

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 170**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/165** (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/EP2020/077735**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2020** **WO20260725**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2020** **E 20780760 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024** **EP 4076380**

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

30 Prioridad:

**20.12.2019 EP 19218570**

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

**08.11.2024**

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 2 986 170 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 transmucosal que contiene agomelatina

5 Campo técnico sd la invención

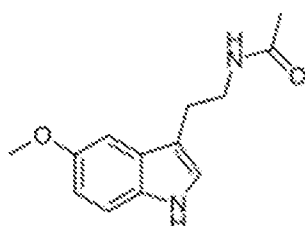
La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina a la circulación sistémica, y a procedimientos de fabricación, a métodos de tratamiento y a usos del mismo.

10

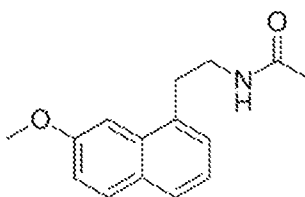
Antecedentes sd la invención

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 aquella de melatonina.

15



Melatonina



Agomelatina

Como un agonista melatonérgico que estimula los receptores MT1 y MT2, la agomelatina es capaz de mediar en la sincronización del ritmo circadiano, al igual que 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 provoca una liberación potenciada 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 bajo los nombres comerciales Valdoxan®, Melitor® y Thymanax® y está indicada para el tratamiento de trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés). La forma actualmente disponible es un comprimido recubierto con película que contiene una dosis de 25 mg, la cual se prescribe con una dosis inicial de una tableta para tomar 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

La agomelatina oral sufre un extenso metabolismo sistémico y del primer paso, principalmente a través del citocromo CYP1A2. Aunque la agomelatina se absorbe bien oralmente (> 80%), la biodisponibilidad global es muy baja (menos del 5%), con una marcada variabilidad inter-individual. Tanto el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma sanguíneo 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 en plasma del 95%.

40

Cuando se compara con otros antidepresivos, la agomelatina parece tener un inicio de efectos más rápido (habitualmente en el espacio de una semana), y los principales efectos secundarios comúnmente conocidos para otros antidepresivos, tales como el aumento de peso, la disfunción sexual, los síntomas anticolinérgicos y la cardiotoxicidad, parecen estar reducidos. Sin embargo, la agomelatina conlleva el riesgo de hepatotoxicidad, cuyo mecanismo sigue sin aclararse, manifestándose como valores elevados de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT), y en algunos casos excepcionales, el resultado fue letal o requirió de trasplante de hígado. Además, también se informó que la insuficiencia hepática está relacionada con un gran aumento en la exposición a agomelatina, con valores de AUC y  $C_{max}$  de hasta 140 veces observados en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos sanos.

50

Servier y Novartis han hecho esfuerzos por establecer una forma de dosificación sublingual de agomelatina, supuestamente para evitar el metabolismo del primer paso y los inconvenientes asociados, tal como se describió anteriormente (baja biodisponibilidad oral y hepatotoxicidad), lo que resultó en estudios aleatorizados controlados con placebo con comprimidos sublinguales con 1 y 2 mg (Servier) o 0,5 y 1 mg (Novartis) de agomelatina. No hay ningún resultado disponible públicamente para el ensayo de Servier 2008/2009. Los estudios de Novartis, iniciados en 2011/2011, fueron esencialmente infructuosos debido a que la eficacia de los comprimidos sublinguales de agomelatina no fue mejor que la del placebo y debido a que no hubo una relación clara entre la dosis y la respuesta, aunque al menos se demostró que la toxicidad hepática fue rara.

55

Una de las razones del fracaso de los ensayos parece haber sido la pronunciada sensación irritante provocada por la agomelatina cuando se administra en la mucosa oral. Como consecuencia, la FDA decidió no conceder la aprobación del fármaco en Estados Unidos, a pesar de las ventajas sobre otros agentes activos en el tratamiento del MDD.

5

Varias Solicitudes de Patente de Servier indican que el primer enfoque para proporcionar formas de dosificación novedosas, denominadas también formulaciones "orodispersables", p. ej., comprimidos, está dirigido a lograr una rápida desintegración de unos pocos minutos tal como menos de tres o incluso menos de un minuto(s), supuestamente con el fin de obtener un inicio de liberación muy rápido y para evitar lo mejor posible la administración enteral y la desventaja asociada del efecto del primer paso hepático. Un enfoque más reciente incluía formulaciones bucales tales como comprimidos para chupar, que están destinados a disolverse o desintegrarse más lentamente en la boca, con el fin de mantener la concentración de agomelatina en la cavidad bucal lo suficientemente baja como para limitar la sensación de escozor. Sin embargo, esto conlleva el riesgo de que el paciente trague el comprimido prematuramente, es decir, antes de que se haya liberado todo el agente activo. Se han propuesto comprimidos bicapa o multicapa que comprenden, p. ej., un núcleo de placebo, de modo que la mayor parte del agente activo se habrá liberado después de un tiempo, dejando solo el núcleo de placebo libre de agente activo, para garantizar que la liberación del agente activo sea casi completa incluso si el paciente traga el comprimido prematuramente.

10

15

20

25

30

No obstante, estas formulaciones orodispersables parecen no haber resuelto completamente el problema del cumplimiento del paciente posiblemente inducido por agomelatina que provoca una sensación irritante, y no se ha evitado la deglución prematura de comprimidos, sino solo mitigado el efecto de la misma. La liberación activa incompleta sigue siendo un riesgo, dependiendo del momento en que se trague el comprimido de forma no intencionada. Además, chupar un comprimido durante un periodo de tiempo prolongado significa que el paciente tiene que mantener un objeto perturbador en la cavidad bucal, lo que es una desventaja en términos de cumplimiento por parte del paciente. Finalmente, el mecanismo de administración del fármaco de formulaciones orodispersables de este tipo depende de que el agente activo se disuelva primero en la saliva (sistema abierto), por lo que la concentración del fármaco y, en consecuencia, la administración del fármaco es muy difícil de controlar. Todas estas razones pueden haber conducido a que actualmente no haya formulaciones de agomelatina en el mercado además de los comprimidos orales convencionales descritos anteriormente.

35

40

45

Los sistemas terapéuticos transmucosales, o sistemas de suministro transmucosal (también denominados parches bucales por algunos), consisten en una o más capas delgadas las cuales son aplicadas y se adhieren a la mucosa de la cavidad oral para administrar el fármaco durante un periodo de tiempo. A las formas de dosificación en forma de películas delgadas para aplicación en la cavidad oral también se las alude algunas veces como "Película Delgada Oral" u OTF (por sus siglas en inglés), sin embargo, las OTFs no están necesariamente destinadas a adherirse a la mucosa. En un sistema terapéutico transmucosal, el agente activo está contenido en una capa soluble y, debido a que la película se adhiere a la mucosa, el suministro del agente activo se logra mediante una combinación de liberación activa directa desde el sistema terapéutico transmucosal a la mucosa, y mediante un suministro de agente activo indirecto *mediante* disolución en la saliva tal como en las formulaciones orodispersables indicadas anteriormente. Con el fin de prevenir el suministro de agente activo indirecto inherente a sistemas abiertos, se puede emplear una capa de respaldo, la cual sirve para proteger la capa que contiene el agente activo de las partes restantes de la cavidad oral, en particular de la saliva del entorno. En cualquier caso, las OTFs tienen la ventaja frente a las formulaciones orodispersables destinadas a ser chupadas en que no provocan sensación negativa alguna de tener un objeto molesto en la boca, ya que la película, adherida a la mucosa, no se mueve libremente en la cavidad bucal, y dado que la película suele ser lo suficientemente delgada como para que el paciente no la perciba una vez aplicada.

50

55

60

Sin embargo, los sistemas terapéuticos transmucosales son una forma relativamente nueva de suministro de fármacos, lo que significa que el conocimiento sobre la tecnología de formulación es limitado. La formulación de formas de dosificación apropiadas para la administración transmucosal por OTFs es un desafío debido a una multitud de aspectos a considerar y a problemas a resolver. Los principales requisitos para sistemas terapéuticos transmucosales de este tipo son una buena adhesión y una permeación activa, combinados con un comportamiento y un tiempo de desintegración adecuados. También son importantes la háptica, es decir, una buena sensación en la boca, así como la estabilidad de la película (es decir, baja friabilidad) antes de la aplicación. La baja solubilidad de la agomelatina hace que sea una sustancia difícil de formular y, como se ha señalado anteriormente, una cuestión clave es abordar la sensación irritante que provoca la sustancia activa en la cavidad oral. Además, dado que la agomelatina se utiliza principalmente para re-sincronizar el ritmo circadiano, el perfil deseado de liberación del fármaco es un rápido aumento inicial en la liberación del fármaco, seguido de una liberación solo durante la noche y preferiblemente decreciente.

65

El documento CN 102579415A describe composiciones medicinales que contienen agomelatina para administración a la mucosa oral o sublingual; la tabla 3 describe una película que comprende agomelatina, poli(alcohol vinílico) y PEG 400.

Hasta la fecha, no hay disponible ningún sistema terapéutico transmucosal de agomelatina comercial, y la Solicitante no conoce investigación alguna sobre sistemas terapéuticos transmucosales de agomelatina de este tipo.

- 5 En resumen, es muy necesaria una administración alternativa de agomelatina, que supere las desventajas de las vías de administración tanto oral como sublingual. Como se ha señalado anteriormente, un sistema terapéutico transmucosal podría abordar estas desventajas.

Existe, por lo tanto, la necesidad en la técnica de un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina.

10 **Objetos y sumario de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina como una administración alternativa de agomelatina superando las desventajas mencionadas anteriormente de la administración actual de agomelatina.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina que proporciona una tasa de permeación particularmente alta la cual es, por lo tanto, suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina que proporciona un perfil de liberación de fármaco con un incremento inicial rápido y que permite una aplicación durante la noche, p. ej., apropiada para una administración poco antes de acostarse.

Es también un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina, el cual no provoque una sensación irritante en la mucosa o de otro modo en la cavidad oral.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina que proporcione una adhesión apropiada a la mucosa, p. ej., inicialmente pero también a lo largo del tiempo.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina que proporcione un comportamiento de desintegración apropiada, p. ej., en términos del tiempo de desintegración, pero también en términos de integridad del sistema terapéutico transmucosal (sin desmoronamiento de las capas en caso de que estén presentes capas múltiples).

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina, en donde se reducen la hepatotoxicidad y la variabilidad inter-individuos y se incrementa la biodisponibilidad cuando se compara con la administración oral.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina que proporcione buenas hápticas, es decir, una buena sensación en la boca.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucosal de agomelatina para la administración transmucosal de agomelatina, el cual cumpla con las necesidades de una aplicación conveniente y manipulación a la vista del tamaño y el grosor, proporcione buen cumplimiento del paciente y/o el cual sea fácil y económico de fabricación.

Estos objetos y otros se consiguen mediante la presente invención, la cual, de conformidad con un aspecto, se refiere a un sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva, comprendiendo dicha estructura de capa mucoadhesiva:

A) una capa que contiene agomelatina, que comprende:

- i) agomelatina; y
- ii) un agente formador de una película soluble,

en donde el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película, y el agente formador de la película soluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la

invención es para uso en un método de tratamiento de un paciente humano, preferiblemente para uso en un método de tratamiento de la depresión mayor.

5 De acuerdo con otras realizaciones, la presente invención se refiere a un método de tratamiento y, en particular, a un método de tratamiento de la depresión mayor, y/o en donde el sistema terapéutico transmucosal se administra aplicando la estructura de la capa mucoadhesiva a la mucosa y, en particular, a la mucosa bucal, sublingual, gingival o palatina de la cavidad oral de un paciente humano y se mantiene en la mucosa hasta que se disuelva y/o en donde el sistema terapéutico transmucosal se administra por la noche o en el momento de la noche antes de acostarse.

10 De acuerdo con aún otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina, que comprende las etapas de:

15 i) combinar al menos agomelatina y un agente formador de película disoluble en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

ii) recubrir la composición de recubrimiento sobre un revestimiento de liberación; y

20 iii) secar la composición de recubrimiento recubierta para formar la capa que contiene agomelatina,

en donde el agente formador de película disoluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

25 Esta divulgación también se refiere a un sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina obtenible mediante un procedimiento de fabricación de este tipo.

De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención también se refiere a un sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva, comprendiendo dicha estructura de capa mucoadhesiva al menos:

30 A) una capa que contiene agomelatina, que comprende:

i) 3 a 10% en peso de agomelatina;

35 ii) un agente formador de película disoluble;

iii) de 5 a 15% en peso de un ácido graso;

40 iv) de 0,1 a 2% en peso de uno o más edulcorantes; y

v) de 0,2 a 2,0% en peso de un agente saborizante;

en donde

45 el polímero disoluble se selecciona del grupo que consiste de polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa, y

el peso por área de la capa que contiene agomelatina varía de 100 a 150 g/m<sup>2</sup>.

50 Dentro del significado de esta invención, la expresión "sistema terapéutico transmucosal" o "sistema de suministro transmucosal" se refiere a un sistema por el cual el agente activo (agomelatina) es administrado a la circulación sistémica mediante suministro transmucosal por aplicación a la mucosa de la cavidad oral, y se refiere a la unidad de dosificación individual completa que es aplicada a la mucosa de un paciente, y la cual comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina en una estructura de capa mucoadhesiva y, opcionalmente, un revestimiento adicional en la parte superior de la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. La estructura de capa mucoadhesiva puede estar localizada sobre un revestimiento de liberación (una capa protectora desprendible), por lo tanto, el sistema terapéutico transmucosal puede comprender, además, un revestimiento de liberación. Dentro del significado de esta invención, la expresión "sistema terapéutico transmucosal" en particular se refiere a un sistema que proporciona suministro transmucosal pasivo que excluye el transporte activo como en métodos que incluyen microporación. También, a diferencia de ciertas películas delgadas orales, las cuales no son necesariamente mucoadhesivas y las cuales están propuestas para desintegrarse muy rápido en la saliva (a las que algunas veces se alude como "oblas instantáneas"), el suministro entérico es completamente no pretendido en sistemas terapéuticos transmucosales.

65 Dentro del significado de esta invención, la expresión "estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina" o "estructura de capa mucoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de

agomelatina" se refiere a la estructura que contiene agente activo que proporciona el área de liberación para agomelatina durante la administración. Cualquier revestimiento adicional aumenta el tamaño total del sistema terapéutico transmucosal, pero no aumenta el área de liberación. La estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina comprende al menos una capa que contiene agomelatina.

5 Dentro del significado de esta invención, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo en el sistema terapéutico transmucosal suficiente para proporcionar, si se administra por el sistema terapéutico transmucosal a un paciente, los niveles en sangre de agomelatina de un intervalo similar (p. ej., de aproximadamente 10% a aproximadamente 1000% como se mide como un AUC) cuando se  
10 compara con niveles en sangre obtenidos en una administración de una vez de 25 mg de agomelatina oral.

Dentro del significado de esta invención, el término "activo", la expresión "agente activo", y similares, así como el término "agomelatina" se refieren a agomelatina en cualquier forma química y morfológica y estado físico farmacéuticamente aceptable. Estas formas incluyen, sin limitación, agomelatina en su forma libre, disociada o cualquier forma asociada tal como hidratos, solvatos y así sucesivamente, así como agomelatina en la forma  
15 de partículas, las cuales pueden estar en forma micronizada, forma cristalina y, en particular, en una de sus formas de polimorfo, y/o en forma amorfa, y en cualquier forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas mencionadas anteriormente o una mezcla de las mismas. La agomelatina, en los casos en los que está contenida en un medio tal como un disolvente, puede estar disuelta o dispersada o en parte disuelta y en parte  
20 dispersada.

Cuando la agomelatina es mencionada por ser utilizada en una forma particular en la fabricación del sistema terapéutico transmucosal, esta no excluye interacciones entre esta forma de agomelatina y otros agentes de la estructura de capa auto-adhesiva que contiene agomelatina de manera que el agente activo está presente  
25 en otra forma en el sistema terapéutico transmucosal final. Esto significa que, incluso si agomelatina está incluida en una forma libre, disociada, puede estar presente en el sistema terapéutico transmucosal final en forma de un hidrato o un solvato, o, si está incluida en una de sus formas de polimorfo, puede estar presente en forma amorfa en el sistema terapéutico transmucosal final. A menos que se indique de otro modo, en particular la cantidad de agomelatina en la estructura de capa mucoadhesiva se refiere a la cantidad de  
30 agomelatina incluida en el sistema terapéutico transmucosal durante la fabricación del sistema terapéutico transmucosal y se calcula basado en agomelatina en la forma libre, es decir, cuando la agomelatina está incluida en una cantidad de 0,1 mmol, la cantidad de agomelatina en la estructura de capa auto-adhesiva, dentro del significado de la invención, se considera que es 24,3 mg (el peso molecular de agomelatina es 243 g/mol), independientemente de si la agomelatina ha sido incluida en el sistema terapéutico transmucosal  
35 durante la fabricación en su forma libre o en cualquier forma asociada.

El material de partida de agomelatina incluido en el sistema terapéutico transmucosal durante la fabricación del sistema terapéutico transmucosal puede estar en la forma de partículas. La agomelatina puede, p. ej., estar presente en la estructura de capa mucoadhesiva en forma de partículas, dispersadas y/o disueltas.

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

45 Dentro del significado 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 está totalmente disuelto. La dispersión 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  
50 composición de recubrimiento).

Existen dos tipos principales de sistemas terapéuticos transmucosales, es decir, aquellos que utilizan capas de respaldo, y aquellos sin ellas. Como también se señala en la sección de antecedentes de la introducción, el suministro de agente activo de un sistema abierto de tipo sistema terapéutico transmucosal que no utiliza capa  
55 de respaldo siempre será una combinación de suministro directo del sistema terapéutico transmucosal a través de la mucosa en el sitio de adhesión, y suministro indirecto mediante disolución del agente activo a partir del sistema terapéutico transmucosal en la saliva, y de la saliva a través de la mucosa. La proporción de las diferentes vías de suministro depende principalmente de factores tales como la solubilidad del agente activo y del tiempo de desintegración del sistema terapéutico transmucosal. A mayor solubilidad y más rápida desintegración del sistema terapéutico transmucosal, la disolución en la saliva será favorecida sobre el  
60 suministro directo en la mucosa en el sitio de adhesión. Un suministro indirecto de este tipo tiene la gran ventaja de proporcionar un incremento práctico por varios factores del área de superficie mucosal a través de la cual el agente activo es liberado sistémicamente. La disolución en la saliva por otro lado, significa que la concentración de agente activo y, por lo tanto, la cantidad suministrada final es difícil de controlar, y que puede existir un riesgo de suministro entérico por deglución no intencionada de la saliva. En particular con respecto a  
65 la agomelatina, esto también plantea el problema de un agente activo, el cual ha demostrado proporcionar

potencialmente sensación irritante, es disuelto libremente en la cavidad oral completa.

Sistemas terapéuticos transmucosales que utilizan una capa de respaldo tienen un enfoque completamente diferente, es decir, en sistemas de este tipo, la pérdida de estar restringido en el área de liberación de fármaco (al tamaño real del parche) es aceptada en intercambio para limitar la vía de suministro al suministro transmucosal directo, el cual puede ser mucho mejor controlado. Por lo tanto, en el sentido de la presente invención, una "capa de respaldo" es cualquier capa dentro de un sistema terapéutico transmucosal que sea capaz de prevenir (al menos una cantidad sustancial de) el agente activo contenido dentro del sistema terapéutico transmucosal a ser disuelto en la saliva. Una capa de respaldo de este tipo puede ser no soluble, o puede disolverse a lo largo del tiempo. En este último caso, el tiempo que la capa de respaldo tarda en la disolución es al menos tan largo como (una cantidad sustancial de) el agente activo tarda a ser suministrado a través de la mucosa.

En este contexto, también llega a ser claro que términos tales como "disolución", "soluble", "disuelven" y similares con respecto a cualquiera de las capas de un sistema terapéutico transmucosal (p. ej., capa de respaldo, capa que contiene agente activo) y con respecto al agente formador de película cuando se funden en una película, se han de entender en un sentido muy amplio, y no en el sentido científico estricto de disolver químicamente una molécula en un disolvente. Cualquier transformación del estado sólido de la capa en cuestión con un estado líquido, tal como dispersión, formación de una suspensión, gelificación de la película y desintegración en partes más pequeñas de gel, etc. se ha de considerar como "disolver" en el sentido de la presente invención, en la medida en que el material "disuelto" sea capaz de moverse libremente alrededor del líquido (p. ej., saliva) de manera que cualquier cosa que estaba presente debajo de la capa en cuestión (es decir, la mucosa si una capa de contacto con la mucosa se disolvió o, p. ej., la capa que contiene agente activo si una capa de respaldo se disolvió antes de que la capa que contiene agente activo) llega a ser accesible al líquido distinto del material "disuelto". En realizaciones preferidas, el significado está limitado al sentido químico usual de disolver una molécula en un disolvente. Se debe señalar que el término "disolver" con respecto a sustancias *per se*, tales como el agente activo agomelatina, o cualesquiera excipientes, continuará siendo utilizado en el sentido químico usual de disolver una molécula en un disolvente. P. ej., la agomelatina en forma disuelta obviamente no incluye agomelatina en forma dispersada. El agente formador de película *per se* puede estar presente en la composición de recubrimiento durante la fabricación del sistema terapéutico transmucosal en forma disuelta en el sentido químico común (p. ej., no está dispersado, en forma de partes pequeñas de gel, etc.), pero en los casos en los que el agente formador de película es fundido en una película, "disolver" una película de este tipo también incluye la gelificación de la película y la desintegración en partes más pequeñas de gel.

La capa que contiene agente activo es la capa solidificada final, p. ej., obtenida después de recubrir y secar la composición de recubrimiento que contiene disolvente. La capa que contiene agente activo también puede ser fabricada laminando dos o más de capas solidificadas de este tipo (p. ej., capas secas) de la misma composición para proporcionar el peso por área deseado. La capa que contiene agente activo puede ser mucoadhesiva (en forma de una capa mucoadhesiva) o el sistema terapéutico transmucosal puede comprender una capa adicional que contacta con la mucosa de un mucoadhesivo para proporcionar suficiente adhesión. En particular, la capa que contiene agente activo es una capa mucoadhesiva.

Dentro del significado de esta invención, el término "mucoadhesivo" se refiere a un material que, en particular, se adhiere a, y después de contactar con una mucosa, pero el cual preferiblemente es no viscoso y puede ser tocado, p. ej., con los dedos y manipulado, p. ej., para la aplicación en la cavidad oral, sin adherirse no intencionalmente a la piel de los dedos, cuando está en estado seco. Una capa mucoadhesiva, cuando está en contacto con la mucosa, es "auto-adhesiva", es decir, proporciona adhesión a la mucosa de manera que típicamente no se necesita ayuda adicional para la fijación. La intensidad de adhesión es preferiblemente lo suficientemente fuerte como para que los movimientos típicos en la cavidad oral no sean suficientes para desplazar una capa mucoadhesiva adherida a la mucosa. Una estructura de capa "mucoadhesiva" incluye una capa mucoadhesiva para el contacto con la mucosa, la cual puede ser proporcionada en forma de una capa que contiene agente activo mucoadhesivo o en forma de una capa adicional, es decir, una capa que contacta con la mucosa mucoadhesiva. Un revestimiento mucoadhesivo todavía puede ser empleado para adelantar la adhesión.

Dentro del significado de esta invención, la expresión "capa en contacto con la mucosa" se refiere a una capa incluida en el sistema terapéutico transmucosal para estar en contacto directo con la mucosa del paciente durante la administración. Cuando los sistemas terapéuticos transmucosales comprenden una capa de contacto con la mucosa, las otras capas no contactan con la mucosa y no necesariamente tienen propiedades mucoadhesivas. El área de liberación es proporcionada por el área de la capa que contiene agente activo. Una capa que contacta con la mucosa se puede utilizar para potenciar la adherencia. Los tamaños de una capa adicional que contacta con la mucosa y la capa que contiene agente activo son habitualmente coextensivos y corresponden al área de liberación.

Dentro del significado de esta invención, la expresión "peso por área" se refiere al peso seco de una capa

específica, p. ej., de la capa que contiene agente activo, proporcionada en g/m<sup>2</sup>. Los valores de peso por área son sometidos a una tolerancia de  $\pm 10\%$ , preferiblemente  $\pm 7,5\%$ , debido a la variabilidad de fabricación.

Si no se indica de otro modo "%" se refiere a% en peso.

5

Dentro del significado de esta invención, el término "polímero" se refiere a cualquier sustancia que consiste en las denominadas unidades repetitivas obtenidas mediante polimerización de uno o más monómeros, e incluye homopolímeros los cuales consisten en un tipo de monómero y copolímeros los cuales consisten en dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden ser de cualquier arquitectura tal como polímeros lineales, polímeros estrella, polímeros de peine, polímeros de cepillo, de cualesquiera disposiciones de monómeros en caso de copolímeros, p. ej., copolímeros estadísticos, alternantes, de bloque, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo varía dependiendo del tipo de polímero y se conoce por la persona experta. Los polímeros pueden, p. ej., tener un peso molecular por encima de 2.000, preferiblemente por encima de 5.000 y más preferiblemente por encima de 10.000 Dalton. De manera correspondiente, a los compuestos con un peso molecular por debajo de 2.000, preferiblemente por debajo de 5.000 o más preferiblemente por debajo de 10.000 Dalton se les alude habitualmente como oligómeros.

10

15

Dentro del significado de esta invención, la expresión "agente reticulante" se refiere a una sustancia que es capaz de reticular grupos funcionales contenidos dentro del polímero.

20

Dentro del significado de esta invención, la expresión "revestimiento mucoadhesivo" se refiere a una capa mucoadhesiva, la cual está localizada en la parte superior de la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina, libre de agente activo, más grande en área que la estructura que contiene agente activo y la cual proporciona adherencia de área adicional a la mucosa, pero no área de liberación del agente activo. Potencia con ello las propiedades adhesivas totales del sistema terapéutico transmucosal.

25

Los sistemas terapéuticos transmucosales de acuerdo con la presente invención pueden caracterizarse por ciertos parámetros como se miden en una prueba de permeación *in vitro*.

30

La prueba de permeación *in vitro* se realiza con mucosa animal o humana y preferiblemente con mucosa de cerdo dermatomada de grosor dividido con un grosor de 400  $\mu\text{m}$  y una función de barrera intacta, y con tampón fosfato a pH 5,5 o 7,4 como medio receptor (37 °C) con o sin adición de un máximo de 40% en volumen de disolvente orgánico, p. ej., etanol, acetonitrilo, isopropanol, dipropilenglicol, PEG 400, de manera que un medio receptor puede contener, p. ej., 60% en volumen de tampón fosfato a pH 5,5, 30% en volumen de dipropilenglicol y 10% en volumen de acetonitrilo.

35

En los casos en los que no se indica de otro modo, la prueba de permeación *in vitro* se realiza con mucosa de cerdo dermatomada de grosor dividido (mucosa del esófago) con un grosor de 400  $\mu\text{m}$  y una función de barrera intacta, y con tampón fosfato a pH 7,4 como medio receptor (37 °C). La cantidad de permeado activo en el medio receptor se determina en intervalos regulares utilizando un método de HPLC con un detector fotométrico UV tomando un volumen de muestra. La cantidad medida de permeado activo se refiere a la cantidad permeada entre los dos últimos puntos de muestreo y no a la cantidad total permeada hasta entonces.

40

De este modo, dentro del significado 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 muestra en cierto tiempo transcurrido por área de liberación. P. ej., en una prueba de permeación *in vitro* como se describe anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado en el medio receptor ha sido, p. ej., medida en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "cantidad permeada" de agente activo puede darse, p. ej., para el intervalo de muestra de la hora 8 a la hora 12 y corresponde a la medición en la hora 12.

50

La cantidad permeada también puede darse como una "cantidad permeada acumulativa" correspondiente a la cantidad acumulada de agente activo permeado en un cierto momento. P. ej., en una prueba de permeación *in vitro* como se describe 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 "cantidad permeada acumulativa" de agente activo en la hora 12 corresponde a la suma de las cantidades permeadas desde la hora 0 a la hora 2, desde la hora 2 a la hora 4, desde la hora 4 a la hora 8 y desde la hora 8 a la hora 12.

55

Dentro del significado de esta invención, el parámetro "tasa de permeación de la mucosa" para un cierto intervalo de muestra en cierto 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 muestra como se mide por la prueba de permeación *in vitro* como se describe anteriormente en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , dividida por las horas de dicho intervalo de muestra. P. ej., la tasa de permeación de la mucosa en una prueba de permeación *in vitro* como se describe anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado en el medio receptor se ha medido, p. ej., medida en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "tasa de permeación de la mucosa" a la hora 12 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de muestra desde la hora 8 a la hora 12, dividida por 4 horas.

60

65



Una "tasa de permeación de la mucosa acumulativa" se puede calcular a partir de la cantidad permeada acumulativa respectiva, dividiendo la cantidad permeada acumulativa por el tiempo transcurrido. P. ej., en una prueba de permeación *in vitro* como se describe anteriormente, en donde la cantidad de agente activo permeado en el medio receptor ha sido, p. ej., medida en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "tasa de permeación de la mucosa acumulativa" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada acumulativa para la hora 12 (véase anteriormente) dividida por 12 horas.

Dentro del significado de esta invención, los parámetros anteriores cantidad permeada y tasa de permeación de la mucosa (así como también cantidad permeada acumulativa y tasa de permeación de la mucosa acumulativa) se refieren a valores medios calculados de 3 experimentos de prueba de permeación *in vitro*.

El sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la presente invención también se puede caracterizar por ciertos parámetros como se mide en un estudio clínico *in vivo*.

Dentro del significado de esta invención, el término "administración" se refiere a la aplicación de la forma de dosificación, es decir, el sistema terapéutico transmucosal, a la mucosa oral del paciente, el cual se mantiene entonces en la mucosa hasta que se disuelva la estructura de capa que contiene agomelatina.

En un tratamiento continuo típico de MDD, la frecuencia de administración de fármaco se mantiene suficientemente alta como para mantener una concentración en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz. El intervalo entre dos administraciones de formas de dosificación, también denominado intervalo de dosificación, necesita ser adaptado por consiguiente. Dentro del significado de la presente invención, la expresión "intervalo de dosificación" se refiere al periodo de tiempo entre dos administraciones consecutivas, es decir, el intervalo entre dos momentos consecutivos que se aplica un sistema terapéutico transmucosal a la mucosa oral del paciente. Con el fin de mantener la concentración de plasma en sangre a nivel terapéutico constantemente, el sistema terapéutico transmucosal podría tener que ser reemplazado tan pronto como la capa que contiene agente activo del sistema terapéutico transmucosal previo se ha disuelto, o poco después del tiempo en que se aplica un nuevo sistema terapéutico transmucosal. En un modo de este tipo (nivel de plasma en sangre constante durante todo el día), el intervalo de dosificación corresponde aproximadamente al tiempo de desintegración de la capa que contiene agente activo, y puede ser, p. ej., de 6 horas, 8 horas o 12 horas. Después de este periodo, la capa que contiene agente activo del sistema terapéutico transmucosal se ha disuelto, cualquier resto (p. ej., una capa de respaldo no soluble) es eliminada de la cavidad oral y se aplica un nuevo sistema terapéutico transmucosal. De este modo, un intervalo de dosificación de 12 horas permite un modo de intercambio de sistema terapéutico transmucosal b.i.d. (dos veces al día) en un tratamiento durante todo el día.

Sin embargo, para un tratamiento continuo con agomelatina, el sistema terapéutico transmucosal será habitualmente administrado una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas), y preferiblemente en el momento de acostarse, y el tiempo de desintegración será preferiblemente más corto que el intervalo de dosificación. El sistema terapéutico transmucosal puede aplicarse, en particular, a la mucosa del paciente poco antes (p. ej., 5 a 30 minutos) antes de acostarse con el fin de representar el retraso en el comienzo del fármaco. Puesto que parece para la agomelatina que no es necesario un mantenimiento durante todo el día de concentración de plasma en sangre a nivel terapéutico, o puede incluso estar contraindicado para la resincronización del ritmo circadiano, no es necesario aplicar otro sistema terapéutico transmucosal tan pronto como se ha disuelto la capa que contiene agente activo del sistema terapéutico transmucosal previo, p. ej., a la mañana siguiente, de manera que el paciente no necesita tener un sistema terapéutico transmucosal aplicado posteriormente, p. ej., durante todo el día.

Dentro del significado de esta invención, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura encontrada en interiores no modificada en el laboratorio en donde se realizan los experimentos y habitualmente está dentro de 15 a 35 °C, de preferencia aproximadamente 18 a 25 °C.

Dentro del significado 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 es tratado preventiva o profilácticamente por una afección, o al que se ha diagnosticado una afección a tratar.

Dentro del significado de esta invención, la expresión "parámetros farmacocinéticos" se refiere a parámetros que describen la curva de plasma en sangre, p. ej.,  $C_{max}$ ,  $C_t$  y  $AUC_{t1-t2}$  obtenida en un estudio clínico, p. ej., por administración de dosis única o dosis múltiple del sistema terapéutico transmucosal de agomelatina a sujetos humanos sanos. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen utilizando medios aritméticos y geométricos, p. ej., una  $C_{max}$  media, una  $AUC_t$  media y una  $AUC_{INF}$  media, y estadísticas adicionales tales como las desviaciones estándares y errores estándares, el valor mínimo, el valor máximo, y el valor de en medio respectivos, cuando se clasifica la lista de valores (Mediana). En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos, p. ej., la  $C_{max}$ ,  $C_t$  y  $AUC_{t1-t2}$  se refieren a valores medios aritméticos o geométricos y preferiblemente se refieren a valores medios geométricos. No se puede evitar que los valores medios absolutos obtenidos para un cierto sistema terapéutico transmucosal en un estudio clínico varíen en

- una cierta medida de un estudio a otro. Para permitir una comparación de valores medios absolutos entre estudios, una formulación de referencia, p. ej., en el futuro cualquier producto basado en la invención, se puede utilizar como patrón interno. Una comparación del AUC por área de liberación del producto de referencia respectivo en el estudio anterior y posterior se puede utilizar para obtener un factor de corrección para tener en cuenta diferencias de un estudio a otro.
- Estudios clínicos de acuerdo con la presente invención se refieren a estudios realizados en cumplimiento completo con la Conferencia Internacional para Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y todas las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) locales aplicables y regulaciones.
- Dentro del significado de esta invención, la expresión "sujeto humano sano" se refiere a un sujeto masculino o femenino con un peso corporal que varía de 55 kg a 100 kg y un índice de masa corporal (IMC) que varía de 18 a 29 y parámetros fisiológicos normales, tales como presión sanguínea, etc. Sujetos humanos sanos con el propósito de la presente invención se seleccionan de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, los cuales se basan en y están de acuerdo con las recomendaciones de la ICH.
- Dentro del significado de esta invención, la expresión "población de sujetos" se refiere a al menos diez sujetos humanos sanos individuales.
- Dentro del significado de esta invención, la expresión "media geométrica" se refiere a la media de los datos transformados log retro-transformados a la escala original.
- Dentro del significado de esta invención, la expresión "media aritmética" se refiere a la suma de todos los valores de observación divididos por el número total de observaciones.
- Dentro del significado de esta invención, el parámetro "AUC" corresponde al área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma. El valor de AUC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido en la circulación en sangre total y es, por lo tanto, una medida de la biodisponibilidad.
- Dentro del significado de esta invención, el parámetro "AUC<sub>t1-t2</sub>" se proporciona en (ng / ml) h y se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma desde t1 a t2 horas y se calcula por el método trapezoidal lineal.
- Dentro del significado de esta invención, el parámetro "C<sub>máx</sub>" se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración de plasma en sangre máxima observada del agente activo.
- Dentro del significado de esta invención, el parámetro "C<sub>t</sub>" se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración de plasma en sangre del agente activo observada en la hora t.
- Dentro del significado de esta invención, el parámetro "t<sub>máx</sub>" se proporciona en h y se refiere al momento en el cual se alcanza el valor C<sub>máx</sub>. En otras palabras, t<sub>máx</sub> es el momento de la concentración máxima de plasma observada.
- Dentro del significado de esta invención, el parámetro "t<sub>lag</sub>" se proporciona en h y se refiere al retraso entre el tiempo de administración (en caso del tiempo de un sistema terapéutico transmucosal cuando el sistema terapéutico transmucosal se aplica primero a la mucosa oral, es decir, t = 0) y el tiempo de aparición de la concentración de plasma en sangre medible. El t<sub>lag</sub> se puede calcular aproximadamente como el valor aritmético medio del primer momento cuando una concentración de plasma en sangre de agente activo medible (es decir, no cero) se obtiene o representa por un valor mediano.
- Dentro del significado de esta invención, la expresión "concentración media en plasma" se proporciona en (ng / ml) y es una media de las concentraciones en plasma individuales de agente activo, p. ej., agomelatina, en cada momento.
- Dentro del significado 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, la cual puede ser recubierta sobre la capa de respaldo o el revestimiento de liberación para formar la capa que contiene fármaco después del secado.
- Dentro del significado de esta invención, el término "disolver" en el contexto de la preparación de la composición de recubrimiento, p. ej., los componentes de disolución de la composición de recubrimiento tales como el agente activo, se refieren al proceso para obtener una solución, la cual es clara y no contiene partículas, tan visibles a simple vista.
- Dentro del significado de esta invención, el término "disolvente" se refiere a cualquier sustancia líquida, la cual es preferiblemente un líquido orgánico volátil tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo,

cloruro de metileno, hexano, n-heptano, heptanos, tolueno y mezclas de los mismos.

- 5 Dentro del significado de esta invención, y a menos que se especifique de otro modo, 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

- 10 La Fig. 1a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1f durante las horas 0 a 7.
- La Fig. 1b representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1f después de 7 horas.
- 15 La Fig. 2a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a, 2 y 3a durante las horas 0 a 7.
- La Fig. 2b representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a, 2 y 3a después de 7 horas.
- 20 La Fig. 3a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 3a a 3d durante las horas 0 a 6.
- 25 La Fig. 3b representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 3b y 3e a 3h durante las horas 0 a 6.
- La Fig. 3c representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 3a a 3h después de 6 horas.
- 30 La Fig. 4a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4a a 4f durante las horas 0 a 6.
- La Fig. 4b representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4a a 4f después de 6 horas.
- 35 La Fig. 5a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b y 5a a 5d durante las horas 0 a 6.
- 40 La Fig. 5b representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b y 5a a 5d después de 6 horas.
- La Fig. 6a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 6a a 6d durante las horas 0 a 6.
- 45 La Fig. 6b representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 6a a 6d después de 6 horas.
- La Fig. 7a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b, 6b, 6c, 6d, 7e y 7g durante las horas 0 a 4.
- 50 La Fig. 7b representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b, 7a a 7d y 7f durante las horas 0 a 4.
- 55 La Fig. 7c representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b, 6b, 6c, 6d y 7a a 7g después de 7 horas.
- La Fig. 8a representa la concentración de plasma en sangre de agomelatina obtenida en un estudio clínico *in vivo* de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 8a a 8c durante las horas 0 a 8.
- 60 La Fig. 9a representa la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b y 9a a 9f durante las horas 0 a 4.
- 65 La Fig. 9b representa la utilización de agomelatina de sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b y 9a a 9f después de 4 horas.

La Fig. 9c representa la suma de posibles sustancias de degradación y la cantidad de agomelatina detectada en una prueba de estabilidad al almacenamiento a 25 °C y 60% de RH, así como a 40 °C y 75% de RH en diferentes momentos para una TTS preparada de acuerdo con el Ejemplo 9a.

5

La Fig. 9d representa la suma de posibles sustancias de degradación y la cantidad de agomelatina detectada en una prueba de estabilidad al almacenamiento a 25 °C y 60% de RH, así como a 40 °C y 75% de RH en diferentes momentos para una TTS preparada de acuerdo con el Ejemplo 9c.

10 Descripción detallada

Estructura del sistema terapéutico transmucosal

15

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina, que comprende una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

La estructura de capa mucoadhesiva contiene cantidades terapéuticamente eficaces de agomelatina y comprende una capa que contiene agomelatina que comprende i) agomelatina y ii) un agente formador de película soluble.

20

Por lo tanto, el sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina comprende una estructura de capa mucoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina, comprendiendo dicha estructura de capa mucoadhesiva:

25 A) una capa que contiene agomelatina, que comprende:

i) agomelatina; y

ii) un agente formador de película soluble,

30

en donde el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película y el agente formador de película soluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

35

El sistema terapéutico transmucosal de la presente invención intenta lograr un suministro activo particularmente alto con el fin de asegurar que la cantidad de fármaco suministrada sea suficiente para permitir una dosis terapéuticamente eficaz. Como se resume en detalle en la sección introductoria, los denominados sistemas abiertos, en donde el suministro de agente activo se logra por una combinación de liberación directa de agente activo a partir del sistema terapéutico transmucosal a la mucosa, y por un suministro indirecto de agente activo mediante disolución en la saliva, son particularmente ventajosos en términos de altas tasas de permeación de agente activo.

40

De este modo, en ciertas realizaciones de la presente invención, el sistema terapéutico transmucosal no comprende una capa de respaldo. Como se señala anteriormente, una capa de respaldo en el sentido de la presente invención es cualquier capa dentro de un sistema terapéutico transmucosal, la cual es capaz de prevenir (al menos una cantidad sustancial de) el agente activo contenido dentro del sistema terapéutico transmucosal a disolver en la saliva. Por lo tanto, en realizaciones particulares, el tiempo que tarda la capa de respaldo en disolverse es al menos tan largo como (una cantidad sustancial del) lo que tarda el agente activo en ser suministrado a través de la mucosa, p. ej., lo que tarda la capa que contiene el agente activo en disolverse. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa de respaldo no se disuelve en menos de 15 minutos, en menos de 10 minutos o en menos de 5 minutos tras de la administración del sistema terapéutico transmucosal a un paciente humano. En algunas realizaciones, la capa de respaldo no se disuelve completamente en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso, a 37 °C y 150 rpm, en menos de 30 minutos, en menos de 15 minutos o en menos de 10 minutos.

45

50

55

En algunas realizaciones específicas, la estructura de capa mucoadhesiva puede comprender, además, una o más capas adicionales seleccionadas de:

B) una capa que contacta con la mucosa, y

60 C) una capa cosmética.

Por lo tanto, en realizaciones específicas, la estructura de capa mucoadhesiva de acuerdo con la invención comprende una capa adicional que contacta con la mucosa. En otras realizaciones, la estructura de capa mucoadhesiva de acuerdo con la invención no comprende una capa adicional que contacta con la mucosa. En realizaciones de este tipo, pero también en otras realizaciones específicas, la capa que contiene agomelatina puede ser mucoadhesiva. La capa adicional que contacta con la mucosa, si está presente, es mucoadhesiva

65

5 y proporciona una adhesión (mejorada) entre la estructura de capa mucoadhesiva y la mucosa del paciente durante la administración. Una capa que contacta con la mucosa se proporciona justo debajo de la capa que contiene agente activo y, por lo tanto, forma una capa adhesiva entre la mucosa y la capa que contiene agomelatina durante la administración. A la vista de conveniencia de fabricación y restricción del tamaño global del parche, el tamaño de la capa que contiene agomelatina y el tamaño de la capa que contacta la mucosa son preferiblemente coextensivos.

10 Como se indica anteriormente, la estructura de capa mucoadhesiva puede también comprender una capa cosmética. En otra realización, la estructura de capa mucoadhesiva no comprende una capa cosmética.

A diferencia de la capa que contacta con la mucosa, una capa cosmética está situada en la parte superior de la capa que contiene agomelatina y no está (necesariamente) destinada a contactar con la mucosa.

15 Como resultado, en algunas realizaciones específicas, la estructura de capa mucoadhesiva puede comprender, además, una o más capas adicionales seleccionadas de:

B) una capa que contacta con la mucosa, y

20 C) una capa cosmética,

en donde

las capas adicionales se adhieren a la capa que contiene agomelatina, y

25 la capa que contacta con la mucosa y la capa cosmética, si ambas están presentes, se adhieren a la capa que contiene agomelatina en caras opuestas.

30 La capa cosmética puede proporcionar un medio decorativo tal como coloración o impresión, o simplemente puede prevenir al paciente de tocar la capa que contiene agomelatina durante la administración del sistema terapéutico transmucosal. Para una función protectora de este tipo, es preferible que la capa cosmética cubra completamente la capa que contiene agomelatina. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la estructura de capa mucoadhesiva comprende, además, una capa cosmética, y el tamaño de la capa que contiene agomelatina y el tamaño de la capa cosmética son coextensivos, o la capa cosmética es más grande en tamaño que y extiende el área de superficie de la capa que contiene agomelatina.

35 Por otro lado, una capa cosmética no se ha de confundir con una capa de respaldo. No es una función de una capa cosmética y podría, de hecho, ser indeseable si la capa cosmética plantea un obstáculo para que el agente activo sea liberado en la saliva. Por lo tanto, una capa cosmética se disuelve bastante rápido, no impidiendo que el agente activo sea disuelto en la saliva y, en ciertas realizaciones, la capa cosmética se disuelve en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, en menos de 3 minutos, menos de 1 minuto o en menos de 30 segundos.

40 Una solución elegante para un sistema terapéutico transmucosal, en términos de facilidad de fabricación y también en términos de simplicidad es, sin embargo, cuando la capa que contiene agomelatina es el sistema terapéutico transmucosal propiamente dicho. En otras palabras, en ciertas realizaciones preferidas, un sistema terapéutico transmucosal de la presente invención no comprende una capa que contacta con la mucosa ni una capa cosmética y, en particular, la estructura de capa mucoadhesiva puede consistir simplemente en la capa que contiene agomelatina.

45 De este modo, de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transmucosal puede comprender, además, un revestimiento mucoadhesivo o no comprende un revestimiento mucoadhesivo y preferiblemente no comprende un revestimiento mucoadhesivo. Este revestimiento mucoadhesivo es, en particular, más grande que la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina y está unido a ésta para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transmucosal global. El área de dicho revestimiento mucoadhesivo aumenta el tamaño global del sistema terapéutico transmucosal, pero no aumenta el área de liberación. El revestimiento mucoadhesivo comprende un polímero mucoadhesivo o una mezcla de polímeros mucoadhesivos seleccionada del grupo de hidroxietil celulosa e hidroxipropil celulosa, que pueden ser idénticas a, o diferentes de cualquier agente formador de película disoluble incluido en la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agente activo.

50 Como se señala también anteriormente, un sistema terapéutico transmucosal consiste en una o más capas delgadas, por lo tanto, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película. Una película de este tipo puede tener una forma circular, rectangular o cuadrada.

60 La película tiene preferiblemente un cierto grado de grosor, ya que de otro modo sería difícil incorporar la cantidad requerida de agente activo, y películas muy delgadas no son fáciles de fabricar, en particular con

respecto a proporcionar un grosor uniforme. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película delgada que tiene un peso por área de al menos 25 g/m<sup>2</sup>, preferiblemente al menos 35 g/m<sup>2</sup>, o más preferiblemente al menos 40 g/m<sup>2</sup>. O, dicho en grosor, el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película delgada que tiene un grosor de capa de al menos 15 μm, preferiblemente al menos 25 μm, y más preferiblemente al menos 35 μm. Por otro lado, películas muy gruesas serán percibidas por el paciente como un objeto perturbador en la cavidad oral y, por lo tanto, son desventajosas en términos de cumplimiento del paciente. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucosal está en la forma de una película delgada que tiene un peso por área de menos de o igual a 300 g/m<sup>2</sup>, preferiblemente de menos de o igual a 250 g/m<sup>2</sup>, o más preferiblemente de menos de o igual a 200 g/m<sup>2</sup>. O, en términos de grosor, el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película delgada que tiene un grosor de capa de menos de 550 μm, preferiblemente de menos de 400 μm, y más preferiblemente de menos de 300 μm. En realizaciones preferidas, el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película delgada que tiene un peso por área de 25 a 300 g/m<sup>2</sup>, preferiblemente de 35 a 250 g/m<sup>2</sup>, o más preferiblemente de 40 a 200 g/m<sup>2</sup>, o que tiene un grosor de capa de 15 a 550 μm, preferiblemente de 25 a 400 μm, y más preferiblemente de 35 a 300 μm.

El sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención se almacena normalmente en una bolsa sellada por costura sin medios adicionales de protección alguno. Sin embargo, la estructura de capa mucoadhesiva también puede estar situada sobre una capa de respaldo desprendible (revestimiento de liberación) a partir de la cual es eliminada inmediatamente antes de la aplicación a la mucosa de la cavidad oral del paciente. Por lo tanto, el sistema terapéutico transmucosal puede o puede no comprender, además, un revestimiento de liberación. Un sistema terapéutico transmucosal protegido por un revestimiento de liberación se almacena habitualmente también en una bolsa sellada por costura. El empaquetamiento puede ser a prueba de niños y/o apto para personas mayores.

Capa que contiene agomelatina

Como se señala con mayor detalle anteriormente, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la presente invención comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa de respaldo y una capa que contiene agomelatina.

Además, la capa que contiene agomelatina comprende:

- i) agomelatina; y
- ii) un agente formador de película soluble,

en donde el agente formador de película soluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

El peso por área de la capa que contiene agomelatina es uno de los factores decisivos para la cantidad de agente activo. Se requiere un cierto grosor con el fin de obtener una cantidad suficiente de agente activo, y también es difícil recubrir capas muy delgadas, en particular, con suficiente precisión. Por otro lado, las capas gruesas pueden no solamente provocar una sensación desagradable en la cavidad oral, sino también ser difíciles de fabricar, y pueden resultar en la capa que también tarda bastante tiempo en disolverse para el perfil de liberación deseado. En equilibrio, se prefiere que la capa que contiene agomelatina tenga un peso por área de al menos 25 g/m<sup>2</sup>, más preferiblemente al menos 35 g/m<sup>2</sup>, o muy preferiblemente al menos 40 g/m<sup>2</sup>, o tenga un peso por área de menos de o igual a 300 g/m<sup>2</sup>, más preferiblemente menos de o igual a 250 g/m<sup>2</sup>, o muy preferiblemente menos de o igual a 200 g/m<sup>2</sup>, o tenga un peso por área de 25 a 300 g/m<sup>2</sup>, más preferiblemente de 35 a 250 g/m<sup>2</sup>, o muy preferiblemente de 40 a 200 g/m<sup>2</sup>. En términos del grosor de la capa que contiene agomelatina, se prefiere que la capa que contiene agomelatina tenga un grosor de capa de al menos 15 μm, preferiblemente al menos 25 μm, y más preferiblemente al menos 35 μm, o tenga un grosor de capa de menos de 550 μm, preferiblemente menos de 400 μm, y más preferiblemente menos de 300 μm.

En un sistema terapéutico transmucosal de sistema abierto que no comprende capa de respaldo, lo cual es particularmente preferido en la presente invención (véase anteriormente), el suministro de agente activo es controlado por una combinación de suministro directo e indirecto como se explica anteriormente, lo cual es por qué en realizaciones preferidas, el área de liberación, es decir, el área de superficie de la capa que contiene agomelatina, desempeña un papel menor en el control de la dosis eficaz. Sin embargo, se requiere un cierto tamaño mínimo con el fin de asegurar que el parche no se desprenda prematuramente de la mucosa, y también de que sea capaz de incluir una cantidad suficiente de agente activo sin tener que utilizar películas muy delgadas. Por otro lado, si el área de liberación es demasiado grande, el sistema terapéutico transmucosal será enorme en tamaño, incómodo de aplicar y llevar, conduciendo a un bajo cumplimiento del paciente. Considerando esto, en ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transmucosal tiene un área de liberación de al menos 0,1 cm<sup>2</sup>, preferiblemente al menos 0,2 cm<sup>2</sup>, o más preferiblemente al menos 0,5 cm<sup>2</sup>, o tiene un área de liberación de menos de o igual a 10 cm<sup>2</sup>, preferiblemente menos de o igual a 7 cm<sup>2</sup>, o más

preferiblemente menos de o igual a 5 cm<sup>2</sup>, o tiene un área de liberación de 0,1 a 10 cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 0,2 a 7 cm<sup>2</sup>, o más preferiblemente de 0,5 a 5 cm<sup>2</sup>.

5 Como se señala también anteriormente y sin desear estar ligado por la teoría, se cree que una cantidad suficiente de agente activo contenido en el sistema terapéutico transmucosal es necesaria para lograr ciertas características ventajosas del sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la presente invención, tal como buena permeación *in vitro*. Por otro lado, si la cantidad de agente activo es demasiado alta, esto podría conducir no solamente a problemas de estabilidad de almacenamiento indeseables tales como re-cristalización del agente activo en donde la agomelatina está presente en forma disuelta, sino también para sensaciones irritantes potenciales la cavidad oral debido a que la concentración de fármaco es demasiado alta. La cantidad de agomelatina contenida en el sistema terapéutico transmucosal puede ser controlada por dos vías ajustando la concentración y/o el peso por área de la capa que contiene agomelatina. Detalles que se refieren al peso por área se señalan anteriormente. Con respecto a la concentración, la capa que contiene agomelatina comprende al menos 1% en peso de agomelatina, preferiblemente al menos 2% en peso de agomelatina, y más preferiblemente al menos 3% en peso de agomelatina, o la capa que contiene agomelatina comprende menos de o igual a 25% en peso de agomelatina, preferiblemente menos de o igual a 20% en peso de agomelatina, y más preferiblemente menos de o igual a 10% en peso de agomelatina, o la capa que contiene agomelatina comprende de 1 a menos de o igual a 25% en peso de agomelatina, preferiblemente de 2 a menos de o igual a 20% en peso de agomelatina, y más preferiblemente de 3 a menos de o igual a 10% en peso de agomelatina.

25 Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la invención, la capa que contiene agomelatina comprende al menos 0,1 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente al menos 0,2 mg/cm<sup>2</sup>, o más preferiblemente al menos 0,4 mg/cm<sup>2</sup> de agomelatina, o en donde la capa que contiene agomelatina comprende menos de o igual a 2,0 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente menos de o igual a 1,5 mg/cm<sup>2</sup>, o más preferiblemente menos de o igual a 1,2 mg/cm<sup>2</sup> de agomelatina, o en donde la capa que contiene agomelatina comprende de 0,1 a 2,0 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 0,2 a 1,5 mg/cm<sup>2</sup>, o más preferiblemente de 0,4 a 1,2 mg/cm<sup>2</sup> de agomelatina por área de liberación.

30 En términos de cantidad de agente activo, la estructura de capa mucoadhesiva puede comprender al menos 0,1 mg, preferiblemente al menos 0,2 mg, o más preferiblemente al menos 0,4 mg de agomelatina, o menos de o igual a 20 mg, preferiblemente menos de o igual a 15 mg, o más preferiblemente menos de o igual a 10 mg de agomelatina, o de 0,1 mg a 20 mg, preferiblemente de 0,2 mg a 15 mg, o más preferiblemente de 0,4 mg a 10 mg de agomelatina.

35 Como se señala con mayor detalle anteriormente, un comportamiento de disolución correcta de la capa que contiene agomelatina es muy importante para controlar las vías de suministro. Cuanto más rápida sea la desintegración del sistema terapéutico transmucosal, se favorecerá más disolución en la saliva frente al suministro directo en la mucosa en el sitio de adhesión. Como es uno de los objetos de la presente invención para lograr una tasa de permeación particularmente alta, el suministro indirecto, el cual será capaz de hacer uso de la mucosa completa para el suministro de fármaco, es muy importante y se favorecerá frente al suministro directo. Esto significa que el sistema terapéutico transmucosal debe desintegrarse de forma relativamente rápida. Por lo tanto, la estructura de capa mucoadhesiva puede, p. ej., disolverse en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, en menos de 5 horas, preferiblemente en menos de 3 horas, y más preferiblemente en menos de 2 horas. Por otro lado, si se disuelve demasiado rápido, el riesgo de deglutir no intencionadamente una parte sustancial del agente activo llega a ser alto. Las así denominadas "obleas instantáneas" son películas diseñadas para desintegrarse muy rápido con el fin de lograr un suministro entérico, en donde la deglución es intencionada (y más fácil cuando se compara con comprimidos). Por lo tanto, los sistemas terapéuticos transmucosales difieren de las obleas instantáneas por medio de su mecanismo de suministro, y habitualmente tardan más tiempo en disolverse que las obleas instantáneas. En la situación particular de agomelatina como agente activo, altas concentraciones de agente activo también son indeseables, ya que existe el riesgo de sensaciones irritantes, lo cual es otra razón por la que la disolución no es, preferiblemente, demasiado rápida. Por lo tanto, la estructura de capa mucoadhesiva puede, p. ej., disolverse en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, en más de 30 segundos, preferiblemente en más de 1 minuto, y más preferiblemente en más de 2 minutos. En realizaciones preferidas, la estructura de capa mucoadhesiva se disuelve en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, en más de 30 segundos y en menos de 5 horas, preferiblemente en más de 1 minuto y en menos de 3 horas, y más preferiblemente en más de 2 minutos y en menos de 2 horas.

60 Como se prefiere que la capa que contiene agomelatina sea capaz de adherirse directamente a la mucosa, en ciertas realizaciones preferidas de la invención, la capa que contiene agomelatina es mucoadhesiva.

65 Como se apreciará además adelante con mayor detalle, en ciertas realizaciones, es preferible que la composición de recubrimiento para preparar la capa que contiene agomelatina haga uso de etanol como disolvente, pero no agua. Por lo tanto, la capa que contiene agomelatina de acuerdo con la presente invención se puede obtener (y/o se obtiene) secando una capa de recubrimiento recubierta que comprende la

agomelatina, el agente formador de película soluble, y etanol. Por otro lado, ciertos agentes formadores de película soluble tienen una alta solubilidad en agua, pero una solubilidad limitada en otros disolventes. Por lo tanto, existe también una ventaja de utilizar agua como un disolvente, lo cual es por qué la capa que contiene agomelatina se puede obtener (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende la agomelatina, el agente formador de película soluble, y agua. También es posible una combinación de etanol y agua, es decir, la capa que contiene agomelatina también se puede obtener (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende la agomelatina, el agente formador de película soluble, etanol y agua. En términos de la cantidad de agua, la capa que contiene agomelatina se puede obtener (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende menos de 50% en peso, o menos de 20% en peso, o menos de 10% en peso, o menos de 5% en peso de agua.

Considerando la estabilidad de la capa que contiene agomelatina con respecto a su composición, es preferible que la capa que contiene agomelatina no comprenda constituyentes volátiles, los cuales conllevan el riesgo de evaporar y cambiar la composición tras el almacenamiento. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende sustancialmente disolvente volátil. Un disolvente volátil en este sentido se puede seleccionar del grupo que consiste en alcoholes lineales y ramificados de C1 a C3, acetato de etilo, hexano, n-heptano, y cualesquiera mezclas de los mismos. En vista del sistema terapéutico transmucosal que se aplica en la cavidad oral, los disolventes volátiles incluyen particularmente aquellos que deben ser mejor no digeridos tales como metanol, acetato de etilo, hexano, n-heptano, y mezclas de los mismos. En particular, la capa que contiene agomelatina comprende menos de o igual a 5% en peso, preferiblemente menos de o igual a 3% en peso, y más preferiblemente menos de o igual a 1% en peso de disolvente volátil.

Como la agomelatina tiene una baja solubilidad en agua, cantidades sustanciales de agua en la capa que contiene agomelatina conllevan el riesgo de re-cristalización en los casos en los que el agente activo está presente en estado disuelto. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende sustancialmente agua, p. ej., comprende menos de o igual a 12% en peso, menos de o igual a 8% en peso, menos de o igual a 5% en peso o menos de o igual a 4% en peso de agua.

#### Agomelatina

De acuerdo con la invención, la estructura de capa mucoadhesiva contiene agomelatina en una cantidad terapéuticamente eficaz, y la estructura de capa mucoadhesiva comprende una capa que contiene agomelatina.

Si bien, de acuerdo con la presente invención, el agente activo agomelatina puede estar presente en el sistema terapéutico transmucosal y, en particular, en la capa que contiene agomelatina en cualquier forma, es decir, en su forma libre, disociada o cualquiera asociada tal como hidratos, solvatos, etcétera, así como en la forma de partículas las cuales 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 híbrida de cualquiera de las formas mencionadas anteriormente o una mezcla de las mismas, se prefiere que la agomelatina esté presente en la forma libre, disociada.

Además, en ciertas realizaciones, la agomelatina está incluida en la capa que contiene agomelatina en forma disuelta, en forma dispersada, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en una forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrida de cualquiera de las formas anteriores o una mezcla de las mismas.

En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina se puede obtener (y/o se obtiene) incorporando la agomelatina en forma disuelta, en forma dispersada, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en una forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrida de cualquiera de las formas anteriores o una mezcla de las mismas.

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 por agomelatina en su forma libre, disociada, de manera que la agomelatina está presente en forma dispersada. No hace falta decir que, si la agomelatina está presente en forma dispersada, 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 (la cual está, p. ej., saturada o súper-saturada).

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. También se prefiere que la capa que contiene agomelatina esté libre de cristales de agomelatina.

Como se señala anteriormente, se cree que la cantidad de agomelatina en el sistema terapéutico transmucosal



es importante para una buena liberación del agente activo, y puede ser ajustada, 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 1 a 25% en peso de agomelatina, preferiblemente de 2 a 20% en peso de agomelatina, y más preferiblemente de 3 a 10% en peso de agomelatina 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 isocráticamente:

Columna:	Fase Octadecilo RP
	XTerra RP18 100 mm x 3,9 mm; 3,5 µm o equivalente
Fase móvil:	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,06 molar de Tampón/acetonitrilo (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 funcionamiento:	5 min

Los sistemas terapéuticos transmucosales de acuerdo con la presente invención muestran ventajosamente una estabilidad mejorada en términos de contenido de agomelatina, así como de 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 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 cantidad teórica de agomelatina se calcula a partir de la cantidad de agomelatina utilizada para la composición de recubrimiento y el peso por área (real) de la capa recubierta y seca que contiene agomelatina del sistema terapéutico transmucosal testado.

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 0,2%, más preferiblemente de menos de 0,1% e incluso más preferiblemente de menos de 0,05%.

En ciertas otras realizaciones, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la presente invención es estable tras el almacenamiento, es decir, mantiene los valores de contenido de agomelatina inicial o presenta bajas cantidades de productos de degradación, como sigue:

En una de realizaciones de este tipo, la capa que contiene agomelatina contiene, después de haber sido 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 muy 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 sido 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 muy preferiblemente al menos 12 meses, una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos de 0,5%, preferiblemente de menos de 0,2%, más preferiblemente de menos de 0,1% e incluso más preferiblemente de menos de 0,05%.

En una de realizaciones de este tipo, la capa que contiene agomelatina contiene, después de haber sido 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 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 sido 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 0,5%, preferiblemente de menos de 0,2%, más preferiblemente de menos de 0,1% e incluso más preferiblemente de menos de 0,05%.

El método para determinar el contenido de agomelatina y la cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina, así como también la fuerza de adhesión y la fuerza de desprendimiento se realiza preferiblemente como se describe para los Ejemplos 9a y 9c.

## Agente formador sd película disoluble

- 5 Como se señala anteriormente, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la presente invención comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa que contiene agomelatina que comprende un agente formador de película disoluble.

10 Este agente formador de película disoluble proporciona suficiente cohesión de la capa que contiene agomelatina en la medida en que se mantenga en estado seco. De acuerdo con ciertas realizaciones, el agente formador de película disoluble también puede proporcionar suficiente adhesión a la mucosa una vez húmedo, es decir, cuando se ha puesto en contacto con la mucosa. En realizaciones de este tipo, pero también en general, el agente formador de película disoluble se puede seleccionar de polímeros mucoadhesivos.

15 El agente formador de película es el control primario sobre el comportamiento de disolución de la capa que contiene agomelatina. Esto es por qué el agente formador de película es "soluble". Esto significa en ciertas realizaciones específicas que el agente formador de película soluble, si se funde en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m<sup>2</sup>, o de 50 g/m<sup>2</sup>, se disuelve en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso, a 37 °C y 150 rpm, en menos de 5 horas, preferiblemente menos de 3 horas, más preferiblemente menos de 2 horas, y lo más preferiblemente menos de 1 hora. El agente formador de película disoluble, si se funde en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m<sup>2</sup>, o de 50 g/m<sup>2</sup>, también puede disolverse en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso, a 37 °C y 150 rpm, en más de 5 segundos, preferiblemente más de 30 segundos, más preferiblemente más de 1 minuto, y lo más preferiblemente más de 2 minutos. Principalmente, el agente formador de película disoluble, si se funde en una película que tiene un peso por área desde 30 a 100 g/m<sup>2</sup>, o de 50 g/m<sup>2</sup>, puede disolverse en más de 5 segundos y menos de 5 horas, preferiblemente en más de 30 segundos y menos de 3 horas, más preferiblemente más de 1 minuto y menos de 2 horas, y lo más preferiblemente en más de 2 minutos y menos de 1 hora.

20 Agentes formadores de película que son adecuados como el agente formador de película disoluble de acuerdo con la invención se seleccionan, p. ej., del grupo que consiste en polímeros tales como polivinilpirrolidona (comercialmente disponible como Kollidon® 30F de BASF), hidroxipropil celulosa (comercialmente disponible como Klucel® de Ashland Industries) y cualesquiera mezclas de los mismos.

35 El agente formador de película disoluble no debe ser solamente capaz de proporcionar suficiente cohesión a la capa que contiene agomelatina, sino preferiblemente proporciona una película que no es pegajosa en estado seco, de manera que el paciente es capaz de tocar y manipular la capa que contiene agomelatina, p. ej., aplicarla a la mucosa oral, sin adherir la misma a los dedos. Además, puesto que el agente formador de película disoluble es el control primario sobre el comportamiento de disolución de la capa que contiene agomelatina, la cual necesita no ser demasiado rápida ni tampoco demasiado lenta, el agente formador de película soluble es preferiblemente soluble, dispersable o desintegrable de otro modo en medio acuoso, específicamente en saliva, o, simplificado, en agua. Por otro lado, en términos de facilidad de fabricación y para permitir un procedimiento de fabricación libre de agua, lo cual es ventajoso en términos de evitar cristales, o re-cristalización del agente activo, también se prefieren los agentes formadores de película que son solubles en otros disolventes tales como alcoholes C1-C3, en particular etanol. Si bien, por lo tanto, es particularmente preferible que el agente formador de película sea soluble tanto en agua como en etanol, una alta solubilidad puede conducir a que la capa que contiene agomelatina se disuelva de forma demasiado rápida. Por lo tanto, seleccionar el agente formador película no es una tarea sencilla.

45 El agente formador de película disoluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

50 La hidroxipropil celulosa está comercialmente disponible de Ashland bajo el nombre comercial Klucel™ y se proporciona en varias calidades.

55 Las calidades difieren entre sí por peso molecular MW (como se mide por cromatografía de exclusión por tamaño-GPC) y viscosidad Brookfield (25 °C, LVF, Libre de Humedad), y son como sigue:

la calidad HF tiene un MW de 1.150.000 y una Viscosidad Brookfield de 1500-3000 (1% en agua),

la calidad MF tiene un MW de 850.000 y una Viscosidad Brookfield de 4000-6500 (2% en agua),

60 la calidad GF tiene un MW de 370.000 y una Viscosidad Brookfield de 150-400 (2% en agua),

la calidad JF tiene un MW de 140.000 y una Viscosidad Brookfield de 150-400 (5% en agua),

65 la calidad LF tiene un MW de 95.000 y una Viscosidad Brookfield de 75-150 (5% en agua),

la calidad EF tiene un MW de 80.000 y una Viscosidad Brookfield de 300-600 (10% en agua),

la calidad ELF tiene un MW de 40.000 y una Viscosidad Brookfield de 150-300 (10% en agua).

5 Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la hidroxipropil celulosa tiene un peso molecular (como se mide por cromatografía de exclusión por tamaño-GPC) de 30.000 a 1.500.000 y, más preferiblemente, la hidroxipropil celulosa tiene un peso molecular (como se mide por cromatografía de exclusión por tamaño-GPC) seleccionado de

10 entre 35.000 y 45.000, en particular 40.000

entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000

entre 90.000 y 100.000, en particular 95.000

15 entre 130.000 y 150.000, en particular 140.000

entre 350.000 y 400.000, en particular 370.000,

20 entre 800.000 y 900.000, en particular 850.000,

entre 1.100.000 y 1.200.000, en particular 1.150.000. Particularmente preferida es la hidroxipropil celulosa que tiene un peso molecular (como se mide por cromatografía de exclusión por tamaño-GPC) de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000.

25 La polivinilpirrolidona es preferiblemente una polivinilpirrolidona soluble.

La expresión "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona, también conocida como povidona, la cual es soluble con 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-butanediol, glicerol, trietanolamina, ácido propiónico y ácido acético. Ejemplos de polivinilpirrolidonas que están comercialmente disponibles incluyen Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F, suministradas por BASF, o povidona K90F. Las diferentes calidades de Kollidon® se definen en términos del Valor-K que refleja el peso molecular promedio de las calidades de polivinilpirrolidona. Kollidon® 12 PF se caracteriza por un intervalo de Valores-K de 10,2 a 13,8, correspondiente a un Valor-K nominal de 12. Kollidon® 17 PF se caracteriza por un intervalo de Valores-K de 15,3 a 18,4, correspondiente a un Valor-K nominal de 17. Kollidon® 25 se caracteriza por un intervalo de Valores-K de 22,5 a 27,0, correspondiente a un Valor-K nominal de 25, Kollidon® 30 se caracteriza por un intervalo de Valores-K de 27,0 a 32,4, correspondiente a un Valor-K nominal de 30. Kollidon® 90 F se caracteriza por un intervalo de Valores-K de 81,0 a 97,2, correspondiente a un Valor-K nominal de 90. Calidades preferidas de Kollidon® son Kollidon® 12 PF, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F. Para todas las calidades y tipos de polivinilpirrolidona, se prefiere que la cantidad de peróxidos esté dentro de ciertos límites, en particular, la cantidad de peróxido es igual a, o menor que 500 ppm, más preferiblemente igual a, o menor que 150 ppm, y lo más preferiblemente igual a, o menor que 100 ppm.

45 Dentro del significado de esta invención, el término "Valor-K" se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de polivinilpirrolidona en agua de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) y monografías de USP para "Povidona".

50 Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la polivinilpirrolidona se selecciona de polivinilpirrolidonas que tienen un Valor-K dentro de un intervalo seleccionado del grupo de intervalos que consisten en

9 a 15, y preferiblemente 10,2 a 13,8,

55 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

60 75 a 110, y preferiblemente 81,0 a 97,2,

o cualesquiera mezclas de las mismas, 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 cualesquiera mezclas de las mismas, y lo más preferiblemente es una polivinilpirrolidona que tiene un Valor-K dentro del intervalo de 81,0 a 97,2.

65

Con el fin de ser capaz de proporcionar suficiente cohesión a la capa que contiene agomelatina, se debe incluir una cierta cantidad del agente formador de película soluble. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, la cantidad del agente formador de película soluble es al menos 65% en peso, más preferiblemente al menos 75% en peso, y muy preferiblemente al menos 85% en peso. Por otro lado, la cantidad del agente formador de película disoluble también puede ser menor que o igual a 98% en peso, menor que o igual a 94% en peso o menor que o igual a 90%. En ciertas realizaciones, la cantidad del agente formador de película disoluble varía de 65 a 98% en peso, de 75 a 94% en peso o de 80 a 90% en peso de la capa que contiene agomelatina.

Un agente formador de película de este tipo puede estar presente como el agente formador de película soluble en la capa que contiene agomelatina, pero también puede estar contenido en un revestimiento opcional.

#### Aditivos adicionales

La capa que contiene agomelatina del sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención puede comprender excipientes o aditivos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, potenciadores de la permeación, solubilizadores, plastificadores, humectantes, desintegrantes, emulsionantes, antioxidantes, estabilizadores, reactivos tampón y agentes formadores de película adicionales.

Aditivos de este tipo 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 que sigue, en los casos en los que se da un intervalo para una cantidad de un aditivo específico, un intervalo de este tipo se refiere a la cantidad por aditivo individual.

Se debe indicar que en formulaciones farmacéuticas, los componentes de la formulación se categorizan 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 cae en una categoría no se excluye de caer en otra categoría del componente de formulación. P. ej., un cierto polímero puede ser un inhibidor de la cristalización, pero también un agente de pegajosidad. Algunas sustancias pueden ser, p. ej., un suavizante típico pero al mismo tiempo pueden actuar como un potenciador de la permeación. La persona experta es capaz de determinar, basado en su conocimiento general, a qué categoría o categorías de componente de la formulación pertenece una cierta sustancia o compuesto. En lo que sigue se proporcionan detalles de los excipientes y aditivos, los cuales, sin embargo, no deben entenderse como exclusivos. Otras sustancias no listadas explícitamente en la presente descripción pueden también utilizarse de acuerdo con la presente invención, y sustancias y/o compuestos explícitamente listados para una categoría de componente de formulación no se excluyen de ser utilizadas como otro componente de la formulación en el sentido de la presente invención.

A la vista del efecto potencialmente de escozor o irritante de agomelatina, se prefieren particularmente las sustancias que son capaces de enmascarar o modificar el sabor, o las cuales podrían aliviar el efecto de agomelatina. Por ejemplo, los investigadores han demostrado que ciertos ácidos grasos pueden reducir los efectos inducidos por capsaicina tales como dolor/comezón.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, la capa que contiene agomelatina comprende, además, uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes y agentes saborizantes.

El ácido graso puede ser, en particular, un ácido carboxílico lineal o ramificado, saturado o insaturado que comprende 4 a 24 átomos de carbono y, en particular, se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaidico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoeláidico, ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentanoico, ácido erúcico y ácido docosahexanoico. Particularmente preferidos son ácido oleico o ácido linoleico.

En términos de cantidad, la capa que contiene agomelatina comprende preferiblemente uno o más ácidos grasos en una cantidad de al menos 1% en peso, más preferiblemente al menos 3% en peso y más preferiblemente al menos 4% en peso. La capa que contiene agomelatina también puede comprender uno o más ácidos grasos en una cantidad menor que o igual a 15% en peso, preferiblemente menor que o igual a 12% en peso y más preferiblemente menor que o igual a 10% en peso. Finalmente, la capa que contiene agomelatina puede comprender uno o más ácidos grasos en una cantidad de 1 a 15% en peso, preferiblemente de 3 a 12% en peso y más preferiblemente de 4 a 10% en peso.

En ciertas realizaciones preferidas, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más edulcorantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, glucosa, fructuosa, sorbitol, manitol, isomalt, maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, sucralosa, acesulfame de potasio, aspartame, ciclamato, neohesperidina, neotame, glicósidos de esteviol, taumatina y sacarina sódica. De manera particularmente preferida, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más edulcorantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, sucralosa y sacarina sódica. En una realización

particularmente preferida de este tipo, es decir, en donde la capa que contiene agomelatina comprende uno o más edulcorantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en sucralosa, sacarosa y sacarina sódica, la cantidad del edulcorante es al menos 0,05% en peso, preferiblemente al menos 0,1% en peso y más preferiblemente al menos 0,3% en peso, y/o es menor que o igual a 2,0% en peso, preferiblemente menor que o igual a 1,5% en peso y más preferiblemente menor que o igual a 1,0% en peso, y/o es de 0,05 a 2,0% en peso, preferiblemente de 0,1 a 1,5% en peso y más preferiblemente de 0,3 a 1,0% en peso en cada caso.

En realizaciones también preferidas, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más agentes saborizantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en vanillina, salicilato de metilo, mentol, manzanato, diacetilo, acetilpropionilo, acetoina, acetato de isoamilo, benzaldehído, cinamaldehído, propionato de etilo, antranilato de metilo, limoneno, decadienoato de etilo, hexanoato de alilo, etil maltol, 2,4-ditiapentano, etilvanillina y eucaliptol, así como composiciones saborizantes tales como sabor de menta piperita. Vanillina, salicilato de metilo, mentol, sabor de menta y eucaliptol son particularmente preferidos. En una realización particularmente preferida de este tipo, es decir, en donde la capa que contiene agomelatina comprende uno o más agentes saborizantes seleccionados del grupo que consiste de vanillina, salicilato de metilo, mentol, sabor de menta piperita y eucaliptol, la cantidad del agente saborizante es al menos 0,1% en peso, preferiblemente al menos 0,3% en peso y más preferiblemente al menos 0,4% en peso, y/o es menor que o igual a 10% en peso, preferiblemente menor que o igual a 6% en peso, y más preferiblemente menor que o igual a 4% en peso, y/o es de 0,1 a 10% en peso, preferiblemente de 0,3 a 6% en peso, y más preferiblemente de 0,4 a 4% en peso en cada caso, o la cantidad es al menos 0,1% en peso, preferiblemente al menos 0,5% en peso y más preferiblemente al menos 0,7% en peso, y/o es menor que o igual a 15% en peso, preferiblemente menor que o igual a 10% en peso, y más preferiblemente menor que o igual a 8% en peso, y/o es de 0,1 a 15% en peso, preferiblemente de 0,5 a 10% en peso, y más preferiblemente de 0,7 a 8% en peso en total. Agentes saborizantes adecuados también están comercialmente disponibles de la compañía Mane, y cualquiera de aquellos, que se identifican por tonalidades, tales como manzana, caramelo, chocolate, limón, menta, etc. se pueden utilizar como un agente saborizante en la presente invención.

En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más colorantes. Se puede incluir cualquier colorante adecuado para uso en aplicaciones farmacéuticas/alimenticias, en particular los admitidos para uso por la FDA de EE. UU. o por las Agencias Europeas EFSA/EMA. Colorantes de este tipo se pueden seleccionar, p. ej., del grupo que consiste en dióxido de titanio, FCF azul brillante, carmín indigo, FCF verde rápido, eritrosina, AC rojo alura, tartrazina y FCF amarillo ocaso, curcumina, riboflavina, riboflavina-5'-fosfato, amarillo quinolina, amarillo naranja S, cochinilla, ácido carmínico, azorubina, carmoisina, amaranto, 4R ponceau, cochinilla rojo A, azul patente V, indigotina, clorofilas, clorofilinas, complejos de cobre de clorofila y clorofilinas, verde S, caramelo plano, caramelo de sulfito cáustico, caramelo de amoníaco, caramelo de amoníaco de sulfito, negro brillante BN, negro PN, carbono vegetal, HT marrón, carotenos, anato, bixina, norbixina, extracto de paprica, capsantiano, capsorubina, beta-apo-8'-carotenal, luteína, cantaxantina, remolacha roja, betanin, antocianinas, carbonato de calcio, óxidos e hidróxidos de hierro, aluminio, plata, oro y litolrubina BK.

La capa que contiene agomelatina puede comprender uno o más agentes formadores de película adicionales además de los descritos para el agente formador de película soluble anterior. Un agente formador de película adicional de este tipo es diferente del descrito previamente para el agente formador de película soluble. El uno o más agentes formadores de película adicionales pueden estar comprendidos en la capa que contiene agomelatina en una cantidad de al menos 2% en peso, preferiblemente al menos 5% en peso y más preferiblemente al menos 10% en peso, y/o en una cantidad menor que o igual a 40% en peso, preferiblemente menor que o igual a 30% en peso y más preferiblemente menor que o igual a 25% en peso, y/o en una cantidad de 2 a 40% en peso, preferiblemente de 5 a 30% en peso, y más preferiblemente de 10 a 25% en peso en cada caso, y/o en una cantidad de al menos 5% en peso, preferiblemente al menos 15% en peso y más preferiblemente al menos 20% en peso, o en una cantidad menor que o igual a 40% en peso, preferiblemente menor que o igual a 30% en peso, y más preferiblemente menor que o igual a 25% en peso, y/o en una cantidad de 5 a 40% en peso, preferiblemente de 15 a 30% en peso, y más preferiblemente de 20 a 25% en peso en total.

En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más solubilizadores. Solubilizadores adecuados se pueden seleccionar, p. ej., del grupo que consiste en sorbitán etoxilado esterificado con ácidos grasos, tales como monolaurato de polioxietilen sorbitán, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, monoestearato de polioxietilen sorbitán y monooleato de polioxietilen sorbitán (comercialmente disponible como Tween 80 o Polisorbato 80), oleosomas de cártamo, propanodiol y aceite de ricino polietoxilado. Solubilizadores de este tipo pueden estar comprendidos en la capa que contiene agomelatina en una cantidad de al menos 0,3% en peso, preferiblemente al menos 0,5% en peso y más preferiblemente al menos 1,0% en peso, y/o en una cantidad menor que o igual a 5% en peso, preferiblemente menor que o igual a 4% en peso, y más preferiblemente menor que o igual a 3% en peso, y/o en una cantidad de 0,3 a 5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 4% en peso, y más preferiblemente de 1,0 a 3% en peso en cada caso.

La capa que contiene agomelatina también puede comprender uno o más emulsionantes. Emulsionantes de este tipo se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en lecitina de soja, fosfatos de sodio, mono- y di-glicéridos de ácidos grasos, estearoil lactilato de sodio, ésteres de ácido diacetiltartárico de mono- y di-glicéridos y aceite de ricino polietoxilado hidrogenado (comercialmente disponible como Chremophor RH 40 de BASF). Los emulsionantes pueden estar comprendidos, p. ej., en la capa que contiene agomelatina en una cantidad de al menos 1% en peso, preferiblemente al menos 3% en peso y más preferiblemente al menos 5% en peso, y/o en una cantidad menor que o igual a 25% en peso, preferiblemente menor que o igual a 20% en peso y más preferiblemente menor que o igual a 15% en peso, y/o en una cantidad de 1 a 25% en peso, preferiblemente de 3 a 20% en peso y más preferiblemente de 5 a 15% en peso en cada caso.

En realizaciones específicas, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más plastificantes. El uno o más plastificantes se pueden seleccionar del grupo que consiste en mono-, di-, oligo- y poli-sacáridos y derivados tales como sorbitol (comercialmente disponible como Sorbidex™ de Cargill), polietilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, propilenglicol, glicerol y triglicéridos de cadena media. La capa que contiene agomelatina puede comprender uno o más plastificantes en una cantidad de al menos 0,5% en peso, preferiblemente al menos 1% en peso y más preferiblemente al menos 5% en peso, y/o en una cantidad menor que o igual a 25% en peso, preferiblemente menor que o igual a 20% en peso, o más preferiblemente menor que o igual a 15% en peso, y/o en una cantidad de 0,5 a 25% en peso, preferiblemente de 1 a 20% en peso, y más preferiblemente de 5 a 15% en peso en cada caso.

La capa que contiene agomelatina también puede comprender un potenciador de la permeación. En una realización, la capa que contiene agomelatina comprende un potenciador de la permeación seleccionado del grupo que consiste en monoetiléter de dietilenglicol (transcutol), dipropilenglicol, ácido levulinico, 2,5-dimetil isosorbida (dottisol), lactato de laurilo, ácido láctico, dimetiletilen urea, N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), monocaprilato de propilenglicol, 2-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)fenol y laurocapram. Potenciadores de la permeación de este tipo pueden estar comprendidos en la capa que contiene agomelatina en una cantidad de al menos 1% en peso, preferiblemente al menos 2% en peso y más preferiblemente al menos 5% en peso, y/o en una cantidad menor que o igual a 20% en peso, preferiblemente menor que o igual a 15% en peso, y más preferiblemente menor que o igual a 10% en peso, y/o en una cantidad de 1 a 20% en peso, preferiblemente de 2 a 15% en peso, y más preferiblemente de 5 a 10% en peso en cada caso.

Por otro lado, ciertos compuestos, los cuales pueden ser considerados como potenciadores de la permeación, no son preferibles. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende un potenciador de la permeación seleccionado del grupo que consiste en ácido biliar, sales de ácido biliar, derivados de ácido biliar, acil carnitinas, dodecilsulfato de sodio, dimetilsulfóxido, laurilsulfato de sodio, terpenos, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrina, saponinas, derivados de saponina, quitosán, EDTA, ácido cítrico, y salicilatos en una cantidad de más de 5% en peso, preferiblemente más de 1% en peso, más preferiblemente más de 0,2% en peso, y lo más preferiblemente más de 0,1% en peso.

La capa que contiene agomelatina de acuerdo con la invención puede comprender un regulador del pH. Preferiblemente, el regulador del pH se selecciona de ácidos mono- y poli-trópicos, bases mono-, di- y tri-ácidas, soluciones tampón con mezclas de un ácido débil y su base conjugada, derivados de amina, derivados de álcali inorgánicos, polímeros con funcionalidad de carácter básico y ácido, respectivamente.

#### Características de liberación

El sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención está diseñado para administrar por vía transmucosal una cierta cantidad de agomelatina a la circulación sistémica, en particular durante la noche.

Una administración del sistema terapéutico transmucosal de la invención, en general y preferiblemente consiste en aplicar la estructura de capa mucoadhesiva (después de la eliminación de un revestimiento de liberación finalmente presente) a la mucosa de la cavidad oral de un paciente humano y mantener la misma en la mucosa hasta que se disuelva. El sitio de aplicación puede ser bucal, sublingual, gingival o palatina, es decir, en una realización preferida, la administración del sistema terapéutico transmucosal consiste en aplicar la estructura de capa mucoadhesiva a la mucosa bucal, sublingual, gingival o palatina y, preferiblemente, la mucosa bucal de la cavidad oral de un paciente humano y mantener la misma en la mucosa hasta que se disuelva.

En realizaciones específicas de la invención, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención según se describe anteriormente proporciona una tasa de permeación mucosal de agomelatina según se mide con mucosa de esófago de cerdo de 10 µg/cm<sup>2</sup>-h a 150 µg/cm<sup>2</sup>-h después de 1 hora.

En ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención proporciona una liberación acumulativa de agomelatina según se mide con mucosa de esófago de cerdo de al menos 0,02 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente al menos 0,05 mg/cm<sup>2</sup> y más preferiblemente al menos 0,1 mg/cm<sup>2</sup>, y/o menor que o igual a 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente menor que o igual a 0,4 mg/cm<sup>2</sup>, y más preferiblemente menor que o igual a 0,3 mg/cm<sup>2</sup>, y/o de 0,02 mg/cm<sup>2</sup> a 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente de 0,05 mg/cm<sup>2</sup> a 0,4 mg/cm<sup>2</sup>, y más

preferiblemente de 0,1 mg/cm<sup>2</sup> a 0,3 mg/cm<sup>2</sup> a lo largo de un periodo de tiempo de 8 horas.

Método de tratamiento / uso médico

- 5 Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción se han de interpretar como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

- 10 De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención es para uso en un método de tratamiento de un paciente humano.

- 15 La mayoría de los pacientes, más del 80% de los 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. Característicamente, la dificultad para conciliar el sueño (aumento de la latencia del sueño) seguida de un sueño irregular da como resultado una somnolencia diurna pronunciada que compromete además 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 se basan generalmente en la premisa de que la depresión y los trastornos del sueño comparten una relación bidireccional y, así, el tratamiento exitoso de una de las condiciones beneficiará recíprocamente a la otra.

- 25 En los últimos años se ha vuelto cada vez más claro que la interrupción 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 neurotransmisoras muy complejas, a la hora del día - es un factor importante en el trastorno depresivo mayor que justificaría la atención terapéutica. El mal funcionamiento del enlace entre el núcleo supraquiasmático, la glándula pineal y la neurohormona que produce - melatonina - se ha sugerido como la causa principal de estos fenómenos. La melatonina ha sido muy recomendada (y comercializada) como un "agente resincronizador del ritmo circadiano no fótico" para tratar el desfase horario y el insomnio asociado con el trabajo por turnos, y se ha publicado mucho sobre los efectos antidepressivos y ansiolíticos de la melatonina. Debido a que la biodisponibilidad oral de la melatonina es baja, se han investigado los agonistas del receptor de melatonina sintéticos; el más prominente de los cuales es la agomelatina.

- 30 Si bien 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 OCD.

- 35 Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención es preferiblemente para uso en un método de tratamiento de la depresión mayor. Del mismo modo, en ciertas otras realizaciones, la invención está relacionada con un método para tratar la depresión mayor, en donde el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención se administra a un paciente humano.

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

- 45 Como se resume anteriormente, el suministro transmucosal evita el efecto de primer paso y, por lo tanto, el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención tiene un riesgo inferior de hepatotoxicidad, distinto de formas de dosificación oral de agomelatina. Por lo tanto, no existe limitación con respecto al grupo de paciente a ser tratado. El tratamiento incluye el tratamiento de pacientes humanos con o sin deterioro hepático, que incluyen aquellos pacientes con al menos deterioro hepático leve o al menos moderado.

- 50 También, en una cierta realización, el tratamiento con el sistema terapéutico transmucosal de la invención proporciona una reducción en al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina. Como se resume anteriormente, en ciertas realizaciones específicas, un efecto secundario relacionado con agomelatina de este tipo es la hepatotoxicidad. Con relación a una dosis oral equivalente de agomelatina debe entenderse como una comparación en la incidencia e intensidad de efectos secundarios en un estudio clínico cuando se utiliza una dosis de agomelatina oral y transmucosal que conduce sustancialmente a la misma exposición en plasma sanguíneo de agomelatina. La incidencia del al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina puede reducirse en al menos aproximadamente 30%, preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 70% y lo más preferiblemente en al menos aproximadamente 80%, y/o puede reducirse la intensidad del al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con 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 "severa", y una reducción de la intensidad puede ser cuantificada comparando la intensidad media.

- 5 En cualquiera de los tratamientos señalados para los aspectos y las realizaciones anteriores, el sistema terapéutico transmucosal se administra preferiblemente aplicando la estructura de capa mucoadhesiva a la mucosa de la cavidad oral de un paciente humano y se mantiene sobre la mucosa hasta que se disuelva. En realizaciones preferidas, el sistema terapéutico transmucosal se administra aplicando la estructura de capa mucoadhesiva a la mucosa bucal, sublingual, gingival o palatina de la cavidad oral de un paciente humano y se mantiene sobre la mucosa hasta que se disuelva. En realizaciones aún preferidas, el sistema terapéutico transmucosal se administra por la tarde o por la noche antes de acostarse.

- 10 Otro aspecto, no reivindicado, es que el sistema terapéutico transmucosal también puede ser para uso en un método para reducir, en un paciente, al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina.

La presente divulgación también se refiere a 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

- 20 a) interrumpir la terapia oral de agomelatina; y
- b) administrar un sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la invención a la mucosa de la cavidad oral de un paciente humano, en donde el sistema terapéutico transmucosal proporciona una reducción en al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina.

En un método de este tipo, el sistema terapéutico transmucosal puede suministrar una cantidad de agomelatina equivalente a la cantidad de agomelatina originalmente proporcionada por la terapia oral de agomelatina.

30 Procedimiento de fabricación

La invención se refiere, además, a un procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina para uso en un sistema terapéutico transmucosal y una estructura de capa mucoadhesiva correspondiente que comprende la capa que contiene agomelatina y un sistema terapéutico transmucosal correspondiente.

De acuerdo con la invención, el procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina comprende las etapas de:

- 40 i) combinar al menos agomelatina y un agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;
- ii) recubrir la composición de recubrimiento sobre un revestimiento de liberación; y
- 45 iii) secar la composición de recubrimiento recubierta para formar la capa que contiene agomelatina,

en donde el agente formador de la película soluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

50 En un procedimiento de este tipo, agentes formadores de película solubles adecuadas son los mismos que los mencionados previamente. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el agente formador de película soluble, si se funde en una película que tiene un peso por área de 50 g/m<sup>2</sup>, se disuelve en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso, a 37 °C y 150 rpm, en menos de 5 horas, preferiblemente en menos de 3 horas, más preferiblemente en menos de 2 horas y lo más preferiblemente en menos de 1 hora, y/o en más de 5 segundos, preferiblemente en más de 30 segundos, más preferiblemente en más de 1 minuto y lo más preferiblemente en más de 2 minutos, y/o en más de 5 segundos y menos de 5 horas, preferiblemente en más de 30 segundos y menos de 3 horas, más preferiblemente en más de 1 minuto y menos de 2 horas y lo más preferiblemente en más de 2 minutos y menos de 1 hora.

60 El agente formador de película soluble también se puede seleccionar del grupo que consiste en polímeros tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa y cualquier mezcla de las mismas.

En realizaciones particulares, el agente formador de película soluble puede ser una hidroxipropil celulosa, preferiblemente una hidroxipropil celulosa que tiene un peso molecular de 50.000 a 1.500.000 y más preferiblemente el agente formador de película soluble es una hidroxipropil celulosa que tiene un peso molecular de 80.000, 95.000, 370.000 o 1.150.000.



En otras realizaciones particulares, el agente formador de película soluble es una polivinilpirrolidona, preferiblemente se selecciona de polivinilpirrolidonas solubles y, en particular, de polivinilpirrolidonas que tienen un Valor-K dentro de un intervalo seleccionado del grupo de intervalos que consisten en

5

9 a 15, y preferiblemente 10,2 a 13,8,

15 a 20, y preferiblemente 15,3 a 18,4,

10 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.

15

En este procedimiento de fabricación, en la etapa i) la agomelatina puede ser disuelta o puede ser dispersada para obtener una composición de recubrimiento.

Puesto que la agomelatina es poco soluble en agua y, por lo tanto, podría estar en riesgo de re-cristalizar, se prefiere que no se utilice agua. Por lo tanto, en una realización preferida, el disolvente no comprende agua en una cantidad de más de 5% en peso, preferiblemente de más de 2% en peso, más preferiblemente de más de 1% en peso y lo más preferiblemente de más de 0,5% en peso. Por otro lado, dependiendo de la solubilidad del agente formador de película soluble a ser utilizado en diferentes disolventes, puede ser ventajoso utilizar agua. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el disolvente comprende agua.

25

Por lo tanto, en el procedimiento descrito anteriormente, el disolvente comprende preferiblemente un disolvente alcohólico seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, y más preferiblemente, el disolvente comprende etanol, o consiste en etanol.

30 Las preferencias para el agente formador de película soluble y otros constituyentes de la capa que contiene agomelatina son como se resume anteriormente. Por lo tanto, en una realización, la etapa i) consiste en combinar al menos agomelatina, un agente formador de película soluble y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes y agentes saborizantes, en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento. También, en la etapa i), la agomelatina puede combinarse en

35

40 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 60 a 80 °C.

Una estructura de capa mucoadhesiva que comprende la capa que contiene agomelatina y un sistema terapéutico transmucosal correspondiente se puede fabricar utilizando el procedimiento señalado anteriormente, utilizando etapas de fabricación adicionales tales como troquelar el sistema terapéutico transmucosal individual y empaquetarlo, p. ej., sellándolo en una bolsa de un material de empaquetamiento primario, tal como lo conoce una persona experta. Etapas adicionales de este tipo conducen preferiblemente a una estructura de capa mucoadhesiva o a un sistema terapéutico transmucosal como se describe en los párrafos anteriores.

45

50 La presente invención también se refiere, en particular, a capas que contienen agomelatina, así como a estructuras de capa mucoadhesiva y sistema terapéutico transmucosal obtenible (y/u obtenido) mediante los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplos

55

La presente invención se describirá ahora más completamente con referencia a los ejemplos adjuntos. Debe entenderse, sin embargo, que la siguiente descripción es únicamente ilustrativa y no debe tomarse de modo alguno como una restricción de la invención. Los valores numéricos proporcionados en los ejemplos con respecto a la cantidad de ingredientes en la composición o el peso por área pueden variar ligeramente debido a la variabilidad de fabricación.

60

Ejemplos 1A-1F

*Composición de recubrimiento*

65

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 1a a 1f

se resumen en la Tabla 1.1 que figura más abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como se indica también en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1

5

Capa que contiene agomelatina								
Ingrediente (Nombre comercial)	Ejemplos 1a - 1d				Ej. 1e		Ej. 1f	
	Amt [g]		Sólidos [%]		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	3,73		14,88		0,50	9,91	1,00	19,87
Eucaliptol	0,14		0,56		0,03	0,53	0,03	0,64
Mentol	0,25		1,00		0,05	1,01	0,05	1,00
Salicilato de metilo	0,14		0,55		0,03	0,58	0,03	0,58
Menta piperita fresca novamintica	0,91		3,62		0,18	3,61	0,18	3,57
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,50		1,98		0,12	2,47	0,11	2,12
FD&C Red #40	0,03		0,10		0,01	0,10	0,01	0,11
Sucralosa	0,13		0,50		0,03	0,50	0,02	0,49
Polivinilpirrolidona (povidona K90)	18,75		74,81		4,00	79,37	3,50	69,50
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,50		2,01		0,10	1,92	0,11	2,12
Etanol	7,65		-		1,72	-	2,09	-
Agua destilada.	95,12		-		19,05	-	19,07	-
Total	127,85		100,01		25,82	100,00	26,20	100,00
	Ej. 1a	Ej. 1b	Ej. 1c	Ej. 1d	Ej. 1e	Ej. 1f		
Peso por área [g/m²]	57,9	53,9	34,9	72,1	50,5	53,4		
Contenido de agomelatina [µg/cm²]	861,7	802,2	519,4	1073,1	500,6	1059,9		
Tamaño del corte a troquel [cm²]	0,798							
Capa de soporte								
	Ej. 1a		Ejemplos 1b - 1f					
Ingrediente (Nombre comercial)			Amt [g]		Sólidos [%]			
Etilcelulosa N100			16,35		65,17			
Aceite de ricino			8,74		34,83			

Etanol		141,70			-	
Total		166,79			100,0	
	<b>Ej. 1a</b>	<b>Ej. 1b</b>	<b>Ej. 1c</b>	<b>Ej. 1d</b>	<b>Ej. 1e</b>	<b>Ej. 1f</b>
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]		20,9	20,8	20,8	20,9	20,9
Tamaño del corte de troquel [cm <sup>2</sup> ]	0,798					

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

- 5 Para los Ejemplos 1a a 1f, un primer vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se añadió aprox. un tercio del etanol, Eucaliptol, Mentol, salicilato de metilo, Menta Piperita Fresca Novamint, Kolliphor RH 40, FD&C Rojo n° 40 y Sucralosa y después se agitó. La polivinilpirrolidona se añadió bajo agitación. Un segundo vaso de precipitado se cargó con agua dest.. Se agregó Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. El etanol restante se agregó bajo agitación. Los contenidos de los dos vasos de precipitado se mezclaron bajo agitación para obtener una solución ligeramente de color rojo con precipitación cristalina visible.

- 10 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

Para los Ejemplos 1b a 1f, un vaso de precipitado se cargó con etanol y después se agitó. Etilcelulosa y aceite de ricino se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla ligeramente opaca.

- 15 La composición de respaldo resultante se recubrió sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, la cual puede funcionar como revestimiento de liberación, y secado durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 20 min a 70 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 20,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1b, 1e y 1f) y 20,8 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1c y 1d).

- 20 El revestimiento de liberación se eliminó antes de la aplicación de la capa de respaldo al recubrimiento que contiene agomelatina.

Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

- 25 La primera composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante del Ejemplo 1a se recubrió sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, la cual puede funcionar como revestimiento de liberación y se secó durante aprox. 5 min a temperatura ambiente y durante 10 min a 50 °C (Ej. 1a). Para el Ejemplo 1a, la película seca es la estructura final de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 57,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1a).

- 35 Las primeras composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina resultantes de los Ejemplos 1b a 1f se recubrieron sobre la parte superior de la capa de respaldo seca y se secaron durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 4 min a 90 °C (Ej. 1b y Ej. 1f), durante aprox. 5 min a temperatura ambiente y 10 min a 50 °C (Ej. 1c), durante aprox. 6 min a temperatura ambiente, 12 min a 50 °C y 4 min a 90 °C (Ej. 1d), y durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 1e), respectivamente.

- 40 El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 57,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1a), 53,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1b), 34,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1c), 72,1 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1d), 50,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1e) y 53,4 g/m<sup>2</sup> (Ej. 1f), respectivamente, para la capa que contiene agomelatina.

- 45 Preparación del sistema terapéutico transmucosal (con relación a todos los ejemplos)

- 50 Sistemas terapéuticos transmucosales individuales se troquelaron entonces a partir de la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Esto es ventajoso cuando la OTF, con base en sus propiedades físicas solas, no se adhiere suficientemente a la mucosa y/o cuando la capa que contiene agomelatina, con el propósito de evitar desgaste, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares). Los sistemas terapéuticos transmucosales son entonces troquelados, y los sistemas terapéuticos transmucosales se sellan en bolsas del material de empaquetamiento primario como es convencional en la técnica, p. ej., bajo atmósfera protectora, lavando a chorro con gas nitrógeno.

## Medición de la tasa de permeación de la mucosa

- La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1f se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con las directrices de OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar la mucosa a un grosor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Los cortes de troquel con un área de 0,798 cm<sup>2</sup> se troquelaron a partir de los sistemas terapéuticos transmucosales, se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en el lado superior en saliva artificial (el lado inferior está en contacto con el medio receptor, y el lado superior está compartimentado a un área de mucosa de 1,145 cm<sup>2</sup>). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.2 y la Figura 1a.

Tabla 1.2

Velocidad de permeación de mucosa con SD [µg/(cm <sup>2</sup> h)]												
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 1b (n = 3)		Ej. 1c (n = 3)		Ej. 1d (n = 3)		Ej. 1e (n = 3)		Ej. 1f (n = 3)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	14,02	4,73	2,38	1,21	17,16	17,48	3,82	3,40	9,01	5,28	9,70	5,31
1	44,31	3,17	18,75	6,54	14,81	6,54	20,48	10,03	33,98	13,92	41,55	6,54
2	44,19	1,36	28,61	2,84	18,38	6,11	33,80	7,49	38,20	8,85	53,56	5,11
4	40,28	0,59	36,20	3,07	23,34	7,76	40,29	5,51	36,19	3,54	54,64	6,04
7	24,45	3,26	30,39	1,39	21,61	6,57	40,66	1,95	27,84	2,08	46,53	8,42
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método-n.												

## Utilización de agomelatina

- La utilización de agomelatina a 7 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a 7 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 1.3 y en la Figura 1b.

Tabla 1.3

Utilización de agomelatina después de 7 horas [%]					
Ej. 1a (n = 3)	Ej. 1b (n = 3)	Ej. 1c (n = 3)	Ej. 1d (n = 3)	Ej. 1e (n = 3)	Ej. 1f (n = 3)
18,37	16,40	19,58	16,12	30,03	21,61

- Los experimentos *in vitro* muestran una buena tasa de permeación de la mucosa y una buena utilización. En particular, se demuestra que el Ejemplo 1a sin una capa de respaldo tiene una rápida liberación de agente activo ventajosa, cuando se compara con los ejemplos con capa de respaldo. Los Ejemplos 1b a 1d demuestran que, con un incremento de peso por área (y, por lo tanto, un incremento de la cantidad de agente activo), la tasa de permeación también se incrementa. De manera similar, incrementando la cantidad de agente activo cambiando la concentración de agente activo, también conduce a un incremento en la velocidad de permeación (Ejemplos 1e y 1f).

## Ejemplo 2

## Preparación de muestra de permeación

- En el Ejemplo 2, la tasa de permeación de la mucosa de agomelatina pura en saliva natural se determinó frente a los sistemas terapéuticos transmucosales de los Ejemplos 1a y 3a. Por lo tanto, para el Ejemplo 2, en lugar de sistemas terapéuticos transmucosales, se preparó una solución que contiene agomelatina desde 0,877 mg de agomelatina en 300 µl de saliva natural.

## Medición de la tasa de permeación de la mucosa

- La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a (que contiene algo de material cristalino), 3a (libre de cristal), así como la solución de agomelatina descrita anteriormente (Ej. 2) se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con las directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar la mucosa a un grosor de 400  $\mu\text{m}$ , con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Para los Ejemplos 1a y 3a, los cortes de troquel con un área de 0,798  $\text{cm}^2$  se troquelaron de los sistemas terapéuticos transmucosales, y se aplicaron a la mucosa. La mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en el lado superior en 300  $\mu\text{l}$  de saliva natural (el lado inferior está en contacto con el medio receptor, y el lado superior está compartimentado a un área de mucosa de 1,595  $\text{cm}^2$ ). Para el Ejemplo 2, en lugar de aplicar el sistema terapéutico transmucosal y agregar la saliva natural, la muestra de permeación descrita anteriormente se aplicó directamente a la mucosa (también con un área de 1,595  $\text{cm}^2$ ), de manera que el contenido de API por área de mucosa fue aproximadamente de 0,55  $\text{mg}/\text{cm}^2$ . Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.1 y la Figura 2a.

Tabla 2.1

Tasa de permeación de la mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 2 (n = 3)		Ej. 3a (n = 3)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	35,82	9,95	57,82	16,79	55,67	27,95
1	48,21	9,18	79,36	13,33	72,46	23,51
2	44,88	2,14	40,57	3,51	47,51	1,72
4	29,44	3,67	10,66	3,50	18,00	6,52
7	17,35	3,69	1,75	1,09	6,36	4,21
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en otros Ejemplos, en base al método-n.						

## Utilización de agomelatina

- La utilización de agomelatina a las 7 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 7 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 2.2 y en la Figura 2b.

Tabla 2.2

Utilización de agomelatina después de 7 horas [%]		
Ejemplo 1a (n = 3)	Ejemplo 2 (n = 3)	Ejemplo 3a (n = 3)
22,96	24,68	30,21

- Los experimentos *in vitro* muestran una buena tasa de permeación de mucosa y una utilización satisfactoria.

## Ejemplos 3A-3H

- Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 3a a 3h se resumen en la Tablas 3.1 y 3.2 que figuran abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como se indica también en la Tablas 3.1 y 3.2.

Tabla 3.1

Capa que contiene agomelatina						
Ingrediente Comercial)	(Nombre	Ej. 3a		Ejemplos 3b, 3c y 3d		
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	
Agomelatina		0,50	9,96	3,50	9,98	
Eucaliptol		0,04	0,83	0,17	0,49	
Mentol		0,05	1,00	0,35	1,00	
Salicilato de metilo		0,03	0,52	0,18	0,51	
Menta Piperita Fresca Novamint		0,18	3,52	1,24	3,52	
Kolliphor RH 40 (Cremophor)		0,12	2,43	0,72	2,06	
FD&C Rojo nº 40		0,004	0,09	0,04	0,10	
Capa que contiene agomelatina						
Ingrediente (Nombre Comercial)		Ej. 3a		Ejemplos 3b, 3c y 3d		
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	
Sucralosa		0,03	0,50	0,18	0,50	
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)		4,00	79,14	27,98	79,80	
Polisorbato 80 (Tween 80)		0,10	2,02	0,71	2,03	
Etanol		21,89	-	155,60	-	
Total		26,94	100,01	190,67	99,99	
Peso por área [g/m²]		55,4		50,0		
Contenido de agomelatina [µg/cm²]		551,6		499,2		
Tamaño de corte de troquel [cm²]		0,522				
Capa de respaldo						
		Ej. 3a	Ej. 3b	Ej. 3c		Ej. 3d
Ingrediente Comercial)	(Nombre			Amt [g]	Sólidos [%]	FO-PET 15 µm
Etilcelulosa N50F				5,22	65,09	
Aceite de Ricino				2,80	34,91	
Etanol				45,33	-	
Total				53,35	100,00	
Peso por área [g/m²]				12,3		
Tamaño de corte de troquel [cm²]		0,522				

Tabla 3.2

Capa que contiene agomelatina
-------------------------------

Ingrediente Comercial)	(Nombre	Ejemplos 3e – 3h						
		Amt [g]	Sólidos [%]					
Agomelatina		3,50	9,98					
Eucaliptol		0,17	0,49					
Mentol		0,35	1,00					
Salicilato de metilo		0,18	0,51					
Menta Piperita Fresca Novamint		1,24	3,52					
Kolliphor RH 40 (Cremophor)		0,72	2,06					
FD&C Rojo nº 40		0,04	0,10					
Sucralosa		0,18	0,50					
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)		27,98	79,80					
Polisorbato 80 (Tween 80)		0,71	2,03					
Etanol		155,60	-					
Total		190,67	99,99					
Peso por área [g/m²]	50,0							
Contenido de agomelatina [µg/cm²]	499,2							
Tamaño de corte de troquel [cm²]	0,522							
Capa de respaldo								
	Ej. 3e		Ej. 3f	Ej. 3g	Ej. 3h			
Agente (Nombre Comercial)	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Kollidon VA 64	9,29	46,36	9,31	39,63	8,40	42,11	8,50	42,50
Eudragit L100-55	9,22	46,01	9,21	39,21	8,40	42,11	8,50	42,50
Glicerol (99,5% de contenido de sólidos)	1,54	7,63	1,51	6,39	1,55	7,72	3,02	15,00
NaOH 0,1N	-	-	3,47	14,77	1,61	8,07	-	-
Etanol	22,49	-	22,53	-	22,5	-	22,49	-
Agua purificada	7,50	-	7,55	-	7,52	-	7,56	-
Total	50,04	100,00	53,58	100,00	49,98	100,01	50,07	100,00
Peso por área [g/m²]	26,8		26,0		20,5		22,9	
pH	3,75		5,01		4,46		3,62	
Tamaño de corte de troquel [cm²]	0,522							

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

5 Para los Ejemplos 3a, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron Etanol, Eucaliptol, Mentol, salicilato de metilo, Menta Piperita Fresca Novamint, Kolliphor RH 40, FD&C Rojo nº 40, Sucralosa y Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. La polivinilpirrolidona se agregó bajo agitación para obtener una solución transparente, de color rojo, después de aproximadamente 2,5 horas de agitación.

10 Para los Ejemplos 3b a 3h, se utilizó la misma composición de recubrimiento para la capa que contiene agomelatina, la cual se preparó como sigue: un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron Etanol, Mentol, Eucaliptol, salicilato de metilo, Kolliphor RH 40, FD&C Rojo nº 40, Sucralosa y Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. Se obtuvo una solución transparente. Se agregó polivinilpirrolidona, y después de agitar durante la noche, la Menta Piperita Fresca Novamint se agregó gota a gota bajo agitación para obtener una solución transparente de color rojo.

15 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

20 Para el Ejemplo 3c, un vaso de precipitado se cargó con etilcelulosa. Se agregó etanol y la mezcla se agitó después. Se agregó aceite de ricino bajo agitación para obtener una mezcla ligeramente opaca.

25 Para los Ejemplos 3e a 3h, un vaso de precipitado se cargó con etanol. Se agregaron agua purificada y Kollidon y la mezcla se agitó después para obtener una solución. Se agregaron bajo agitación Eudragit y Glicerol para obtener una mezcla transparente. Para los Ejemplos 3f y 3g se agregó solución de hidróxido de sodio para resultar en un pH como se indica en la tabla 3.2 anterior.

30 La segunda composición de recubrimiento resultante de los Ejemplos 3c y 3e a 3h se recubrió sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 20 min a 70 °C (Ej. 3c) y durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 35 °C y 2 min a 80 °C (Ej. 3e a 3h), respectivamente. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 12,3 g/m<sup>2</sup> (Ej. 3c), 26,8 g/m<sup>2</sup> (Ej. 3e), 26,0 g/m<sup>2</sup> (Ej. 3f), 20,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 3g) y 22,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 3h), respectivamente. Para el Ejemplo 3d, se utilizó una película de poli(tereftalato de etileno) comercialmente disponible con 15 µm de grosor como una capa de respaldo.

35 Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

40 La primera composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 3a y 3b se recubrió sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, la cual puede funcionar como revestimiento de liberación) y se seca durante aprox. 15 min a temperatura ambiente y durante 5 min a 70 °C (Ej. 3a) o durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 3b), respectivamente. Para los Ejemplos 3a y 3b, la película seca es la estructura final de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

45 Las primeras composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina resultantes de los Ejemplos 3c y 3e a 3h se recubrieron sobre la parte superior de la capa de respaldo seca y se secaron durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 3c y 3e a 3h).

50 El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 55,4 g/m<sup>2</sup> (Ej. 3a) y 50,0 g/m<sup>2</sup> (3b, 3c y 3e a 3h), respectivamente. El proceso de recubrimiento de 3d fue idéntico al de los Ejemplos 3b, 3c y 3e a 3h, excepto que la composición de recubrimiento se recubrió sobre una película de poli(tereftalato de etileno) de 15 µm de grosor, dando, por lo tanto, un sistema terapéutico transmucosal con una capa de respaldo (de una película de poli(tereftalato de etileno)).

55 Preparación del sistema terapéutico transmucosal

Los sistemas terapéuticos transmucosales de los Ejemplos 3b, 3c y 3e a 3h se prepararon laminando las capas de respaldo a las capas que contienen agomelatina. El revestimiento de liberación se eliminó antes de la laminación.

60 Las etapas adicionales (p. ej., dispositivos individuales de troquelado) se realizaron como en el Ejemplo 1.

Medición de la tasa de permeación de la mucosa

65 La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 3a a 3h se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con las directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo



(mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar la mucosa a un grosor de 400  $\mu\text{m}$ , con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Los cortes de troquel con un área de 0,522  $\text{cm}^2$  se troquelaron a partir de los sistemas terapéuticos transmucosales, se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en la cara superior en saliva artificial (estando la cara inferior en contacto con el medio receptor, y siendo compartimentada la cara superior a un área de mucosa de 1,145  $\text{cm}^2$ ). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en las Tablas 3.3 y 3.4 y las Figuras 3a y 3b.

10 Tabla 3.3

Tasa de permeación de la mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3a (n = 3)		Ej. 3b (n = 3)		Ej. 3c (n = 3)		Ej. 3d (n = 3)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	23,19	5,57	55,30	46,92	17,07	6,03	5,44	3,18
1	91,36	7,68	131,57	84,76	63,94	8,91	29,20	12,09
2	105,02	3,93	115,97	51,31	75,98	11,34	45,16	9,80
4	64,60	0,46	45,71	15,35	59,38	0,99	37,46	2,22
6	34,53	1,21	32,42	6,60	37,75	1,01	35,10	3,86
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en otros Ejemplos, en base al método-n								

Tabla 3.4

Tasa de permeación de la mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3e (n = 3)		Ej. 3f (n = 3)		Ej. 3g (n = 3)		Ej. 3h (n = 3)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	24,26	1,05	12,66	7,08	11,06	3,42	17,28	7,68
1	61,51	2,48	41,72	12,24	35,91	4,34	47,51	11,58
2	63,17	1,45	50,58	6,03	44,57	3,58	53,13	7,70
4	58,15	2,65	52,93	3,42	46,19	2,17	50,98	4,52
6	43,26	3,14	45,01	0,75	37,46	2,54	45,56	2,35
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en otros Ejemplos, en base al método-n								

15

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 6 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 6 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 3.5 y en la Figura 3c.

20

Tabla 3.5

Utilización de agomelatina después de 6 horas [%]							
Ej. 3a (n = 3)	Ej. 3b (n = 3)	Ej. 3c (n = 3)	Ej. 3d (n = 3)	Ej. 3e (n = 3)	Ej. 3f (n = 3)	Ej. 3g (n = 3)	Ej. 3h (n = 3)
65,4	68,9	62,3	41,6	61,9	54,8	47,2	55,8

Los experimentos *in vitro* muestran una buena tasa de permeación de la mucosa y una buena utilización.

Ejemplos 4A-4F

Composición de recubrimiento

5

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4a a 4f se resumen en la Tablas 4.1 y 4.2 que figuran abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como se indica también en la Tablas 4.1 y 4.2.

10 Tabla 4.1

Capa que contiene agomelatina						
Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 4a		Ej. 4b		Ej. 4c	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	3,50	9,96	0,50	9,94	1,00	9,99
Eucaliptol	0,18	0,50	0,03	0,60	0,06	0,56
Mentol	0,35	1,00	0,05	1,01	0,10	1,01
Salicilato de metilo	0,19	0,53	0,03	0,58	0,06	0,58
Menta Piperita Fresca Novamint	1,28	3,64	0,18	3,58	0,35	3,46
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,72	2,06	0,09	1,89	0,20	1,98
FD&C Rojo nº 40	0,04	0,10	0,004	0,08	0,01	0,10
Sucralosa	0,18	0,50	0,03	0,51	0,05	0,50
Polivinil-pirrolidona (Povidona K90)	28,00	79,69	-	-	-	-
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,71	2,02	0,12	2,43	0,20	2,02
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,00	79,39	-	-
Soluplus	-	-	-	-	6,99	69,81
Miglyol 812	-	-	-	-	1,00	9,99
Etanol	150,50	-	21,51	-	15,00	-
Total	185,65	100,00	26,54	100,01	25,02	100,00
Peso por área [g/m²]	50,0		48,6		58,5	
Contenido de agomelatina [µg/cm²]	497,6		482,6		584,0	
Tamaño de corte de troquel [cm²]	0,522					

Tabla 4.2

Capa que contiene agomelatina		
Agente (Nombre Comercial)	Ejemplos 4d, 4e y 4f	
	Amt [g]	Sólidos [%]

# ES 2 986 170 T3

Agomelatina	0,50	9,98			
Eucaliptol	0,02	0,49			
Mentol	0,05	1,00			
Salicilato de metilo	0,03	0,57			
Menta Piperita Fresca Novamint	0,17	3,45			
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,10	2,07			
FD&C Rojo nº 40	0,01	0,11			
Sucralosa	0,03	0,51			
Polivinil-pirrolidona (Povidona K90)	3,99	79,63			
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,11	2,19			
Etanol	15,01	-			
Total	20,02	100,00			
Peso por área [g/m²]	115,4				
Contenido de agomelatina µg/cm²]	1150,8				
Corte de troquel	Ej. 4d	Ejemplos 4e y 4f			
Tamaño de corte de troquel [cm²]	0,522	0,28			
Kollidon VA 64		10,63	42,55		
Eudragit L100-55		10,60	42,42		
Glicerol (99,5% contenido de sólido)		3,76	14,97		
FD&C azul Nº 1		0,01	0,06		
Etanol		28,11	-		
Agua purificada		9,44	-		
Total		62,55	100,00		
Peso por área [g/m²]		47,4			
Tamaño de corte de troquel [cm²]		1,1			
Capa adhesiva					
Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 4d	Ej. 4e		Ej. 4f	
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]

Hidroxietilcelulosa		3,70	73,86	-	-
Hidroxipropilcelulosa		-	-	4,01	80,00
Mentol		0,20	4,00	0,20	4,00
Aceite de ricino		1,00	19,95	0,80	16,01
Polisorbato 80 (Tween 80)		0,11	2,19	-	-
Etanol		21,25	-	20,01	
Agua purificada		7,14	-	-	-
Total		33,40	100,00	25,02	100,01
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]		25,2		23,5	

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

5 Para el Ejemplo 4a, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron Etanol, Mentol, Eucaliptol, salicilato de metilo, Kolliphor RH 49, FD&C Rojo nº 40, Sucralosa y Polisorbato 80, y la mezcla se agitó después. La polivinilpirrolidona y Menta Piperita Fresca Novamint se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

10 Para el Ejemplo 4b, un vaso de precipitado se cargó con Etanol. Se agregaron Eucaliptol, Mentol, salicilato de metilo, Kolliphor RH 49, FD&C Rojo nº 40, Sucralosa y Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. La hidroxipropilcelulosa, Menta Piperita Fresca Novamint y agomelatina se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

15 Para el Ejemplo 4c, un vaso de precipitado se cargó con Etanol. Se agregaron Eucaliptol, Mentol, salicilato de metilo, Menta Piperita Fresca Novamint, Kolliphor RH 49, FD&C Rojo nº 40, Sucralosa y Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. Soluplus, Miglyol 812 y agomelatina se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla con una baja viscosidad.

20 Para los Ejemplos 4d, 4e, y 4f, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron Etanol, Eucaliptol, Mentol, salicilato de metilo, Menta Piperita Fresca Novamint, Kolliphor RH 49, FD&C Rojo nº 40, Sucralosa y Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. La polivinilpirrolidona se agregó bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

25 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

Para los Ejemplos 4e y 4f, un vaso de precipitado se cargó con etanol. Se agregaron agua purificada y FD&C azul N° 1 y la mezcla se agitó después. Kollidon, Eudragit y Glicerol se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla.

30 La segunda composición de recubrimiento resultante de los Ejemplos 4e y 4f se recubrió sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, la cual puede funcionar como revestimiento de liberación)) y se secó durante por aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 35 °C y 2 min a 80 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 47,4 g/m<sup>2</sup>.

35 Preparación de la composición adhesiva

Para el Ejemplo 4e, un vaso de precipitado se cargó con etanol. Se agregaron agua purificada y mentol y la mezcla se agitó después. Hidroxietilcelulosa, Aceite de ricino y Polisorbato 80 se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla opaca.

40 Para el Ejemplo 4f, un vaso de precipitado se cargó con etanol. Se agregó mentol y la mezcla se agitó después. Hidroxipropilcelulosa y Aceite de ricino se agregaron bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

La composición adhesiva resultante de los Ejemplos 4e y 4f se recubrió sobre la parte superior de la capa de

respaldo anterior y se secó durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 25,2 g/m<sup>2</sup> (Ej. 4e) y 23,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 4f), respectivamente. Cortes de troquel con un tamaño de 1,1 cm<sup>2</sup> se troquelaron a partir de la capa de respaldo adhesiva.

#### 5 Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 4a a 4f se recubrió sobre una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, la cual puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 4a a 4c) y aprox. 5 min a temperatura ambiente, 15 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 4d a 4f), respectivamente. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 49,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 4a), 48,6 g/m<sup>2</sup> (Ej. 4b), 58,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 4c) y 115,4 g/m<sup>2</sup> (Ej. 4d, Ej. 4e, y Ej. 4f), respectivamente.

Para los Ejemplos 4a a 4d, la película seca es la estructura final de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 4e y 4f, los cortes de troquel con un tamaño de 0,28 cm<sup>2</sup> se troquelaron a partir de la película seca y se laminaron con los cortes de troquel descritos anteriormente de la capa de respaldo adhesiva de una manera que la capa de respaldo se extiende uniformemente a todas las caras de la capa que contiene agomelatina, proporcionando una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

#### 20 Preparación del sistema terapéutico transmucosal

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la tasa de permeación de la mucosa

La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosas correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4a a 4e se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con las directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar la mucosa a un grosor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Los cortes de troquel con un área de 0,522 cm<sup>2</sup>, troquelados a partir de los sistemas terapéuticos transmucosales de los Ejemplos 4a a 4d, así como las estructuras de capas mucoadhesivas que contienen agomelatina descritas anteriormente de los Ejemplos 4e y 4f se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en la cara superior en saliva artificial (la cara inferior está en contacto con el medio receptor y la cara superior está compartimentada a un área de mucosa de 1,145 cm<sup>2</sup>). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 4.3 y Figura 4a.

Tabla 4.3

40

Tasa de permeación de la mucosa con SD [µg/(cm <sup>2</sup> h)]												
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4a (n = 3)		Ej. 4b (n = 3)		Ej. 4c (n = 3)		Ej. 4d (n = 3)		Ej. 4e (n = 3)		Ej. 4f (n = 3)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	59,41	34,53	30,02	19,57	13,61	3,06	69,09	17,66	31,79	9,93	74,49	30,52
1	134,26	30,32	84,56	29,46	39,64	5,78	177,76	24,57	72,03	13,17	121,30	31,96
2	117,90	11,26	93,72	16,24	48,10	4,40	207,27	14,61	75,41	8,86	101,78	22,07
4	60,05	3,29	65,82	1,90	43,23	2,98	145,18	6,82	63,91	4,45	70,31	8,51
6	26,01	5,60	37,78	4,21	36,91	1,35	81,17	2,38	58,47	2,78	60,94	3,18
*: La desviación estándar en este ejemplo fue, como en todos los otros Ejemplos, calculado en base al método n.												

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 6 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 6 horas y el contenido de agomelatina inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 4.4 y en la Figura 4b.

Tabla 4.4

Utilización de agomelatina después de 6 horas [%]					
Ejemplo 4a (n = 3)	Ejemplo 4b (n = 3)	Ejemplo 4c (n = 3)	Ejemplo 4d (n = 3)	Ejemplo 4e (n = 3)	Ejemplo 4f (n = 3)
77,75	74,22	40,24	68,07	32,33	40,16

Los experimentos *in vitro* muestran una buena tasa de permeación de la mucosa y una utilización satisfactoria. En particular, la permeación de la mucosa es sorprendentemente alta en comparación con la misma formulación equipada con una capa de respaldo (Ejemplo 4d en comparación con los Ejemplos 4e y 4f). También se muestra que la hidroxipropilcelulosa tiene un comportamiento similar a la polivinilpirrolidona (véanse los Ejemplos 4a y 4b), la cual es incluso mejor que los sistemas equipados con capa de respaldo, los cuales tienen más del doble del contenido de agente activo (Ejemplos 4a y 4b frente a 4e y 4f).

Ejemplos 5A-5D

Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4b y 5a a 5d se resumen en la Tabla 4.1 anterior y Tabla 5.1 que figura abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indican en las Tablas 4.1 y 5.1.

Las formulaciones 5c y 5d son ejemplos comparativos.

Tabla 5.1

Capa que contiene agomelatina								
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 5a		Ej. 5b		Ej. 5c		Ej. 5d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,75	5,02	0,76	5,04	2,40	20,01	0,50	9,98
Hidroxipropil celulosa	12,43	82,86	12,44	82,83	-	-	-	-
Poli (alcohol vinílico), solución acuosa al 30,4%	-	-	-	-	31,58	79,99	-	-
(Sabor vainilla	0,16	1,06	0,15	1,07	-	-	-	-
Sucralosa	0,08	0,52	0,08	0,52	-	-	0,03	0,51
Sacarina Na	0,08	0,50	0,07	0,50	-	-	-	-
Ácido oleico	1,49	9,94	1,49	9,95	-	-	-	-
Amarillo #5 de FD&C	0,02	0,10	0,02	0,10	-	-	-	-
Etanol	48,83	-	48,84	-	-	-	15,01	-
Total	63,84	100,00	63,86	100,1	33,98	100,00	20,02	100,00
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]	96,5		96,1		82,9		115,35	
Contenido de agomelatina [µg/cm <sup>2</sup> ]	484,1		484,6		1658,8		1150,8	
Tamaño de corte de troquel [cm <sup>2</sup> ]	0,8		0,8		0,28		0,28	

Capa de respaldo							
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 5a	Ej. 5b		Ej. 5c		Ej. 5d	
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Hidroxipropil celulosa		34,96	99,90	34,95	99,90	-	-
Kollidon VA 64		-	-	-	-	10,63	42,53
Eudragit L100-55		-	-	-	-	10,60	42,41
Glicerol (99,5% contenido de sólidos)		-	-	-	-	3,77	15,00
FD&C Azul N° 1		-	-	-	-	0,01	0,05
FD&C Rojo N° 40		0,04	0,10	0,04	0,10	-	-
Etanol		-	-	114,05	-	28,11	-
Agua purificada		113,93	-	--	-	9,43	-
Total		148,93	100,00	149,04	100,00	62,55	99,99
Peso por área [g/m²]		105,1 (peso por área objetivo)		99,6		78,3	
Tamaño de troquelado [cm²]		0,8		0,8		0,8	
Capa adhesiva							
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 5a	Ej. 5b	Ej. 5c	Ej. 5d			
				Amt [g]	Sólidos [%]		
Hidroxietil celulosa				14,80	73,92		
Metanol				0,80	4,00		
Aceite de ricino				4,00	19,98		
Polisorbato 80 (Tween 80)				0,42	2,10		
Etanol				85,00	-		
Agua purificada				28,34	-		
Total						133,36	100,00
Peso por área [g/m²]				95,6			

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

- 5 Para los Ejemplos 5a y 5b, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron el Sabor vainilla, etanol, sucralosa, sacarina Na, ácido oleico, FD&C Amarillo n° 5 e hidroxipropil celulosa y la mezcla se agitó

después para obtener una mezcla transparente.

Para el Ejemplo 5c, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregó poli(alcohol vinílico) y la mezcla se agitó para obtener una mezcla blanca.

5

Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

Para los Ejemplos 5b y 5c, un vaso de precipitado se cargó con agua purificada o etanol, respectivamente. Se agregaron FD&C Rojo N° 40 e hidroxipropil celulosa bajo agitación para obtener una mezcla opaca.

10

Para el Ejemplo 5d, un vaso de precipitado se cargó con etanol. Se agregaron Agua purificada y FD&C Azul N° 1 y la mezcla se agitó después. Se agregaron Kollidon, Eudragit y Glicerol bajo agitación para obtener una mezcla.

15

La segunda composición de recubrimiento resultante de los Ejemplos 5b, 5c y 5d se recubrió en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 15 min a 40 °C y 15 min a 70 °C (Ej. 5b) y durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C (Ej. 5c) y durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 35 °C y 2 min a 80 °C (Ej. 5d), respectivamente. El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 105,1 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5b), 99,6 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5c) y 78,3 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5d), respectivamente. Para el Ejemplo 5c, troqueles con un tamaño de 0,8 cm<sup>2</sup> se troquelaron de la capa de respaldo seca.

20

Preparación de la composición adhesiva

25

Para el Ejemplo 5d, un vaso de precipitado se cargó con etanol. Se agregaron Agua purificada y metanol y la mezcla se agitó después. Se agregaron hidroxietil celulosa, Aceite de ricino y Polisorbato 80 bajo agitación para obtener una mezcla homogénea.

30

La composición adhesiva resultante del Ejemplo 5d se recubrió en la parte superior de la capa de respaldo anterior, y se secó durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 95,6 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5d).

Troqueles con un tamaño de 0,8 cm<sup>2</sup> se troquelaron de la capa adhesiva de respaldo.

35

Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 5a, 5c y 5d se recubrió en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C (Ej. 5a) y 5 min a 70 °C (Ej. 5c), y durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 15 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 5d), respectivamente. Para el Ejemplo 5a, la película seca es la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 5c y 5d, troqueles con un tamaño de 0,28 cm<sup>2</sup> se troquelaron de la película seca y se laminaron con los troqueles descritos anteriormente de la capa de respaldo o de la capa de respaldo adhesiva de una manera que la capa de respaldo se extienda uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

40

45

La primera composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante del Ejemplo 5b se recubrió en la parte superior de la capa de respaldo seca y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C.

50

El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 95,7 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5a), 95,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5b), 82,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 5c) y 115,4 g/m<sup>2</sup> (5d), respectivamente.

55

Preparación del sistema terapéutico transmucosal

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la tasa de permeación de la mucosa

60

La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondiente de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b así como 5a a 5d se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con la Directriz de la OECD (adoptada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar mucosa a un grosor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Troqueles con un área de 0,28 cm<sup>2</sup> (Ejemplo 4b) y 0,8 cm<sup>2</sup> (Ejemplos 5a y 5b), troquelados de los sistemas terapéuticos

65



transmucosales, así como las estructuras de capa mucoadhesiva descritas anteriormente que contiene agomelatina de los Ejemplos 5c y 5d se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en el lado superior en saliva artificial (estando el lado inferior en contacto con el medio receptor, y el lado superior está compartimentado a un área de mucosa de 1,145 cm<sup>2</sup>). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.2 y la Figura 5a.

Tabla 5.2

Tasa de permeación de mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 5a (n = 6)		Ej. 5b (n = 6)		Ej. 5c (n = 6)		Ej. 5d (n = 6)		Ej. 4b (n = 6)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	1,24	0,75	1,99	1,14	5,57	3,60	14,07	7,15	7,16	3,22
1	17,60	4,93	9,30	4,34	30,32	11,46	46,82	12,84	20,71	9,10
2	14,90	4,27	15,97	5,43	56,44	12,31	49,92	6,60	85,08	13,62
4	20,49	4,18	19,03	4,24	68,05	7,98	36,13	8,51	89,33	6,76
6	20,45	2,94	19,67	2,96	69,60	7,40	30,10	1,68	69,51	3,10
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método n.										

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 6 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 8 horas y el contenido de agomelatina inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 5.3 y en la Figura 5b.

Tabla 5.3

Utilización de agomelatina después de 6 horas [%]				
Ejemplo 5a (n = 6)	Ejemplo 5b (n = 6)	Ejemplo 5c (n = 6)	Ejemplo 5d (n = 6)	Ejemplo 4b (n = 6)
21,94	20,49	21,08	18,51	36,23

Los experimentos *in vitro* muestran una buena tasa de permeación de mucosa y una utilización satisfactoria. Si bien todas las formulaciones muestran buen comportamiento de permeación, comparando el Ejemplo 4b (área de liberación 0,28 cm<sup>2</sup>, área de la mucosa 1,145 cm<sup>2</sup>) con los Ejemplos 5a y 5b (área de liberación 0,8 cm<sup>2</sup>, área de la mucosa 1,145 cm<sup>2</sup>) demostró el papel importante del área total de la mucosa disponible para la permeación en sistemas abiertos.

Ejemplos 6A-6D

Composición de recubrimiento

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

Tabla 6.1

Ingrediente comercial)	(Nombre	Ej. 6a		Ej. 6b		Ej. 6c		Ej. 6d	
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina		0,30	5,00	0,30	5,00	0,30	5,00	0,75	5,00

Hidroxipropil celulosa	5,58	92,98	5,28	87,94	4,98	83,00	-	-
Povidona K90	-	-	-	-	-	-	12,30	82,02
Sabor vainilla	0,06	1,03	0,06	1,00	0,06	0,99	0,15	1,01
Sucralosa	0,03	0,50	0,03	0,50	0,03	0,50	0,08	0,50
Sacarina Na	0,03	0,49	0,03	0,50	0,03	0,50	0,08	0,50
Ácido oleico	-	-	0,30	5,07	0,60	10,01	1,49	9,96
Dióxido de titanio	-	-	-	-	-	-	0,15	1,00
Etanol	19,53	-	19,52	-	19,55	-	48,73	-
Total	25,53	100,00	25,52	100,01	25,55	100,00	63,73	99,99
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]	93,8		93,6		94,3		98,3	
Contenido de agomelatina [µg/cm <sup>2</sup> ]	468,7		467,8		471,6		491,9	

#### Preparación de la composición de recubrimiento

- 5 Para los Ejemplos 6a a 6c, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron Sabor vainilla, etanol, sucralosa, sacarina Na y ácido oleico (Ej. 6b y 6c) y la mezcla se agitó después. Se agregó hidroxipropil celulosa bajo agitación para obtener una solución transparente.

- 10 Para el Ejemplo 6d, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron sabor vainilla, etanol, sucralosa, sacarina Na y ácido oleico y la mezcla se agitó después. Se agregaron dióxido de titanio e hidroxipropil celulosa bajo agitación para obtener una mezcla blanca.

#### Recubrimiento de la composición de recubrimiento

- 15 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 6a a 6d se recubrió en una película de poliéster (una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 93,8 /m<sup>2</sup> (Ej. 6a), 93,6 g/m<sup>2</sup> (Ej. 6b), 94,3 g/m<sup>2</sup> (Ej. 6c) y 98,3 g/m<sup>2</sup> (Ej. 6d), respectivamente. La película seca no se laminó adicionalmente con una capa de respaldo adicional y es, por lo tanto, la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

#### Preparación del sistema terapéutico transmucosal

Véase el Ejemplo 1.

- 25 Medición de la tasa de permeación de la mucosa

- 30 La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 6a a 6d se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con la Directriz de la OECD (adoptada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar mucosa a un grosor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Troqueles con un área de 0,524 cm<sup>2</sup> se troquelaron de los sistemas terapéuticos transmucosales, se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en el lado superior en saliva artificial (estando el lado inferior en contacto con el medio receptor, y el lado superior está compartimentado a un área de mucosa de 1,145 cm<sup>2</sup>). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 6.2 y la Figura 6a.

Tabla 6.2

40

Tasa de permeación de la mucosa con SD [µg/(cm <sup>2</sup> h)]				
Tiempo	Ej. 6a (n = 6)	Ej. 6b (n = 6)	Ej. 6c (n = 6)	Ej. 6d (n = 6)

transcurrido [h]	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	2,34	1,22	6,16	4,92	1,88	2,35	3,27	3,21
1	14,91	6,13	24,09	17,10	10,77	8,14	16,79	12,48
2	26,24	6,81	32,84	17,62	21,03	9,25	29,21	15,73
4	30,66	4,94	33,06	11,81	27,05	6,87	33,32	11,57
6	27,76	2,85	28,18	6,61	25,96	4,24	28,41	6,74
*: La desviación estándar en este ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método n.								

#### Utilización de agomelatina

- La utilización de agomelatina a las 6 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 6 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 6.3 y en la Figura 6b.

Tabla 6.3

Utilización de agomelatina después de 6 horas [%]			
Ejemplo 6a (n = 6)	Ejemplo 6b (n = 6)	Ejemplo 6c (n = 6)	Ejemplo 6d (n = 6)
32,37	36,43	28,28	33,08

- Los experimentos in vitro muestran una buena relación de permeación de mucosa y una utilización satisfactoria. Estos Ejemplos demuestran que el comportamiento de permeación satisfactorio se puede obtener incluso a una concentración de agomelatina baja, y que el comportamiento de hidroxipropil celulosa es equiparable al de polivinilpirrolidona. También se demuestra que una cierta cantidad de un ácido graso también parece incrementar la tasa de permeación (véase el Ejemplo 6b en comparación con los Ejemplos 6a y 6c).

#### Ejemplos 7A-7G

#### Composición de recubrimiento

- Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4b y 6b a 6d se resumen en Tablas 4.1 y 6.1 anteriores. Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 7a a 7g se resumen en las Tablas 7.1 y 7.2 que figuran más abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en estas Tablas. Las composiciones 7d y 7e son ejemplos comparativos.

Tabla 7.1

Capa que contiene agomelatina								
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 7a		Ej. 7b		Ej. 7c		Ej. 7d	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	2,01	19,97	2,00	19,95	2,01	19,96	2,40	20,01
Hidroxipropil celulosa	-	-	8,01	80,05	-	-	-	-
Poli (alcohol vinílico)	-	-	-	-	-	-	31,58	79,99
Povidona K90	4,00	39,99	-	-	8,04	80,04	-	-
Povidona K30	4,01	40,05	-	-	-	-	-	-
Etanol	32,57	-	32,56	-	32,56	-	-	-

# ES 2 986 170 T3

Total	42,59	100,01	42,57	100,00	42,61	100,0	33,98	100,00
Peso por área [g/m²]	104,4		103,2		100,7		82,9	
Contenido de agomelatina [µg/cm²]	2084,3		2058,6		2009,7		1658,8	
Tamaño de troquelado [cm²]	0,28							
Capa de respaldo								
Ingrediente comercial) (Nombre	Ej. 7a a 7d							
	Amt [g]				Sólidos [%]			
Kollidon VA 64	11,69				38,95			
Eudragit L100-55	11,69				38,96			
Sucralosa	0,15				0,50			
Sacarina Na	0,15				0,50			
Ácido oleico	3,01				10,04			
FD&C Rojo N° 40	0,02				0,05			
Sabor vainilla	0,30				1,00			
Polietilenglicol 400	3,00				10,01			
Etanol	36,33				-			
Agua purificada	9,02				-			
Total	75,36				100,01			
Peso por área [g/m²]	98,9							
Tamaño de troquelado [cm²]	0,8							

Tabla 7.2

Capa que contiene agomelatina						
Agente (Nombre comercial)	Ej. 7e		Ej. 7f		Ej. 7g	
	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,80	5,00	0,75	5,02	0,50	9,98
Eucaliptol	-	-	-	-	0,02	0,49
Mentol	-	-	-	-	0,05	1,00
Salicilato de metilo	-	-	-	-	0,03	0,57
Menta Piperita Fresca Novamint	-	-	-	-	0,17	3,45
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	-	-	-	-	0,10	2,07
FD&C Rojo n°40	-	-	-	-	0,01	0,11
Polisorbato 80 (Tween 80)	-	-	-	-	0,11	2,19

## ES 2 986 170 T3

Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	-	-	-	-	3,99	79,63
Hidroxipropil celulosa	-	-	12,43	82,86	-	-
Poli (alcohol vinílico)	13,28	82,95	-	-	-	-
Sabor vainilla	0,16	1,00	0,16	1,06	-	-
Sucralosa	0,08	0,50	0,08	0,52	0,03	0,51
Sacarina Na	0,08	0,51	0,08	0,50	-	-
Ácido oleico	1,61	10,04	1,49	9,94	-	-
FD&C Amarillo N° 5	-	-	0,02	0,10	-	-
Etanol	-	-	48,83	-	15,01	-
Agua purificada	38,07	-	-	-	-	-
Total	54,08	100,00	63,84	100,00	20,02	100,00
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]	98,4		95,7		115,4	
Contenido de agomelatina [µg/cm <sup>2</sup> ]	492,4		480,1		1150,8	
Tamaño de troquelado [cm <sup>2</sup> ]	0,28					
Capa de respaldo						
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 7e y 7f			Ej. 7g		
	Amt [g]		Sólidos [%]	Amt [g]		Sólidos [%]
Kollidon VA 64	11,69		38,94	11,69		38,95
Eudragit L100-55	11,69		38,94	11,69		38,96
Sucralosa	0,15		0,50	0,15		0,50
Sacarina Na	0,15		0,50	0,15		0,50
Ácido oleico	3,01		10,01	3,01		10,04
FD&C Rojo N° 40	0,02		0,05	0,02		0,05
Sabor vainilla	0,30		1,00	0,30		1,00
Polietilenglicol 400	-		-	3,00		10,01
Glicerol	3,02		10,07	-		-
Etanol	36,00		-	36,33		-
Agua purificada	8,99		-	9,02		-
Total	75,02		100,01	75,36		100,01
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]	81,2				98,9	
Tamaño	0,8					

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

La primera composición de recubrimiento para el Ejemplo 7g se preparó en analogía a la del Ejemplo 4b.

Para los Ejemplos 7a a 7c, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregó etanol y la mezcla se agitó después. Se agregaron Povidona K90 y Povidona K30 (Ej. 7a), hidroxipropil celulosa (Ej. 7b) y Povidona K90 (Ej. 7c), respectivamente, bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

- 5 Para el Ejemplo 7d, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregó poli(alcohol vinílico) y la mezcla se agitó para obtener una mezcla blanca.

- 10 Para el Ejemplo 7e, un vaso de precipitado se cargó con poli(alcohol vinílico). Se agregó agua purificada y la mezcla se agitó después y se calentó a 95 °C. Se agregaron Sabor vainilla, Sucralosa, Sacarina Na, ácido oleico y agomelatina bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

- 15 Para el Ejemplo 7f, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron etanol, Sabor vainilla, Sucralosa, sacarina Na, ácido oleico y FD&C Amarillo N° 5 y la mezcla se agitó después. Se agregó hidroxipropil celulosa bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

- 20 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 7a a 7f se recubrió en una película de poliéster (una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C (Ej. 7a a 7c y 7f) y 5 min a 70 °C (Ej. 7d) y 15 min a 70 °C (Ej. 7e), respectivamente. El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 104,4 g/m<sup>2</sup> (Ej. 7a), 103,2 g/m<sup>2</sup> (Ej. 7b), 100,7 g/m<sup>2</sup> (Ej. 7c), 82,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 7d), 98,4 g/m<sup>2</sup> (Ej. 7e) y 95,7 g/m<sup>2</sup> (Ej. 7f).

- 25 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante del Ejemplo 7g se recubrió en una película de poliéster (una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 15 min a 50 °C y 2 min a 90 °C. El grosor de recubrimiento dio un peso por área of 115,4 g/m<sup>2</sup>.

- 30 Troqueles con un tamaño de 0,28 cm<sup>2</sup> se perforaron de la capa seca que contiene agomelatina.

Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

- 35 Para los Ejemplos 7a a 7d y 7g (misma capa de respaldo) así como para los Ejemplos 7e y 7f (misma capa de respaldo), un vaso de precipitado se cargó con Sabor vainilla. Se agregaron Sucralosa, Sacarina, ácido oleico, etanol, agua purificada, FD&C rojo y polietilenglicol (Ejemplos 7a a 7d y 7g) y glicerol (Ejemplos 7e y 7f), respectivamente, y la mezcla se agitó después. Se agregaron Kollidon y Eudragit bajo agitación para obtener una solución transparente.

- 40 La segunda composición de recubrimiento resultante se recubrió en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 5 min a 70 °C. El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 92,2 g/m<sup>2</sup> (7a a 7d y 7g) y 81,2 g/m<sup>2</sup> (Ejemplos 7e y 7f), respectivamente.

- 45 Troqueles con un tamaño de 0,8 cm<sup>2</sup> se troquelaron de las capas de respaldo secas.

Preparación del sistema terapéutico transmucosal

- 50 Para los Ejemplos 7a a 7d y 7g, los troqueles de las capas que contienen agomelatina se fijaron a los troqueles de la capa de respaldo respectiva utilizando pequeñas cantidades de una solución de PVP90 etanólica al 23,5% en una manera que la capa de respaldo se extiende uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina y después se laminó, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 7e y 7f, la película seca se laminó con la respectiva capa de respaldo, también de modo que la capa de respaldo se extiende uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

Las etapas adicionales (p. ej., troquelando los dispositivos individuales) se realizaron como en el Ejemplo 1.

- 60 Medición de la tasa de permeación de la mucosa

- 65 La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b, 6b a 6d, y 7a a 7g se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con la Directriz de la OECD (adoptada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar mucosa a un grosor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Las estructuras

- de capas mucoadhesivas descritas anteriormente que contienen agomelatina se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en el lado superior en saliva artificial (estando el lado inferior en contacto con medio receptor, y el lado superior está compartimentado a un área de mucosa de 1,145 cm<sup>2</sup>). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en las Tablas 7,3 y 7,4 y las Figuras 7a y 7b.

Tabla 7.3

Tasa de permeación de la mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]												
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4b (n = 6)		Ej. 6b (n = 6)		Ej. 6c (n = 6)		Ej. 6d (n = 6)		Ej. 7a (n = 6)		Ej. 7b (n = 6)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	17,52	7,95	2,66	1,69	2,16	1,23	4,29	2,55	37,84	6,30	13,05	6,60
1	66,80	19,43	17,85	5,78	15,61	4,97	22,04	9,08	112,72	17,02	60,97	17,93
2	98,31	15,99	32,07	5,85	29,75	5,41	38,58	9,58	108,59	11,05	83,27	13,18
4	96,28	7,74	36,73	3,47	34,46	3,47	41,83	6,33	81,67	8,66	83,50	8,65
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método n.												

10

Tabla 7.4

Tasa de permeación de la mucosa con SD [µg/(cm² h)]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 7c (n = 6)		Ej. 7d (n = 6)		Ej. 7e (n = 6)		Ej. 7f (n = 6)		Ej. 7g (n = 6)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	15,58	9,67	16,63	4,76	6,24	3,44	6,94	2,36	24,26	17,96
1	76,59	19,77	72,08	12,71	24,50	6,81	29,75	5,17	68,59	35,26
2	92,23	9,38	92,10	9,37	32,00	5,22	34,75	4,81	65,89	24,94
4	72,90	5,05	79,94	5,17	33,57	6,55	32,13	2,76	46,31	14,00
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método n.										

Utilización de agomelatina

15

La utilización de agomelatina a las 4 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 4 horas y el contenido de agomelatina inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 7.5 y en la Figura 7c.

Tabla 7.5

20

Utilización de agomelatina después de 4 horas [%]										
Ej. 4b (n = 6)	Ej. 6b (n = 6)	Ej. 6c (n = 6)	Ej. 6d (n = 6)	Ej. 7a (n = 6)	Ej. 7b (n = 6)	Ej. 7c (n = 6)	Ej. 7d (n = 6)	Ej. 7e (n = 6)	Ej. 7f (n = 6)	Ej. 7g (n = 6)
28,93	24,75	22,81	27,53	16,66	13,96	14,14	17,86	23,26	24,44	17,62

Los experimentos *in vitro* demuestran una buena tasa de permeación de la mucosa y una utilización satisfactoria. Estos Ejemplos demuestran que un comportamiento de permeación satisfactorio se puede obtener incluso a una concentración de agomelatina baja, y que el comportamiento de hidroxipropil celulosa y poli(alcohol vinílico) es equiparable al de la polivinilpirrolidona (véanse los Ejemplos 7b, 7c y 7d).

25

Ejemplos 8A-8C

Composición de recubrimiento

5

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4b, 8a y 8b se resumen en las Tablas 4.1 anterior y 8.1 de abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indican en las Tablas 4.1 y 8.1.

10 Tabla 8.1

Capa que contiene agomelatina					
Agente (Nombre comercial)	Ejemplos 8a, 8b y 8c				
	Amt [g]		Sólidos [%]		
Agomelatina	1,50		10,00		
Eucaliptol	0,09		0,58		
Mentol	0,15		1,01		
Salicilato de metilo	0,08		0,53		
Menta Piperita Fresca Novamint	0,52		3,44		
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,29		1,94		
FD&C Rojo nº 40	0,01		0,10		
Sucralosa	0,08		0,50		
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	11,99		79,88		
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,31		2,04		
Etanol	45,02		-		
Total	60,04		100,02		
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]	109,7				
Contenido de agomelatina [µg/cm <sup>2</sup> ]	1096,1				
Tamaño de troquelado [cm <sup>2</sup> ]	1,6				
Capa de respaldo					
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 8a	Ej. 8b		Ej. 8c	
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Kollidon VA 64		-	-	10,63	42,53
Eudragit L100-55		-	-	10,60	42,41
Etil celulosa N50F		5,55	55,36	-	-
Glicerol		1,51	15,06	3,77	15,00
FD&C Azul Nº 1		-	-	0,01	0,05
FD&C Verde Nº 3		0,005	0,05	-	-
Aceite de ricino		2,96	29,53	-	-



Etanol		56,72	-	28,11	-
Agua purificada		-	-	9,43	-
Total		66,75	100,00	62,55	99,99
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]		19,9		78,3	
Tamaño de troquelado [cm <sup>2</sup> ]		5,5		5,5	
Capa adhesiva					
Ingrediente (Nombre comercial)	Ej. 8a	Ejemplos 8b y 8c			
		Amt [g]		Sólidos [%]	
Hidroxietil celulosa		14,80		73,92	
Mentol		0,80		4,00	
Aceite de ricino		4,00		19,98	
Polisorbato 80 (Tween 80)		0,42		2,10	
Etanol		85,00		-	
Agua purificada		28,34		-	
Total		133,36		100,00	
		Ej. 8b		Ej. 8c	
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]		42,9		95,7	

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

- 5 Para los Ejemplos 8a a 8c, un vaso de precipitado se cargó con agomelatina. Se agregaron Etanol, Eucaliptol, Mentol, salicilato de metilo, Menta Piperita Fresca Novamint, Kolliphor RH 40, Sucralosa, FD&C Rojo n° 40 y Polisorbato 80 y la mezcla se agitó después. Se agregó Povidona bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

- 10 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 8a a 8c se recubrió en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 50 °C y 2 min a 90 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área of 109,7 g/m<sup>2</sup>.

- 15 Para el Ejemplo 8a, la película seca es la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 8b y 8c, troqueles con un tamaño de 1,6 cm<sup>2</sup> se troquelaron de la capa seca que contiene agomelatina.

- 20 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

Para el Ejemplo 8b, un vaso de precipitado se cargó con Etanol. Se agregó FD&C Verde N° 3 y la mezcla se agitó después. Se agregaron Etil celulosa N50F, Aceite de ricino y Glicerol bajo agitación para obtener una mezcla.

- 25 La segunda composición de recubrimiento del Ejemplo 8c se preparó de forma análoga al Ejemplo 5d anterior.

- 30 La segunda composición de recubrimiento resultante se recubrió en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75 µm de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente y 20 min a 70 °C (Ej. 8b) y durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 35 °C y 2 min a 80 °C (Ej. 8c). El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 19,2 g/m<sup>2</sup> (Ej. 8b) y 78,3 g/m<sup>2</sup> (Ej. 8c), respectivamente.

## Preparación de la composición adhesiva

- 5 Un vaso de precipitado se cargó con Etanol. Se agregaron Agua purificada y Mentol y la mezcla se agitó después. Se agregaron hidroxietil celulosa, aceite de ricino, y Polisorbato 80 bajo agitación para obtener una mezcla homogénea.

- 10 La composición adhesiva resultante se recubrió en la parte superior de la capa de respaldo seca y se secó durante aprox. 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C. El grosor del recubrimiento dio un peso por área de 42,9 g/m<sup>2</sup> (Ej. 8b) y 95,7 g/m<sup>2</sup> (Ej. 8c), respectivamente. Troqueles con un tamaño de 5,5 cm<sup>2</sup> se troquelaron de la capa de respaldo adhesiva seca.

## Preparación del sistema terapéutico transmucosal

- 15 Para los Ejemplos 8b y 8c, la película seca se laminó con la respectiva capa de respaldo adhesiva para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

Las etapas adicionales (p. ej., troquelando los dispositivos individuales) se realizaron como en Ejemplo 1.

- 20 Estudios *in vivo* utilizando minicerdos de Goettingen

- 25 Con el fin de evaluar el suministro de agomelatina, se realizaron experimentos *in vivo* utilizando minicerdos de Goettingen (hembras, aproximadamente 6 a 7 meses, el peso corporal fue 13,8-14,3 kg al inicio del estudio). Se utilizaron cuatro minicerdos. Sistemas terapéuticos transmucosales de los Ejemplos 8a, 8b y 8c, preparados como se describe anteriormente, se administraron a la mucosa bucal de un animal cada uno para los Ejemplos 8a y 8b y de dos animales para el Ejemplo 8c (un sistema por animal). El tiempo total de uso de los sistemas terapéuticos transmucosales fue de 4 horas (después de 4 horas se limpió la zona de aplicación para eliminar posibles restos del sistema terapéutico transmucosal). No se observaron sobrantes para el Ej. 8a y se observaron sobrantes menores para los Ej. 8b y 8c con respaldos.

- 30 Durante el estudio, los minicerdos se mantuvieron bajo sedación.

- 35 Se tomaron muestras de sangre en 8 momentos después de la aplicación de los sistemas terapéuticos transmucosales. Las muestras se recogieron a las horas 0 (previo al tratamiento), 0,5, 1, 1,5, 2, 4 (inmediatamente antes de retirar el producto de prueba), 5 y 8. El análisis de las muestras de plasma se llevó a cabo de acuerdo con los Principios de la Práctica de Buen Laboratorio de la OCDE (revisada en 1997). Estos Principios están en acuerdo con otras normas internacionales GLP.

- 40 Las concentraciones de agomelatina en plasma de minicerdos se determinaron utilizando una extracción líquido-líquido validada seguida de LC-MS/MS. Todas las muestras, recogidas antes del inicio del tratamiento, se midieron antes del límite de cuantificación (0,100 ng/mL).

- 45 La concentración de agomelatina en plasma sanguíneo medida se resume en la Tabla 8.2 y se ilustra en la Fig. 8a.

- Además, se determinó macroscópicamente el estado de la mucosa y se obtuvo una puntuación de Draize en base al esquema de puntuación anterior que está de acuerdo con la Directriz de la OECD para el Ensayo de Productos Químicos N° 404, adoptada el 28 de julio de 2015: "Acute Dermal Irritation/Corrosion" directamente después de la eliminación del OTF, 4 horas después de la aplicación y limpieza del lado de la aplicación OTF.

- 50 Ninguna de las formulaciones mostró irritación 4 horas después de la eliminación del sistema terapéutico transmucosal (véase la Tabla 8.2).

Tabla 8.2

55

Concentración en plasma sanguíneo de agomelatina [ng/mL]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 8a (n = 1)	Ej. 8b (n = 1)	Ej. 8c_1 (n = 1)	Ej. 8c_2 (n = 1)
	Tasa	Tasa	Tasa	Tasa
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	15,20	5,06	0,71	2,65

<b>1</b>	16,50	7,93	6,49	3,15
<b>1,5</b>	30,60	11,30	8,28	7,55
<b>2</b>	57,20	10,40	11,60	7,48
<b>4</b>	12,70	11,80	11,30	8,99
<b>5</b>	10,10	5,01	10,80	8,93
<b>8</b>	0,49	0,48	2,01	2,82
AUC <sub>(0-4)</sub> [ng/ml) h]	115,4	36,9	33,5	25,0
Puntuación de Draize*	0	0	0	0
*: Esquemas de puntuación para la evaluación del potencial de irritación de mucosas a las 4 horas de acuerdo con Draize: 0 = Sin eritema, sin edema, 1 = Eritema muy leve (apenas perceptible), edema muy leve (apenas perceptible), 2 = Eritema bien delimitado, Edema ligero, 3 = Eritema moderado a grave, edema moderado, 4 = Eritema grave, edema grave.				

Las concentraciones máximas en plasma se midieron 2-4 horas después del inicio del tratamiento y estuvieron en el intervalo de 9,0 a 11,8 ng/mL para los OTFs de acuerdo con el Ej. 8b y 8c con respaldo y 57,2 ng/mL para el OTF de acuerdo con el Ej. 8a sin respaldo. Los datos PK (farmacocinéticos) muy altos para el sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con el Ej. 8a sin respaldo, lo cual puede explicarse por el sistema abierto, que permite administrar el API a través de la mucosa de la cavidad oral total. La alta tasa de administración sigue siendo muy ventajosa, ya que el tamaño del parche y/o la concentración de agente activo pueden reducirse en comparación con los sistemas que comprenden una capa de respaldo. Los sistemas terapéuticos transmucosales con capa de respaldo, aunque limitan la zona de permeación a 1,6 cm<sup>2</sup>, muestran una permeabilidad menor, pero aún alta, a lo largo de 4 horas. Como la agomelatina fue cuantificable 4 horas después de la eliminación de los sistemas terapéuticos transmucosales con datos de PK más altos, la agomelatina residual potencial podría estar dentro de la mucosa.

Ejemplos 9A-9F

Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4b y 9a a 9f se resumen en la Tabla 4.1 anterior y 9.1 de más abajo. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indican en las Tablas 4.1 y 9.1.

Tabla 9.1

Capa que contiene agomelatina									
Ingrediente comercial	(Nombre)	Ej. 9a		Ejemplos 9b, 9c y 9d		Ej. 9e		Ej. 9f	
		Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Agomelatina		5,01	5,01	6,51	5,00	0,75	4,99	0,75	4,98
Hidroxipropil celulosa GF (EtOH aprox. al 10%)		-	-	210,90	16,21	-	-	-	-
Hidroxipropil celulosa EF (EtOH aprox. al 30%)		-	-	280,90	64,79	-	-	-	-
Hidroxipropil celulosa EF		82,04	81,99	-	-	7,40	49,11	-	-
Etil celulosa N50NF		-	-	-	-	4,76	31,57	-	-

# ES 2 986 170 T3

Hidroxipropil celulosa LF	-	-	-	-	-	-	12,15	80,75	
Sabor vainilla	1,00	1,00	1,30	1,00	0,15	1,00	0,15	1,01	
Sucralosa	0,50	0,50	0,65	0,50	0,08	0,50	0,07	0,50	
Sacarina Na	0,50	0,50	0,65	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	
Solución 974P de carbopol (EtOH al 2%)	-	-	64,98	1,00	7,55	1,00	7,49	1,00	
Solución de TiO <sub>2</sub> (9,09% en ácido oleico)	11,00	11,00	14,30	11,00	1,71	11,34	1,69	11,26	
Etanol	325,52	-	122,90	-	41,47	-	41,51	-	
Total	425,57	100,00	703,09	100,00	63,95	100,01	63,89	100,00	
Peso por área [g/m <sup>2</sup> ]	117,0		117,0		123,5		117,5		
Contenido de agomelatina [µg/cm <sup>2</sup> ]	586,17		585,00		616,3		585,15		
Tamaño de troquelado [cm <sup>2</sup> ]	0,28								
Capa de respaldo									
Ingrediente comercial)	(Nombre	Ej. 9a	Ej. 9b	Ej. 9c		Ej. 9d		Ejemplos 9e y 9f	
				Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Sólidos [%]
Hidroxipropil celulosa EF				64,53	29,33	23,46	29,31	26,39	29,32
Hidroxietil celulosa				128,96	58,61	46,91	58,61	52,77	58,63
Sabor vainilla				2,23	1,01	0,80	1,00	0,90	1,00
Sucralosa				1,10	0,50	0,40	0,50	0,45	0,50
Sacarina Na				1,10	0,50	0,40	0,50	0,45	0,50
Ácido oleico				21,99	10,00	8,03	10,03	9,00	10,00
FD&C Rojo N° 40				0,11	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05
Etanol				358,06	-	130,22	-	155,10	-
Agua purificada				364,54	-	130,30	-	155,22	-
Total				942,62	100,00	340,56	100,00	400,33	100,00
Peso total por área (capa que contiene agomelatina y capa de respaldo) [g/m <sup>2</sup> ]				382		272,2		388,1	
Tamaño de troquelado [cm <sup>2</sup> ]				0,28					

Preparación de una primera composición de recubrimiento (capa que contiene agomelatina)

Para la solución de  $\text{TiO}_2$ , un vaso de precipitado se cargó con 2,80 g de  $\text{TiO}_2$ . Se agregó ácido oleico y la mezcla se agitó después para obtenerla solución de  $\text{TiO}_2$ .

5

Para los Ejemplos 9b, 9c y 9d, un vaso de precipitado se cargó con Sabor vainilla. Se agregaron Sucralosa, sacarina Na, Etanol, hidroxipropil celulosa GF, hidroxipropil celulosa EF, solución de Carbopol y agomelatina y la mezcla se agitó después. La solución de  $\text{TiO}_2$  se agregó bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

10

Para el Ejemplo 9a, un vaso de precipitado se cargó con Sabor vainilla. Se agregaron Sucralosa, sacarina Na, agomelatina y Etanol y la mezcla se agitó después. Se agregaron la solución de  $\text{TiO}_2$  e hidroxipropil celulosa bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

15

Para los Ejemplos 9e y 9f, un vaso de precipitado se cargó con Sabor vainilla. Se agregaron Sucralosa, sacarina Na y Etanol, y la mezcla se agitó después. Se agregaron la Solución de carbopol, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, agomelatina y la solución de  $\text{TiO}_2$  bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Recubrimiento de la primera composición de recubrimiento

20

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante se recubrió en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75  $\mu\text{m}$  de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C. El grosor de recubrimiento dio un peso por área de 117,0 g/m<sup>2</sup> (Ej. 9a a 9d), 123,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 9e) y 117,5 g/m<sup>2</sup> (Ej. 9f), respectivamente.

25

Para los Ejemplos 9a y 9b, la película seca es la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para el Ejemplo 9d, un troquel con un tamaño de 0,28 cm<sup>2</sup> se troqueló de la capa seca que contiene agomelatina.

30

Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de respaldo)

Para los Ejemplos 9c a 9f, un vaso de precipitado se cargó con Sabor vainilla. Sucralosa, sacarina Na, ácido oleico, FD&C Rojo N° 40, etanol y agua purificada y la mezcla se agitó después. Se agregaron Hidroxipropil celulosa e Hidroxietyl celulosa bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

35

La composición de respaldo resultante se recubrió dos veces en la parte superior de la capa seca que contiene agomelatina (para los Ejemplos 9c, 9e y 9f) o en una película de poliéster (película de poli(tereftalato de etileno), una cara siliconizada, 75  $\mu\text{m}$  de grosor, que puede funcionar como revestimiento de liberación) (para el Ejemplo 9d) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 50 °C y 10 min a 80 °C. El grosor de recubrimiento dio un peso total por área (capa que contiene agomelatina y capa de respaldo) de 382 g/cm<sup>2</sup> (Ej. 9c), 272,2 g/m<sup>2</sup> (Ej. 9d) o 388,1 g/m<sup>2</sup> (Ej. 9e y 9f).

40

Para los Ejemplos 9c, 9e y 9f, troqueles con un tamaño de 0,28 cm<sup>2</sup> se troquelaron de las capas secas para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

45

Para el Ejemplo 9d, un troquel con un tamaño de 0,28 cm<sup>2</sup> se troqueló de la capa de respaldo y se fijó a la respectiva capa que contiene agomelatina mediante una cantidad pequeña de la segunda composición de recubrimiento en una manera que la capa de respaldo se extiende uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

50

Preparación del sistema terapéutico transmucosal

Véase el Ejemplo 1.

55

Medición de la tasa de permeación de la mucosa

La cantidad permeada y las tasas de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosales preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b y 9a a 9f se determinaron por experimentos *in vitro* de acuerdo con la Directriz de la OECD (adoptada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa de esófago). Se utilizó un dermatoma para preparar mucosa a un grosor de 400  $\mu\text{m}$ , con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosales. Troqueles con un área de 0,28 cm<sup>2</sup> troquelados de los sistemas terapéuticos transmucosales de los Ejemplos 9a y 9b, así como las estructuras de capas mucoadhesivas descritas anteriormente que contienen agomelatina se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucosal se sumergió en el lado superior en saliva artificial (estando el lado inferior en contacto con medio receptor, y el lado superior está compartimentado a un área de mucosa de 1,145 cm<sup>2</sup>). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato a pH

60

65

7,4) a una temperatura de  $37 \pm 1$  °C y se calculó la tasa de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en las Tablas 9.2 y 9.3 y la Figura 9a.

Tabla 9.2

5

Tasa de permeación de mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4b (n = 6)		Ej. 9a (n = 6)		Ej. 9b (n = 6)		Ej. 9c (n = 6)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	6,33	6,55	0,72	0,32	0,19	0,16	0,13	0,16
1	36,51	21,05	8,35	2,48	3,07	1,65	1,46	1,56
2	76,60	25,99	24,17	3,95	11,75	3,32	5,67	3,79
4	86,39	14,89	36,48	1,81	22,65	3,27	12,72	5,07
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método n.								

Tabla 9.3

Tasa de permeación de mucosa con SD [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ ]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 9d (n = 6)		Ej. 9e (n = 6)		Ej. 9f (n = 6)	
	Tasa	SD	Tasa	SD	Tasa	SD
0,5	0,25	0,32	0,48	0,69	2,36	5,08
1	2,11	1,92	2,25	0,93	2,05	1,18
2	5,35	3,01	7,33	1,48	7,34	2,83
4	8,99	2,66	15,05	1,66	15,11	3,81
*: La desviación estándar en este Ejemplo se calculó, como en todos los otros Ejemplos, en base al método n.						

#### 10 Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 4 horas se calculó en base a la cantidad permeada acumulativa a las 4 horas y el contenido de agomelatina inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 9.4 y en la Figura 9c.

#### 15 Tabla 9.4

Utilización de agomelatina después de 4 horas [%]						
Ej. 4b (n = 6)	Ej. 9a (n = 6)	Ej. 9b (n = 6)	Ej. 9c (n = 6)	Ej. 9d (n = 6)	Ej. 9e (n = 6)	Ej. 9f (n = 6)
23,52	17,35	10,03	5,45	4,19	6,30	6,79

Los experimentos *in vitro* demuestran una buena tasa de permeación de la mucosa y una buena utilización. Estos Ejemplos demuestran nuevamente que los sistemas abiertos sin capa de respaldo proporcionan un suministro de agente activo incrementado cuando se comparan con aquellos con capas de respaldo.

20

#### Mediciones de estabilidad al almacenamiento

Se realizó una prueba de estabilidad al almacenamiento a largo plazo para los Ejemplos 9a y 9c bajo diferentes condiciones de prueba, es decir, almacenamiento a 25 °C y 60% de humedad relativa (RH) y a 40 °C y 75% de RH. Se tomaron muestras de los sistemas terapéuticos transmucosales después de 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento a 25 °C y 60% de RH y después de 3 y 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75% de RH, se determinó el contenido de etanol y agua y la cantidad de agomelatina, así como se determinaron diversas posibles sustancias de degradación por un método HPLC cuantitativo específico en base al contenido de agomelatina calculado del peso por área (real) de los sistemas terapéuticos transmucosales testados. Los

25

30

resultados se muestran en las Tablas 9.5 a 9.8, así como en las Figuras 9c y 9d.

Tabla 9.5

<b>Ej. 9a - 25 °C / 60% RH</b>	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	98	100	98	100	100
Cantidades detectadas: Suma de sustancias de degradación posibles [%]	n.d.	n.d.	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Etanol (disolvente residual) [% en peso]	0	0	0	0	0
Agua [% en peso]	3,5	3,2	3,1	3,0	3,4
* n.d. = no detectado, LOQ = Límite de cuantificación (0,05%)					

5

Tabla 9.6

<b>Ej. 9c - 25 °C / 60% RH</b>	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	102	102	101	102	102
Cantidades detectadas: Suma de sustancias de degradación posibles [%]	n.d.	n.d.	< LOQ	< LOQ	< LOQ
Etanol (disolvente residual) [% en peso]	5	3	3	3	3
Agua [% en peso]	3,5	3,1	3,1	3,2	3,2
* n.d. = no detectado, LOQ = Límite de cuantificación (0,05%)					

Tabla 9.7

10

<b>Ej. 9a - 40 °C / 75% RH</b>	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	98	101	99	N/A	N/A
Cantidades detectadas: Suma de sustancias de degradación posibles [%]	n.d.	n.d.	< LOQ	N/A	N/A
Etanol (disolvente residual) [% en peso]	0	0	0	N/A	N/A
Agua [% en peso]	3,5	3,2	3,3	N/A	N/A
* n.d. = no detectado, LOQ = Límite de cuantificación (0,05%), N/A = Sin datos					

Tabla 9.8

<b>Ej. 9c - 40 °C / 75% RH</b>	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	102	101	100	N/A	N/A

Cantidades detectadas:	n.d.	n.d.	< LOQ	N/A	N/A
Suma de sustancias de degradación posibles [%]					
Etanol (disolvente residual) [% en peso]	5	3	3	N/A	N/A
Agua [% en peso]	3,5	3,1	3,3	N/A	N/A
* n.d. = no detectado, LOQ = Límite de cuantificación (0,05%), N/A = Sin datos					

Los datos de estabilidad demuestran que la estabilidad inicial, así como al almacenamiento es excelente para los Ejemplos 9a y 9c, ambos en términos de la cantidad de agomelatina (en particular con respecto a la cantidad de agomelatina restante después del almacenamiento) así como la suma de sustancias de degradación posibles.

5

Experimento de disolución 10

Como se ha señalado anteriormente con más detalle, el agente formador de película soluble es preferiblemente soluble, dispersable o de otro modo disgregable en medios acuosos, tales como agua y, por otro lado, también se prefieren los agentes formadores de película que son solubles, p. ej., en etanol.

10

Con el fin de observar el comportamiento de disolución de los potenciales agentes formadores de película, se prepararon mezclas de polímero al 10% en peso (+/- 0,1% punto) en agua, en etanol o en una mezcla 1:1 de agua/etanol, y el comportamiento de disolución observado. Se notó la viscosidad así como otras observaciones. El resultado se resume en la Tabla 10.1 que figura a continuación.

15

Tabla 10.1

Polímero	Disolvente	Disuelto (si/no)	viscosidad	Otros comentarios
Croscarmelosa-Na PhEur/NF	Agua	No		Polímero hinchado
	Etanol	No		Turbia + precipita
	Agua / etanol 1:1	No		Turbia + precipita
Etil celulosa N50 NF	Agua	No		Precipita
	Etanol	Si	Baja-media	Turbia
	Agua / etanol 1:1	No		Precipita
Eudragit L100	Agua	No		Precipita
	Etanol	Si	Baja	
	Agua / etanol 1:1	Si	Baja	
Hidroxietilcelulosa	Agua	Si	Media	
	Etanol	No		Precipita
	Agua / etanol 1:1	Si	Media	
Hidroxipropilcelulosa EF	Agua	Si	Baja	Ligeramente turbia
	Etanol	Si	Baja	Ligeramente turbia
	Agua / etanol 1:1	Si	Media	
Hidroxipropilcelulosa GF	Agua	Si	Alta	
	Etanol	No	Alta	Turbia + materia no



## ES 2 986 170 T3

				disuelta
	Agua / etanol 1:1	Si	Alta	
Hidroxipropilcelulosa HF	Agua	No		Tipo gel, sólida, turbia
	Etanol	No		Tipo gel, sólida, turbia
	Agua / etanol 1:1	No		Similar a caucho, sólida
Hidroxipropilcelulosa LF	Agua	Si	Media	Ligeramente turbia
	Etanol	Si	Baja-media	Ligeramente turbia
	Agua / etanol 1:1	Si	Media	
Hidroxipropilmetil-celulosa 2910/603-	Agua	Si	Baja	
	Etanol	No		partículas no disueltas
	Agua / etanol 1:1	Si	Baja	
Hidroxipropilmetil-celulosa 2910/60SH50	Agua	Si	Media	
	Etanol	No		Precipita
	Agua / etanol 1:1	Si	Alta	Ligeramente turbia
Povidona K30	Agua	Si	Baja	
	Etanol	Si	Baja	
	Agua / etanol 1:1	Si	Baja	
Povidona K90 F	Agua	Si	Baja-media	
	Etanol	Si	Baja-media	
	Agua / etanol 1:1	Si	Baja-media	
Kollidon VA64	Agua	Si	Baja	
	Etanol	Si	Baja	
	Agua / etanol 1:1	Si	Baja	
Metil celulosa 15 cP	Agua	Si	Alta	Ligeramente turbia
	Etanol	No		Precipita
	Agua / etanol 1:1	Si	Alta	Ligeramente turbia
Metil celulosa 400 cP	Agua	Si		Sólida, materia turbia
	Etanol	No		Precipita
	Agua / etanol 1:1	No		Partículas tipo gel sólidas
Metil celulosa 4000 cP	Agua	No		Partículas tipo caucho sólidas
	Etanol	No		Precipita
	Agua / etanol 1:1	No		Partículas tipo gel sólidas
Sodio-CMC	Agua	Si	Alta	

	Etanol	No		Precipita
	Agua / etanol 1:1	No		Precipita
Soluplus	Agua	Si	Baja	Opaca
	Etanol	Si	Baja	Turbia
	Agua / etanol 1:1	Si	Baja	

Experimento sd absorción sd agua 11

- 5 Algunos de los agentes formadores de película solubles exhiben un comportamiento higroscópico. Con el fin de evaluar la absorción del agua con el tiempo, se prepararon diferentes composiciones de recubrimientos y se obtuvo una película recubriendo las composiciones de recubrimiento y secando las capas recubiertas. Las películas se almacenaron durante 7 días a temperatura ambiente, ya sea abiertamente o envasadas en una bolsa con costura sellada. La composición detallada, las condiciones de secado para la película recubierta y los resultados obtenidos se dan en la Tabla 11.1 que figura a continuación.

10

Tabla 11.1

Composición de recubrimiento						
	Ej. 11a	Ej. 11b	Ej. 11c	Ej. 11d	Ej. 11e	Ej. 11f
Ingrediente	Cantidad [% en peso]					
Agomelatina	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Povidona K90	90,0	85,1	80,0	85,0	79,9	-
Hidroxipropil celulosa	-	-	-	-	-	90,0
Glicerol	-	4,9	10,0	-	-	-
Agua purificada	-	-	-	5,0	10,1	-
Disolvente	Etanol, 75 – 77% en peso of composición de recubrimiento					
Propiedades de recubrimiento y película						
Condiciones de secado	A	A	B	C	C	C
Peso por área [g/m²]	114,1	113,2	115,5	100,7	94,7	96,3
Propiedades de película, 7d TA	Rígida, flexible, curvada	flexible, curvada	Elástica, curvada	Flexible, riesgo de ruptura	flexible	elástica
Propiedad de película, 7d bolsa	Rígida, flexible	flexible	elástica	flexible	elástica	elástica
Contenido de agua						
7d TA [% en peso]	14,2	12,3	11,1	14,1	13,9	3,4
7d bolsa [% en peso]	7,3	8,3	8,0	7,3	7,7	3,0

Condición de secado A: 10 minutos a 50 °C y 15 minutos a 70 °C

15

Condición de secado B: 10 minutos a 40 °C y 15 minutos a 60 °C

Condición de secado B: 15 minutos a 40 °C y 10 minutos a 70 °C.

# REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transmucosal para la administración transmucosal de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva, tal estructura de capa mucoadhesiva caracterizada porque comprende  
5 A) una capa que contiene agomelatina, que comprende:  
i) agomelatina; y  
10 ii) un agente formador de película soluble,  
en donde  
15 el sistema terapéutico transmucosal está en forma de una película, y  
el agente formador de película soluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil  
celulosa.  
2. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la reivindicación 1,  
20 en donde  
el agente formador de película soluble, si se funde en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m<sup>2</sup>,  
o de 50 g/m<sup>2</sup>, se disuelve en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso, a 37 °C y 150  
25 rpm, en menos de 5 horas, menos de 3 horas, menos de 2 horas o menos de 1 hora, en menos de 5 segundos,  
más de 30 segundos, más de 1 minuto, o más de 2 minutos, o en más de 5 segundos y menos de 5 horas, en más  
de 30 segundos y menos de 3 horas, más de 1 minuto y menos de 2 horas o en más de 2 minutos y menos de 1  
hora.  
3. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,  
30 en donde la cantidad del agente formador de película soluble es al menos 65% en peso, al menos 75% en peso  
o al menos 85% en peso, o la cantidad del agente formador de película soluble es menor que o igual a 98% en  
peso, menor que o igual a 94% en peso o menor que o igual a 90%, o la cantidad del agente formador de película  
35 soluble varía de 65 a 98% en peso, de 75 a 94% en peso o de 80 a 90% en peso de la capa que contiene  
agomelatina.  
4. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,  
40 en donde la capa que contiene agomelatina comprende al menos 1% en peso de agomelatina, al menos 2% en  
peso de agomelatina, o al menos 3% en peso de agomelatina, y/o  
en donde la capa que contiene agomelatina comprende menos de o igual a 25% en peso de agomelatina, menos  
de o igual a 20% en peso de agomelatina, o menos de o igual a 10% en peso de agomelatina, y/o  
45 en donde la capa que contiene agomelatina comprende de 1 a menos de o igual a 25% en peso de agomelatina,  
de 2 a menos de o igual a 20% en peso de agomelatina, o de 3 a menos de o igual a 10% en peso de agomelatina,  
y/o  
50 en donde la agomelatina en la capa que contiene agomelatina está disuelta o está presente en forma dispersada,  
y/o  
en donde la capa que contiene agomelatina está libre de cristales de agomelatina.  
5. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,  
55 en donde la capa que contiene agomelatina comprende uno o más excipientes seleccionados del grupo que  
consiste en ácidos grasos, edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, potenciadores de la permeación,  
solubilizadores, plastificadores, humectantes, desintegrantes, emulsionantes, antioxidantes, estabilizadores,  
60 reactivos tampón y agentes formadores de película adicionales, en particular, el ácido graso es un ácido carboxílico  
lineal o ramificado, saturado o insaturado que comprende 4 a 24 átomos de carbono y, en particular, se selecciona  
del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido  
elaídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoeláidico, ácido α-linolénico, ácido araquidónico, ácido  
eicosapentanoico, ácido erúxico y ácido docosahexanoico, y/o  
65 en donde, en particular, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más edulcorantes naturales o

artificiales seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, glucosa, fructuosa, sorbitol, manitol, isomalt, maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, sucralosa, acesulfame de potasio, aspartame, ciclamato, neohesperidina, neotame, esteviol glicósidos, taumatina y sacarina de sodio, y/o

- 5 en donde, en particular, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más agentes saborizantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en vainillina, salicilato de metilo, mentol, manzanato, diacetilo, acetilpropionilo, acetoina, acetato de isoamilo, benzaldehído, cinamaldehído, propionato de etilo, antranilato de metilo, limoneno, decadienoato de etilo, hexanoato de alilo, etil maltol, 2,4-ditiapentano, etilvainillina y eucaliptol, así como composiciones saborizantes tales como sabor de menta piperita.
- 10 6. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la capa que contiene agomelatina sustancialmente no comprende agua, y/o en donde la capa que contiene agomelatina comprende menos de o igual a 12% en peso, menos de o igual a 8% en peso, menos de o igual a 5% en peso, o menos de o igual a 4% en peso de agua.
- 15 7. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la capa que contiene agomelatina es obtenible secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende
- 20 la agomelatina, el agente formador de película soluble, y etanol, o
- la agomelatina, el agente formador de película soluble, y agua, y/o
- la agomelatina, el agente formador de película soluble, etanol y agua, y/o en donde la capa que contiene agomelatina es obtenible secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende menos de 50%
- 25 en peso, o menos de 20% en peso, o menos de 10% en peso, o menos de 5% en peso de agua.
8. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- 30 en donde la capa que contiene agomelatina tiene un peso por área de al menos 25 g/m<sup>2</sup>, al menos 35 g/m<sup>2</sup> o al menos 40 g/m<sup>2</sup>, o tiene un peso por área de menos de o igual a 250 g/m<sup>2</sup> o menos de o igual a 200 g/m<sup>2</sup>, o tiene un peso por área de 25 a 300 g/m<sup>2</sup>, de 35 a 250 g/m<sup>2</sup> o de 40 a 200 g/m<sup>2</sup>.
9. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la estructura de capa mucoadhesiva comprende o no comprende una capa que contacta con la mucosa, y/o
- 35 en donde la estructura de capa mucoadhesiva comprende o no comprende una capa cosmética, y/o
- en donde el sistema terapéutico transmucosal no comprende una capa de respaldo, y la capa de respaldo en particular no se disuelve en menos de 15 minutos, en menos de 10 minutos o en menos de 5 minutos tras la administración del sistema terapéutico transmucosal a un paciente humano.
- 40 10. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la estructura de capa mucoadhesiva se disuelve en agua, en saliva natural o artificial o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, en más de 30 segundos y menos de 5 horas, o en más de 1 minuto y menos de 4 horas, o en más de 2 minutos y menos de 3 horas o en más de 4 minutos y menos de 2 horas.
- 45 11. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
- 50 en donde el sistema terapéutico transmucosal proporciona una tasa de permeación mucosal de agomelatina como se mide con la mucosa de esófago de cerdo de 10 µg/cm<sup>2</sup>-h a 150 µg/cm<sup>2</sup>-h después de 1 hora, y/o
- en donde el sistema terapéutico transmucosal proporciona una liberación acumulativa de agomelatina como se mide con mucosa de esófago de cerdo de al menos 0,02 mg/cm<sup>2</sup>, al menos 0,05 mg/cm<sup>2</sup> o al menos 0,1 mg/cm<sup>2</sup>, o menos de o igual a 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, menos de o igual a 0,4 mg/cm<sup>2</sup>, o menos de o igual a 0,3 mg/cm<sup>2</sup>, o de 0,02 mg/cm<sup>2</sup> a 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,05 mg/cm<sup>2</sup> a 0,4 mg/cm<sup>2</sup>, o de 0,1 mg/cm<sup>2</sup> a 0,3 mg/cm<sup>2</sup> a lo largo de un periodo de tiempo de 8 horas.
- 55 12. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método para tratar un paciente humano.
- 60 13. Sistema terapéutico transmucosal para uso de acuerdo con la reivindicación 12,
- en donde el método de tratamiento es un método de tratamiento de depresión mayor, y/o
- 65 en donde el sistema terapéutico transmucosal se administra aplicando la estructura de capa mucoadhesiva a la mucosa y, en particular, a la mucosa bucal, sublingual, gingival o palatina, de la cavidad oral de un paciente humano

y se mantiene en la mucosa hasta que se disuelve, y/o

en donde el sistema terapéutico transmucosal se administra en la tarde o en la noche antes de acostarse.

- 5 14. Procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina para uso en un sistema terapéutico transmucosal, que comprende las etapas de:

i) combinar al menos la agomelatina y un agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una primera composición de recubrimiento;

10

ii) recubrir la composición de recubrimiento sobre un revestimiento de liberación; y

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

15

en donde

el agente formador de película soluble se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropil celulosa.

20

15. Sistema terapéutico transmucosal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A) la capa que contiene agomelatina, comprende

i) 3 a 10% en peso de agomelatina;

25

ii) el agente formador de película soluble;

iii) de 5 a 15% en peso de un ácido graso;

30

iv) de 0,1 a 2% en peso de uno o más edulcorantes; y

v) de 0,2 a 2,0% en peso de un agente saborizante,

en donde

35

el peso por área de la capa que contiene agomelatina varía de 100 a 150 g/m<sup>2</sup>

Fig. 1a

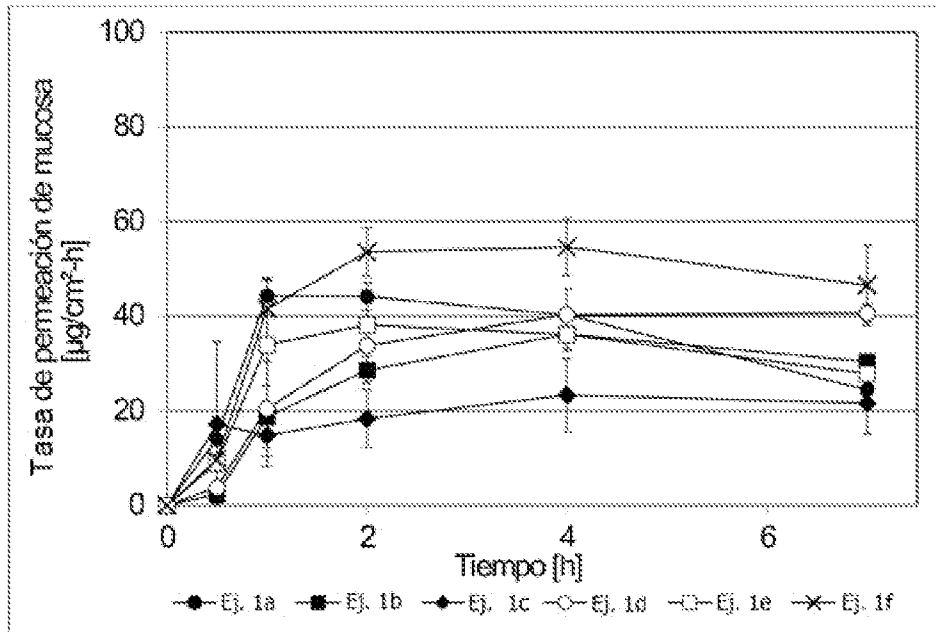


Fig. 1b

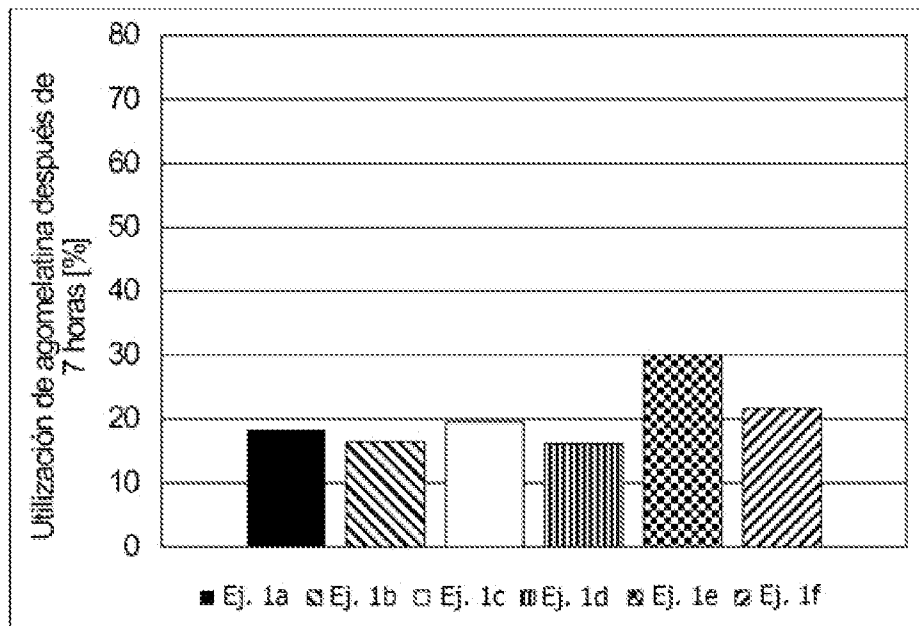


Fig. 2a

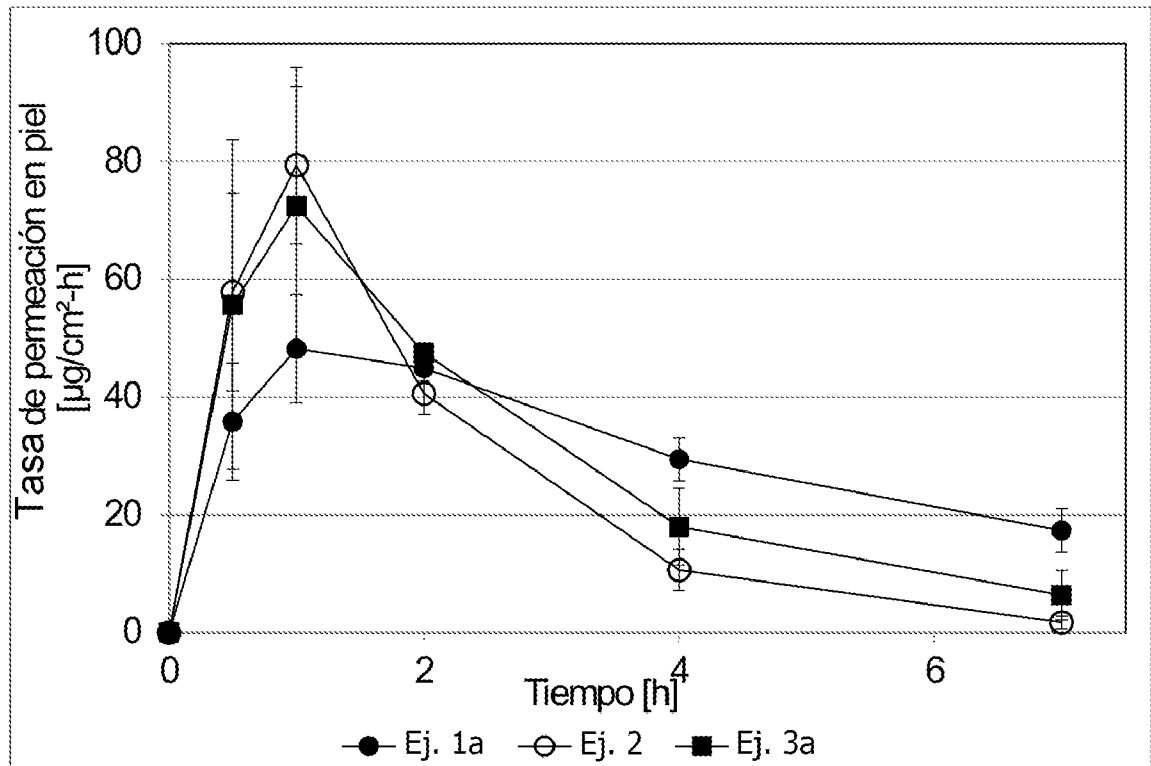


Fig. 2b

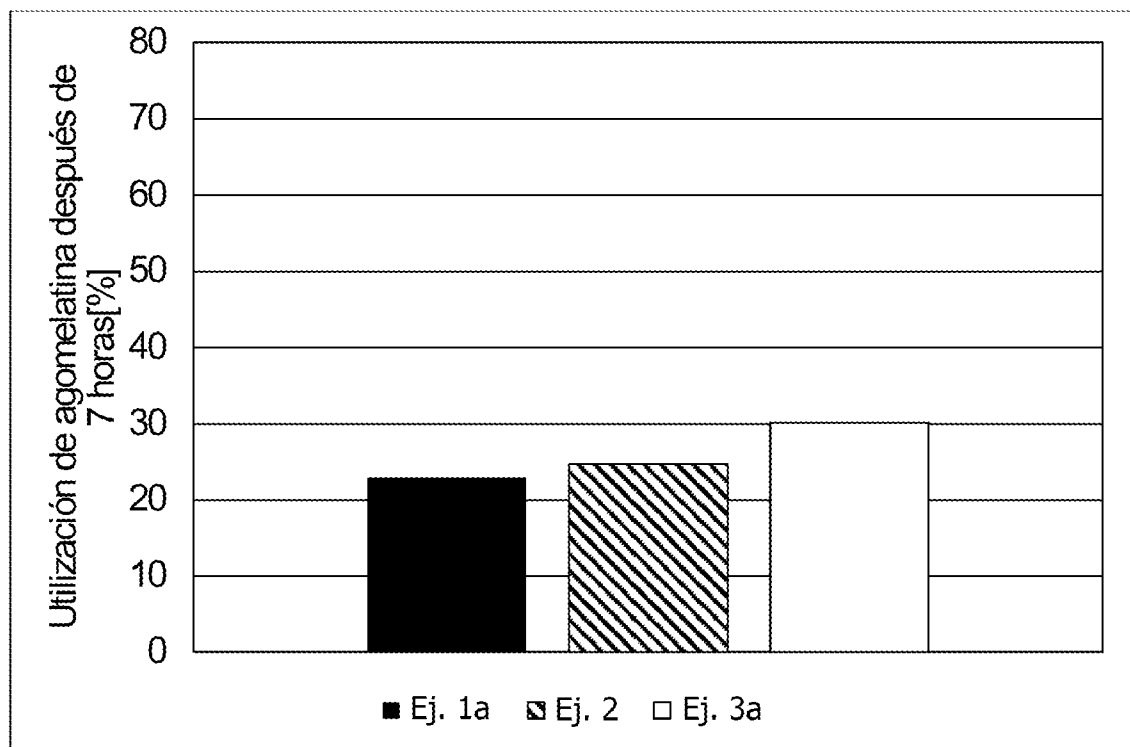


Fig. 3a

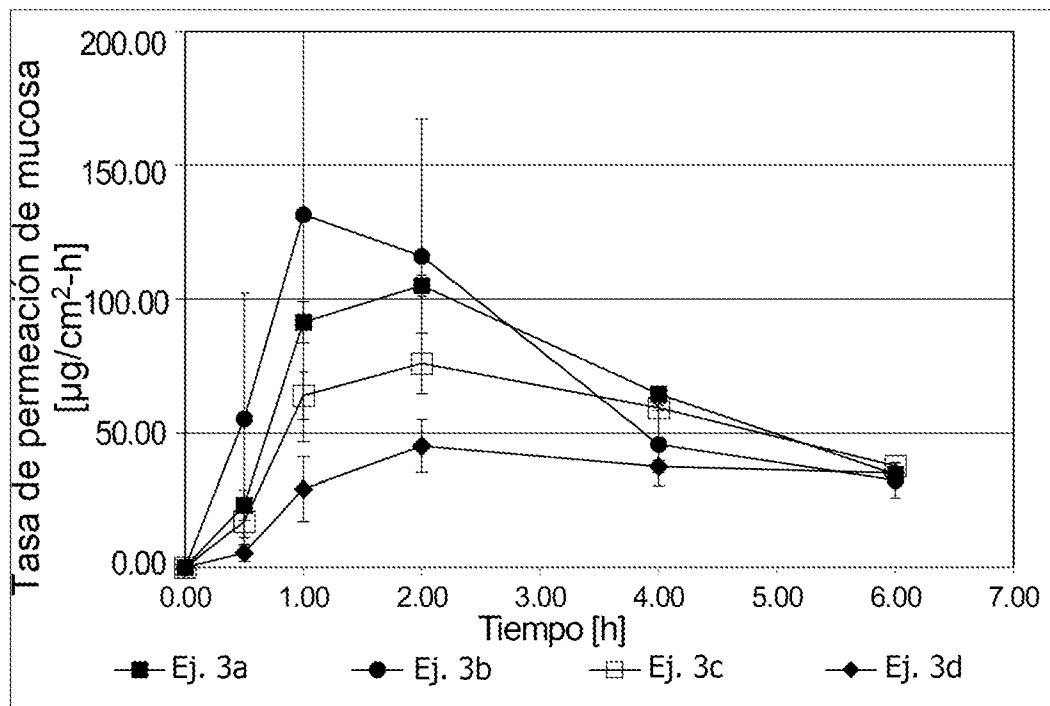


Fig. 3b

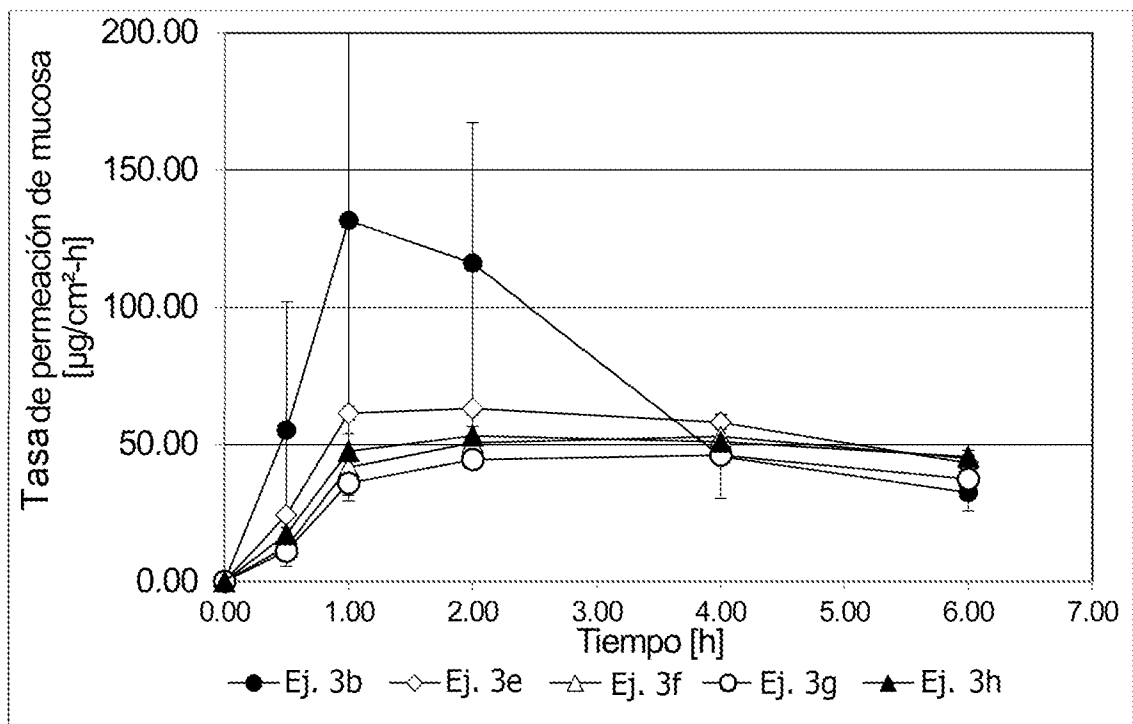




Fig. 3c

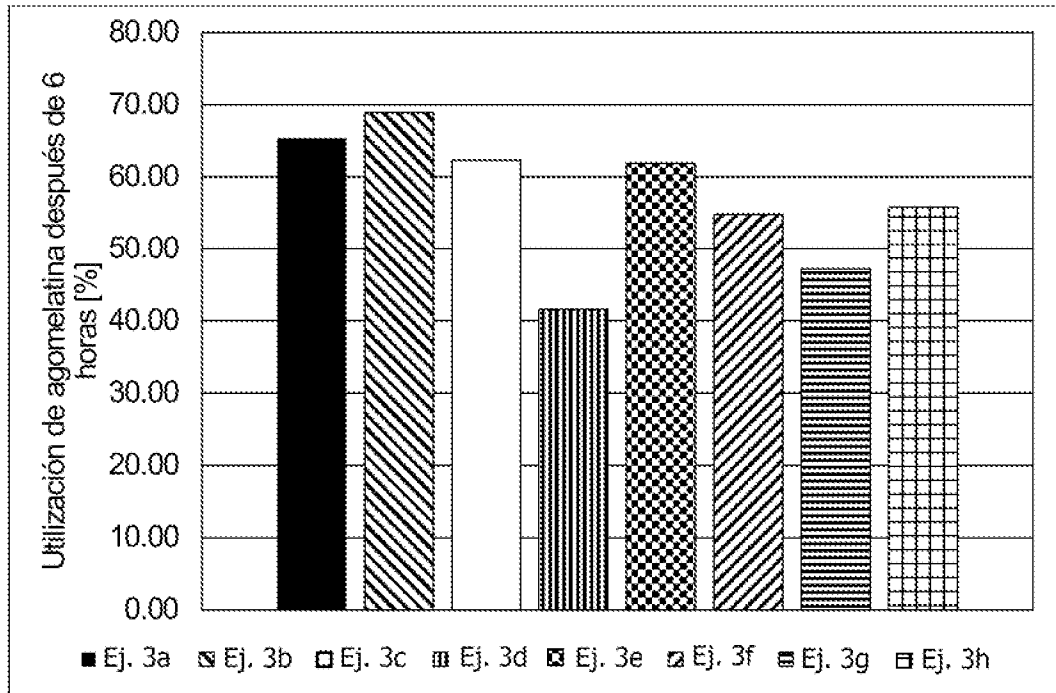


Fig. 4a

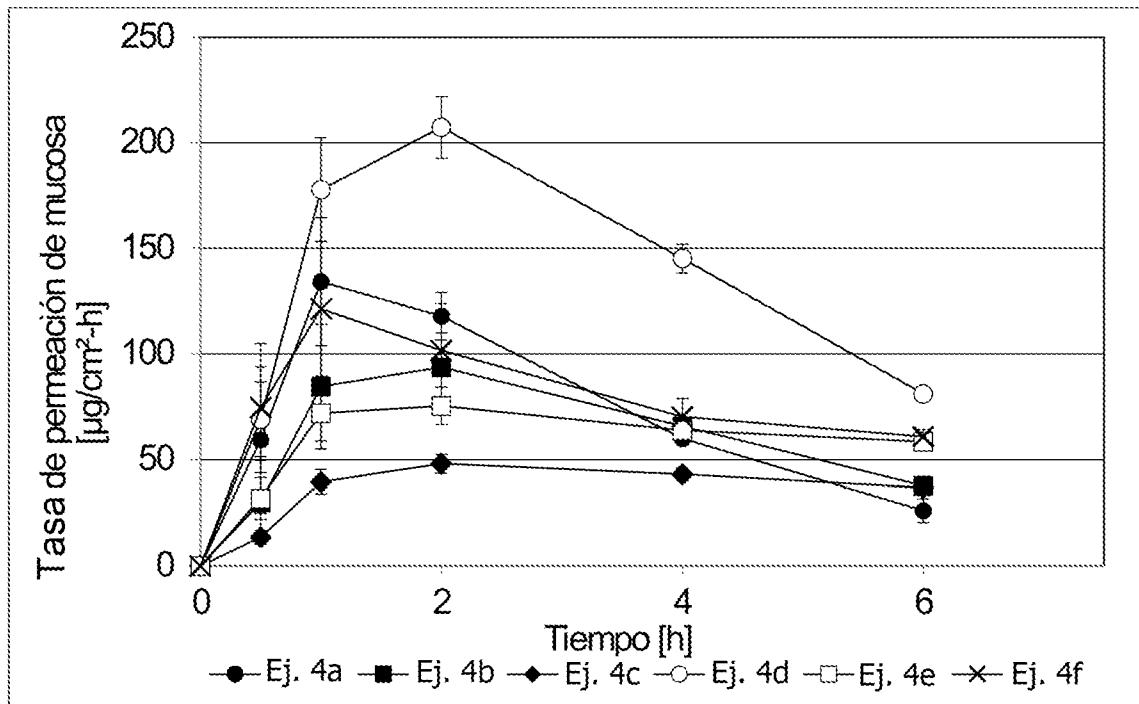


Fig. 4b

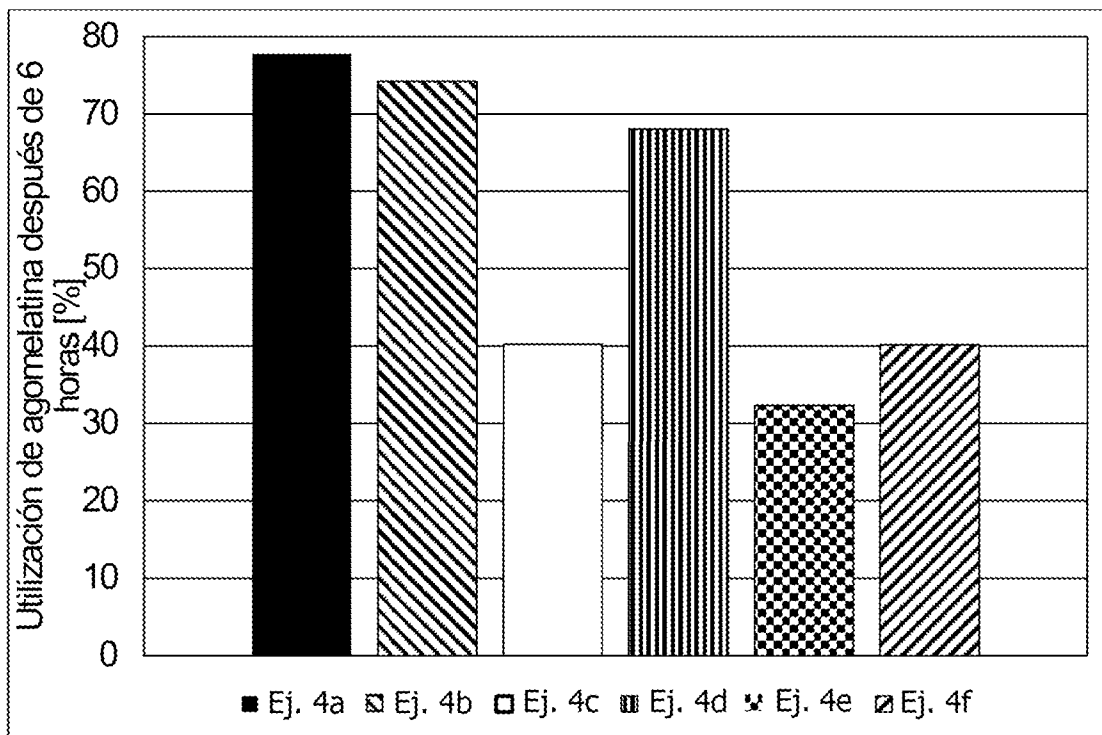


Fig. 5a

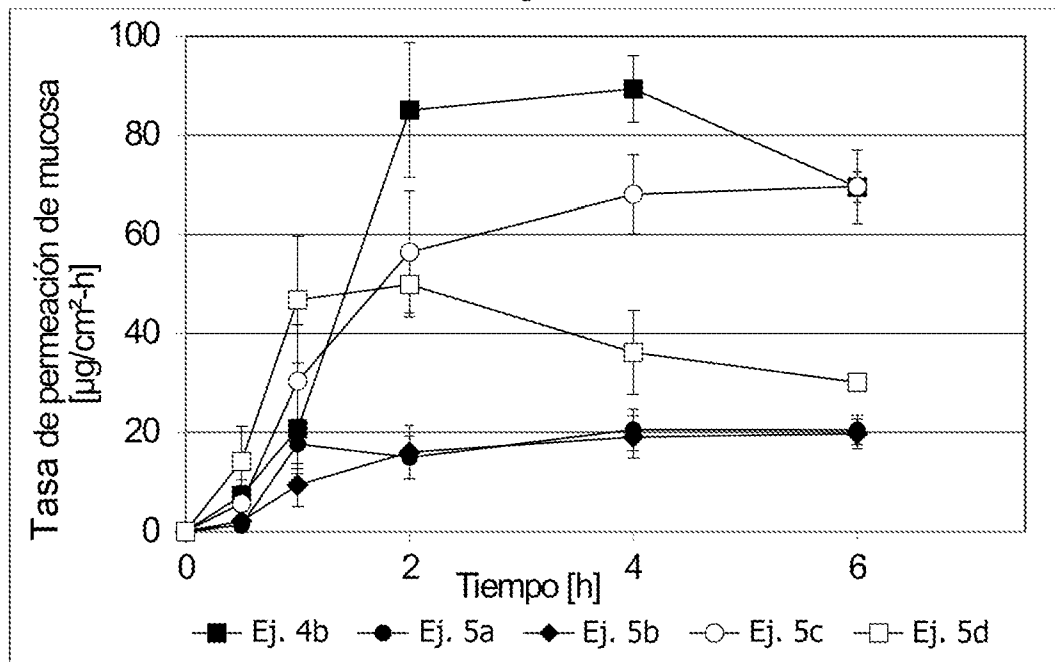


Fig. 5b

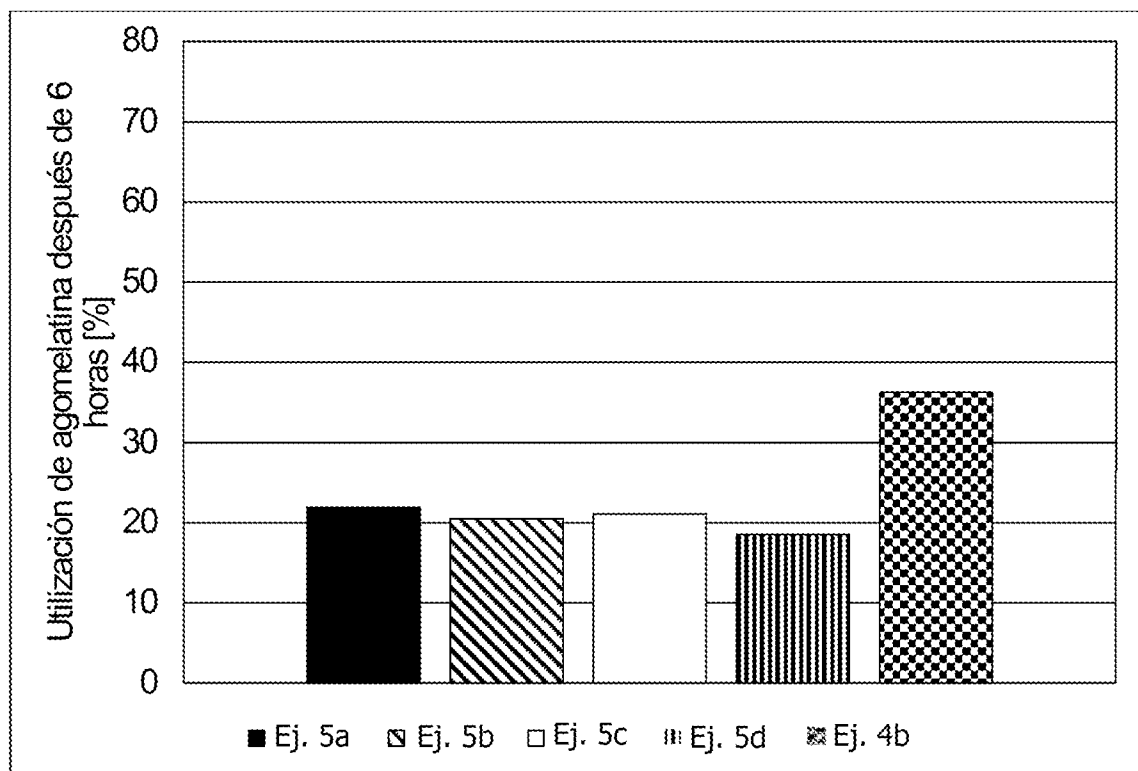


Fig. 6a

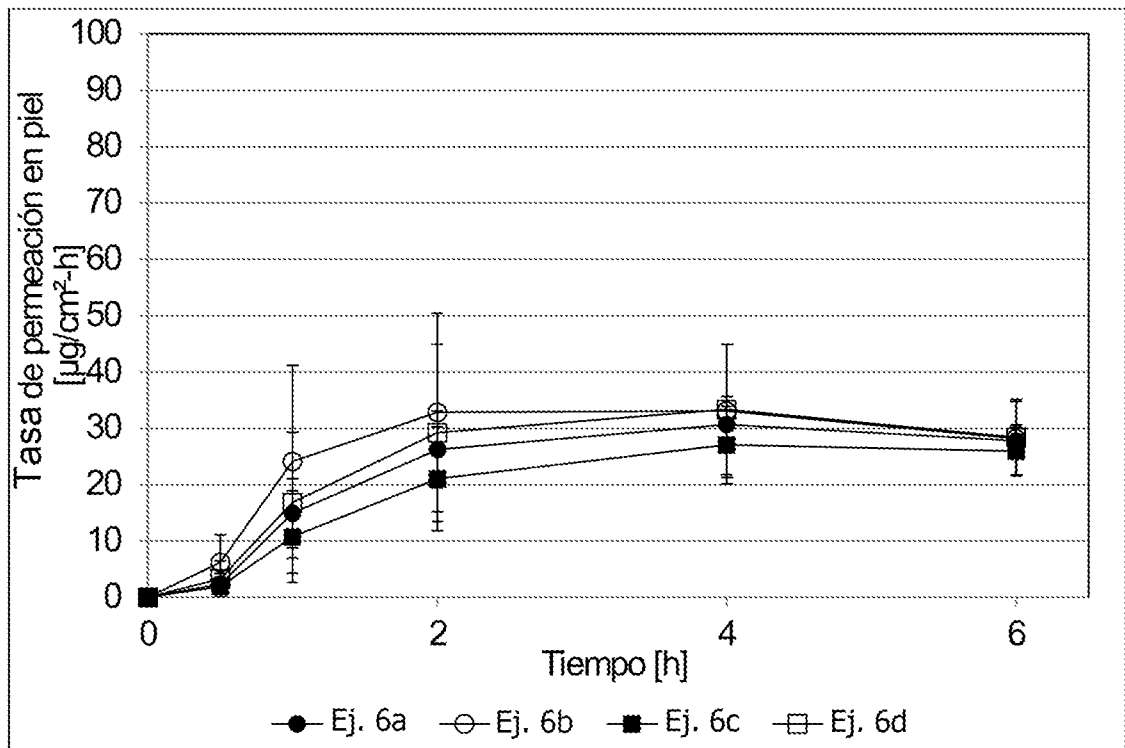


Fig. 6b

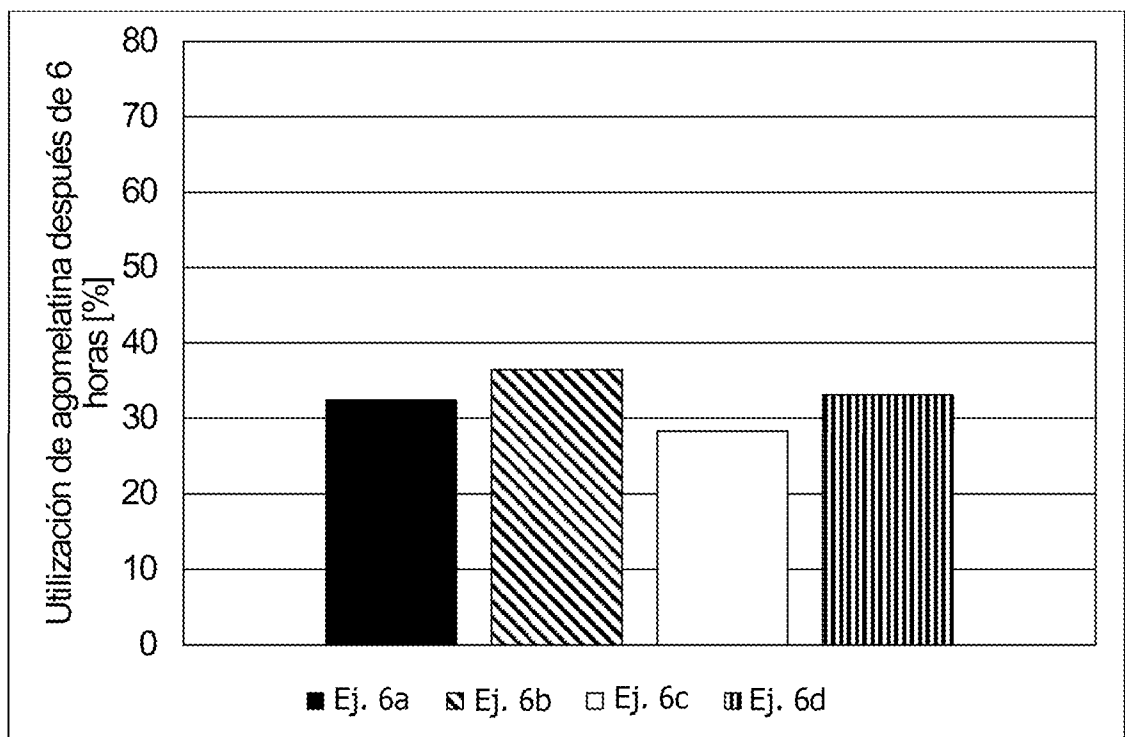


Fig. 7a

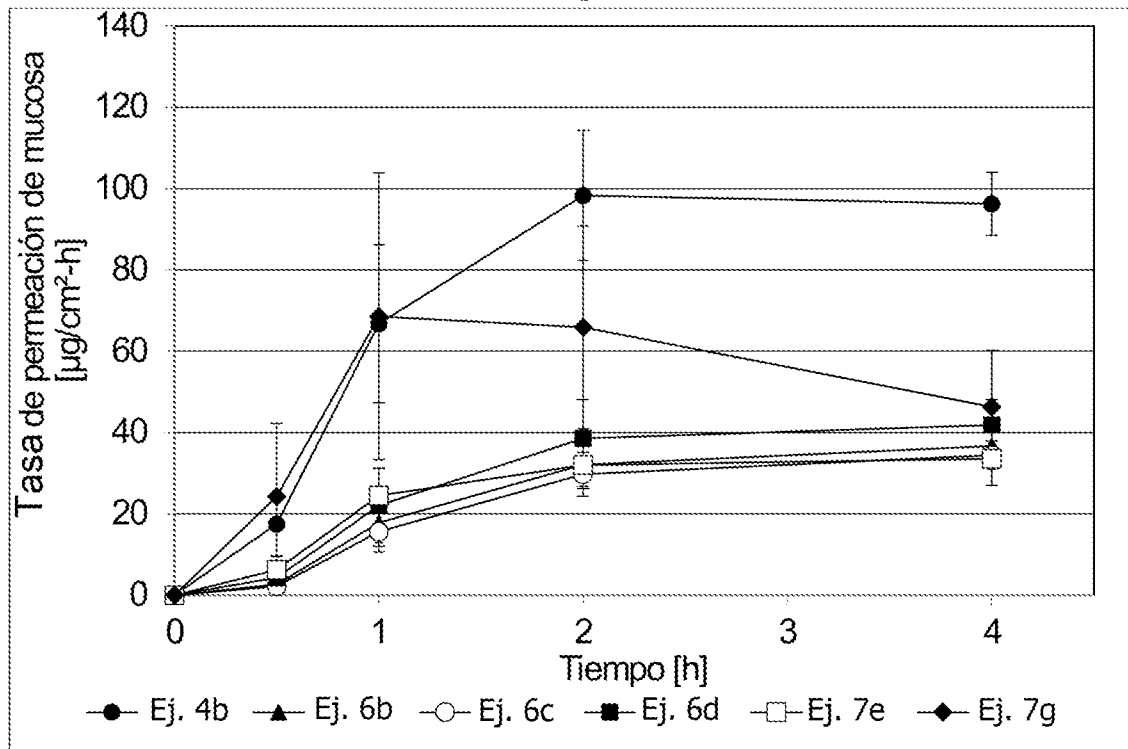


Fig. 7b

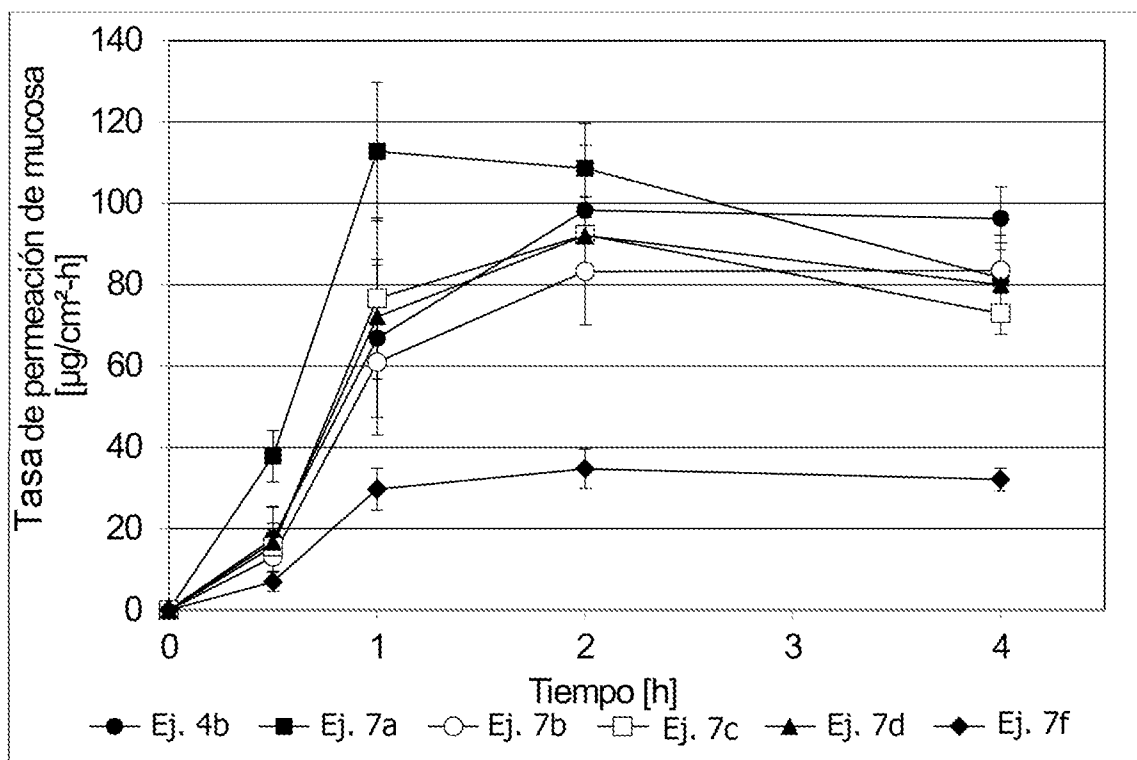


Fig. 7c

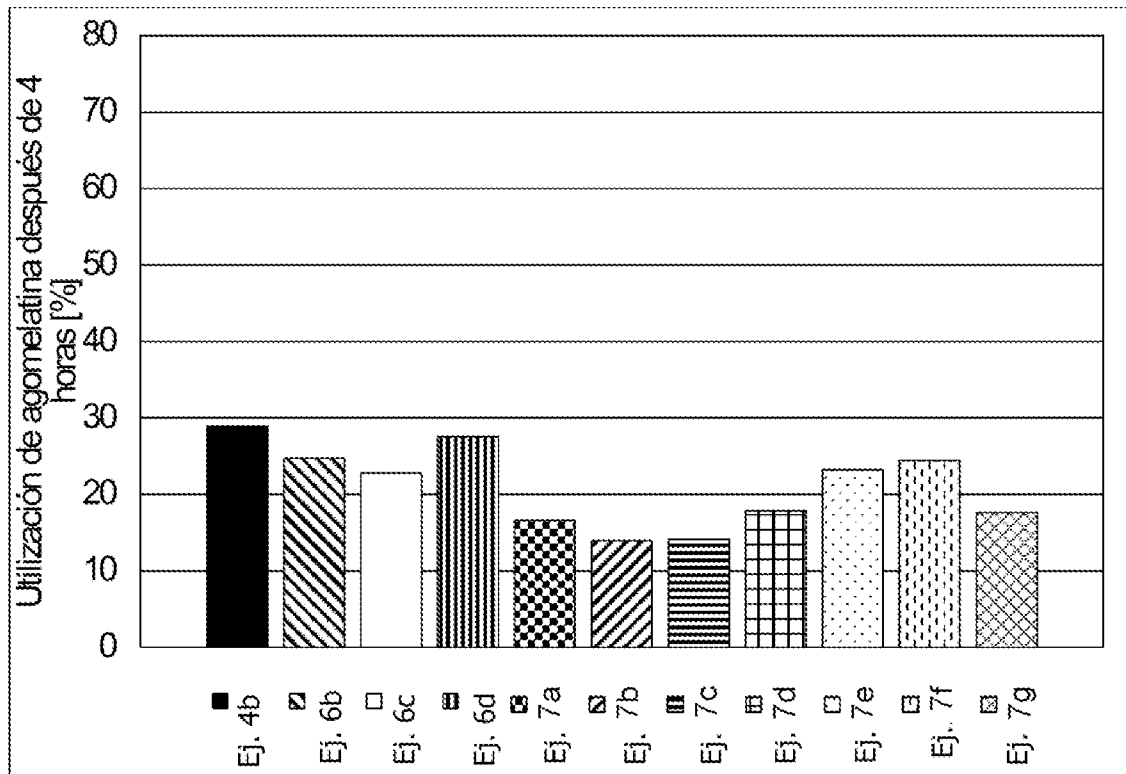


Fig. 8a

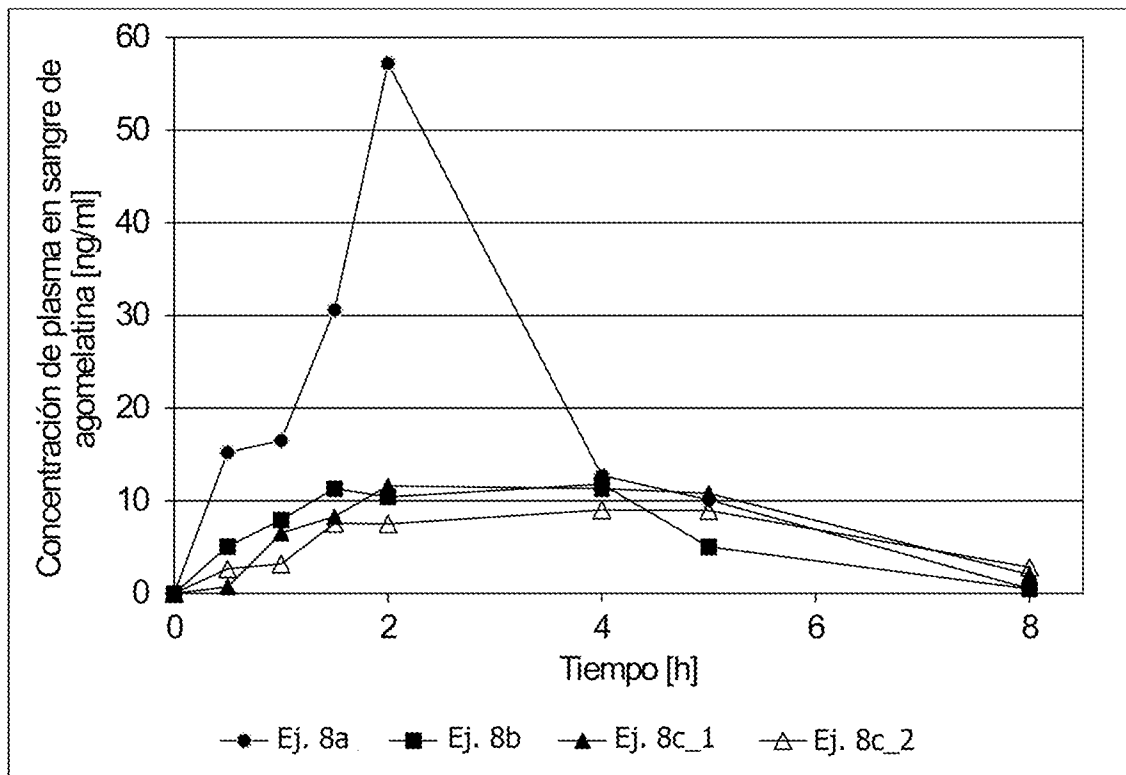


Fig. 9a

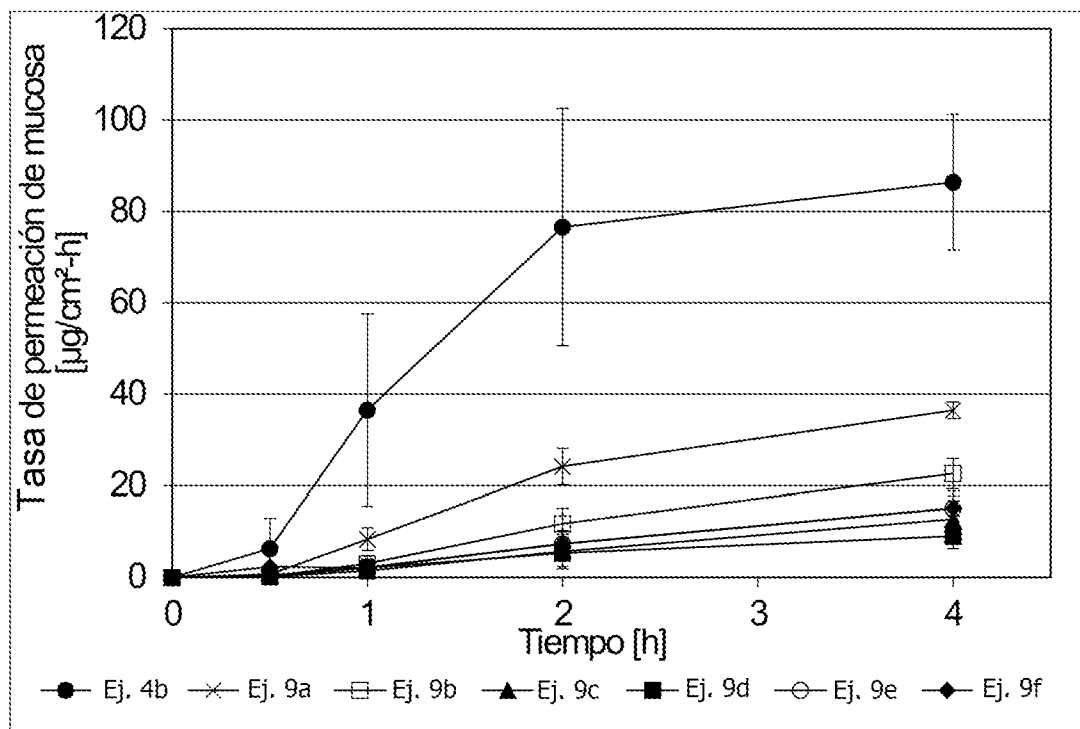


Fig. 9b

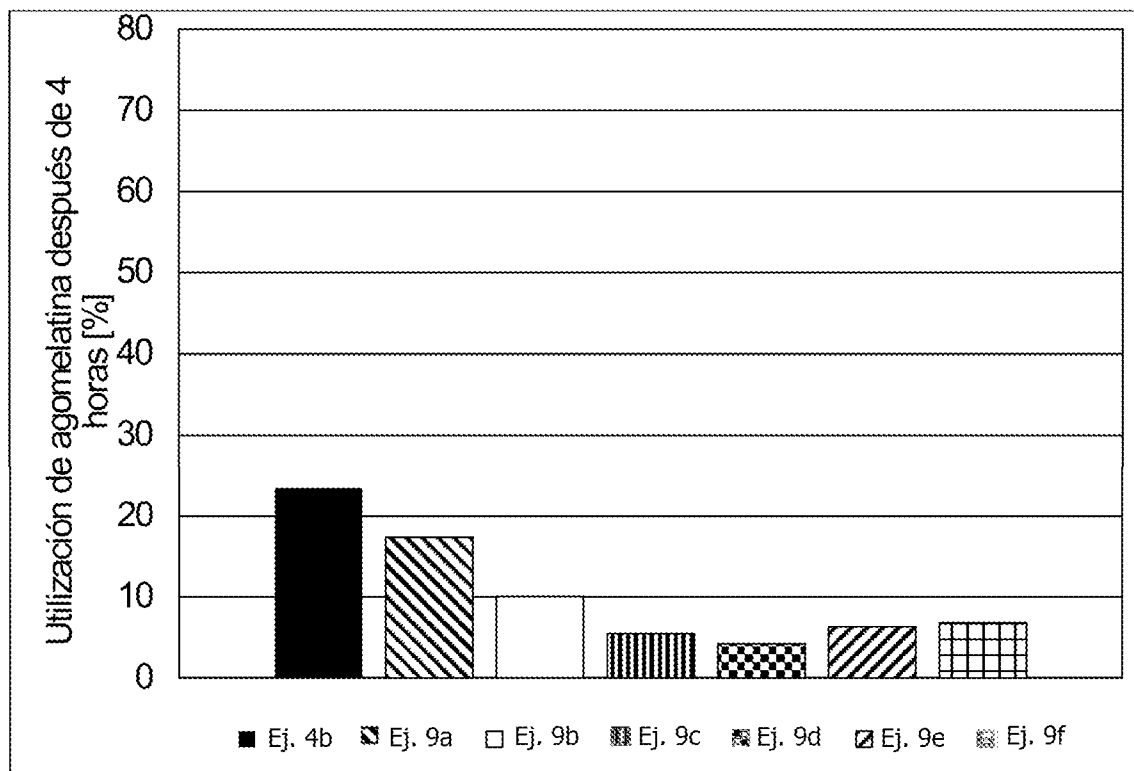




Fig. 9c

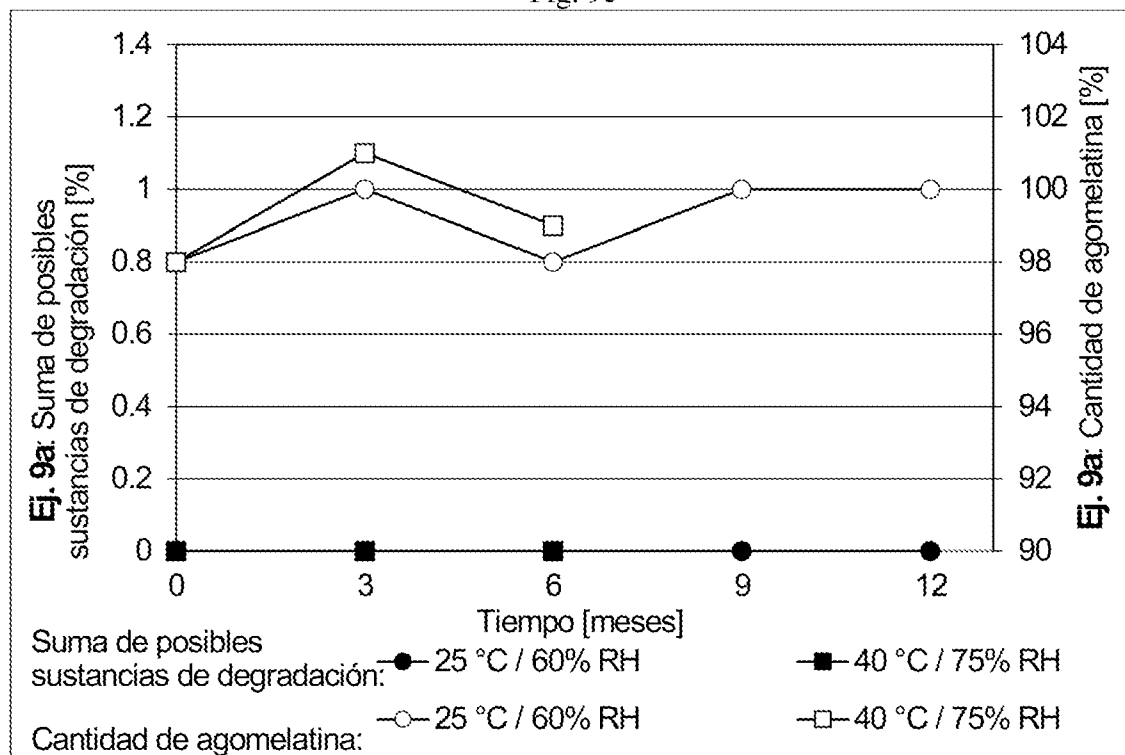


Fig. 9d

