

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 003 263**

(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/EP2020/077736**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2020 WO20260726**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2020 E 20780761 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 4076381**

(54) Título: **Sistema terapéutico transmucoso que contiene agomelatina**

(30) Prioridad:

20.12.2019 EP 19218592

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

10.03.2025

(73) Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.00%)
Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE**

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 003 263 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

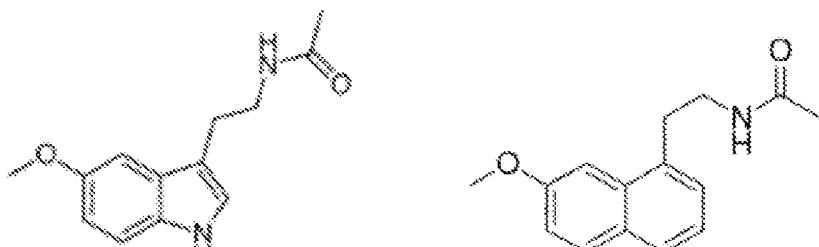
Sistema terapéutico transmucoso que contiene agomelatina

5 Campo técnico de la invención

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

10 Antecedentes de la invención

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



15

Melatonina

Agomelatina

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

25

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

30

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

35

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

40

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

aprobación del fármaco en EE.UU., a pesar de sus ventajas sobre otros agentes activos en el tratamiento del TDM.

Varias solicitudes de patente de Servier indican que el primer enfoque para proporcionar estas nuevas formas de dosificación, también denominadas formulaciones "orodispersables", p. ej., comprimidos, estaba dirigido a lograr una desintegración rápida de unos pocos minutos, como menos de tres o incluso menos de un o unos minutos, supuestamente para obtener un inicio de liberación muy rápido y evitar lo mejor posible la administración enteral y la desventaja asociada del efecto de primer paso hepático. Un enfoque más reciente incluyó formulaciones bucales tales como comprimidos para chupar, que están diseñadas para disolverse o desintegrarse más lentamente en la boca, con el fin de mantener la concentración de agomelatina en la cavidad oral lo suficientemente baja 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 principio activo. Se han propuesto comprimidos bicapa o multicapa que comprenden, por ejemplo, un núcleo placebo, de modo que la mayor parte del principio activo se habrá liberado después de algún tiempo, dejando solo el núcleo placebo libre de principio activo, para asegurar que la liberación del principio activo sea casi completa incluso si el paciente traga el comprimido prematuramente.

Sin embargo, estas formulaciones bucodispersables parecen no haber resuelto completamente el problema del cumplimiento del paciente posiblemente inducido por la agomelatina que causa una sensación irritante, y no se ha evitado la deglución prematura de comprimidos, sino que solamente se ha mitigado su efecto. La liberación activa incompleta aún es un riesgo, dependiendo del momento en que se ingiere involuntariamente el comprimido. Además, chupar un comprimido durante un periodo de tiempo prolongado significa que el paciente tiene que mantener un objeto molesto en la cavidad bucal, lo que resulta desventajoso en términos de cumplimiento del paciente. Finalmente, el mecanismo de administración del fármaco de dichas formulaciones bucodispersables depende de que el principio activo se disuelva primero en la saliva (sistema abierto), por lo que la concentración del fármaco y, en consecuencia, la administración del fármaco son muy difíciles de controlar. Todas estas razones pueden haber llevado a que actualmente no existan formulaciones de agomelatina en el mercado además de los comprimidos orales convencionales delineados anteriormente.

Los sistemas terapéuticos transmucosos, o sistemas de administración transmucosa (también denominados parches bucales por algunos), consisten en una o más capas delgadas que se aplican y se adhieren a la mucosa de la cavidad oral para administrar el fármaco durante un período de tiempo. Las formas de dosificación en forma de películas delgadas para aplicación en la cavidad bucal también se denominan a veces "película delgada oral" u OTF; sin embargo, las OTF no necesariamente están destinadas a adherirse a la mucosa. En un sistema terapéutico transmucoso, el activo está contenido en una capa soluble y, debido a que la película se adhiere a la mucosa, la administración activa se logra mediante una combinación de liberación activa directa del sistema terapéutico transmucoso a la mucosa y mediante una administración activa indirecta a través de la disolución en la saliva, como en las formulaciones orodispersables descritas anteriormente. Para evitar la administración indirecta de activos inherente a los sistemas abiertos, se puede emplear una capa de soporte, que sirve para proteger la capa que contiene el activo de las partes restantes de la cavidad oral, en particular de la saliva del entorno. En cualquier caso, los OTF tienen la ventaja frente a las formulaciones bucodispersables destinadas a ser chupadas de no provocar ninguna sensación negativa 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 la película suele ser lo suficientemente fina como para no ser percibida por el paciente una vez aplicada.

Sin embargo, los sistemas terapéuticos transmucosos son una forma relativamente nueva de administración de fármacos, lo que significa que el conocimiento sobre la tecnología de formulación es limitado. Formular formas de dosificación apropiadas para la administración transmucosa mediante OTF es un desafío debido a una multitud de aspectos que deben considerarse y problemas que deben resolverse. Los principales requisitos para dichos sistemas terapéuticos transmucosos son una buena adhesión y una permeación activa, combinadas 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 la convierte en una sustancia difícil de formular y, como se ha señalado anteriormente, una cuestión clave es abordar la sensación irritante que el principio activo provoca en la cavidad bucal. Además, dado que la agomelatina se utiliza principalmente para resincronizar el ritmo circadiano, el perfil de liberación del fármaco deseado es un aumento inicial rápido en la administración del fármaco, seguido de una liberación solo durante la noche y preferiblemente decreciente.

EL documento US2016/184246A1 divulga un sistema de administración transdérmica (parche) que comprende agomelatina. El documento WO2015/189778A1 divulga adsorbatos de agomelatina que se forman mediante la adsorción de una solución de agomelatina en un portador sólido inerte, que se puede utilizar para la preparación de parches bucales.

Hasta la fecha, no se encuentra disponible ningún sistema terapéutico transmucoso de agomelatina comercial, y el Solicitante no conoce ninguna investigación o estudio sobre dichos sistemas terapéuticos transmucosos de agomelatina.

En resumen, es muy necesaria una administración alternativa de agomelatina, que supere las desventajas de la vía de administración oral y sublingual. Como se describió anteriormente, un sistema terapéutico transmucoso podría abordar estas desventajas.

5 Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina.

Objetos y compendio de la invención

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

15 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina para la administración transmucosa de agomelatina que proporcione una velocidad de permeación particularmente alta que sea suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz.

20 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina para la administración transmucosa de agomelatina que proporcione un perfil de liberación del fármaco con un rápido aumento inicial y que permita una aplicación nocturna, por ejemplo, apropiada para una administración poco antes de acostarse.

25 También es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina para la administración transmucosa de agomelatina que no provoque una sensación irritante en la mucosa o de otro modo en la cavidad oral.

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

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

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina para la administración transmucosa de agomelatina, en el que se reduce la hepatotoxicidad y la variabilidad interindividual y se aumenta la biodisponibilidad en comparación con la administración oral.

45 También es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina para la administración transmucosa de agomelatina que proporcione una buena háptica, es decir, una buena sensación en la boca.

50 Es además un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transmucoso de agomelatina para la administración transmucosa de agomelatina que cumpla con las necesidades de una aplicación y manipulación convenientes en vista del tamaño y el grosor, que proporcione un buen cumplimiento por parte del paciente y/o que sea fácil y rentable de fabricar.

55 Estos objetos y otros se logran mediante la presente invención, que según un aspecto se relaciona con un sistema terapéutico transmucoso para la administración transmucosa de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva, dicha estructura de capa mucoadhesiva que comprende:

A) una capa de soporte; y

60 B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

i) agomelatina; y

ii) un primer agente formador de película soluble

65 en donde el sistema terapéutico transmucoso está en forma de una película, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosas y etilcelulosa, y la capa de soporte comprende un segundo agente formador de película soluble que es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

65 Según ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transmucoso según 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 Según otras realizaciones, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la depresión mayor, que incluye la aplicación de un sistema terapéutico transmucoso según la invención a la mucosa de un paciente humano.

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

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

15 ii) recubrir la primera composición de recubrimiento sobre un recubrimiento desprendible; y

15 iii) secado de la primera composición de recubrimiento para formar la capa que contiene agomelatina,

20 en donde el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados de hidroxipropilcelulosas y etilcelulosas.

20 La divulgación también se refiere a un sistema terapéutico transmucoso para la administración transmucosa de agomelatina obtenible mediante dicho proceso de fabricación.

25 Según ciertas realizaciones, la invención también se refiere a un sistema terapéutico transmucoso para la administración transmucosa de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva, dicha estructura de capa mucoadhesiva que comprende al menos:

30 A) una capa de soporte; y

30 B) una capa que contiene agomelatina que comprende

35 i) 3 a 7 % en peso de agomelatina;

35 ii) un primer agente formador de película soluble, y

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

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

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

en donde

45 el primer polímero soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de uno o más polímeros seleccionados de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa,

en donde el peso por área de la capa que contiene agomelatina varía de 100 a 150 g/m²

50 la capa de soporte comprende de 5 a 15 % en peso de un ácido graso, de 0,1 a 2,0 % en peso de uno o más edulcorantes, de 0,2 a 2,0 % en peso de un agente aromatizante y un segundo agente formador de película soluble, en donde el segundo agente formador de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y

55 en donde el peso por área de la capa de soporte varía entre 100 y 300 g/m².

En el sentido de la presente invención, el término "sistema terapéutico transmucoso" o "sistema de administración transmucosa" se refiere a un sistema por el que el agente activo (agomelatina) se administra a la circulación sistémica *por vía transmucosa* mediante su aplicación a la mucosa de la cavidad bucal, y se refiere a toda la unidad de dosificación individual que se aplica a la mucosa de un paciente, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina en una estructura de capa mucoadhesiva y, opcionalmente, un recubrimiento adicional sobre la estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. La estructura de la capa mucoadhesiva puede estar situada sobre un recubrimiento de liberación (una capa protectora desmontable), por lo que el sistema terapéutico transmucoso puede comprender además un recubrimiento de liberación. Dentro del significado de esta invención, el término "sistema terapéutico transmucoso" se refiere en particular a un sistema que proporciona una administración transmucosa pasiva excluyendo el transporte activo como en los métodos que incluyen la microporación. También, a diferencia de ciertas películas delgadas orales que no son necesariamente

mucoadhesivas y que están destinadas a desintegrarse muy rápidamente en la saliva (a veces denominadas "obleas flash"), la administración enteral es completamente no intencionada en los sistemas terapéuticos transmucosos.

- 5 Dentro del significado de esta invención, el término "estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina" o "estructura de capa mucoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agomelatina" se refiere a la estructura que contiene el agente activo que proporciona el área de liberación para la agomelatina durante la administración. Cualquier superposición adicional aumenta el tamaño total del sistema terapéutico transmucoso, pero no aumenta el área de liberación. La estructura de la capa mucoadhesiva que contiene agomelatina comprende al menos una capa que contiene agomelatina.

10 En el sentido de esta invención, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo en el sistema terapéutico transmucoso suficiente para proporcionar, si se administra mediante el sistema terapéutico transmucoso a un paciente, niveles sanguíneos de agomelatina de un rango similar (por ejemplo, de 15 aproximadamente 10 % a aproximadamente 1000 %, medido como un AUC) en comparación con los niveles sanguíneos obtenidos en una administración única de 25 mg de agomelatina oral.

20 A efectos de esta invención, los términos "activo", "agente activo" y similares, así como el término "agomelatina", se refieren a agomelatina en cualquier forma y estado físico químico y morfológico farmacéuticamente aceptable. Estas formas incluyen, sin limitación, agomelatina en su forma libre, disociada o cualquier forma asociada tal como hidratos, solvatos, etc., así como agomelatina en forma de partículas que pueden estar en forma micronizada, forma cristalina, y en particular en una de sus formas polimorfas, y/o en forma amorfa, y en cualquier forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas antes mencionadas o una mezcla de las mismas. La agomelatina, cuando está contenida en un medio tal como un disolvente, puede estar disuelta o dispersa o en parte disuelta y en parte dispersa.

25 Cuando se menciona que la agomelatina se utiliza en una forma particular en la fabricación del sistema terapéutico transmucosal, esto no excluye interacciones entre esta forma de agomelatina y otros ingredientes de la estructura de capa autoadhesiva que contiene agomelatina, de modo que el activo esté presente en otra forma en el sistema terapéutico transmucosal final. Esto significa que, aunque la agomelatina se incluya en forma libre, disociada, puede estar presente en el sistema terapéutico transmucoso final en forma de hidrato o solvato, o, si se incluye en una de sus formas polimorfas, puede estar presente en forma amorfa en el sistema terapéutico transmucoso final. A menos que se indique lo contrario, en particular la cantidad de agomelatina en la estructura de capa mucoadhesiva se refiere a la cantidad de agomelatina incluida en el sistema terapéutico transmucoso durante la fabricación del sistema terapéutico transmucoso y se calcula basándose en la agomelatina en forma libre, es decir, cuando la agomelatina se incluye en una cantidad de 0,1 mmol, la cantidad de agomelatina en la estructura de la capa autoadhesiva se considera, en el sentido de la invención, de 24,3 mg (el peso molecular de la agomelatina es de 243 g/mol), independientemente de si la agomelatina se ha incluido en el sistema terapéutico transmucoso durante la fabricación en su forma libre o en cualquier forma asociada.

30 40 El material de partida de agomelatina incluido en el sistema terapéutico transmucoso durante la fabricación del sistema terapéutico transmucoso puede estar en forma de partículas. La agomelatina puede, por ejemplo, estar presente en la estructura de la capa mucoadhesiva en forma de partículas, dispersa y/o disuelta.

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

50 55 A efectos de esta invención, el término "dispersar" se refiere a una etapa o una combinación de etapas en donde un material de partida (p. ej., agomelatina) no se disuelve totalmente. Dispersar en el sentido de la invención comprende la disolución de una parte del material de partida (p. ej., partículas de agomelatina), dependiendo de la solubilidad del material de partida (p. ej., la solubilidad de agomelatina en la composición de recubrimiento).

60 65 Existen dos tipos principales de sistemas terapéuticos transmucosos, es decir, aquellos que utilizan capas de soporte y aquellos que no las utilizan. Como también se describe en la sección de antecedentes introductorios, la administración activa de un sistema terapéutico transmucoso de tipo sistema abierto que no utiliza una capa de soporte siempre será una combinación de administración directa desde el sistema terapéutico transmucoso a través de la mucosa en el sitio de adhesión, y administración indirecta a través de la disolución del activo desde el sistema terapéutico transmucoso en la saliva, y desde la saliva a través de la mucosa. La proporción de las diferentes vías de administración depende principalmente de factores como la solubilidad del activo y el tiempo de desintegración del sistema terapéutico transmucoso. Cuanto mayor sea la solubilidad y la desintegración más rápida del sistema terapéutico transmucoso, la disolución en la saliva será favorecida frente a la administración directa en la mucosa en el sitio de adhesión. Dicha administración indirecta tiene la ventaja de proporcionar un aumento práctico de la superficie de la mucosa a través de la cual se libera el activo sistémicamente. Sin embargo, la disolución en la saliva significa que la concentración activa y, por lo tanto, la cantidad final administrada, es difícil

de controlar, y el riesgo de administración enteral por deglución involuntaria de saliva es grave. En particular con respecto a la agomelatina, esto también plantea el problema de que un principio activo, que ha demostrado tener un potencial efecto irritante, se disuelve libremente en toda la cavidad bucal.

- 5 Los sistemas terapéuticos transmucosos que utilizan una capa de soporte tienen un enfoque completamente diferente. En dichos sistemas, al utilizar una capa de soporte, la vía de administración se limita sustancialmente a la administración transmucosa directa, que se puede controlar mucho mejor, se reduce el riesgo de administración enteral y, lo más ventajoso, al limitar la disolución de la agomelatina en la saliva, se cree que la sensación irritante causada por este activo se puede reducir sustancialmente. El desafío de los sistemas terapéuticos transmucosos
- 10 que utilizan una capa de soporte consiste en proporcionar, a pesar de todo, una permeación transmucosa suficiente y la administración del principio activo. Por lo tanto, en el sentido de la presente invención, una "capa de soporte" es cualquier capa dentro de un sistema terapéutico transmucoso que es capaz de evitar que (al menos una cantidad sustancial de) el activo contenido dentro del sistema terapéutico transmucoso se disuelva en la saliva. Dicha capa de soporte puede ser indisoluble o soluble con el tiempo. En el último caso, el tiempo que tarda la capa de soporte en disolverse es al menos tan largo como el que tarda (una cantidad sustancial) del activo en ser liberado a través de la mucosa.

En este contexto, también queda claro que términos tales como "disolución", "soluble", "disolver" y similares con respecto a cualquiera de las capas de un sistema terapéutico transmucoso (por ejemplo, capa de soporte, capa que contiene el activo) y con respecto al agente formador de película cuando se vierte en una película, deben entenderse de manera muy amplia, 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 a un estado líquido, tal como la dispersión, la formación de una suspensión, la gelificación de la película y la desintegración en partes más pequeñas de gel, etc., debe considerarse como "disolución" en el sentido de la presente invención, siempre que el material "disuelto" pueda moverse libremente en el líquido (p. ej., saliva) de modo que todo lo que estaba presente debajo de la capa en cuestión (es decir, la mucosa si se disolvió una capa en contacto con la mucosa, o por ejemplo, la capa que contiene el principio activo si se disolvió una capa de soporte antes de la capa que contiene el principio activo) se vuelva accesible a un líquido distinto del material "disuelto". En realizaciones preferidas, el significado se limita al sentido químico habitual de disolver una molécula en un disolvente. Cabe señalar que el término "disolver" con respecto a sustancias *en sí*, tal como el agente activo agomelatina, o cualquier excipiente, seguirá utilizándose en el sentido químico habitual de disolver una molécula en un disolvente. P. ej., la agomelatina en forma disuelta obviamente no incluye la agomelatina en forma dispersa. El agente formador de película *en sí* puede estar presente en la composición de recubrimiento durante la fabricación del sistema terapéutico transmucoso en forma disuelta en el sentido químico común (p. ej., no está disperso, en forma de pequeñas partes de gel, etc.), pero cuando el agente formador de película se vierte en una película, "disolver" dicha película 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 final solidificada, p. ej. obtenida después de aplicar como recubrimiento y secar la composición de recubrimiento que contiene disolvente. La capa que contiene agente activo también se puede fabricar laminando dos o más de dichas capas solidificadas (p. ej., capas secas) de la misma composición para proporcionar el peso por área deseado. La capa que contiene el agente activo puede ser mucoadhesiva (en forma de una capa mucoadhesiva) o el sistema terapéutico transmucoso puede comprender una capa adicional en contacto con la mucosa de un mucoadhesivo para proporcionar suficiente adhesión. En particular, la capa que contiene el agente activo es una capa mucoadhesiva.

45 En el sentido de la presente invención, el término "mucoadhesivo" se refiere a un material que en particular se adhiere a y al entrar en contacto con una mucosa, pero que preferiblemente no es pegajoso y se puede tocar, por ejemplo, con los dedos, y manipular, por ejemplo, para su aplicación en la cavidad oral, sin adherirse involuntariamente a la piel de los dedos, cuando está en estado seco. Una capa mucoadhesiva, cuando entra en contacto con la mucosa, es "autoadhesiva", es decir, proporciona adhesión a la mucosa de modo que normalmente no se necesita ninguna otra ayuda para la fijación. La fuerza 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 capas "autoadhesiva" incluye una capa mucoadhesiva para el contacto con la mucosa que puede proporcionarse en forma de una capa mucoadhesiva que contiene el agente activo o en forma de una capa adicional, es decir, una capa mucoadhesiva de contacto con la mucosa. Todavía se puede emplear un recubrimiento mucoadhesivo para avanzar en la adhesión.

60 Dentro del significado de esta invención, el término "capa en contacto con la mucosa" se refiere a una capa incluida en el sistema terapéutico transmucoso para estar en contacto directo con la mucosa del paciente durante la administración. Cuando los sistemas terapéuticos transmucosos comprenden una capa en contacto con la mucosa, las otras capas no entran en contacto con la mucosa y no tienen necesariamente propiedades mucoadhesivas. La superficie de liberación es proporcionada por la superficie de la capa que contiene el agente activo. Puede utilizarse una capa de contacto con la mucosa para mejorar la adherencia. Los tamaños de una capa adicional en contacto con la mucosa y de la capa que contiene el agente activo suelen ser coextensivos y corresponden al área de liberación.

En el sentido de esta invención, el término "peso de área" se refiere al peso seco de una capa específica, por ejemplo, de la capa que contiene el agente activo, proporcionado en g/m². Los valores de peso por área están sujetos a una tolerancia de ±10 %, preferiblemente ±7,5 %, debido a la variabilidad de fabricación.

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

A efectos de esta invención, el término "polímero" se refiere a cualquier sustancia que consiste en las denominadas unidades repetitivas obtenidas mediante la polimerización de uno o más monómeros, e incluye homopolímeros que consisten en un tipo de monómero y copolímeros que consisten en dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden ser de cualquier arquitectura tal como polímeros lineales, polímeros en estrella, polímeros en peine, polímeros en cepillo, de cualquier disposición de monómeros en caso de copolímeros, p. ej., copolímeros de bloque, estadísticos, alternos, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo depende del tipo de polímero y es conocido por el experto en la técnica. Los polímeros pueden tener, p. ej., un peso molecular superior a 2000, preferiblemente superior a 5000 y más preferiblemente superior a 10000 Dalton. Como corresponde, los compuestos con un peso molecular inferior a 2000, preferiblemente inferior a 5000 o más preferiblemente inferior a 10000 Dalton se denominan habitualmente oligómeros.

A efectos de esta invención, el término "agente de reticulación" se refiere a una sustancia que es capaz de reticular grupos funcionales contenidos dentro del polímero.

20 En el sentido de la presente invención, el término "recubrimiento mucoadhesivo" se refiere a una capa mucoadhesiva, situada encima de la estructura de la capa mucoadhesiva que contiene agomelatina, libre de agente activo, de mayor superficie que la estructura que contiene agente activo y que proporciona una superficie adicional adherida a la mucosa, pero ninguna superficie de liberación del agente activo. De este modo, mejora las propiedades adhesivas generales del sistema terapéutico transmucoso.

Los sistemas terapéuticos transmucosos según la presente invención pueden caracterizarse por ciertos parámetros medidos en un ensayo de permeación *in vitro* de la piel.

30 El ensayo de permeación *in vitro* se realiza con mucosa humana o animal y preferiblemente con mucosa porcina dermatomada de espesor dividido con un grosor de 400 µm y una función de barrera intacta, y con tampón fosfato 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, por ejemplo etanol, acetonitrilo, isopropanol, dipropilenglicol, PEG 400, de modo que un medio receptor puede contener, por ejemplo, 60 % en volumen de tampón fosfato pH 5,5, 30 % en volumen de dipropilenglicol y 10 % en volumen de acetonitrilo.

35 Cuando no se indica lo contrario, el ensayo de permeación *in vitro* se realiza con mucosa porcina dermatomada de espesor dividido (mucosa esofágica) con un grosor de 400 µm y una función de barrera intacta, y con tampón fosfato pH 7,4 como medio receptor (37 °C). La cantidad de activo permeado en el medio receptor se determina a intervalos regulares mediante un método HPLC con un detector fotométrico UV tomando un volumen de muestra. La cantidad medida de activo permeado se refiere a la cantidad permeada entre los dos últimos puntos de muestreo y no a la cantidad total permeada hasta el momento.

40 Por tanto, a efectos de esta invención, el parámetro "cantidad permeada" se proporciona en µg/cm² y se refiere a la cantidad de activo permeado en un intervalo de muestra en un determinado tiempo transcurrido por área de liberación. Por ejemplo, en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en el que la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "cantidad permeada" de activo puede darse, por ejemplo, para el intervalo de muestra de la hora 8 a la hora 12 y corresponde a la medición en la hora 12.

45 50 La cantidad permeada también se puede dar como una "cantidad permeada acumulativa", que corresponde a la cantidad acumulada de agente activo permeado en un cierto punto en el tiempo. Por ejemplo, en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en el que la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "cantidad permeada acumulada" de activo en la hora 12 corresponde a la suma de las cantidades permeadas de la hora 0 a la hora 2, de la hora 2 a la hora 4, de la hora 4 a la hora 8 y de la hora 8 a la hora 12.

55 60 En el sentido de la presente invención, el parámetro "velocidad de permeación de la mucosa" para un intervalo de muestra determinado en un tiempo transcurrido determinado se proporciona en µg/(cm² h) y se calcula a partir de la cantidad permeada en dicho intervalo de muestra medida mediante el ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente en µg/cm², dividido por las horas de dicho intervalo de muestra. Por ejemplo, la velocidad de permeación de la mucosa en el ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en el que la cantidad de activo permeada en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "velocidad de permeación de la mucosa" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de muestra desde la hora 8 hasta la hora 12 dividida por 4 horas.

- Una "velocidad de permeación de la piel acumulativa" puede calcularse a partir de la cantidad permeada acumulada respectiva dividiendo la cantidad permeada acumulada por el tiempo transcurrido. P. ej. en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en el que la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "velocidad de permeación acumulada en la mucosa" en la hora 12 se calcula como la cantidad permeada acumulada en la hora 12 (véase más arriba) dividida por 12 horas.
- En el sentido de la presente invención, los parámetros anteriores cantidad permeada y velocidad de permeación de la mucosa (así como cantidad permeada acumulada y velocidad de permeación de la mucosa acumulada) se refieren a valores medios calculados a partir de 3 experimentos de ensayo de permeación *in vitro*.
- El sistema terapéutico transmucoso según la presente invención también puede caracterizarse por ciertos parámetros medidos en un estudio clínico *in vivo*.
- En el sentido de la presente invención, el término "administración" se refiere a la aplicación de la forma de dosificación, es decir, el sistema terapéutico transmucoso, a la mucosa oral del paciente, que luego se mantiene en la mucosa hasta que se disuelve la estructura de capas que contiene agomelatina.
- En un tratamiento continuo típico del TDM, la frecuencia de administración del fármaco se mantiene suficientemente alta para mantener una concentración en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz. El intervalo entre dos administraciones de formas farmacéuticas, también llamado intervalo de dosificación, debe adaptarse en consecuencia. En el sentido de la presente invención, el término "intervalo de dosificación" se refiere al periodo de tiempo entre dos administraciones consecutivas, es decir, el intervalo entre dos momentos consecutivos en que se aplica un sistema terapéutico transmucoso a la mucosa oral del paciente. Para mantener la concentración plasmática sanguínea en un nivel terapéutico constante, el sistema terapéutico transmucoso tendría que ser reemplazado tan pronto como la capa que contiene el agente activo del sistema terapéutico transmucoso anterior se haya disuelto, o poco después, momento en el que se aplica un nuevo sistema terapéutico transmucoso. En dicho modo (nivel constante en plasma sanguíneo durante todo el día), el intervalo de dosificación corresponde aproximadamente al tiempo de desintegración de la capa que contiene el agente activo y puede ser, por ejemplo, de 6 horas, 8 horas o 12 horas. Después de este período, la capa que contiene el agente activo del sistema terapéutico transmucoso se ha disuelto, cualquier resto (por ejemplo, una capa de soporte no soluble) se elimina de la cavidad oral y se aplica un nuevo sistema terapéutico transmucoso. Por lo tanto, un intervalo de dosificación de 12 horas permite un modo de intercambio del sistema terapéutico transmucoso b.i.d. en un tratamiento de 24 horas.
- Sin embargo, para un tratamiento continuo con agomelatina, el sistema terapéutico transmucoso se administrará habitualmente una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas), y preferiblemente a la hora de acostarse, y el tiempo de desintegración será preferiblemente más corto que el intervalo de dosificación. El sistema terapéutico transmucoso puede aplicarse en particular a la mucosa del paciente poco tiempo antes de acostarse (p. ej., de 5 a 30 minutos) para tener en cuenta el retraso en la aparición de los efectos del fármaco. Puesto que parece que en el caso de la agomelatina no es necesario un mantenimiento permanente de la concentración plasmática sanguínea a un nivel terapéutico, o incluso puede estar contraindicado para la resincronización del ritmo circadiano, no es necesario aplicar otro sistema terapéutico transmucoso tan pronto como se haya disuelto la capa que contiene el agente activo del sistema terapéutico transmucoso anterior, p. ej., a la mañana siguiente, de modo que el paciente no necesita que se le aplique un sistema terapéutico transmucoso posteriormente, p. ej. durante todo el día.
- En el sentido de la presente invención, el término "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura no modificada que se encuentra en el interior del laboratorio donde se realizan los experimentos y que suele estar comprendida entre 15 y 35 °C, preferiblemente entre 18 y 25 °C.
- A efectos de esta invención, el término "paciente" significa un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que recibe tratamiento preventivo o profiláctico para una afección o al que se le ha diagnosticado una afección que se debe tratar.
- En el sentido de la presente invención, el término "parámetros farmacocinéticos" se refiere a los parámetros que describen la curva del plasma sanguíneo, por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, Ct y $AUC_{t_1-t_2}$ obtenido en un estudio clínico, por ejemplo, mediante la administración de una o varias dosis del sistema terapéutico transmucoso de agomelatina a sujetos humanos sanos. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen usando medios aritméticos y geométricos, por ejemplo, una media de $C_{\text{máx}}$, una media de AUC_{t} y una media de AUC_{INF} , y estadísticas adicionales tales como las desviaciones estándar y errores estándar respectivos, el valor mínimo, el valor máximo, y el valor medio cuando la lista de valores se clasifica (mediana). En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la $C_{\text{máx}}$, el Ct y el $AUC_{t_1-t_2}$ se refieren a valores medios aritméticos o geométricos y preferiblemente se refieren a valores medios geométricos. No puede excluirse que los valores medios absolutos obtenidos para un determinado sistema terapéutico transmucoso en un estudio clínico varíen en cierta medida de un estudio a otro. Para permitir una comparación de los valores medios absolutos entre

estudios, puede usarse como patrón interno una formulación de referencia, por ejemplo, en el futuro cualquier producto basado en la invención. Una comparación del AUC por área de liberación del producto de referencia respectivo en el estudio anterior y posterior puede usarse para obtener un factor de corrección para tener en cuenta las diferencias de un estudio a otro.

- 5 Los estudios clínicos según la presente invención se refieren a estudios realizados en total cumplimiento con la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y todas las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y regulaciones locales aplicables.
- 10 En el sentido de la presente invención, el término "sujeto humano sano" se refiere a un sujeto de sexo masculino o femenino con un peso corporal comprendido entre 55 kg y 100 kg y un índice de masa corporal (IMC) comprendido entre 18 y 29 y parámetros fisiológicos normales, como la tensión arterial, etc. Los sujetos humanos sanos para los fines de la presente invención se seleccionan de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión que se basan en las recomendaciones de la ICH y se ajustan a ellas.
- 15 En el sentido de esta invención, el término "población de sujetos" se refiere al menos a diez sujetos humanos sanos.
- 20 En el sentido de esta invención, el término "media geométrica" se refiere a la media de los datos logarítmicos transformados a la escala original.
- En el sentido de esta invención, el término "media aritmética" se refiere a la suma de todos los valores de observación dividida por el número total de observaciones.
- 25 En el sentido de esta invención, el parámetro "AUC" corresponde al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. El valor de AUC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido en la circulación sanguínea en total y, así, es una medida de la biodisponibilidad.
- 30 En el sentido de esta invención, el parámetro "AUC_{t1-t2}" se proporciona en (ng / ml) h y se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de la hora t1 a t2 y se calcula por el método lineal trapezoidal.
- En el significado de esta invención, el parámetro "C_{máx}" se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración plasmática sanguínea máxima observada del agente activo.
- 35 En el significado de esta invención, el parámetro "C_t" se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración plasmática en sangre del agente activo observada en la hora t.
- En el significado de esta invención, el parámetro "t_{máx}" se proporciona en h y se refiere al punto temporal en donde se alcanza el valor de C_{máx}. En otras palabras, t_{máx} es el punto de tiempo de la concentración plasmática máxima observada.
- 40 En el sentido de la presente invención, el parámetro "t_{lag}" se proporciona en h y se relaciona con el retraso entre el momento de la administración (en el caso de un sistema terapéutico transmucoso, el momento en el que el sistema terapéutico transmucoso se aplica por primera vez a la mucosa oral, es decir, t = 0) y el momento de aparición de una concentración plasmática sanguínea medible. El t_{lag} se puede calcular aproximadamente como el valor aritmético medio del primer punto en el tiempo en el que se obtiene una concentración plasmática sanguínea de agente activo medible (es decir, distinta de cero) o representada por un valor mediano.
- 45 En el sentido de la presente invención, el término "concentración plasmática media" se proporciona en (ng / ml) y es una media de las concentraciones plasmáticas individuales del agente activo, p. ej. agomelatina, en cada momento.
- 50 A efectos de esta invención, el término "composición de recubrimiento" se refiere a una composición que comprende todos los componentes de la capa que contiene fármaco en un disolvente, que puede aplicarse como recubrimiento sobre la capa de soporte o recubrimiento desprendible para formar la capa que contiene fármaco tras secarse.
- 55 A efectos de esta invención, el término "disolver" en el contexto de la preparación de la composición de recubrimiento, por ejemplo disolviendo componentes de la composición de recubrimiento como el agente activo, se refiere al proceso de obtención de una solución, que es clara y no contiene ninguna partícula, visible a simple vista.
- 60 A efectos de esta invención, el término "disolvente" se refiere a cualquier sustancia líquida, que preferiblemente es un líquido orgánico volátil tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, cloruro de metíleno, hexano, n-heptano, tolueno y mezclas de los mismos.
- 65

- A efectos de esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad que es $\pm 10\%$ de la cantidad descrita. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad que es $\pm 5\%$ de la cantidad descrita. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a una cantidad que es $\pm 2\%$ de la cantidad descrita.
- 5 Breve descripción de los dibujos
- La Fig. 1a representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 1a a 1f para las horas 0 a 7.
- 10 La Fig. 1b representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 1a a 1f después de 7 horas.
- 15 La Fig. 2a representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 1a, 2 y 3a para las horas 0 a 7.
- 20 La Fig. 2b representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 1a, 2 y 3a después de 7 horas.
- 25 La Fig. 3a representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 3a a 3d para las horas 0 a 6.
- 30 La Fig. 3c representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 3a a 3h después de 6 horas.
- 35 La Fig. 4a representa la velocidad de permeación de la mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4a a 4f para las horas 0 a 6.
- 40 La Fig. 4b representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4a a 4f después de 6 horas.
- 45 La Fig. 5a representa la velocidad de permeación de agomelatina en la mucosa de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b y 5a a 5d para las horas 0 a 6.
- 50 La Fig. 5b representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b y 5a a 5d después de 6 horas.
- 55 La Fig. 6a representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 6a a 6d para las horas 0 a 6.
- 60 La Fig. 6b representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 6a a 6d después de 6 horas.
- 65 La Fig. 7a representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b, 6b, 6c, 6d, 7e y 7g para las horas 0 a 4.
- 70 La Fig. 7b representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b, 7a a 7d y 7f para las horas 0 a 4.
- 75 La Fig. 7c representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b, 6b, 6c, 6d y 7a a 7g después de 7 horas.
- 80 La figura 8a representa la concentración plasmática sanguínea de agomelatina obtenida en un estudio clínico *in vivo* de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los ejemplos 8a a 8c durante las horas 0 a 8.
- 85 La Fig. 9a representa la velocidad de permeación mucosa de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b y 9a a 9f para las horas 0 a 4.
- 90 La Fig. 9b representa la utilización de agomelatina de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b y 9a a 9f después de 4 horas.
- 95 La Fig. 9c representa la suma de posibles sustancias de degradación y la cantidad de agomelatina detectada en una prueba de estabilidad de almacenamiento a 25 °C y 60 % HR, así como a 40 °C y 75 % HR en diferentes

puntos temporales para un TTS preparado según el Ejemplo 9a.

La Fig. 9d representa la suma de posibles sustancias de degradación y la cantidad de agomelatina detectada en una prueba de estabilidad de almacenamiento a 25 °C y 60 % HR así como a 40 °C y 75 % HR en diferentes puntos temporales para un TTS preparado según el Ejemplo 9c.

5 Descripción detallada

10 Estructura del sistema terapéutico transmucoso

15 La presente invención se relaciona con un sistema terapéutico transmucoso para la administración transmucosa de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina como se divulga en las reivindicaciones anexas.

20 La estructura de capa mucoadhesiva contiene cantidades terapéuticamente efficaces de agomelatina y comprende una capa de soporte, y una capa que contiene agomelatina que comprende i) agomelatina y ii) un primer agente formador de película soluble como se divulga en la reivindicación 1.

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

30 A) una capa de soporte; y

35 B) una capa que contiene agomelatina que comprende:

40 i) agomelatina; y

45 ii) un primer agente formador de película soluble

en donde el sistema terapéutico transmucoso está en forma de una película, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosas y etilcelulosa, y la capa de soporte comprende un segundo agente formador de película soluble que es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

50 El sistema terapéutico transmucoso de la presente invención intenta abordar en particular el problema del cumplimiento del paciente y el posible riesgo de hepatotoxicidad mediante el empleo de una capa de soporte. La capa de soporte protege al principio activo de disolverse en la saliva y, por lo tanto, se considera que puede prevenir la administración no deseada *a través de la vía gastrointestinal*, así como la sensación irritante que el agente activo agomelatina causa en la mucosa.

55 Como se ha descrito anteriormente, una capa de soporte en el sentido de la presente invención es cualquier capa dentro de un sistema terapéutico transmucoso que es capaz de evitar que (al menos una cantidad sustancial) del activo contenido dentro del sistema terapéutico transmucoso se disuelva en la saliva. A continuación, en un capítulo aparte, se analizarán más detalles sobre la capa de soporte.

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

65 C) una capa en contacto con la mucosa, y

D) una capa cosmética.

Por lo tanto, en realizaciones específicas, la estructura de capa mucoadhesiva según la invención comprende una capa adicional en contacto con la mucosa. En otras realizaciones, la estructura de capa mucoadhesiva según la invención no comprende una capa adicional de contacto con la mucosa. En dichas realizaciones, pero también en otras realizaciones específicas, la capa que contiene agomelatina puede ser mucoadhesiva. La capa adicional en contacto con la mucosa, si está presente, es mucoadhesiva y proporciona una adhesión (mejorada) entre la estructura de la capa mucoadhesiva y la mucosa del paciente durante la administración. Se proporciona una capa en contacto con la mucosa justo debajo de la capa que contiene el agente activo y, por lo tanto, forma una capa adhesiva entre la mucosa y la capa que contiene agomelatina durante la administración. En vista de la conveniencia de fabricación y para restringir el tamaño total del parche, el tamaño de la capa que contiene agomelatina y el tamaño de la capa en contacto con la mucosa son preferiblemente coextensivos.

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

A diferencia de la capa que está en contacto con la mucosa, una capa cosmética se ubica encima de la capa que contiene agomelatina o encima de la capa de soporte y no está (necesariamente) destinada a entrar en contacto con la mucosa.

- 5 Como resultado, en algunas realizaciones específicas, la estructura de capa mucoadhesiva puede comprender además una o más capas adicionales seleccionadas de:
- 10 A) una capa de contacto con la mucosa, y
B) una capa cosmética,
- en donde el orden de las diferentes capas, si están presentes, es:
- 15 capa cosmética
capa de soporte
capa que contiene agomelatina
20 capa en contacto con la mucosa.
- La capa cosmética puede proporcionar un medio decorativo tal como coloración o impresión, o puede simplemente evitar que el paciente toque el soporte así como la capa que contiene agomelatina durante la administración del sistema terapéutico transmucoso. Para tal función protectora, es preferible que la capa cosmética cubra completamente la capa de soporte y la capa que contiene agomelatina. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la estructura de la capa mucoadhesiva comprende además una capa cosmética, y el tamaño de la capa de soporte y el tamaño de la capa cosmética son coextensivos, o la capa cosmética es de mayor tamaño que la capa de soporte y extiende su área superficial.
- 30 Por otra parte, una capa cosmética no debe confundirse con la capa de soporte. Una capa cosmética se disuelve rápidamente 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. La estructura global de la capa mucoadhesiva se disuelve, en ciertas realizaciones, en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, en 10 minutos o más, preferiblemente en 15 minutos o más, y más preferiblemente en 30 minutos o más, o en 15 horas o menos, preferiblemente en 12 horas o menos, y más preferiblemente en 10 horas o menos, o entre 10 minutos y 15 horas, preferiblemente entre 15 minutos y 12 horas, y más preferiblemente entre 30 minutos y 10 horas.
- 40 En términos de facilidad de fabricación y también en términos de simplicidad, en ciertas realizaciones preferidas, un sistema terapéutico transmucoso de la presente invención no comprende una capa de contacto con la mucosa, ni una capa cosmética. Por lo tanto, en particular, la estructura de la capa mucoadhesiva puede consistir simplemente en la capa de soporte y la capa que contiene agomelatina.
- 45 Por lo tanto, según ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transmucoso puede comprender además un recubrimiento mucoadhesivo o no comprender un recubrimiento mucoadhesivo, y preferiblemente no comprender un recubrimiento mucoadhesivo. Este recubrimiento mucoadhesivo es, en particular, más grande que la estructura de la capa mucoadhesiva que contiene agomelatina y está unido a ella para mejorar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transmucoso global. El área de dicho recubrimiento mucoadhesivo se añade al tamaño total del sistema terapéutico transmucoso, pero no se añade al área de liberación.
- 55 Como también se describió anteriormente, un sistema terapéutico transmucoso consta de una o más capas delgadas, por lo tanto, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucoso tiene la forma de una película. Esta película puede tener forma circular, rectangular o cuadrada.
- 60 La película tiene preferiblemente un cierto grado de espesor, ya que de lo contrario será difícil incorporar la cantidad requerida de activo, y las películas muy delgadas no son fáciles de fabricar, en particular con respecto a proporcionar un espesor uniforme. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transmucoso tiene la forma de una película delgada que tiene un peso por área de al menos 75 g/m², preferiblemente al menos 100 g/m², o más preferiblemente al menos 130 g/m². O bien, expresado en espesor, el sistema terapéutico transmucoso está en forma de una película delgada que tiene un espesor de capa de al menos 50 µm, preferiblemente al menos 75 µm, y más preferiblemente al menos 100 µm. Por otra parte, las películas muy gruesas serán percibidas por el paciente como un objeto molesto 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 transmucoso tiene la forma de una película delgada que tiene un peso por área menor o igual a 700 g/m², preferiblemente menor o igual a 600 g/m², o más preferiblemente menor o igual a 500 g/m². O, en términos de espesor, el sistema terapéutico transmucoso

tiene la forma de una película delgada que tiene un espesor de capa de menos de 800 µm, preferiblemente menos de 700 µm, y más preferiblemente menos de 550 µm. En realizaciones preferidas, el sistema terapéutico transmucoso tiene la forma de una película delgada que tiene un peso por área de 75 a 700 g/m², preferiblemente de 100 a 600 g/m², o más preferiblemente de 130 a 500 g/m², o que tiene un espesor de capa de 50 a 800 µm, preferiblemente de 75 a 700 µm, y más preferiblemente de 100 a 550 µm.

5 El sistema terapéutico transmucoso según la invención normalmente se almacena en una bolsa sellada con costura sin ningún otro medio de protección. Sin embargo, la estructura de la capa mucoadhesiva también puede estar situada sobre una capa protectora desprendible (release liner) de la que se retira inmediatamente antes de 10 su aplicación sobre la mucosa de la cavidad bucal del paciente. Por lo tanto, el sistema terapéutico transmucoso puede o no comprender además un recubrimiento desprendible. Un sistema terapéutico transmucoso protegido por un recubrimiento desprendible generalmente también se almacena en una bolsa sellada con costura. El empaquetamiento puede ser a prueba de niños y/o fácil para personas mayores.

15 Capa que contiene agomelatina

Como se ha descrito anteriormente con más detalle, el sistema terapéutico transmucoso según la presente invención comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa de soporte y una capa que contiene agomelatina.

20 Además, la capa que contiene agomelatina comprende:

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

en donde el sistema terapéutico transmucoso está en forma de película, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados de hidroxipropilcelulosas y etilcelulosas.

30 El peso por superficie de la capa que contiene agomelatina es uno de los factores decisivos para la cantidad de activo. Con el fin de obtener una cantidad suficiente de producto activo se necesita un cierto espesor y también es difícil aplicar como recubrimiento capas muy finas con suficiente precisión. Por otro lado, las capas gruesas no sólo pueden provocar una sensación incómoda en la cavidad oral, sino que también son difíciles de fabricar y

35 pueden provocar que la capa tarde demasiado en disolverse para el perfil de liberación deseado. En conjunto, se prefiere que la capa que contiene agomelatina tenga un peso por área de al menos 25 g/m², más preferiblemente de al menos 35 g/m², o más preferiblemente de al menos 40 g/m², o que tenga un peso por área inferior o igual a 300 g/m², más preferiblemente inferior o igual a 250 g/m², o más preferiblemente inferior o igual a 200 g/m², o que tenga un peso por área de 25 a 300 g/m², más preferiblemente de 35 a 250 g/m², o más preferiblemente de 40 a

40 200 g/m². En términos del espesor de la capa que contiene agomelatina, se prefiere que la capa que contiene agomelatina tenga un espesor de capa de al menos 15 µm, preferiblemente al menos 25 µm, y más preferiblemente al menos 35 µm, o tenga un espesor de capa de menos de 550 µm, preferiblemente menos de 400 µm, y más preferiblemente menos de 300 µm.

45 En un sistema terapéutico transmucoso que comprende una capa de soporte, la administración activa está controlada por una administración transmucosa directa como se explicó anteriormente, por lo que en realizaciones preferidas, el área de liberación, es decir, el área superficial de la capa que contiene agomelatina, juega un papel decisivo en el control de la dosis efectiva. Es necesario un tamaño mínimo determinado para garantizar que el parche no se desprenda prematuramente de la mucosa y también para poder incluir una cantidad suficiente de

50 activo sin tener que utilizar películas muy gruesas. Por otro lado, si el área de liberación es demasiado grande, el sistema terapéutico transmucoso será de gran tamaño, incómodo de aplicar y de usar, lo que provocará un bajo cumplimiento del paciente. Considerando esto, en ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transmucoso tiene un área de liberación de al menos 0,1 cm², preferiblemente al menos 0,2cm², o más preferiblemente al menos 0,5 cm², o tiene un área de liberación de menor o igual a 10 cm², preferiblemente menor o igual a 7 cm², o más preferiblemente menor o igual a 5 cm², o tiene un área de liberación de 0,1 a 10 cm², preferiblemente de 0,2 a 7 cm², o más preferiblemente de 0,5 a 5 cm².

Como se describió también anteriormente y sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que es necesaria una cantidad suficiente de agente activo contenido en el sistema terapéutico transmucoso para lograr ciertas características ventajosas del sistema terapéutico transmucoso según la presente invención, tales como una buena permeación de la piel *in vitro*. Por otra parte, si la cantidad de activo es demasiado elevada, esto podría dar lugar no sólo a problemas indeseables de estabilidad durante el almacenamiento, como la recristalización del activo cuando la agomelatina está presente en forma disuelta, sino también a posibles sensaciones irritantes en la cavidad bucal debido a que la concentración del fármaco es demasiado elevada. La cantidad de agomelatina contenida en el sistema terapéutico transmucoso se puede controlar de dos maneras ajustando la concentración y/o el peso del área de la capa que contiene agomelatina. Los detalles relacionados con el peso por área se

- describen 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 o igual a 25 % en peso de agomelatina, preferiblemente menos o igual a 20 % en peso de agomelatina y, más preferiblemente, menos o igual a 10 % en peso de agomelatina, o la capa que contiene agomelatina comprende de 1 a menos o igual a 25 % en peso de agomelatina, preferiblemente de 2 a menos o igual a 20 % en peso de agomelatina y, más preferiblemente, de 3 a menos o igual a 10 % en peso de agomelatina.
- Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la invención, la capa que contiene agomelatina comprendía al menos 0,1 mg/cm², preferiblemente al menos 0,2 mg/cm², o más preferiblemente al menos 0,4 mg/cm² de agomelatina, o en las que la capa que contiene agomelatina comprendía menor o igual a 2,0 mg/cm², preferiblemente menor o igual a 1,5 mg/cm², o más preferiblemente menor o igual a 1,2 mg/cm² de agomelatina, o en el que la capa que contiene agomelatina comprende de 0,1 a 2,0 mg/cm², preferiblemente de 0,2 a 1,5 mg/cm², o más preferiblemente de 0,4 a 1,2 mg/cm² de agomelatina por área de liberación.
- En términos de cantidad activa, 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 o igual a 20 mg, preferiblemente menos o igual a 15 mg, o más preferiblemente menos 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.
- Como se describe con más detalle anteriormente, un comportamiento de disolución correcto de la capa que contiene agomelatina es muy importante para controlar las vías de administración. La capa que contiene agomelatina debe disolverse/desintegrase lo suficientemente rápido para garantizar una liberación activa rápida. Por lo tanto, la capa que contiene agomelatina puede disolverse, por ejemplo, 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. Sin embargo, si la capa que contiene agomelatina se disuelve mucho más rápido de lo que realmente penetra a través de la mucosa, existe el riesgo de que la materia disuelta se filtre a la saliva y de que se desprenda la capa de soporte. Por lo tanto, si se disuelve demasiado rápido, el riesgo de ingerir involuntariamente una parte sustancial del principio activo es alto. Las llamadas "obleas flash" son películas diseñadas para desintegrarse muy rápidamente con el fin de lograr una administración enteral, en la que la deglución es intencional (y más fácil en comparación con los comprimidos). El sistema terapéutico transmucoso de la presente invención se diferencia de las obleas flash en su mecanismo de administración y, por lo general, tarda más tiempo que las obleas flash en disolverse. En la situación particular de la agomelatina como principio activo, también son indeseables concentraciones elevadas del mismo, ya que existe el riesgo de sensaciones irritantes, razón por la cual es preferible que la disolución no sea demasiado rápida. Por lo tanto, la capa que contiene agomelatina puede disolverse, por ejemplo, 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 en más de 30 segundos, más preferiblemente en más de 1 minuto, y lo más preferiblemente en más de 2 minutos. En realizaciones preferidas, la capa que contiene agomelatina se disuelve en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso a 37 °C y 150 rpm, 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.
- Como se prefiere que la capa que contiene agomelatina pueda adherirse directamente a la mucosa, en ciertas realizaciones preferidas de la invención, la capa que contiene agomelatina es mucoadhesiva.
- Como se apreciará más adelante con más detalle, en ciertas realizaciones, es preferible que la composición de recubrimiento para preparar la capa que contiene agomelatina use etanol como disolvente, pero no agua. Por lo tanto, la capa que contiene agomelatina según la presente invención puede obtenerse (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende la agomelatina, el agente formador de película soluble y etanol. Por otro lado, ciertos agentes formadores de película solubles tienen una alta solubilidad en agua, pero una solubilidad limitada en otros disolventes. Por lo tanto, también existe una ventaja en utilizar agua como disolvente, por lo que 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 del 50 % en peso, o menos del 20 % en peso, o menos del 10 % en peso, o menos del 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 ningún constituyente volátil, lo que conlleva el riesgo de evaporación y cambio de la composición durante el almacenamiento. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende sustancialmente ningún disolvente volátil. Un disolvente volátil en este sentido puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, hexano,

- n-heptano y cualquier mezcla de los mismos, y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en alcoholes lineales y ramificados de C1 a C3, acetato de etilo, hexano, n-heptano y cualquier mezcla de los mismos. Teniendo en cuenta que el sistema terapéutico transmucoso se aplica en la cavidad oral, los disolventes volátiles incluyen particularmente aquellos que es mejor no digerir, 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 recristalización cuando el activo está presente en estado disuelto. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina no comprende sustancialmente agua, por ejemplo, comprende menos o igual a 12 % en peso, menos o igual a 8 % en peso, menos o igual a 5 % en peso o menos o igual a 4 % en peso de agua.
- 15 Capa de soporte**
- Como se describió anteriormente con más detalle, el sistema terapéutico transmucoso según la presente invención comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa de respaldo. En realizaciones preferidas, la capa de soporte comprende un segundo agente formador de película soluble que es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- La capa de soporte evita que (al menos una cantidad sustancial de) el activo se disuelva en la saliva y, por lo tanto, en realizaciones particulares, el tiempo que tarda la capa de soporte en disolverse es al menos tan largo como (una cantidad sustancial de) el activo tarda en ser entregado a través de la mucosa, por ejemplo, tanto como la capa que contiene el activo tarda en disolverse.
- Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la capa de soporte se disuelve en 5 minutos o más, preferiblemente en 10 minutos o más, y más preferiblemente en 15 minutos o más, o en 12 horas o menos, preferiblemente en 8 horas o menos, y más preferiblemente en 4 horas o menos, o entre 5 minutos y 12 horas, preferiblemente entre 10 minutos y 8 horas, y más preferiblemente entre 15 minutos y 4 horas tras la administración del sistema terapéutico transmucoso a un paciente humano.
- También se prefiere que la capa de respaldo se disuelva en agua, en saliva artificial o natural, o en cualquier otro medio acuoso, a 37 °C y 150 rpm, en 10 minutos o más, preferiblemente en 15 minutos o más, y más preferiblemente en 30 minutos o más, o en 15 horas o menos, preferiblemente en 12 horas o menos, y más preferiblemente en 10 horas o menos, o entre 10 minutos y 15 horas, preferiblemente entre 15 minutos y 12 horas, y más preferiblemente entre 30 minutos y 10 horas.
- En términos de tamaño, la capa de soporte puede en particular ser del mismo tamaño o más grande que la capa que contiene agomelatina. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el tamaño de la capa de soporte y el tamaño de la capa que contiene agomelatina son coextensivos, mientras que en otras realizaciones, la capa de soporte es de mayor tamaño que la capa que contiene agomelatina y extiende su área superficial. Mientras que una estructura de capa mucoadhesiva con el mismo tamaño de capa de respaldo y capa que contiene agomelatina es más fácil de fabricar ya que se puede troquelar una lámina bicapa para proporcionar la estructura de capa mucoadhesiva, una estructura de capa mucoadhesiva con una capa de soporte que es más grande que la capa que contiene agomelatina es más difícil de fabricar, pero también proporciona la ventaja de que hay menos riesgo de fuga del activo, ya que el borde de la capa que contiene el activo también estará cubierto por la capa de soporte.
- El peso del área de la capa de soporte es importante para controlar el comportamiento de disolución y la función de la capa de soporte para proteger el activo de disolverse en la saliva. Se requiere un cierto espesor para garantizar una protección suficiente del activo, así como un tiempo de disolución suficiente, que normalmente debería ser al menos tan largo como las necesidades del activo para la permeación y, por lo tanto, tan largo como el tiempo de disolución de la capa que contiene agomelatina. Además, también resulta difícil recubrir con suficiente precisión capas muy finas. Por otro lado, las capas gruesas no sólo pueden provocar una sensación incómoda en la cavidad bucal, sino que también son difíciles de fabricar y pueden hacer que la capa demasiado tiempo en disolverse para la aplicación deseada (por ejemplo, durante la noche). En general, se prefiere que la capa de respaldo tenga un peso de área de al menos 50 g/m², más preferiblemente al menos 75 g/m², o lo más preferiblemente al menos 100 g/m², o tenga un peso de área de menos de o igual a 400 g/m², más preferiblemente menor o igual a 350 g/m², o lo más preferiblemente menor o igual a 300 g/m², o tiene un peso de área de desde de 50 a 400 g/m², más preferiblemente de 75 a 350 g/m², o lo más preferiblemente de 100 a 300 g/m².
- Como también se describió anteriormente y sin querer limitarse a la teoría, se cree que el uso de una capa de soporte para evitar que el activo se disuelva en la saliva dará como resultado la eliminación o al menos una reducción sustancial de la sensación irritante inducida por agomelatina en la cavidad oral y, por lo tanto, conducirá a un mejor cumplimiento del paciente. Por lo tanto, por supuesto se prefiere que la capa de soporte no comprenda sustancialmente agomelatina, por ejemplo, que comprenda menos del 1 %, preferiblemente menos del 0,5 %, más

preferiblemente menos del 0,1 % y lo más preferiblemente menos del 0,05 % de agomelatina.

La composición de recubrimiento para preparar la capa de soporte puede hacer uso de varios solventes tales como etanol o agua. Por tanto, la capa de soporte según la presente invención se puede obtener (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento recubierta que comprende el segundo agente formador de película soluble y etanol.

Por otro lado, ciertos agentes formadores de película solubles tienen una alta solubilidad en agua, pero una solubilidad limitada en otros disolventes. Por lo tanto, también es ventajoso utilizar agua como disolvente, por lo que la capa de soporte puede obtenerse (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento que comprende el segundo agente formador de película soluble y agua. También es posible una combinación de etanol y agua, es decir, la capa de soporte también puede obtenerse (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento que comprende el segundo agente formador de película soluble, etanol y agua. En cuanto a la cantidad de agua, la capa de soporte puede obtenerse (y/o se obtiene) secando una composición de recubrimiento que contenga menos del 50 % en peso, o menos del 20 % en peso, o menos del 10 % en peso, o menos del 5 % en peso de agua.

Teniendo en cuenta la estabilidad de la capa de soporte con respecto a su composición, es preferible que la capa de soporte no contenga ningún componente volátil que pueda evaporarse y modificar la composición durante el almacenamiento. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la capa de soporte no contiene prácticamente ningún disolvente volátil. Un disolvente volátil en este sentido puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, hexano, n-heptano y cualquier mezcla de los mismos, y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en alcoholes lineales y ramificados de C1 a C3, acetato de etilo, hexano, n-heptano y cualquier mezcla de los mismos. Teniendo en cuenta que el sistema terapéutico transmucoso se aplica en la cavidad oral, los disolventes volátiles incluyen particularmente aquellos que es mejor no digerir, tales como metanol, acetato de etilo, hexano, n-heptano y mezclas de los mismos. En particular, la capa de soporte 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 se ha señalado anteriormente, la agomelatina tiene una baja solubilidad en agua, por lo que cantidades sustanciales de agua en la capa que contiene agomelatina conllevan el riesgo de recristalización cuando el activo está presente en estado disuelto. Dado que el agua presente en la capa de soporte puede migrar a la capa que contiene agomelatina, en ciertas realizaciones, también la capa de soporte, y en particular el sistema terapéutico transmucoso en total no comprende sustancialmente agua, por ejemplo, comprende menos o igual a 12 % en peso, menos o igual a 8 % en peso, menos o igual a 5 % en peso, o menos o igual a 4 % en peso de agua.

35 Agomelatina

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

40 Mientras que de acuerdo con la presente invención, el agente activo agomelatina puede estar presente en el sistema terapéutico transmucoso, y en particular en la capa que contiene agomelatina en cualquier forma, es decir en su forma libre, disociada o cualquier forma asociada como hidratos, solvatos, etc., así como en forma de partículas que pueden estar en forma micronizada, forma cristalina, y en particular en una de sus formas polimorfas, y/o en forma amorfa, y en cualquier forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas mencionadas o 45 una mezcla de las mismas, se prefiere que la agomelatina esté presente en la forma libre, disociada.

Además, en determinadas realizaciones, la agomelatina está incluida en la capa que contiene agomelatina en forma disuelta, en forma dispersa, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en una forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas anteriores o una mezcla 50 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 dispersa, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en forma amorfa, como hidrato, como solvato, como forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas anteriores o como 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 de agomelatina en su forma libre, disociada, de modo que la agomelatina esté presente en forma dispersa. No hace falta decir que si la agomelatina está presente en forma dispersa, la capa que contiene agomelatina puede comprender no obstante agomelatina también en forma disuelta, dependiendo de la solubilidad del agente activo en la capa que contiene agomelatina (que está, p. ej., saturada o sobresaturada).

65 En una realización preferida, la agomelatina está completamente disuelta, por ejemplo, al menos 90 % en moles, preferiblemente al menos 95 % en moles, más preferiblemente al menos 98 % en moles o 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 no contenga cristales de agomelatina.

- Como se ha señalado anteriormente, se considera que la cantidad de agomelatina en el sistema terapéutico transmucoso es importante para una buena liberación del activo, y puede ajustarse, por ejemplo, mediante la concentración de agomelatina. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la concentración de agomelatina en la capa que contiene agomelatina oscila entre 1 y 25 % en peso de agomelatina, preferiblemente entre 2 y 20 % en peso de agomelatina, y más preferiblemente entre 3 y 10 % en peso de agomelatina de la capa que contiene agomelatina.
- En ciertas realizaciones, la agomelatina tiene una pureza de al menos el 95 %, preferiblemente de al menos el 98 % y más preferiblemente de al menos el 99 %, determinada por HPLC cuantitativa. La HPLC cuantitativa se puede realizar con HPLC de fase inversa con detección UV. En particular, se pueden utilizar las siguientes condiciones si la HPLC se realiza de isocráticamente:

Columna:	Fase octadecilo RP
	XTerra RP18 100 mm x 3,9 mm; 3,5 µm o equivalente
Fase móvil:	Tampón de KH ₂ PO ₄ 0,06 molar/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 análisis:	5 min

- Los sistemas terapéuticos transmucosos según la presente invención muestran ventajosamente una estabilidad mejorada en términos del contenido de agomelatina así como de la degradación de la agomelatina.
- Así, en ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina contiene inicialmente (es decir, poco después de la fabricación, por ejemplo, en el plazo de una semana) una cantidad de agomelatina de al menos el 95 %, preferiblemente de al menos el 97 %, más preferiblemente de al menos el 98 % y aún más preferiblemente de al menos el 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 de superficie (real) de la capa recubierta y seca que contiene agomelatina del sistema terapéutico transmucoso ensayado.
- La capa que contiene agomelatina también puede contener inicialmente una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos del 0,5 %, preferiblemente de menos del 0,2 %, más preferiblemente de menos del 0,1 % e incluso más preferiblemente de menos del 0,05 %.
- En ciertas otras realizaciones, el sistema terapéutico transmucoso según la presente invención es estable durante el almacenamiento, es decir, puede mantener los valores iniciales del contenido de agomelatina o presentar bajas cantidades de productos de degradación, como sigue:
- En una de tales realizaciones, 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 lo más preferiblemente al menos 12 meses, una cantidad de agomelatina de al menos el 95%, preferiblemente de al menos el 97%, más preferiblemente de al menos el 98% e incluso más preferiblemente de al menos el 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 lo más preferiblemente al menos 12 meses, un total cantidad de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina inferior al 0,5 %, preferiblemente inferior al 0,2 %, más preferiblemente inferior al 0,1 % e incluso más preferiblemente inferior al 0,05 %.

En una de dichas realizaciones, la capa que contiene agomelatina contiene, después de haber sido almacenada a 40 °C/75 % de HR 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 al menos el 98 % e incluso más preferiblemente al menos el 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 HR durante al menos 3 meses y preferiblemente al menos 6 meses, una cantidad total de sustancias de degradación relacionadas con agomelatina de menos del 0,5%, preferiblemente de menos del 0,2%, más preferiblemente menos del 0,1% e incluso más preferiblemente menos del 0,05%.

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

10 PRIMER Y SEGUNDO AGENTE FORMADOR DE PELÍCULAS DISOLUBLE

Como se ha descrito anteriormente, el sistema terapéutico transmucoso según la presente invención comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa de soporte y una capa que contiene agomelatina que comprende i) agomelatina y ii) un primer agente formador de película soluble, en donde el sistema terapéutico transmucoso está en forma de una película, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosas y etilcelulosa, y la capa de soporte comprende un segundo agente formador de película soluble que es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

20 El primer y (cuando esté presente) segundo agente formador de película soluble proporcionan una cohesión suficiente de la capa que contiene agomelatina y la capa de soporte siempre que el sistema terapéutico transmucoso se mantenga en estado seco. Según ciertas realizaciones, el primer agente formador de película soluble también puede proporcionar una adhesión suficiente a la mucosa una vez húmedo, es decir, cuando se ha puesto en contacto con la mucosa. En dichas realizaciones, pero también en general, el primer agente formador de película soluble puede seleccionarse entre polímeros mucoadhesivos. El segundo agente formador de película soluble puede o no seleccionarse entre polímeros mucoadhesivos.

25 Los agentes formadores de película son el control principal sobre el comportamiento de disolución de la capa que contiene agomelatina y la capa de soporte. Por eso los agentes formadores de películas son "disolubles"

30 En ciertas realizaciones específicas, el primer agente formador de película soluble, si se moldea en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m², o de 50 g/m², 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 primer agente formador de película soluble, si se vierte en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m², o de 50 g/m², 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. En particular, el primer agente formador de película soluble, si se moldea en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m², o de 50 g/m², 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 en más de 1 minuto y menos de 2 horas, y lo más preferiblemente en más de 2 minutos y menos de 1 hora.

35 Los agentes formadores de película que son adecuados como primer y/o segundo agente formador de película soluble de acuerdo con la Invención se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en polímeros tales como etilcelulosa (comercialmente disponible como Ethocel® de Colorcon), hidroxietilcelulosa (comercialmente disponible como Natrosol®250 L de Ashland Industries), hidroxipropilcelulosa (comercialmente disponible como Klucel® de Ashland Industries) y cualquier mezcla de las mismas.

40 El primer y segundo agente formador de película soluble deben ser capaces no sólo de proporcionar suficiente cohesión a la capa que contiene agomelatina y a la capa de soporte, sino que preferiblemente deben proporcionar una película que no sea pegajosa en estado seco de modo que el paciente pueda tocar y manipular la capa que contiene agomelatina y la capa de soporte, por ejemplo para aplicar un sistema terapéutico transmucoso que contenga estas capas a la mucosa oral, sin que las mismas se adhieran a los dedos. Además, dado que el primer y segundo agente formador de película soluble son el control principal sobre el comportamiento de disolución de la capa que contiene agomelatina y la capa de soporte, que no debe ser ni demasiado rápido ni demasiado lento, el primer y/o segundo agente formador de película soluble son preferiblemente solubles, dispersables o desintegrables de otro modo en medios acuosos, específicamente en saliva o, simplificado, en agua. Por otra parte, en términos de facilidad de fabricación y para permitir un proceso de fabricación sin agua, lo cual es ventajoso en términos de evitar cristales o recristalización del agente activo, también se prefieren agentes de películas que sean solubles en otros disolventes tales como alcoholes C1-C3, en particular etanol. Si bien es particularmente preferible que el agente formador de película (ya sea el primero o el segundo) sea soluble tanto en agua como en etanol, una alta solubilidad puede provocar que la capa que contiene agomelatina se disuelva demasiado rápido. Por lo tanto, seleccionar el agente formador de película no es una tarea sencilla.

45 60 65 Se prefiere particularmente que el primer agente formador de película soluble sea una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de uno o más polímeros seleccionados de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa. El segundo agente

formador de película soluble, por otra parte, es preferiblemente una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

5 La hidroxipropilcelulosa está disponible comercialmente en Ashland bajo la marca Klucel™ y se proporciona en varios grados.

Los grados difieren entre sí por el peso molecular MW (medido mediante cromatografía de exclusión por tamaño GPC) y la viscosidad Brookfield (25 °C, LVF, libre de humedad), y son los siguientes:

10 El grado HF tiene un MW de 1.150.000 y una viscosidad Brookfield de 1500-3000 (1 % en agua),
el grado MF tiene un MW de 850.000 y una viscosidad Brookfield de 4000-6500 (2 % en agua),

15 el grado GF tiene un MW de 370.000 y una viscosidad Brookfield de 150-400 (2 % en agua),
el grado JF tiene un MW de 140.000 y una Viscosidad Brookfield de 150-400 (5% en agua),

20 el grado LF tiene un MW de 95.000 y una viscosidad Brookfield de 75-150 (5 % en agua),
el grado EF tiene un MW de 80.000 y una viscosidad Brookfield de 300-600 (10 % en agua),

25 el grado ELF tiene un MW de 40.000 y una viscosidad Brookfield de 150-300 (10 % en agua).

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular (medido mediante cromatografía de exclusión por tamaño GPC) de 30.000 a 1.500.000, y en particular, la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular (medido mediante cromatografía de exclusión por tamaño GPC) seleccionado de

entre 35.000 y 45.000, en particular 40.000

30 entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000

entre 90.000 y 100.000, en particular 95.000

35 entre 130.000 y 150.000, en particular 140.000

entre 350.000 y 400.000, en particular 370.000,

40 entre 800.000 y 900.000, en particular 850.000, y

entre 1.100.000 y 1.200.000, en particular 1.150.000.

Teniendo en cuenta lo anterior, en ciertas realizaciones preferidas, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa o una mezcla de uno o más polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 50.000 a 1.500.000 y etilcelulosa, y más preferiblemente, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa o una mezcla de uno o más polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular seleccionado entre

entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000

50 entre 90.000 y 100.000, en particular 95.000

entre 350.000 y 400.000, en particular 370.000, y

entre 1.100.000 y 1.200.000, en particular 1.150.000,

55 y etilcelulosa. Lo más preferiblemente, el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 90.000 y 100.000, en particular 95.000, o es una mezcla de uno o más polímeros seleccionados de una hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000, una hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 350.000 y 400.000, en particular 370.000, y etilcelulosa, en particular una mezcla de una hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000 y una hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 350.000 y 400.000, en particular 370.000, o una mezcla de una hidroxipropilcelulosa celulosa con un peso molecular de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000, y etilcelulosa.

65 En realizaciones específicas también preferidas, el segundo agente formador de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 50.000 a 1.500.000, en particular un

- peso molecular seleccionado de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000.
- entre 90.000 y 100.000, en particular 95.000
- 5 entre 350.000 y 400.000, en particular 370.000, y
- entre 1.100.000 y 1.200.000, en particular 1.150.000,
- 10 y más preferiblemente, el segundo agente formador de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000. En este documento, la relación de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa que tienen un peso molecular de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000, es preferiblemente de 1:2 a 8:1, más preferiblemente es de 1:1 a 4:1, y lo más preferiblemente es 2:1.
- 15 Las polivinilpirrolidonas no son parte de la presente invención.
- El término "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona, también conocida como povidona, que es soluble en más del 10% en al menos etanol, preferiblemente también en agua, dietilenglicol, metanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, cloroformo, cloruro de metileno, 2-pirrolidona, macrogol 400, 1,2 propilenglicol, 1,4 butanodiol, glicerol, trietanolamina, ácido propiónico y ácido acético. Ejemplos de polivinilpirrolidonas que están disponibles comercialmente incluyen Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F suministrados por BASF, o povidona K90F. Los diferentes grados de Kollidon® se definen en términos del valor K que refleja el peso molecular medio de los grados de polivinilpirrolidona. Kollidon® 12 PF se caracteriza por un intervalo de valor K de 10,2 a 13,8, que corresponde a un valor K nominal de 12. Kollidon® 17 PF se caracteriza por un intervalo de valor K de 15,3 a 18,4, que corresponde a un valor K nominal de 17. Kollidon® 25 se caracteriza por un intervalo de valor K de 22,5 a 27,0, que corresponde a un valor K nominal de 25, Kollidon® 30 se caracteriza por un intervalo de valor K de 27,0 a 32,4, que corresponde a un valor K nominal de 30. Kollidon® 90 F se caracteriza por un intervalo de valor K de 81,0 a 97,2, que corresponde a un valor K nominal de 90. Los grados de Kollidon® preferidos son Kollidon® 12 PF, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F. Para todos los grados y tipos de polivinilpirrolidona, se prefiere que la cantidad de peróxidos esté dentro de ciertos límites, en particular, la cantidad de peróxido es igual o menor que 500 ppm, más preferiblemente igual o menor que 150 ppm, y lo más preferiblemente igual o menor que 100 ppm.
- 35 Dentro del significado de esta divulgación, el término "Valor K" se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de la polivinilpirrolidona en agua según la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) y las monografías de la USP para "Povidona".
- 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 consiste en
- 40 9 a 15, y preferiblemente 10,2 a 13,8,
- 15 a 20, y preferiblemente 15,3 a 18,4,
- 45 20 a 27, y preferiblemente 22,5 a 27,0,
- 27 a 35, y preferiblemente 27,0 a 32,4, y
- 50 75 a 110, y preferiblemente 81,0 a 97,2,
- o cualquier mezcla de los mismos, y más preferiblemente es una polivinilpirrolidona que tiene un valor K dentro de un intervalo de 27,0 a 32,4 o de 81,0 a 97,2, y cualquier mezcla de los mismos, y lo más preferiblemente es una polivinilpirrolidona que tiene un valor K dentro del intervalo de 81,0 a 97,2.
- 55 Para poder proporcionar suficiente cohesión a la capa que contiene agomelatina y a la capa de soporte, se debe incluir una cierta cantidad del primer y segundo agente formador de película soluble. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, la cantidad del primer agente formador de película soluble es al menos 65 % en peso, más preferiblemente al menos 70 % en peso y lo más preferiblemente al menos 75 % en peso de la capa que contiene agomelatina. Por otra parte, la cantidad del primer agente formador de película soluble también puede ser menor o igual al 98 % en peso, menor o igual al 94 % en peso, o menor o igual al 90 % en peso de la capa que contiene agomelatina. En ciertas realizaciones, la cantidad del primer agente formador de película soluble varía de 65 a 98 % en peso, de 70 a 94 % en peso, o de 75 a 90 % en peso de la capa que contiene agomelatina. En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad del segundo agente formador de película soluble es al menos 65 % en peso, más preferiblemente al menos 75 % en peso y lo más preferiblemente al menos 85 % en peso de la capa de soporte. En ciertas realizaciones, la cantidad del segundo agente formador de película soluble varía de 65 a 100 % en peso, de 75 a 100 % en peso, o de 85 a 100 % en peso de la capa de soporte.

Dichos agentes formadores de película pueden estar presentes como el primer y/o segundo agente formador de película soluble en la capa que contiene agromelatina y/o la capa de soporte, pero también pueden estar contenidos en una superposición opcional.

5

Aditivos adicionales

La capa que contiene agomelatina y la capa de soporte del sistema terapéutico transmucoso según la invención pueden comprender cada una otros excipientes o aditivos seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, potenciadores de la permeación, solubilizantes, plastificantes, humectantes, desintegrantes, emulsionantes, antioxidantes, estabilizadores, reactivos tampón y otros agentes formadores de película.

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

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

25

30

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

Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, la capa que contiene agromelatina comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes y agentes aromatizantes. La capa de soporte también comprende preferiblemente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes y agentes aromatizantes.

El ácido graso puede ser en particular un ácido carboxílico saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 4 a 24 átomos de carbono, y en particular puede seleccionarse del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapienico, ácido oleico, ácido elaiídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaiídico, ácido α -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico y ácido docosahexaenoico. Se prefieren especialmente el ácido oleico o el ácido linoleico.

En términos de cantidad, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprenden 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 y/o la capa de soporte también pueden comprender uno o más ácidos grasos en una cantidad menor o igual a 15 % en peso, preferiblemente menor o igual a 12 % en peso y, más preferiblemente, menor o igual a 10 % en peso. Finalmente, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte también pueden 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.

55 En ciertas realizaciones preferidas, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprende uno o más edulcorantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, glucosa, fructosa, sorbitol, manitol, isomalt, maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, sucralosa, acesulfamo de potasio, aspartamo, ciclamato, neohesperidina, neotamo, glicósidos de esteviol, taumatinia y sacarina sódica. De forma especialmente preferida,
60 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, es decir, en la que 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,
65 y/o es menor o igual a 2,0 % en peso, preferiblemente menor o igual a 1,5 % en peso y más preferiblemente menor 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 cada uno.

En realizaciones también preferidas, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprenden uno o más agentes aromatizantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en vainillina, salicilato de

- 5 metilo, mentol, manzanato, diacetilo, acetilpropionilo, acetoína, acetato de isoamilo, benzaldehído, cinamaldehído, propionato de etilo, antranilato de metilo, limoneno, decadienoato de etilo, hexanoato de alilo, etilmaltol, 2,4-ditiapentano, etilvainillina y eucaliptol, así como composiciones aromatizantes tales como sabor a menta. Se prefieren especialmente la vainillina, el salicilato de metilo, el mentol, el sabor a menta y el eucaliptol. En una
- 10 realización particularmente preferida, es decir, en la que la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprenden uno o más agentes aromatizantes seleccionados del grupo que consiste en vainillina, salicilato de metilo, mentol, sabor a menta y eucaliptol, la cantidad del agente aromatizante 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 o igual a 10 % en peso, preferiblemente menor o igual a 6 % en peso, y más preferiblemente menor 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
- 15 cada uno, 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 o igual al 15 % en peso, preferiblemente menor o igual al 10 % en peso, y más preferiblemente menor o igual al 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. Los agentes aromatizantes adecuados también
- 20 están disponibles comercialmente de la empresa Mane, y cualquiera de ellos, que se identifique por tonalidades tales como manzana, caramelo, chocolate, limón, menta, etc., se puede utilizar como agente aromatizante en la presente invención.

En ciertas realizaciones, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprenden uno o más colorantes. Se puede incluir cualquier colorante adecuado para su uso en aplicaciones farmacéuticas/alimentarias,

- 25 en particular aquellos admitidos para su uso por la FDA de EE.UU. o por las Agencias Europeas EFSA/EMA. Dichos colorantes pueden seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en dióxido de titanio, azul brillante FCF, carmín índigo, verde sólido FCF, eritrosina, rojo allura AC, tartrazina y amarillo ocaso FCF, curcumina, riboflavina, rivotravina-5'-fosfato, amarillo de quinoleína, amarillo anaranjado S, cochinilla, ácido carmínico, azorrubina, carmoisina, amaranto,ponceau 4R, rojo cochinilla A, azul patente V, indigotina, clorofilas, clorofilinas, complejos
- 30 de cobre de clorofila y clorofilinas, verde S, caramelo simple, caramelo de sulfito cáustico, caramelo de amoniaco, caramelo de sulfito de amoniaco, negro brillante BN, negro PN, carbón vegetal, marrón HT, carotenos, achiote, bixina, norbixina, extracto de pimentón, capsanthian, capsorubina, licopeno, beta-apo-8'-carotenal, luteína, cantaxantina, rojo de remolacha, betanina, antocianinas, carbonato de calcio, óxidos e hidróxidos de hierro, aluminio, plata, oro y litolrrubina BK.

- 35 35 La capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte pueden comprender uno o más agentes formadores de película adicionales además de los descritos para el agente formador de película soluble anterior. Este otro agente formador de película es diferente de los descritos anteriormente para los agentes formadores de película solubles. Por lo tanto, en realizaciones específicas, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprenden uno o más agentes formadores de película adicionales además de los descritos para el primer y segundo agente formador de película soluble anteriormente. Este otro agente formador de película es diferente de los descritos anteriormente para los agentes formadores de película solubles. El uno o más agentes formadores de película adicionales pueden estar comprendidos en la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte 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 o igual a 40 % en peso, preferiblemente menor o igual a 30 % en peso, y más preferiblemente menor 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 cada uno, 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 o igual a 40 % en peso, preferiblemente menor o igual a 30 % en peso, y más preferiblemente menor 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 y/o la capa de soporte comprende uno o más solubilizantes. Los solubilizantes adecuados pueden seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en sorbitán

- 55 etoxilado esterificado con ácidos grasos tales como monolaurato de sorbitán polioxietilénico, monopalmitato de sorbitán polioxietilénico, monoestearato de sorbitán polioxietilénico y monooleato de sorbitán polioxietilénico (disponibles comercialmente como Tween 80 o Polisorbato 80), oleosomas de cártamo, propanodiol y aceite de ricino polietoxilado. Dichos solubilizadores pueden estar comprendidos en la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte 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 o igual a 25 % en peso, preferiblemente menor o igual a 20 % en peso, y más preferiblemente menor 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 cada uno.
- 60

- 65 La capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte también pueden comprender uno o más emulsionantes. Dichos emulsionantes pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en lecitina de soja, fosfatos de sodio, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, estearoil lactilato de sodio, ésteres de ácido diacetiltartárico de mono-

5 y diglicéridos y aceite de ricino hidrogenado polietoxilado (disponible comercialmente como Chremophor HR 40 de BASF). Los emulsionantes pueden estar comprendidos, por ejemplo, en la capa que contiene agomelatina y/o en la capa de soporte 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 o igual a 25 % en peso, preferiblemente menor o igual a 20 % en peso, y más preferiblemente menor 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 cada uno.

10 En realizaciones específicas, la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprenden uno o más plastificantes. El uno o más plastificantes pueden seleccionarse del grupo que consiste en mono-, di-, oligo- y polisacáridos y derivados tales como sorbitol (disponible comercialmente como Sorbidex™ de Cargill), polietilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, propilenglicol, glicerol y triglicéridos de cadena media. La capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte pueden 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 o igual a 25% en peso, preferiblemente menor o igual a 20% en peso, o más preferiblemente menor 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 cada uno.

15 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 éter monoetílico de dietilenglicol (transcutol), dipropilenglicol, ácido levulínico, lactato de laurilo, ácido láctico, dimetiletilen urea, N,N'-dimetilpropilenurea DMPU y N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET), 2-(2-etoxietoxi)etanol, 2,5-dimetilisosorbid (dottisol), monocaprilato de propilenglicol, 2-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)fenol y laurocapram. Dichos potenciadores de la permeación se pueden incluir 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 de menos de o igual al 20% en peso, preferiblemente menor o igual al 15% en peso, y más preferiblemente menor o igual al 10% en peso, y/o en una cantidad de desde 1 a 20 % en peso, preferiblemente de 2 a 15 % en peso, y más preferiblemente de 5 a 10 % en peso cada uno.

20 Por otra parte, ciertos compuestos que pueden considerarse potenciadores de la permeación no son preferibles. 30 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 ácidos biliares, derivados de ácidos biliares, acil carnitinas, dodecilsulfato de sodio, dimetilsulfóxido, laurilsulfato de sodio, terpenos, ciclodextrinas, derivados de ciclodextrina, saponinas, derivados de saponina, quitosano, EDTA, ácido cítrico y salicilatos en una cantidad de más del 5 % en peso, preferiblemente más del 1 % en peso, más preferiblemente más del 0,2 % en peso y lo más preferiblemente más del 0,1 % en peso.

25 La capa que contiene agomelatina según la invención puede comprender un regulador del pH. Preferiblemente, el regulador de pH se selecciona entre ácidos mono y politrópicos, bases mono, di y triácidas, soluciones tampón con mezclas de un ácido débil y su base conjugada, derivados de amina, derivados alcalinos inorgánicos, 35 polímeros con funcionalidad básica y ácida, respectivamente.

Características de liberación

40 El sistema terapéutico transmucoso según la invención está diseñado para administrar por vía transmucosa una cierta cantidad de agomelatina a la circulación sistémica, en particular durante la noche.

45 Una administración del sistema terapéutico transmucoso inventivo en general y preferiblemente consiste en aplicar la estructura de capa mucoadhesiva (después de la eliminación de un recubrimiento de liberación eventualmente 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 palatino, es decir, en una realización preferida, la administración del sistema terapéutico transmucoso 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 sobre la mucosa hasta su disolución.

50 En realizaciones específicas de la invención, el sistema terapéutico transmucoso según la invención como se describió anteriormente proporciona una velocidad de permeación mucosa de agomelatina medida con mucosa de esófago de cerdo de 10 µg/cm²-h a 150 µg/cm²-h después de 1 hora.

55 En determinadas realizaciones, el sistema terapéutico transmucoso según la invención proporciona una liberación acumulativa de agomelatina medida con mucosa de esófago de cerdo de al menos 0,02 mg/cm², preferiblemente al menos 0,05 mg/cm² y más preferiblemente al menos 0,1 mg/cm², y /o menor o igual a 0,5 mg/cm², preferiblemente menor o igual a 0,4 mg/cm², y más preferiblemente menor que o igual a 0,3 mg/cm², y/o de 0,02 mg/cm² a 0,5 mg/cm², preferiblemente de 0,05 mg/cm² a 0,4 mg/cm², y más preferiblemente de 0,1 mg/cm² a 0,3 mg/cm² durante un periodo de tiempo de 8 horas.

60 65 Método de tratamiento / uso médico

- Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).
- 5 Según un aspecto específico de la presente invención, el sistema terapéutico transmucoso según la invención es para uso en un método de tratamiento de un paciente humano. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, en donde el sistema terapéutico transmucoso según la invención se administra a un paciente humano.
- 10 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) presentan alteraciones del ciclo sueño-vigilia y de la arquitectura del sueño. De forma característica, la dificultad para conciliar el sueño (latencia de sueño mayor) seguida de sueño irregular da como resultado una somnolencia diurna pronunciada que compromete aún más su capacidad para funcionar correctamente en la vida diaria, estableciendo un círculo vicioso. En cuanto a la depresión, aunque no existen pautas de tratamiento específicas, las opciones disponibles generalmente se basan en la premisa de que la depresión y los trastornos del sueño comparten una relación bidireccional y, por lo tanto, el tratamiento exitoso de una de las afecciones beneficiará recíprocamente a la otra.
- 15 20 En los últimos años se ha vuelto cada vez más claro que la alteración del ritmo circadiano, el desajuste y la disfunción del "reloj biológico", que bloquea funciones fisiológicas básicas como la temperatura corporal y la presión arterial, pero también respuestas muy complejas de los neurotransmisores, a la hora del día, es un factor importante en el trastorno depresivo mayor que justificaría atención terapéutica. Se ha sugerido como la principal causa de estos fenómenos el mal funcionamiento del vínculo entre el núcleo supraquiasmático, la glándula pineal y la neurohormona que ésta produce, la melatonina. La melatonina ha sido ampliamente defendida (y comercializada) como un "agente de resincronización del ritmo circadiano no fótico" para tratar el desfase horario e insomnio asociados con el trabajo por turnos, y se ha publicado mucho sobre los efectos antidepresivos y ansiolíticos de la melatonina. Debido a que la biodisponibilidad oral de la melatonina es baja, se han investigado agonistas sintéticos de los receptores de melatonina; el más destacado de los cuales es la agomelatina.
- 25 30 Aunque la agomelatina está aprobada para el tratamiento de la depresión, se ha sugerido el tratamiento de otras indicaciones tales como trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de Smith-Magenis, leucomalacia periventricular y TOC.
- 35 40 Por tanto, en determinadas realizaciones, el sistema terapéutico transmucoso según la invención se utiliza preferiblemente en un método para tratar la depresión mayor. Asimismo, en ciertas otras realizaciones, la invención se relaciona con un método para tratar la depresión mayor, en donde el sistema terapéutico transmucoso según la invención se administra a un paciente humano. En otras realizaciones más, la presente invención se refiere al uso del sistema terapéutico transmucoso inventivo para la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión o la depresión.
- 45 El tratamiento de la depresión, o depresión mayor, también llamada trastorno depresivo mayor, puede incluir el tratamiento de afecciones como episodios depresivos mayores, síntomas de ansiedad, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, somnolencia diurna e insomnio (la mayoría de los pacientes con TDM, es decir, más del 80% sufren de depresión combinada con insomnio) en pacientes depresivos/TDM. En otras realizaciones, el tratamiento en general también puede referirse al tratamiento del trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de Smith-Magenis, leucomalacia periventricular o TOC.
- 50 55 Como se describió anteriormente, la administración transmucosa evita el efecto de primer paso y, por tanto, el sistema terapéutico transmucoso según la invención tiene un menor riesgo de hepatotoxicidad, a diferencia de las formas de dosificación de agomelatina oral. Por tanto, no existe limitación con respecto al grupo de pacientes a tratar. El tratamiento incluye el tratamiento de pacientes humanos con o sin insuficiencia hepática, incluidos aquellos pacientes con insuficiencia hepática al menos leve o al menos moderada.
- 60 65 Además, en una determinada realización, el tratamiento con el sistema terapéutico transmucoso de la invención proporciona una reducción en al menos un efecto secundario relacionado con la agomelatina en relación con una dosis oral equivalente de agomelatina. Como se ha indicado anteriormente, en ciertas realizaciones específicas, dicho efecto secundario relacionado con agomelatina es la hepatotoxicidad. En relación con una dosis oral equivalente de agomelatina debe entenderse como una comparación en la incidencia e intensidad de los efectos secundarios en un estudio clínico cuando se usa una dosis de agomelatina transmucosa y oral que conduce sustancialmente a la misma exposición plasmática de agomelatina. La incidencia de al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina se puede reducir en al menos aproximadamente 30 %, preferiblemente al menos aproximadamente 40 %, más preferiblemente al menos aproximadamente 70 % y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 80 %, y/o se puede reducir la intensidad de al menos un efecto secundario relacionado con agomelatina respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina. La intensidad de un efecto secundario puede determinarse, p. ej., clasificando los efectos

secundarios en una escala que indica intensidad "leve", "moderada" o "grave", y una reducción de la intensidad puede cuantificarse comparando la intensidad mediana.

- 5 En cualquiera de los tratamientos descritos para los aspectos y realizaciones anteriores, el sistema terapéutico transmucoso se administra preferiblemente aplicando la estructura de capa mucoadhesiva a la mucosa de la cavidad oral de un paciente humano y se mantiene en la mucosa hasta que se disuelva. En realizaciones preferidas, el sistema terapéutico transmucoso 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 en la mucosa hasta que se disuelve. En otras realizaciones preferidas, el sistema terapéutico transmucoso se administra por la tarde o por la noche antes de acostarse.
- 10

En la presente divulgación, el sistema terapéutico transmucoso también puede usarse en un método para reducir, en un paciente, al menos un efecto secundario relacionado con la agomelatina con respecto a una dosis oral equivalente de agomelatina.

- 15
- La divulgación también se relaciona con un método para reducir al menos un efecto secundario relacionado con la agomelatina en un paciente que está siendo tratado con terapia con agomelatina oral, incluyendo el método

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

- 25
- En tal método, el sistema terapéutico transmucoso puede administrar una cantidad de agomelatina equivalente a la cantidad de agomelatina proporcionada originalmente por la terapia con agomelatina oral.

Procedimiento de fabricación

- 30
- La invención se refiere además a un proceso de fabricación de una capa que contiene agomelatina para uso en un sistema terapéutico transmucoso y una estructura de capa mucoadhesiva correspondiente que comprende la capa que contiene agomelatina y un sistema terapéutico transmucoso correspondiente.

- 35
- De acuerdo con la invención, el procedimiento de fabricación de una capa que contiene agomelatina comprende las etapas de:

- i) combinar al menos agomelatina y un primer agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una primera composición de recubrimiento;
- 40
- ii) recubrir la composición de recubrimiento sobre un soporte desprendible; y
- iii) secar la composición de recubrimiento recubierta para formar la capa que contiene agomelatina, en donde el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosas y etilcelulosas.

- 45
- En dicho proceso, los primeros agentes formadores de película solubles adecuados son los mismos que los mencionados anteriormente.

- 50
- EEEn este proceso de fabricación, en la etapa i) la agomelatina puede disolverse o puede dispersarse para obtener una composición de recubrimiento.

- Dado que la agomelatina es poco soluble en agua y, por lo tanto, correría el riesgo de recristalizarse, se prefiere no utilizar agua. Por lo tanto, en una realización preferida, el disolvente no comprende agua en una cantidad de más del 5 % en peso, preferiblemente de más del 2 % en peso, más preferiblemente de más del 1 % en peso y lo más preferiblemente de más del 0,5 % en peso. Por otra parte, dependiendo de la solubilidad del agente de película soluble a utilizar en diferentes disolventes, puede ser ventajoso utilizar agua. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el disolvente comprende agua.

- 60
- Por lo tanto, en el proceso 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.

- 65
- Las preferencias para el primer agente formador de película soluble y otros componentes de la capa que contiene agomelatina son las descritas anteriormente. Por lo tanto, en una realización, la etapa i) consiste en combinar al menos agomelatina, un primer agente de película soluble, y uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes y agentes aromatizantes, en un disolvente para obtener una composición

de recubrimiento. Además, en la etapa i), la agomelatina puede combinarse en forma disuelta, en forma dispersa, en forma cristalina, en particular en una de sus formas polimorfas, en forma amorfa, como un hidrato, un solvato, una forma de tipo híbrido de cualquiera de las formas anteriores o una mezcla de las mismas.

- 5 En la etapa iii), el secado se realiza preferiblemente en uno o más ciclos a temperatura ambiente y/o a una temperatura de 40 a 90 °C, más preferiblemente de 60 a 80 °C.

La capa que contiene agomelatina fabricada como se describe anteriormente se complementa luego con al menos una capa de soporte para proporcionar el sistema terapéutico transmucoso inventivo.

10 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención también se dirige a un proceso de fabricación de un sistema terapéutico transmucoso que comprende

15 A) fabricar una capa que contenga agomelatina como se ha descrito anteriormente,

B) fabricar una capa de soporte mediante un proceso que comprende las etapas de:

20 i) disolver al menos un segundo agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una segunda composición de recubrimiento;

ii) recubrir la segunda composición de recubrimiento sobre un recubrimiento desprendible; y

iii) secar la segunda composición de recubrimiento recubierta para formar la capa de soporte; y

25 C) laminar la capa que contiene agomelatina y la capa de soporte obtenida, en donde el segundo agente de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

En otro segundo aspecto, la presente invención se dirige a un proceso de fabricación de un sistema terapéutico transmucoso que comprende

30 A) fabricar una capa que contenga agomelatina como se ha descrito anteriormente,

B) preparar un sistema terapéutico transmucoso que comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa de soporte y una capa que contiene agomelatina mediante un proceso que comprende las etapas de:

35 i) disolver al menos un segundo agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una segunda composición de recubrimiento;

40 ii) recubrir la segunda composición de recubrimiento sobre la capa que contiene agomelatina obtenida en A); y

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

45 en donde el segundo agente formador de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

En dicho proceso según el segundo aspecto, la etapa ii) de recubrimiento de la segunda composición de recubrimiento sobre la capa que contiene agomelatina se lleva a cabo preferiblemente al menos una vez, y en particular se lleva a cabo dos o tres veces.

50 En ambos aspectos, el primero y el segundo, en B) del proceso, el disolvente comprende uno o más disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol e isopropanol, y agua, preferiblemente el disolvente comprende etanol, o consiste en etanol, y/o el disolvente comprende agua.

55 El secado en dicho proceso según el primer o segundo aspecto 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, y más preferiblemente el secado se realiza a una temperatura de 40 a 90 °C, o de 60 a 80 °C.

60 Se puede fabricar una estructura de capa mucoadhesiva que comprende la capa que contiene agomelatina y un sistema terapéutico transmucoso correspondiente utilizando el proceso descrito anteriormente, utilizando pasos de fabricación adicionales tales como perforar el sistema terapéutico transmucoso individual y envasarlo, por ejemplo sellándolo en una bolsa de un material de envasado primario, como lo conoce el experto en la materia. Dichas etapas adicionales conducen preferiblemente a una estructura de capa mucoadhesiva o a un sistema terapéutico transmucoso como el descrito en los capítulos anteriores.

La presente invención se refiere en particular también a capas que contienen agomelatina así como a estructuras de capas mucoadhesivas y a sistemas terapéuticos transmucosos obtenibles (y/o obtenidos) mediante los procedimientos descritos anteriormente.

5 Ejemplos

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

Ejemplos 1A-1F (ejemplos comparativos)

15 Composición de recubrimiento

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

20 Tabla 1.1

Principio (nombre comercial)	Capa que contiene agomelatina				Ej. 1e	Ej. 1f
	Ejemplos 1a - 1d		Cant. [g]	Sólidos [%]		
Agomelatina	3,73		14,88		0,50	9,91
Eucaliptol	0,14		0,56		0,03	0,53
Mentol	0,25		1,00		0,05	1,01
Salicilato de metilo	0,14		0,55		0,03	0,58
Menta fresca Novamint	0,91		3,62		0,18	3,61
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,50		1,98		0,12	2,47
FD&C Rojo N° 40	0,03		0,10		0,01	0,10
Sucralosa	0,13		0,50		0,03	0,50
Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	18,75		74,81		4,00	79,37
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,50		2,01		0,10	1,92
Etanol	7,65		-		1,72	-
Agua dest.	95,12		-		19,05	-
Total	127,85		100,01		25,82	100,00
	Ej. 1a	Ej. 1b	Ej. 1c	Ej. 1d	Ej. 1e	Ej. 1f
peso por área [g/m ²]	57,9	53,9	34,9	72,1	50,5	53,4
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	861,7	802,2	519,4	1073,1	500,6	1059,9
Tamaño del troquelado [cm ²]					0,798	
Capa de soporte						
	Ej. 1a	Ejemplos 1b - 1f				
Principio (nombre comercial)		Cantidad [g] Sólidos [%]				
Etilcelulosa N100		16,35		65,17		
Aceite de ricino		8,74		34,83		
Etanol		141,70		-		
Total		166,79		100,0		
	Ej. 1a	Ej. 1b	Ej. 1c	Ej. 1d	Ej. 1e	Ej. 1f
peso por área [g/m ²]		20,9	20,8	20,8	20,9	20,9
Tamaño del troquelado [cm ²]					0,798	

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

25

Para los ejemplos 1a a 1f, se cargó un primer vaso de precipitados con agomelatina. Se agregó aproximadamente un tercio del etanol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, menta fresca Novamint, Kolliphor RH 40, FD&C Red N° 40 y sucralosa y luego se agitó. Se añadió la polivinilpirrolidona bajo agitación. Se cargó un segundo vaso con

agua destilada. Se añadió polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se añadió el etanol restante bajo agitación. El contenido de los dos vasos se mezcló bajo agitación para obtener una solución de color ligeramente rojo con precipitación cristalina visible.

5 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de soporte)

Para los Ejemplos 1b a 1f, se cargó un vaso de precipitados con etanol y luego se agitó. Se añadieron etilcelulosa y aceite de ricino bajo agitación para obtener una mezcla ligeramente opaca.

10 La composición de soporte resultante se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 70 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 20,9 g/m² (Ej. 1b, 1e y 1f) y 20,8 g/m² (Ej. 1c y 1d).

15 El recubrimiento desprendible se retiró antes de aplicar la capa de soporte al recubrimiento que contiene agomelatina.

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

20 La primera composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante del Ejemplo 1a se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente y 10 minutos a 50 °C (Ej. 1a). Para el ejemplo 1a, la película seca es la estructura final de la capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

25 El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 57,9 g/m² (Ej. 1a).

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

35 El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 57,9 g/m² (Ej. 1a), 53,9 g/m² (Ej. 1b), 34,9 g/m² (Ej. 1c), 72,1 g/m² (Ej. 1d), 50,5 g/m² (Ej. 1e) y 53,4 g/m² (Ej. 1f), respectivamente, para la capa que contiene agomelatina.

Preparación del sistema terapéutico transmucoso (para todos los ejemplos)

40 A continuación se trajeron sistemas terapéuticos transmucosos individuales de la estructura de la capa mucoadhesiva que contenía agomelatina. Esto es ventajoso cuando el OTF, por sus propiedades físicas únicamente, no se adhiere suficientemente a la mucosa y/o cuando la capa que contiene agomelatina, con el fin de evitar desperdicios, presenta esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares). A continuación, los sistemas terapéuticos transmucosos se perforan y se sellan en bolsas del material de envasado primario como es habitual en la técnica, por ejemplo, bajo una atmósfera protectora, mediante lavado con gas nitrógeno.

Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

50 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1f se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. A partir de los sistemas terapéuticos transmucosos se perforaron troqueles con una superficie de 0,798 cm², se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en la parte superior en saliva artificial (la parte inferior estaba en contacto con el medio receptor y la parte superior estaba compartimentada en una superficie de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad 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 la piel con SD [µg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido	Ej. 1a (n = 3)	Ej. 1b (n = 3)	Ej. 1c (n = 3)	Ej. 1d (n = 3)	Ej. 1e (n = 3)	Ej. 1f (n = 3)
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD

[h]												
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 demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 7 horas se calculó en función de la cantidad permeada acumulada a las 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 velocidad de permeación de la mucosa y una buena utilización. En particular, muestra que el Ejemplo 1a sin una capa de soporte tiene una liberación rápida del activo. Sin embargo, los Ejemplos 1b a 1d muestran que se puede lograr una buena permeación incluso cuando se utiliza una capa de soporte. También, al aumentar el peso del área (y, por lo tanto, al aumentar la cantidad activa), aumenta la velocidad de permeación. De manera similar, aumentar la cantidad activa modificando la concentración activa también conduce a un aumento en la velocidad de permeación (Ejemplos 1e y 1f).

Ejemplo 2

Preparación de la muestra de permeación

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

Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a (que contienen algún material cristalino), 3a (libre de cristales) así como la solución de agomelatina descrita anteriormente (Ej. 2) se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con la Directriz de la OCDE (adoptada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa del esófago). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. Para los Ejemplos 1a y 3a, se perforaron troqueles con un área de 0,798 cm² a partir de los sistemas terapéuticos transmucosos y se aplicaron a la mucosa. La mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en su lado superior en 300 µl de saliva natural (el lado inferior estaba en contacto con el medio receptor y el lado superior estaba compartimentado en un área de mucosa de 1,595 cm²). Para el Ejemplo 2, en lugar de aplicar el sistema terapéutico transmucoso y agregar saliva natural, la muestra de permeación descrita anteriormente se aplicó directamente a la mucosa (también con un área de 1,595 cm²), de modo que el contenido de API por área de mucosa fue de aproximadamente 0,55 mg/cm². Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Se muestran los resultados en la Tabla 2.1 y en la Figura 2a.

Tabla 2.1

Velocidad de permeación de la mucosa con SD [µg/(cm ² h)]			
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)	Ej. 2 (n = 3)	Ej. 3a (n = 3)

	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 todos los demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

- 5 La utilización de agomelatina a las 7 horas se calculó en función de la cantidad permeada acumulada a las 7 horas y el contenido inicial de agomelatina. Se muestran los resultados 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

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

Ejemplos 3A-3H (ejemplos comparativos)

- 15 Composición de recubrimiento

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

20

Tabla 3.1

Capa que contiene agomelatina				
Principio (nombre comercial)	Ej. 3a		Ejemplos 3b, 3c y 3d	
	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [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 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 N° 40	0,004	0,09	0,04	0,10
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/m ²]		55,4		50,0
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]		551,6		499,2
Tamaño del troquelado [cm ²]			0,522	
Capa de soporte				
	Ej. 3a	Ej. 3b	Ej. 3c	Ej. 3d
Principio (nombre comercial)			Cant. [g]	Sólidos [%]
Etilcelulosa N50F			5,22	65,09
FO-PET de 15 µm				

Aceite de ricino			2,80	34,91	
Etanol			45,33	-	
Total			53,35	100,00	
peso por área [g/m ²]				12,3	
Tamaño del troquelado [cm ²]				0,522	

Tabla 3.2

Capa que contiene agomelatina								
Principio (nombre comercial)	Ejemplos 3e - 3h							
	Cant. [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 fresca Novamint	1,24				3,52			
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,72				2,06			
FD&C Rojo N° 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/m ²]	50,0							
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	499,2							
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,522							
Capa de soporte								
	Ej. 3e		Ej. 3f		Ej. 3g		Ej. 3h	
Principio (nombre comercial)	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]
Kollidon VA64	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 sólido)	1,54	7,63	1,51	6,39	1,55	7,72	3,02	15,00
NaOH 0,1 N	-	-	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/m ²]	26,8		26,0		20,5		22,9	
pH	3,75		5,01		4,46		3,62	
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,522							

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

Para el Ejemplo 3a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron etanol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, menta fresca Novamint, Kolliphor RH 40, FD&C Red N° 40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se añadió la polivinilpirrolidona bajo agitación para obtener una solución transparente de color rojo después de aproximadamente 2,5 horas de agitación.

Para los Ejemplos 3b a 3h, se utilizó la misma composición de recubrimiento para la capa que contenía

agomelatina, que se preparó de la siguiente manera: se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron etanol, mentol, eucaliptol, salicilato de metilo, Kolliphor RH 40, FD&C Red N°40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se obtuvo una solución clara. Se añadió la polivinilpirrolidona y, después de agitar durante la noche, se añadió gota a gota menta fresca Novamint bajo agitación para obtener una solución transparente de color rojo.

5 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de soporte)

10 Para el Ejemplo 3c, se cargó un vaso de precipitados con etilcelulosa. Se añadió etanol y luego se agitó la mezcla. Se añadió aceite de ricino bajo agitación para obtener una mezcla ligeramente opaca.

15 Para los Ejemplos 3e a 3h, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadieron Agua purificada y Kollidon y luego se agitó la mezcla para obtener una solución. Se agregaron Eudragit y glicerol bajo agitación para obtener una mezcla transparente. Para los Ejemplos 3f y 3g, se añadió solución de hidróxido de sodio para obtener un pH como el indicado en la tabla 3.2 anterior.

20 La segunda composición de recubrimiento resultante de los Ejemplos 3c y 3e a 3h se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente y 20 min a 70 °C (Ej. 3c), y durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 35 °C y 2 min a 80 °C (Ej. 3e a 3h), respectivamente. El espesor del recubrimiento dio un peso de área de 12,3 g/m² (Ej. 3c), 26,8 g/m² (Ej. 3e), 26,0 g/m² (Ej. 3f), 20,5 g/m² (Ej. 3g) and 22,9 g/m² (Ej. 3h), respectivamente. Para el ejemplo 3d, se utilizó una película de tereftalato de polietileno disponible comercialmente con un espesor de 15 µm como capa de soporte.

25 Recubrimiento de la composición de recubrimiento

30 La primera composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 3a y 3b se recubrió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 5 minutos a 70 °C (Ej. 3a) o durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 10 minutos a 50 °C y 2 minutos a 90 °C (Ej. 3b), respectivamente. Para los ejemplos 3a y 3b, la película seca es la estructura de capa mucoadhesiva final que contiene agomelatina.

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

40 El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 55,4 g/m² (Ej. 3a) y 50,0 g/m² (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 revistió sobre una película de tereftalato de polietileno de 15 µm de espesor, dando así un sistema terapéutico transmucoso con una capa de soporte (de una película de tereftalato de polietileno).

45 Preparación del sistema terapéutico transmucoso

45 Los sistemas terapéuticos transmucosos de los Ejemplos 3b, 3c y 3e a 3h se prepararon laminando las capas de soporte a las capas que contenían agomelatina. Se quitó el soporte protector antes de laminar.

50 Las etapas posteriores (por ejemplo, perforar dispositivos individuales) se llevaron a cabo como en el Ejemplo 1.

50 Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

55 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados de acuerdo con los Ejemplos 3a a 3h se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. A partir de los sistemas terapéuticos transmucosos se perforaron troqueles con una superficie de 0,522 cm², se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en la parte superior en saliva artificial (la parte inferior estaba en contacto con el medio receptor y la parte superior estaba compartimentada en una superficie de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en las Tablas 3.3 y 3.4 y en las Figuras 3a y 3b.

65 Tabla 3.3.

Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3a (n = 3)		Ej. 3b (n = 3)		Ej. 3c (n = 3)		Ej. 3d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 todos los demás Ejemplos, basada en el método n.

Tabla 3.4

Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3e (n = 3)		Ej. 3f (n = 3)		Ej. 3g (n = 3)		Ej. 3h (n=3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 todos los demás Ejemplos, basada en el método n.

5 Utilización de agomelatina

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

10 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

15 Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la mucosa y una buena utilización. Los ejemplos 3c a 3h, en comparación con los ejemplos 3a y 3b, muestran que se puede lograr una permeación menor pero aún buena incluso cuando se utiliza una capa de soporte.

Ejemplos 4A-4F

20 Composición de recubrimiento

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

25 Tabla 4.1

Capa que contiene agomelatina						
Principio (nombre comercial)		Ej. 4a		Ej. 4b		Ej. 4c
		Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]
Agomelatina		3,50	9,96	0,50	9,94	1,00
Eucaliptol		0,18	0,50	0,03	0,60	0,06
Mentol		0,35	1,00	0,05	1,01	0,10
Salicilato de metilo		0,19	0,53	0,03	0,58	0,06

Menta 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 N° 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
Polivinilpirrolidona (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
Migliol 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/m ²]	50,0		48,6		58,5	
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	497,6		482,6		584,0	
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,522					

Tabla 4.2

Capa que contiene agomelatina			
Principio (nombre comercial)	Ejemplos 4d, 4e y 4f		
	Cant. [g]	Sólidos [%]	
Agomelatina	0,50	9,98	
Eucaliptol	0,02	0,49	
Mentol	0,05	1,00	
Salicilato de metilo	0,03	0,57	
Menta fresca Novamint	0,17	3,45	
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,10	2,07	
FD&C Rojo N° 40	0,01	0,11	
Sucralosa	0,03	0,51	
Polivinilpirrolidona (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/m ²]	115,4		
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	1150,8		
Troquelado	Ej. 4d	Ejemplos 4e y 4f	
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,522	0,28	
Capa de soporte			
Principio (nombre comercial)	Ej. 4d	Ejemplos 4e y 4f	
		Cant. [g]	Sólidos [%]
Kollidon VA64		10,63	42,55
Eudragit L100-55		10,60	42,42
Glicerol (99,5% de contenido sólido)		3,76	14,97
FD&C Blue N° 1		0,01	0,06
Etanol		28,11	-
Agua purificada		9,44	-
Total		62,55	100,00
peso por área [g/m ²]		47,4	
Tamaño del troquelado [cm ²]		1,1	
Capa adhesiva			
Principio (nombre comercial)	Ej. 4d	Ej. 4e	Ej. 4f
		Cant. [g]	Sólidos [%]
Hidroxietilcelulosa		3,70	73,86
Hidroxipropilcelulosa		-	-
Mentol		0,20	4,00
Aceite de ricino		1,00	19,95
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 ²]	25,2		23,5	

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

Para el ejemplo 4a, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron etanol, mentol, eucaliptol, salicilato de metilo, Kolliphor RH 49, FD&C Red N.^º 40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se añadieron la polivinilpirrolidona y la menta fresca Novamint bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Para el Ejemplo 4b, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se agregaron eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, Kolliphor RH 49, FD&C Red N.^º 40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxipropilcelulosa, menta fresca Novamint y agomelatina bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Para el Ejemplo 4c, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se agregaron eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, menta fresca Novamint, Kolliphor RH 49, FD&C Red N.^º 40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se agregaron Soluplus, Miglyol 812 y agomelatina bajo agitación para obtener una mezcla de baja viscosidad.

Para el Ejemplo 4d, 4e, y 4f, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron etanol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, menta fresca Novamint, Kolliphor RH 49, FD&C Red N.^º 40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se añadió la polivinilpirrolidona bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

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

Para los Ejemplos 4e y 4f, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadieron agua purificada y FD&C azul Nº 1 y luego se agitó la mezcla. Se agregaron Kollidon, Eudragit y glicerol bajo agitación para obtener una mezcla.

La segunda composición de recubrimiento resultante de los Ejemplos 4e y 4f se recubrió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 10 minutos a 35 °C y 2 minutos a 80 °C. El espesor del recubrimiento dio un peso por área de 47,4 g/m².

Preparación de la composición adhesiva

Para el ejemplo 4e, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadieron agua purificada y mentol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxietilcelulosa, aceite de ricino y polisorbato 80 bajo agitación para obtener una mezcla opaca.

Para el ejemplo 4f, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadió mentol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxipropilcelulosa y aceite de ricino bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

La composición adhesiva resultante de los Ejemplos 4e y 4f se revistió sobre la capa de soporte anterior y se secó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 10 minutos a 50 °C y 2 minutos a 90 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por área de 25,2 g/m² (Ej. 4e) y 23,5 g/m² (Ej. 4f), respectivamente. A partir de la capa adhesiva se perforaron troqueles con un tamaño de 1,1 cm².

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 4a a 4f se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 4a a 4c) y aproximadamente 5 min a temperatura ambiente, 15 min a 50 °C y 2 min a 90 °C (Ej. 4d a 4f), respectivamente. El espesor de recubrimiento dio un peso por área de 49,5 g/m² (Ej. 4a), 48,6 g/m² (Ej. 4b), 58,5 g/m² (Ej. 4c), y 115,4 g/m² (Ej. 4d, Ej. 4e, and Ej. 4f), respectivamente.

Para los Ejemplos 4a a 4d, la película seca es la estructura de capa mucoadhesiva final que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 4e y 4f, se perforaron troqueles con un tamaño de 0,28 cm² a partir de la película seca y se laminaron con los troqueles descritos anteriormente de la capa de soporte adhesiva de manera tal que la capa de soporte se extiende uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

Preparación del sistema terapéutico transmucoso

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

La cantidad permeada y las correspondientes velocidades de permeación de la mucosa de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4a a 4e se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. Se aplicaron a la mucosa troqueles con una superficie de 0,522 cm², perforados a partir de los sistemas terapéuticos transmucosos de los Ejemplos 4a a 4d, así como las estructuras de capa mucoadhesivas que contienen agomelatina descritas anteriormente de los Ejemplos 4e y 4f, y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en la parte superior en saliva artificial (la parte inferior estando en contacto con el medio receptor y la parte superior estando compartimentada en una superficie de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 4.3 y la Figura 4a.

Tabla 4.3

Tiempo transcurrido [h]	Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]											
	Ej. 4a (n = 3)	SD	Ej. 4b (n = 3)	SD	Ej. 4c (n = 3)	SD	Ej. 4d (n = 3)	SD	Ej. 4e (n = 3)	SD	Ej. 4f (n = 3)	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 se calculó, como en todos los demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

La utilización de agomelatina a las 6 horas se calculó en función de la cantidad permeada acumulada a las 6 horas y el contenido inicial de agomelatina. Los resultados se muestran en la Tabla 4.4 y 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 velocidad de permeación de la mucosa y una utilización satisfactoria. Los ejemplos 4e y 4f, en comparación con el ejemplo 4d, muestran que se puede lograr una permeación menor pero aún buena incluso cuando se utiliza una capa de soporte. También demuestra que la hidroxipropilcelulosa tiene un rendimiento similar al de la polivinilpirrolidona (véanse los Ejemplos 4a y 4b).

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 en la Tabla 5.1 siguiente. Las formulaciones 5a a 5d son ejemplos comparativos. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en las Tablas 4.1 y 5.1.

Tabla 5.1

Principio (nombre comercial)	Capa que contiene agomelatina							
	Ej. 5a	Ej. 5b	Ej. 5c	Ej. 5d	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,75	5,02	0,76	5,04	2,40	20,01	0,50	9,98
Hidroxipropilcelulosa	12,43	82,86	12,44	82,83	-	-	-	-
Alcohol polivinílico, solución acuosa al 30,4%	-	-	-	-	31,58	79,99	-	-

Sabor a 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	-	-	-	-
FD&C Amarillo N° 5	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 ²]	96,5		96,1		82,9		115,35	
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	484,1		484,6		1658,8		1150,8	
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,8		0,8		0,28		0,28	
Capa de soporte								
Principio (nombre comercial)	Ej. 5a	Ej. 5b		Ej. 5c		Ej. 5d		
		Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	
Hidroxipropilcelulosa		34,96	99,90	34,95	99,90	-	-	
Kollidon VA64		-	-	-	-	10,63	42,53	
Eudragit L100-55		-	-	-	-	10,60	42,41	
Glicerol (99,5% de contenido sólido)		-	-	-	-	3,77	15,00	
FD&C Blue N° 1		-	-	-	-	0,01	0,05	
FD&C Rojo N° 40		0,03	0,10	0,04	0,10	-	-	
Etanol		-	-	114,05	-	28,11	-	
Agua purificada		113,93	-	-	-	9,43	-	
Total		148,92	100,00	149,04	100,00	62,55	99,99	
peso por área [g/m ²]			105,1 (peso del área objetivo)		99,6		78,3	
Tamaño del troquelado [cm ²]			0,8		0,8		0,8	
Capa adhesiva								
Principio (nombre comercial)	Ej. 5a	Ej. 5b		Ej. 5c		Ej. 5d		
						Cant. [g]	Sólidos [%]	
Hidroxietilcelulosa						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/m ²]							95,6	

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

Para los Ejemplos 5a y 5b, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron el sabor a vainilla, etanol, sucralosa, sacarina Na, ácido oleico, FD&C Amarillo N° 5 e hidroxipropilcelulosa y luego se agitó la mezcla para obtener una mezcla transparente.

Para el Ejemplo 5c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió alcohol polivinílico y se agitó la mezcla para obtener una mezcla blanca.

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

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

Para el ejemplo 5d, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadieron agua purificada y FD&C azul N° 1 y luego se agitó la mezcla. Se agregaron Kollidon, Eudragit y glicerol bajo agitación para obtener una mezcla.

La segunda composición de recubrimiento resultante de los Ejemplos 5b, 5c y 5d se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 μm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 min a 40 °C y 15 min a 70 °C (Ej. 5b) y aproximadamente 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C (Ej. 5c) y aproximadamente 5 min a temperatura ambiente, 10 min a 35 °C y 2 min a 80 °C (Ej. 5d), respectivamente. El espesor de recubrimiento

dio un peso por área de 105,1 g/m² (Ej. 5b, 99,6 g/m² (Ej. 5c), y 78,3 g/m² (Ej. 5d), respectivamente. Para el ejemplo 5c, se perforaron troqueles con un tamaño de 0,8 cm² a partir de la capa de soporte seca.

Preparación de la composición adhesiva

- 5 Para el Ejemplo 5d, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadieron agua purificada y metanol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxietilcelulosa, aceite de ricino y polisorbato 80 bajo agitación para obtener una mezcla homogénea.

- 10 La composición adhesiva resultante del Ejemplo 5d se revistió sobre la capa de soporte anterior y se secó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 10 minutos a 50 °C y 2 minutos a 90 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 95,6 g/m²(Ej. 5d).

15 Se perforaron troqueles con un tamaño de 0,8 cm² a partir de la capa adhesiva posterior.

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

- 20 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 5a, 5c y 5d se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 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 aproximadamente 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 final de la capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 5c y 5d, se perforaron troqueles con un tamaño de 0,28 cm² a partir de la película seca y se laminaron con los troqueles descritos anteriormente de la capa de soporte adhesiva de manera tal que la capa de soporte se extiende uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

- 30 La primera composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante del Ejemplo 5b se revistió sobre la parte superior de la capa de soporte seca y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 40 °C y 10 minutos a 70 °C.

35 El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 95,7 g/m² (Ej. 5a), 95,9 g/m² (Ej. 5b), 82,9 g/m² (Ej. 5c), y 115,4 g/m² (5d), respectivamente.

Preparación del sistema terapéutico transmucoso

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

- 40 La cantidad permeada y las correspondientes velocidades de permeación de la mucosa de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b así como 5a a 5d se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. Se aplicaron sobre la mucosa troqueles con una superficie de 0,28 cm² (Ejemplo 4b) y 0,8 cm² (Ejemplos 5a y 5b), troquelados a partir de los sistemas terapéuticos transmucosos, así como las estructuras de capa mucoadhesivas que contienen agomelatina descritas anteriormente de los Ejemplos 5c y 5d, y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso que se sumergió en la parte superior en saliva artificial (la parte inferior estando en contacto con el medio receptor y la parte superior estando compartimentada hasta una superficie de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.2 y la Figura 5a.

Tabla 5.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 5a (n = 6)	Ej. 5b (n = 6)	Ej. 5c (n = 6)	Ej. 5d (n = 6)	Ej. 4b (n = 6)			
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0,5	1,24	0,75	1,99	1,14	5,57	3,60	14,07	7,15
1	17,60	4,93	9,30	4,34	30,32	11,46	46,82	12,84
2	14,90	4,27	15,97	5,43	56,44	12,31	49,92	6,60
4	20,49	4,18	19,03	4,24	68,05	7,98	36,13	8,51
6	20,45	2,94	19,67	2,96	69,60	7,40	30,10	1,68

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

Utilización de agomelatina

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

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	21,09	18,51	36,23

Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la mucosa y una utilización satisfactoria. Si bien todas las formulaciones muestran un buen comportamiento de permeación, la comparación del Ejemplo 4b (área de liberación 0,28 cm², área de mucosa 1,145 cm²) con los Ejemplos 5a y 5b (área de liberación 0,8 cm², área de mucosa 1,145 cm²) demuestra el importante papel del área total de mucosa disponible para la permeación en sistemas abiertos. Por lo tanto, el Ejemplo 5b con una capa que contiene agomelatina similar a la del Ejemplo 5a pero provista de una capa de soporte muestra una permeación tan buena como la del Ejemplo 5a.

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 la Tabla 6.1 a continuación. Las formulaciones 6a a 6d son ejemplos comparativos. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1

Principio (nombre comercial)	Ej. 6a		Ej. 6b		Ej. 6c		Ej. 6d	
	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,30	5,00	0,30	5,00	0,30	5,00	0,75	5,00
Hidroxipropilcelulosa	5,58	92,98	5,28	87,94	4,98	83,00	-	-
Povidona K90	-	-	-	-	-	-	12,30	82,02
Sabor a 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 ²]	93,8		93,6		94,3		98,3	
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	468,7		467,8		471,6		491,9	

Preparación de la composición de recubrimiento

Para los Ejemplos 6a a 6c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron sabor a vainilla, etanol, sucralosa, sacarina Na y ácido oleico (Ej. 6b y 6c) y luego se agitó la mezcla. Se añadió hidroxipropilcelulosa bajo agitación para obtener una solución transparente.

Para el Ejemplo 6d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron sabor a vainilla, etanol, sucralosa, sacarina Na y ácido oleico y luego se agitó la mezcla. Se agregaron dióxido de titanio e hidroxipropilcelulosa bajo agitación para obtener una mezcla blanca.

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante para los Ejemplos 6a y 6d, se aplicó como recubrimiento sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (siliconizada en un lado, 75 µm de espesor, que

puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aprox. 10 min a temperatura ambiente, 15 min a 40 °C, y 10 min a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por área de 93,8 /m² (Ej. 6a), 93,6 g/m² (Ej. 6b), 94,3 g/m² (Ej. 6c), y 98,3 g/m² (Ej. 6d), respectivamente. La película seca no se lamina más con una capa de soporte adicional y, por lo tanto, es la estructura de capa mucoadhesiva final que contiene agomelatina.

5

Preparación del sistema terapéutico transmucoso

Véase el Ejemplo 1.

10 Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 6a a 6d se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. A partir de los sistemas terapéuticos transmucosos se perforaron troqueles con una superficie de 0,524 cm², se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en la parte superior en saliva artificial (la parte inferior estaba en contacto con el medio receptor y la parte superior estaba compartimentada en una superficie de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 6.2 y la Figura 6a.

25 Tabla 6.2

Tiempo transcurrido [h]	Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]							
	Ej. 6a (n = 6)		Ej. 6b (n = 6)		Ej. 6c (n = 6)		Ej. 6d (n = 6)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

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

35 Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la mucosa y una utilización satisfactoria. Estos Ejemplos muestran que se puede obtener un comportamiento de permeación satisfactorio incluso con una concentración de agomelatina más baja y que el rendimiento de la hidroxipropilcelulosa es comparable al de la polivinilpirrolidona. También muestra que una cierta cantidad de ácido graso también parece aumentar la velocidad de permeación (véase el Ejemplo 6b en comparación con los Ejemplos 6a y 6c).

40

Ejemplos 7A-7G

Composición de recubrimiento

45 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4b y 6b a 6d se resumen en las 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 a continuación. Las

formulaciones 7a a 7g son ejemplos comparativos. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en estas Tablas.

Tabla 7.1

5

Capa que contiene agomelatina																	
Principio (nombre comercial)	Ej. 7a		Ej. 7b		Ej. 7c		Ej. 7d										
	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]									
Agomelatina	2,01	19,97	2,00	19,95	2,01	19,96	2,40	20,01									
Hidroxipropilcelulosa	-	-	8,01	80,05	-	-	-	-									
Alcohol polivinílico	-	-	-	-	-	-	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	-	-	-									
Total	42,59	100,01	42,57	100,00	42,61	100,0	33,98	100,00									
peso por área [g/m ²]	104,4		103,2		100,7		82,9										
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	2084,3		2058,6		2009,7		1658,8										
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,28																
 Capa de soporte																	
Principio (nombre comercial)	Ej. 7a a 7d																
	Cant. [g]			Sólidos [%]													
Kollidon VA64	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 a 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/m ²]	98,9																
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,8																

Tabla 7.2

Capa que contiene agomelatina						
Principio (nombre comercial)	Ej. 7e		Ej. 7f		Ej. 7g	
	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [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 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

Polivinilpirrolidona (Povidona K90)	-	-	-	-	3,99	79,63
Hidroxipropilcelulosa	-	-	12,43	82,86	-	-
Alcohol polivinílico	13,28	82,95	-	-	-	-
Sabor a 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 ²]	98,4		95,7		115,4	
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	492,4		480,1		1150,8	
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,28					
Capa de soporte						
Principio (nombre comercial)	Ej. 7e y 7f			Ej. 7g		
	Cant. [g]	Sólidos [%]		Cant. [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 a 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 ²]	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.

5

Para los Ejemplos 7a a 7c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió etanol y luego se agitó la mezcla. Se añadieron povidona K90 y povidona K30 (Ej. 7a), hidroxipropilcelulosa (Ej. 7b) y povidona K90 (Ej. 7c), respectivamente, bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

10 Para el Ejemplo 7d, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se añadió alcohol polivinílico y se agitó la mezcla para obtener una mezcla blanca.

15 Para el Ejemplo 7e, se cargó un vaso de precipitados con alcohol polivinílico. Se añadió agua purificada y luego la mezcla se agitó y se calentó a 95 °C. Se agregaron sabor a vainilla, sucralosa, sacarina Na, ácido oleico y agomelatina bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

20 Para el Ejemplo 7f, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron etanol, sabor a vainilla, sucralosa, sacarina Na, ácido oleico y FD&C Amarillo N.º 5 y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxipropilcelulosa y aceite de ricino bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

25 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 7a a 7f se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (75 μm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible recubierto de fluoropolímero) 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 espesor del recubrimiento dio un peso por área de 104,4 g/m² (Ej. 7a), 103,2 g/m² (Ej. 7b), 100,7 g/m² (Ej. 7c), 82,9 g/m² (Ej. 7d), 98,4 g/m² (Ej. 7e) y 95,7 g/m² (Ej. 7f).

30 La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante del Ejemplo 7g se revistió sobre una película de poliéster (un lado siliconizado, 75 μm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 50 °C y 2 minutos a 90 °C. El

espesor del recubrimiento dio un peso por área de 115,4 g/m².

Se perforaron troqueles con un tamaño de 0,28 cm² a partir de las capas secas que contenían agomelatina.

5 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de soporte)

Para los Ejemplos 7a a 7d y 7g (misma capa de soporte) así como para los Ejemplos 7e y 7f (misma capa de soporte), se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se añadieron sucralosa, sacarina, ácido oleico, etanol, agua purificada, rojo FD&C y polietilenglicol (Ejemplos 7a a 7d y 7g) y glicerol (Ejemplos 7e y 7f), respectivamente, y luego se agitó la mezcla. Se añadieron Kollidon y Eudragit bajo agitación para obtener una solución transparente.

La segunda composición de recubrimiento resultante se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 40 °C y 5 minutos a 70 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso por área de 92,2 g/m² (7a a 7d y 7g) y 81,2 g/m² (Ejemplos 7e y 7f), respectivamente.

Se perforaron troqueles con un tamaño de 0,8 cm² a partir de las capas de soporte secas.

20 Preparación del sistema terapéutico transmucoso

Para los Ejemplos 7a a 7d y 7g, los troqueles de las capas que contienen agomelatina se unieron a los troqueles de la capa de soporte respectiva utilizando pequeñas cantidades de una solución de PVP90 etanólica al 23,5 % de manera tal que la capa de soporte se extiende uniformemente a todos los lados de la capa que contiene agomelatina y luego se laminan, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los Ejemplos 7e y 7f, la película seca se laminó con la capa de soporte respectiva, también de modo que la capa de soporte se extendiera uniformemente a todos los lados de la capa que contenía agomelatina, para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contenía agomelatina.

30 30 Las etapas adicionales (p. ej., perforar dispositivos individuales) se llevaron a cabo como en el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

35 35 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados según los Ejemplos 4b, 6b a 6d, y 7a a 7g se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. Las estructuras de 40 40 capa mucoadhesivas que contienen agomelatina descritas anteriormente se aplicaron a la mucosa y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en el lado superior en saliva artificial (el lado inferior estaba en contacto con el medio receptor y el lado superior estaba compartimentado en un área de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Los resultados 45 45 se muestran en las Tablas 7.3 y 7.4 y en las Figuras 7a y 7b.

Tabla 7.3

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² 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)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 demás ejemplos, basada en el método n.

50 50 Tabla 7.4

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]										
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 7c (n = 6)		Ej. 7d (n = 6)		Ej. 7e (n = 6)		Ej. 7f (n = 6)		Ej. 7g (n = 6)	
	Velocidad	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 demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

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

Tabla 7.5

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

10 Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la mucosa y una utilización satisfactoria. Estos ejemplos muestran que se puede obtener un comportamiento de permeación satisfactorio incluso a una concentración de agomelatina más baja, y que el rendimiento de la hidroxipropilcelulosa y el alcohol polivinílico es comparable al de la polivinilpirrolidona (véanse los Ejemplos 7b, 7c y 7d).

15 Ejemplos 8A-8C (ejemplos comparativos)

Composición de recubrimiento

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

Tabla 8.1

Capa que contiene agomelatina				
Principio (nombre comercial)	Ejemplos 8a, 8b y 8c			
	Cant. [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 fresca Novamint	0,52		3,44	
Kolliphor RH 40 (Cremophor)	0,29		1,94	
FD&C Rojo N° 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 ²]	109,7			
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]	1096,1			
Tamaño del troquelado [cm ²]	1,6			
Capa de soporte				
Principio (nombre comercial)	Ej. 8a	Ej. 8b		Ej. 8c
		Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]
Kollidon VA64		-	-	10,63
Eudragit L100-55		-	-	10,60
Etilcelulosa N50F		5,55	55,36	-
Glicerol		1,51	15,06	3,77
FD&C Blue N.º 1		-	-	0,01
FD&C verde N.º 3		0,005	0,05	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 ²]		19,9		78,3	
Tamaño del troquelado [cm ²]		5,5		5,5	
Capa adhesiva					
Principio (nombre comercial)	Ej. 8a		Ejemplos 8b y 8c		
		Cant. [g]	Sólidos [%]		
	Hidroxietilcelulosa	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 ²]	42,9	95,7			

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

Para los Ejemplos 8a a 8c, se cargó un vaso de precipitados con agomelatina. Se agregaron etanol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, menta fresca Novamint, Kolliphor RH 40, FD&C Red N° 40, sucralosa y polisorbato 80 y luego se agitó la mezcla. Se añadió povidona bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

5 Recubrimiento de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene agomelatina resultante de los Ejemplos 8a a 8c se revistió sobre 10 una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 50 °C y 2 minutos a 90 °C. El espesor del recubrimiento dio un peso por área de 109,7 g/m².

15 Para el ejemplo 8a, la película seca es la estructura final de la capa mucoadhesiva que contiene agomelatina. Para los ejemplos 8b y 8c, se perforaron troqueles con un tamaño de 1,6 cm² a partir de las capas secas que contenían agomelatina.

20 Preparación de una segunda composición de recubrimiento (capa de soporte)

20 Para el ejemplo 8b, se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadió FD&C verde N.º 3 y luego se agitó la mezcla. Se agregaron etilcelulosa N50F, aceite de ricino y glicerol bajo agitación para obtener una mezcla.

25 La segunda composición de recubrimiento del Ejemplo 8c se preparó en analogía al Ejemplo 5d anterior.

25 La segunda composición de recubrimiento resultante se aplicó sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 70 °C (Ej. 8b) y aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 10 minutos a 35 °C y 2 minutos a 80 °C (Ej. 8c). El espesor de recubrimiento dio un peso por área de 19,2 g/m² (Ej. 8b) y 78,3 g/m² (Ej. 8c), respectivamente.

Preparación de la composición adhesiva

35 Se cargó un vaso de precipitados con etanol. Se añadieron agua purificada y mentol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxietilcelulosa, aceite de ricino y polisorbato 80 bajo agitación para obtener una mezcla homogénea.

40 La composición adhesiva resultante se aplicó sobre la capa de soporte seca y se secó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, 10 minutos a 50 °C y 2 minutos a 90 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por área de 42,9 g/m² (Ej. 8b) y 95,7 g/m² (Ej. 8c), respectivamente. A partir de la capa adhesiva seca se perforaron troqueles de un tamaño de 5,5 cm².

Preparación del sistema terapéutico transmucoso

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

Las etapas adicionales (p. ej., perforar dispositivos individuales) se llevaron a cabo como en el Ejemplo 1.

Estudio in vivo con minicerdos Goettingen

Con el fin de evaluar la tolerancia local de la agomelatina, se llevaron a cabo experimentos *in vivo* usando minicerdos *Goettingen* (hembra, aproximadamente de 6 a 7 meses, el peso corporal era de 13,8-14,3 kg al inicio del estudio). Se utilizaron cuatro minicerdos. Los sistemas terapéuticos transmucosos de los Ejemplos 8a, 8b y 8c, preparados como se describió anteriormente, se administraron a la mucosa bucal de un animal 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 transmucosos fue de 4 horas (después de 4 horas se limpió el área de aplicación para eliminar posibles restos del sistema terapéutico transmucoso). No se observaron sobras para el ejemplo 8a y se observaron sobras menores para los ejemplos 8b y 8c con soportes.

Durante el estudio, los mini cerdos se mantuvieron bajo sedación.

Se recogieron muestras de sangre en 8 momentos después de la aplicación de los sistemas terapéuticos transmucosos. Las muestras se recogieron en las horas 0 (antes del tratamiento), 0,5, 1, 1,5, 2, 4 (inmediatamente antes de la extracción del elemento de prueba), 5 y 8. El análisis de las muestras de plasma se realizó de conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE (revisados en 1997). Estos Principios están en conformidad con otras regulaciones internacionales BPL.

Las concentraciones de agomelatina en el plasma de minicerdos se determinaron utilizando una extracción líquido-líquido validada seguida de LC-MS/MS. Todas las muestras, recolectadas antes de iniciar el tratamiento, resultaron estar por debajo del límite de cuantificación (0,100 ng/mL).

La concentración plasmática sanguínea de agomelatina medida se resume en la tabla 8.2 y se ilustra en la figura 8a.

Además, se determinó macroscópicamente la condición de la piel y se obtuvo una puntuación de Draize basándose en el siguiente esquema de puntuación, el cual está de acuerdo con la Directriz de la OCDE para Ensayos de Productos Químicos N.º 404, adoptada el 28 de julio de 2015: "Acute Dermal Irritation/Corrosion" directamente después de retirar el OTF, 4 horas después de la aplicación y limpieza del lado de aplicación del OTF.

Ninguna de las formulaciones mostró irritación 4 horas después de la retirada del sistema terapéutico transmucoso (véase la Tabla 8.2).

Tabla 8.2

Concentración plasmática 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)
Velocidad	Velocidad	Velocidad	Velocidad	Velocidad
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	15,20	5,06	0,71	2,65
1	16,50	7,93	6,49	3,15
1,5	30,60	11,30	8,28	7,55
2	57,20	10,40	11,60	7,48
4	12,70	11,80	11,30	8,99
5	10,10	5,01	10,80	8,93
8	0,49	0,48	2,01	2,82
AUC _{(0-4) [/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 la mucosa a las 4 horas según Draize: 0 = Sin eritema, sin edema, 1 = Eritema muy leve (apenas perceptible), edema muy leve (apenas perceptible), 2 = Eritema bien definido, Edema leve, 3 = Eritema moderado a severo, edema moderado, 4 = Eritema severo, edema severo.

Las concentraciones plasmáticas máximas se midieron 2-4 horas después del inicio del tratamiento y estaban en el rango de 9,0 a 11,8 ng/mL para los OTF de acuerdo con los Ej. 8b y 8c con respaldo y 57,2 ng/mL para los OTF de acuerdo con el Ej. 8a sin ningún respaldo. Se pudieron lograr datos PK muy altos para el sistema terapéutico transmucoso según el Ej. 8a sin respaldo, lo que se puede explicar por el sistema abierto, que permite administrar el API a través de la mucosa de toda la cavidad oral. La alta velocidad de administración sigue siendo muy ventajosa, ya que el tamaño del parche y/o la concentración activa se pueden reducir en comparación con los sistemas que comprenden una capa de soporte. Los sistemas terapéuticos transmucosos con capa de soporte, aunque limitan el área de permeación a 1,6 cm², muestran una permeabilidad menor, pero aún alta, durante 4 horas. Como la agomelatina fue cuantificable 4 horas después de la retirada de los sistemas terapéuticos transmucosos con datos farmacocinéticos más elevados, es posible que quede agomelatina residual dentro de la

mucosa.

Ejemplos 9A-9F

5 Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 4b y 9a a 9f se resumen en las Tablas 4.1 y 9.1 a continuación. Las formulaciones 9a y 9b son ejemplos comparativos. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en las Tablas 4.1 y 9.1.

10

Tabla 9.1

Principio (nombre comercial)	Capa que contiene agomelatina													
	Ej. 9a		Ejemplos 9b, 9c y 9d		Ej. 9e		Ej. 9f							
	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]						
Agomelatina	5,01	5,01	6,51	5,00	0,75	4,99	0,75	4,98						
Hidroxipropilcelulosa GF (aprox. EtOH al 10 %)	-	-	210,90	16,21	-	-	-	-						
Hidroxipropilcelulosa EF (aprox. EtOH al 30 %)	-	-	280,90	64,79	-	-	-	-						
Hidroxipropilcelulosa EF	82,04	81,99	-	-	7,40	49,11	-	-						
Etilcelulosa N50NF	-	-	-	-	4,76	31,57	-	-						
Hidroxipropilcelulosa LF	-	-	-	-	-	-	12,15	80,75						
Sabor a 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 de Carbopol 974P (EtOH al 2 %)	-	-	64,98	1,00	7,55	1,00	7,49	1,00						
Solución de TiO ₂ (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 ²]	117,0		117,0		123,5		117,5							
Contenido de agomelatina [μg/cm ²]	586,17		585,00		616,3		585,15							
Tamaño del troquelado [cm ²]	0,28													
Capa de soporte														
Principio (nombre comercial)	Ej. 9a		Ej. 9b	Ej. 9c		Ej. 9d		Ejemplos 9e y 9f						
				Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]						
Hidroxipropilcelulosa EF				64,53	29,33	23,46	29,31	26,39						
Hidroxietilcelulosa				128,96	58,61	46,91	58,61	52,77						
Sabor a vainilla				2,23	1,01	0,80	1,00	0,90						
Sucralosa				1,10	0,50	0,40	0,50	0,45						
Sacarina Na				1,10	0,50	0,40	0,50	0,45						
Ácido oleico				21,99	10,00	8,03	10,03	9,00						
FD & C Red N. ^o 40				0,11	0,05	0,04	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						
Peso total del área (capa que contiene				382		272,2		388,1						

agomelatina y capa de soporte) [g/m ²]					
Tamaño del troquelado [cm ²]				0,28	

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

Para la solución de TiO₂, se cargó un vaso de precipitados con 2,80 g de TiO₂. Se añadió ácido oleico y luego se agitó la mezcla para obtener la solución de TiO₂.

5 Para los Ejemplos 9b, 9c y 9d, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, etanol, hidroxipropilcelulosa GF, hidroxipropilcelulosa EF, solución de Carbopol y agomelatina y luego se agitó la mezcla. Se añadió la solución de TiO₂ bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

10 Para el Ejemplo 9a, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, agomelatina y etanol y luego se agitó la mezcla. Se añadieron la solución de TiO₂ y la hidroxipropilcelulosa bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

15 Para los ejemplos 9e y 9f, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, y etanol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron la solución de Carbopol, etícelulosa, hidroxipropilcelulosa, agomelatina y la solución de TiO₂ bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

20 La composición de recubrimiento resultante que contiene agomelatina se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 40 °C y 10 minutos a 70 °C. El espesor de recubrimiento dio un peso por área de 117,0 g/m² (Ej. 9a a 9d), 123,5 g/m² (Ej. 9e), y 117,5 g/m² (Ej. 9f), respectivamente.

25 Para los ejemplos 9a y 9b, la película seca es la estructura de capa mucoadhesiva final que contiene agomelatina. Para el ejemplo 9d, se troqueló un tamaño de 0,28 cm² a partir de las capas secas que contenían agomelatina.

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

30 Para los ejemplos 9c a 9f, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, ácido oleico, FD&C Red Nº. 40, etanol y agua purificada y luego se agitó la mezcla. Se agregaron hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

35 La composición de soporte resultante se revistió dos veces sobre la capa seca que contenía agomelatina (para los Ejemplos 9c, 9e y 9f) o sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) (para el Ejemplo 9d) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 50 °C y 10 minutos a 80 °C. El espesor del recubrimiento dio un peso superficial total (capa que contiene agomelatina y capa de soporte) de 382 g/cm² (Ej. 9c), 272,2 g/m² (Ej. 9d) o 388,1 g/m² (Ej. 9e y 9f).

40 Para los Ejemplos 9c, 9e y 9f, se perforaron troqueles con un tamaño de 0,28 cm² a partir de las capas secas para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

45 Para el Ejemplo 9d, se perforó un troquel con un tamaño de 0,28 cm² a partir de la capa de soporte y se unió a la capa respectiva que contenía agomelatina a través de una pequeña cantidad del segundo compuesto de recubrimiento de manera tal que la capa de soporte 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 transmucoso

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la mucosa

55 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la mucosa correspondientes de los sistemas terapéuticos transmucosos preparados de acuerdo con los Ejemplos 4b y 9a a 9f se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OCDE (adoptadas el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa de cerdo (mucosa esofágica). Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos. Se aplicaron a la mucosa troqueles con una superficie de 0,28 cm², perforados a partir de los sistemas terapéuticos transmucosos de los ejemplos 9a y 9b, así como las estructuras de capa mucoadhesivas que contienen agomelatina descritas

anteriormente, y la mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en la parte superior en saliva artificial (la parte inferior estaba en contacto con el medio receptor y la parte superior estaba compartimentada en una superficie de mucosa de 1,145 cm²). Se midió la cantidad de agomelatina permeada en el medio receptor (solución tampón fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la mucosa correspondiente. Se muestran los resultados en las Tablas 9.2 y 9.3 y en la Figura 9a.

5

Tabla 9.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [μg/(cm ² h)]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4b (n = 6)		Ej. 9a (n = 6)		Ej. 9b (n = 6)		Ej. 9c (n = 6)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 demás ejemplos, basada en el método n.

10

Tabla 9.3

Velocidad de permeación de la piel con SD [μg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 9d (n = 6)		Ej. 9e (n = 6)		Ej. 9f (n = 6)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	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 demás ejemplos, basada en el método n.

Utilización de agomelatina

15

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

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

20

Los experimentos *in vitro* muestran una buena velocidad de permeación de la mucosa y una buena utilización. Estos ejemplos demuestran una vez más que los sistemas terapéuticos transmucosos con capas de soporte proporcionan una administración activa menor pero aún buena en comparación con aquellos sin capas de soporte.

25

Medidas de estabilidad en el almacenamiento.

30

Se realizó una prueba de estabilidad de almacenamiento a largo plazo para los Ejemplos 9a y 9c en diferentes condiciones de prueba, es decir, almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) y a 40 °C y 75 % de HR. Se tomaron muestras de los sistemas terapéuticos transmucosos después de 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de HR, y después de 3 y 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de HR, se determinó el contenido de etanol y agua, y la cantidad de agomelatina, así como varias posibles sustancias de degradación se determinó mediante un método de HPLC cuantitativo específico basado en el contenido de agomelatina calculado a partir del peso del área (real) de los sistemas terapéuticos transmucosos probados. Los resultados se muestran en las Tablas 9.5 a 9.8 así como en las Figuras 9c a 9d.

35

Tabla 9.5

Ej. 9a-25 °C / 60 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	98	100	98	100	100
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	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
* nd = no detectado, LOQ = Límite de cuantificación (0,05 %)					

Tabla 9.6

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

5

Tabla 9.7

Ej. 9a-40 °C / 75 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	98	101	99	N/A	N/A
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	n.d.	< LOQ	N/A	N/A
Etanol (disolvente residual) [% en peso]	0	0	0	N/A	N/A
Agua, [%p]	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

10

Ej. 9c-40 °C / 75 % RH	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Cantidades detectadas: Agomelatina [%]	102	101	100	N/A	N/A
Cantidades detectadas: Suma de posibles sustancias de degradación [%]	n.d.	n.d.	< LOQ	N/A	N/A
Etanol (disolvente residual) [% en peso]	5	3	3	N/A	N/A
Agua, [%p]	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 muestran que la estabilidad inicial y de almacenamiento es excelente para los Ejemplos 9a y 89c, tanto en términos de la cantidad de agomelatina (en particular con respecto a la cantidad de agomelatina que queda después del almacenamiento) como de la suma de posibles sustancias de degradación.

Experimento de disolución 10

- 5 Como se ha descrito anteriormente con más detalle, el agente formador de película soluble es preferiblemente soluble, dispersable o desintegrable de otro modo en medios acuosos, tales como agua, y, por otro lado, también se prefieren los agentes formadores de película que son solubles, por ejemplo, en etanol.
- 10 Para observar el comportamiento de disolución de potenciales agentes formadores de película, se prepararon mezclas de polímero al 10 % en peso (+/- 0,1 %) en agua, en etanol o en una mezcla de agua/etanol 1:1, y se anotó el comportamiento de disolución. Se anotó la viscosidad así como otras observaciones. El resultado se resume en la tabla 10.1 a continuación.

Tabla 10.1

Polímero	Disolvente	Disuelto (sí/no)	viscosidad	Otros comentarios
Crocarmelosa-Na PhEur/NF	Agua	No		Polímero hinchado
	Etanol	No		Turbio + precipitados
	Aqua / etanol 1:1	No		Turbio + precipitados
Etilcelulosa N50 NF	Aqua	No		Precipita
	Etanol	Sí	Bajo-medio	Turbio
	Aqua / etanol 1:1	No		Precipita
Eudragit L100	Aqua	No		Precipita
	Etanol	Sí	Bajo	
	Aqua / etanol 1:1	Sí	Bajo	
Hidroxietilcelulosa	Aqua	Sí	Medio	
	Etanol	No		Precipita
	Aqua / etanol 1:1	Sí	Medio	
Hidroxipropilcelulosa EF	Aqua	Sí	Bajo	Ligeramente turbio
	Etanol	Sí	Bajo	Ligeramente turbio
	Aqua / etanol 1:1	Sí	medio	
Hidroxipropilcelulosa GF	Aqua	Sí	Alto	
	Etanol	No	Alto	Turbio + materia no disuelta
	Aqua / etanol 1:1	Sí	Alto	
Hidroxipropilcelulosa HF	Aqua	No		Similar al gel, sólido, turbio
	Etanol	No		Similar al gel, sólido, turbio
	Aqua / etanol 1:1	No		Sólido, similar al caucho
Hidroxipropilcelulosa LF	Aqua	Sí	Medio	Ligeramente turbio
	Etanol	Sí	Bajo-medio	Ligeramente turbio
	Aqua / etanol 1:1	Sí	Medio	
hidroxipropilmetylcelulosa 2910/603-	Aqua	Sí	Bajo	
	Etanol	No		Partículas no disueltas
	Aqua / etanol 1:1	Sí	bajo	
hidroxipropilmetylcelulosa 2910/60SH50	Aqua	Sí	Medio	
	Etanol	No		Precipita
	Aqua / etanol 1:1	Sí	Alto	Ligeramente turbio
Povidona K30	Aqua	Sí	Bajo	
	Etanol	Sí	Bajo	
	Aqua / etanol 1:1	Sí	Bajo	
Povidona K90 F	Aqua	Sí	Bajo-medio	
	Etanol	Sí	Bajo-	

			medio	
Kollidon VA64	Agua / etanol 1:1	Sí	Bajo-medio	
	Agua	Sí	Bajo	
	Etanol	Sí	Bajo	
Metilcelulosa 15 cP	Agua / etanol 1:1	Sí	Bajo	
	Agua	Sí	Alto	Ligeramente turbio
	Etanol	No		Precipita
Metilcelulosa 400 cP	Agua / etanol 1:1	Sí	Alto	Ligeramente turbio
	Agua	Sí		Materia sólida y turbia
	Etanol	No		Precipita
Metilcelulosa 4000 cP	Agua / etanol 1:1	No		Partículas sólidas similares al gel
	Agua	No		Partículas sólidas similares al caucho
	Etanol	No		Precipita
CMC de sodio	Agua / etanol 1:1	No		Partículas sólidas similares al gel
	Agua	Sí	Alto	
	Etanol	No		Precipita
Soluplus	Agua / etanol 1:1	No		Precipita
	Agua	Sí	Bajo	Opaco
	Etanol	Sí	Bajo	Turbio
	Agua / etanol 1:1	Sí	Bajo	

Ejemplos 11A-11I

Composición de recubrimiento

5

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen agomelatina de los Ejemplos 11a a 11i se resumen en las Tablas 11.1 y 11.2 a continuación. Las formulaciones 11b a 11i son ejemplos comparativos. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso, como también se indica en las Tablas 11.1 y 11.2.

10 Tabla 11.1

Principio (nombre comercial)	Capa que contiene agomelatina					
	Ej. 11a		Ej. 11b		Ej. 11c	
	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]	Cant. [g]	Sólidos [%]
Agomelatina	0,75	4,99	0,75	5,00	0,75	5,00
Hidroxipropilcelulosa EF	12,15	80,82	-	-	-	-
Alcohol polivinílico (PVA)	-	-	12,15	81,02	-	-
Povidona K90	-	-	-	-	12,15	80,94
Sabor a vainilla	0,15	1,00	0,15	1,02	0,15	1,01
Sucralosa	0,08	0,50	0,07	0,50	0,08	0,50
Sacarina Na	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50
Solución de Carbopol 974P (EtOH al 2 %)	7,51	1,00	-	-	7,52	1,00
Carbopol 974P (sólido)	-	-	0,15	1,00	-	-
Solución de TiO ₂ (9,09 % en ácido oleico)	1,68	11,19	1,64	10,97	1,66	11,05
Etanol	41,49	-	-	-	41,49	-
Agua purificada	-	-	34,63	-	-	-
Total	63,89	100,00	49,62	100,01	63,88	100,00
peso por área [g/m ²]		119,8		160,5		126,3
Contenido de agomelatina [µg/cm ²]		597,80		802,5		631,5
Tamaño del troquelado [cm ²]				0,8 cm ²		
Capa de soporte						
Principio (nombre comercial)	Ejemplos 11a, 11b y 11c					
	Cant. [g]	Sólidos [%]				

ES 3 003 263 T3

Hidroxipropilcelulosa EF	26,39	29,32
Hidroxietilcelulosa	52,77	58,63
Sabor a vainilla	0,90	1,00
Sucralosa	0,45	0,50
Sacarina Na	0,45	0,50
Ácido oleico	9,00	10,00
FD & C Red N. ^o 40	0,05	0,05
Etanol	155,10	-
Agua purificada	155,22	-
Total	400,33	100,00
	Ej. 11a	Ej. 11b
Peso total del área (capa que contiene agomelatina y capa de soporte) [g/m ²]	390,6	446,6
Tamaño del troquelado [cm ²]		0,8 cm ²

Tábla 11.2

Capa que contiene agomelatina																		
Principio (nombre comercial)	Ej. 11d			Ej. 11e			Ej. 11f			Ej. 11g			Ej. 11h			Ej. 11i		
	Cant. [g]	Sólidos [%]																
Agomelatina	6,51	5,00	6,75	4,99	0,75	4,98	0,75	4,99	0,75	4,99	0,75	5,00	0,75	5,00	0,75	5,00		
Hidroxipropilcelulosa GF (aprox. EtOH a 10 %)	210,90	16,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Hidroxipropilcelulosa EF (aprox. EtOH a 30 %)	280,90	64,79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Hidroxipropilcelulosa EF (sólida)	-	-	7,48	49,11	-	-	12,35	80,82	-	-	-	-	-	-	-	-		
Etilcelulosa N52NF	-	-	4,76	31,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Hidroxipropilcelulosa LF	-	-	-	-	12,15	80,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Alcoholí polivinílico (PVA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,15	81,02	-	-		
Povidona K90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,15	80,94	-	-	-	-		
Sabor a vainilla	1,30	1,00	0,15	1,00	0,15	1,01	0,15	1,00	0,15	1,01	0,15	1,01	0,15	1,01	0,15	1,01		
Sucratosa	0,65	0,50	0,08	0,50	0,07	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,07	0,50	0,07	0,50		
Sacarina Na	0,65	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50	0,08	0,50		
Solución de Cartopol 974P (EtOH a 2 %)	64,98	1,00	7,55	1,00	7,49	1,00	7,51	1,00	7,52	1,00	-	-	-	-	-	-		
Cartopol 974P (sólido)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,15	1,00	-	-		
Solución de TiO ₂ (0,09 % en ácido oleico)	14,30	11,00	1,71	11,34	1,69	11,26	1,68	11,19	1,66	11,05	1,64	10,97	-	-	-	-		
Etanol	122,90	-	41,47	-	41,51	-	41,49	-	41,49	-	-	-	-	-	-	-		
Agua purificada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,63	-	-	-		
Total	703,08	100,00	63,95	100,01	63,89	100,00	63,89	100,00	63,88	100,00	63,88	100,00	49,62	100,01	-	-		
peso por área [g/m ²]	126,0	-	126,6	-	116,5	-	119,8	-	125,2	-	149,9	-	-	-	-	-		
Contenido de agomelatina [kg/m ²]	630,0	-	801,8	-	580,17	-	597,88	-	626,0	-	749,5	-	-	-	-	-		
Tamaño del troquelado [cm ²]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-		

Principio (nombre comercial)	Capa de soporte		
	Ejemplos 11d, 11e, 11g, 11h y 11i	Cant. [g]	Sólidos [%]
Hidroxipropiocelulosa EF Eudragit L 100	21,83		54,52
Sabor a vainilla	9,35		23,35
Sucralosa	0,40		1,00
Sacarina Na	0,20		0,50
Ácido cítrico	4,01		0,50
FD & C Red N° 40	0,02		0,05
Glicerol	4,02		10,05
Etileno	64,97		-
Agua purificada	15,29		-
Total:	121,29		98,98
Ej. 11d	Ej. 11e	Ej. 11f	Ej. 11g
239,0	237,2	237,0	237,9
que contiene azúcaras y capa de soporte) kg/m ²			256,7
Tamaño del troquelado [cm ²]			259,4
		0,8 cm ²	

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

- 5 Para la solución de TiO₂, un vaso de precipitados se cargó con 2,80 g TiO₂. Se añadió ácido oleico y luego se agitó la mezcla para obtener la solución de TiO₂.
- 10 Para los Ejemplos 11a, 11f y 11g, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, y etanol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron la solución de Carbopol, hidroxipropilcelulosa, agomelatina y la solución de TiO₂ bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.
- 15 Para los Ejemplos 11b y 11i, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na y agua purificada y luego se agitó la mezcla. Se agregaron la solución de Carbopol, el alcohol polivinílico, la agomelatina y la solución de TiO₂ bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.
- 20 Para el Ejemplo 11d, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, etanol, hidroxipropilcelulosa GF, hidroxipropilcelulosa EF, solución de Carbopol y agomelatina y luego se agitó la mezcla. Se añadió la solución de TiO₂ bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.
- 25 Para el Ejemplo 11e, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, y etanol y luego se agitó la mezcla. Se agregaron la solución de Carbopol, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agomelatina y la solución de TiO₂ bajo agitación para obtener una mezcla viscosa.

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

- 30 La composición de recubrimiento resultante que contiene agomelatina se revistió sobre una película de poliéster (película de tereftalato de polietileno, un lado siliconizado, 75 µm de espesor, que puede funcionar como recubrimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, 15 minutos a 40 °C y 10 minutos a 70 °C (Ej. 11a y 11c a 11h) y 10 minutos a 80 °C (Ej. 11b y 11i), respectivamente. El espesor del recubrimiento dio un peso por área de 119,8 g/m² (Ej. 11a y 11g), 160,5 g/m² (Ej. 11b), 126,3 g/m² (Ej. 11c), 126,0 g/m² (Ej. 11d), 120,6 g/m² (Ej. 11e), 116,5 g/m² (Ej. 11f), 125,2 g/m² (Ej. 11h) y 149,9 g/m² (Ej. 11i), respectivamente.

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

- 40 Para los Ejemplos 11a a 11c, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, ácido oleico, FD & C Red N°. 40, etanol, agua purificada e hidroxipropilcelulosa y luego se agitó la mezcla. Se añadió hidroxietilcelulosa bajo agitación para obtener una mezcla.
- 45 Para los ejemplos 11d a 11i, se cargó un vaso de precipitados con sabor a vainilla. Se agregaron sucralosa, sacarina Na, ácido oleico, glicerol, FD & C Red N.º 40, etanol y agua purificada y luego se agitó la mezcla. Se añadieron hidroxipropilcelulosa y Eudragit L100-55 bajo agitación obteniendo una mezcla de color rojo.

- 50 La composición de soporte resultante se revistió dos veces sobre la parte superior de la capa seca que contenía agomelatina y se secó durante aproximadamente 15 min a 50 °C y 10 min a 80 °C (Ejemplos 11a a 11c), o se recubrió una vez sobre la parte superior de la capa seca que contenía agomelatina y se secó durante aproximadamente 15 min a 40 °C y 10 min a 70 °C (para los Ejemplos 11d a 11i).

- 55 El espesor del recubrimiento dio un peso de área total (capa que contiene agomelatina y capa de soporte) de 390,6 g/m² (Ej. 11a), 446,6 g/m² (Ej. 11b), 404,3 g/m² (Ej. 11c), 239,0 g/m² (Ej. 11d), 237,2 g/m² (Ej. 11e), 237,0 g/m² (Ej. 11f), 237,9 g/m² (Ej. 11g), 256,7 g/m² (Ej. 11h) y 259,4 g/m² (Ej. 11i), respectivamente.
- 56 Se perforaron troqueles de un tamaño de 0,8 cm² a partir de las capas secas para proporcionar una estructura de capa mucoadhesiva que contiene agomelatina.

60 Preparación del sistema terapéutico transmucoso

61 Véase el Ejemplo 1.

Experimento de mucoadhesión 12

- 65 Como se describió anteriormente con más detalle, la capa que contiene agomelatina no solo necesita exhibir un comportamiento de disolución apropiado, sino que también necesita proporcionar suficiente adhesión a la mucosa.

En combinación con la capa que contiene agomelatina, cuando esté presente, la capa de soporte no debe desprenderse de la capa que contiene agomelatina y, preferiblemente, no debe disolverse más rápido que la capa que contiene agomelatina.

- 5 Para observar el comportamiento de disolución y la mucoadhesión de ciertas combinaciones de capa que contiene agomelatina y capa de soporte, se realizó un experimento de mucoadhesión utilizando mucosa de cerdo (mucosa del esófago) con sistemas terapéuticos transmucosos de los Ejemplos 9c, 9e, 9f así como 11a a 11i.

10 Configuración experimental

- 10 Se utilizó un dermatomo para preparar la mucosa hasta un espesor de 400 µm, con una función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos, y se aplicaron a la mucosa troquelados con un área de 0,8 cm² preparados como se describe anteriormente para los Ejemplos 9c, 9e, 9f así como 11a a 11i. Se prepararon dos muestras ($n = 2$) para cada ejemplo. La mucosa con el sistema terapéutico transmucoso se sumergió en su lado superior en 300 µl de saliva artificial (el lado inferior estuvo en contacto con 250 µm de saliva artificial y el lado superior se compartimentó en 50 µl de saliva artificial hasta un área de mucosa de 4 cm²). El comportamiento de disolución y las propiedades mucoadhesivas de los sistemas terapéuticos transmucosos se determinaron inicialmente (2 minutos después de la aplicación) y regularmente en ciertos puntos de tiempo posteriores a la aplicación de forma visual y utilizando la punta de un émbolo de jeringa de plástico sostenido al revés.

20 Resultados

Todas las muestras mostraron muy buena mucoadhesión inicial, es decir, no fue posible desplazar las muestras.

- 25 Para el Ejemplo 9c, las dos muestras se disolvieron completamente después de 4 horas y 6 horas, respectivamente. Ninguna de las muestras pudo ser desplazada durante este tiempo.

En las muestras del Ejemplo 9e, trozos del sistema terapéutico transmucoso comenzaron a desintegrarse en el borde después de 2 horas y 15 minutos. Las partes desprendidas podrían desplazarse. La primera muestra se disolvió completamente después de 4,5 horas. La segunda muestra se disolvió casi completamente después de 6 horas y fue posible desplazar la parte residual.

En ambas muestras del Ejemplo 9f, sólo quedó una pequeña parte residual después de 6 horas, la cual mostró una buena adhesión a la mucosa y no pudo ser desplazada.

35 La primera muestra del Ejemplo 11a se disolvió y desplazó casi por completo (descentrada) cuando se inspeccionó visualmente después de 5 horas, y se disolvió por completo después de 5 horas y 20 minutos. En la segunda muestra del Ejemplo 11a, después de 6 horas quedó una pequeña parte residual que mostró buena adhesión a la mucosa y no pudo ser desplazada.

40 Ambas muestras del Ejemplo 11b se enrollaron aproximadamente 1 minuto después de la aplicación y ya no se adhirieron a la mucosa. Después de 3 minutos, las muestras se desenrollaron y se adhirieron nuevamente. La capa de soporte se disolvió completamente después de 1,5 horas, momento en el que la capa que contenía agomelatina todavía estaba presente. La capa que contenía agomelatina comenzó a disolverse después de 2,5 horas y se disolvió completamente después de 5 horas para la primera muestra. En la segunda muestra, algunos fragmentos residuales de la capa que contenía agomelatina todavía flotaban en la mucosa después de 5,5 horas.

45 Para el Ejemplo 11c, la capa que contenía agomelatina se disolvió después de 1,5 horas, momento en el cual la capa de soporte todavía estaba presente. Después de 6 horas quedó un residuo gelatinoso, que pudo ser desplazado. Ambas muestras mostraron un comportamiento similar.

50 Ambas muestras del Ejemplo 11d podrían desplazarse después de ~ 1 hora.

55 Las muestras del Ejemplo 11e podrían desplazarse después de ~ ¾ hora y ~ 1 hora, respectivamente.

55 Ambas muestras del Ejemplo 11f podrían desplazarse después de ~ ¾ de hora aplicando un poco de fuerza, y podrían desplazarse fácilmente después de ~ 1 hora.

60 La primera muestra del Ejemplo 11g podría desplazarse después de ~ ½ hora. La segunda muestra del Ejemplo 11g pudo desplazarse después de 6 minutos, pero se adhirió sólidamente después de otros 4 minutos. Después de ~½ hora en total, la segunda muestra pudo ser desplazada nuevamente.

65 Ambas muestras del Ejemplo 11h podrían desplazarse después ~ ½ hora.

65 Ambas muestras del Ejemplo 11i se enrollaron inmediatamente cuando se sumergieron en la saliva artificial y permanecieron en forma enrollada. Las muestras enrolladas podrían desplazarse después de ~ ½ hora.

Los resultados se resumen en la tabla 12.1 a continuación. Cuando las dos muestras arrojaron resultados diferentes, se indican ambos resultados separados por una coma.

- 5 Las abreviaturas utilizadas en la tabla 12.1 son las siguientes:

HPC: Hidroxipropilcelulosa

EC: Etilcelulosa

10 PVA: Alcohol polivinílico

Sistema: Sistema terapéutico transmucoso

15 AL: Capa que contiene agomelatina

BL: Capa de soporte

Tabla 12.1

	Ej. 9c	Ej. 9e	Ej. 9f	Ej. 11a	Ej. 11b	Ej. 11c	Ej. 11d	Ej. 11e	Ej. 11f	Ej. 11g	Ej. 11h	Ej. 11i
Tipo y cantidad (% en sólidos) del primer agente formador de película disoluble en la capa que contiene agujedatina												
HFC GF												
HPC EF	16,2	-	-	-	-	-	16,2	-	-	-	-	-
HPC EF	64,8	49,1	-	20,8	-	-	64,8	49,1	-	80,3	-	-
EC N50NF	-	31,6	-	-	-	-	-	31,6	-	-	-	-
HPC LF	-	-	80,8	-	-	-	-	-	80,8	-	-	-
Formodona K90	-	-	-	-	-	20,9	-	-	-	-	20,9	-
PVA	-	-	-	-	81,0	-	-	-	-	-	-	81,0
Tipo y cantidad de segundo agente formador de película disoluble en la capa de soporte												
Segundo agente												
formador de película												
Evaluación de la mucoadhesión												
Inicial	excepciente	excepciente	excepciente	excepciente	bueno	excelente						
Con el tiempo	excepciente	bueno	excepciente	bueno	moderado	bueno	moderado	moderado	moderado	moderado	moderado	moderado
Evaluación del comportamiento de disolución (periodo de tiempo hasta la disolución)												
Sistema parcial												
Sistema completo	-	4h, 6h	2,25h	-	6h*	5,3h, 6h*	5h, 5,5h*	6h	-	-	-	-
AL parcial	-	-	4,5h, 6h*	-	-	-	2,5h	-	-	-	-	-
AL completa	-	-	-	-	-	-	5h, 5,5h*	1,5h	-	-	-	-
BL parcial	-	-	-	-	-	-	6h	-	-	-	-	-
BL completa	-	-	-	-	-	-	1,5h	-	-	-	-	-

* casi completo / muy poco residue - No hay observación
N No hay desplazamiento / No hay disolución n.a. no aplicable

Experimento de absorción de agua 13

5 Algunos de los agentes formadores de película solubles presentan un comportamiento higroscópico. Para evaluar la absorción de agua a lo largo del tiempo, se prepararon diferentes composiciones de recubrimiento 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 abiertas o envasadas en una bolsa sellada. La composición detallada, las condiciones de secado de las películas recubiertas y los resultados obtenidos se dan en la Tabla 13.1 a continuación. Las composiciones 13a-13e son ejemplos comparativos.

10

Tabla 13.1

Composición de recubrimiento						
	Ej. 13a	Ej. 13b	Ej. 13c	Ej. 13d	Ej. 13e	Ej. 13f
Principio	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	-
Hidroxipropilcelulosa	-	-	-	-	-	90,0
Glicerol	-	4,9	10,0	-	-	-
Agua purificada	-	-	-	5,0	10,1	-
Disolvente	Etanol, 75 - 77 % en peso de la composición del recubrimiento					
Propiedades de recubrimientos y películas						
Condiciones de secado	A	A	B	C	C	C
peso por área [g/m ²]	114,1	113,2	115,5	100,7	94,7	96,3
Propiedad de la película, 7d RT	Rígido, flexible, curvado.	flexible, curvado	Elástico, curvado	Flexible, riesgo de rotura	flexible	elástico
Propiedad de la película, bolsa de 7d	Rígido, flexible	flexible	elástico	flexible	elástico	elástico
Contenido de agua						
7d RT [% en peso]	14,2	12,3	11,1	14,1	13,9	3,4
Bolsa de 7d [% 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						
Condición de secado B: 10 minutos a 40 °C y 15 minutos a 60 °C						
Condición de secado C: 15 minutos a 40 °C y 10 minutos a 70 °C						

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transmucoso para la administración transmucosa de agomelatina que comprende una estructura de capa mucoadhesiva, comprendiendo dicha estructura de capa mucoadhesiva
- 5 A) una capa de soporte; y
- B) una capa que contiene agomelatina que comprende
- 10 i) agomelatina; y
- ii) un primer agente formador de película soluble
- en donde
- 15 el sistema terapéutico transmucoso se presenta en forma de película,
- el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosas y etilcelulosa, y
- 20 La capa de soporte comprende un segundo agente formador de película soluble que es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 25 2. Sistema terapéutico transmucoso según la reivindicación 1, en donde
- el primer agente de película soluble, si se vierte en una película que tiene un peso por área de 30 a 100 g/m², o de 50 g/m², 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, menos de 3 horas, menos de 2 horas o menos de 1 hora, o en más 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, más de 30 segundos y menos de 3 horas, más de 1 minuto y menos de 2 horas, o más de 2 minutos y menos de 1 hora.
- 30 3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2, en donde
- la cantidad del primer agente formador de película soluble es al menos 65 % en peso, al menos 70 % en peso o al menos 75 % en peso, o la cantidad del primer agente formador de película soluble es menor o igual a 98 % en peso, menor o igual a 94 % en peso o menor o igual a 90 % en peso, o la cantidad del primer agente formador de película soluble varía de 65 a 98 % en peso, de 70 a 94 % en peso, o de 75 a 90 % en peso de la capa que contiene agomelatina.
- 35 4. Sistema terapéutico transmucoso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa de soporte se disuelve en 5 minutos o más, en 10 minutos o más, o en 15 minutos o más, o en 12 horas o menos, en 8 horas o menos, o en 4 horas o menos, o entre 5 minutos y 12 horas, entre 10 minutos y 8 horas, o entre 15 minutos y 4 horas tras la administración del sistema terapéutico transmucoso a un paciente humano.
- 40 5. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 4, en donde
- el segundo agente formador de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa y la relación de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de entre 75.000 y 85.000, en particular 80.000 es de 1:2 a 8:1, o es de 1:1 a 4:1, o es 2:1, y/o
- 45 la cantidad del segundo 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 segundo agente formador de película soluble varía de 65 a 100 % en peso, de 75 a 100 % en peso, o de 80 a 100 % en peso de la capa de soporte.
- 50 6. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 4 o 5,
- en donde el tamaño de la capa de soporte y el tamaño de la capa que contiene agomelatina son coextensivos, o
- en donde la capa de soporte es de mayor tamaño y extiende el área superficial de la capa que contiene agomelatina.
- 55 7. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 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

- la capa que contiene agomelatina comprende menos o igual a 25 % en peso de agomelatina, menos o igual a 20 % en peso de agomelatina, o menos o igual a 10 % en peso de agomelatina, y/o
- 5 la capa que contiene agomelatina comprende de 1 a menos o igual a 25 % en peso de agomelatina, de 2 a menos o igual a 20 % en peso de agomelatina, o de 3 a menos o igual a 10 % en peso de agomelatina, y/o
- la agomelatina en la capa que contiene agomelatina está disuelta o está presente en forma dispersa, y/o
- 10 la capa que contiene agomelatina está libre de cristales de agomelatina.
- 10 8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- en donde la capa que contiene agomelatina y/o la capa de soporte comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos, edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, potenciadores de la permeación, solubilizantes, plastificantes, humectantes, desintegrantes, emulsionantes, antioxidantes, estabilizadores, reactivos tampón y otros agentes formadores de película,
- 15 en donde, en particular, el ácido graso es un ácido carboxílico saturado o insaturado, lineal o ramificado que comprende de 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 eláídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido α -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico y ácido docosahexaenoico, y/o
- 20 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, fructosa, sorbitol, manitol, isomalt, maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, sucralosa, acesulfamo de potasio, aspartamo, ciclamato, neohesperidina, neotamo, glicósidos de esteviol, taumatinia y sacarina sódica, y/o
- 25 en donde, en particular, la capa que contiene agomelatina comprende uno o más agentes aromatizantes naturales o artificiales seleccionados del grupo que consiste en vainillina, salicilato de metilo, mentol, manzanato, diacetilo, acetilpropionilo, acetofina, acetato de isoamilo, benzaldehído, cinamaldehído, propionato de etilo, antranilato de metilo, limoneno, decadienoato de etilo, hexanoato de alilo, etilmaltol, 2,4-ditiapentano, etilvainillina y eucaliptol, así como composiciones aromatizantes tales como sabor a menta.
- 30 9. Sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
- en donde la capa que contiene agomelatina tiene un peso por área de al menos 25 g/m², al menos 35 g/m², o al menos 40 g/m², o tiene un peso por área menor o igual a 250 g/m², menor o igual a 200 g/m², o tiene un peso por área de 25 a 300 g/m², 35 a 250 g/m², de 40 a 200 g/m², y/o
- 40 en donde la capa de soporte tiene un peso por área de al menos 50 g/m², al menos 75 g/m² o al menos 100 g/m², o tiene inferior o igual a 350 g/m², o inferior o igual a 300 g/m², o tiene un peso en superficie de 50 a 400 g/m², de 75 a 350 g/m², o de 100 a 300 g/m², y/o
- 45 en donde el sistema terapéutico transmucoso está en forma de una película delgada que tiene un peso superficial de al menos 75 g/m², al menos 100 g/m², o al menos 130 g/m², o un peso superficial menor o igual a 700 g/m², menor o igual a 600 g/m², o menor o igual a 500 g/m², o un peso superficial de 75 a 700 g/m², de 100 a 600 g/m², o de 130 a 500 g/m².
- 50 10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9
- en donde la estructura de la capa mucoadhesiva consiste en la capa de soporte y la capa que contiene agomelatina, y/o
- 55 en donde 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 10 minutos o más, en 15 minutos o más, o en 30 minutos o más, o en 15 horas o menos, en 12 horas o menos, o en 10 horas o menos, o entre 10 minutos y 15 horas, entre 15 minutos y 12 horas, o entre 30 minutos y 10 horas.
- 60 11. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
- en donde el sistema terapéutico transmucoso proporciona una velocidad de permeación mucosa de agomelatina medida con mucosa de esófago de cerdo de entre 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ y 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ después de 1 hora, y/o
- 65 en donde el sistema terapéutico transmucoso proporciona una liberación acumulativa de agomelatina medida con mucosa de esófago de cerdo de al menos 0,02 mg/cm², al menos 0,05 mg/cm² o al menos 0,1 mg/cm², o menor o

igual a 0,5 mg/cm², menor o igual a 0,4 mg/cm², o menor o igual a 0,3 mg/cm², o de 0,02 mg/cm² a 0,5 mg/cm², de 0,05 mg/cm² a 0,4 mg/cm², o de 0,1 mg/cm² a 0,3 mg/cm² durante un período de tiempo de 8 horas.

- 5 12. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un método para tratar un paciente humano.
- 10 13. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 12,
- 15 en donde el método de tratamiento es un método de tratamiento de la depresión mayor, y/o en donde el sistema terapéutico transmucoso 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 disuelva, y/o
- 20 en donde el sistema terapéutico transmucoso se administra por la tarde o por la noche antes de acostarse.
- 25 14. Proceso de fabricación de una capa que contiene agomelatina para su uso en un sistema terapéutico transmucoso que comprende las etapas de:
- 30 i) combinar al menos agomelatina y un primer agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una primera composición de recubrimiento;
- 35 ii) recubrir la primera composición de recubrimiento sobre un recubrimiento desprendible; y
- 40 iii) secado de la primera composición de recubrimiento para formar la capa que contiene agomelatina,
- 45 en donde el primer agente formador de película soluble es una hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de polímeros seleccionados entre hidroxipropilcelulosas y etilcelulosas.
- 50 15. Proceso de fabricación de un sistema terapéutico transmucoso que comprende
- 55 A) fabricar una capa que contiene agomelatina de acuerdo con la reivindicación 14, y
- 60 B) fabricar una capa de soporte mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 65 i) disolver al menos un segundo agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una segunda composición de recubrimiento;
- 70 ii) recubrir la segunda composición de recubrimiento sobre un recubrimiento desprendible; y
- 75 C) laminar la capa que contiene agomelatina y la capa de soporte obtenida, o
- 80 B) preparar un sistema terapéutico transmucoso que comprende una estructura de capa mucoadhesiva que comprende una capa de soporte y una capa que contiene agomelatina mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 85 i) disolver al menos un segundo agente formador de película soluble en un disolvente para obtener una segunda composición de recubrimiento;
- 90 ii) recubrir la segunda composición de recubrimiento sobre la capa que contiene agomelatina obtenida en A); y
- 95 iii) secar la segunda composición de recubrimiento recubierta para formar la capa de soporte que recubre la capa que contiene agomelatina,
- 100 en donde el segundo agente formador de película soluble es una mezcla de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 105 16. Sistema terapéutico transmucoso según la reivindicación 1, en el que la estructura de capa mucoadhesiva comprende al menos
- 110 A) una capa de soporte; y
- 115 B) una capa que contiene agomelatina que comprende:
- 120 i) 3 a 7 % en peso de agomelatina;

- ii) el primer agente formador de película soluble, y
 - iii) de 5 a 15 % en peso de un ácido graso,
 - iv) de 0,1 a 2,0 % en peso de uno o más edulcorantes, y
 - v) de 0,2 a 2,0 % en peso de un agente aromatizante
- 10 en donde
- el peso por área de la capa que contiene agomelatina varía de 100 a 150 g/m², la capa de soporte comprende de 5 a 15 % en peso de un ácido graso, de 0,1 a 2,0 % en peso de uno o más edulcorantes, de 0,2 a 2,0 % en peso de un agente aromatizante y el segundo agente formador de película soluble, y
- 15 en donde el peso por área de la capa de soporte varía entre 100 y 300 g/m².

Fig. 1a

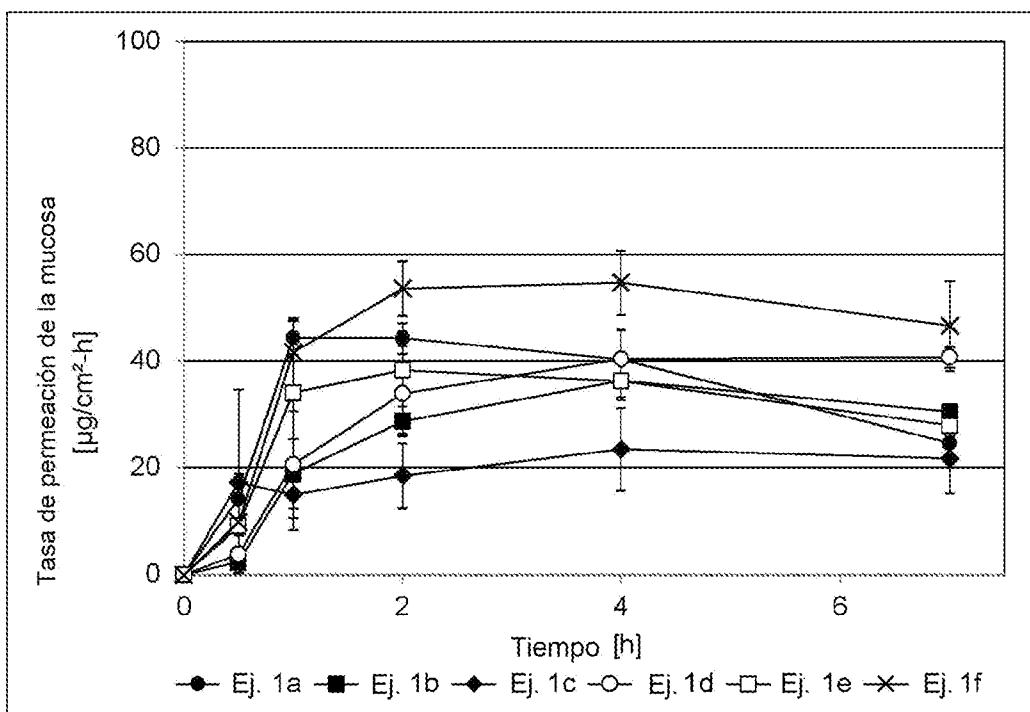


Fig. 1b

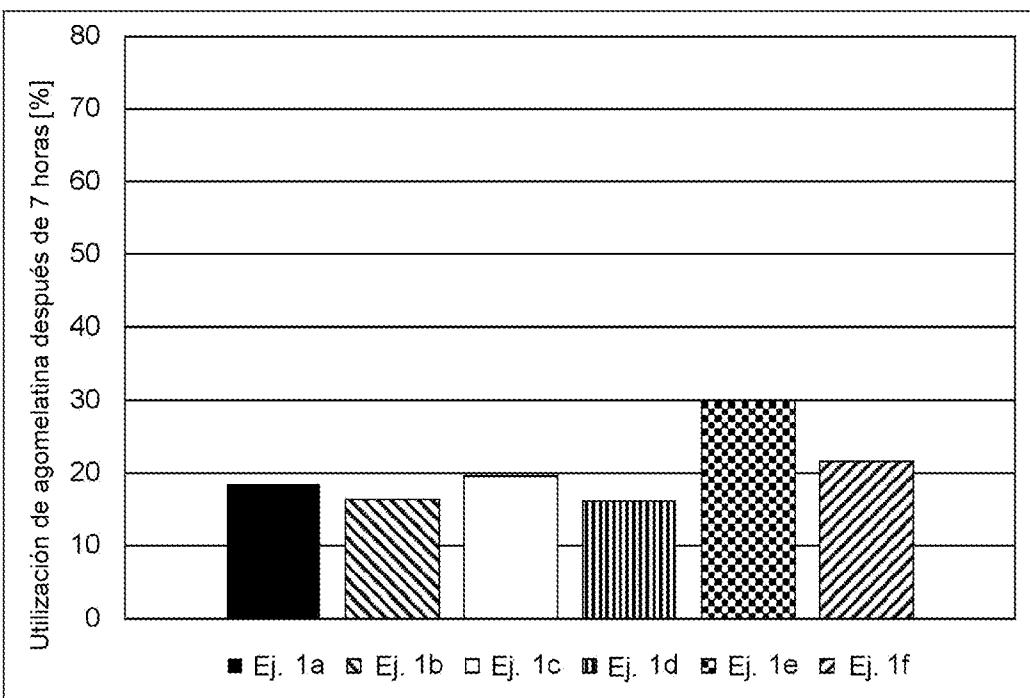


Fig. 2a

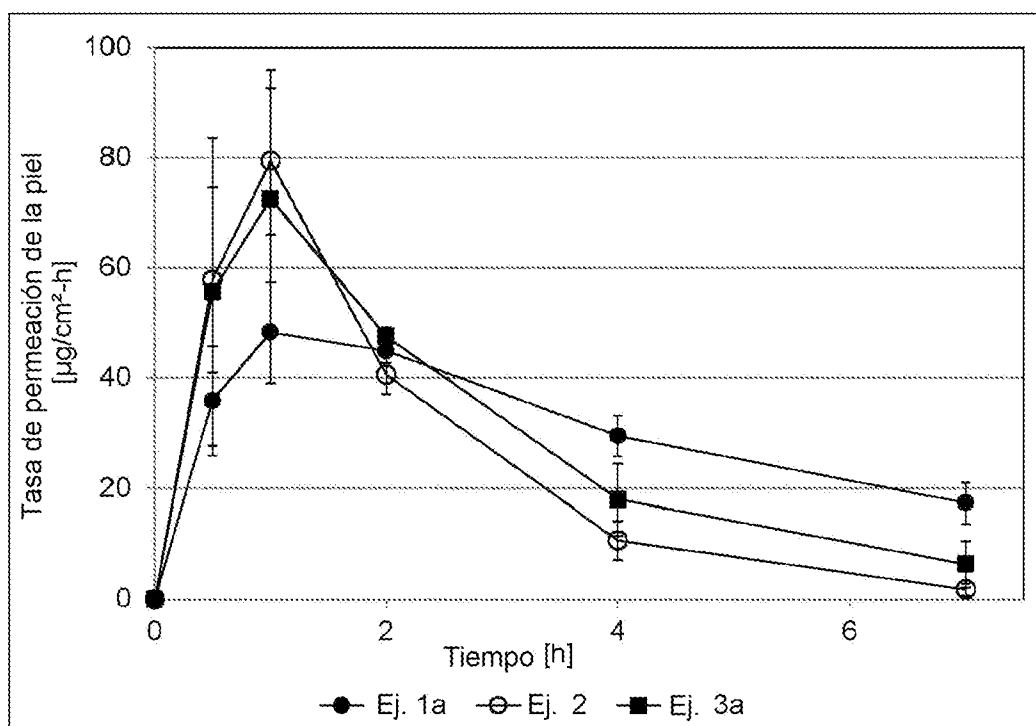


Fig. 2b

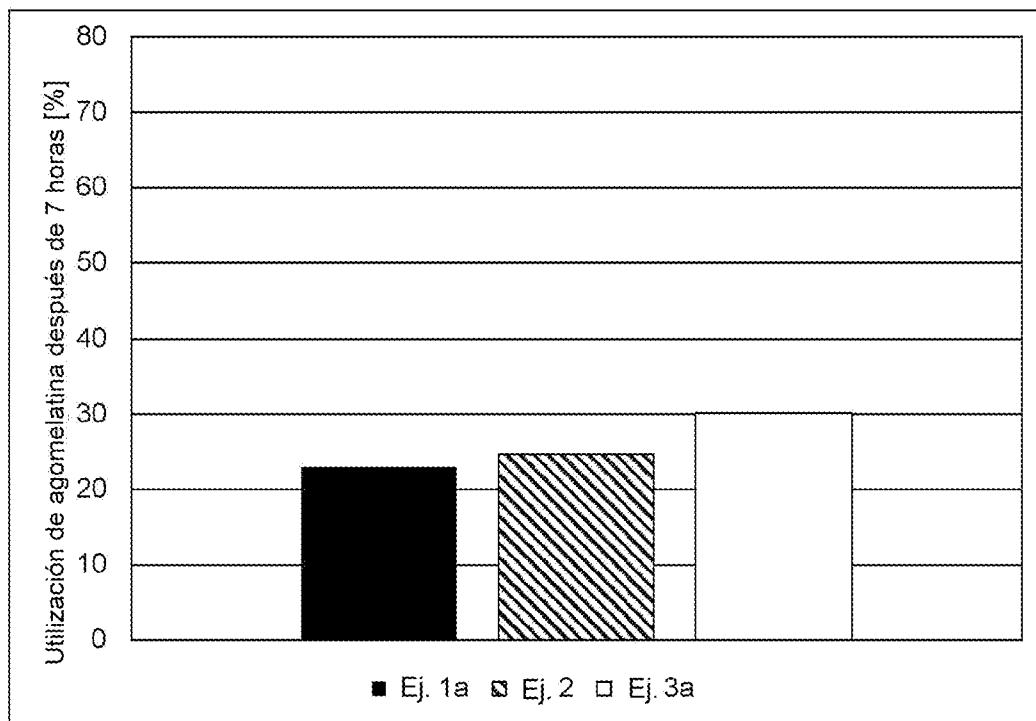


Fig. 3a

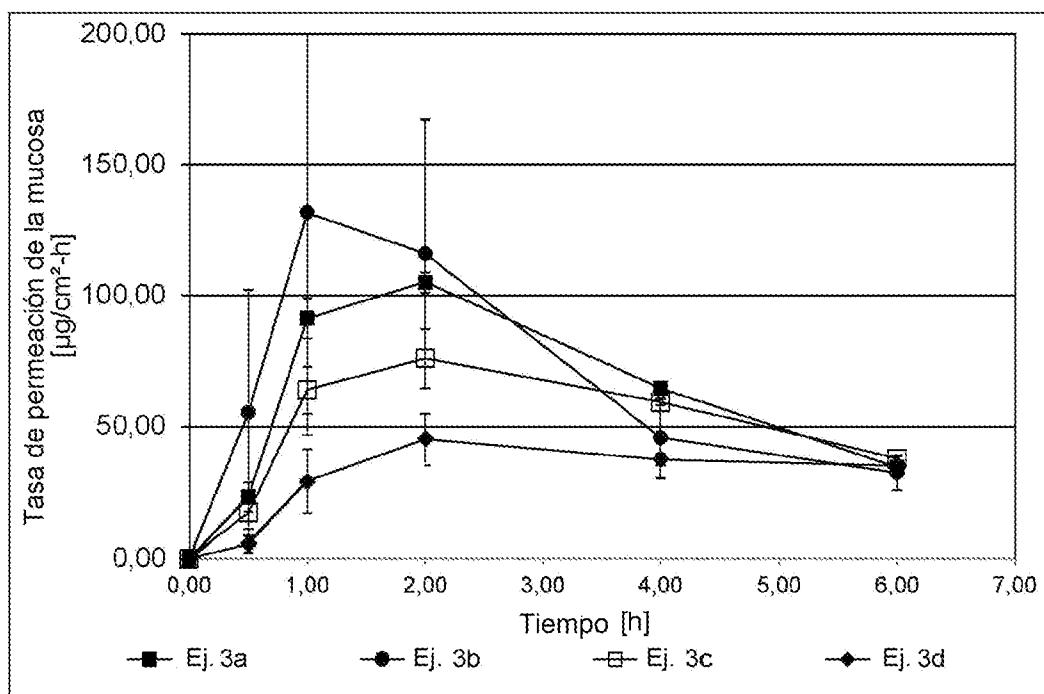


Fig. 3b

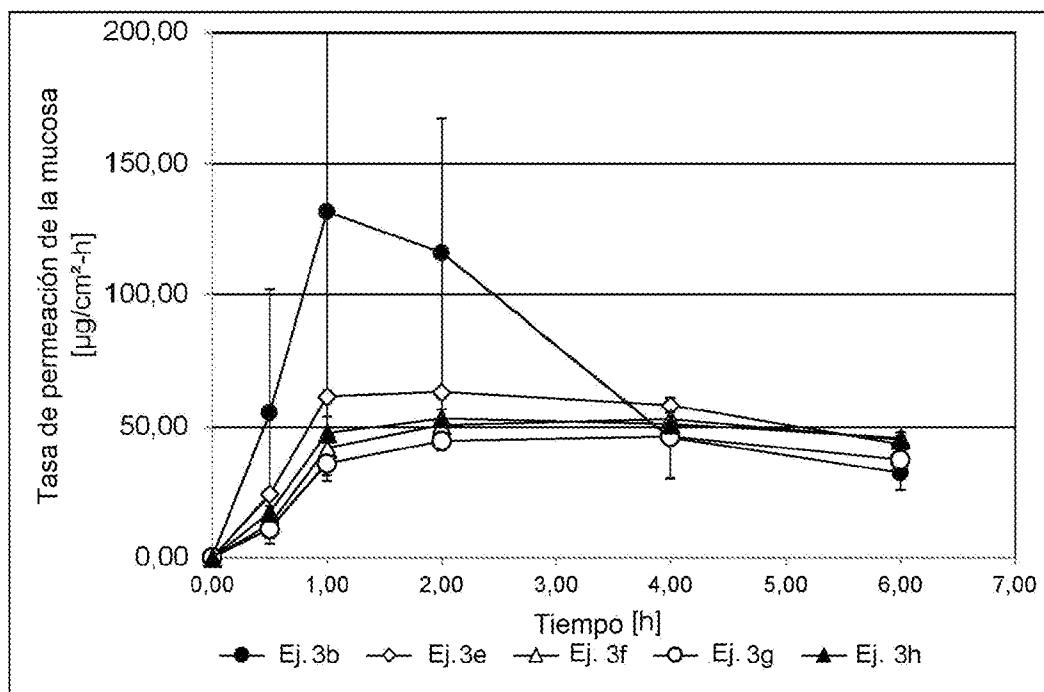


Fig. 3c

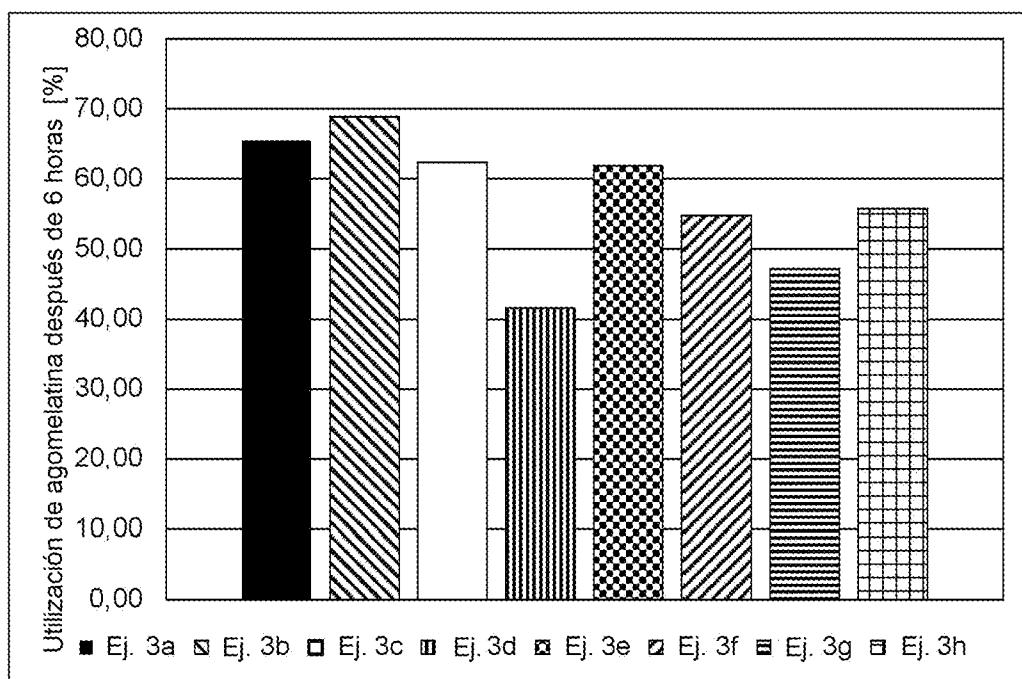


Fig. 4a

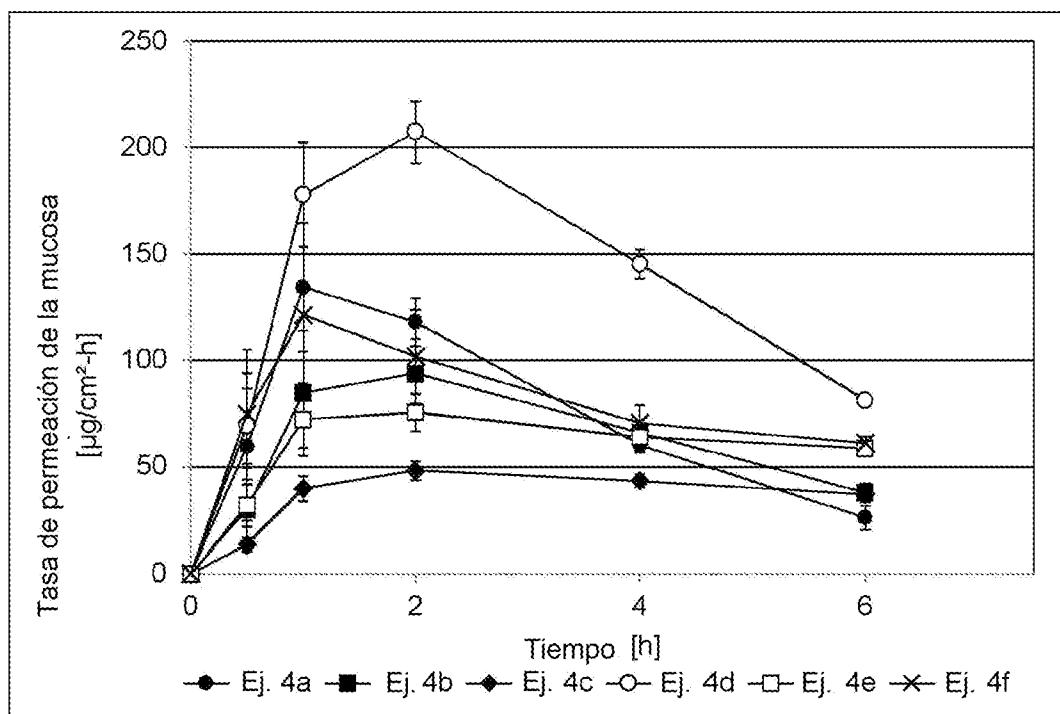


Fig. 4b

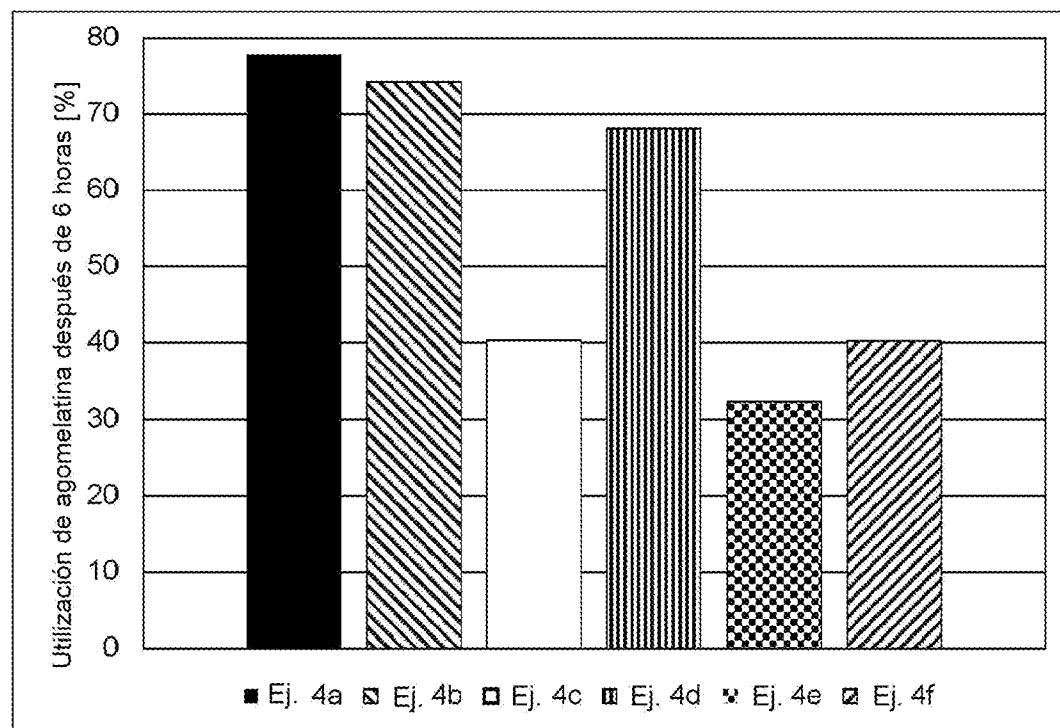


Fig. 5a

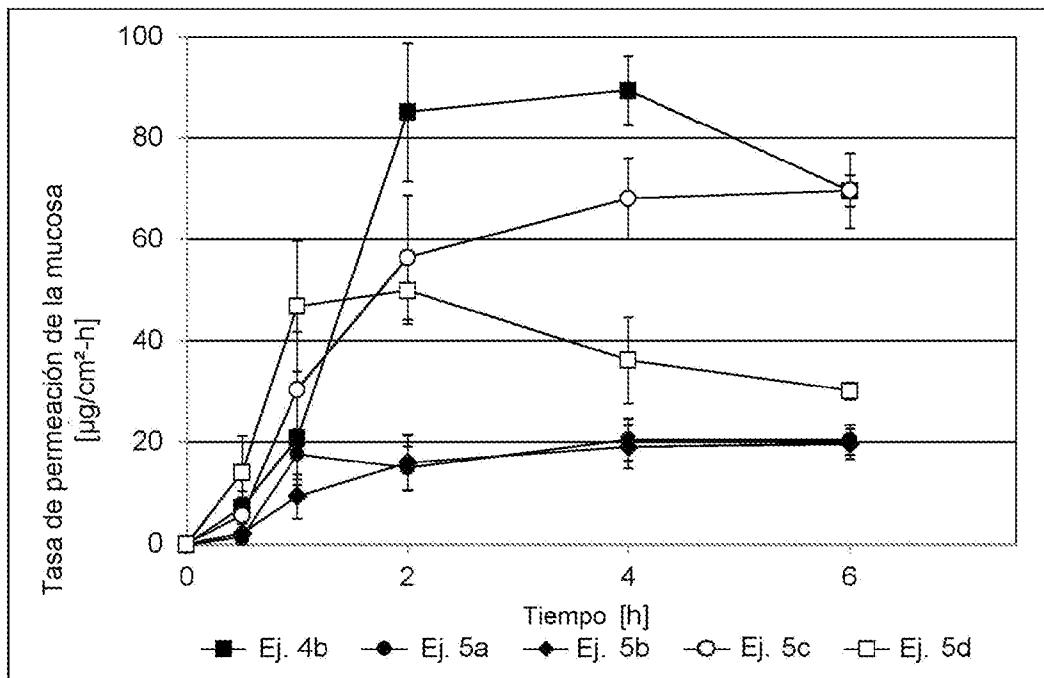


Fig. 5b

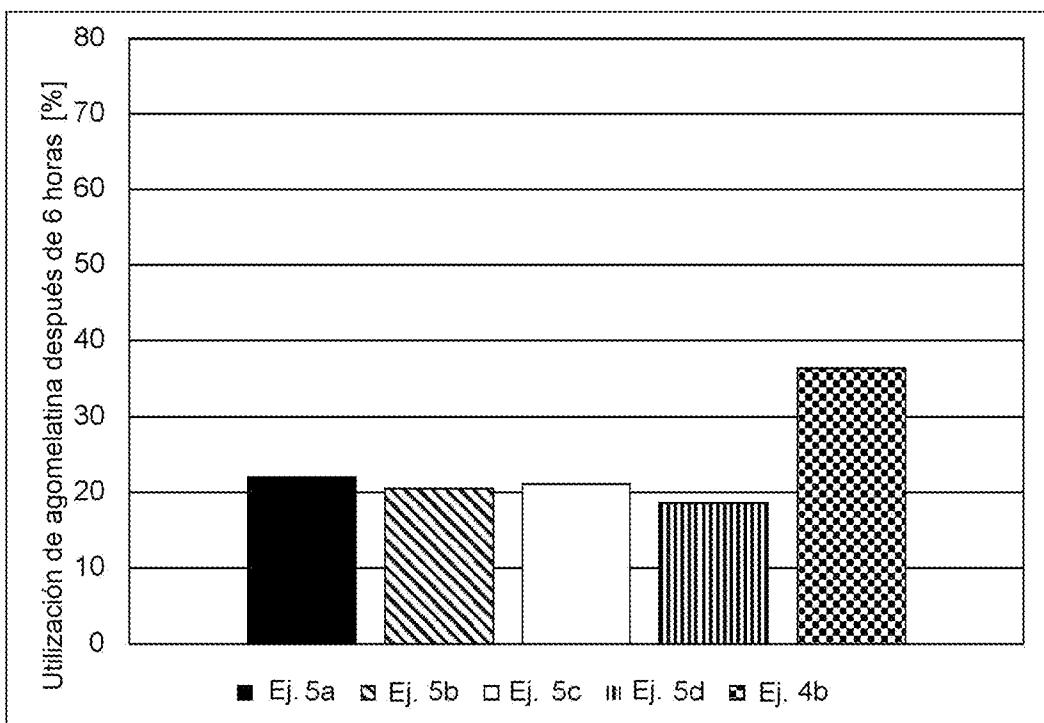


Fig. 6a

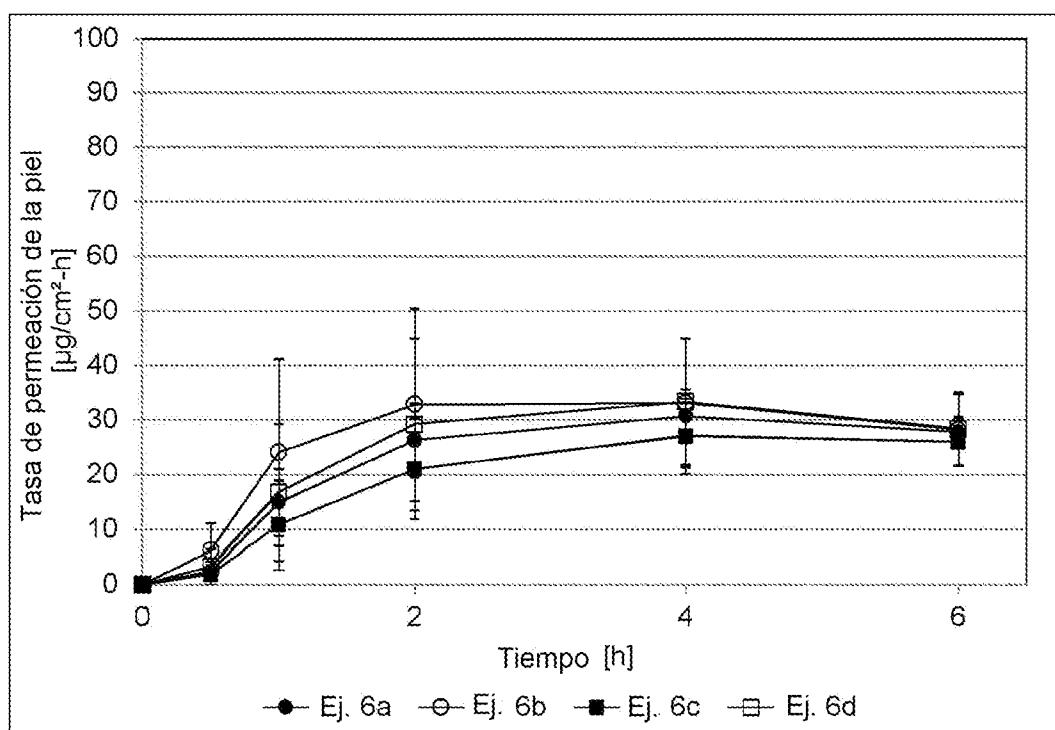


Fig. 6b

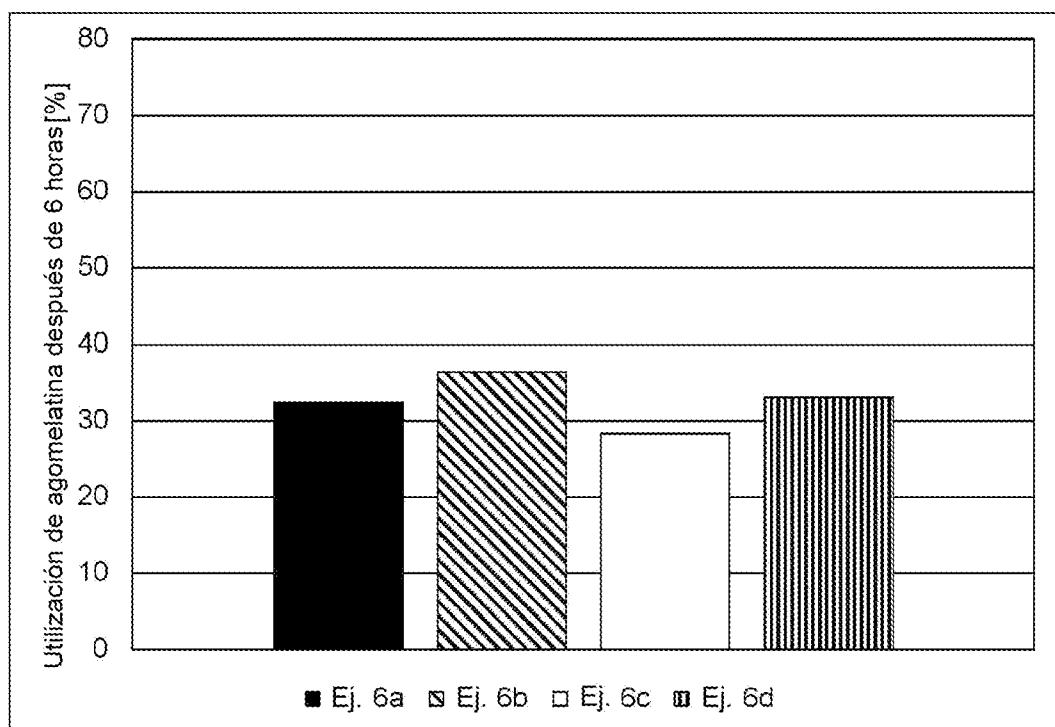


Fig. 7a

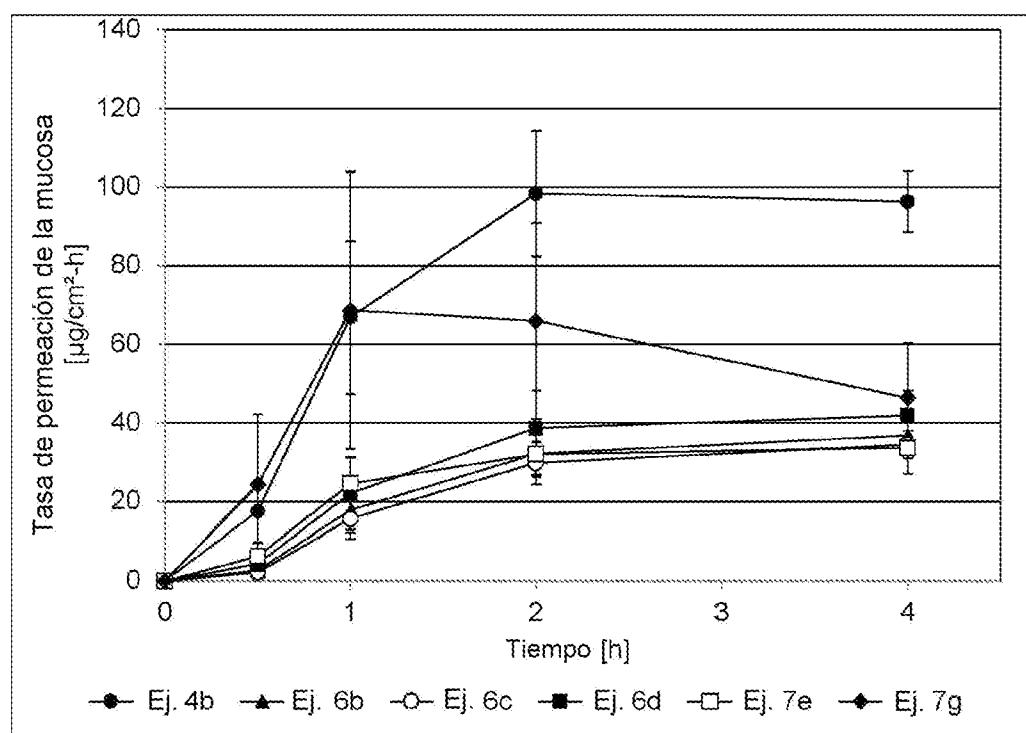


Fig. 7b

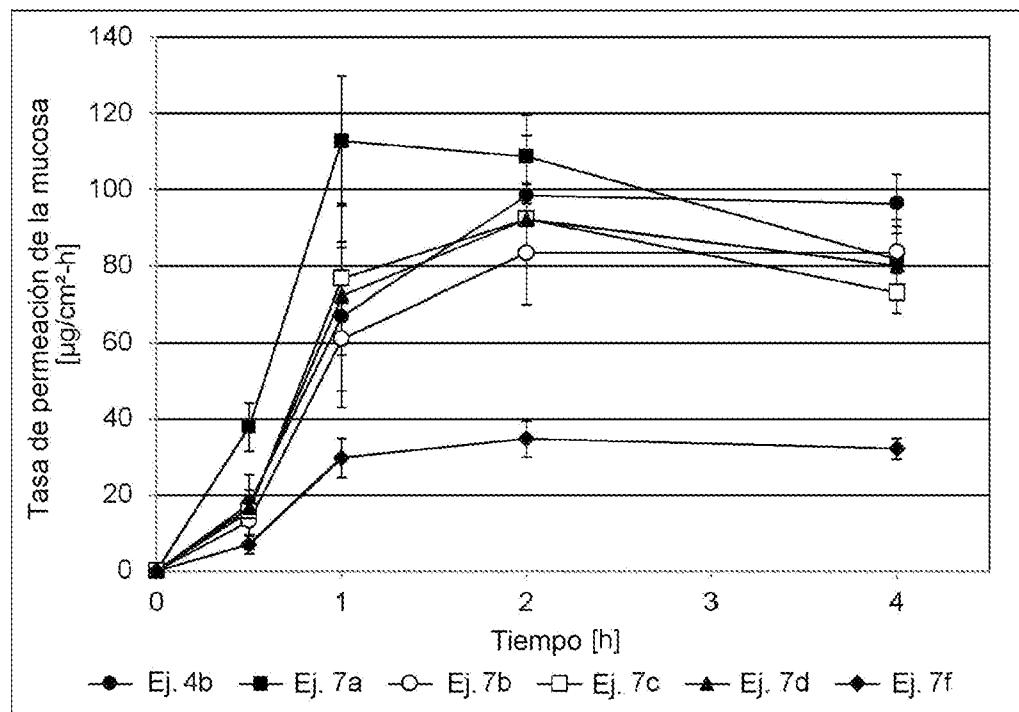


Fig. 7c

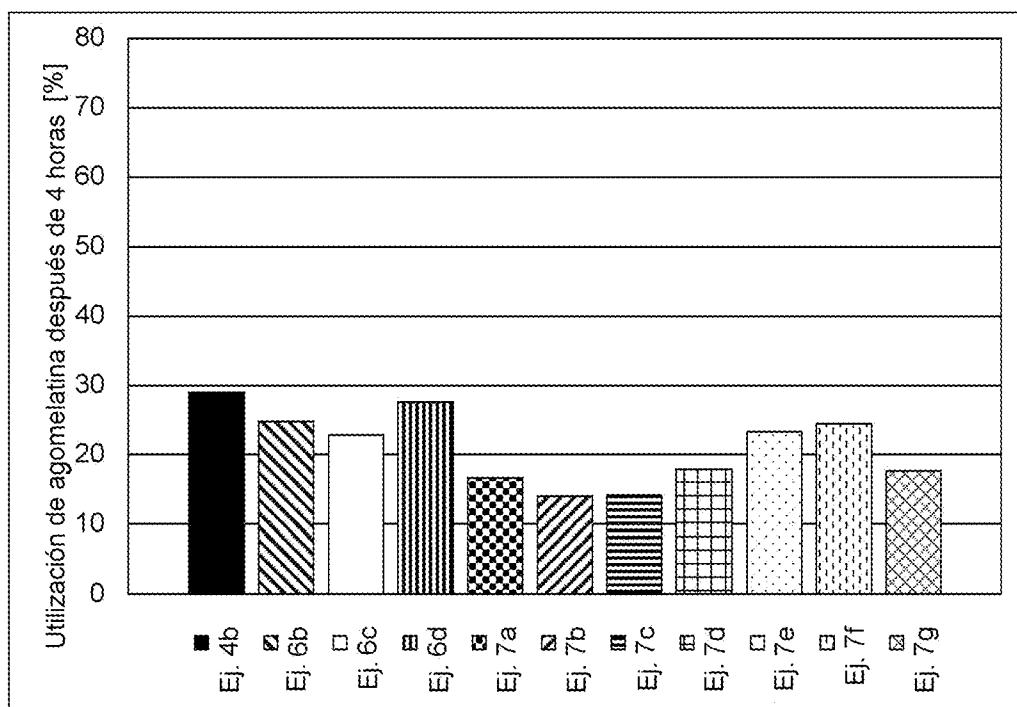


Fig. 8a

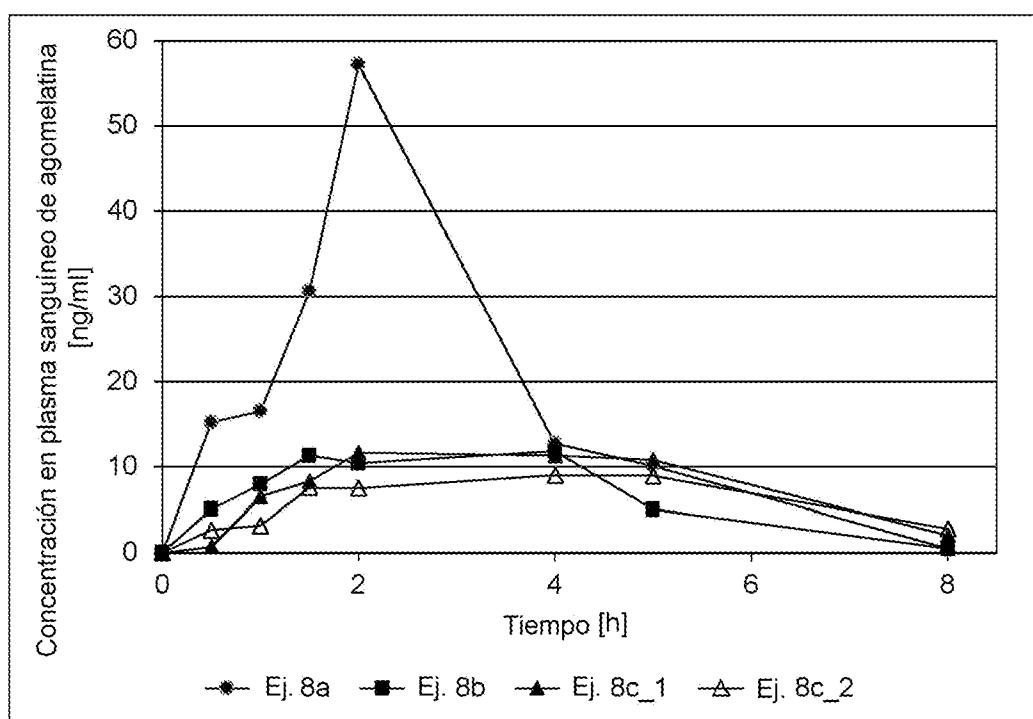


Fig. 9a

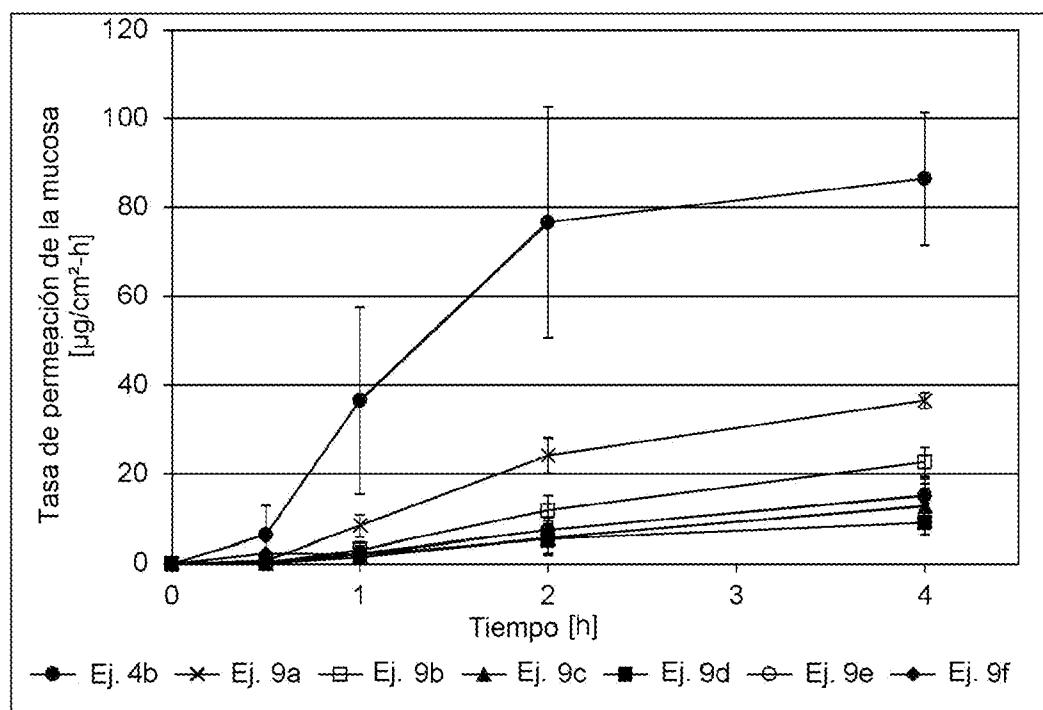


Fig. 9b

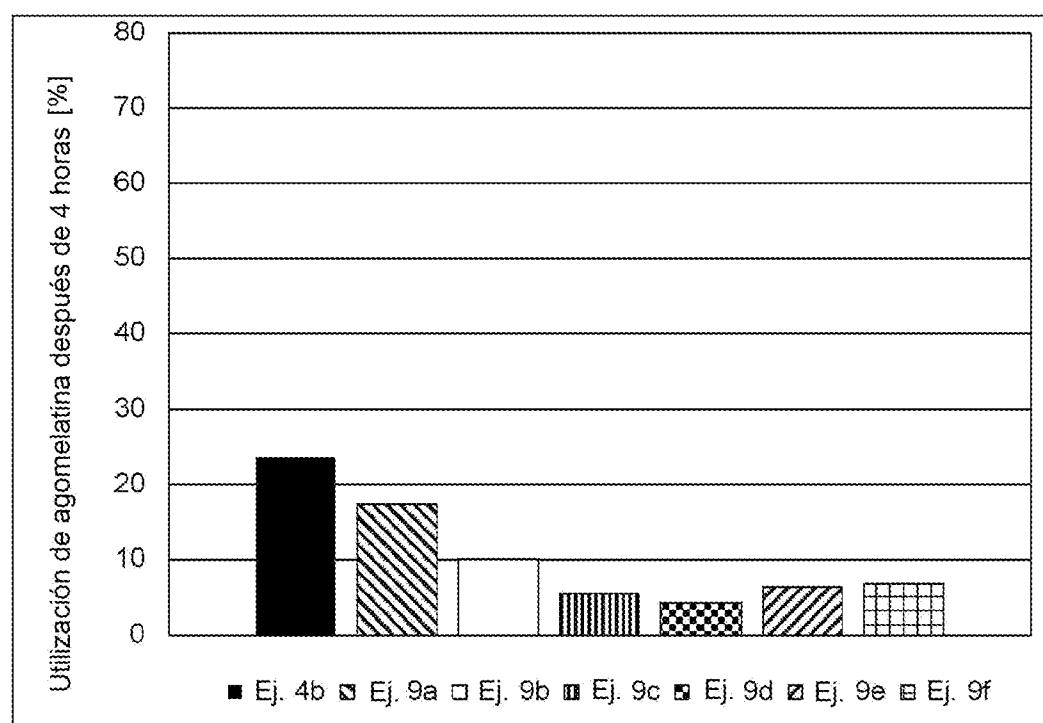


Fig. 9c

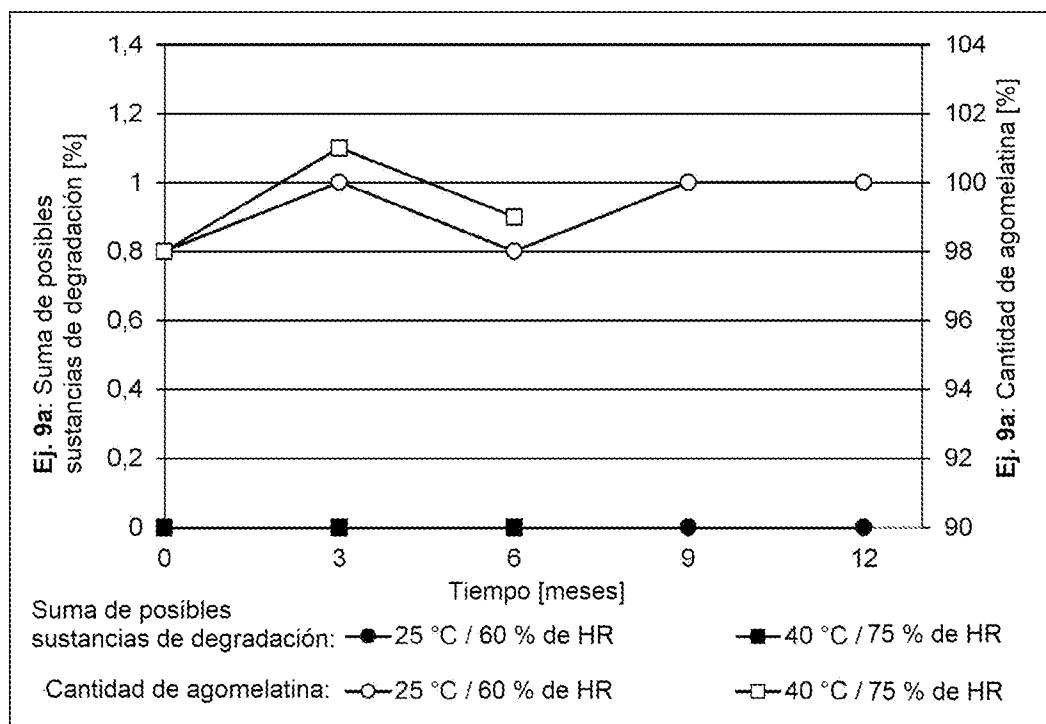


Fig. 9d

