



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 329 426**

(51) Int. Cl.:

A61P 39/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **95903793 .8**

(96) Fecha de presentación : **06.12.1994**

(97) Número de publicación de la solicitud: **0732924**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.1996**

(54)

Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene un agente parasimpaticomimético y un agente parasimpaticolítico.**

(30)

Prioridad: **10.12.1993 DE 4342174**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2009

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2009

(73)

Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

(72)

Inventor/es: **Hille, Thomas;**
Müller, Walter y
Asmussen, Bodo

(74)

Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

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

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico que contiene un agente parasimpaticomimético y un agente parasimpaticolítico.

5 La invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico así como a un procedimiento para la administración transdérmica combinada de fisostigmina y escopolamina para la profilaxis o el pretratamiento de una intoxicación por inhibidores de la colinesterasa organofosforados altamente tóxicos, en particular el somán.

10 En particular la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que, para el tratamiento profiláctico de intoxicaciones por inhibidores de la colinesterasa organofosforados, liberan de forma controlada principios activos adecuados sin presentar reacciones adversas nocivas.

15 Al grupo de los inhibidores de la colinesterasa organofosforados pertenecen determinados ésteres de derivados del ácido fosfórico como p. ej., nitrostigmina (= tiofosfato de dietil-[4-nitrofenilo]), más conocido con el nombre de paratión o E 605, y también tabún así como los derivados del ácido fosfónico sarín, somán y VX.

20 Los ésteres del ácido fosfórico inhibidores de la colinesterasa se utilizan, entre otros, en la agricultura como insecticidas. Dado que también son tóxicos para el hombre, existe un peligro básico para la vida de los trabajadores agrícolas, tanto más en cuanto que estos ésteres orgánicos del ácido fosfórico también pueden ser absorbidos por la piel. En comparación con los insecticidas, los compuestos tabún, sarín, somán y VX, que se encuentran entre los denominados gases neurotóxicos, se distinguen por su toxicidad especialmente elevada.

25 Todos estos compuestos son en mayor o menor medida fuertes inhibidores de la acetilcolinesterasa, una enzima que, desde el punto de vista fisiológico, bloquea la acción del transmisor acetilcolina liberado en determinadas terminaciones nerviosas. La mayoría de los síntomas de intoxicación causados por los inhibidores de la colinesterasa están inducidos por una inundación de acetilcolina propia del cuerpo.

30 El tratamiento medicamentoso básico en este tipo de intoxicaciones consiste en administrar el parasimpaticolítico atropina, que bloquea el exceso de efectos muscarínicos de la acetilcolina (p. ej., aumento de la secreción en las vías respiratorias, broncoespasmo, inhibición del ritmo respiratorio controlado por el sistema nervioso central). Para normalizar el exceso efectos nicotínicos de la acetilcolina (p. ej., inhibición de la transmisión de excitación de las sinapsis de los nervios motores a la musculatura respiratoria y demás musculatura del esqueleto hasta la paralización completa de la musculatura periférica) no se dispone de un antagonista adecuado. La paralización muscular disparada desde la periferia sólo se puede tratar con oximas como p. ej., pralidoxim (PAM) u obidoxim (Toxogonin®), cuyo mecanismo de acción consiste en una reactivación de la acetilcolinesterasa inhibida.

35 Sin embargo, este tratamiento post-exposición no es suficiente para asegurar la supervivencia tras una intoxicación con la DL₅₀ doble de somán (DL₅₀ = dosis letal para el 50% de los sujetos expuestos). La probabilidad de supervivencia tras una intoxicación por somán sólo aumenta si ya antes de la exposición al tóxico el sujeto ha sido tratado con un carbamato, p. ej., piridostigmina o fisostigmina, y además se inicia el tratamiento convencional de antídoto con atropina y una oxima en cuanto aparecen los primeros síntomas de intoxicación. Para los carbamatos utilizados en el pretratamiento cabe exigir que, presentando una acción protectora lo más elevada y persistente posible, no presenten efectos no deseados importantes y en particular que no afecten a la capacidad de reacción.

40 Algunos inhibidores de la colinesterasa organofosforados se caracterizan porque tras su acumulación en la acetilcolinesterasa desprenden restos alquílicos, lo que estabiliza la unión ("envejecimiento"). El complejo inhibidor de esterasa envejecido no puede ser reactivado por oximas. En el caso de intoxicaciones con el gas neurotóxico somán el envejecimiento aparece ya a los 2 - 5 minutos. Sin embargo el tratamiento con atropina y oximas puede ser mejorado considerablemente mediante pretratamiento con parasimpaticomiméticos indirectos, p. ej., ésteres del ácido carbámico como piridostigmina y fisostigmina.

45 Los ésteres del ácido carbámico inhiben la acetilcolinesterasa de forma similar al ácido fosfórico. La unión es, sin embargo, más breve y totalmente reversible. En cuanto a la acción protectora de los carbamatos sería decisivo que inhibiesen a una dosis adecuada parte de la acetilcolinesterasa y con ello impidiesen el ataque de los ésteres de los ácidos fosfórico y fosfónico que tienen una acción inhibitoria más persistente, si el pretratamiento se realiza a tiempo.

50 También el tratamiento de una intoxicación por insecticidas fosforados requiere en cualquier caso asistencia médica, la cual debe ser iniciada rápidamente. Dado que no siempre se dispone de asistencia médica rápida en el caso de los trabajadores agrícolas, se necesitan medicamentos que puedan combatir profilácticamente una intoxicación. El uso de ésteres del ácido carbámico para este fin se encuentra descrito en la bibliografía (Leadbeater, L. Chem. en Brit. 24, 683, 1988). Lo mismo ocurre en cuanto a la eficacia de ésteres del ácido carbámico para el pretratamiento de una intoxicación por somán en experimentos con animales (Fleischer, J.H., Harris, L.W. Biochem. Pharmacol. 14, 641, 1965; Berry, W.K., Davies, D.R. Biochem. Pharmacol. 19, 927 1970). Los medicamentos de uso profiláctico no deberían reducir a una dosis eficaz la capacidad de reacción ni la acción. El espectro terapéutico de los ésteres del ácido carbámico es en todo caso reducido. Aunque con la fisostigmina se puede alcanzar una mayor acción protectora que con la piridostigmina, sus reacciones adversas son sin embargo superiores.

La acción parasimpaticomimética no deseada de los carbamatos puede evitarse básicamente mediante combinación con un parasimpaticolítico (p. ej., atropina, escopolamina).

En DE-OS 41 15 558 se describe un antídoto profiláctico que consiste en una combinación de piridostigmina o fisostigmina y clorhidrato de N-metil-4-piperidil-1-fenilciclopentancarboxilato o arpenal, sicotrol, carmifeno o benactizina y además obligatoriamente un tranquilizante, en concreto diazepam o clonazepam. Por tanto, los efectos no deseados de la fisostigmina o la piridostigmina no pueden evitarse solamente con los parasimpaticolíticos mencionados, por lo que es necesario administrar además tranquilizantes cuyo perfil de reacciones adversas también resulta problemático.

Por tanto es necesario permitir la administración profiláctica de ésteres del ácido carbámico u otros parasimpaticomiméticos indirectos en una dosis que proporcione una protección suficiente frente a los inhibidores de la colinesterasa organofosforados sin que presenten síntomas concomitantes no deseados.

Levy y col. en Proc. 4th Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents, (1992) 277-284 bajo el título "Human Studies with Transdermal fisostigminae" presentan estudios sobre la administración transdérmica de fisostigmina y escopolamina a cerdos para la profilaxis contra intoxicaciones por somán. A los cerdos, además de un "parche de fisostigmina", se les aplica al mismo tiempo por vía transdérmica el principio activo escopolamina mediante el producto comercial Scopoderm®.

También en el artículo "A Long-Acting Transdermal System for the Treatment of Organophosphate Poisoning" de Levy y col. en Proc. 3rd Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents, (1989) 151-156, se informa sobre el uso del Scopoderm-TTS comercial junto con una preparación de fisostigmina.

El objeto de la invención es presentar una formulación farmacéutica especial de principios activos para la administración como parche transdérmico para la profilaxis o el pretratamiento, con un mínimo de reacciones adversas, de una intoxicación por inhibidores de la colinesterasa organofosforados altamente tóxicos, en donde:

- se produce una liberación continua y uniforme de los principios activos durante 72 horas,

- la acción protectora de los principios activos debe ser mayor que la acción protectora de la atropina y la oxima reactivadora,

- los efectos no deseados, p. ej., una reducción de la acción, no deben aparecer en la dosis seleccionada.

Este objeto se consigue de acuerdo con la invención mediante un sistema terapéutico transdérmico que comprende una combinación de principios activos formada por al menos un parasimpaticomimético y al menos un parasimpaticolítico. Esta solución es tanto más sorprendente en cuanto que de acuerdo con la invención puede demostrarse que el parasimpaticolítico no sólo mejora la acción protectora sino que también reduce de forma segura los efectos no deseados del parasimpaticomimético.

Las formas farmacéuticas como los sistemas terapéuticos transdérmicos que liberan principios activos de forma controlada durante períodos prolongados son conocidas en el estado de la técnica.

También son posibles los sistemas en los que la capa de reservorio presenta una adhesividad tan alta que al mismo tiempo constituye una capa adhesiva sensible a la presión. La patente alemana DE 38 43 239 describe un sistema de este tipo.

De acuerdo con la invención se construye un sistema de parche de manera que contiene dos reservorios separados para el parasimpaticomimético y para el parasimpaticolítico, como un "TTS dos en uno". Al ser los principios activos absorbidos por la piel, de esta forma el paciente recibe un flujo controlado y predeterminado de principios activos.

A continuación se ilustra en más detalle la invención mediante un ejemplo:

Ejemplo

I. Laminado sin principio activo

Se mezcla:

- 887,0 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),

- 10,1 kg de metacrilato básico

- 50,4 kg de triacetina

- 0,508 kg de acetilacetato de aluminio y

- 37,8 kg de etanol,

ES 2 329 426 T3

y con esta solución se recubre una lámina de poliéster convertida en desprendible mediante siliconización. Tras evaporar el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 120 g/cm^2 . El laminado se recubre con tejido de soporte de poliéster que es elástico en sentido longitudinal y transversal (laminado sin principio activo).

5

II. Laminado que contiene escopolamina

Se mezcla:

10 - 918,75 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),

- 84,38 kg de 1-dodecanol

- 3,68 kg de acetilacetona

15

- 3,38 kg de acetilacetato y

- 18,0 kg de base de escopolamina

20

y con esta solución se recubre una lámina de poliéster convertida en desprendible mediante siliconización. Tras evaporar el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 150 g/cm^2 .

El laminado se cubre con una lámina de poliéster de $23 \mu\text{m}$ de grosor.

25

III. Laminado que contiene fisostigmina

Se mezcla:

30 - 542,2 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%)

- 125,8 kg de 1-dodecanol

- 83,3 kg de fisostigmina

35

- 83,3 kg de metacrilato básico

- 16,6 kg de acetilacetato de aluminio y

40

- 166,6 kg de etanol

y con esta solución se recubre una lámina de PE convertida en desprendible mediante siliconización. Tras evaporar el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 240 g/cm^2 . Se cortan los siguientes rollos estrechos:

45

Lámina de PE con siliconización: 87 mm de ancho (I)

Laminado sin principio activo: 87 mm de ancho (II)

Laminado que contiene escopolamina: 15 mm de ancho (III)

50

Laminado que contiene fisostigmina: 50 mm de ancho (IV).

Se retiran las láminas de PE desprendibles siliconizadas de los laminados que contienen escopolamina y fisostigmina (II y III) y se transfiere la cara adhesiva de rectángulos de $15 \times 50 \text{ mm}^2$ o $50 \times 50 \text{ mm}^2$ sobre la lámina de PE (I), de forma centrada y paralela a los bordes de la misma. A continuación en el laminado sin principio activo (I) se retira la lámina de PE desprendible y la cara adhesiva del laminado (II) se pega, por los bordes, sobre la banda provista con rectángulos (I). Con una herramienta de punzonado oval se separan los sistemas. En la Figura 1 se representan en planta los sistemas tras retirar la capa protectora.

60

En donde:

1. Parte de reservorio con escopolamina

2. Parte de reservorio con fisostigmina

65

3. Borde adhesivo sin principio activo

ES 2 329 426 T3

En las Tablas 1 y 2 se representa la liberación controlada de los principios activos tanto en solución salina fisiológica como también en piel de roedor extirpada.

TABLA 1

Liberación acumulada después de	2 h	4 h	8 h	24 h
Escopolamina [mg/cm ²]	0,1	0,14	0,20	0,33
Fisostigmina [mg/cm ²]	0,5	0,69	1,02	1,71

Tabla 1: Liberación in vitro de escopolamina y fisostigmina

Aparato de liberación: cilindro giratorio según US PXXII

Medio de liberación: solución salina fisiológica

Determinación del contenido mediante HPLC

TABLA 2

Liberación acumulada después de	8 h	24 h	48 h	72 h
Escopolamina [μ g/2,54 cm ²]	5,6	67,6	200	-
Liberación acumulada después de	8 h	24 h	48 h	72 h
Fisostigmina [μ g/2,54 cm ²]	95	850	2160	3430

Tabla 2: Velocidad de penetración de escopolamina y fisostigmina

Aparato de liberación Franz-Zelle (modelo de piel de cobaya)

Medio de liberación: solución salina fisiológica

Determinación del contenido mediante HPLC

Los resultados de la Tabla 1 demuestran el funcionamiento del sistema terapéutico transdérmico según la invención durante dos o tres días completos.

Ensayo de eficacia experimental en animales (ensayo de referencia)

Se estudió la acción protectora de la piridostigmina y la fisostigmina tanto solas como junto con escopolamina en una intoxicación por somán en cobayas. De 6 a 10 animales recibieron 24 h antes de la carga con somán un parche transdérmico de piridostigmina (3 cm²/kg) o fisostigmina (1,5 cm²/kg). Tras la administración durante 24 horas del parche transdérmico de fisostigmina se midieron concentraciones plasmáticas de $0,9 \pm 0,3$ ng/ml (promedio $\pm$ EEM; n = 4). La actividad de la colinesterasa en la sangre completa se encontraba inhibida por la aplicación del parche transdérmico de piridostigmina mayor en un $38 \pm 4\%$ y por la aplicación del parche transdérmico de fisostigmina menor en un $48 \pm 10\%$. Para analizar la acción protectora adicional de la escopolamina se utilizó un sistema terapéutico transdérmico comercial (Scopoderm® TTS) o se implantó en los animales minibombas osmóticas (Alzet® con una velocidad de liberación de 9 - 10 ng de hidrobromuro de escopolamina por kg p.c./hora por vía subcutánea. En la Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos después de la aplicación del parche transdérmico de piridostigmina o de fisostigmina y la carga de somán con 1,5 DL₅₀ por vía intramuscular.

El pretratamiento con fisostigmina resulta eficaz no sólo en casos de intoxicación por somán sino también en los de intoxicación por sarín: tras un pretratamiento transdérmico de fisostigmina-Scopoderm®-TTS y una carga con 1,5 DL₅₀ de sarín sobrevivieron 9 de las 10 cobayas sin tratamiento post-exposición adicional.

En otra serie de ensayos en cobayas se determinó la eficacia del pretratamiento de fisostigmina con y sin escopolamina frente a intoxicación por somán con tratamiento post-exposición adicional de sulfato de atropina así como cloruro de obidoxima a través del índice de eficacia (relación de protección = cociente entre DL₅₀ con tratamiento y DL₅₀ sin tratamiento). (Tabla 2)

TABLA 1

Acción protectora de diferentes pretratamientos en cobayas frente carga de 1,5 DL₅₀ de somán i.m. sin tratamiento post-exposición adicional

Pretratamiento	Letalidad (24 h)
ninguno	10/10
piridostigmina transdérmica (3cm ² /kg)	6/6
piridostigmina transdérmica (1,5 cm ² /kg) + 5/6 Alzet®-escopolamina 10 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	5/6
piridostigmina transdérmica (1,5 cm ² /kg)	6/20
piridostigmina transdérmica (1,5 cm ² /kg) + Alzet®-escopolamina 9 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	0/10
fisostigmina transdérmica (1,5 cm ² /kg) + Scopoderm® TTS	1/10

TABLA 2

Eficacia del pretratamiento con fisostigmina o fisostigmina-escopolamina combinado en cobayas frente a una carga de somán y tratamiento post-exposición adicional con sulfato de atropina y cloruro de obidoxima (cada uno 10 mg/kg p.c. i.m. 1 min. después del somán)

Pretratamiento	Índice eficacia*) (lím. Confianza)
Fisostigmina transdérmica (1,5 cm ² /kg)	3,45 (3,00; 3,95)
piridostigmina transdérmica (1,5 cm ² /kg) + Alzet®-escopolamina 4,5 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	3,70 (3,65; 4,50)

*) Índice de eficacia = $\frac{\text{DL}_{50} \text{ con tratamiento}}{\text{DL}_{50} \text{ sin tratamiento}}$

Para el pretratamiento combinado con fisostigmina transdérmica y Scopoderm®-TTS sin tratamiento post-exposición en series de ensayos con dos formulaciones diferentes de fisostigmina se observaron índices de eficacia de 2,11 (1,71; 2,60) ó 2,27 (1,86; 2,79).

Se estudió la farmacocinética de la fisostigmina y la escopolamina administradas de forma transdérmica en cerdos. Al cabo de 5 - 6 h aumentó la concentración plasmática hasta una meseta que se mantuvo durante más de 72 h. Para las pruebas de eficacia en cerdos tras una carga intravenosa de somán se utilizaron parches transdérmicos de fisostigmina (0,5 cm²/kg) que después de 48 h produjeron concentraciones plasmáticas de 1,1 ± 0,1 ng/ml (16 ± 3% de inhibición de la actividad de la colinesterasa en sangre completa). Con Scopoderm®-TTS se alcanzaron concentraciones plasmáticas de escopolamina de 0,18 ± 0,06 ng/ml (n = 9) a las 24 h. Frente a una carga con 2,5 DL₅₀ de somán y sin tratamiento post-exposición adicional se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 3):

TABLA 3

Acción protectora del pretratamiento con fisostigmina o fisostigmina-escopolamina en cerdos frente a una carga de 2,5 DL₅₀ de somán y en ausencia de tratamiento post-exposición adicional.

Pretratamiento	Letalidad	T. recup. medio*) (min)
Scopoderm®-TTS	4/4	—
Fisostigmina transdérmica (0,5 cm ² /kg)	1/4	146
Fisostigmina transdérmica (0,5 cm ² /kg) + Scopoderm®-TTS	2/5	29
*) Tiempo de recuperación = tiempo hasta que los animales supervivientes pueden levantarse y correr.		

Cuando en los cerdos tras el pretratamiento transdérmico con fisostigmina-escopolamina la carga de somán i.v. no fue de 2,5 DL₅₀ sino de 4 DL₅₀ y 20 s después se realizó un tratamiento post-exposición (0,5 mg de sulfato de atropina así como 3 mg de cloruro de obidoxima/kg p.c. i.m.), sobrevivieron 3 de los 5 animales, presentando los animales supervivientes mayores concentraciones de fisostigmina y escopolamina que los animales no supervivientes. Cuando el tratamiento post-exposición contenía además loperazolam (0,2 mg/kg i.m.), sobrevivieron los 5 animales, aunque la recuperación fue insuficiente en 2 animales, lo que ilustra los inconvenientes de la administración de benzodiazepina.

Pruebas clínicas de compatibilidad (ensayo de referencia)

La compatibilidad de los parches transdérmicos de fisostigmina se estudió en 11 voluntarios (edades de 29 ± 2 años) en condiciones doble ciego frente al placebo y con administración adicional de Scopoderm®-TTS. A concentraciones plasmáticas de fisostigmina de 0,3 ± 0,1 ng/ml a las 48 h y concentraciones de escopolamina de 0,07 ± 0,01 ng/kg, la escopolamina resultó ser eficaz para evitar los efectos no deseados causados por la fisostigmina, en particular náuseas y vómitos. No se observaron variaciones estadísticamente significativas del comportamiento o del rendimiento con el tratamiento combinado de fisostigmina-escopolamina. De esta manera se ha conseguido el objeto de la invención que consistía en desarrollar una forma farmacéutica que contuviera al menos un parasimpaticomimético y al menos un parasimpaticolítico sin que produjera las reacciones adversas típicas de estos medicamentos.

Bibliografía citada en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante, es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente europea. Aunque se ha puesto mucho cuidado en recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- DE OS4115558 A [0008]
- DE 3843239 [0014]

Literatura (no siendo patentes) citada en la descripción

- Leadbeater, L. *Chem. in Brit.*, 1988, vol. 24, 683 [0007]
- Fleischer, J.H.; Harris, L.W. *Biochem. Pharmacol.*, 1965, vol. 14, 641 [0007]
- Berry, W.K.; Davies, D.R. *Biochem. Pharmacol.*, 1970, vol. 19, 927 [0007]
- Levy et al. *Proc. 4th Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents*, 1992, 277-284 [0009]
- von Levy et al. A Long-Acting Transdermal System for the Treatment of Organophosphate Poisoning. *Proc. 3rd Int. Symp. Protection Against Chemical Warfare Agents*, 1989, 151-156 [0010]

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la profilaxis y el pretratamiento de una intoxicación por neurotoxinas organofosforadas altamente tóxicas que comprende una combinación de principios activos formada por al menos un parasimpaticomimético y al menos un parasimpaticolítico y que contiene dos reservorios separados para el parasimpaticomimético y para el parasimpaticolítico.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el parasimpaticolítico se selecciona del grupo de los alcaloides derivados de tropano, sus sales y mezclas racémicas.
3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el parasimpaticomimético está presente en una forma en la que es eficaz indirectamente.
4. Sistema terapéutico transdérmico según las reivindicaciones 1 y 3, **caracterizado** porque el parasimpaticomimético indirectamente eficaz comprende inhibidores de la acetilcolinesterasa.
5. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa comprende fisostigmina, heptilfisostigmina, neostigmina, piridostigmina, galantamina, tetrahidroacridina y velnacridina así como sus sales y mezclas racémicas.
6. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el parasimpaticomimético es fisostigmina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y el parasimpaticolítico es escopolamina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Sistema terapéutico transdérmico según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque los reservorios presentan una adhesividad inherente tan elevada que constituyen una capa adhesiva sensible a la presión.
8. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque el reservorio con escopolamina tiene una superficie más pequeña que el reservorio con fisostigmina y porque posee un borde adhesivo sin principio activo.
9. Sistema terapéutico transdérmico que puede fabricarse mediante las etapas siguientes:
 - I. Fabricar un laminado sin principio activo mezclando
 - 887,0 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),
 - 10,1 kg de metacrilato básico,
 - 50,4 kg de triacetina,
 - 0,508 kg de acetilacetato de aluminio y
 - 37,8 kg de etanol
 para formar una solución y recubrir una lámina de poliéster, convertida en desprendible mediante siliconización, con la solución de manera que, tras la evaporación del disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 120 g/cm², cubrir el laminado con tejido de soporte de poliéster que es elástico en sentido longitudinal y transversal y cortar en rollos estrechos de 87 mm de ancho,
 - II. Fabricar un laminado que contiene escopolamina mezclando
 - 918,75 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),
 - 84,38 kg de 1-dodecanol,
 - 3,68 kg de acetilacetona,
 - 3,38 kg de acetilacetato y
 - 18,0 kg de base de escopolamina
 para formar una solución y recubrir una lámina de poliéster, convertida en desprendible mediante siliconización, con la solución de manera que, tras evaporarse el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 150 g/cm² y cortar en rollos estrechos de 15 mm de ancho,

ES 2 329 426 T3

III. Fabricar un laminado que contiene fisostigmina mezclando

- 542,2 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),

- 125,8 kg de 1-dodecanol,

- 83,3 kg de fisostigmina,

- 83,3 kg de metacrilato básico,

- 16,6 kg de acetilacetato de aluminio y

- 166,6 kg de etanol

para formar una solución y recubrir una lámina de poliéster, convertida en desprendible mediante siliconización, con esta solución de manera que, tras evaporarse el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 240 g/cm², cortar en rollos estrechos de 50 mm de ancho,

IV. Retirar las láminas de poliéster siliconizadas desprendibles de los laminados que contienen escopolamina y fisostigmina II y III y transferir la cara adhesiva de rectángulos de 15 x 50 mm² o 50 x 50 mm² sobre una lámina de poliéster, de forma centrada y paralela a los bordes de la misma, en donde dicha lámina de poliéster ha sido siliconizada y tiene 87 mm de ancho, V. Retirar la lámina de poliéster, convertida en desprendible, del laminado sin principio activo y pegar la cara adhesiva, por los bordes, sobre la banda provista con rectángulos y

VI. Separar los sistemas mediante un troquelado oval.

10. Uso de una combinación de principios activos formada por al menos un parasimpaticomimético y al menos un parasimpaticolítico para fabricar un sistema terapéutico transdérmico que contiene dos reservorios separados para dicho parasimpaticomimético y dicho parasimpaticolítico para la profilaxis y el pretratamiento de una intoxicación por inhibidores de la colinesterasa organofosforados altamente tóxicos.

11. Uso según la reivindicación 10, **caracterizado** porque los inhibidores de la colinesterasa organofosforados altamente tóxicos son nitroestigmina, tabún, sarín, somán y/o VX.

12. Uso según la reivindicación 10 ó 11, **caracterizado** porque el parasimpaticolítico se selecciona del grupo de los alcaloides derivados de tropano, sus sales y mezclas racémicas.

13. Uso según una o varias de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado** porque el parasimpaticomimético está presente en una forma en la que es eficaz indirectamente.

14. Uso según una o varias de las reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado** porque el parasimpaticomimético indirectamente eficaz comprende inhibidores de la acetilcolinesterasa.

15. Uso según una o varias de las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado** porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa comprende fisostigmina, heptilfisostigmina, neostigmina, piridostigmina, galantamina, tetrahidroacridina y velnacridina así como sus sales y mezclas racémicas.

16. Uso según una o varias de las reivindicaciones 10 a 15, **caracterizado** porque el parasimpaticomimético es fisostigmina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y el parasimpaticolítico es escopolamina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Uso según una o varias de las reivindicaciones 10 a 16, **caracterizado** porque el sistema terapéutico transdérmico presenta una liberación continua y uniforme de los principios activos durante hasta 72 horas.

18. Procedimiento para fabricar un sistema terapéutico transdérmico que comprende una combinación de principios activos de fisostigmina y escopolamina y que contiene dos reservorios separados para fisostigmina y escopolamina, que comprende las etapas de:

I. Fabricar un laminado sin principio activo mezclando

- 887,0 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),

- 10,1 kg de metacrilato básico,

- 50,4 kg de triacetina,

ES 2 329 426 T3

- 0,508 kg de acetilacetato de aluminio y

- 37,8 kg de etanol

- 5 para formar una solución y recubrir una lámina de poliéster, convertida en desprendible mediante siliconización, con la solución de manera que, tras la evaporación del disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 120 g/cm^2 , cubrir el laminado con el tejido de soporte que es elástico en sentido longitudinal y transversal y cortar en rollos estrechos de 87 mm de ancho,

10

II. Fabricar un laminado que contiene escopolamina mezclando

- 918,75 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),

15

- 84,38 kg de 1-dodecanol,

- 3,68 kg de acetilacetona,

- 3,38 kg de acetilacetato y

20

- 18,0 kg de base de escopolamina

- para formar una solución y recubrir una lámina de poliéster, convertida en desprendible mediante siliconización, con esta solución de manera que, tras evaporarse el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 150 g/cm^2 y
- 25 cortar en rollos estrechos de 15 mm de ancho,

III. Fabricar un laminado que contiene fisostigmina mezclando

30

- 542,2 kg de solución ácida de poliacrilato (al 50%),

- 125,8 kg de 1-dodecanol,

- 83,3 kg de fisostigmina,

35

- 83,3 kg de metacrilato básico,

- 16,6 kg de acetilacetato de aluminio y

40

- 166,6 kg de etanol

- para formar una solución y recubrir una lámina de poliéster, convertida en desprendible mediante siliconización, con esta solución de manera que, tras evaporarse el disolvente, el peso del recubrimiento adhesivo es de 240 g/cm^2 y
- 45 cortar en rollos estrechos de 50 mm de ancho,

45

- IV. Retirar las láminas de poliéster siliconizadas y desprendibles de los laminados que contienen escopolamina y fisostigmina II y III y transferir la cara adhesiva de rectángulos de $15 \times 50 \text{ mm}^2$ o $50 \times 50 \text{ mm}^2$ sobre una lámina de poliéster, de forma centrada y paralela a los bordes de la misma, en donde dicha lámina de poliéster ha sido siliconizada
- 50 y tiene 87 mm de ancho,

50

- V. Retirar la lámina de poliéster, convertida en desprendible, del laminado sin principio activo y pegar la cara adhesiva, por los bordes, sobre la banda provista con rectángulos, y

55

VI. Separar los sistemas mediante troquelado.

60

65

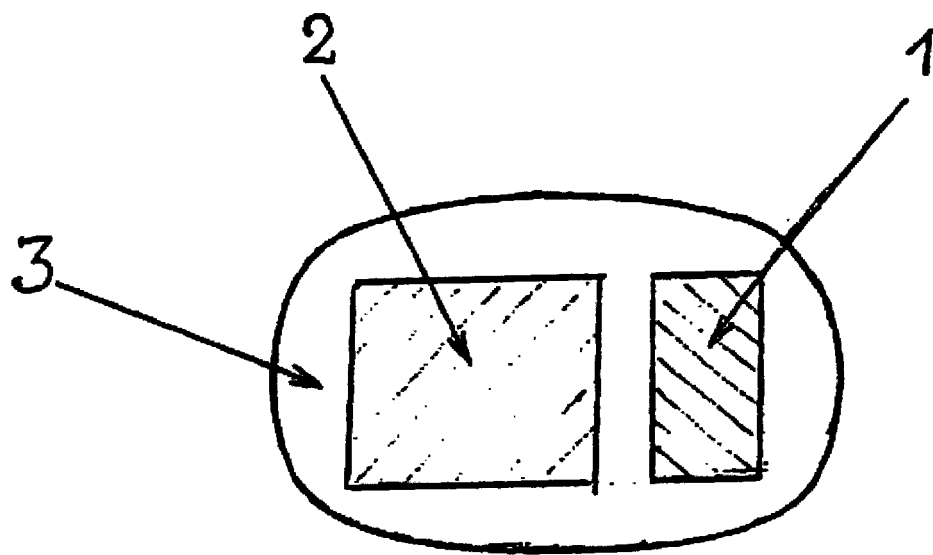


FIG. 1