

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 286**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2019** **PCT/EP2019/070667**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020** **WO20025695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2019** **E 19749316 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023** **EP 3829550**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración de escopolamina sin membrana**

30 Prioridad:

31.07.2018 DE 102018118507

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
17.05.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WIEDERBERG, SANDRA;
HOFFMANN, GERD y
MÜLLER, WALTER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 969 286 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 para la administración de escopolamina sin membrana

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico sin una membrana determinante de la liberación para la administración de escopolamina, basado en un sistema multicapa con una capa de contacto con la piel, una capa de depósito que contiene principio activo y una capa de soporte impermeable al principio activo así como, dado el caso, una capa protectora desprendible de la capa de contacto con la piel. La presente invención se refiere también a un procedimiento para la producción de sistemas terapéuticos transdérmicos de este tipo así como a sistemas correspondientes para su uso en el tratamiento de la cinetosis y/o náuseas postoperatorias.

Estado de la técnica

La escopolamina es un principio activo conocido que es adecuado para aplicación transdérmica con acción sistémica con ayuda de un parche. Se trata a este respecto de un denominado antiemético que se utiliza preferentemente para prevenir náuseas y vómitos, por ejemplo como consecuencia de cambios pasivos repetidos del equilibrio durante los viajes. La ventaja terapéutica de una administración transdérmica consiste en que el suministro de principio activo tiene lugar de manera lenta y continua bajo el control mediante el sistema transdérmico, mediante lo cual es posible cumplir de manera fiable la ventana terapéutica relativamente estrecha para escopolamina y ajustar un nivel plasmático terapéuticamente efectivo sin que se produzcan los efectos secundarios producidos con una sobredosis, tal como, por ejemplo, sequedad de boca, náuseas y sensibilidad al deslumbramiento en los ojos.

Las formas de administración transdérmica de escopolamina se comercializan, por ejemplo, con el nombre comercial Transderm Scop® en los EE.UU. Este parche, que se describe en la patente de los Estados Unidos 4.904.475 A, se compone de cuatro capas, una lámina de soporte, un depósito de fármaco, una membrana que controla la velocidad de liberación de principio activo y un adhesivo de contacto cargado con principio activo. Además, en Europa está disponible un parche de membrana con el nombre comercial Scopoderm TTS®, que presenta una membrana que controla la velocidad de liberación a base de polipropileno microporoso. La empresa Aveva/Perrigo presentó recientemente otro producto de parche de escopolamina transdérmico. Este parche se compone de una capa de soporte, una capa de depósito aplicada sobre la misma, una membrana de copolímero de etileno-acetato de vinilo, una capa de contacto con la piel adhesiva y una capa protectora desprendible.

La estructura relativamente complicada de estos sistemas de liberación conduce a costes de producción elevados, dado que el proceso de producción es relativamente complejo. En conjunto, es necesario además un tiempo relativamente grande para la producción de sistemas de aplicación correspondientes. Otra desventaja del producto conocido como Transderm Scop® TTS es el flujo frío, que puede llevar a contaminar la ropa o las manos con la sustancia "tóxica" durante la aplicación y/o el uso del TTS. Además, para poder proporcionar el principio activo en cantidades suficientes, especialmente al comienzo de la duración de aplicación, el sistema tiene que estar sobresaturado termodinámicamente, lo que puede conducir a una formación de cristales desventajosa durante el almacenamiento.

Los sistemas que se encuentran en el mercado también están completamente cargados con principio activo, de modo que puede producirse una contaminación cruzada (contacto de las manos con el principio activo y posterior contacto de las manos con otros objetos/zonas del cuerpo) durante la aplicación del sistema terapéutico transdérmico sobre la piel. En el caso de un contacto adicional de las manos, por ejemplo, con los ojos, puede producirse una dilatación pupilar indeseada debido a las propiedades de principio activo.

En el documento EP 1 011 674 A1 se describe un sistema terapéutico transdérmico para la administración de escopolamina que, al igual que el producto Transderm Scop®, contiene una membrana que controla la velocidad de administración del principio activo y se compone de un copolímero de etileno-acetato de vinilo. En este sistema, se utiliza un polímero de silicona resistente a amina como matriz para el principio activo.

La solicitud de patente alemana DE 198 25 499 A1 divulga parches que contienen principio activo, que contienen uno o varios principios activos, tal como, por ejemplo, escopolamina, en forma de fibras o hilos hilados en una masa adhesiva aplicada sobre un material de soporte. En el documento DE 696 22 780 T2 se describen parches que contienen principio activo especiales, en los que un principio activo, tal como escopolamina, está encerrado en microcápsulas. Ambos sistemas terapéuticos transdérmicos mencionados anteriormente pueden contener distintos aditivos además del principio activo.

El documento DE 10 2004 059 674 B4 describe un sistema transdérmico para la administración de escopolamina a partir del cual se emitirán de 500 µg a 2 mg de escopolamina a lo largo de un periodo de tiempo de al menos hasta 72 horas, no conteniendo este sistema una membrana que controla la velocidad de liberación. El polímero matriz en el que se basa la divulgación del documento DE 10 2004 059 674 B4 se basa en adhesivos sensibles a la presión de copolímero de estireno-butadieno, en particular en un adhesivo sensible a la presión de estireno-butadieno-estireno. No obstante, en último sistema mencionado se observó una liberación notablemente elevada de escopolamina a partir del TTS en comparación con el sistema de referencia Transderm Scop®. El documento EP 0 356 382 A2 describe un

sistema transdérmico para la administración de escopolamina, en donde el principio activo está presente en una capa de depósito y una capa de contacto con la piel adherente.

En comparación con los productos en el mercado, existe la necesidad de una forma de aplicación transdérmica para escopolamina que tenga una estructura relativamente sencilla y en la que pueda prescindirse de una membrana que controla la liberación de escopolamina. Además, existe la necesidad de un sistema de administración de escopolamina que proporcione un flujo inicial alto en la fase inicial después de fijarse el sistema de administración sobre la piel de modo que se pueda establecer un nivel terapéuticamente eficaz de principio activo con relativa rapidez en el organismo. Por otro lado, el sistema de aplicación transdérmica garantizará un suministro de principio activo constante y un nivel eficaz constante de principio activo a lo largo de la duración de uso (por ejemplo, tres días).

Existe además la necesidad de un sistema de administración en el que se ha reducido el riesgo de contaminación cruzada con escopolamina. La presente invención se ocupa de esta necesidad.

Descripción detallada

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico sin membrana determinante de la liberación para la administración de escopolamina, que comprende una capa de contacto con la piel, una capa de depósito que contiene principio activo, una capa de soporte impermeable al principio activo así como, dado el caso, una capa protectora desprendible de la capa de contacto con la piel, en donde la capa de contacto con la piel está en contacto directo con la capa de depósito que contiene principio activo, en donde el principio activo se encuentra en forma de la base libre de escopolamina, el principio activo se encuentra disuelto en la capa de contacto con la piel que contiene principio activo y parcialmente suspendido en la capa de depósito que contiene principio activo.

El sistema terapéutico transdérmico contiene como principio activo escopolamina en forma de base libre, no siendo nocivas pequeñas proporciones (es decir, del 10 % en peso o menos) de sales de escopolamina, tal como, por ejemplo, el hidroháluro y en particular el bromhidrato. En el contexto de la presente invención, se usa exclusivamente la base libre de escopolamina como principio activo.

Para que en el tiempo después de la aplicación del TTS se consiga un alto flujo inicial, la capa de contacto con la piel presenta convenientemente una elevada actividad termodinámica. Esto se consigue convenientemente al contener la capa de contacto con la piel escopolamina como principio activo disuelto, manteniéndose alta la actividad termodinámica del principio activo por que el potenciador de la permeación/solubilizador se difunde en la piel más rápidamente que el principio activo. El principio activo, que se difunde más lentamente que el potenciador de la permeación/solubilizador, permanece en disolución y presenta una alta actividad termodinámica debido al contenido reducido de potenciador de la permeación/solubilizador, de modo que se genera un flujo inicial alto en un corto tiempo (es decir, aproximadamente 16 horas después de la aplicación). Como contenido de principio activo adecuado para la capa de contacto con la piel puede indicarse un contenido de principio activo en el intervalo del 1,2 al 13 % en peso y preferentemente del 9 al 11 % en peso. Puede indicarse un intervalo de 0,06 a 0,5 mg y preferentemente de 0,1 a 0,4 mg para una cantidad adecuada de principio activo en la capa de contacto con la piel.

La proporción esencial del principio activo escopolamina se encuentra en el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención en la capa de depósito. En consecuencia, esta contiene una cantidad de principio activo significativamente mayor en comparación con la capa de contacto con la piel, pudiendo indicarse como especialmente favorable una cantidad de principio activo en el intervalo de 1 a 1,44 mg y preferentemente de 1,04 a 1,3 mg. El contenido de principio activo en la capa depósito asciende convenientemente a del 7 al 20 % en peso, preferentemente del 8 al 11 % en peso.

El principio activo en la capa de depósito que contiene principio activo se encuentra parcialmente suspendido. Si el principio activo está parcialmente suspendido, se caracteriza convenientemente por un tamaño de partícula favorable, que se define por un D10 de aproximadamente 5 μm , un D90 de aproximadamente 15 μm y un D99 de aproximadamente 35 μm . En este contexto, la indicación "aproximadamente" se refiere en particular a una desviación del valor mencionado de ± 50 %, preferentemente ± 30 %, más preferentemente ± 20 % y aún más preferentemente ± 10 %. Mediante este tamaño de partícula se favorece la administración continua de una cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo a lo largo de todo el tiempo de uso del sistema terapéutico transdérmico, sin necesidad de una membrana determinante de la liberación. En el contexto de esta solicitud, los D10, D90 y D99 deben determinarse con ayuda de difracción láser tal como se describe en la Farmacopea Europea 8.0 (2013), Capítulo 2.9.31. En la indicación D (valor numérico), el valor numérico representa la proporción de partículas (en porcentaje) que son más pequeñas o del mismo tamaño que el tamaño de partícula indicado (es decir, con un D90 de 15 μm , el 90 % de las partículas tiene un tamaño de $\leq 15 \mu\text{m}$).

Para que el sistema terapéutico transdérmico pueda proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de escopolamina a lo largo de un periodo de tiempo de 72 horas, es además conveniente que contiene una cantidad total de aproximadamente 0,8 a 2,0 mg, preferentemente de 1,2 a 1,5 mg de escopolamina y de manera especialmente preferente de 1,35 a 1,45 mg de escopolamina.

Como polímero de matriz para la escopolamina en la capa de contacto con la piel y en la capa de depósito es adecuado un polímero que presenta alta capacidad de difusión, tal como, por ejemplo, polímeros adherentes de silicona.

La capa de contacto con la piel y la capa de depósito preferentemente son a base de polímeros promotores de la adherencia que pueden ser iguales o distintos para la capa de contacto con la piel y la capa de depósito. Sin embargo, por motivos de compatibilidad, en el marco de la presente invención se prefiere que la capa de contacto con la piel y la capa de depósito sean a base del mismo tipo de polímeros promotores de la adherencia, siendo especialmente preferido que la capa de contacto con la piel y la capa de depósito son a base del mismo polímero, es decir, los polímeros adhesivos de la capa de contacto con la piel y la capa de depósito son idénticos en este caso.

En el contexto anterior, la indicación "basado" significa en particular que la proporción esencial de la capa respectiva se debe al polímero promotor de la adherencia designado, es decir, que este constituye la proporción en masa mayor en la composición de la capa. A este respecto, la proporción en masa puede también ascender al 40 % en peso o menos cuando todos los demás constituyentes de la composición están presentes en cantidades que sean en cada caso inferiores al 40 % en peso. Sin embargo, se prefiere que el polímero promotor de la adherencia constituye una proporción de al menos el 50 % en peso, más preferentemente al menos el 60 % en peso y aún más preferentemente al menos el 70 % en peso. Se prefiere muy especialmente que la capa respectiva, que es a base de un polímero promotor de la adherencia como polímero de base, contenga esencialmente (es decir en al menos un 90 % en peso y en particular al menos un 99 % en peso) y en particular exclusivamente este polímero como polímero promotor de la adherencia.

Un polímero especialmente adecuado para su uso en la capa de contacto con la piel y la capa de depósito en el contexto de la presente invención es un polímero adherente de silicona resistente a amina. Los polímeros adherentes de silicona resistentes a amina se caracterizan por que no presentan grupos SiOH libres. Los polímeros adherentes de silicona correspondientes pueden obtenerse a partir de polímeros adherentes de silicona normales que contienen grupos SiOH mediante conversión de los grupos SiOH en grupos SiOCH₃. Polímeros adherentes de silicona de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento EP-A-0 180 377.

Los polímeros adherentes de silicona mencionados presentan además la ventaja de que son fácilmente solubles en disolventes apolares, tal como, por ejemplo, n-heptano, mientras que estos disolventes disponen de solo una baja capacidad de disolución para la base de escopolamina. Por lo tanto, en el caso del uso de polímeros adherentes de silicona del tipo mencionado anteriormente como polímero de base, existe la posibilidad de incorporar el principio activo en una solución de los polímeros adherentes de silicona sin que el principio activo se disuelva completamente en la solución de polímero adherente. Para ello, el disolvente se elimina a temperaturas inferiores a la temperatura de fusión de la base de escopolamina.

Además de la escopolamina, la capa de depósito y/o la capa de contacto con la piel pueden contener uno o más potenciadores de la permeación. Los potenciadores de la permeación reducen el efecto barrera de la piel humana y aumentan así la permeación del principio activo en la piel.

Como potenciadores de la permeación se utilizan preferentemente ácidos grasos, alcoholes o éteres. Especialmente adecuados han demostrado ser a este respecto ácido oleico, 2-(2-etoxietoxi-etanol (Transcutol) y dipropilenglicol, que en las concentraciones utilizadas no provocan irritación de la piel y son compatibles con polímeros adherentes de silicona. Una ventaja adicional de estas sustancias es que aumentan la muy baja solubilidad de la base de escopolamina en los polímeros adherentes de silicona.

Como proporción adecuada para potenciadores de la permeación, si están presentes, puede indicarse un intervalo del 3 al 12 % en peso y en particular del 6 al 10 % en peso.

Además, la capa de depósito y/o la capa de contacto con la piel pueden contener solubilizantes que aumentan la solubilidad de la escopolamina en la capa de depósito y/o en la capa de contacto con la piel. Añadiendo solubilizantes, puede ponerse a disposición una cantidad relativamente alta de principio activo disuelto en un área relativamente pequeña (por ejemplo, aproximadamente 1 cm²).

Solubilizantes adecuados son, por ejemplo, tensioactivos. Mediante adición de pequeñas cantidades de un tensioactivo puede garantizarse que al cabo de poco tiempo se establezca en la sangre del usuario un nivel terapéuticamente eficaz del principio activo. Un tensioactivo especialmente adecuado en el marco de la presente invención es, por ejemplo, polioxietileno (4) lauriléter, que está disponible comercialmente, por ejemplo, como BrijL4.

Con respecto a los potenciadores de la permeación y solubilizantes antes mencionados, cabe señalar que los compuestos pueden ser eficaces tanto como potenciadores de la permeación como también como solubilizantes. En este caso, la capa de depósito y/o la capa de contacto con la piel contienen potenciadores de la permeación y solubilizantes en forma de un compuesto.

Si están presentes, el o los solubilizantes se incluyen convenientemente en la capa de depósito y/o en la capa de

contacto con la piel con un contenido en el intervalo del 0,5 al 5 % en peso y preferentemente del 1 al 3 % en peso.

Para distribuir uniformemente los potenciadores de la permeación y/o solubilizantes en la matriz adhesiva, pueden espesarse con un espesante. Como espesantes son adecuados derivados de celulosa, tal como etilcelulosa. La estabilidad del sistema terapéutico transdérmico puede verse influenciada ventajosamente mediante la adición de espesantes. Si están presentes, el o los espesantes se incluyen convenientemente en la capa de depósito y/o en la capa de contacto con la piel con un contenido en el intervalo del 0,1 al 2 % en peso y preferentemente del 0,5 al 1,2 % en peso.

Pueden usarse otros aditivos, tal como, por ejemplo, aceites de silicona, para mejorar las propiedades físicas de las líneas adhesivas, por ejemplo su pegajosidad. Esto puede ser útil en particular para la capa de contacto con la piel con el fin de mejorar la adherencia del sistema terapéutico transdérmico a la piel. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la capa de contacto con la piel del sistema terapéutico transdérmico descrito en este caso contiene un mejorador de la pegajosidad, preferentemente en forma de un aceite de silicona.

Si están presentes, el o los mejoradores de la pegajosidad se incluyen convenientemente en la capa de depósito y/o en la capa de contacto con la piel con un contenido en el intervalo del 3 al 15 % en peso y preferentemente del 8 al 12 % en peso.

Como resulta evidente de lo anterior, hay superposición en los componentes de la capa de contacto con la piel y la capa de depósito. Sin embargo, por regla general las composiciones de la capa de contacto con la piel y la capa de depósito no son idénticas, es decir, existen diferencias en los constituyentes de la composición o en su proporción en la composición, tal como, por ejemplo, una mayor proporción de escopolamina en la capa de depósito.

El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la presente invención está diseñado preferentemente de modo que después de la aplicación sobre la piel humana, se libera aproximadamente 1 mg de principio activo del sistema terapéutico transdérmico en 72 horas.

Alternativa o adicionalmente, el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la presente invención está diseñado de modo que el principio activo se libera en un periodo de tiempo de 20 h a 72 h con una tasa de liberación de 1,5 a 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y preferentemente de 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a partir del sistema terapéutico transdérmico. La indicación de área "cm²" se refiere a este respecto a la superficie sobre la cual la capa de contacto con la piel está en contacto con la piel.

Se prefiere muy especialmente que el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención sea "bioequivalente" al Transderm Scop® ya aprobado, ya que en este caso no es necesario realizar ningún procedimiento de aprobación complejo y por separado. Según la OMS, dos productos farmacéuticos se definen como "bioequivalentes" si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, expresadas en velocidad (C_{max} y t_{max}) y el grado de absorción (área bajo la curva) después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones son similares hasta tal punto que se puede suponer que sus efectos son esencialmente los mismos (véase WHO Guidance for organizations performing *in vivo* bioequivalence studies. WHO Technical Report Series No. 996, 2016, anexo 9). A este respecto, C_{max} designa la concentración plasmática máxima y t_{max} el tiempo hasta que se alcanza. Un fármaco se clasifica como "bioequivalente" a Transderm Scop® en el marco de la presente invención si proporciona una biodisponibilidad del 80 al 125 % del fármaco de referencia dentro de un intervalo de confianza del 90 %.

Un sistema terapéutico transdérmico muy especialmente preferido de acuerdo con la invención, en un periodo de tiempo desde la aplicación sobre la piel hasta el tiempo de 72 h, emite aproximadamente 1 mg de escopolamina (es decir, $\pm 10\%$) a una velocidad aproximadamente constante (es decir, variación de la velocidad de como máximo $\pm 20\%$ y preferentemente como máximo $\pm 10\%$).

La superficie de apoyo de la capa de contacto con la piel del sistema terapéutico transdérmico se basa en la tasa de liberación de principio activo específica y la dosis eficaz del principio activo, pero generalmente se encuentra en el intervalo de 0,5 a 3 cm², en particular de 0,8 a 2 cm², más preferentemente de 1 a 2 cm² y aún más preferentemente de 1 a 1,8 cm².

La forma de la superficie de apoyo no está sujeta a restricciones importantes, de modo que pueden realizarse formas angulares, como en particular formas cuadradas o rectangulares, pero también formas redondas, como por ejemplo formas circulares u ovaladas. En el marco de la presente invención se prefieren formas de realización redondas y en particular formas de realización circulares.

Para favorecer la adhesión del sistema terapéutico transdérmico a lo largo de toda la duración de uso de 72 horas y prevenir una contaminación cruzada (por ejemplo, de los ojos, lo que conduce a dilatación pupilar y discapacidad visual temporal incluso con pequeñas cantidades de escopolamina), el sistema puede estar equipado con un sobreparche libre de principio activo. El sobreparche presenta una superficie mayor en comparación con la superficie de apoyo de la capa de contacto con la piel sobre la piel, de modo que el sobreparche sobresale a lo largo de toda la

circunferencia de la capa de contacto con la piel por encima de la misma. Si se fija sobre la piel un sistema terapéutico transdérmico así equipado, se genera una zona a lo largo de toda la circunferencia de la capa de contacto con la piel, en la que el sobreparche se adhiere directamente a la piel.

- 5 El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención es adecuado para su uso en el tratamiento de la cinetosis y/o náuseas postoperatorias.

Por último, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un parche que contiene escopolamina, tal como se indicó anteriormente, que comprende las etapas:

- 10 a) aplicar una capa de depósito que contiene escopolamina que comprende escopolamina, un polímero adherente y, dado el caso, potenciadores de la permeación sobre una capa de soporte impermeable al principio activo, en donde la escopolamina en la capa de depósito se encuentra parcialmente en forma de partículas no disueltas,
- 15 b) aplicar una capa de contacto con la piel que contiene escopolamina que comprende escopolamina, un polímero adherente y, dado el caso, potenciadores de la permeación así como sustancias potenciadoras de la fuerza adhesiva, en donde la escopolamina se encuentra en forma disuelta en la capa de contacto con la piel, sobre una capa protectora desprendible,
- c) laminar la capa de contacto con la piel de b) sobre la capa de depósito de a).

- 20 El material laminado producido en c) puede modificarse a continuación con un sobreparche, tal como se describe anteriormente, conectándose el sobreparche con la capa de soporte impermeable al principio activo del material laminado producido en c).

- 25 La invención se ilustra con más detalle a continuación por medio de ejemplos que, sin embargo, no pretenden tener ningún impacto en la interpretación del alcance de protección de la presente invención.

Ejemplo 1

Producción de la capa de depósito

- 30 Para la producción de la capa de depósito, se formuló un 13,78 % de base de escopolamina, un 3 % de ácido oleico y un 83,22 % de Bio-PSA 4301 (60 % de contenido sólido de polímero en heptano) como suspensión. La suspensión se aplicó con una rasqueta sobre una lámina de poliéster recubierta de fluoropolímero y se secó durante 30 min a 40 °C. El peso de recubrimiento de la película seca se ajusta en 90 g/m². A continuación se cubrió la película seca con
- 35 una lámina de poliéster de 19 µm de espesor.

Producción de la capa de contacto con la piel

- 40 Para la producción de la capa de contacto con la piel, se formularon un 3 % de base de escopolamina, un 3 % de ácido oleico y un 94 % de Bio-PSA 4301 como solución. La solución se recubrió con una rasqueta sobre una lámina de poliéster recubierta con fluoropolímero y se secó a 40 °C durante 15 min. El peso de recubrimiento de la película seca se ajusta con 40 g/m². A continuación se laminó la película seca con el material laminado de capa de depósito/lámina de poliéster, del cual se había desprendido previamente la lámina recubierta de fluoropolímero.

- 45 Resulta un material laminado que contiene principio activo que se compone de película de cubierta de poliéster de 19 µm, capa de depósito, capa de contacto con la piel y lámina de poliéster recubierta con fluoropolímero.

A partir del material laminado total se estamparon parches de 1 cm².

Ejemplo 2

- La producción tuvo lugar de manera análoga al ejemplo 1, formulándose la capa de contacto con la piel con una proporción del 1,2 % de escopolamina, el 3 % de ácido oleico y el 95,8 % de Bio-PSA 4301 y la capa de depósito con una proporción del 16,25 % de escopolamina, el 3 % de ácido oleico y el 80,75 % de Bio-PSA 4301. La capa de
- 55 contacto con la piel se produjo con un peso base de 50 g/m² y la capa de depósito con un peso base de 80 g/m².

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Producción de la capa de depósito

- 60 Para la producción de la capa de depósito, se formuló un 10,4 % de base de escopolamina, un 8 % de Transcutol, un 1,1 % de etilcelulosa, un 2 % de BrijL4 y un 78,5 % de Bio-PSA 4201 como dispersión. La dispersión se recubrió con una rasqueta sobre una lámina de poliéster recubierta con fluoropolímero y se secó durante 11 minutos a temperatura ambiente. El peso de recubrimiento de la película seca se ajusta en 100 g/m². A continuación se cubrió la película seca con una lámina de poliéster de 19 µm de espesor.
- 65

Producción de la capa de contacto con la piel

5 Para la producción de la capa de contacto con la piel, se formularon un 10 % de base de escopolamina, un 7,7 % de Transcutol, un 1 % de etilcelulosa, un 2 % de BrijL4, un 10,6 % de aceite de silicona y un 68,7 % de Bio-PSA 4201 como dispersión. La dispersión se recubrió con una rasqueta sobre una lámina de poliéster recubierta con fluoropolímero y se secó durante 4 minutos a temperatura ambiente. El peso de recubrimiento de la película seca se ajustó con 40 g/m². A continuación se laminó la película seca con el material laminado de capa de depósito/lámina de poliéster, del cual se había desprendido previamente la película fluoropolimerizada.

10 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Producción de la capa de depósito

15 Para la producción de la capa de depósito, se formuló un 8 % de base de escopolamina, un 13 % de dipropilenglicol, un 0,7 % de hidroxipropilcelulosa, un 2 % de BrijL4 y un 76,2 % de Bio-PSA 4201 como dispersión. La dispersión se recubrió con una rasqueta sobre una lámina de poliéster recubierta con fluoropolímero y se secó durante 14 minutos a temperatura ambiente. El peso de recubrimiento de la película seca se ajusta en 130 g/m². A continuación se cubrió la película seca con una lámina de poliéster de 19 µm de espesor.

20 Producción de la capa de contacto con la piel

25 Para la producción de la capa de contacto con la piel, se formularon un 10 % de base de escopolamina, un 16,3 % de dipropilenglicol, un 0,7 % de hidroxipropilcelulosa, un 2 % de BrijL4, un 9,5 % de aceite de silicona y un 61,6 % de Bio-PSA 4201 como dispersión. La dispersión se recubrió con una rasqueta sobre una lámina de poliéster recubierta con fluoropolímero y se secó durante 4 minutos a temperatura ambiente. El peso de recubrimiento de la película seca se ajusta con 40 g/m². A continuación se laminó la película seca con el material laminado de capa de depósito/lámina de poliéster, del cual se había desprendido previamente la lámina recubierta de fluoropolímero.

30 Los resultados de los ensayos de permeación comparativos entre una preparación comparativa comercialmente disponible (Transderm Scop®) con los sistemas según la invención se representan gráficamente en la figura 1 y la figura 2.

35 En la figura 1, los perfiles de permeación están determinados como la cantidad acumulada de escopolamina permeada frente al tiempo de los sistemas de prueba según el ejemplo 1 (■, 1 cm²) y ejemplo 2 (□, 1 cm²) en comparación con el sistema de referencia Transderm Scop (▲, 2,5 cm²) representado como valor medio de seis mediciones ± desviación estándar en el caso del uso de piel de cobaya dermatomizada.

40 En la figura 2, los perfiles de permeación están determinados como la cantidad acumulada de escopolamina permeada frente al tiempo de los sistemas de prueba según el ejemplo 3 (■, 1 cm²) y ejemplo 4 (□, 1 cm²) en comparación con el sistema de referencia Transderm Scop (▲, 2,5 cm²) representado como valor medio de seis mediciones ± desviación estándar en el caso del uso de piel de cobaya dermatomizada.

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico sin membrana determinante de la liberación para la administración de escopolamina, que comprende una capa de contacto con la piel, una capa de depósito que contiene principio activo y una capa de soporte impermeable al principio activo así como, dado el caso, una capa protectora desprendible de la capa de contacto con la piel, en donde la capa de contacto con la piel está en contacto directo con la capa de depósito que contiene principio activo, en donde el principio activo se encuentra en forma de la base libre de escopolamina, el principio activo se encuentra disuelto en la capa de contacto con la piel que contiene principio activo y parcialmente suspendido en la capa de depósito que contiene principio activo.
2. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa de depósito contiene una cantidad de principio activo mayor que la capa de contacto con la piel.
3. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la capa de contacto con la piel presenta un contenido de principio activo en el intervalo de aproximadamente el 1,2 al 13 % en peso y preferentemente del 9 al 11 %.
4. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la capa de depósito presenta un contenido de principio activo en el intervalo de aproximadamente el 7 al 20 % en peso y preferentemente del 8 al 11 % en peso.
5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que contiene una cantidad total de aproximadamente 0,8 a 2 mg y preferentemente de 1,2 a 1,5 mg de escopolamina.
6. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la capa de contacto con la piel y la capa de depósito son a base de un polímero adherente de silicona resistente a amina autoadhesivo como polímero de base.
7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la capa de depósito y/o la capa de contacto con la piel contienen potenciadores de la permeación, preferentemente en forma de uno o varios de ácidos grasos, alcoholes o éteres.
8. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que el potenciador de la permeación es ácido oleico, 2-(2-etoxietoxi)etanol y/o dipropilenglicol.
9. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el principio activo se libera a partir del sistema terapéutico transdérmico en el periodo de tiempo de 20 h a 72 h con una tasa de liberación de 1,5 a 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y preferentemente de 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.
10. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la cinetosis y/o náuseas postoperatorias.
11. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado por que la capa de depósito y/o la capa de contacto con la piel contienen un solubilizante y/o un espesante y/o un aditivo mejorador de la pegajosidad, preferentemente en forma de aceite de silicona.
12. Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico que contiene escopolamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, 11, que comprende las etapas:
 - a) aplicar una capa de depósito que contiene escopolamina que comprende escopolamina, un polímero adherente y, dado el caso, potenciadores de la permeación sobre una capa de soporte impermeable al principio activo, en donde la escopolamina en la capa de depósito se encuentra parcialmente en forma de partículas no disueltas,
 - b) aplicar una capa de contacto con la piel que contiene escopolamina que comprende escopolamina, un polímero adherente y, dado el caso, potenciadores de la permeación así como sustancias potenciadoras de la fuerza adhesiva, en donde la escopolamina se encuentra en forma disuelta en la capa de contacto con la piel, sobre una capa protectora desprendible,
 - c) laminar la capa de contacto con la piel de b) sobre la capa de depósito de a).

Figura 1:

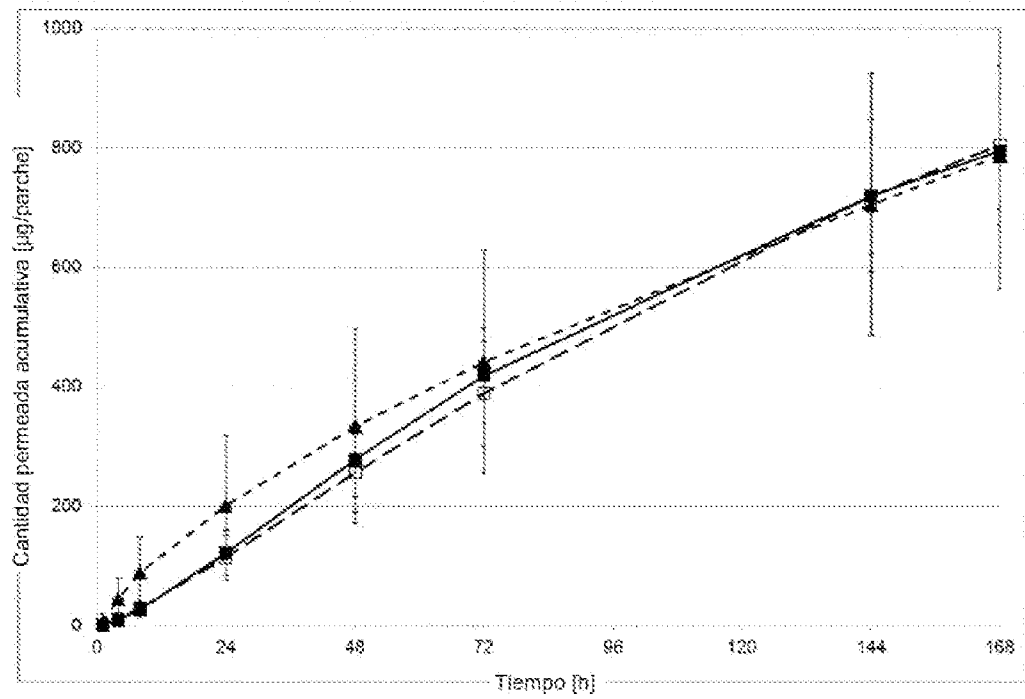


Figura 2:

