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos de 1,0 %, preferiblemente de menos de 0,7 %, más preferiblemente menos de 0,5 % e incluso más preferiblemente menos de 0,4 %.
- Los TTS según la presente invención también son ventajosamente estables durante el almacenamiento en términos de adhesión y facilidad de retirada de la capa que contiene agomelatina del revestimiento desprendible, es decir, pueden mantener la fuerza de adhesión y la fuerza de despegado a lo largo del tiempo.
- Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la fuerza de adhesión de la capa que contiene agomelatina disminuye en menos de 25 %, preferiblemente menos de 10 % y más preferiblemente menos de 5 % después de haber estado almacenada a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses.
- En determinadas realizaciones, la fuerza de adhesión de la capa que contiene agomelatina disminuye en menos de 25 %, preferiblemente menos de 10 % y más preferiblemente menos de 5 % después de haber estado almacenada a 30 °C y 75 % de humedad relativa durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses.
- La fuerza de adhesión de la capa que contiene agomelatina también puede disminuir en menos de 20 %, preferiblemente menos de 10 % y más preferiblemente menos de 3 % después de haber estado almacenada a 40 °C / 75 % de RH durante al menos 3 meses y preferiblemente al menos 6 meses.
- En determinadas realizaciones, la fuerza de despegado de la capa que contiene agomelatina aumenta en menos de 150 %, preferiblemente menos de 100 % y más preferiblemente menos de 30 % después de haber estado almacenada a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses.
- En determinadas realizaciones, la fuerza de despegado de la capa que contiene agomelatina aumenta en menos de 250 %, preferiblemente menos de 150 % y más preferiblemente menos de 100 % después de haber estado almacenada a 30 °C y 75 % de humedad relativa durante al menos 3 meses, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 9 meses y lo más preferiblemente al menos 12 meses.
- La fuerza de despegado de la capa que contiene agomelatina también puede aumentar en menos de 250 %, preferiblemente menos de 100 % y más preferiblemente menos de 60 % después de haber estado almacenada a 40 °C/75 % de RH durante al menos 3 meses y preferiblemente al menos 6 meses.
- El método para determinar el contenido de agomelatina y la cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con la agomelatina, así como la fuerza de adhesión y la fuerza de despegado se lleva a cabo preferiblemente como se describe para los Ejemplos 8b y 8d.

Polímero hidrófobo

Como se describió anteriormente, el TTS según la presente invención comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende una capa que contiene agomelatina que comprende un polímero hidrófobo.

5 Este polímero hidrófobo proporciona una cohesión suficiente de la capa que contiene agomelatina. Según determinadas realizaciones, el polímero hidrófobo también puede proporcionar una adhesión suficiente. En dichas realizaciones, pero también en general, el polímero hidrófobo se puede seleccionar de polímeros adhesivos sensibles a la presión.

10 En una realización preferida, la cantidad del polímero hidrófobo es al menos 75 % en peso, preferiblemente al menos 80 % en peso y más preferiblemente al menos 75 % en peso, y/o la cantidad del polímero hidrófobo es menor o igual a 98% en peso, preferiblemente menor o igual a 94% en peso y más preferiblemente menor o igual a 90% en peso, y en particular, la cantidad del polímero hidrófobo varía de 75 a 98% en peso, preferiblemente de 80 a 94% en peso, y más preferiblemente de 85 a 90% en peso de la capa que contiene agomelatina.

20 Los polímeros que son adecuados como el polímero hidrófobo se seleccionan del grupo que consiste en poliisobutilenos, copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, polímeros híbridos de silicona y acrílicos, adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos, y cualquier mezcla de los mismos. Las reivindicaciones describen adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos como el polímero hidrófobo.

25 El polímero hidrófobo está presente en la capa que contiene agomelatina, pero también puede estar contenido en una capa de cubierta adhesiva opcional.

El polímero hidrófobo se suministra normalmente y se usa en disolventes como n-heptano y acetato de etilo. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión está normalmente entre 30 % y 80 %.

30 Los polímeros hidrófobos adecuados están disponibles comercialmente, p. ej. con las marcas de producto Oppanol™ (poliisobutilenos), JSR-SIS (un copolímero de estireno-isopreno-estireno), PSA híbrido SilAc (polímeros híbridos de silicona y acrílicos) o BIO-PSA (adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos). Las reivindicaciones describen adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos como el polímero hidrófobo.

35 Según las reivindicaciones, el polímero hidrófobo es un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxanos.

40 Los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos también pueden denominarse adhesivos sensibles a la presión a base de silicona o adhesivos sensibles a la presión de silicona. Son ventajosos en cuanto a la utilización del agente activo, así como al perfil de liberación general.

45 Estos adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos proporcionan una pegajosidad adecuada y una rápida unión a varios tipos de piel, incluyendo piel húmeda, cualidades adhesivas y cohesivas adecuadas, adhesión duradera a la piel, un alto grado de flexibilidad, una permeabilidad a la humedad y compatibilidad con muchos agentes activos y sustratos de película. Es posible proporcionarles suficiente resistencia a las aminas y, por lo tanto, mejor estabilidad en presencia de aminas. Dichos adhesivos sensibles a la presión se basan en un concepto de resina en polímero en donde, mediante la reacción de condensación de polidimetilsiloxano de extremo silanol bloqueado con una resina de sílice (también denominada resina de silicato), se prepara un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano en donde, para la estabilidad de la amina, la función silanol residual se remata adicionalmente con grupos trimetilsiloxi. El contenido de polidimetilsiloxano de extremo silanol bloqueado contribuye al componente viscoso del comportamiento viscoelástico, y afecta a las propiedades de humectación y capacidad de extensión del adhesivo. La resina actúa como un agente de pegajosidad y refuerzo, y participa en el componente elástico. El equilibrio correcto entre el polidimetilsiloxano de extremo silanol bloqueado y la resina proporciona las propiedades adhesivas correctas.

55 En vista de lo anterior, los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona generalmente se pueden obtener mediante policondensación de polidimetilsiloxano de extremo silanol bloqueado con una resina de silicato. En otras palabras, en una realización preferida, el adhesivo sensible a la presión a base de polisiloxanos es una resina de silicato soluble policondensada con polidimetilsiloxanos terminados en silanol. Los polímeros a base de silicona compatibles con aminas, y en particular los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona compatibles con aminas, se pueden obtener haciendo reaccionar el polímero a base de silicona, en particular el adhesivo sensible a la presión a base de silicona, con trimetilsililo (p. ej., hexametildisilazano) con el fin de reducir el contenido de silanol del polímero. Como resultado, la función silanol residual está al menos parcialmente, preferiblemente en su mayor parte o completamente rematada con grupos trimetilsiloxi. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el adhesivo sensible a la presión a base de polisiloxanos es una resina de silicato soluble policondensada con polidimetilsiloxanos terminados en silanol, en donde esos grupos silanol

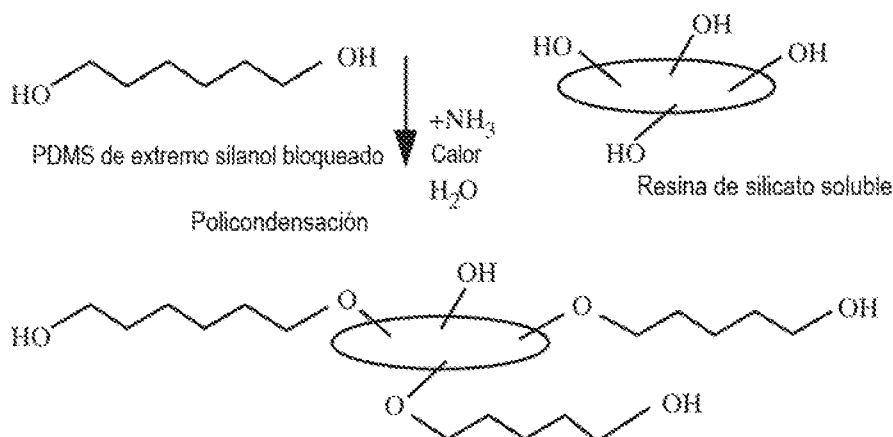
del polidimetilsiloxano, que no están unidos a la resina de silicato soluble, son grupos silanol libres o están trimetilsililados.

Como se ha indicado anteriormente, la pegajosidad del polímero a base de silicona puede modificarse mediante la relación de resina a polímero, es decir, la relación del polidimetilsiloxano de extremo silanol bloqueado a la resina de silicato, que está preferiblemente en el intervalo de 70:30 a 50:50, preferiblemente de 65:35 a 55:45. La pegajosidad aumentará con cantidades crecientes de polidimetilsiloxano con respecto a la resina. Los polímeros a base de silicona de alta pegajosidad tienen preferiblemente una relación de resina a polímero de 55:45, los polímeros a base de silicona de pegajosidad media tienen preferiblemente una relación de resina a polímero de 60:40, y los polímeros a base de silicona de baja pegajosidad preferiblemente tienen una relación de resina a polímero de 65:35. En una realización preferida, el adhesivo sensible a la presión a base de polisiloxanos es una resina de silicato soluble policondensada con polidimetilsiloxanos terminados en silanol que tiene una relación de resina a polímero de 65:35, de 60:40 o de 55:45. Los polímeros a base de silicona de alta pegajosidad tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^6 Poise, los polímeros a base de silicona de pegajosidad media tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^7 Poise, y los polímeros a base de silicona de pegajosidad baja tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^8 Poise. Los polímeros a base de silicona compatibles con amina de alta pegajosidad tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^6 Poise, los polímeros a base de silicona compatibles con amina de pegajosidad media tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^8 Poise, y los polímeros a base de silicona compatibles con amina de pegajosidad baja tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^9 Poise.

Ejemplos de composiciones de PSA a base de silicona que están disponibles comercialmente incluyen las series estándar de BIO-PSA (series 7-4400, 7-4500 y 7-4600) y las series de BIO-PSA compatibles con amina (rematados en el extremo) (series 7-4100, 7-4200 y 7-4300) y las series de adhesivos Soft Skin (7-9800) fabricadas y suministradas típicamente en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning. Por ejemplo, el BIO-PSA 7-4201 se caracteriza por una viscosidad de solución a 25 °C y un contenido de sólidos de aproximadamente 60 % en heptano de 450 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de 1×10^8 Poise. El BIO-PSA 7-4301 tiene una viscosidad de solución a 25 °C y contenido de sólidos de aproximadamente 60 % en heptano de 500 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de 5×10^6 Poise.

Los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos se suministran y se usan en disolventes como n-heptano, acetato de etilo u otros fluidos de silicona volátiles. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos en disolventes está normalmente entre 60 y 85 %, preferiblemente entre 70 y 80 % o entre 60 y 75 %. El experto es consciente de que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

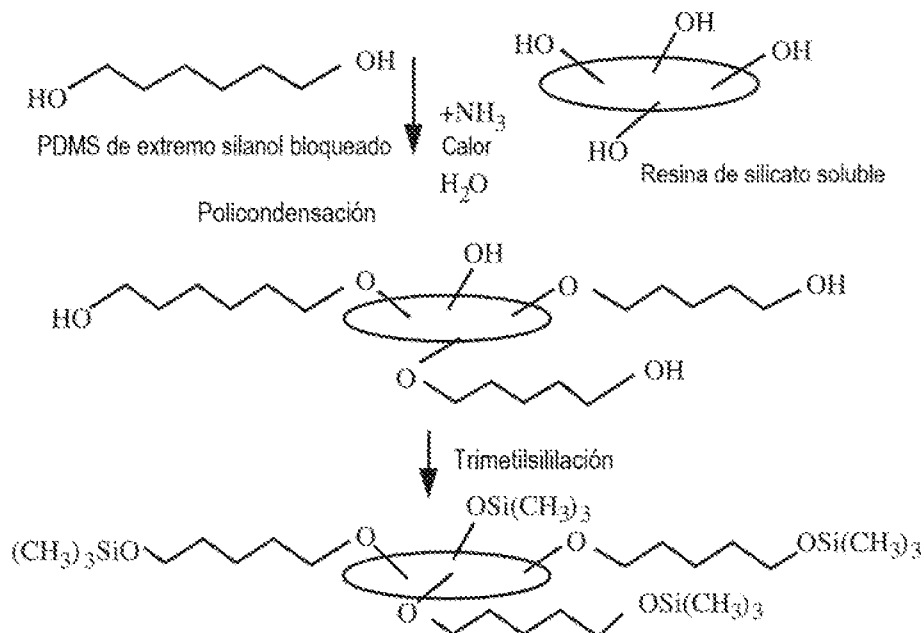
Los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos, que están disponibles, p. ej., en Dow Corning, se pueden obtener de acuerdo con el siguiente esquema:



Dichos adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos están disponibles en Dow Corning, p. ej., con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4401, BIO-PSA-7-4501 o BIO-PSA 7-4601, que se proporcionan en el disolvente n-heptano (indicado por el código "01"), o con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4402, BIO-PSA 7-4502, y BIO 7-4602, que se proporcionan en el disolvente acetato de etilo (indicado por el código "02"). Los contenidos típicos de sólidos en el disolvente están en el intervalo de 60 a 75 %. El código "44" indica una relación de resina a polímero de 65:35 que da como resultado una pegajosidad baja, el código "45" indica una

relación de resina a polímero de 60:40 que da como resultado una pegajosidad media, el código "46" indica una relación de resina a polímero de 55:45 que da como resultado una pegajosidad alta.

- 5 Los adhesivos sensibles a la presión compatibles con aminas a base de polisiloxanos, que están disponibles, p. ej., en Dow Corning, se pueden obtener según el siguiente esquema:



- Dichos adhesivos sensibles a la presión compatibles con aminas a base de polisiloxanos, están disponibles en Dow Corning, p. ej., con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4101, BIO-PSA-7-4201 o BIO-PSA 7-4301, que se proporcionan en el disolvente n-heptano (indicado con el código "01"), o con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4102, BIO-PSA 7-4202 y BIO 7-4302, que se proporcionan en el disolvente acetato de etilo (indicado por el código "02"). Los contenidos típicos de sólidos en el disolvente están en el intervalo de 60 a 75 %. El código "41" indica una relación de resina a polímero de 65:35 que da como resultado una pegajosidad baja, el código "42" indica una relación de resina a polímero de 60:40 que da como resultado una pegajosidad media, el código "43" indica una relación de resina a polímero de 55:45 que da como resultado una pegajosidad alta.

- En una cierta realización, los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos según la invención se caracterizan por una viscosidad de la solución a 25 °C y contenido de sólidos de 60 % en n-heptano de más de aproximadamente 150 mPa s, o de aproximadamente 200 mPa s a aproximadamente 700 mPa s, preferiblemente medido usando un viscosímetro Brookfield RVT equipado con un husillo número 5 a 50 rpm. Estos también pueden caracterizarse por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de menos de aproximadamente 1×10^9 Poise o de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 9×10^8 Poise. También en ciertas realizaciones, los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos se caracterizan por una viscosidad de la solución a 25 °C y contenido de sólidos de 60 % en acetato de etilo de más de aproximadamente 350 mPa s, o de aproximadamente 400 mPa s a aproximadamente 1500 mPa s, preferiblemente medido usando un viscosímetro Brookfield RVT equipado con un husillo número 5 a 50 rpm, o se caracterizan por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 1×10^7 Poise o aproximadamente 5×10^6 Poise.

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero hidrófobo es un poliisobutileno.

- Los poliisobutilenos adecuados según la invención están disponibles con el nombre comercial Oppanol®. Pueden usarse combinaciones de poliisobutilenos de alto peso molecular (B100/B80) y poliisobutilenos de bajo peso molecular (B10, B11, B12, B13). Las relaciones adecuadas de poliisobutileno de bajo peso molecular a poliisobutileno de alto peso molecular están en el intervalo de 100:1 a 1:100, en particular de 95:5 a 40:60, preferiblemente de 90:10 a 80:20 o de 60:40 a 20:80, y preferiblemente de 50:50 a 30:70. Un ejemplo preferido para una combinación de poliisobutileno es B10/B100 en una relación de 85/15, o en una relación de 40/60. Oppanol® B100 tiene un peso molecular medio en viscosidad M_v de 1.110.000, y un peso molecular medio ponderado M_w de 1.550.000, y una distribución media de pesos moleculares M_w/M_n de 2,9. Oppanol® B10 tiene un peso molecular medio en viscosidad M_v de 40.000, y un peso molecular medio ponderado M_w de 53.000, y una distribución media de peso molecular M_w/M_n de 3,2. En ciertas realizaciones, se puede añadir polibuteno a los poliisobutilenos. El contenido de sólidos de poliisobutilenos en disolventes está normalmente entre 30 y 50 %, preferiblemente entre 35 y 40 %. El experto es consciente de que el contenido de sólidos puede

modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero hidrófobo es un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno.

5

El polímero hidrófobo también puede ser un polímero híbrido de silicona y acrílico, que no se reivindica.

10

Los adhesivos sensibles a la presión híbridos de silicona y acrílicos generalmente se suministran y utilizan en disolventes como n-heptano y acetato de etilo. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión está normalmente entre 30 % y 80 %. El experto en la técnica es consciente de que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

15

Preferiblemente, la relación en peso de silicona a acrilato en el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico es de 5:95 a 95:5, o de 20:80 a 80:20, más preferiblemente de 40:60 a 60:40, y lo más preferiblemente la relación de silicona a acrilato es de aproximadamente 50:50.

20

Los adhesivos sensibles a la presión híbridos de silicona y acrílicos adecuados que están disponibles comercialmente incluyen las series de PSA 7-6100 y 7-6300 fabricadas y suministradas en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning (7-610X y 7-630X; X=1 a base de n-heptano / X=2 a base de acetato de etilo). Por ejemplo, el PSA híbrido de silicona y acrílico 7-6102 que tiene una relación de silicona/acrilato de 50/50 se caracteriza por una viscosidad de solución a 25 °C y contenido de sólidos de aproximadamente 50 % en acetato de etilo de 2500 cP y una viscosidad compleja a 0,1 rad/s a 30 °C de 1,0e7 Poise. El PSA híbrido de silicona y acrílico 7-6302 que tiene una relación de silicona/acrilato de 50/50 tiene una viscosidad de solución a 25 °C y contenido de sólidos de aproximadamente 50 % en acetato de etilo de 1500 cP y una viscosidad compleja a 0,1 rad/s a 30 °C de 4,0e6 Poise.

25

30

Dependiendo del disolvente en el que se suministra el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico, la disposición de la fase de silicona y la fase acrílica que proporciona una fase externa continua de silicona o acrílica y una fase interna discontinua correspondiente es diferente. Si el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico se proporciona en n-heptano, la composición contiene una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua. Si el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico se proporciona en acetato de etilo, la composición contiene una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua. Después de evaporar el disolvente en el que se proporciona el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico, la disposición de fases de la película o capa adhesiva sensible a la presión resultante corresponde a la disposición de fases de la composición de recubrimiento adhesiva que contiene disolvente. Por ejemplo, en ausencia de cualquier sustancia que pueda inducir una inversión de la disposición de fases en una composición adhesiva sensible a la presión híbrida de silicona y acrílica, una capa de adhesivo sensible a la presión preparada a partir de un adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico en n-heptano proporciona una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua, una capa adhesiva sensible a la presión preparada a partir de un adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico en acetato de etilo proporciona una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua. La disposición de fases de las composiciones puede, por ejemplo, determinarse en ensayos de fuerza de despegado con películas o capas adhesivas sensibles a la presión preparadas a partir de las composiciones de PSA híbrido de silicona y acrílico que se unen a un revestimiento desprendible siliconado. La película adhesiva sensible a la presión contiene una fase externa de silicona continua si el revestimiento desprendible siliconado no puede retirarse o solo difícilmente puede retirarse de la película adhesiva sensible a la presión (laminada a una película de soporte) debido al bloqueo de las dos superficies de silicona. El bloqueo resulta de la adherencia de dos capas de silicona que comprenden una energía superficial similar. El adhesivo de silicona muestra una buena extensión sobre el revestimiento siliconado y por lo tanto puede crear una buena adhesión al revestimiento. Si el revestimiento desprendible siliconado se puede retirar fácilmente, la película adhesiva sensible a la presión contiene una fase externa acrílica continua. El adhesivo acrílico no tiene buena extensión debido a las diferentes energías superficiales y, por tanto, tiene una baja adhesión o casi ninguna adhesión al revestimiento siliconado.

40

45

50

55

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero híbrido de silicona y acrílico es un adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico que se puede obtener a partir de una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato. Debe entenderse que la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato puede incluir solo funciones acrilato, solo funciones metacrilato, o tanto funciones acrilato como funciones metacrilato.

60

65

Se describe, pero no se reivindica, que el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico comprende el producto de reacción de (a) una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato, (b) un monómero etilénicamente insaturado, y (c) un iniciador. Es decir, el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico incluye el producto de la reacción química entre estos reaccionantes ((a), (b) y (c)). En particular, el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y

acrílico incluye el producto de reacción de (a) una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato, (b) un monómero de (met)acrilato y (c) un iniciador (es decir, en presencia del iniciador). Es decir, el adhesivo sensible a la presión híbrido de silicona y acrílico incluye el producto de la reacción química entre estos reaccionantes ((a), (b) y (c)).

5

El producto de reacción de (a) una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato, (b) un monómero etilénicamente insaturado, y (c) un iniciador puede contener una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua o el producto de reacción de (a), (b) y (c) puede contener una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua.

10

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero híbrido de silicona y acrílico comprende un producto de reacción de un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico, en donde el polímero acrílico está auto-reticulado covalentemente y unido covalentemente al polímero de silicona y/o la resina de silicona.

15

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero híbrido de silicona y acrílico comprende un producto de reacción de un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico, en donde la resina de silicona contiene unidades de triorganosiloxi $R_3SiO_{1/2}$ donde R es un grupo orgánico, y unidades de siloxi tetrafuncionales $SiO_{4/2}$ en una relación molar de 0,1 a 0,9 unidades de $R_3SiO_{1/2}$ para cada $SiO_{4/2}$.

20

El polímero acrílico puede comprender al menos un monómero con funciones alcoxisililo, monómero que contiene polisiloxano, monómero con funciones halosililo o monómero con funciones alcoxihalosililo. Preferiblemente, el polímero acrílico se prepara a partir de monómeros con funciones alcoxisililo seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos de trialcoxisililo, (met)acrilatos de dialcoxiálquilsililo, y mezclas de los mismos, o comprende grupos con funciones alcoxisililo rematados en el extremo. Los grupos funcionales alcoxisililo pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en grupos trimetoxisililo, grupos dimetoximetilsililo, grupos trietoxisililo, grupos dietoximetilsililo y mezclas de los mismos.

25

El polímero acrílico también se puede preparar a partir de una mezcla que comprende monómeros que contienen polisiloxano, preferiblemente a partir de una mezcla que comprende mono(met)acrilato de polidimetilsiloxano.

30

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero híbrido de silicona y acrílico se puede preparar a) haciendo reaccionar el polímero de silicona con resina de silicona para formar un producto resultante, b) haciendo reaccionar el producto resultante de a) con un polímero acrílico que contiene funciones reactivas, en donde los componentes se hacen reaccionar en un disolvente orgánico.

35

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero híbrido de silicona y acrílico se puede preparar a) haciendo reaccionar una resina de silicona con un polímero acrílico que contiene funciones reactivas para formar un producto resultante, b) haciendo reaccionar el producto resultante de a) con un polímero de silicona, en donde los componentes se hacen reaccionar en un disolvente orgánico.

40

Se describe, pero no se reivindica, que el polímero híbrido de silicona y acrílico se puede preparar a) haciendo reaccionar un polímero de silicona con un polímero acrílico que contiene funciones reactivas para formar un producto resultante, b) haciendo reaccionar el producto resultante de a) con resina de silicona, en donde los componentes se hacen reaccionar en un disolvente orgánico.

45

En la publicación internacional WO 2010/124187 se detallan polímeros acrílicos, resinas de silicona y polímeros de silicona adecuados adicionales que se pueden usar para hacer reaccionar químicamente juntos un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico para proporcionar un polímero híbrido de silicona y acrílico según los párrafos anteriores.

50

Inhibidores de cristalización y solubilizantes

Como se ha indicado anteriormente, según la presente invención, la capa que contiene agomelatina comprende un inhibidor de cristalización.

55

A efectos de esta invención, un "inhibidor de cristalización" es cualquier sustancia que es capaz de prevenir la recristalización del agente activo agomelatina en el TTS y en particular en la capa que contiene agomelatina de la presente invención. El experto en la técnica conoce inhibidores de cristalización adecuados.

60

Para el efecto mencionado anteriormente de prevención de recristalización, pero también para un efecto ventajoso sobre el perfil de permeación (véase también más adelante), se requiere una cierta cantidad del inhibidor de cristalización. Por otro lado, si se incorpora en cantidades elevadas, la velocidad de permeación puede verse afectada negativamente debido a una solubilidad demasiado alta del fármaco. Por lo tanto, la capa que contiene agomelatina comprende preferiblemente al menos 1 % en peso de un inhibidor de cristalización.

65

- En realizaciones preferidas, la capa que contiene agomelatina comprende al menos 1,5 % en peso, preferiblemente al menos 2,5 % en peso, más preferiblemente al menos 4 % en peso y lo más preferiblemente al menos 5 % en peso de dicho inhibidor de cristalización, y por otro lado comprende igual a o menos de 30 % en peso, preferiblemente igual a o menos de 25 % en peso, más preferiblemente igual a o menos de 20 % en peso y lo más preferiblemente igual a o menos de 15 % en peso de un inhibidor de cristalización, p. ej., la capa que contiene agomelatina puede comprender de 1,5 a 30 % en peso, preferiblemente de 2,5 a 25 % en peso, más preferiblemente de 4 a 20 % en peso, y lo más preferiblemente de 5 a 15 % en peso de un inhibidor de cristalización
- De particular interés como inhibidores de cristalización son polímeros con una capacidad mejorada para absorber agua, ya que una mayor absorción de agua y/o humedad ayuda a mantener/mejorar las propiedades adhesivas de la capa que contiene agomelatina, y ya que se cree que dichas sustancias contribuyen al buen comportamiento de permeación de la piel del sistema de microdepósito. Es decir, sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que en un sistema de microdepósito, el inhibidor de la cristalización que está presente en la fase interna con el agente activo tiene una mayor afinidad por el agua que por el agente activo, de modo que el agua cutánea absorbida durante la aplicación del TTS a la piel de un paciente desplaza el agente activo disuelto. Las moléculas desplazadas de agente activo están sometidas a una fuerza conductora alta para la difusión fuera del TTS hacia la piel y dentro de la piel
- Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina comprende un inhibidor de cristalización seleccionado de polímeros, que proporcionan una absorción mejorada de agua y/o humedad de la capa que contiene agomelatina. Dichos polímeros son bien conocidos en la técnica. De ellos, particularmente adecuados y reivindicados son la polivinilpirrolidona y el copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo). Los copolímeros de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo) están disponibles comercialmente, p. ej. con el nombre comercial Kollidon® VA64 suministrado por BASF.

Según las reivindicaciones, el inhibidor de cristalización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo). Preferiblemente, el inhibidor de la cristalización es polivinilpirrolidona y, en particular, el inhibidor de la cristalización se selecciona de polivinilpirrolidonas solubles.

La expresión "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona, también conocida como povidona, que es soluble en más de 10 % en al menos etanol, preferiblemente también en agua, dietilenglicol, metanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, cloroformo, cloruro de metileno, 2-pirrolidona, macrogol 400, 1,2-propilenglicol, 1,4-butanodiol, glicerol, trietanolamina, ácido propiónico y ácido acético. Ejemplos de polivinilpirrolidonas que están disponibles comercialmente incluyen Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F suministrados por BASF, o povidona K90F. Los diferentes grados de Kollidon® se definen en términos del valor K que refleja el peso molecular medio de los grados de polivinilpirrolidona. Kollidon® 12 PF se caracteriza por un intervalo de valor K de 10,2 a 13,8, que corresponde a un valor K nominal de 12. Kollidon® 17 PF se caracteriza por un intervalo de valor K de 15,3 a 18,4, que corresponde a un valor K nominal de 17. Kollidon® 25 se caracteriza por un intervalo de valor K de 22,5 a 27,0, que corresponde a un valor K nominal de 25, Kollidon® 30 se caracteriza por un intervalo de valor K de 27,0 a 32,4, que corresponde a un valor K nominal de 30. Kollidon® 90 F se caracteriza por un intervalo de valor K de 81,0 a 97,2, que corresponde a un valor K nominal de 90. Los grados de Kollidon® preferidos son Kollidon® 12 PF, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F. Para todos los grados y tipos de polivinilpirrolidona, se prefiere que la cantidad de peróxidos esté dentro de ciertos límites, en particular, la cantidad de peróxido es igual o menor que 500 ppm, más preferiblemente igual o menor que 150 ppm, y lo más preferiblemente igual o menor que 100 ppm.

A efectos de esta invención, la expresión "Valor K" se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de la polivinilpirrolidona en agua de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y USP para "Povidona".

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el inhibidor de cristalización se selecciona de polivinilpirrolidonas que tienen un valor K dentro de un intervalo seleccionado del grupo de intervalos que consiste en

- 9 a 15, y preferiblemente 10,2 a 13,8,
15 a 20, y preferiblemente 15,3 a 18,4,
20 a 27, y preferiblemente 22,5 a 27,0,
27 a 35, y preferiblemente 27,0 a 32,4, y
75 a 110, y preferiblemente 81,0 a 97,2,
o cualquier mezcla de los mismos, y más preferiblemente es una polivinilpirrolidona que tiene un valor K dentro

de un intervalo de 27,0 a 32,4 o de 81,0 a 97,2, y cualquier mezcla de los mismos, y lo más preferiblemente es una polivinilpirrolidona que tiene un valor K dentro del intervalo de 81,0 a 97,2.

5 En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa que contiene agomelatina comprende un solubilizante.

10 A efectos de la presente invención, el término "solubilizante" se refiere a cualquier sustancia que es capaz de aumentar la solubilidad de agomelatina en la capa que contiene agomelatina sustancialmente, p. ej., en al menos 1 punto porcentual (con respecto a la cantidad de agomelatina en % en peso en la capa que contiene agomelatina) por 10 % en peso, preferiblemente por 5 % en peso, más preferiblemente por 1 % en peso y más preferiblemente por 0,5 % en peso de solubilizante añadido a la capa que contiene agomelatina.

15 En ciertas realizaciones preferidas, el solubilizante se selecciona del grupo que consiste en dipropilenglicol, lactato de laurilo, mezclas de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, que están disponibles comercialmente, p. ej., con el nombre comercial Capryol, que es un monocaprilato de propilenglicol (tipo II), una mezcla de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos con una relación de > 90% de monoésteres y < 10% de diésteres, en donde los ácidos grasos consisten principalmente en ácido caprílico (disponibles comercialmente como Capryol™ 90 suministrado por Gattefossé), ácido levulínico, éteres de polietilenglicol, en particular éteres de alcohol graso de polietilenglicol (tales como los comercialmente
20 disponibles como Brij®), p. ej., polietilenglicol dodecil éter con un peso molecular medio Mn de aproximadamente 362 comercialmente disponible como Brij® L4, y éter monoetílico de dietilenglicol (comercialmente disponible como transcuto®).

25 Una cierta cantidad mínima de solubilizante es ventajosa porque ayudará a evitar la recristalización del agente activo en la capa que contiene agomelatina. Por otro lado, si la cantidad de solubilizante es demasiado alta, la cohesión de la capa que contiene agomelatina puede verse afectada, por lo que debe encontrarse un equilibrio. En vista de estos factores, en una determinada realización preferida, la capa que contiene agomelatina comprende al menos 1,5% en peso, preferiblemente al menos 2,5% en peso, más preferiblemente al menos 4% en peso y lo más preferiblemente al menos 5% en peso del solubilizante, y por otro lado comprende igual
30 a o menos de 30% en peso, preferiblemente igual a o menos de 25% en peso, más preferiblemente igual a o menos de 20% en peso y lo más preferiblemente igual a o menos de 15% en peso de un solubilizante, p. ej. la capa que contiene agomelatina puede comprender de 1,5 a 30 % en peso, preferiblemente de 2,5 a 25 % en peso, más preferiblemente de 4 a 20 % en peso y lo más preferiblemente de 5 a 15 % en peso de un solubilizante. En otra realización, la capa que contiene agomelatina no comprende un solubilizante
35 seleccionado del grupo que consiste en dipropilenglicol, lactato de laurilo, mezclas de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ácido levulínico, éteres de polietilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol.

40 Además, con respecto al efecto ventajoso de prevenir la recristalización de agomelatina, un inhibidor de cristalización y un solubilizante pueden complementarse entre sí. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, y en particular cuando un inhibidor de cristalización está presente en cantidades suficientes, la capa que contiene agomelatina no comprende un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en dipropilenglicol, lactato de laurilo, mezclas de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ácido levulínico y éteres de polietilenglicol. También, preferiblemente, la cantidad total de inhibidor de cristalización y solubilizante presente
45 en la capa que contiene agomelatina es al menos 2,5 % en peso, preferiblemente al menos 3,5 % en peso, más preferiblemente al menos 4 % en peso y lo más preferiblemente al menos 5% en peso, y/o es igual o menor que 30 % en peso, preferiblemente igual o menor que 25 % en peso, más preferiblemente igual o menor que 20 % en peso y lo más preferiblemente igual o menor que 15 % en peso, p. ej. es de 1,5 a 30 % en peso de 2,5 a 25 % en peso, más preferiblemente de 4 a 20 % en peso, y lo más preferiblemente de 5 a 15 % en peso.
50

Finalmente, la cantidad de inhibidor de cristalización y/o solubilizante necesaria para la prevención eficaz de la recristalización de agomelatina también depende de la cantidad de agomelatina presente en la capa que contiene agomelatina. Por lo tanto, la relación de la cantidad total de inhibidor de cristalización y solubilizante presentes en la capa que contiene agomelatina a la cantidad de agomelatina presente en la capa que contiene
55 agomelatina preferiblemente es al menos 1:2, más preferiblemente al menos 1:1, y lo más preferiblemente al menos 2:1. Esta cantidad total se referirá a la cantidad de inhibidor de cristalización en caso de que no esté presente ningún solubilizante.

60 Aditivos adicionales

La capa que contiene agomelatina del TTS según la invención puede comprender excipientes o aditivos adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes de reticulación, solubilizantes adicionales, cargas, agentes de pegajosidad, plastificantes, estabilizantes, suavizantes, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, es decir, sustancias que influyen en las propiedades de barrera del
65 estrato córneo en el sentido de aumentar la permeabilidad del agente activo, reguladores del pH y conservantes.

Los aditivos particularmente preferidos son estabilizantes. Dichos aditivos pueden estar presentes en la capa que contiene agomelatina en una cantidad de 0,001 a 15 % en peso de la capa que contiene agomelatina por aditivo. En una cierta realización, la cantidad total de todos los aditivos es de 0,001 a 25 % en peso de la capa que contiene agomelatina. En lo sucesivo, cuando se da un intervalo para una cantidad de un aditivo específico, dicho intervalo se refiere a la cantidad por aditivo individual.

Debe observarse que en las formulaciones farmacéuticas, los componentes de la formulación se clasifican de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas y fisiológicas, y de acuerdo con su función. Esto significa, en particular, que una sustancia o un compuesto que entre en una categoría no está excluido de entrar en otra categoría de componente de formulación. P. ej., un cierto polímero puede ser un inhibidor de cristalización, pero también un agente de pegajosidad. Algunas sustancias pueden ser, p. ej., un suavizante típico pero al mismo tiempo actuar como potenciadores de la permeación. El experto en la técnica es capaz de determinar basándose en su conocimiento general a qué categoría o categorías de componente de formulación pertenece una determinada sustancia o compuesto. A continuación se detallan los excipientes y aditivos, que sin embargo no deben entenderse como excluyentes. También se pueden usar otras sustancias no mencionadas explícitamente en la presente descripción según la presente invención, y las sustancias y/o compuestos mencionados explícitamente para una categoría de componente de formulación no están excluidos de ser utilizados como otro componente de formulación en el sentido de la presente invención.

El agente de reticulación puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes de reticulación de aluminio y titanio tales como acetilacetato de aluminio, acetilacetato de titanio o polibutiltitanato. La cantidad de agente de reticulación puede variar de 0,005 a 1% en peso, y preferiblemente de 0,01 a 0,1% en peso de la capa que contiene agomelatina. La capa que contiene agomelatina también puede comprender un polímero que es auto-reticulante, es decir, comprende un grupo funcional de reticulación tal como grupos glicídilo, que reacciona al calentarse. Según una realización específica adicional, la capa que contiene agomelatina comprende un agente de reticulación como el anterior y un polímero de auto-reticulación.

La capa que contiene agomelatina puede comprender un solubilizante adicional además del(los) solubilizante(s) mencionado(s) anteriormente. Los solubilizantes adicionales preferidos incluyen, p. ej., ésteres de glicerol, poliglicerol, propilenglicol y polioxietileno de ácidos grasos de cadena media y/o cadena larga, tales como monolinoleato de glicerilo, glicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena media, solubilizantes no iónicos hechos haciendo reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno, y cualquier mezcla de los mismos que pueda contener además ácidos grasos o alcoholes grasos; celulosa y metilcelulosa y derivados de los mismos tales como hidroxipropilcelulosa y acetato succinato de hipromelosa; diversas ciclodextrinas y derivados de las mismas; copolímeros tribloque no iónicos que tienen una cadena hidrofóbica central de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno conocidas como poloxámeros; un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo) y polivinilcaprolactama, también abreviado como PVAc-PVCap-PEG y conocido como Soluplus®; y calidades purificadas de aceite de ricino de origen natural, de polietilenglicol 400, de monooleato de sorbitán polioxietilénico (tal como polisorbato 80) o de propilenglicoles; así como polivinilpirrolidonas insolubles/reticuladas también conocidas como crospovidonas tales como Kollidon® CL, Kollidon® CL-M y Kollidon® CL-SF.

Sin embargo, también los potenciadores de la permeación mencionados a continuación pueden actuar como solubilizantes adicionales.

Se pueden usar cargas tales como geles de sílice, dióxido de titanio y óxido de zinc junto con el polímero con el fin de influir de la manera deseada en ciertos parámetros físicos, tales como la cohesión y la fuerza de unión.

En caso de que se requiera que la capa que contiene agomelatina tenga propiedades autoadhesivas y se seleccione un polímero hidrófobo que no proporcione suficientes propiedades autoadhesivas, se añade un agente de pegajosidad. El agente de pegajosidad puede seleccionarse de triglicéridos, polietilenglicoles, dipropilenglicol, resinas, ésteres de resina, terpenos y derivados de los mismos, adhesivos de etileno acetato de vinilo, dimetilpolisiloxanos y polibutenos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina comprende un agente de pegajosidad en una cantidad de 5 a 15 % de la capa que contiene agomelatina.

En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina comprende un estabilizante seleccionado de metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, hidroxitolueno butilado, tocoferol y derivados éster del mismo tales como acetato de tocoferilo y linoleato de tocoferilo, preferiblemente de tocoferol y sus derivados éster y ácido ascórbico y sus derivados éster, en particular ésteres de ascorbilo de ácidos grasos tales como palmitato de ascorbilo y α -tocopherol. Cuando la capa que contiene agomelatina comprende un estabilizante, la cantidad del estabilizante es de 0,001 a 2 % en peso de la capa que contiene agomelatina.

En una realización, la capa que contiene agomelatina comprende además un ablandador/plastificante. Los ablandadores/plastificantes de ejemplo incluyen alcoholes lineales o ramificados, saturados o insaturados que

tienen de 6 a 20 átomos de carbono, triglicéridos y polietilenglicoles.

En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina comprende un potenciador de la permeación seleccionado de ácido caprílico, glicerol, 2,5-dimetilisorbida, dimetiletilenurea, N,N-dietil-meta-tolamida, polietilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, 2-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)fenol, ácido láctico y laurocaprama.

En ciertas otras realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende un potenciador de la permeación seleccionado de éter monoetílico de dietilenglicol, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido láctico, dimetiletilenurea y dimetilpropilenurea.

La capa que contiene agomelatina según la invención puede comprender un regulador del pH. Preferiblemente, el regulador de pH se selecciona entre derivados de amina, derivados alcalinos inorgánicos, polímeros con funciones básica y ácida, respectivamente.

Características de liberación

Los TTS según la invención están diseñados para administrar por vía transdérmica una cierta cantidad de agomelatina a la circulación sistémica, en particular durante la noche.

Una administración del TTS de la invención en general y preferiblemente consiste en aplicar el sistema terapéutico transdérmico sobre la piel de un paciente humano y mantenerlo sobre la piel durante al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas y más preferiblemente al menos 6 horas, y/o durante menos o igual a 24 horas, preferiblemente menos o igual a 18 horas, y más preferiblemente menos o igual a 14 horas, y/o durante 2 a 24 horas, preferiblemente durante 4 a 18 horas, y más preferiblemente durante 6 a 14 horas.

En realizaciones específicas de la invención, el TTS según la invención como se describe anteriormente proporciona una velocidad de permeación de la piel de agomelatina medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada de

0,5 µg/cm²-h a 15 µg/cm²-h a la hora 2,

1 µg/cm²-h a 20 µg/cm²-h a la hora 4,

2 µg/cm²-h a 25 µg/cm²-h a la hora 8, y

1 µg/cm²-h a 15 µg/cm²-h a la hora 16.

En determinadas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona una cantidad permeada acumulativa de agomelatina medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada de al menos 0,01 mg/cm², preferiblemente al menos 0,015 mg/cm², y más preferiblemente al menos 0,02 mg/cm², y/o menos que o igual a 0,2 mg/cm², preferiblemente menos que o igual a 0,15 mg/cm², y más preferiblemente menos que o igual a 0,1 mg/cm², y/o de 0,01 mg/cm² a 0,2 mg/cm², preferiblemente de 0,015 mg/cm² a 0,15 mg/cm², y más preferiblemente de 0,02 mg/cm² a 0,1 mg/cm² a la hora 8.

En determinadas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona una utilización de agomelatina medida en una calda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada después de 8 horas de al menos 10 %, preferiblemente al menos 15 %, y más preferiblemente al menos 20 %

Uso médico

Según un aspecto específico de la presente invención, el TTS según la invención es para uso en un método de tratamiento, y en particular en un método de tratamiento de un paciente humano. Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un TTS para uso en un método de tratamiento, en donde el sistema terapéutico transdérmico según la invención se aplica a la piel, en particular a la piel de un paciente humano. Se describe, pero no se reivindica, el uso del sistema terapéutico transdérmico de la invención para la fabricación de un medicamento para un tratamiento, preferiblemente para el tratamiento de un paciente humano.

La mayoría de los pacientes, más del 80% que padecen trastornos del estado de ánimo clásicos (depresión mayor, fases depresivas del trastorno bipolar o trastorno de ansiedad generalizada) muestran alteraciones del ciclo sueño-vigilia y de la arquitectura del sueño. De forma característica, la dificultad para conciliar el sueño (latencia de sueño mayor) seguida de sueño irregular da como resultado una somnolencia diurna pronunciada que compromete aún más su capacidad para funcionar correctamente en la vida diaria, estableciendo un círculo vicioso. En cuanto a la depresión, aunque no existen pautas de tratamiento específicas, las opciones disponibles generalmente se basan en la premisa de que la depresión y los trastornos del sueño comparten una relación bidireccional y, por lo tanto, el tratamiento exitoso de una de las afecciones beneficiará recíprocamente a la otra.

En los últimos años ha quedado cada vez más claro que la alteración del ritmo circadiano, desajuste y disfunción del "reloj biológico" que bloquea funciones fisiológicas centrales tales como la temperatura corporal y la presión arterial, pero también respuestas de neurotransmisores muy complejas, a la hora del día, es un factor principal en el trastorno depresivo mayor que justificaría atención terapéutica. Se ha sugerido como la principal causa de estos fenómenos el mal funcionamiento del vínculo entre el núcleo supraquiasmático, la glándula pineal y la neurohormona que produce, la melatonina. La melatonina ha sido ampliamente defendida (y comercializada) como un "agente de resincronización del ritmo circadiano no fótico" para tratar el desfase horario e insomnio asociados con el trabajo por turnos, y se ha publicado mucho sobre los efectos antidepresivos y ansiolíticos de la melatonina. Debido a que la biodisponibilidad oral de la melatonina es baja, se han investigado agonistas sintéticos de los receptores de melatonina; el más destacado de los cuales es la agomelatina.

Aunque la agomelatina está aprobada para el tratamiento de la depresión, se ha sugerido el tratamiento de otras indicaciones tales como trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de Smith-Magenis, leucomalacia periventricular y TOC.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el TTS según la invención es preferiblemente para usar en un método para tratar la depresión mayor. Se describe, pero no se reivindica, un método para tratar la depresión mayor, en donde el sistema terapéutico transdérmico según la invención se aplica a la piel, en particular a la piel de un paciente humano. Se describe, pero no se reivindica, el uso del sistema terapéutico transdérmico de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar la depresión mayor.

El tratamiento de la depresión, o depresión mayor, también llamada trastorno depresivo mayor, puede incluir el tratamiento de afecciones tales como episodios depresivos mayores, síntomas de ansiedad, alteraciones del ciclo de sueño-vigilia, somnolencia diurna e insomnio (la mayoría de los pacientes con TDM, es decir, más del 80 % padecen depresión combinada con insomnio) en pacientes depresivos/TDM. En otras realizaciones, el tratamiento en general también puede referirse al tratamiento del trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de Smith-Magenis, leucomalacia periventricular o TOC.

Como se ha indicado anteriormente, la administración transdérmica evita el efecto de primer paso y, por lo tanto, el TTS según la invención tiene un riesgo de hepatotoxicidad bajo, a diferencia de las formas farmacéuticas orales de agomelatina. Por tanto, no existe limitación con respecto al grupo de pacientes a tratar. Por lo tanto, el tratamiento incluye el tratamiento de pacientes humanos con o sin insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con insuficiencia hepática al menos leve o al menos moderada.

También, en una cierta realización, el tratamiento con el sistema terapéutico transdérmico de la invención proporciona una reducción en al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina. Como se ha indicado anteriormente, en ciertas realizaciones específicas, dicho efecto secundario relacionado con agomelatina es la hepatotoxicidad. En relación con una dosis oral equivalente de agomelatina debe entenderse como una comparación en la incidencia e intensidad de los efectos secundarios en un estudio clínico cuando se usa una dosis de agomelatina transdérmica y oral que conduce sustancialmente a la misma exposición en el plasma sanguíneo de agomelatina. La incidencia de al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina se puede reducir en al menos aproximadamente 30 %, preferiblemente al menos aproximadamente 40 %, más preferiblemente al menos aproximadamente 70 % y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 80 %, y/o se puede reducir la intensidad de al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina. La intensidad de un efecto secundario puede determinarse, p. ej., clasificando los efectos secundarios en una escala que indica intensidad "leve", "moderada" o "grave", y una reducción de la intensidad puede cuantificarse comparando la intensidad mediana.

En cualquiera de los tratamientos indicados para los aspectos y realizaciones anteriores, el sistema terapéutico transdérmico se aplica preferiblemente a la piel de un paciente humano y se mantiene en la piel durante al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas y más preferiblemente al menos 6 horas, y/o durante menos o igual a 24 horas, preferiblemente menos o igual a 18 horas, y más preferiblemente menos o igual a 14 horas, y/o durante 2 a 24 horas, preferiblemente durante 4 a 18 horas, y más preferiblemente durante 6 a 14 horas.

Se describe, pero no se reivindica, que el TTS según la invención también puede usarse en un método para reducir, en un paciente, al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina.

Se describe, pero no se reivindica, un método para reducir al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina en un paciente que está siendo tratado con terapia oral de agomelatina, comprendiendo el método

a) interrumpir el tratamiento oral con agomelatina; y

b) administrar un sistema terapéutico transdérmico según la invención a la piel del paciente, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una reducción en al menos un efecto secundario relacionado con la agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina.

5

En dicho método, el sistema terapéutico transdérmico puede suministrar una cantidad de agomelatina equivalente a la cantidad de agomelatina proporcionada originalmente por la terapia con agomelatina oral.

Procedimiento de fabricación

10

La invención se refiere además a un procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina para usar en un sistema terapéutico transdérmico y una estructura de capas autoadhesiva correspondiente que comprende la capa que contiene agomelatina y un TTS correspondiente.

15

De acuerdo con un aspecto de la invención, el procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina según las reivindicaciones para usar en un sistema terapéutico transdérmico comprende las etapas de

20

i) combinar al menos agomelatina, un polímero hidrófobo y un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo) en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

25

ii) aplicar como recubrimiento la composición de recubrimiento sobre una capa de soporte o un revestimiento desprendible o cualquier revestimiento intermedio; y

25

iii) secar la composición de recubrimiento aplicada como recubrimiento para formar la capa que contiene agomelatina.

30

De acuerdo con otro aspecto de la invención, el procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina según las reivindicaciones para usar en un sistema terapéutico transdérmico comprende las etapas de

35

i) combinar al menos agomelatina y un polímero hidrófobo en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

35

ii) aplicar como recubrimiento la composición de recubrimiento sobre una capa de soporte o un revestimiento desprendible o cualquier revestimiento intermedio; y

40

iii) secar la composición de recubrimiento aplicada como recubrimiento para formar una capa que contiene agomelatina de tipo microdepósito.

En dicho procedimiento, el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos.

45

En este procedimiento de fabricación, preferiblemente en la etapa i), la agomelatina se disuelve o se dispersa, y más preferiblemente se disuelve para obtener una composición de recubrimiento.

Dado que la agomelatina es poco soluble en agua y, por lo tanto, correría el riesgo de recristalización, se prefiere que no se use agua.

50

Así, en el procedimiento descrito anteriormente, el disolvente puede seleccionarse de disolventes alcohólicos, en particular metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, y de disolventes no alcohólicos, en particular acetato de etilo, hexano, n-heptano, heptanos, éter de petróleo, tolueno, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente comprende un disolvente alcohólico seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, y más preferiblemente, el disolvente comprende etanol, o consiste en etanol.

55

Además, el disolvente no comprende sustancialmente agua, p. ej., el disolvente comprende menos de 1 % en peso, preferiblemente menos de 0,5 % en peso y más preferiblemente menos de 0,1 % en peso de agua.

60

Las preferencias para el polímero hidrófobo, el inhibidor de cristalización, y otros constituyentes de la capa que contiene agomelatina son como se ha indicado anteriormente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la etapa i) consiste en combinar al menos agomelatina, un polímero hidrófobo, una polivinilpirrolidona y un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en dipropilenglicol, lactato de laurilo, mezclas de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ácido levulínico, éteres de polietilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol, en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento. Además, en la etapa i), la agomelatina se

65

puede combinar en forma disuelta, en forma dispersa, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en una forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas anteriores o una mezcla de las mismas.

- 5 En la etapa iii), el secado se realiza preferiblemente en uno o más ciclos a temperatura ambiente y/o a una temperatura de 40 a 90 °C, más preferiblemente de 50 a 70 °C.

- 10 Una estructura de capa autoadhesiva que comprende la capa que contiene agomelatina y un TTS correspondiente se puede fabricar utilizando el procedimiento descrito anteriormente, utilizando etapas de fabricación adicionales tales como laminación con una capa de soporte con el fin de obtener una estructura de capas autoadhesiva, y perforar los TTS individuales y envasar, p. ej., mediante sellado en una bolsa de un material de envasado primario, como sabe el experto en la técnica. Dichas etapas adicionales conducen preferiblemente a una estructura de capas autoadhesiva o un TTS como se describe en los capítulos anteriores.

- 15 La presente invención en particular también se refiere a capas que contienen agomelatina así como estructuras de capas autoadhesivas y sistemas terapéuticos transdérmicos obtenibles (y/u obtenidos) por los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplos

- 20 La presente invención se describirá ahora más detalladamente con referencia a los siguientes ejemplos. Se debe entender, sin embargo, que la siguiente descripción es meramente ilustrativa y no se debe considerar de ningún modo como una restricción de la invención. Los valores numéricos proporcionados en los ejemplos con respecto a la cantidad de principios en la composición o el peso por unidad de área pueden variar ligeramente debido a la variabilidad de fabricación.

Ejemplos 1A-1C

Composición de recubrimiento

- 30 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 1a a 1c se resumen en la Tabla 1.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 1.1.

- 35 Tabla 1.1 (Los ejemplos 1a y 1b no son según las reivindicaciones)

Principio (nombre comercial)	Ej. 1a		Ej. 1b		Ej. 1c	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,4	8,0	0,4	7,9	0,4	8,4
Adhesivo acrílico que no comprende grupos funcionales en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 38,4 % en peso (Duro-Tak™ (3)87-4098)	12,0	92,0	-	-	-	-
Copolímero adhesivo acrílico que comprende grupos ácido carboxílico en acetato de etilo y hexano. Contenido de sólidos de 35,9 % en peso (Duro-Tak™ (3)87-2353)	-	-	12,9	92,1	-	-
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)	-	-	-	-	6,8	86,3
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	-	-	-	-	0,25	5,3
Acetato de etileno	-	-	2,0	-	-	-
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	-	-	-	-	0,8	-
Total	12,4	100,0	15,3	100,0	8,25	100,0
Peso por unidad de área [g/m²]	46,6		49,5		50,7	
Contenido de agomelatina [µg/cm²]	373,4		393,4		426,5	

Preparación de la composición de recubrimiento

- 40 Para el Ejemplo 1a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió el adhesivo sensible a la presión acrílico Duro-Tak™ (3)87-4098 y luego la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente (aproximadamente 30 min).

- 45 Para el Ejemplo 1b, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió el adhesivo sensible a la presión acrílico Duro-Tak™ (3)87-2353 y luego la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una mezcla viscosa (aproximadamente 14 min). Luego, se añadió acetato de etilo con agitación y la mezcla transparente, homogénea se agitó durante aproximadamente 2,5 horas.

Para el Ejemplo 1c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió el adhesivo sensible a la presión de silicona Q7-4302 y luego la mezcla se agitó (aproximadamente 10 min). Se añadieron 0,6 g iniciales de etanol con agitación, seguido de otros 0,2 g de etanol aproximadamente 10 minutos después. Luego, se

añadió Povidona K90 con agitación, aumentando así la viscosidad. Se obtuvo una mezcla homogénea, ligeramente opaca.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), un lado siliconado, 100 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible para los Ej. 1a y 1b, y 74 µm espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero para el Ej. 1c) y se seca durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 60 °C (Ej. 1a) y 70 °C (Ej. 1b y 1c), respectivamente. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 46,6 g/m² (Ej. 1a), 49,5 (Ej. 1b) g/m² y 50,7 g/m² (Ej. 1c), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

Preparación del TTS (relativo a todos los ejemplos)

Los sistemas individuales (TTS) después se perforaron de la estructura de capas autoadhesivas que contenía agomelatina. En realizaciones específicas, un TTS como se ha descrito anteriormente puede estar provisto de una capa autoadhesiva adicional de mayor área superficial, preferiblemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa de matriz adhesiva sensible a la presión que está exenta de agente activo. Esto es ventajoso cuando el TTS, basándose únicamente en sus propiedades físicas, no se adhiere suficientemente a la piel y/o cuando la capa de matriz que contiene agomelatina tiene esquinas pronunciadas para evitar el desperdicio (formas cuadradas o rectangulares). A continuación, los TTS se perforan y se sellan en bolsas del material de envasado primario como es convencional en la técnica, es decir, en atmósfera protectora, mediante lavado por barrido con gas nitrógeno.

Todos los TTS descritos en el presente documento como ejemplos estaban exentos de cristales como se observa a simple vista directamente después de la preparación, a menos que se indique explícitamente.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado según los Ejemplos 1a a 1c se determinaron mediante experimentos *in vitro* según la directriz de la OCDE (adoptada el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel humana de espesor dividido procedente de cirugías cosméticas (abdomen). Se usó un dermatoma para preparar la piel hasta un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Se perforaron troquelados con un área de 1,156 cm² del TTS. Se midió la cantidad permeada de agomelatina en el medio receptor de la celda de Franz (solución tampón de fosfato a pH 5,5 con azida salina al 0,1 % como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la piel. Los resultados se muestran en la Tabla 1.2 y la Figura 1a.

Tabla 1.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 1b (n = 2)		Ej. 1c (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
1	0,09	0,13	-	-	0,22	0,05
2	0,86	0,24	0,35	0,06	2,04	0,42
4	1,62	0,41	0,71	0,14	3,64	0,44
8	2,35	0,46	1,14	0,20	3,49	0,30
24	2,73	0,45	1,52	0,23	3,75	0,31

*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 y 24 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en las Tablas 1.3 y 1.4 y en las Figuras 1b y 1c.

Tabla 1.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]		
Ejemplo 1a (n = 3)	Ejemplo 1b (n = 3)	Ejemplo 1c (n = 3)
3,6	1,6	5,5

Tabla 1.4

Utilización de agomelatina después de 24 horas [%]		
Ejemplo 1a (n = 3)	Ejemplo 1b (n = 3)	Ejemplo 1c (n = 3)
15,4	7,8	19,6

5

Los experimentos *in vitro* muestran que el Ejemplo 1c, en donde la capa que contiene agomelatina comprende un PSA a base de silicona como un polímero hidrófobo y PVP como inhibidor de cristalización según ciertos aspectos y realizaciones de la invención, proporciona una velocidad de permeación de la piel superior en comparación con los Ejemplos 1a y 1b, que se basan en un polímero acrílico como adhesivo.

10

Ejemplos 2A-2E

Composición de recubrimiento

15

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 2a a 2e se resumen en la Tabla 2.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1 (los ejemplos 2a a 2d no son según las reivindicaciones)

20

Principio (nombre comercial)	Ej. 2a		Ej. 2b		Ej. 2c		Ej. 2d		Ej. 2e	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,2	3,9	0,2	4,0	0,2	4,1	0,2	4,1	0,2	4,0
Adhesivos PSA híbridos de silicona y acrílicos en n-heptano. Contenido de sólidos de aproximadamente 51,0 % en peso (PSA SilAc 7-6301)	7,9	77,8	9,1	79,4	-	-	-	-	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, heptanos y metanol. Contenido de sólidos del 41,5 % en peso (Duro-Tak™ (3)87-2516)	-	-	-	-	9,8	80,9	9,8	80,8	-	-
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)	-	-	-	-	-	-	-	-	5,9	71,0
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	0,2	3,9	0,2	3,8	-	-	-	-	0,5	10,0
Capryol 90	-	-	0,7	12,8	-	-	0,8	15,1	-	-
Lactato de laurilo	0,8	14,4	-	-	0,8	15,0	-	-	0,7	15,0
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	2,1	-	2,4	-	-	-	-	-	1,4	-
Acetato de etilo	-	-	-	-	0,8	-	0,8	-	-	-
Total	11,2	100,0	12,6	100,0	11,6	100,0	11,6	100,0	8,7	100,0
Peso por unidad de área [g/m ²]	47,9		45,7		49,1		47,8		55,9	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	186,1		181,4		201,6		194,1		223,5	

Preparación de la composición de recubrimiento

25

Para los Ejemplos 2a a 2d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el disolvente (etanol para los Ej. 2a y 2b y acetato de etilo para los Ej. 2c y 2d), el adhesivo sensible a la presión (PSA híbrido SilAc 7-6301 para los Ej. 2a y 2b y Duro-Tak™ (3)87-2516 para los Ej. 2c y 2d) y el lactato de laurilo (Ej. 2a y 2c) o el Capryol 90 (Ej. 2b y 2d), respectivamente. Después la mezcla se agitó. Si se usaba, se añadió la polivinilpirrolidona (Ej. 2a y 2b) con agitación para obtener una mezcla blanca homogénea después de aproximadamente 2 horas de agitación.

Para el Ejemplo 2e, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el adhesivo sensible a la presión de silicona Q7-4302, el lactato de laurilo y el etanol seguido de agitación. La polivinilpirrolidona se añadió con agitación para obtener una mezcla homogénea opaca después de aproximadamente 2 horas de agitación.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

Véase el Ejemplo 1c para los Ejemplos 2a, 2b y 2e para el procedimiento de aplicación como recubrimiento. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 47,9 g/m² (Ej. 2a), 45,7 g/m² (Ej. 2b), y 55,9 g/m² (Ej. 2e), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante para los Ejemplos 2c y 2d, se aplicó como recubrimiento sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (un lado siliconado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 49,1 g/m² (Ej. 2c) y 47,8 g/m² (Ej. 2d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

Preparación del TTS

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 2a a 2e se determinaron como en el Ejemplo 1 anterior. Se usó piel humana de espesor dividido procedente de cirugías cosméticas (abdomen). Se perforaron troquelados con un área de 1,154 cm² del TTS. Se muestran los resultados en la Tabla 2.2 y en la Figura 2a.

Tabla 2.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 2a (n = 3)		Ej. 2b (n = 3)		Ej. 2c (n = 3)		Ej. 2d (n = 3)		Ej. 2e (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
1	0,53	0,07	0,83	0,38	0,48	0,10	0,54	0,08	0,5	0,15
3	3,39	0,26	3,39	0,88	2,40	0,46	2,25	0,18	4,25	0,60
6	5,96	0,22	5,46	1,09	3,82	0,60	3,60	0,18	8,00	0,79
8	6,98	0,20	6,44	1,05	4,78	0,81	4,25	0,19	9,42	0,63
24	4,25	0,20	4,41	0,40	3,41	0,30	3,24	0,12	5,61	0,19

*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 y 24 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en las Tablas 2.3 y 2.4 y en las Figuras 2b y 2c.

Tabla 2.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]				
Ejemplo 2a (n = 3)	Ejemplo 2b (n = 3)	Ejemplo 2c (n = 3)	Ejemplo 2d (n = 3)	Ejemplo 2e (n = 3)
21,1	20,3	13,0	12,6	23,2

Tabla 2.4

Utilización de agomelatina después de 24 horas [%]				
Ejemplo 2a (n = 3)	Ejemplo 2b (n = 3)	Ejemplo 2c (n = 3)	Ejemplo 2d (n = 3)	Ejemplo 2e (n = 3)
57,5	59,2	40,2	39,3	63,4

Los experimentos *in vitro* muestran que los Ejemplos 2a y 2b, en donde la capa que contiene agomelatina comprende un polímero híbrido de silicona y acrílico como un polímero hidrófobo y PVP como inhibidor de

crystalización, así como Capryol 90 o lactato de laurilo como solubilizante según ciertos aspectos y realizaciones de la invención, proporcionan una velocidad de permeación de la piel superior en comparación con los Ejemplos 2c y 2d, que se basan en un polímero acrílico como adhesivo. El ejemplo 2e, basado en un PSA a base de silicona como polímero hidrófobo y PVP como inhibidor de cristalización y lactato de laurilo como solubilizante, proporciona velocidades de permeación de la piel aún mejores.

Todos los Ejemplos 2a a 2e se basan en una concentración de agente activo de 4% en peso en lugar de 8% en peso de los Ejemplos 1a a 1c, manteniéndose el peso por unidad de área al mismo nivel, razón por la cual el contenido total de agente activo por área de liberación es menor en los Ejemplos 2a a 2e (aproximadamente la mitad del de los Ejemplos 1a a 1c), lo que puede ser la razón por la que el perfil de liberación ventajoso de los Ejemplos 2a a 2e muestra una disminución en la velocidad de permeación desde la hora 8 hasta la hora 24, a diferencia de los ejemplos 1a a 1c.

Ejemplos 3A-3D

Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 3a a 3d se resumen en la Tabla 3.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1

Principio (nombre comercial)	Ej. 3a		Ej. 3b		Ej. 3c		Ej. 3d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,2	4,0	0,2	4,0	0,2	4,0	0,2	4,0
	7,6	91,0	6,8	80,8	7,2	85,8	7,2	85,7
60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)								
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	0,3	5,0	0,3	5,0	0,3	5,0	0,3	5,0
Lactato de laurilo	-	-	-	-	-	-	-	-
Transcutol (éter monoetilico de dietilenglicol)	-	-	0,5	10,2	-	-	-	-
Dipropilenglicol	-	-	-	-	0,3	5,2	-	-
Ácido levulínico	-	-	-	-	-	-	0,3	5,3
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 (v/v))	0,8	-	0,8	-	0,8	-	0,8	-
Total	8,9	100,0	8,6	100,0	8,8	100,0	8,8	100,0
Peso por unidad de área [g/m ²]	63,4		63,5		63,3		76,8	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	252,6		251,3		253,6		307,0	

Preparación de la composición de recubrimiento

Para los Ejemplos 3a a 3d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el etanol, el transcutol (Ej. 3b) o el dipropilenglicol (Ej. 3c) o el ácido levulínico (Ej. 3d), y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. La polivinilpirrolidona se añadió con agitación para obtener una mezcla homogénea opaca después de aproximadamente 3 horas de agitación.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 3a a 3d se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 63,4 g/m² (Ej. 3a), 63,5 g/m² (Ej. 3b), 63,3 g/m² (Ej. 3c) y 76,8 g/m² (Ej. 3d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

Observación microscópica

Las capas que contenían agomelatina de los Ejemplos 3a a 3d se observaron usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) poco después de la fabricación y después de 4 semanas de almacenamiento. Las capas de todos los ejemplos observados mostraron gotitas (tamaño máximo aproximado de gotita de aproximadamente 5 µm) y, por lo tanto, se determinó que eran de tipo microdepósito. La Fig. 3d muestra una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina del Ejemplo 3d después de 4 semanas de almacenamiento. El ejemplo 3d también se observó después de 2 años de almacenamiento y todavía presentaba un microdepósito exento de cristales con gotitas ligeramente más grandes (tamaño máximo aproximado de gotita de aproximadamente 10 µm).

Preparación del TTS

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado según los Ejemplos 2e y 3a a 3d se determinaron mediante experimentos *in vitro* según la directriz de la OCDE (adoptada el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se utilizó piel de minicerdo de espesor dividido (abdomen de hembra). Se usó un dermatoma para preparar la piel hasta un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Se perforaron troquelados con un área de 1,154 cm² del TTS. Se midió la cantidad permeada de agomelatina en el medio receptor de la celda de Franz (solución tampón de fosfato a pH 5,5 con azida salina al 0,1 % como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la piel. Los resultados se muestran en la Tabla 3.2 y la Figura 3a.

Tabla 3.2.

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 2e (n = 3)		Ej. 3a (n = 3)		Ej. 3b (n = 3)		Ej. 3c (n = 3)		Ej. 3d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
1	1,20	0,86	1,94	0,60	2,23	1,20	1,82	1,05	1,47	0,54
3	3,70	1,54	5,37	1,06	6,10	2,56	5,88	2,40	4,73	0,84
6	5,42	1,12	7,08	0,69	7,65	2,38	8,27	2,54	7,22	0,80
8	6,34	0,96	6,52	0,30	6,98	1,55	8,32	2,11	7,95	0,67
24	4,48	0,14	2,77	0,09	3,18	0,35	4,85	1,46	5,03	0,68

*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 y 24 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en las Tablas 3.3 y 3.4 y en las Figuras 3b y 3c.

Tabla 3.3.

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]				
Ejemplo 2e (n = 3)	Ejemplo 3a (n = 3)	Ejemplo 3b (n = 3)	Ejemplo 3c (n = 3)	Ejemplo 3 (n = 3)
16,8	18,6	20,4	21,7	15,8

Tabla 3.4

Utilización de agomelatina después de 24 horas [%]				
Ejemplo 2e (n = 3)	Ejemplo 3a (n = 3)	Ejemplo 3b (n = 3)	Ejemplo 3c (n = 3)	Ejemplo 3 (n = 3)
48,8	36,1	40,7	52,3	42,0

Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la piel, con un perfil de liberación ventajoso que muestra una disminución en la velocidad de permeación de la hora 8 a la hora 24, así como utilidades satisfactorias para todos los ejemplos ensayados, que ilustran formulaciones que incluyen PVP como inhibidor de cristalización así como varias sustancias como solubilizante.

Ejemplos 4A-4E

Composición de recubrimiento

- 5 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4a a 4e se resumen en la Tabla 4.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1 (Los ejemplos 4a y 4b no son según las reivindicaciones)

10

Principio (nombre comercial)	Ej. 4a		Ej. 4b		Ej. 4c		Ej. 4d		Ej. 4e	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,1	2,0	0,1	2,0	0,1	2,0	0,1	2,0	0,1	2,0
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)	8,2	98,0	7,8	93,0	8,1	95,5	7,8	92,6	7,7	90,5
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	-	-	-	-	0,1	2,6	0,1	2,6	0,1	2,6
Dipropilenglicol	-	-	0,3	5,1	-	-	0,1	2,8	-	-
Ácido levulínico	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	5,0
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	-	-	-	-	0,6	-	0,6	-	0,7	-
Acetato de etilo	0,7	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-
Total	9,0	100,0	8,8	100,1	8,9	100,1	8,7	100,0	8,9	100,1
Peso por unidad de área [g/m ²]	41,9		41,9		45,3		52,2		46,7	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	83,6		82,8		88,7		104,4		91,4	

Preparación de la composición de recubrimiento

- 15 Para el Ejemplo 4a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el acetato de etilo y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después se agitó la mezcla para obtener una mezcla transparente después de aproximadamente 2 horas.

- 20 Para los Ejemplos 4b a 4e, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el disolvente (acetato de etilo para el Ej. 4b y etanol para los Ej. 4c a 4e), el dipropilenglicol (Ej. 4b y 4d) o el ácido levulínico (Ej. 4e), y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. Si se usaba, se añadió la polivinilpirrolidona (Ej. 4c a 4e) con agitación para obtener una mezcla homogénea opaca después de aproximadamente 1 a 2 horas de agitación.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

- 25 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 4a a 4e se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 60 °C (Ej. 4a y 4b) y 10 min a 70 °C (Ej. 4c a 4e), respectivamente. Cuando fue necesario, se repitió la aplicación como recubrimiento y el secado para conseguir el espesor de recubrimiento deseado. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 41,9 g/m² (Ej. 4a), 41,9 g/m² (Ej. 4b), 45,3 g/m² (Ej. 4c), 52,2 g/m² (Ej. 4d) y 46,7 g/m² (Ej. 4e), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

35

Observación microscópica

- 40 Las capas que contenían agomelatina de los Ejemplos 4b y 4c se observaron usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) poco después de la fabricación. Estas capas mostraban gotitas (tamaño máximo aproximado de gotita de aproximadamente 10 y 15 µm) y, por lo tanto, se determinó que eran de tipo microdepósito. La Fig. 4d muestra una imagen de microscopio de la capa que contiene agomelatina del Ejemplo 4c 1 día después de la fabricación.

Preparación del TTS

45

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 4a a 4e se determinaron como en el Ejemplo 3 anterior. Los resultados se muestran en la Tabla 4.2 y la Figura 4a.

5

Tabla 4.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4a (n = 3)		Ej. 4b (n = 3)		Ej. 4c (n = 3)		Ej. 4d (n = 3)		Ej. 4e (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
1	0,10	0,15	-	-	0,58	0,25	0,54	0,54	-	-
3	0,94	0,27	0,74	0,14	2,13	0,71	1,83	1,07	0,94	0,14
6	1,60	0,38	1,34	0,25	3,53	0,75	3,14	1,21	2,26	0,20
8	2,03	0,38	1,71	0,23	3,83	0,41	3,17	0,79	2,96	0,26
24	1,66	0,10	1,57	0,13	2,03	0,14	1,65	0,09	2,44	0,21
*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.										

Utilización de agomelatina

10

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 y 24 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en las Tablas 4.3 y 4.4 y en las Figuras 4b y 4c.

15 Tabla 4.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]				
Ejemplo 4a (n = 3)	Ejemplo 4b (n = 3)	Ejemplo 4c (n = 3)	Ejemplo 4d (n = 3)	Ejemplo 4e (n = 3)
12,9	10,8	25,8	19,1	15,9

Tabla 4.4

Utilización de agomelatina después de 24 horas [%]				
Ejemplo 4a (n = 3)	Ejemplo 4b (n = 3)	Ejemplo 4c (n = 3)	Ejemplo 4d (n = 3)	Ejemplo 4e (n = 3)
44,7	41,2	62,5	44,3	58,6

20

Estos ejemplos muestran que la utilización de agomelatina y el perfil de liberación determinado por experimentos *in vitro* es mucho mejor, tanto en términos de inicio rápido de la permeación, así como de velocidades de permeación absolutas y disminución de la permeación de la hora 8 a la hora 24, para los Ejemplos 4c, 4d y 4e, que incluyen PVP como inhibidor de cristalización en la capa que contiene agomelatina cuando se comparan con los Ejemplos 4a y 4b.

25

Ejemplos 5A-5D

Composición de recubrimiento

30

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 5a a 5d se resumen en la Tabla 5.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 5.1.

35 Tabla 5.1 (Los ejemplos 5a a 5c no son según las reivindicaciones)

Principio (nombre comercial)	Ej. 5a		Ej. 5b		Ej. 5c		Ej. 5d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,2	4,0	0,2	4,0	0,2	4,0	0,2	4,0
Adhesivos PSA híbridos de silicona y acrílicos en heptano. Contenido de sólidos de aproximadamente 51,0 % en peso (PSA SilAc 7-6301)	8,4	85,9	-	-	8,4	85,9	-	-
Adhesivo de poliisobutileno en bencina de petróleo, p.e. 80-110 °C. Contenido de sólidos de aproximadamente 41,0 % en peso (Oppanol	-	-	10,5	85,3	-	-	-	-

B10/B100 85/15)								
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)	-	-	-	-	-	-	7,6	91,0
Polivinilpirrolidona, disuelta en etanol (Povidona K90F). Contenido de sólidos de aproximadamente 25,0 % en peso.	-	-	1,1	5,6	-	-	-	-
Polivinilpirrolidona (Povidona 12PF)	-	-	-	-	-	-	0,2	5,0
Polivinilpirrolidona (Povidona K64)	-	-	-	-	0,3	5,0	-	-
Dipropilenglicol	0,5	10,1	0,3	5,2	0,3	5,1	-	-
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	0,7	-	-	-	0,5	-	0,4	-
Total	9,8	100,0	12,1	100,1	9,7	100,0	8,4	100,0
Peso por unidad de área [g/m ²]	37,4		64,6		52,8		60,6	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	149,2		255,8		211,5		242,1	

Preparación de la composición de recubrimiento

- 5 Para los Ejemplos 5a y 5c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el dipropilenglicol, el adhesivo sensible a la presión (PSA SilAc 7-6301) y, si se usaba, la polivinilpirrolidona (Ej. 5c). Después la mezcla se agitó. Se añadió el etanol con agitación. Se obtuvo una mezcla homogénea blanca (Ej. 5a y 5c) después de aproximadamente 1 a 2 horas.

- 10 Para el Ejemplo 5b, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron la polivinilpirrolidona, el dipropilenglicol y el adhesivo (Oppanol B10/B100 85/15) y luego se mezclaron para obtener después de aproximadamente 3 horas una mezcla homogénea opaca.

- 15 Para el Ejemplo 5d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. Se añadieron la polivinilpirrolidona y el etanol con agitación para obtener después de aproximadamente 1 hora una mezcla homogénea opaca.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

- 20 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 5a a 5d se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero para los Ej. 5a, 5c y 5d y una película de poli(tereftalato de etileno), con un lado siliconado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible para el Ej. 5b) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C (Ej. 5a, 5c y 5d) y 10 min a 90 °C (Ej. 5b), respectivamente. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 37,4 g/m² (Ej. 5a), 64,6 g/m² (Ej. 5b), 52,8 g/m² (Ej. 5c) y 60,6 g/m² (Ej. 5d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

Observación microscópica

- 30 Las capas que contienen agomelatina de los Ejemplos 5a a 5d se observaron usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) poco después de la fabricación (3-4 días, Ejemplos 5a y 5d) y después de aproximadamente 32 meses (Ejemplos 5b y 5c). Las capas de todos los ejemplos mostraron gotitas y, por lo tanto, se determinó que eran de tipo microdepósito.
- 35 El ejemplo 5d (basado en un PSA a base de silicona como polímero hidrófobo) mostró un tamaño de gotita máximo de aproximadamente 15 µm, mientras que el tamaño de gotita del Ejemplo 5b (a base de poliisobutileno como polímero hidrófobo) fue relativamente grande (tamaño de gotita máximo de aproximadamente 60 µm). El tamaño de gotita en los Ejemplos 5a y 5c (basados en un PSA híbrido de silicona y acrílico como polímero hidrófobo) era tan pequeño que las gotitas eran difíciles de distinguir a simple vista
- 40 bajo el microscopio. Las figuras 5c y 5d muestran una imagen de microscopio de las capas que contienen agomelatina de los Ejemplos 5b y 5d, respectivamente.

Preparación del TTS

- 45 Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

- 50 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 5a a 5d se determinaron como en el Ejemplo 3 anterior. Los resultados se muestran

en la Tabla 5.2 y la Figura 5a.

Tabla 5.2

Tiempo transcurrido [h]	Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]							
	Ej. 5a (n = 3)		Ej. 5b (n = 3)		Ej. 5c (n = 3)		Ej. 5d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0,5	-	-	-	-	-	-	0,23	0,32
3	0,39	0,04	0,33	0,11	0,73	0,39	2,12	0,93
6	1,27	0,14	1,28	0,15	1,66	0,52	4,35	1,00
8	1,61	0,19	1,84	0,17	2,08	0,51	4,75	0,81
*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.								

5

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 5.3 y la Figura 5b.

10

Tabla 5.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]			
Ejemplo 5a (n = 3)	Ejemplo 5b (n = 3)	Ejemplo 5c (n = 3)	Ejemplo 5d (n = 3)
5,4	3,3	5,2	11,5

15 Estos ejemplos muestran que la utilización de agomelatina y el perfil de liberación determinado por experimentos *in vitro* es mucho mejor, tanto en términos de inicio rápido de la permeación como en velocidades de permeación absolutas, para el Ejemplo 5d, que se basa en un PSA a base de silicona como un polímero hidrófobo, cuando se compara con los Ejemplos 5a a 5c, que se basan en un polímero híbrido de silicona y acrílico o poliisobutileno como un polímero hidrófobo.

20 Ejemplos 6A-6D

Composición de recubrimiento

25 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 6a a 6d se resumen en la Tabla 6.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1 (Los ejemplos 6b a 6d no son según las reivindicaciones)

Principio (nombre comercial)	Ej. 6a		Ej. 6b		Ej. 6c		Ej. 6d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,2	2,0	1,1	10,4	0,2	2,0	0,2	2,0
Adhesivo de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 62,1 % en peso (Bio-PSA Q7-4202)	15,1	93,0	-	-	-	-	-	-
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 59,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4402)	-	-	4,3	24,9	-	-	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 38,6 % en peso (Duro-Tak™ (3)87-4287)	-	-	16,9	64,7	-	-	-	-
Adhesivo de estireno-isopreno-estireno en n-heptano. Contenido de sólidos de aproximadamente 35 % (SIS-Arkon)	-	-	-	-	26,6	93,0	25,3	88,1
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	-	-	-	-	-
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	0,3	2,5	-	-	0,5	5,0	-	-
Dipropilenglicol	0,3	2,5	-	-	-	-	1,0	10,0
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	0,8	-	-	-	1,7	-	1,4	-
Alcohol isopropílico	-	-	1,4	-	-	-	-	-
n-Heptano	-	-	-	-	1,2	-	1,1	-

Principio (nombre comercial)	Ej. 6a		Ej. 6b		Ej. 6c		Ej. 6d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agua VE	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	16,7	100,0	23,7	100,0	30,2	100,0	29,0	100,1
Peso por unidad de área [g/m ²]	61,2		57,5		58,6		65,6	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	121,9		598,9		117,3		130,7	

Preparación de la composición de recubrimiento

5 Para el Ejemplo 6a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina y se disolvió en etanol. Se añadieron con agitación el adhesivo sensible a la presión (Q7-4202), la polivinilpirrolidona y el dipropilenglicol. Se obtuvo una mezcla opaca después de aproximadamente 3 horas.

10 Para el Ejemplo 6b, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el alcohol isopropílico y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4402 y Duro-Tak™ (3)87-4287). Después la mezcla se agitó para obtener después de aproximadamente 2 horas una mezcla opaca.

15 Para los Ejemplos 6c y 6d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el etanol y el adhesivo sensible a la presión (SiS-Arkon). Después la mezcla se agitó. Se añadieron heptano y polivinilpirrolidona (Ej. 6c) y dipropilenglicol (Ej. 6d), respectivamente, con agitación para obtener después de aproximadamente 1 hora una mezcla opaca homogénea (Ej. 6c y 6d).

20 Además, se preparó un nuevo lote del Ejemplo 3c, con diferencias insignificantes en las cantidades de los constituyentes de la formulación utilizados, de acuerdo con la formulación de la composición de recubrimiento que contiene agomelatina resumida en la Tabla 3.1 anterior.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

25 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 6a a 6d se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero para los Ej. 6a y 6b y película de poli(tereftalato de etileno), un lado siliconado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como revestimiento desprendible para los Ej. 6c y 6d) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 61,2 g/m² (Ej. 6a), 57,5 g/m² (Ej. 6b), 58,6 g/m² (Ej. 6c), y 65,6 g/m² (Ej. 6d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 µm de espesor) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

35 Para la aplicación como recubrimiento del nuevo lote del Ejemplo 3c, véase el procedimiento para la aplicación como recubrimiento del lote inicial del Ejemplo 3c como se ha indicado anteriormente. El espesor del recubrimiento dio un peso por unidad de área de 64,5 g/m², dando como resultado un contenido de agomelatina de 257,5 µg/cm².

Observación microscópica

40 Las capas que contenían agomelatina de los Ejemplos 6a, 6c y 6d se observaron usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) poco después (varios días hasta 2 semanas) de la fabricación. Las capas de todos los ejemplos mostraron gotitas y, por lo tanto, se determinó que eran de tipo microdepósito. Los Ejemplos 6c y 6d (basados en un adhesivo de estireno-isopreno-estireno como polímero hidrófobo) mostraron gotitas relativamente grandes con un tamaño de gotita máximo de aproximadamente 30 y 60 µm, respectivamente, mientras que el tamaño de gotita del Ejemplo 6a (basado en PSA a base de silicona como polímero hidrófobo) era pequeño en comparación con el mismo (tamaño máximo de gotita de aproximadamente 15 µm). Las figuras 6c y 6d muestran una imagen de microscopio de las capas que contienen agomelatina de los Ejemplos 6a y 6c, respectivamente.

Preparación del TTS

50 Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

55 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado según los Ejemplos 6a a 6d y el nuevo lote del Ejemplo 3c se determinaron como en el Ejemplo 3 anterior. Se perforaron troquelados con un área de 1,151 cm² del TTS. Los resultados se muestran en la Tabla 6.2 y la Figura 6a.

Tabla 6.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3c (n = 3)		Ej. 6a (n = 3)		Ej. 6b (n = 3)		Ej. 6c (n = 3)		Ej. 6d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	0,89	0,19	0,79	0,45	0,04	0,05	0,20	0,06	0,25	0,03
6	2,67	0,33	2,23	0,75	0,01	0,02	0,68	0,15	0,66	0,09
8	4,22	0,37	3,26	0,61	0,07	0,05	1,16	0,23	0,84	0,12
12	4,30	0,30	3,44	0,58	0,10	0,01	1,32	0,12	1,05	0,11

*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.

5 Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 y 12 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en las Tablas 6.3 y 6.4 y la Figura 6b.

10

Tabla 6.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]				
Ejemplo 3c (n = 3)	Ejemplo 6a (n = 3)	Ejemplo 6b (n = 3)	Ejemplo 6c (n = 3)	Ejemplo 6d (n = 3)
7,2	12,5	0,0	4,1	3,3

15 Tabla 6.4

Utilización de agomelatina después de 12 horas [%]				
Ejemplo 3c (n = 3)	Ejemplo 6a (n = 3)	Ejemplo 6b (n = 3)	Ejemplo 6c (n = 3)	Ejemplo 6d (n = 3)
13,9	23,7	0,1	8,7	6,5

En el Ejemplo 6b, se investigó el efecto del alcohol isopropílico como potenciador de la permeación en combinación con una mezcla de polímero de acrilato y PSA a base de silicona. Sorprendentemente, los Ejemplos 6a y 3c, que se basan en un PSA a base de silicona como polímero hidrófobo e incluyen PVP como inhibidor de cristalización y dipropilenglicol como solubilizante de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, mostraron un comportamiento de permeación superior con diferencia. También los Ejemplos 6c y 6d, que se basan en un adhesivo de estireno-isopreno-estireno como polímero hidrófobo, demostraron un comportamiento de permeación y utilización mucho mejores, aunque no tanto como los Ejemplos 6a y 3c.

25

Ejemplos 7A-7D

Composición de recubrimiento

30 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 7a a 7d y 3d' se resumen en la Tabla 7.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1

35

Principio (nombre comercial)	Ej. 7a		Ej. 7b		Ej. 7c		Ej. 7d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,2	2,0	0,2	2,0	0,1	2,0	0,2	4,0
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)	14,8	88,1	14,7	88,0	7,3	88,0	7,2	86,0
Polivinilpirrolidona (Povidona K90F)	0,5	4,9	0,5	5,0	0,3	5,0	0,5	10,0
Brij L4	0,5	5,0	-	-	-	-	-	-
Capryol 90	-	-	-	-	0,3	5,0	-	-
Ácido levulínico	-	-	0,5	5,0	-	-	-	-
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	1,8	-	1,8	-	0,8	-	1,4	-

Principio (nombre comercial)	Ej. 7a		Ej. 7b		Ej. 7c		Ej. 7d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Total	17,8	100,0	17,7	100,0	8,8	100,0	9,3	100,0
Peso por unidad de área [g/m ²]	51,4		51,6		42,7		53,4	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	101,7		102,7		85,7		213,5	

Preparación de la composición de recubrimiento

5 Para el Ejemplo 7a, 7b, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302) y Brij L4 (Ej. 7a) y ácido levulínico (Ej. 7b), respectivamente. Después la mezcla se agitó. Se añadieron la polivinilpirrolidona y el etanol con agitación. Se obtuvo una mezcla transparente después de aproximadamente 1 a 2 horas de agitación.

10 Para el Ejemplo 7c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el etanol, el Capryol 90 y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona con agitación. Se obtuvo una mezcla opaca después de aproximadamente 1 hora de agitación.

15 Para el Ejemplo 7d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el adhesivo sensible a la presión y el etanol (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona con agitación. Se obtuvo una mezcla homogénea opaca después de aproximadamente 1 hora de agitación.

20 Además, se preparó un nuevo lote del Ejemplo 3d, con diferencias insignificantes en las cantidades de los constituyentes de la formulación utilizados, de acuerdo con la formulación de la composición de recubrimiento que contiene agomelatina resumida en la Tabla 3.1 anterior.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

25 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 7a a 7d se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero para los Ej. 7a a 7d) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C (Ej. 7a a 7d). El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 51,4 /m² (Ej. 7a), 51,6 g/m² (Ej. 7b), 42,7 g/m² (Ej. 7c) y 53,4 g/m² (Ej. 7d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (19 µm de espesor para los Ej. 7a y 7b y 23 µm para los Ej. 7c y 7d) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

30 Para la aplicación como recubrimiento del nuevo lote del Ejemplo 3d, véase el procedimiento para la aplicación como recubrimiento del lote inicial del Ejemplo 3d como se ha indicado anteriormente. El espesor del recubrimiento dio un peso por unidad de área de 65,3 g/m², dando como resultado un contenido de agomelatina de 260,5 µg/cm².

35 Observación microscópica

40 La capa que contiene agomelatina del Ejemplo 7d así como las capas que contienen agomelatina preparadas de manera análoga a los Ejemplos 7a y 7b (lotes nuevos) se observaron usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) después de 2 semanas a 4 semanas (nuevo lote del Ejemplo 7a y Ejemplo 7d) y después de 21 meses (nuevo lote del Ejemplo 7b) de almacenamiento. Estas capas mostraron gotitas y, por lo tanto, se determinó que eran de tipo microdepósito. El tamaño de las gotitas era relativamente homogéneo y de pocos micrómetros.

45 Preparación del TTS

Véase el Ejemplo 1.

50 Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado según los Ejemplos 7a a 7d y el nuevo lote del Ejemplo 3d se determinaron como en el Ejemplo 3 anterior. Se perforaron troquelados con un área de 1,188 cm² del TTS. Los resultados se muestran en la Tabla 7.2 y la Figura 7a.

55

Tabla 7.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3d (n = 3)		Ej. 7a (n = 3)		Ej. 7b (n = 3)		Ej. 7c (n = 3)		Ej. 7d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0,5	0,34	0,22	0,07	0,09	-	-	0,12	0,11	0,32	0,10
3	2,42	0,66	1,30	0,48	0,50	0,15	1,52	0,33	1,91	0,42
6	4,83	0,72	3,16	0,27	1,51	0,17	3,19	0,36	3,45	0,54
8	5,97	0,85	3,92	0,25	2,23	0,12	3,66	0,24	4,18	0,47
24	5,29	0,64	2,39	0,13	2,28	0,05	2,19	0,11	3,59	0,26
*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.										

Utilización de agomelatina

5

La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 y 24 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en las Tablas 7.3 y 7.4 y en las Figuras 7b y 7c.

10 Tabla 7.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]				
Ejemplo 3d (n = 3)	Ejemplo 7a (n = 3)	Ejemplo 7b (n = 3)	Ejemplo 7c (n = 3)	Ejemplo 7d (n = 3)
12,5	20,3	10,0	24,2	11,1

15 Tabla 7.4

Utilización de agomelatina después de 24 horas [%]				
Ejemplo 3d (n = 3)	Ejemplo 7a (n = 3)	Ejemplo 7b (n = 3)	Ejemplo 7c (n = 3)	Ejemplo 7d (n = 3)
45,0	57,9	45,5	65,1	38,0

Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la piel y perfil de liberación para todos los ejemplos, en donde, sin embargo, la velocidad de permeación de la piel y la utilización del nuevo lote del Ejemplo 3d usando 4% en peso de agomelatina en combinación con PVP como inhibidor de cristalización y ácido levulínico como solubilizante es mucho mejor cuando se compara con el Ejemplo 7b que usa la misma formulación pero solo 2% en peso de agomelatina. La velocidad de permeación de la piel y el perfil de liberación es comparable para los Ejemplos 7a, 7c y 7d y entre los de los Ejemplos 7b y el nuevo lote del Ejemplo 3d, aunque el Ejemplo 7d, que no incluye un solubilizante, usa 4% en peso de agomelatina y los Ejemplos 7a y 7c comprenden solo 2% en peso de agomelatina pero incluyen Brij o Capryol como solubilizante.

Estudio *in vivo* con minicerdos Goettingen

Con el fin de evaluar la tolerancia local de la agomelatina, se llevaron a cabo experimentos *in vivo* usando minicerdos *Goettingen* (hembra, aproximadamente de 6 a 7 meses, el peso corporal era de 13,8-14,3 kg al inicio del estudio). Se perforaron troquelados con un área de 10 cm² del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 3d (nuevo lote), 7a, 7b y 7c anteriores, así como de dos TTS de agomelatina adicionales y de seis TTS placebo correspondientes. Por minicerdo se utilizó un troquelado de los seis TTS que contenían fármaco y de los seis con placebo (cada uno de 10 cm²), totalizando doce TTS. Los TTS se aseguraron en su lugar mediante un parche de cobertura de 40 cm² (6,3*6,3 cm) y los sitios de aplicación se cubrieron adicionalmente con una gasa para mantener los parches en su lugar y evitar que los animales interfirieran con los parches. Se utilizaron cuatro minicerdos. El tiempo total de uso de los 12 parches por minicerdo (6 activos y 6 placebo) fue de 12 h para los animales N° 1 y 2, y de 24 h para los animales N° 3 y 4.

Durante el estudio, los minicerdos se mantuvieron a 21 ± 3 °C, con iluminación de 6 am a 6 pm, dieta SDS para minicerdos (SMP (E) SQC) de Special Diets Services dos veces al día de aproximadamente 175 g por animal, y con agua *ad libitum*.

Después de retirar el TTS de acuerdo con el tiempo total de uso indicado anteriormente, se cuantificó el desprendimiento en porcentaje (0% a 100%) y la adhesión general (buena adhesión, desprendimiento fácil y completo) se determinó cualitativamente.

Además, se determinó macroscópicamente la condición de la piel y se obtuvo una puntuación de Draize basándose en el siguiente esquema de puntuación, el cual está de acuerdo con la Directriz de la OCDE para

Ensayos de Productos Químicos N.º 404, adoptada el 28 de julio de 2015: "Acute Dermal Irritation/Corrosion" directamente después de retirar el TTS, así como 12 horas después de retirarlo.

Se recogió la piel de los sitios de dosis (sitio completo cubierto por los parches) (sitios 1-12), y se tomó una muestra de piel por animal de una zona no tratada como referencia para el examen histopatológico. Se recortaron muestras de todos los animales y se tomaron muestras representativas para su procesamiento histológico. Las muestras se insertaron en parafina y se cortaron con un espesor nominal de 5 µm, se tiñeron con hematoxilina y eosina y se examinaron con un microscopio óptico. El examen histopatológico de la epidermis y la dermis no puso de manifiesto hallazgos relacionados con la agomelatina o el TTS.

La adhesión del TTS (en porcentaje de superficie de adhesión) después de 12/24 horas era entre 34 % y 76 % para todas las formulaciones (véase la Tabla 7.5). Se cree que la razón de la superficie de adhesión del parche más baja de 34 % para el TTS según el Ejemplo 3d es el sitio de aplicación del TTS, que estaba ubicado junto a las extremidades del minicerdo. Por eso la adhesión parece ser menor en comparación con las otras formulaciones. La adhesión de los Ejemplos 7a a 7c varía entre 60 y 76 %.

Ninguna de las formulaciones mostró irritación de la piel 12 horas después de la retirada del TTS. Solo directamente después de la retirada del TTS y la limpieza de los sitios de aplicación, la piel en el sitio de aplicación del TTS de acuerdo con los Ejemplos 7a y 7b muestra una irritación de la piel muy ligera con una puntuación de Draize de 1 (Tabla 7.5). La evaluación histopatológica posterior (12 horas después de la retirada del TTS) de las superficies de administración que contienen fármaco no mostró ningún hallazgo relacionado con API/TTS. Se consideró que los hallazgos registrados estaban dentro de los cambios base observados en la piel de los minicerdos de Göttingen de esta edad y, como tales, no estaban relacionados con el tratamiento. Estos resultados demuestran que el riesgo de irritación potencial de la piel del TTS de la invención es bajo.

Tabla 7.5

Ejemplos	Ej. 3d'	Ej. 7a	Ej. 7b	Ej. 7c
Ø Adhesión [%]	34 (30/85/20/0*)	60 (100/100/0/40*)	60 (100/20/70/50*)	76 (100/5/100/100*)
Puntuación de Draize** (después de retirar el TTS)	0 / 0 / 0 / 0*	1 0 / 0 / 0*	0 / 0 / 1 / 0*	0 / 0 / 0 / 0*
Puntuación de Draize** (12 h después de retirar el TTS)	0 / 0 / 0 / 0*	0 / 0 / 0 / 0*	0 / 0 / 0 / 0*	0 / 0 / 0 / 0*
Evaluación histopatológica	ningún hallazgo relacionado con el TTS	ningún hallazgo relacionado con el TTS	ningún hallazgo relacionado con el TTS	ningún hallazgo relacionado con el TTS
*: Valores dados para los minicerdos N° 1 / 2 / 3 / 4, respectivamente. **: Esquemas de puntuación para la evaluación del potencial de irritación de la piel según Draize: 0 = Sin eritema, sin edema, 1 = Eritema muy leve (apenas perceptible), edema muy leve (apenas perceptible), 2 = Eritema bien definido, Leve edema, 3 = eritema moderado a grave, edema moderado, 4 = eritema grave, edema grave.				

Ejemplos 8A-8D

Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 8a a 8d se resumen en la Tabla 8.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 8.1.

Tabla 8.1

Principio (nombre comercial)	Ej. 8a		Ej. 8b		Ej. 8c		Ej. 8d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	2,4	4,0	10,0	4,0	2,4	4,0	12,0	4,0
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 60,0 % en peso (Bio-PSA Q7-4302)	86,0	85,7	358,3	86,0	86,0	86,0	430,1	86,0
Polivinilpirrolidona (Povidona K90F)	3,0	5,0	12,5	5,0	6,0	10,0	30,0	10,0
Ácido levulínico	3,2	5,4	12,5	5,0	-	-	-	-
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al	10,8	-	46,2	-	21,7	-	119,0	-

1 % (v/v))									
Total	105,4	100,1	439,5	100,0	116,1	100,0	591,1	100,0	
Peso por unidad de área [g/m ²]	50,1		50,0		49,2		52,0		
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	199,6		200,0		196,8		208,0		

Preparación de la composición de recubrimiento

5 Para el Ejemplo 8a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el etanol, el ácido levulínico y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona con agitación. Se obtuvo una mezcla transparente después de aproximadamente 4 horas (Ej. 8a) de agitación.

10 Para el Ejemplo 8b, se cargó un recipiente de acero inoxidable con agomelatina. Se añadieron el etanol, el ácido levulínico y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302). Después la mezcla se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona con agitación. Se obtuvo una mezcla transparente después de aproximadamente 3 horas (Ej. 8b) de agitación.

15 Para los Ejemplos 8c y 8d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el adhesivo sensible a la presión (Q7-4302) y el etanol. Después la mezcla se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona con agitación. Se obtuvo una mezcla transparente después de aproximadamente 2 horas (Ej. 8c) y 5 horas (Ej. 8d), respectivamente, de agitación.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

20 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 8a a 8d se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 50,1 /m² (Ej. 8a), 50,0 g/m² (Ej. 8b), 25 49,2 g/m² (Ej. 8c) y 52,0 g/m² (Ej. 8d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (19 µm de espesor para los Ej. 8a y 8d) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

Observación microscópica

30 La capas que contenía agomelatina de los Ejemplos 8b y 8d se observó usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) después de 4 a 5 meses de almacenamiento. Estas capas mostraron gotitas y, por lo tanto, se determinó que eran de tipo microdepósito. 35 El tamaño de las gotitas era relativamente homogéneo y de pocos micrómetros (tamaño máximo de las gotitas de aproximadamente 10 µm). Las Fig. 8c y 8d muestran una imagen de microscopio de las capas que contienen agomelatina de los Ejemplos 8b y 8d, respectivamente.

Preparación del TTS

40 Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

45 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 8a a 8d se determinaron como en el Ejemplo 1 anterior. Se usó piel humana de espesor dividido procedente de cirugías cosméticas (abdomen femenino, fecha de nacimiento 1976). Se usó un dermatoma para preparar la piel a un espesor de 500 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Se perforaron troquelados con un área de 1,157 cm² del TTS. Los resultados se muestran en la Tabla 8.2 y la 50 Figura 8a.

Tabla 8.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 8a (n = 3)		Ej. 8b (n = 3)		Ej. 8c (n = 3)		Ej. 8d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0,5	0,35	0,07	0,57	0,27	0,03	0,02	0,13	0,15
3	4,35	0,87	4,99	1,83	1,94	0,83	2,85	0,98
6	9,63	1,30	9,90	2,35	5,49	1,20	7,29	1,21
8	13,46	1,63	13,26	2,39	8,90	1,45	9,80	1,56
12	10,75	0,53	10,93	0,98	7,36	0,66	8,56	1,13
24	4,60	0,16	5,08	0,86	5,24	0,05	5,69	0,23

*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

- La utilización de agomelatina a las 8 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulativa a las 8 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 8.3 y la Figura 8b.

Tabla 8.3

Utilización de agomelatina después de 8 horas [%]			
Ejemplo 8a (n = 3)	Ejemplo 8b (n = 3)	Ejemplo 8c (n = 3)	Ejemplo 8d (n = 3)
33,5	34,5	19,9	23,4

- Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la piel y utilización para ambas formulaciones, pero la adición de ácido levulínico en los Ejemplos 8a/8b parece ser más ventajosa cuando se compara con la formulación de los Ejemplos 8c/8d, que comprende mayores cantidades de PVP pero sin solubilizante.

- Mediciones de estabilidad en el almacenamiento.

- Se realizó un ensayo de estabilidad en el almacenamiento a largo plazo para los Ejemplos 8b y 8d en diferentes condiciones de ensayo, es decir, almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH), a 30 °C y 75 % de RH, y a 40 °C y 75 % de RH. Se tomaron muestras del TTS después de 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH, después de 9 y 12 meses de almacenamiento a 30 °C y 75 % de RH, y después de 3 y 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH, y se determinó la cantidad de agomelatina, así como varias posibles sustancias de degradación mediante un método de HPLC cuantitativa específica basado en el contenido de agomelatina calculado a partir del peso por unidad de área (real) del TTS ensayado. La fuerza de adhesión de la capa adhesiva sobre una placa de acero, así como la fuerza de despegado de la capa adhesiva del revestimiento desprendible, se midieron usando una muestra de 45,0 mm x 45,0 mm, en un ángulo de 90°, y una velocidad de ensayo de 300 mm/min para la fuerza de adhesión y 150 mm/min para la fuerza de despegado. Se ensayó además si se aseguraba la facilidad de retirada de la capa adhesiva del revestimiento desprendible y se registró el cumplimiento. Además, se inspeccionaron visualmente posibles casos de flujo de frío y se registró el cumplimiento del grado de flujo de frío todavía aceptable. Los resultados se muestran en las Tablas 8.4 a 8.9 así como en las Figuras 8e a 8h.

Tabla 8.4

Ej. 8b - 25 °C / 60 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	99	99	98	99	101
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	n.d.	0,08	n.d.	n.d.
Fuerza de adhesión [N/TTS]	23,2	23,3	23,1	22,8	21,3
Fuerza de despegado [cN/TTS]	14	18	21	26	25
Facilidad de retirada del revestimiento desprendible	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Flujo frío	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
* n.d. = no detectado					

- Tabla 8.5

Ej. 8d - 25 °C / 60 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	99	98	98	99	98
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	n.d.	0,08	n.d.	n.d.
Fuerza de adhesión [N/TTS]	9,40	8,50	7,70	8,50	7,4
Fuerza de despegado [cN/TTS]	21	23	33	49	51
Facilidad de retirada del revestimiento desprendible	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
Flujo frío	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
* n.d. = no detectado					

Tabla 8.6

Ej. 8b - 30 °C / 75 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	99	N/A	N/A	98	100
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	N/A	N/A	0,06	0,07
Fuerza de adhesión [N/TTS]	23,2	N/A	N/A	22,9	20,3
Fuerza de despegado [cN/TTS]	14	N/A	N/A	30	27
Facilidad de retirada del revestimiento desprendible	cumple	N/A	N/A	cumple	cumple
Flujo frío	cumple	N/A	N/A	cumple	cumple
* n.d. = no detectado, N/A = Sin datos					

Tabla 8.7

5

Ej. 8d - 30 °C / 75 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	99	N/A	N/A	100	99
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	N/A	N/A	n.d.	n.d.
Fuerza de adhesión [N/TTS]	9,4	N/A	N/A	7,7	7,4
Fuerza de despegado [cN/TTS]	21	N/A	N/A	61	69
Facilidad de retirada del revestimiento desprendible	cumple	N/A	N/A	cumple	cumple
Flujo frío	cumple	N/A	N/A	cumple	cumple
* n.d. = no detectado, N/A = Sin datos					

Tabla 8.8

Ej. 8b - 40 °C / 75 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	99	98	98	N/A	N/A
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	0,07	0,09	N/A	N/A
Fuerza de adhesión [N/TTS]	23,2	22,5	22,6	N/A	N/A
Fuerza de despegado [cN/TTS]	14	21	27	N/A	N/A
Facilidad de retirada del revestimiento desprendible	cumple	cumple	cumple	N/A	N/A
Flujo frío	cumple	cumple	cumple	N/A	N/A
* n.d. = no detectado, N/A = Sin datos					

10 Tabla 8.9

Ej. 8d - 40 °C / 75 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	99	98	97	N/A	N/A
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	n.d.	n.d.	N/A	N/A
Fuerza de adhesión [N/TTS]	9,4	8,6	7,6	N/A	N/A
Fuerza de despegado [cN/TTS]	21	38	67	N/A	N/A
Facilidad de retirada del revestimiento desprendible	cumple	cumple	cumple	N/A	N/A
Flujo frío	cumple	cumple	cumple	N/A	N/A
* n.d. = no detectado, N/A = Sin datos					

Los datos de estabilidad muestran que la estabilidad inicial así como la estabilidad en el almacenamiento son excelentes para los Ejemplos 8b y 8d, tanto en términos de la cantidad de agomelatina (en particular con respecto a la cantidad de agomelatina que queda después del almacenamiento) así como de la suma de posibles sustancias de degradación.

15

La fuerza de adhesión también se mantiene a un buen nivel con el tiempo con solo una ligera disminución.

- 5 Aunque la fuerza de despegado aumenta ligeramente con el tiempo, el aumento está dentro de un intervalo aceptable y la facilidad de retirada del revestimiento desprendible estuvo asegurada en todo momento. No se espera bloqueo del revestimiento desprendible o deslaminación de la capa adhesiva.

En resumen, se puede suponer una larga vida en anaquel de, p. ej., 12 o 24 meses o más.

10 Ejemplos 9A-9E

Composición de recubrimiento

- 15 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 9a a 9g se resumen en la Tabla 9.1 a continuación. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 9.1.

Tabla 9.1 (Los ejemplos 9a, 9b, 9d y 9e no son según las reivindicaciones)

20

Principio (nombre comercial)	Ej. 9a		Ej. 9b		Ej. 9c		Ej. 9d		Ej. 9e	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,2	4,0	0,2	3,8	0,2	2,0	0,4	4,0	0,8	2,1
PSA a base de silicona en n-heptano. Contenido de sólidos de aproximadamente 72,7 % en peso (Bio-PSA Q7-4301)	-	-	-	-	-	-	-	-	48,5	92,9
PSA a base de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente 62,1 % en peso (Bio-PSA Q7-4202)	-	-	-	-	15,4	95,5	-	-	-	-
Adhesivo PSA híbrido de silicona y acrílico en n-heptano. Contenido de sólidos de aproximadamente 51,0 % en peso (PSA SilAc 7-6301)	8,9	91,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Adhesivo de poliisobutileno en bencina de petróleo, p.e. 80 110 °C. Contenido de sólidos de aproximadamente 41,0 % en peso (Oppanol B10/B100 85/15)	-	-	11,8	91,4	-	-	-	-	-	-
Adhesivo de estireno-isopreno-estireno en n-heptano. Contenido de sólidos de aproximadamente 35 % (SIS-Arkon)	-	-	-	-	-	-	26,2	91,1	-	-
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	0,3	5,0	0,3	4,8	0,3	2,5	0,5	5,0	-	-
Dipropilenglicol	-	-	-	-	-	-	-	-	1,9	5,0
Etanol desnaturalizado (metiletilcetona al 1 % (v/v))	1,5	-	0,8	-	0,8	-	2,0	-	-	-
Acetato de etilo	-	-	0,8	-	-	-	-	-	2,7	-
n-heptano	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-
Total	10,9	100,0	13,9	100,0	16,7	100,0	31,1	100,1	53,9	100,0

Preparación de la composición de recubrimiento

- 25 Para el Ejemplo 9a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el etanol y la polivinilpirrolidona y la mezcla se dejó reposar durante 3 horas. Se añadió el adhesivo PSA híbrido de silicona y acrílico y la mezcla se agitó a 1.000 rpm. Se obtuvo una mezcla homogénea blanca.

- 30 Para el Ejemplo 9b, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el etanol y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4202) y la mezcla se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona con agitación y la mezcla se agitó adicionalmente. Se obtuvo una solución homogénea turbia.

Para el Ejemplo 9c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadieron el adhesivo de poliisobutileno y el acetato de etilo y la mezcla se dejó reposar durante 1 hora. Se añadió la polivinilpirrolidona,

la mezcla se agitó a 250 rpm y se añadió el etanol después de 0,5 horas. Se obtuvo una solución transparente con pequeñas burbujas visibles.

5 Para Ejemplo 9d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina y se disolvió en 1,5 g del etanol. Se añadió la polivinilpirrolidona y la mezcla se dejó reposar durante ~ 1 hora. Se añadió el adhesivo de estireno-isopreno-estireno y la mezcla se agitó a 200 rpm. Finalmente, se añadió el resto del etanol y el n-heptano y la mezcla se agitó a 200 rpm. Se obtuvo una solución ligeramente turbia sin cristales visibles.

10 Para el Ejemplo 9e, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió el dipropilenglicol y la mezcla se agitó. Se añadieron el acetato de etilo y el adhesivo sensible a la presión (Q7-4301). Después la mezcla se agitó adicionalmente. Se obtuvo una solución transparente después de aproximadamente 2,5 horas de agitación.

Aplicación como recubrimiento de la composición de recubrimiento

15 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 9a a 9d se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (74 μm de grosor, que puede funcionar como revestimiento desprendible recubierto de fluoropolímero) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 10 min a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por unidad de área de 45,5 g/m^2 (Ej. 9a), 47,0 g/m^2 (Ej. 9b), 20 57,6 g/m^2 (Ej. 9c), y 50,4 g/m^2 (Ej. 9d), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de poli(tereftalato de etileno) (23 μm de espesor para los Ej. 9a, 9b, 9c y 9d) para proporcionar la estructura de capas autoadhesiva que contiene agomelatina.

Observación microscópica

25 La capa que contiene agomelatina de los Ejemplos 9a a 9e se observó usando un microscopio (microscopio Leica DM6000M con cámara digital DFC450 y Leica Application Suite Versión 4.5) directamente después de (1 a 3 días) de fabricación (Ejemplos 9a y 9b) o después de aproximadamente 2 semanas (Ejemplo 9c), 3 semanas (Ejemplo 9d) o 2,5 meses (Ejemplo 9e) de almacenamiento. Todas estas capas contenían cristales. 30 Las Fig. 9a a 9e muestran una imagen de microscopio de las capas que contienen agomelatina de los Ejemplos 9a a 9e, respectivamente

Preparación del TTS

35 Véase el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:
 - A) una capa de soporte, y
 - B) una capa que contiene agomelatina que comprende:
 - i) agomelatina;
 - ii) un polímero hidrófobo; y
 - iii) al menos 1 % en peso de un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo);en donde
el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1,
en donde la capa que contiene agomelatina es de un tipo microdepósito.
3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2,
en donde la capa que contiene agomelatina comprende al menos 1,5 % en peso, al menos 2,5 % en peso, al menos 4 % en peso o al menos 5 % en peso del inhibidor de cristalización, y/o
en donde el inhibidor de cristalización es polivinilpirrolidona, y/o
en donde el inhibidor de cristalización se selecciona de polivinilpirrolidonas solubles.
4. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
en donde la capa que contiene agomelatina comprende un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en dipropilenglicol, lactato de laurilo, mezclas de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ácido levulínico, éteres de polietilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol.
5. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 4,
en donde la capa que contiene agomelatina comprende al menos 1,5 % en peso, al menos 2,5 % en peso, al menos 4 % en peso o al menos 5 % en peso del solubilizante.
6. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa que contiene agomelatina no comprende un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en dipropilenglicol, lactato de laurilo, mezclas de monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ácido levulínico, éteres de polietilenglicol y éter monoetílico de dietilenglicol.
7. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
en donde la capa que contiene agomelatina comprende un inhibidor de cristalización y la cantidad total de inhibidor de cristalización y solubilizante presente en la capa que contiene agomelatina es al menos 2,5 % en peso, al menos 3,5 % en peso, al menos 4 % en peso o al menos 5 % en peso, y/o
en donde la relación de la cantidad total de inhibidor de cristalización y solubilizante presente en la capa que contiene agomelatina a la cantidad de agomelatina presente en la capa que contiene agomelatina es al menos 1:2, al menos 1:1 o al menos 2:1.
8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
en donde la capa que contiene agomelatina comprende de 0,5 a menos o igual a 8% en peso de agomelatina, de 1 a menos o igual a 6% en peso de agomelatina, o de 1,5 a menos o igual a 5% en peso de agomelatina, y/o

en donde la capa que contiene agomelatina está exenta de cristales de agomelatina, y/o

en donde la capa que contiene agomelatina tiene un peso por unidad de área de al menos 25 g/m², al menos 35 g/m², o al menos 40 g/m², o tiene un peso por unidad de área menor o igual a 150 g/m², menor o igual a 120 g/m², o menor o igual a 90 g/m², o tiene un peso por unidad de área de 25 a 150 g/m², de 35 a 120 g/m², o de 40 a 90 g/m².

9. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad del polímero hidrófobo es al menos 75 % en peso, al menos 80 % en peso o al menos 75 % en peso, o la cantidad del polímero hidrófobo es menor o igual a 98% en peso, menor o igual a 94% en peso o menor o igual a 90% en peso, o la cantidad del polímero hidrófobo varía de 75 a 98% en peso, de 80 a 94% en peso, o de 85 a 90% en peso de la capa que contiene agomelatina.

10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

en donde la capa que contiene agomelatina es una capa bifásica seca que tiene

a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende el polímero hidrófobo, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende la agomelatina,

en donde la fase interna forma depósitos dispersos en la fase externa.

11. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

que proporciona una velocidad de permeación de la piel de agomelatina medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada de

0,5 µg/cm²-h a 15 µg/cm²-h a la hora 2,

1 µg/cm²-h a 20 µg/cm²-h a la hora 4,

2 µg/cm²-h a 25 µg/cm²-h a la hora 8, y

1 µg/cm²-h a 15 µg/cm²-h a la hora 16,

y/o

que proporciona una cantidad permeada acumulativa de agomelatina medida en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada de al menos 0,01 mg/cm², al menos 0,015 mg/cm² o al menos 0,02 mg/cm², o menor o igual a 0,2 mg/cm², menor o igual a 0,15 mg/cm², o menor o igual a 0,1 mg/cm², o de 0,01 mg/cm² a 0,2 mg/cm², de 0,015 mg/cm² a 0,15 mg/cm² o de 0,02 mg/cm² a 0,1 mg/cm² en la hora 8.

12. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un método de tratamiento.

13. Sistema terapéutico transdérmico para usar según la reivindicación 12 en un método para tratar la depresión mayor,

en donde el sistema terapéutico transdérmico se aplica a la piel de un paciente humano y se mantiene en la piel durante al menos 2 horas, al menos 4 horas o al menos 6 horas, o durante menos o igual a 24 horas, menos o igual a 18 horas, o menos o igual a 14 horas, o durante 2 a 24 horas, durante 4 a 18 horas, o durante 6 a 14 horas.

14. Procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina que comprende las etapas de:

i) combinar al menos agomelatina, un polímero hidrófobo y un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo) en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

ii) aplicar como recubrimiento la composición de recubrimiento sobre una capa de soporte o un revestimiento desprendible o cualquier revestimiento intermedio; y

iii) secar la composición de recubrimiento aplicada como recubrimiento para formar la capa que contiene agomelatina,

en donde

el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos.

5

15. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de agomelatina que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

10 A) una capa de soporte,

y

B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

15

i) de 2 a 6% en peso de agomelatina;

ii) un polímero hidrófobo;

20

iii) de 2 a 7% en peso de polivinilpirrolidona; y

iv) de 2 a 7% en peso de un potenciador de la permeación seleccionado de ácido levulínico y éteres de polietilenglicol;

25

o

B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

i) de 2 a 6% en peso de agomelatina;

30

ii) un polímero hidrófobo; y

iii) de 7 a 15% en peso de polivinilpirrolidona;

35

en donde

el polímero hidrófobo se selecciona de adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos y

en donde el peso por unidad de área de la capa que contiene agomelatina varía de 35 a 70 g/m²

Fig. 1a

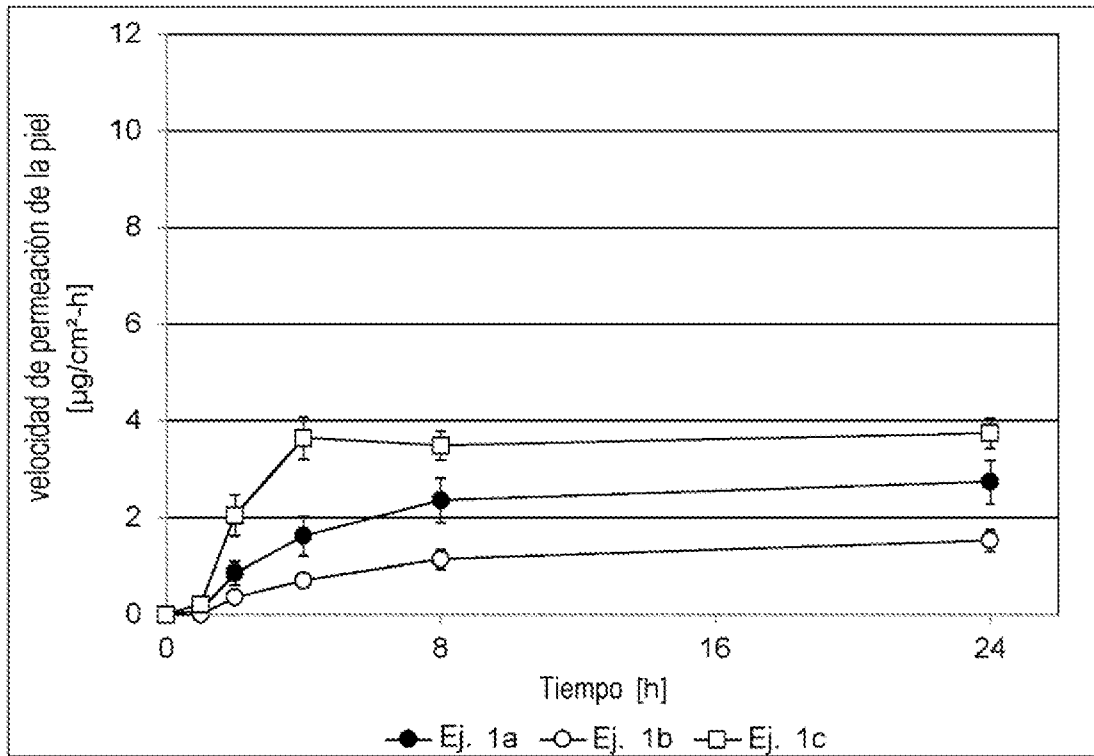


Fig. 1b

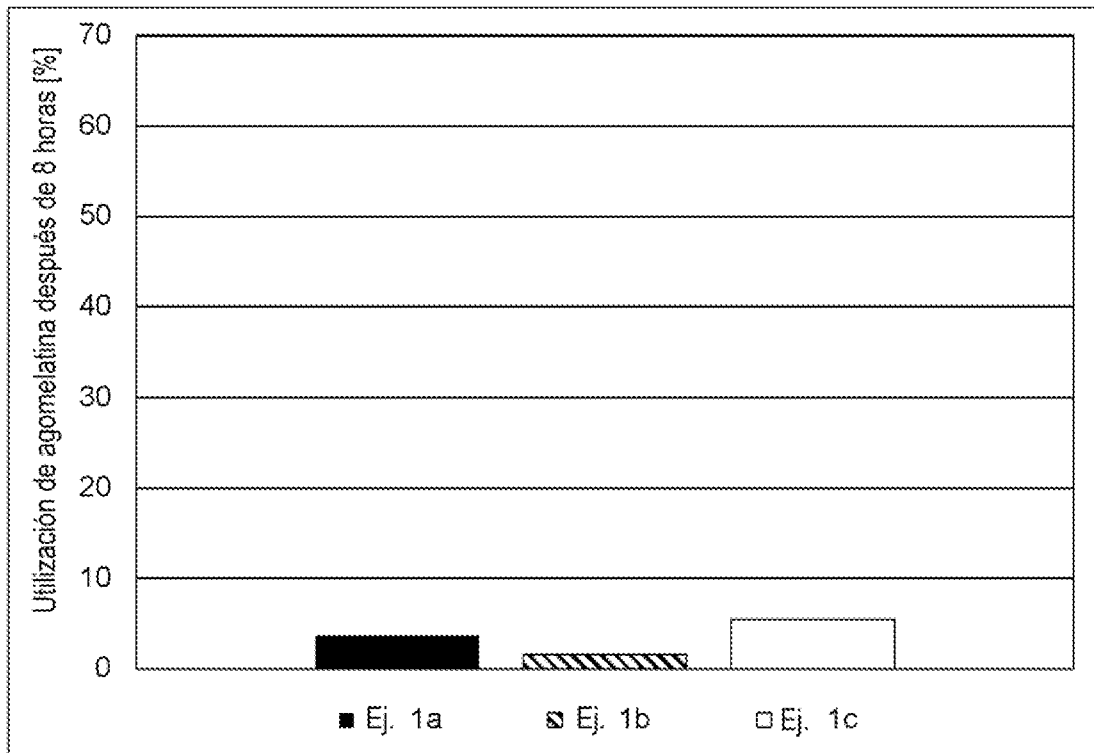


Fig. 1c

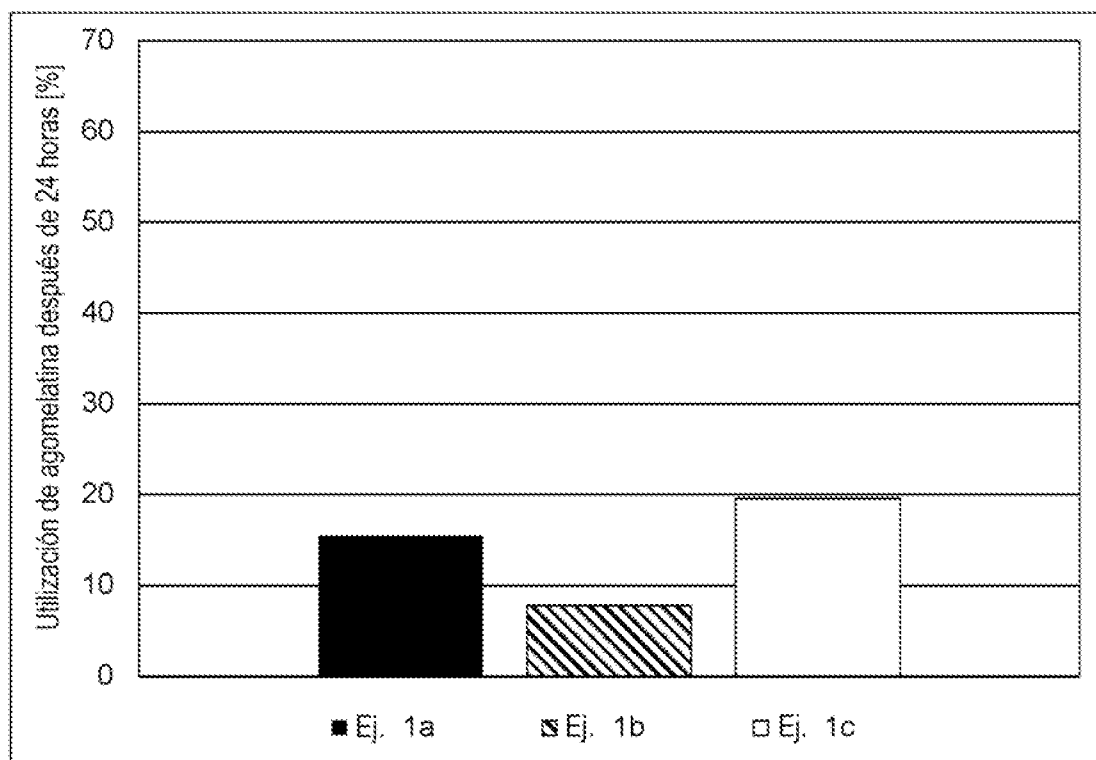


Fig. 2a

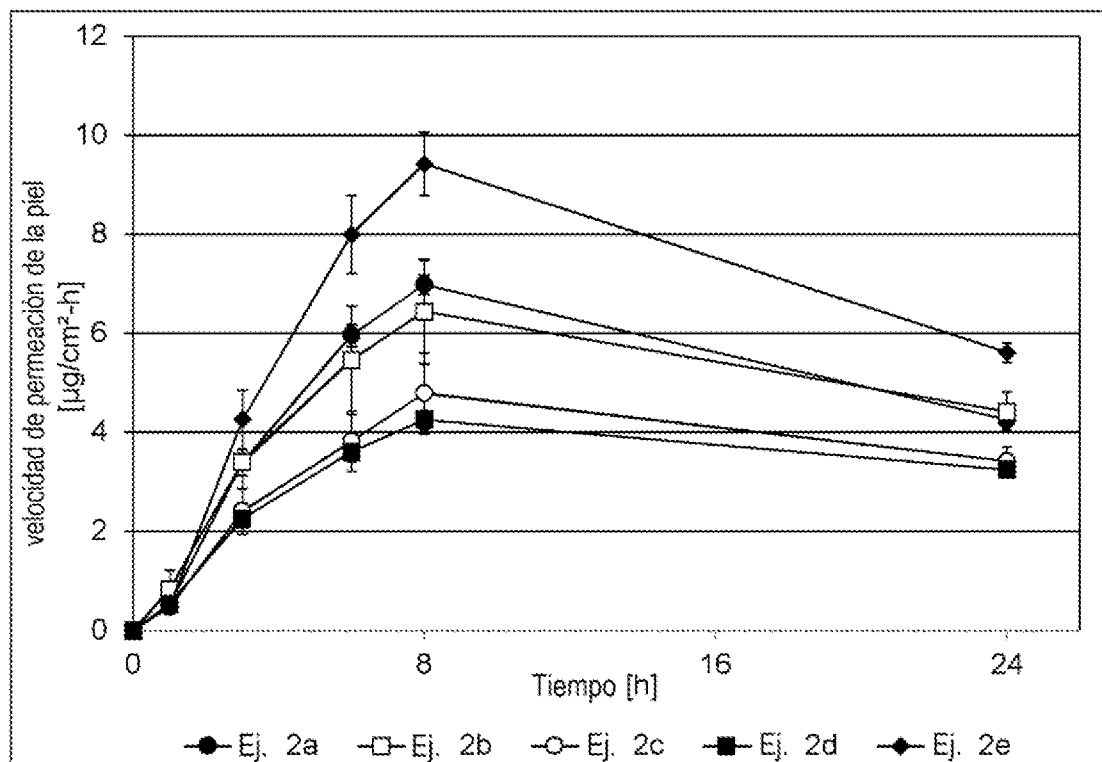


Fig. 2b

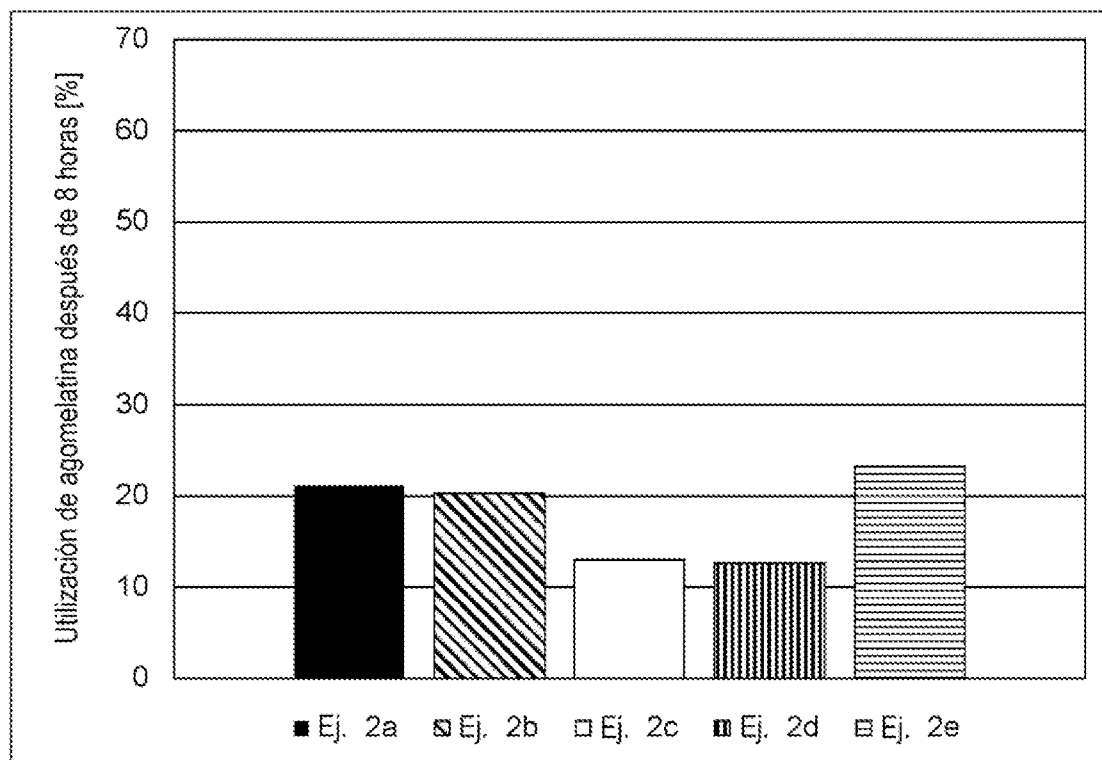


Fig. 2c

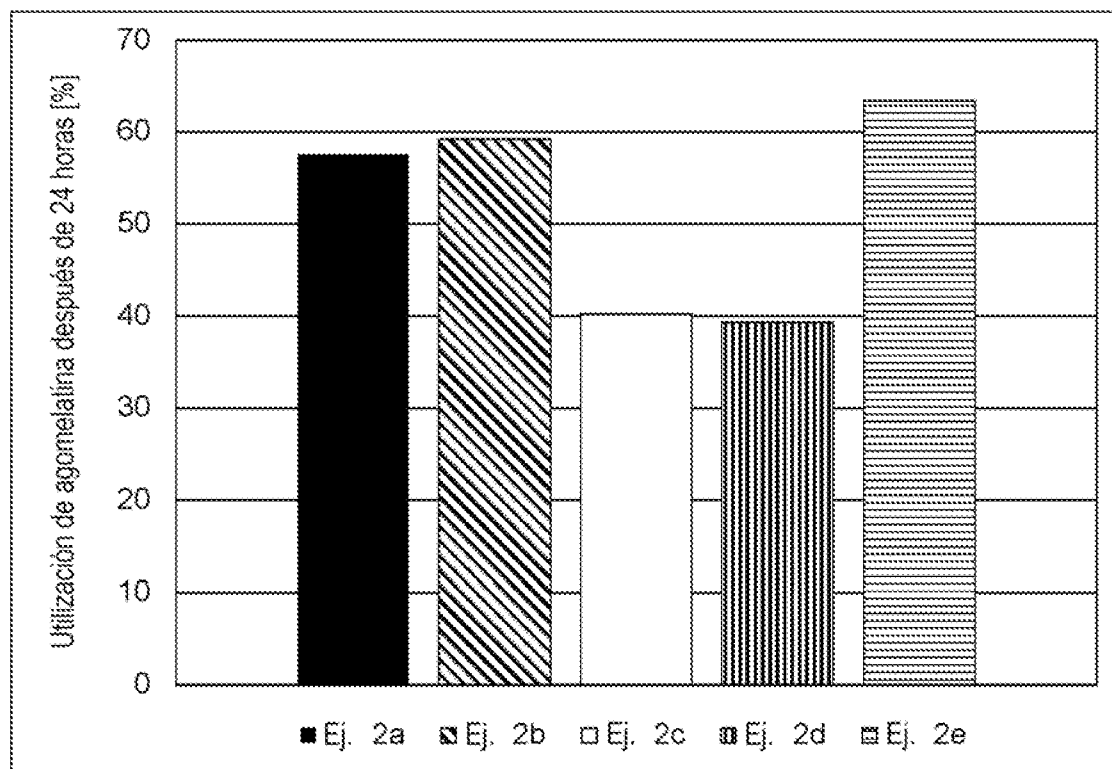


Fig. 3a

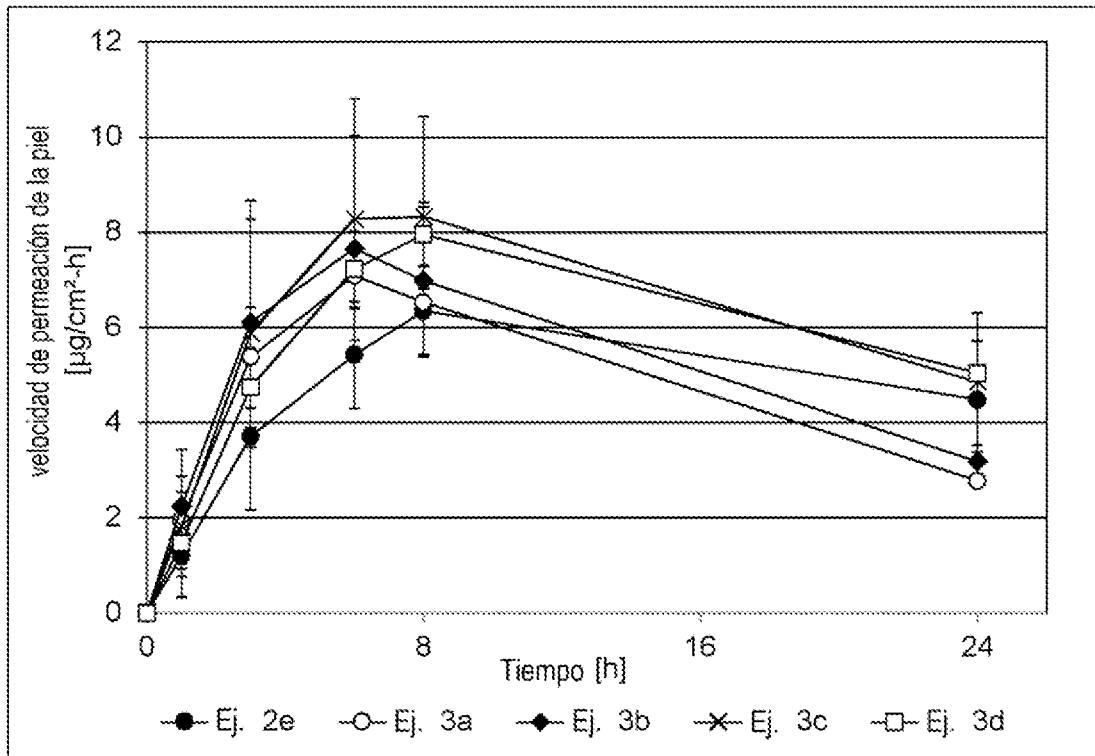


Fig. 3b

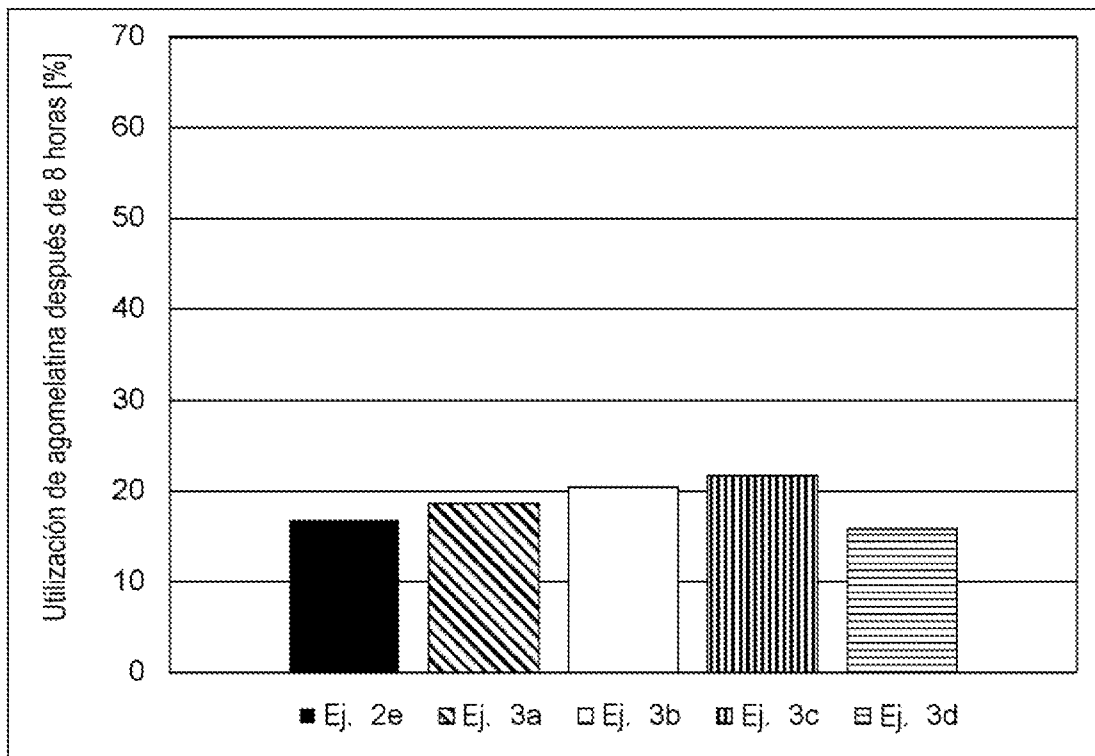


Fig. 3c

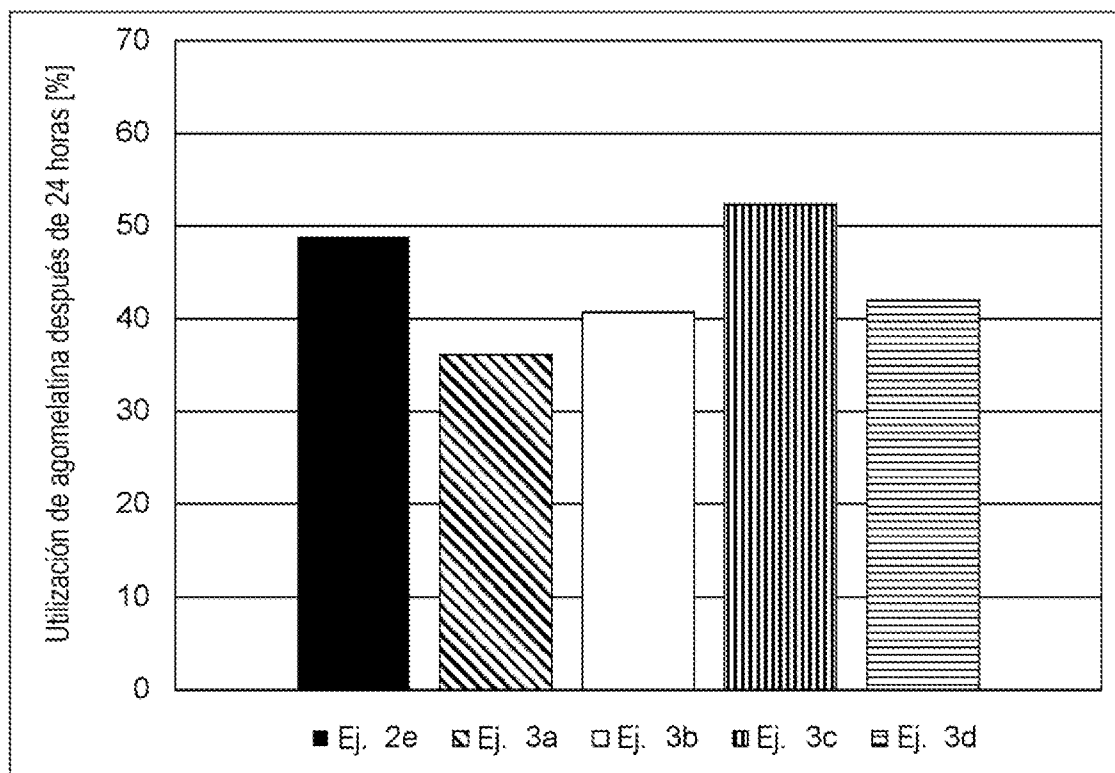


Fig. 3d

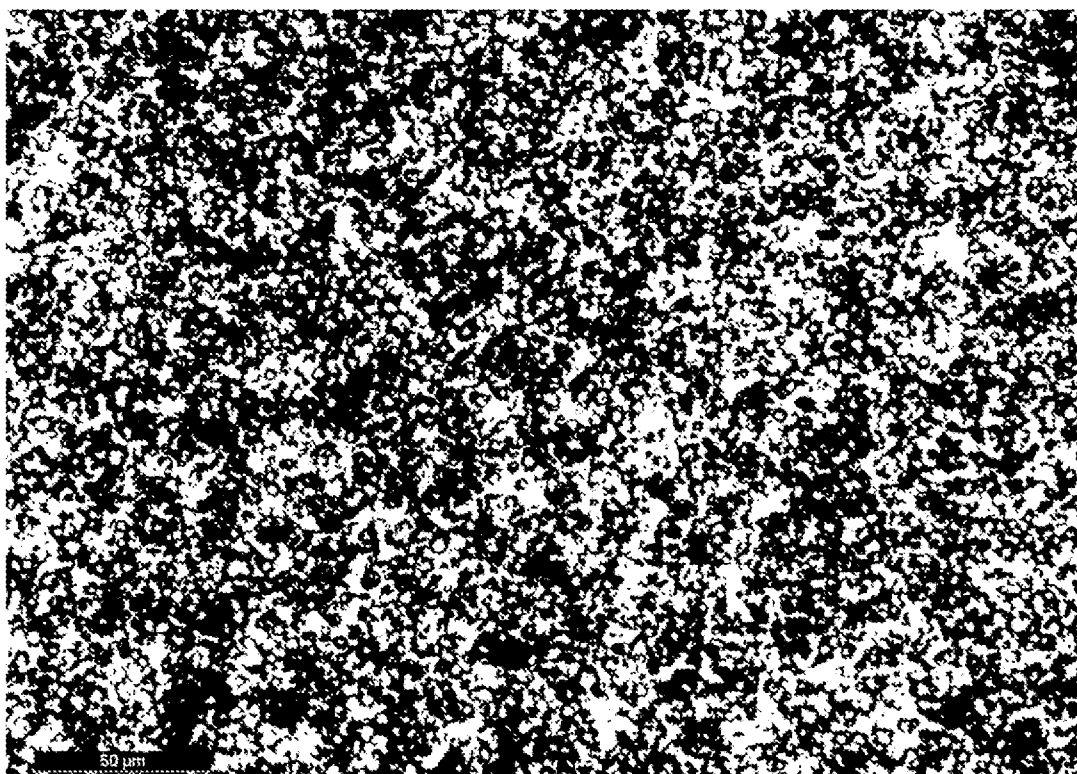


Fig. 4a

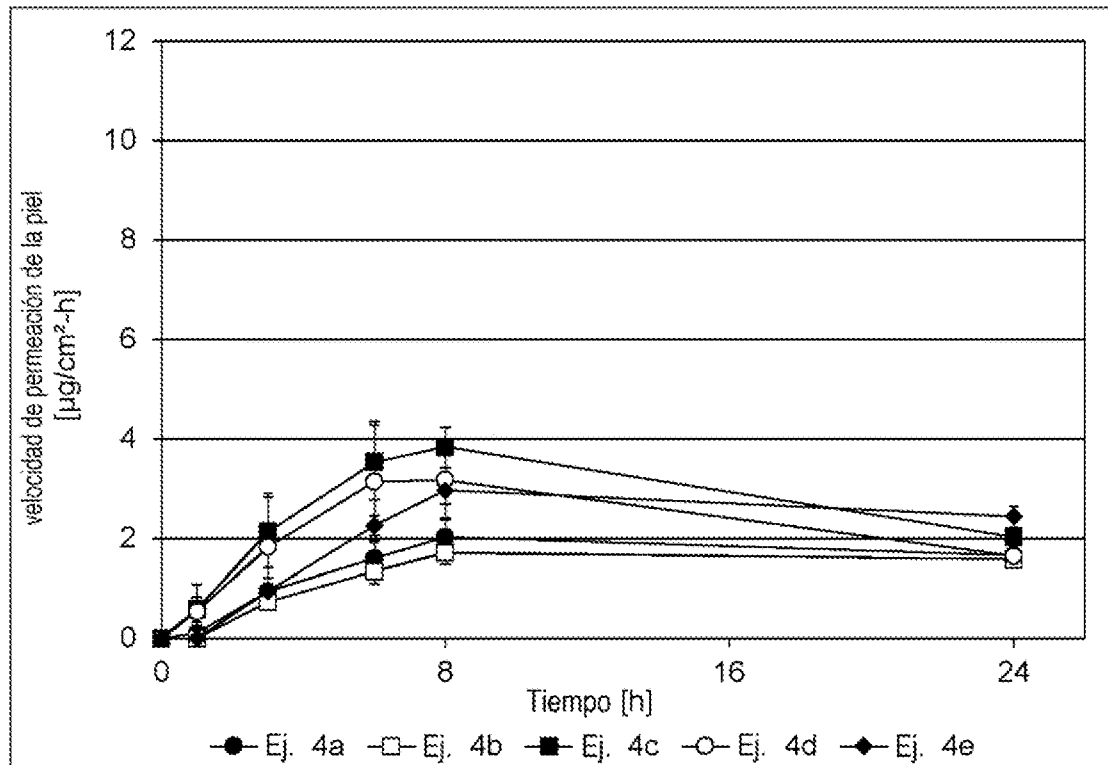


Fig. 4b

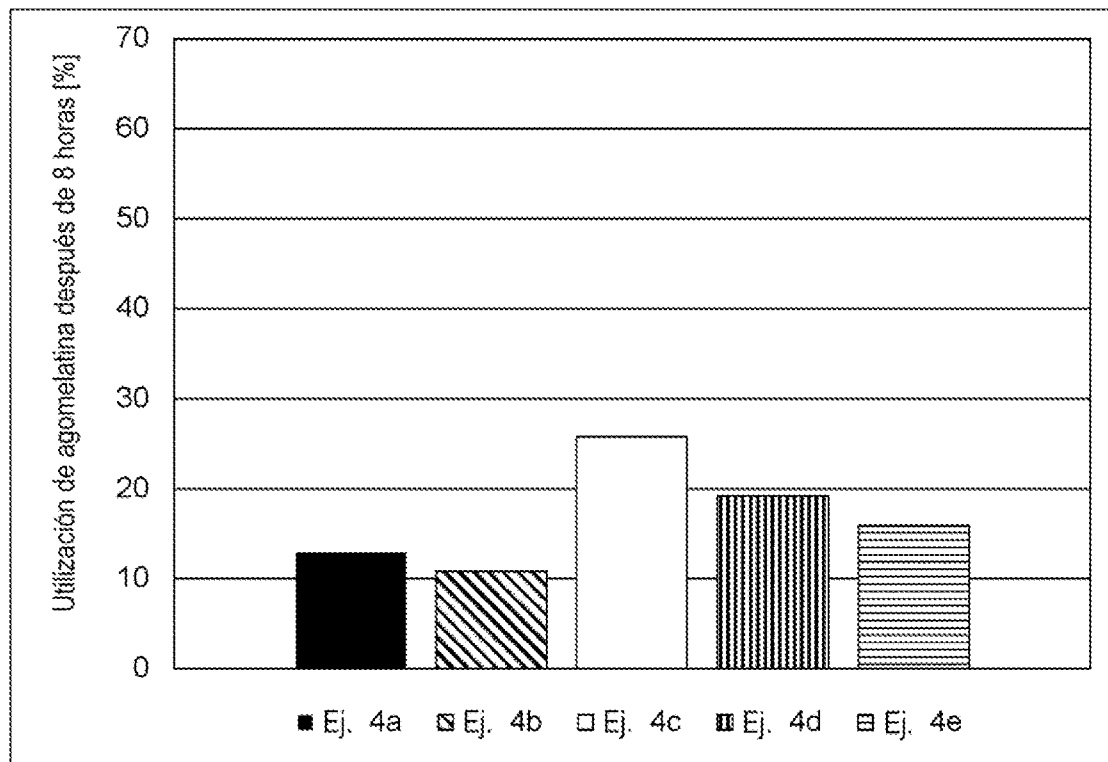


Fig. 4c

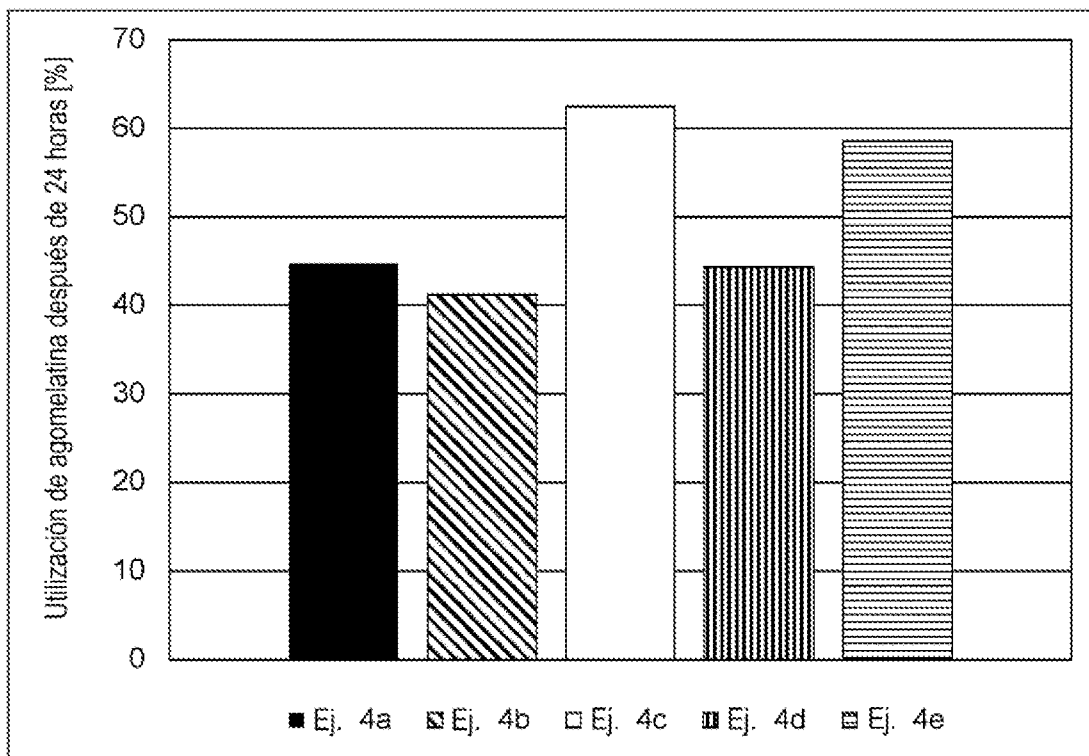


Fig. 4d

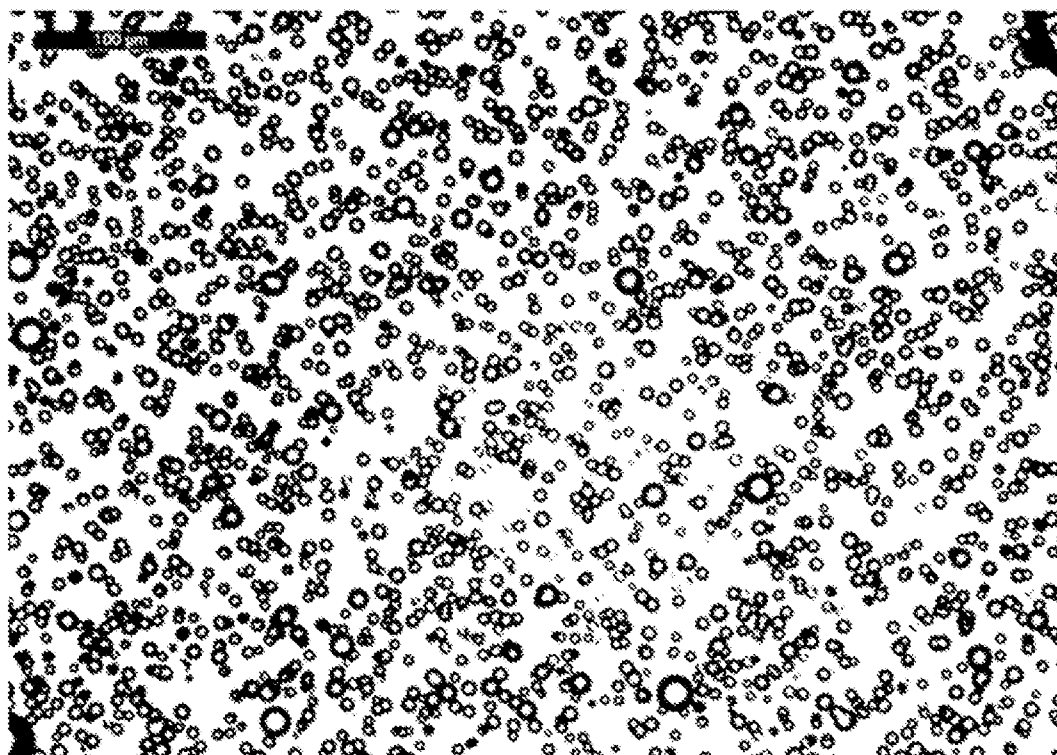


Fig. 5a

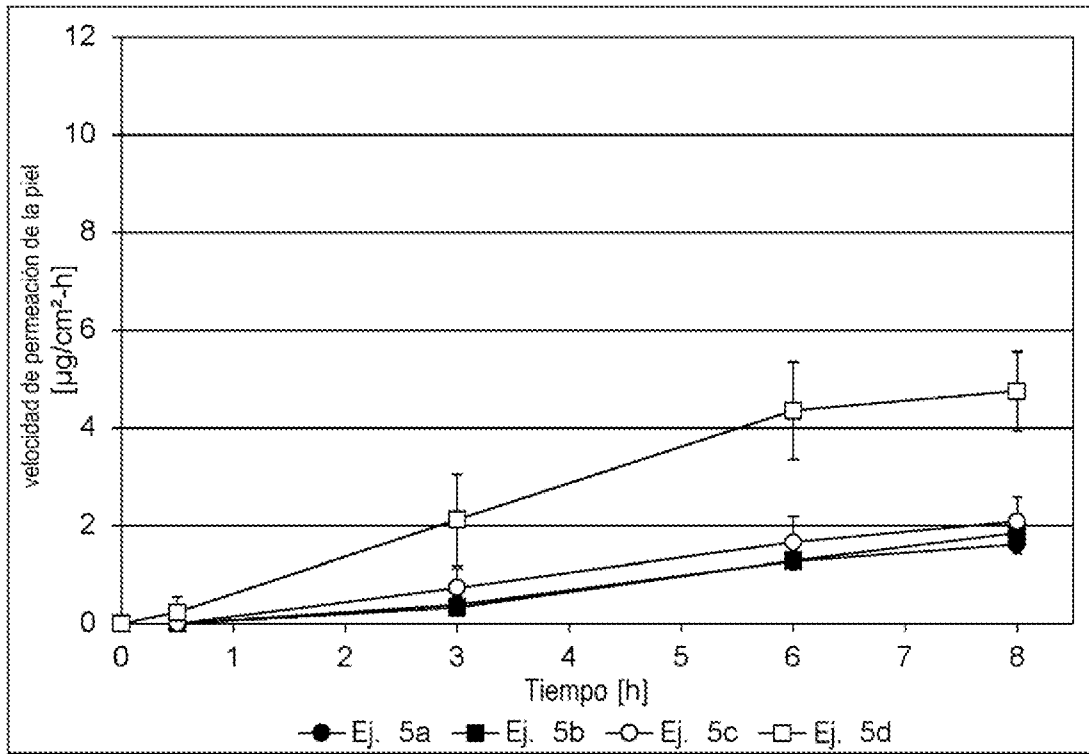


Fig. 5b

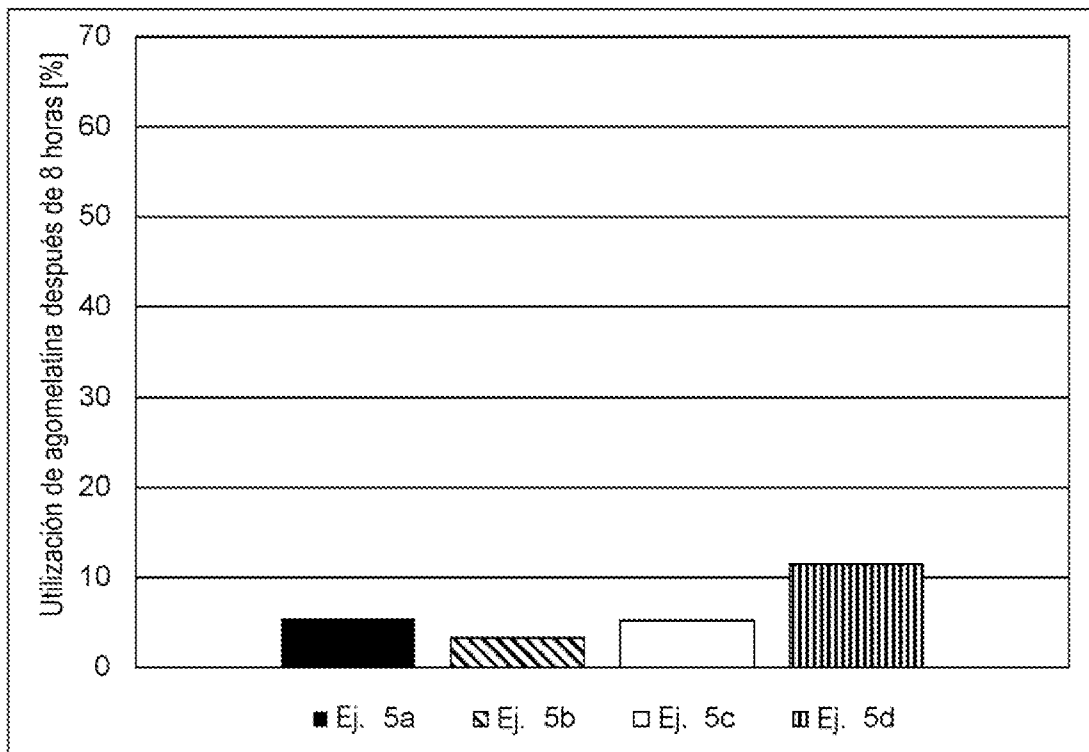


Fig. 5c

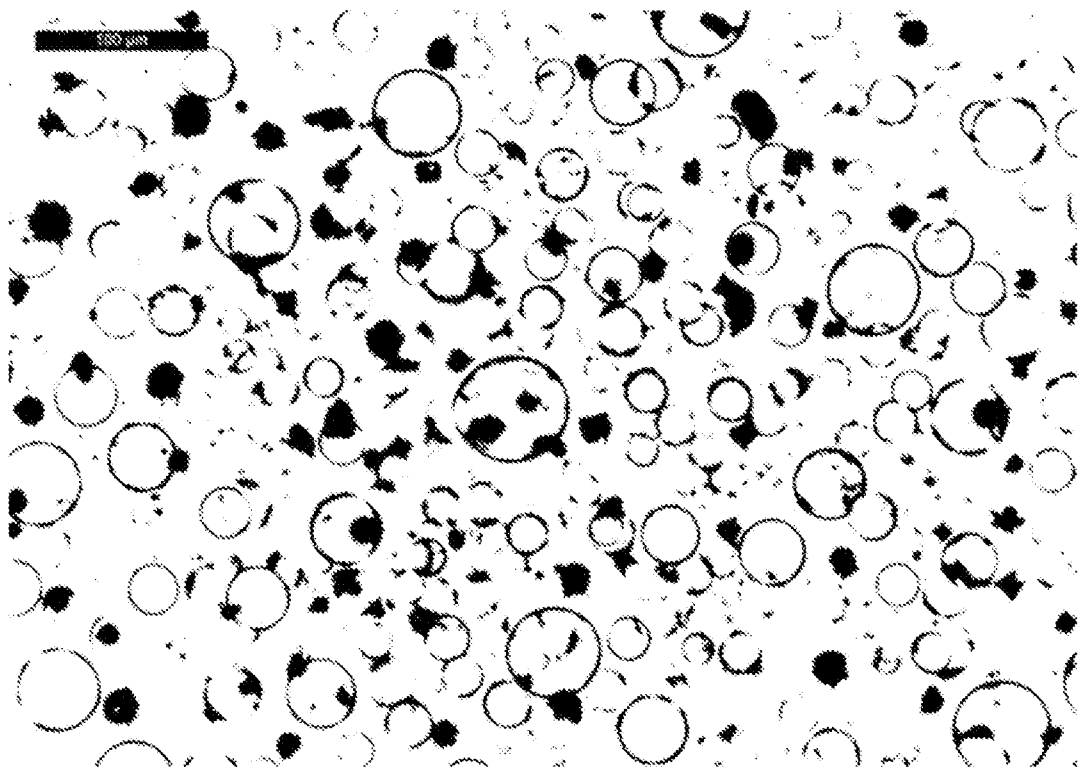


Fig. 5d

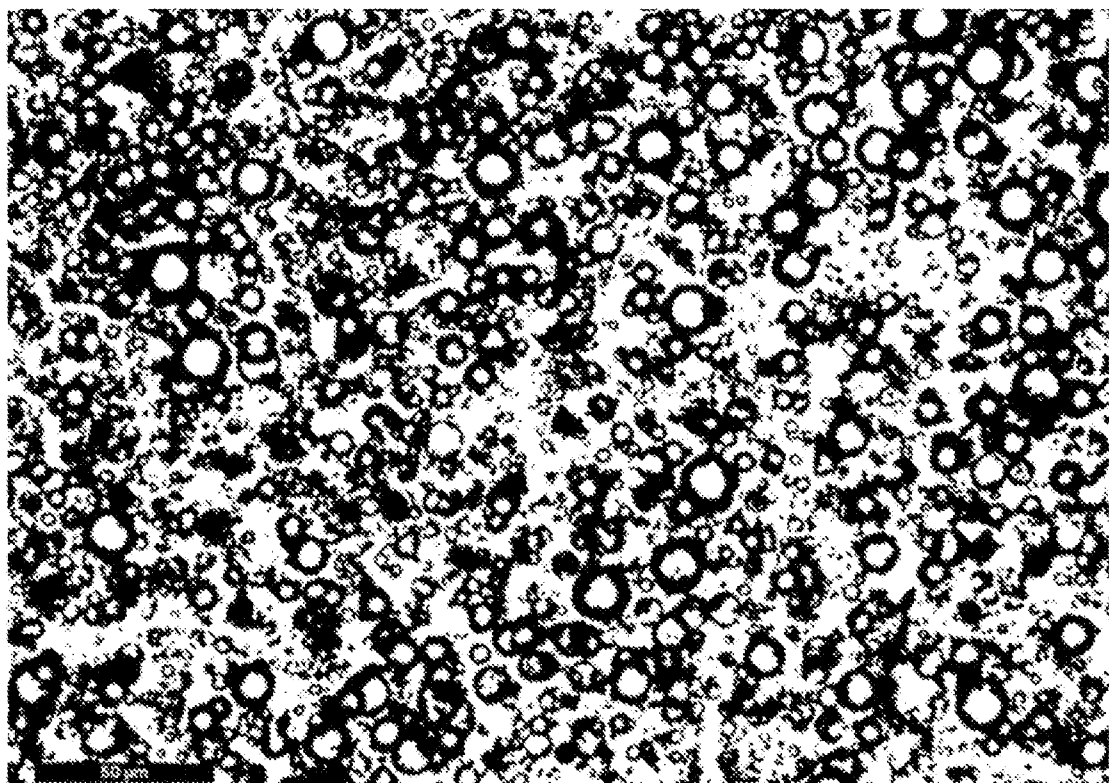


Fig. 6a

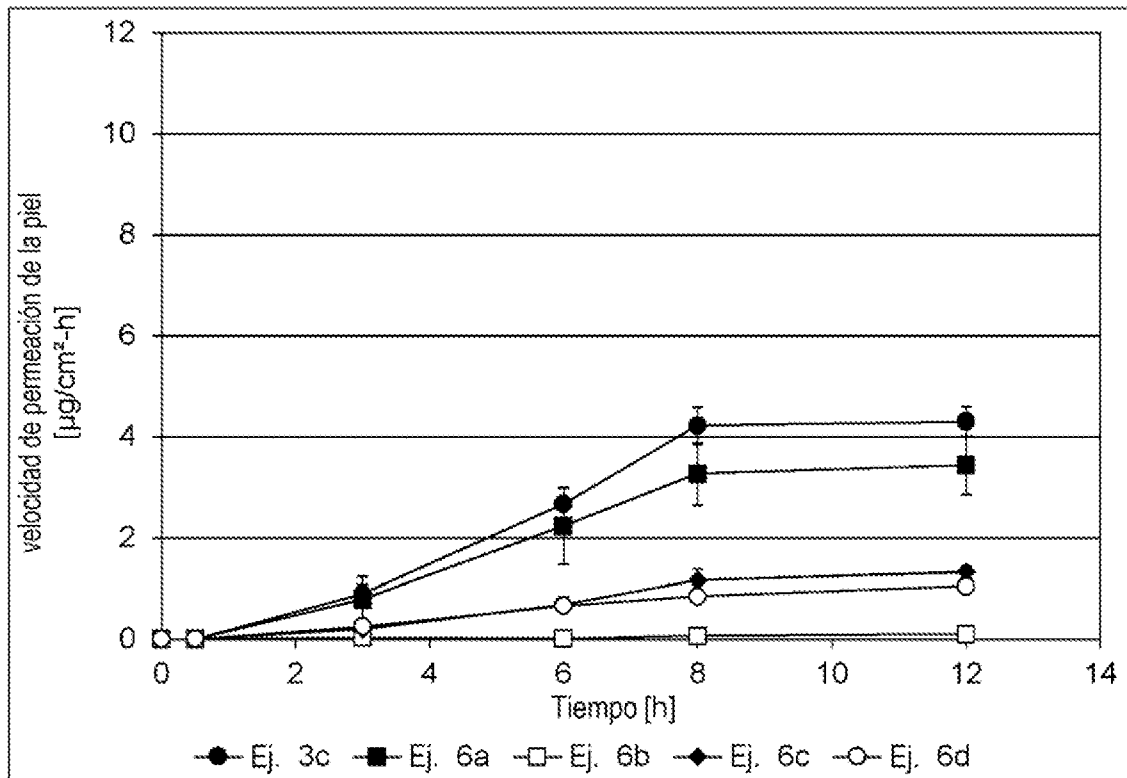


Fig. 6b

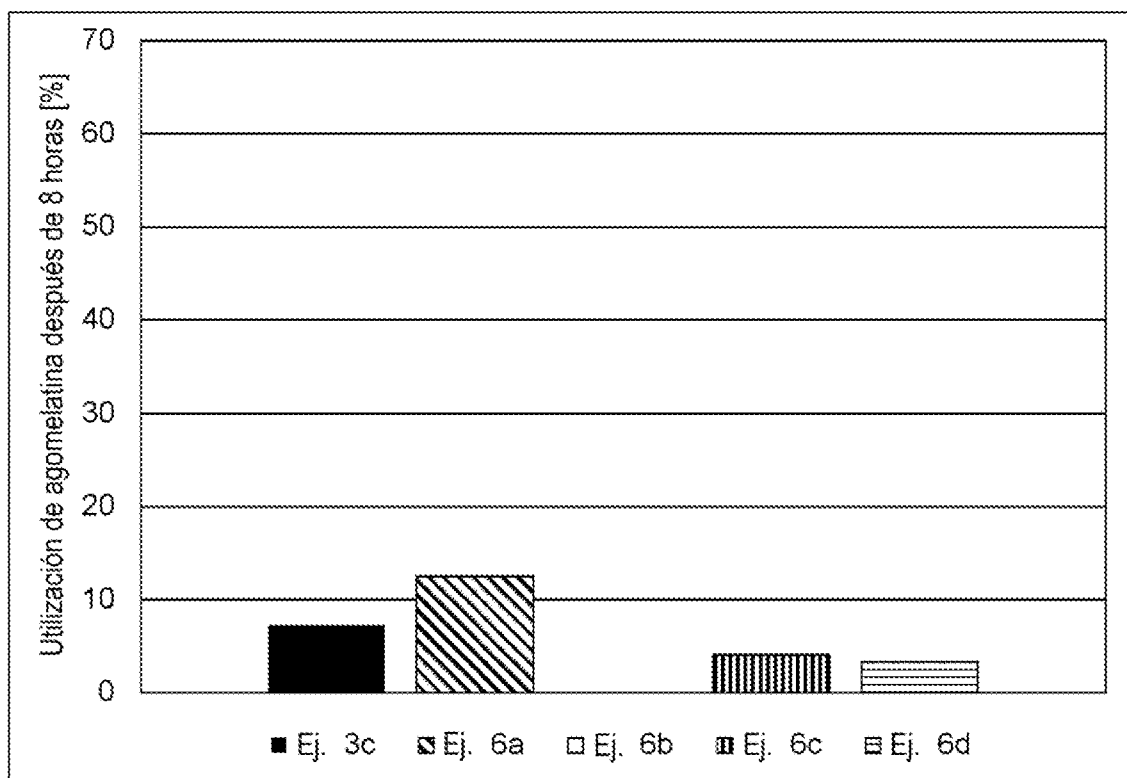


Fig. 6c

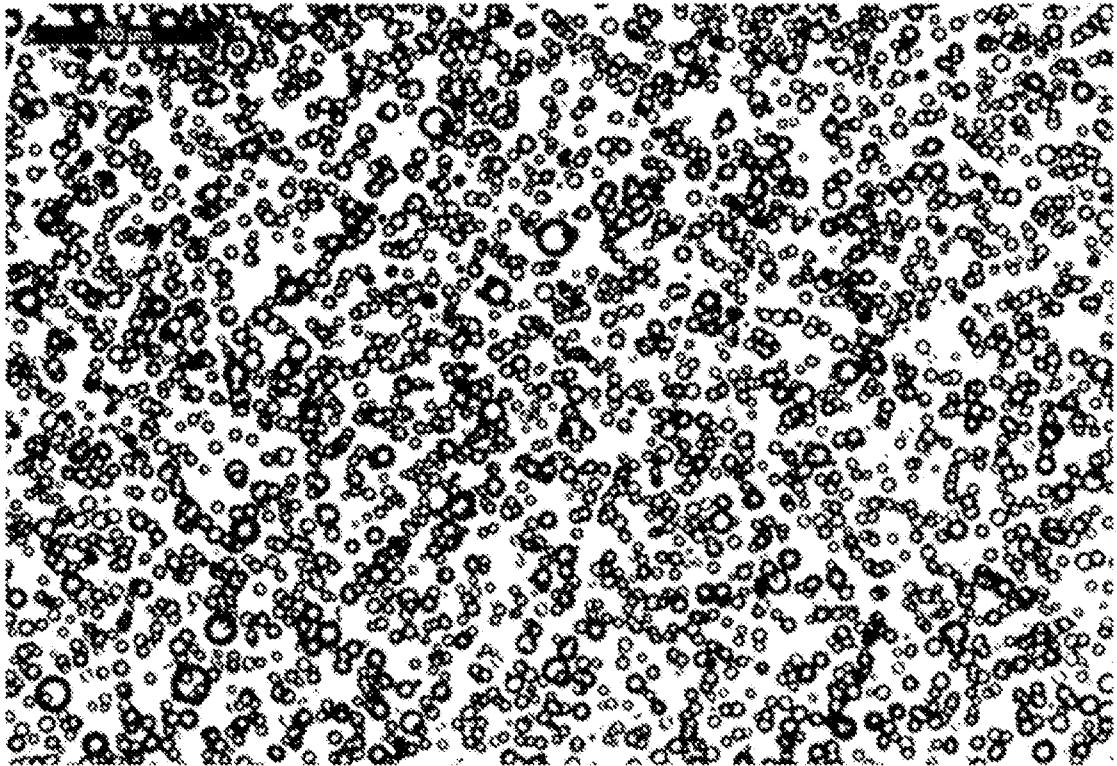


Fig. 6d

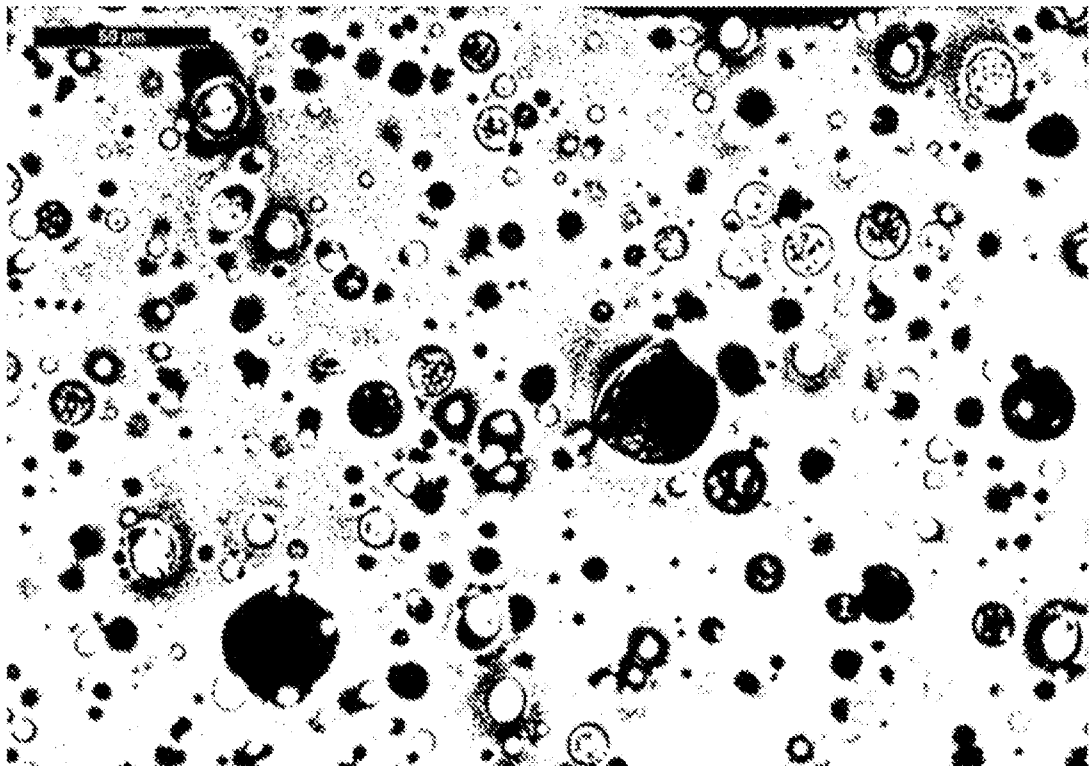


Fig. 7a

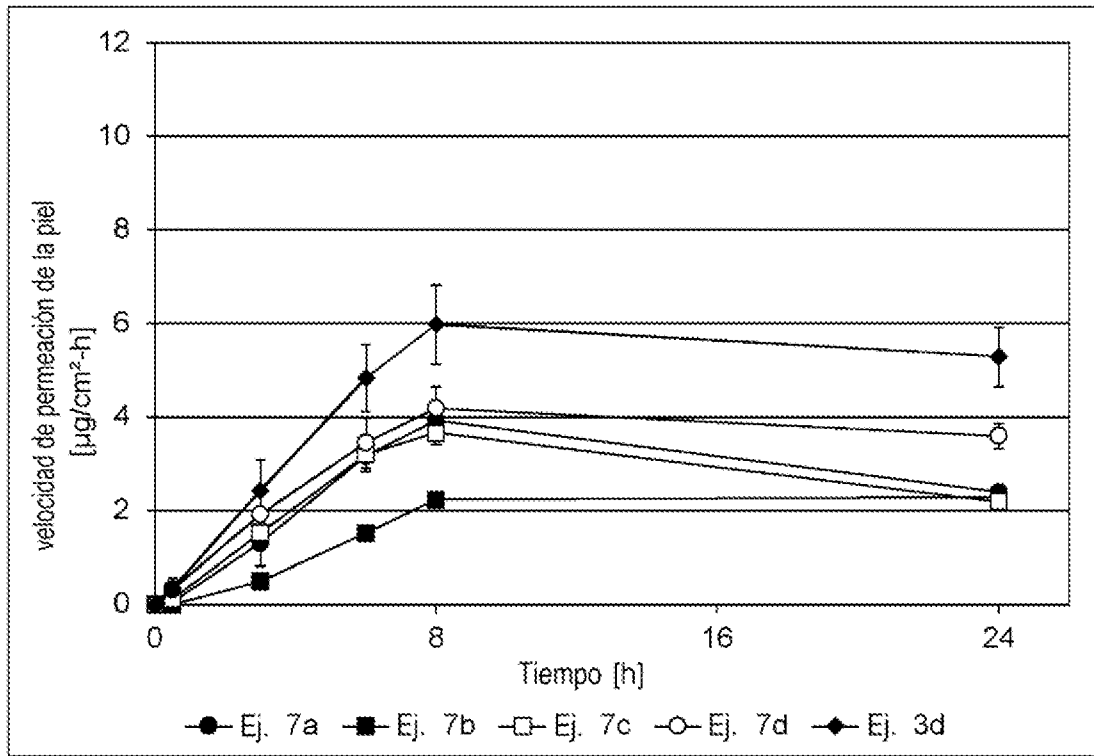


Fig. 7b

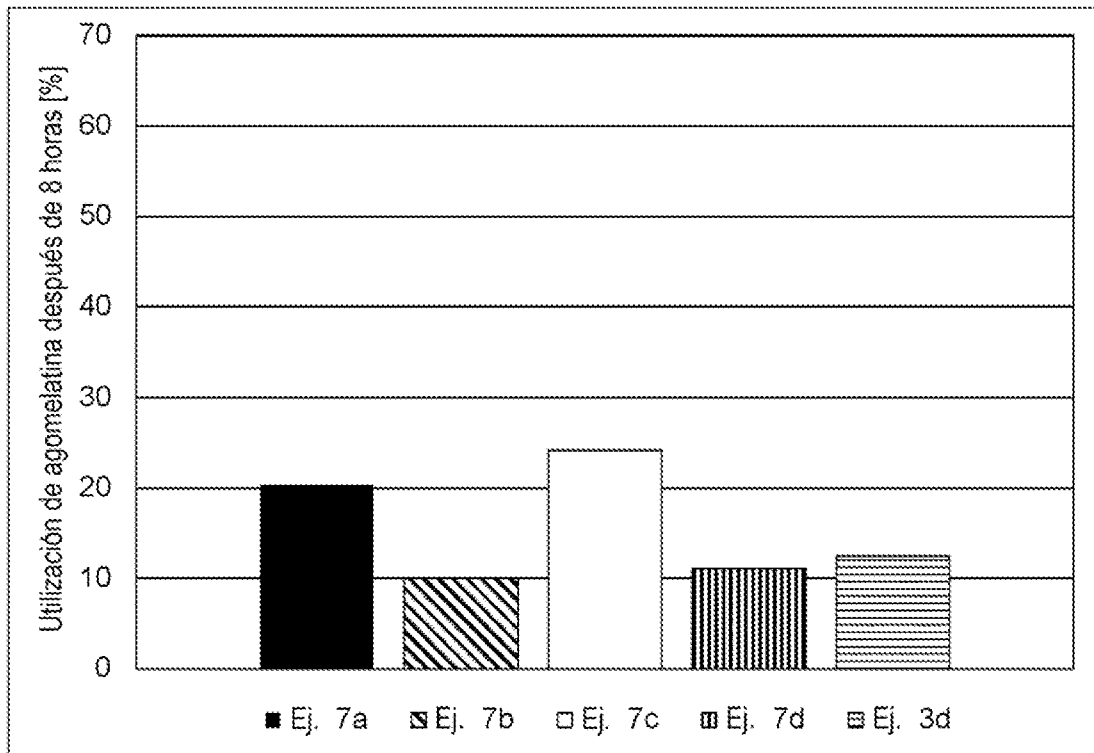


Fig. 7c

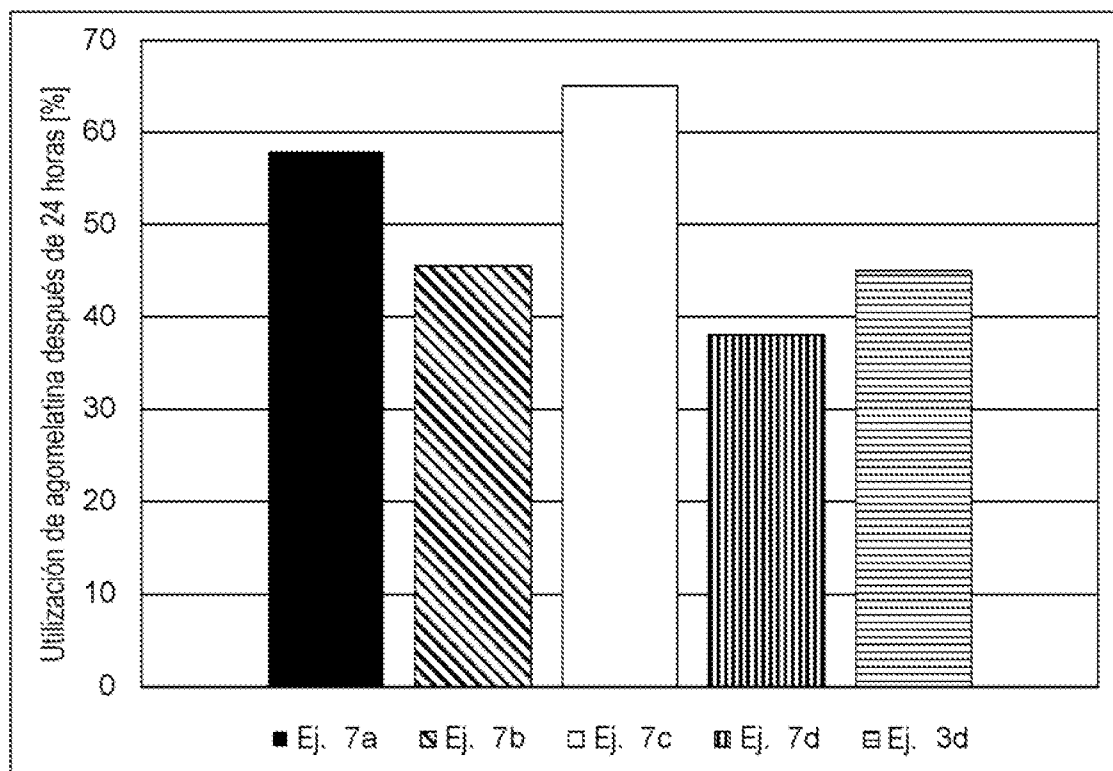


Fig. 8a

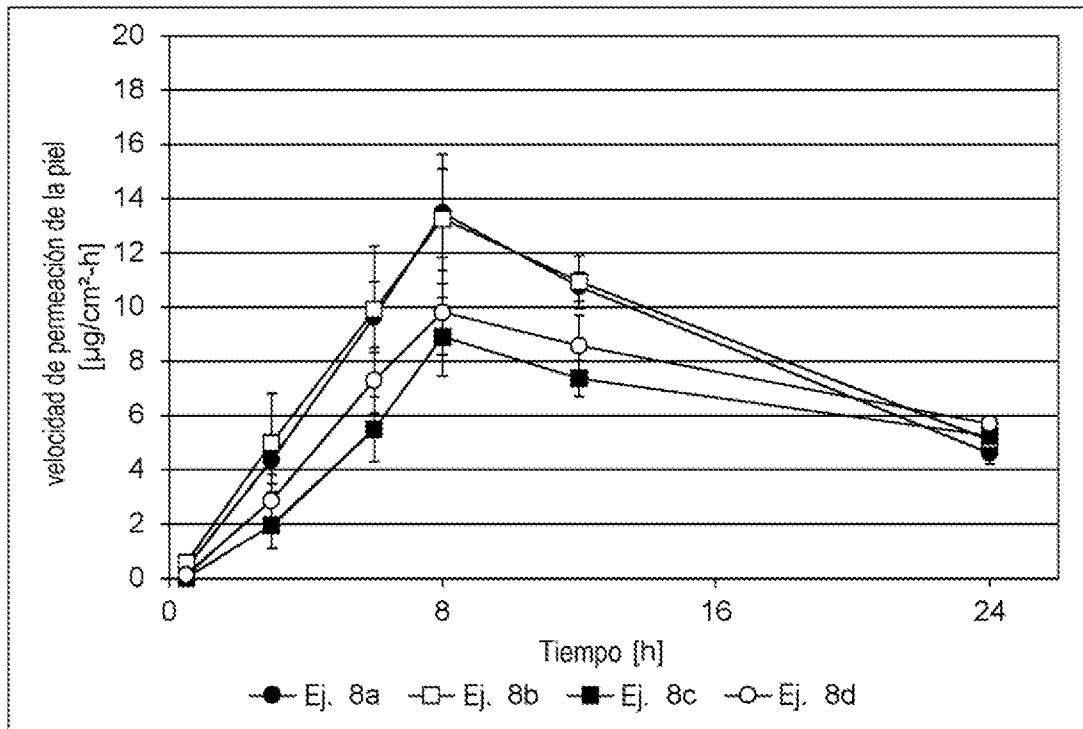


Fig. 8b

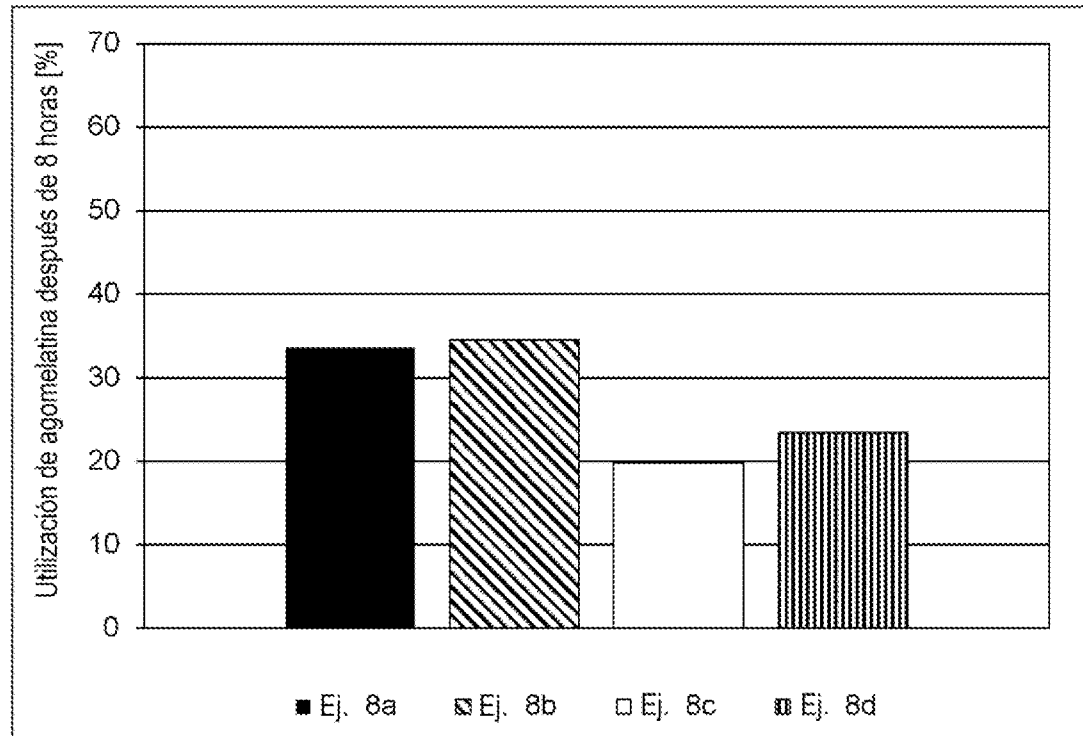


Fig. 8c

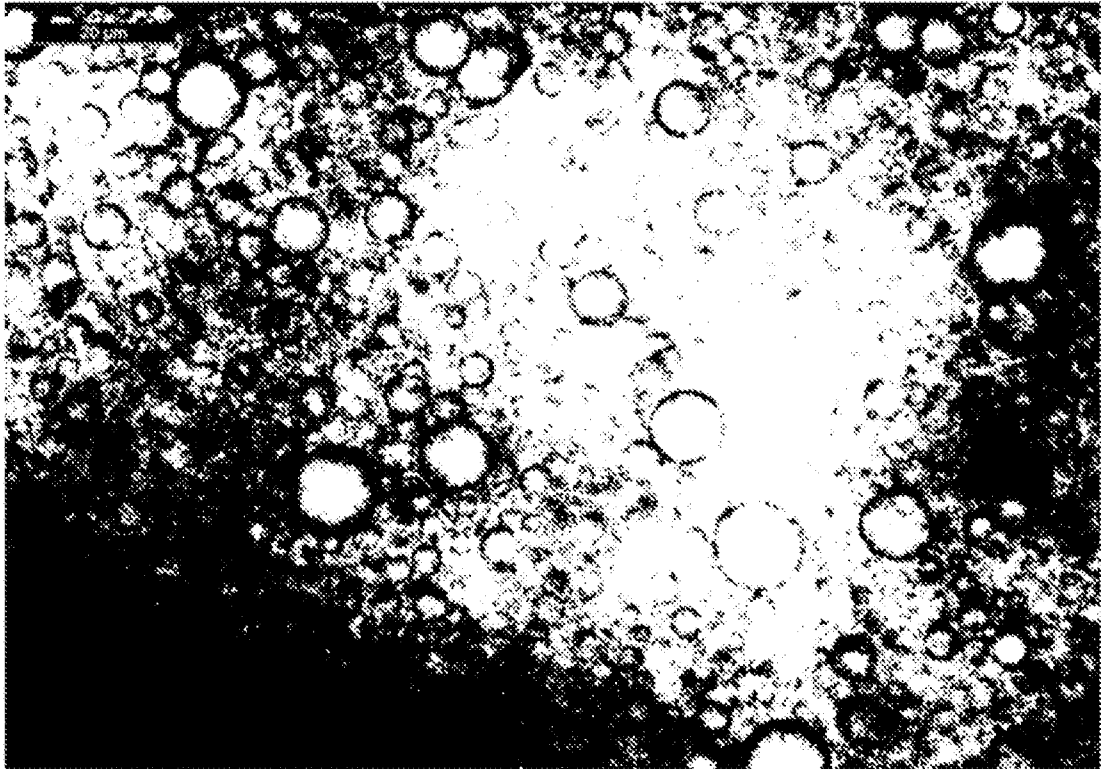


Fig. 8d

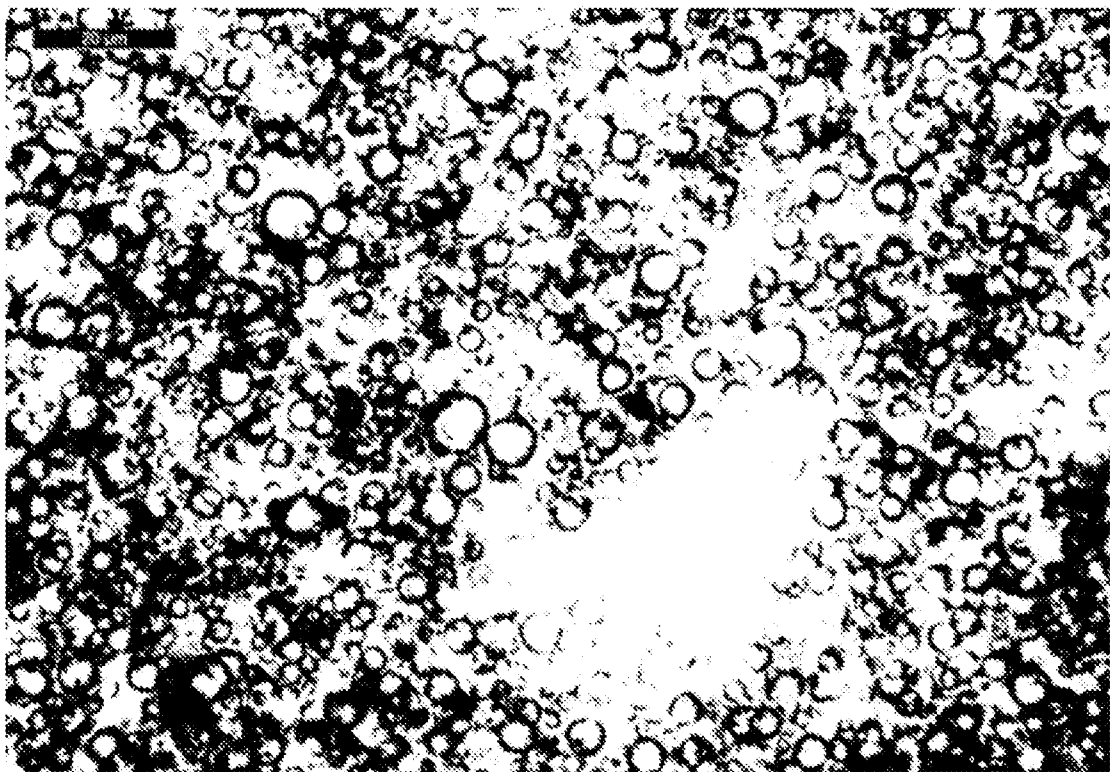


Fig. 8e

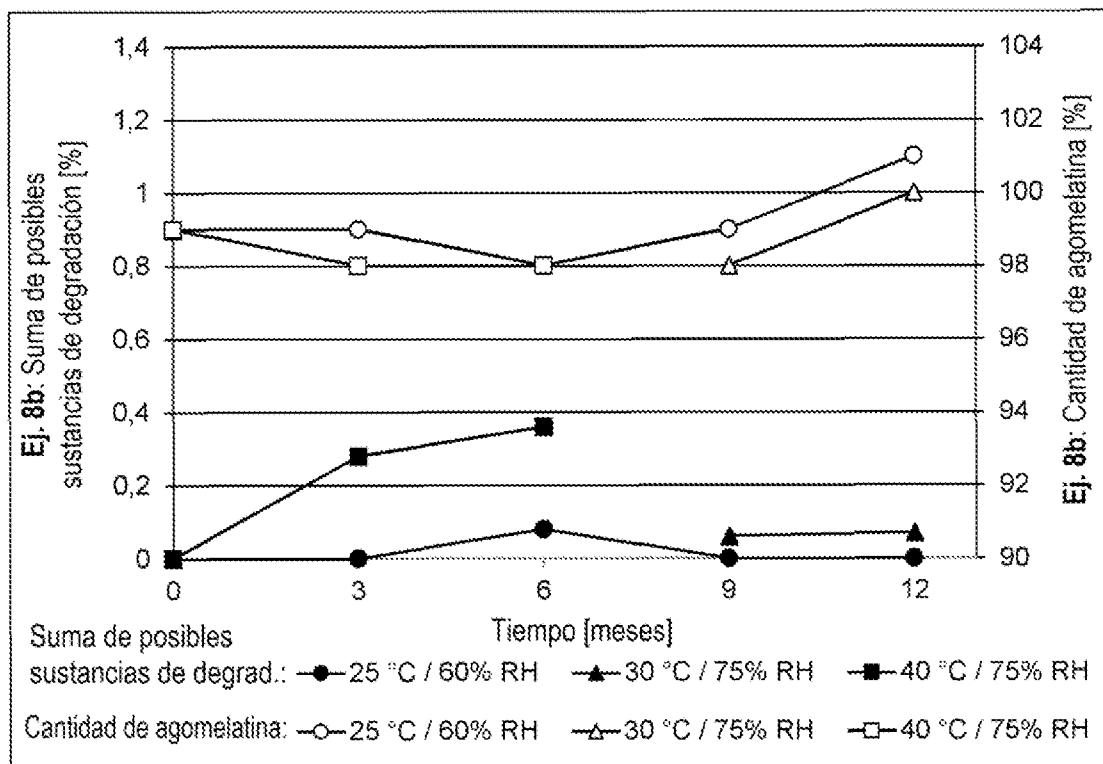


Fig. 8f

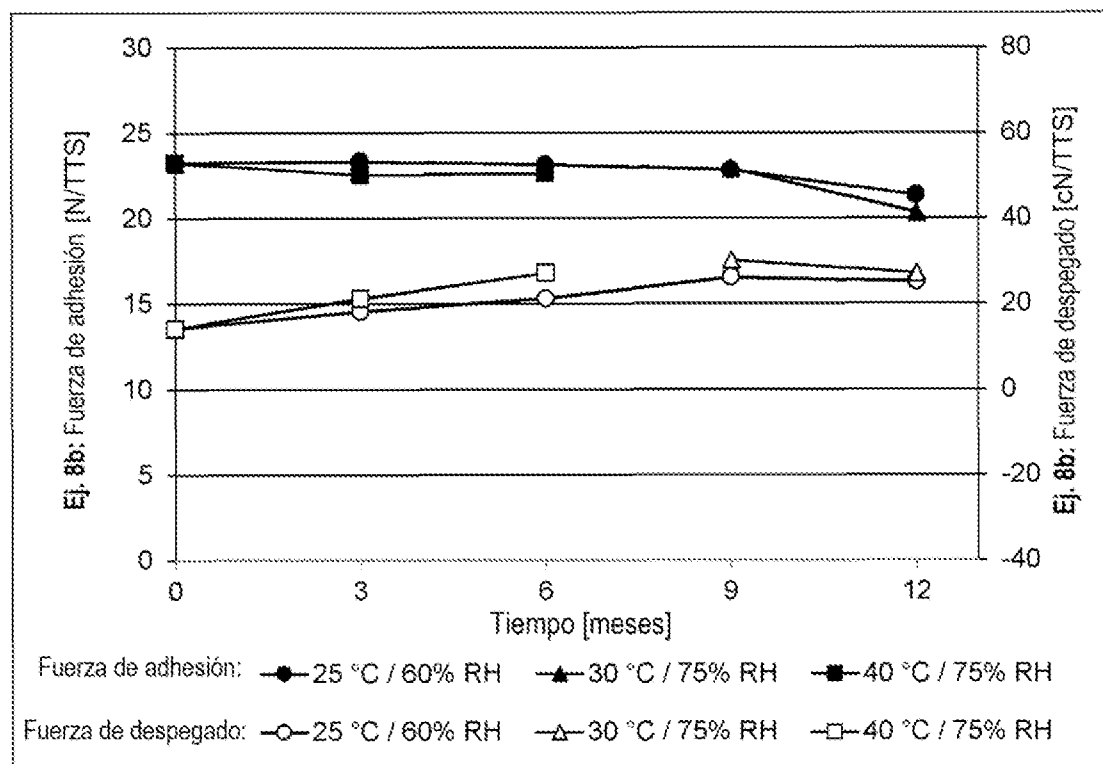


Fig. 8g

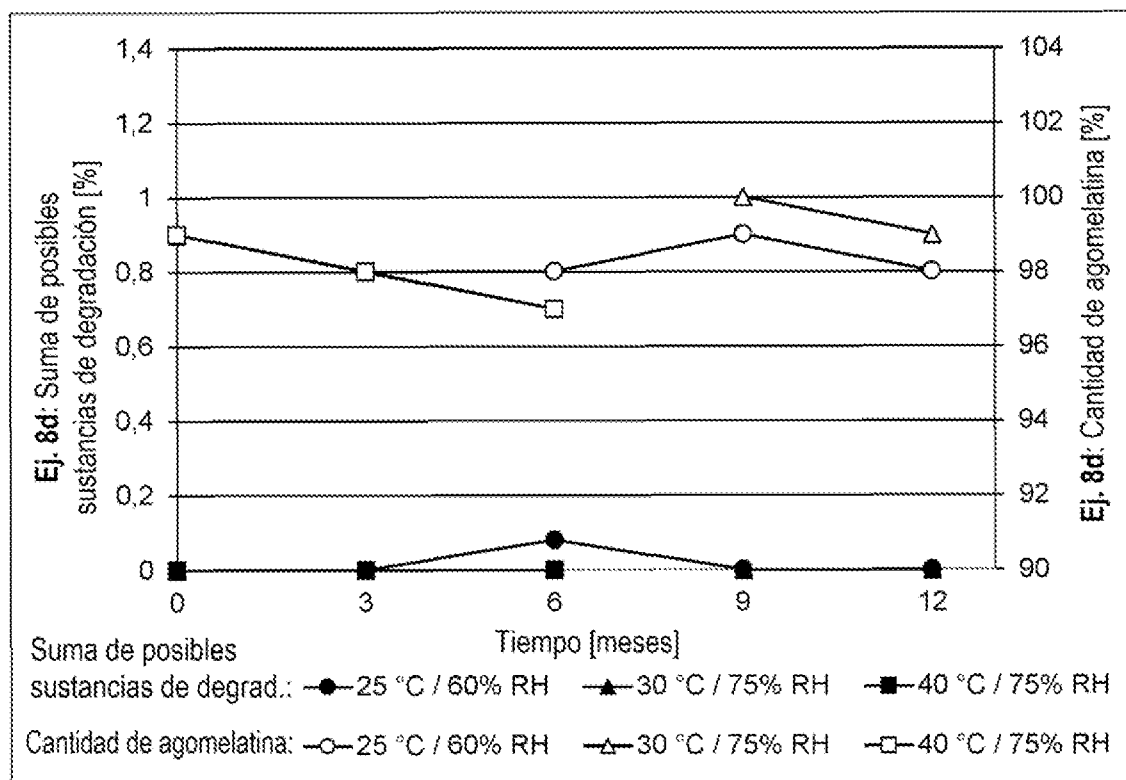


Fig. 8h

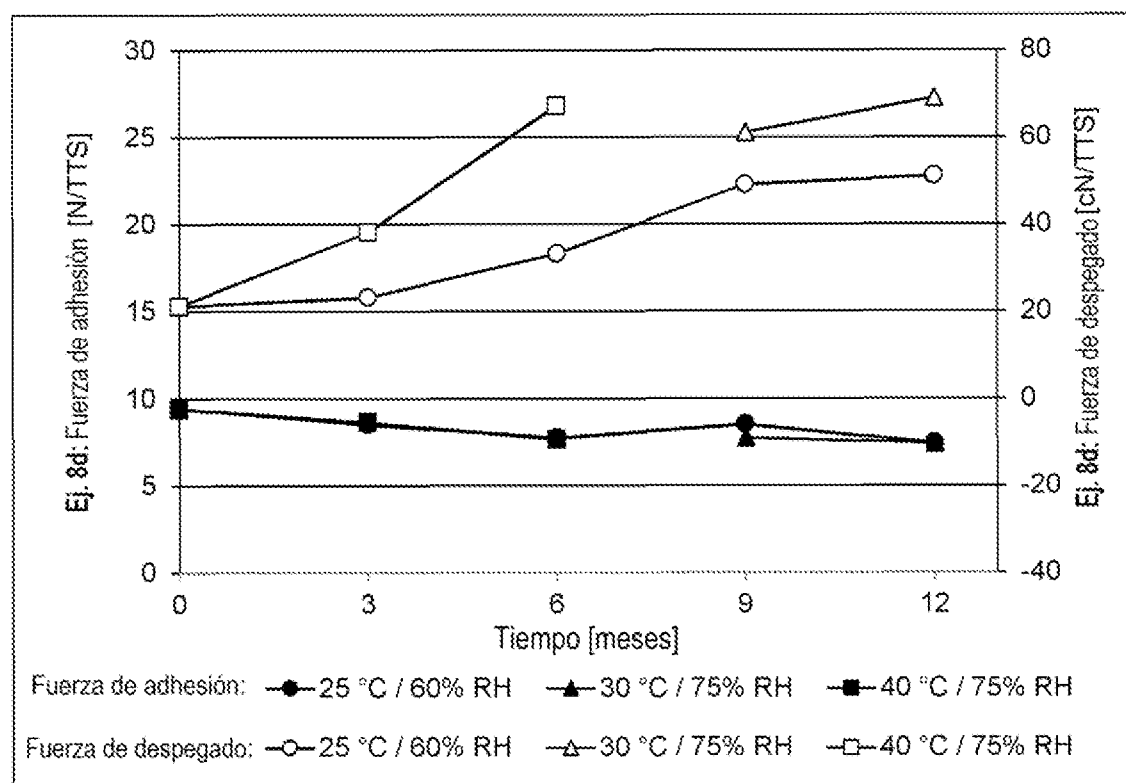


Fig. 9a

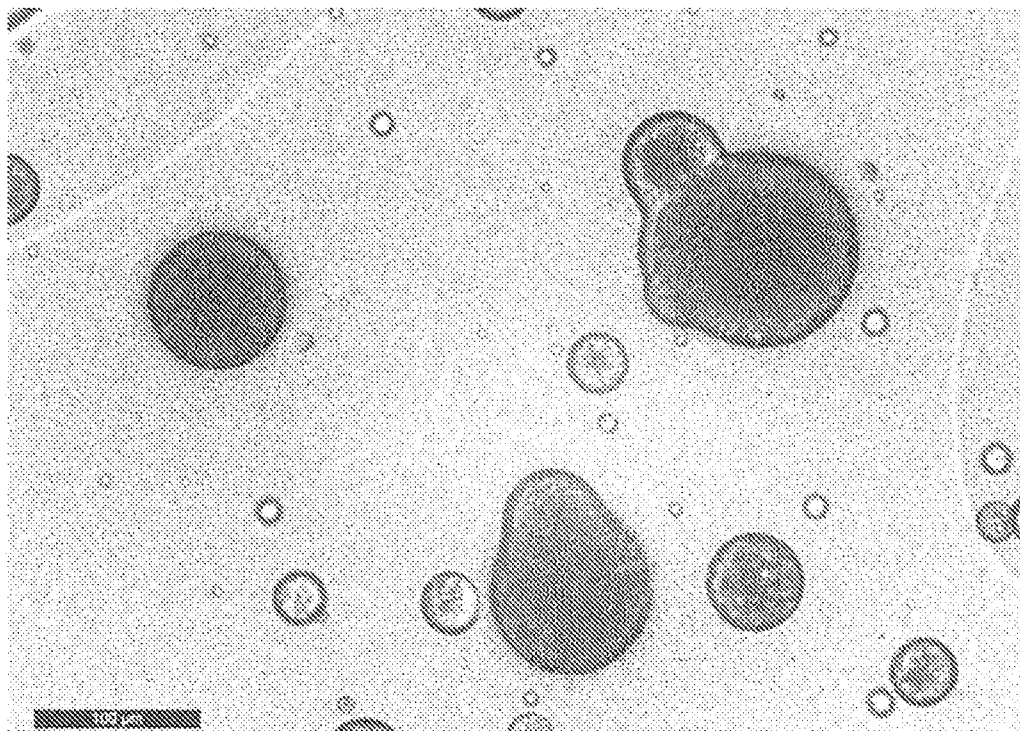


Fig. 9b



Fig. 9c

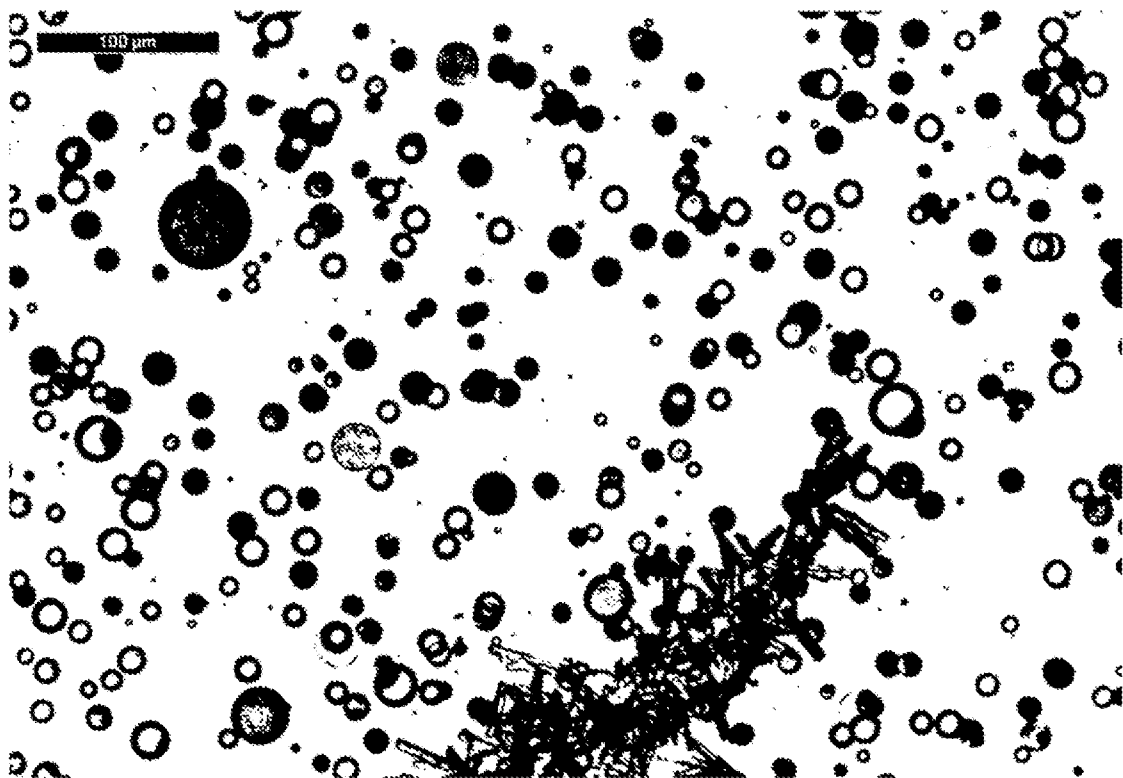


Fig. 9d

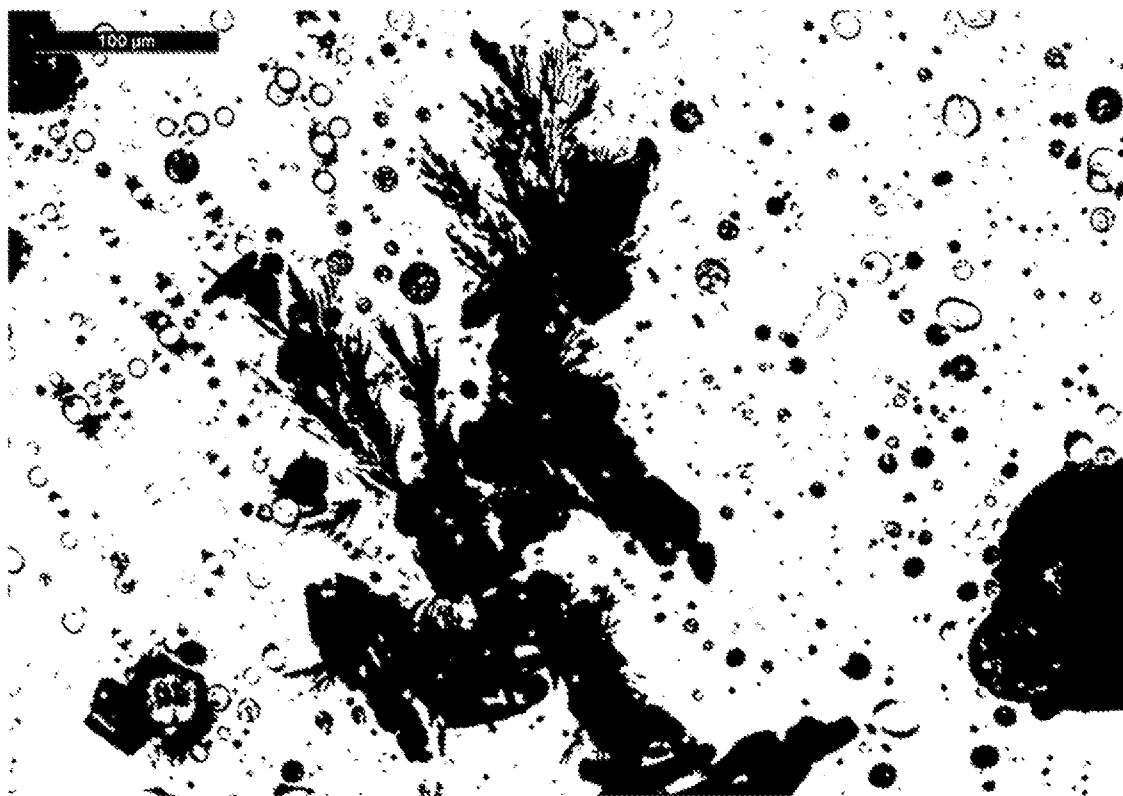


Fig. 9e

