

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 924 899**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2015 PCT/EP2015/061099**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15177204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2015 E 15723245 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022 EP 3145502**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica que contiene rotigotina**

30 Prioridad:

20.05.2014 EP 14169009

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

11.10.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EMGENBROICH, MARCO;
KLEIN, ELKE y
KLUTH, HEIKE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 924 899 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 de administración transdérmica que contiene rotigotina

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración transdérmica de rotigotina, y a procedimientos de fabricación, y a usos del mismo.

10 **Antecedentes de la invención**

El principio activo rotigotina [(-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil-2-(2-tienil)etil]-amino]-1-naftalenol] es un agonista de los receptores D1/D2/D3 de dopamina no ergolínicos que se asemeja estructuralmente a la dopamina y tiene un perfil de receptor similar pero una mayor afinidad por el receptor. La rotigotina se da a conocer como un agente activo para tratar pacientes que padecen enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión y síndrome de las piernas inquietas, así como para el tratamiento o la prevención de la pérdida de neuronas dopaminérgicas.

El único producto farmacéutico actualmente disponible que contiene rotigotina es un sistema terapéutico transdérmico (TTS). Neupro® está formulado como un TTS una vez al día que proporciona una administración constante de rotigotina a la piel en el transcurso de 24 horas en una cantidad suficiente para tratar a los pacientes durante un período de tiempo de 24 horas. Por tanto, el TTS debe reemplazarse después de 1 día. Por motivos de conveniencia, es deseable proporcionar un TTS de varios días para un modo de reemplazo más prolongado, por ejemplo, dos veces por semana (régimen de dosificación de 3 ó 4 días) o un modo de reemplazo una vez por semana (régimen de dosificación de 7 días) en lugar del modo de reemplazo de una vez al día como lo proporciona actualmente Neupro®.

El mantenimiento de tasas de permeación suficientes con una fluctuación mínima durante una administración de varios días, por ejemplo, una administración durante al menos 3 días, 4 días o 7 días, es particularmente desafiante ya que el aumento de la carga de agente activo parece limitado, en particular en sistemas a base de disolventes. Además, el aumento de la concentración de agente activo en la matriz de TTS está limitado por la irritación de la piel provocada por las altas concentraciones de rotigotina.

Aunque los sistemas de fusión en caliente tal como se describen en el documento WO 2004/012721 aceptan una mayor carga de rotigotina y permiten una liberación de rotigotina durante hasta 7 días en un modelo de permeación de la piel *in vitro*, se produce una mayor fluctuación de la tasa de permeación de rotigotina a lo largo del período de administración, así como una disminución de la permeación de rotigotina después de varios días. La enseñanza también se limita a los sistemas de fusión en caliente, lo cual es una limitación significativa ya que los sistemas a base de disolventes proporcionan una alternativa técnicamente importante que permite condiciones de procesamiento más suaves para el agente activo y permite un recubrimiento más preciso de la capa que contiene el agente activo.

El documento WO 2014/079573 A1, que se publicó antes de la fecha de presentación internacional de la presente solicitud, pero después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de matriz autoadhesiva a base de disolvente que contiene rotigotina como principio activo. La polivinilpirrolidona puede usarse como estabilizador para evitar la cristalización de la dispersión sólida de la forma no cristalina de rotigotina.

El documento WO 2012/084969 A1 se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende una composición adhesiva que contiene rotigotina como principio activo, polímero(s) estirénico(s) y/o poliisobutileno(s) como componente adhesivo y una PVP reticulada y/o un copolímero de vinilpirrolidona (VP) y acetato de vinilo (VA) como potenciador de la permeación. Se mostró un flujo aumentado *in vitro* de rotigotina en comparación con los sistemas de referencia que no contenían PVP a lo largo de 48 horas.

Sigue existiendo la necesidad en la técnica de sistemas terapéuticos transdérmicos para la administración transdérmica de rotigotina que proporcionen una administración continua de cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina, en particular a lo largo de un período de varios días (por ejemplo, a lo largo de al menos 3 días, o 4 días, en particular a lo largo de 7 días) con un suministro constante de rotigotina a lo largo del período de administración deseado.

60 **Objetos y sumario de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que proporcione una administración continua de cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante de 1 a 7 días durante un período de administración a la piel del paciente de 1 a 7 días (por ejemplo, 7 días).

También es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que proporcione una fluctuación reducida de la tasa de permeación terapéuticamente eficaz de base de rotigotina durante un periodo de administración a la piel del paciente de 1 a 7 días (por ejemplo, 7 días).

5

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que sea tolerable por la piel.

10

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que cumpla con las necesidades de una aplicación conveniente en vista del tamaño y el grosor y puede prepararse fácilmente y de manera rentable.

15

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina, en el que se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 3 días mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración a la piel del paciente de 3 días.

20

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina, en el que se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 4 días mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración a la piel del paciente de 4 días.

25

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina, en el que se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 7 días mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración a la piel del paciente de 7 días.

30

Estos objetos y otros los cumple la presente invención que según un aspecto se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de base de rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas, que comprende

A) una capa de soporte, y

35

B) una capa bifásica que contiene rotigotina, teniendo la capa bifásica

a) una fase externa que tiene una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros, y

40

b) una fase interna que tiene una composición que comprende una base de rotigotina, en el que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende

i. base de rotigotina, y

45

ii. una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y

50

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79,

opcionalmente la mezcla de polímeros en la fase interna comprende además un polímero hidrófilo seleccionado de:

55

- copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,

- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,

- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,

60

- polietilenglicoles,

- polipropilenglicoles,

65

- polímeros acrílicos,

- celulosas modificadas,

en el que la mezcla de polímeros en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con la mezcla de polímeros en la fase interna,

y

- 5 C) opcionalmente una capa de contacto con la piel adicional.

Según un aspecto específico, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de base de rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas, que comprende

A) una capa de soporte, y

B) una capa bifásica secada que contiene rotigotina, teniendo la capa bifásica secada

a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende del 75% al 100% de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende una base de rotigotina, en el que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende

i. del 16% al 26% de base de rotigotina de dicha capa bifásica secada, y

ii. una mezcla de polímeros que comprende polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79,

en el que la mezcla de polímeros en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con la mezcla de polímeros en la fase interna,

en el que la capa bifásica secada tiene un peso por área de aproximadamente 100 g/m² a aproximadamente 200 g/m², y

C) opcionalmente una capa de contacto con la piel adicional.

Según un aspecto específico, la invención se refiere a una administración transdérmica de rotigotina que contiene de 2,0 mg/cm² a 4,0 mg/cm² de base de rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas, que comprende

A) una capa de soporte, y

B) una capa bifásica que contiene rotigotina, teniendo la capa bifásica

a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende del 75% al 100% de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende base de rotigotina, en la que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en la que la fase interna comprende

i. base de rotigotina, y

ii. una mezcla de polímeros que comprende polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79,

en la que la mezcla de polímeros en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con la mezcla de polímeros en la fase interna,

en la que la razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, es de 1:0,1 a 1:0,5,

en la que la capa bifásica tiene un peso por área de aproximadamente 100 g/m² a aproximadamente 200 g/m², y

C) una capa de contacto con la piel adicional.

Según un aspecto específico, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una base de

rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas, que comprende

A) una capa de soporte, y

5 B) una capa bifásica que contiene rotigotina, teniendo la capa bifásica

a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende del 75% al 100% de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión, y

10 b) una fase interna que tiene una composición que comprende base de rotigotina, en el que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende

i. del 10% al 30% de base de rotigotina de dicha capa bifásica, y

15 ii. una mezcla de polímeros que comprende polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79,

en el que la mezcla de polímeros en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha cantidad de base de rotigotina forme una disolución sólida con la mezcla de polímeros en la fase interna,

20 en el que la capa bifásica tiene un peso por área de aproximadamente 100 g/m² a aproximadamente 200 g/m², y

C) una capa de contacto con la piel adicional que contiene rotigotina que también está en forma de una capa bifásica que tiene

25 a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende del 75% al 100% de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión, y

30 b) una fase interna que tiene una composición que comprende base de rotigotina, en el que la la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende

i. desde el 1% hasta el 8% de base de rotigotina de dicha capa de contacto con la piel, y

35 ii. polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en el que dicha polivinilpirrolidona está presente en una cantidad suficiente para que dicha cantidad de base de rotigotina forme una disolución sólida con dicha polivinilpirrolidona,

en el que la capa de contacto con la piel tiene un peso por área de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 150 g/m².

40 Según determinadas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico según la invención es para su uso en un método de tratamiento, en particular para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, ansiedad, AHDS, fibromialgia, el síndrome de las piernas inquietas y para su uso en el tratamiento o la prevención de pérdida de neuronas dopaminérgicas o el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos, demencia o enfermedad de cuerpos de Lewy, en particular aplicando un sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana) sobre la piel de un paciente.

50 El sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante de 1 a 7 días mediante el sistema terapéutico transdérmico según la invención durante un periodo de administración a la piel del paciente de 1 a 7 días, preferiblemente durante 3 días durante un periodo de administración a la piel del paciente de 3 días, más preferiblemente durante 4 días durante un periodo de administración a la piel del paciente de 4 días, lo más preferido durante 7 días durante un periodo de administración a la piel del paciente de 7 días.

55 Según un aspecto, la invención se refiere al uso de una mezcla de polímeros de polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, en la fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina para proporcionar depósitos de disolución sólida dispersados de la mezcla de polímeros que incluye una base de rotigotina en una composición adhesiva sensible a la presión que comprende polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión para controlar la liberación de una base de rotigotina.

60 Según un aspecto específico, la invención se refiere a un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina según la invención, que comprende las etapas de:

65 (1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina que tiene una fase interna dispersada

en una fase externa,

(2) recubrir dicha mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina sobre una película en una cantidad para proporcionar una capa recubierta,

5

(3) secar dicha capa recubierta para proporcionar una capa secada con un peso de recubrimiento para proporcionar una capa bifásica secada que contiene rotigotina con el peso por área deseado,

10

(4) opcionalmente laminar dos o más de dichas capas secadas para proporcionar una capa bifásica secada que contiene rotigotina con el peso por área deseado,

(5) laminar dicha capa bifásica secada que contiene rotigotina en una capa de soporte,

15

(6) opcionalmente laminar dicha capa bifásica secada que contiene rotigotina en una capa de contacto con la piel adicional,

preferiblemente en el que para la producción de la capa bifásica y opcionalmente la capa de contacto con la piel adicional se usa una mezcla adhesiva sensible a la presión de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión en heptano o acetato de etilo.

20

Según determinadas realizaciones de la invención, la preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina comprende las etapas de:

25

(1) mezclar una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y

30

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, y opcionalmente un polímero hidrófilo adicional seleccionado de:

- copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,

35

- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,

- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,

- polietilenglicoles,

40

- polipropilenglicoles,

- polímeros acrílicos,

- celulosas modificadas,

45

con un disolvente para obtener una disolución,

(2) opcionalmente añadir tocoferol, palmitato de ascorbilo y una disolución acuosa de metabisulfito de sodio a la disolución de la etapa 1,

50

(3) añadir una base de rotigotina y una mezcla de una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros en un disolvente a dicha disolución para proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina.

55

Según determinadas realizaciones de la invención, la capa bifásica que contiene rotigotina se lamina en una capa de contacto con la piel adicional y se prepara la capa de contacto con la piel que comprende las etapas de:

60

(1) proporcionar una mezcla de recubrimiento adhesiva, preferiblemente una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina que tiene una fase interna dispersada en una fase externa y que comprende al menos un polímero hidrófilo en la fase interna,

(2) recubrir dicha mezcla de recubrimiento adhesiva sobre una película para proporcionar una capa de dicha mezcla de recubrimiento adhesiva,

65

(3) secar dicha capa recubierta para proporcionar una capa secada con un peso de recubrimiento para proporcionar dicha capa de contacto con la piel con el peso por área deseado,

(4) opcionalmente laminar dos o más de dichas capas secadas para proporcionar dicha capa de contacto con la piel con el peso por área deseado.

Dentro del significado de esta invención, el término “sistema terapéutico transdérmico” (o TTS) se refiere a un sistema mediante el cual el agente activo (rotigotina) se administra por vía sistémica y en particular se refiere a la unidad individual completa que se aplica a la piel de un paciente, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de base de rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas y opcionalmente una estructura de capas autoadhesivas libre de agente activo más grande adicional (adhesivo superpuesto) encima de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina. Durante el almacenamiento, un TTS de este tipo está ubicado normalmente sobre una capa protectora separable de la que se retira inmediatamente antes de la aplicación a la superficie de la piel del paciente. Un TTS protegido de esta manera puede almacenarse en un envase tipo blíster o una bolsa de sellado lateral.

Dentro del significado de esta invención, el término “activo”, “agente activo”, y similares, así como el término “rotigotina” se refiere a una base de rotigotina. Sin embargo, el término base de rotigotina significa que se usa una base de rotigotina en la fabricación del TTS, pero no excluye interacciones entre la base de rotigotina y otros componentes de la capa bifásica que contiene rotigotina, por ejemplo, polivinilpirrolidona. A menos que se indique lo contrario, las cantidades de rotigotina en la estructura de capas autoadhesivas se refieren a la cantidad de base de rotigotina incluida en el TTS durante la fabricación del TTS.

Dentro del significado de esta invención, el término “estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina” se refiere a la estructura que contiene agente activo que proporciona el área de liberación de rotigotina durante la administración. El adhesivo superpuesto aumenta el tamaño total del TTS, pero no aumenta el área de liberación. La estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina comprende una capa de soporte, una capa bifásica que contiene rotigotina y opcionalmente una capa de contacto con la piel adicional.

Dentro del significado de esta invención, el término “bifásico” se refiere a un sistema de dos áreas distinguibles, por ejemplo, visualmente distinguibles, una fase externa y una fase interna, en el que la fase interna está en forma de depósitos dispersados dentro de la fase externa. Tales depósitos son, por ejemplo, gotitas de disolución sólida. Los depósitos que son visualmente distinguibles pueden identificarse mediante el uso de un microscopio.

Dentro del significado de esta invención, el término “capa bifásica” se refiere a la capa bifásica final solidificada después de recubrir la mezcla de recubrimiento mediante, por ejemplo, secado de una mezcla de recubrimiento que contiene disolvente o enfriamiento de una mezcla de recubrimiento de fusión en caliente. Se prefieren mezclas de recubrimiento que contienen disolvente según la invención. La capa bifásica también puede fabricarse laminando dos o más capas (por ejemplo, capas secadas) de la misma composición para proporcionar el peso por área deseado.

Dentro del significado de esta invención, el término “capa bifásica secada” se refiere a una capa bifásica obtenida a partir de una mezcla de recubrimiento que contiene disolvente después de recubrir sobre una película y evaporar los disolventes (capa a base de disolvente) y debe distinguirse de una capa bifásica obtenida de una mezcla de recubrimiento de fusión en caliente (capa a base de componente de fusión en caliente).

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

Dentro del significado de esta invención, el término “mezcla de polímeros” incluye mezclas de polímeros que comprenden el/los mismo(s) monómero(s), pero que proporcionan diferentes calidades. Los polímeros de diferentes calidades son polímeros que son distinguibles por diferentes propiedades (por ejemplo, la viscosidad) y están habitualmente disponibles comercialmente bajo diferentes marcas comerciales. Por ejemplo, los productos disponibles comercialmente Kollidon® 90 y Kollidon® 30 proporcionan calidades individuales de polivinilpirrolidona, un polímero del monómero vinilpirrolidona; los productos disponibles comercialmente Dow Corning® BIO-PSA 7-4201 y BIO-PSA 7-4301 proporcionan calidades individuales de polisiloxano adhesivo sensible a la presión.

Dentro del significado de esta invención, el término “disolución sólida” se refiere a una mezcla de agente activo (base de rotigotina) y la mezcla de polímeros para proporcionar una fase homogénea individual en forma de disolución en estado sólido.

Dentro del significado de esta invención, el término “composición adhesiva sensible a la presión” se refiere a una composición que en particular se adhiere con la presión de los dedos, es permanentemente pegajosa, ejerce una gran fuerza de sujeción y debe poder retirarse de superficies lisas sin dejar ningún residuo. Las propiedades adhesivas sensibles a la presión de la composición adhesiva sensible a la presión se basan en agentes de pegajosidad adecuados, o en un polímero o una mezcla de polímeros que es un/son polímero(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión, o en ambos. Los polímeros adhesivos sensibles a la presión están disponibles en forma sólida o en una mezcla con un disolvente adecuado (por ejemplo, heptanos o acetato de etilo). Según una determinada realización, el polímero o la mezcla de polímeros es un/son polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a

la presión. Los ejemplos de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión útiles que están disponibles comercialmente incluyen la serie convencional BIO-PSA (series 7-4400, 7-4500 y 7-4600), la serie BIO-PSA compatible con aminas (con los centros activos ocupados) (series 7-4100, 7-4200 y 7-4300), la serie de adhesivos Soft Skin (7-9800), y los adhesivos de fusión en caliente BIO-PSA fabricados por Dow Corning. Los polisiloxanos sensibles a la presión preferidos son polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión solvatados con heptano y acetato de etilo incluyendo BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4301, BIO-PSA 7-4202 y BIO-PSA 7-4302.

Dentro del significado de esta invención, el término “mezcla adhesiva sensible a la presión” se refiere a un polímero adhesivo sensible a la presión o polímeros adhesivos sensibles a la presión al menos en mezcla con un disolvente (por ejemplo, heptanos o acetato de etilo).

Dentro del significado de esta invención, el término “polivinilpirrolidona” se refiere a polivinilpirrolidona que es más del 10% soluble 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. Los 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. Las diferentes calidades de Kollidon® se definen en cuanto al valor de K que refleja el peso molecular promedio de las calidades de polivinilpirrolidona. Kollidon® 12 PF se caracteriza por un intervalo de valores de K de 10,2 a 13,8, correspondiente a un valor nominal de K de 12. Kollidon® 17 PF se caracteriza por un intervalo de valores de K de 15,3 a 18,4, correspondiente a un valor nominal de K de 17. Kollidon® 25 se caracteriza por un intervalo de valores de K de 22,5 a 27,0, correspondiente a un valor nominal de K de 25. Kollidon® 30 se caracteriza por un intervalo de valores de K de 27,0 a 32,4, correspondiente a un valor nominal de K de 30. Kollidon® 90 F se caracteriza por un intervalo de valores de K de 81,0 a 97,2, correspondiente a un valor nominal de K de 90. Las calidades preferidas de Kollidon® son Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F.

Dentro del significado de esta invención, el término “valor de K” se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de la polivinilpirrolidona en agua según las monografías para “Povidona” de la Farmacopea Europea (Farm. Eur.) y de la USP.

Dentro del significado de esta invención, el término “capa de contacto con la piel” se refiere a la parte del TTS que es una capa adicional (además de la capa bifásica que contiene rotigotina) y está en contacto directo con la piel del paciente durante la administración. Los tamaños de una capa de contacto con la piel adicional y la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina tienen la misma extensión y se corresponden con el área de liberación.

Dentro del significado de esta invención, el término “estructura de capas adhesivas libre de agente activo más grande adicional” (adhesivo superpuesto) se refiere a una estructura de capas autoadhesivas que está libre de agente activo y es más grande en cuanto a área que la estructura que contiene agente activo y que proporciona un área adicional que se adhiere a la piel, pero no el área de liberación del agente activo, y potenciando de ese modo las propiedades adhesivas totales del TTS.

Dentro del significado de esta invención, el término “peso por área” se refiere al peso seco de una capa individual o la suma de capas individuales, excepto la capa de soporte y el revestimiento de liberación, y se proporciona en g/m². El peso por área puede ser el peso de recubrimiento de una capa, o la suma de los pesos de recubrimiento de las capas individuales. Las cantidades de agente activo o polímero en una capa proporcionadas en mg/cm² o % se refieren a o se basan en el peso por área de la capa.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro “permeación de rotigotina” se proporciona en µg/cm² y se refiere a la cantidad de rotigotina permeada en un determinado tiempo transcurrido dentro del periodo de tiempo total de permeación tal como se mide en una prueba de permeación de rotigotina *in vitro* realizada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado usando una membrana de 51 µm de grosor que consiste en un copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) con el 9% de acetato de vinilo (membrana CoTran™, 3M) y el aparato de pala sobre disco descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Se usó tampón fosfato de pH 4,5 como medio aceptor (900 ml; 32°C; 50 rpm). Se determinó la tasa de permeación de rotigotina en el medio aceptor en intervalos regulares usando un método validado de HPLC o fotométrico con UV, se prefiere la determinación mediante HPLC. El tiempo entre el muestreo y la determinación de la rotigotina permeada en la muestra no debe superar las 24 horas y es preferiblemente de menos de 1 hora. El valor es un valor medio de al menos 3 experimentos.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro “tasa de permeación de rotigotina” se proporciona en µg/cm²/h y se calcula a partir de la permeación de rotigotina de un determinado intervalo de muestras, por ejemplo, desde la hora 8 hasta la hora 12, tal como se mide a través de una membrana de EVA en µg/cm² dividido entre las horas de dicho intervalo de muestras, por ejemplo, 4 horas.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro “permeación de rotigotina en la piel” se proporciona en

$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y se refiere a la cantidad de rotigotina permeada en un determinado tiempo transcurrido dentro del periodo de tiempo total de permeación tal como se mide en una prueba de permeación de rotigotina en la piel *in vitro* realizada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado usando piel humana dermatomizada de aproximadamente 300 μm de grosor en una configuración de celda de flujo. Se usó una solución salina tamponada con fosfato (PBS) de pH 6,2 como medio aceptor (32°C). Se determinó la tasa de permeación de rotigotina en la piel en medio aceptor en intervalos regulares usando un método validado de HPLC o fotométrico con UV, se prefiere la determinación mediante HPLC. El tiempo entre el muestreo y la determinación de la rotigotina permeada en la muestra no debe exceder las 24 horas y es preferiblemente de menos de 1 hora. El valor es un valor medio de al menos 3 experimentos.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro "tasa de permeación de rotigotina en la piel" se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y se calcula a partir de la permeación de rotigotina de un determinado intervalo de muestras, por ejemplo, desde la hora 9 a la hora 12, tal como se mide *in vitro* a través de piel humana en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dividido entre las horas de dicho intervalo de muestras, por ejemplo 3 horas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa la tasa de permeación de rotigotina del ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2.

La figura 2 representa la tasa de permeación de rotigotina del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1.

La figura 3 representa la permeación de rotigotina del ejemplo 1.

La figura 4 representa la permeación de rotigotina de los ejemplos 2a y 2b.

La figura 5 representa la tasa de permeación de rotigotina en la piel de los ejemplos 5, 6 y 7.

Descripción detallada

Estructura del TTS

Según una determinada realización de la invención, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de base de rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas, que comprende

A) una capa de soporte, y

B) una capa bifásica que contiene rotigotina, teniendo la capa bifásica

a) una fase externa que tiene una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende una base de rotigotina, en el que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende

i. base de rotigotina, y

ii. una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79,

opcionalmente la mezcla de polímeros en la fase interna comprende además un polímero hidrófilo seleccionado de:

- copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,

- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,

- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,

- polietilenglicoles,

- polipropilenglicoles,

- polímeros acrílicos,
- celulosas modificadas,

5

en el que la mezcla de polímeros en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con la mezcla de polímeros en la fase interna,

y

10

C) opcionalmente una capa de contacto con la piel adicional.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que la mezcla de polímeros en la fase interna que comprende al menos dos polímeros hidrófilos de al menos dos de los grupos de polímeros descritos en el párrafo anterior controla la tasa de permeación de rotigotina durante un periodo de administración a la piel del paciente de 1 a 7 días, en particular de 7 días.

15

Según determinadas realizaciones de la invención, el TTS puede comprender, además de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina unida al mismo, una estructura de capas autoadhesivas libre de agente activo más grande, por ejemplo, un adhesivo superpuesto, para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico total. Dicha estructura de capas autoadhesivas libre de agente activo comprende también una capa de soporte. En determinadas realizaciones, esta capa adicional es de color beis. El área de dicha segunda estructura de capas autoadhesivas libre de agente activo aumenta el tamaño total del TTS, pero no aumenta el área de liberación. Las composiciones adhesivas sensibles a la presión de las estructuras de capas autoadhesivas que contienen agente activo y libres de agente activo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, la composición adhesiva sensible a la presión libre de agente activo puede comprender un polímero adhesivo sensible a la presión o una mezcla de polímeros seleccionados del grupo de poliacrilatos o polisiloxanos.

20

25

Un TTS según la invención está ubicado normalmente sobre una capa protectora separable (revestimiento de liberación) de la que se retira inmediatamente antes de la aplicación a la superficie de la piel del paciente. Un TTS protegido de esta manera puede almacenarse en un envase tipo blíster o una bolsa de sellado lateral.

30

Estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina

35

Según la invención, la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina comprende una capa de soporte, una capa bifásica que contiene rotigotina y opcionalmente una capa de contacto con la piel adicional.

La estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina puede contener una cantidad terapéuticamente eficaz de base de rotigotina desde 0,1 mg/cm² hasta 10,0 mg/cm², en particular desde 0,1 mg/cm² hasta 5,0 mg/cm², o desde 0,3 mg/cm² hasta 3,0 mg/cm². Según determinadas realizaciones, el TTS contiene desde 0,3 mg/cm² hasta 1,0 mg/cm² (para 1 día), o desde 1,0 mg/cm² hasta 1,5 mg/cm² (para 3 días o 4 días), o desde 1,5 mg/cm² hasta 5,0 mg/cm² (para 7 días), o desde 2,0 mg/cm² hasta 4,0 mg/cm² (para 7 días), o desde 2,0 mg/cm² hasta 3,0 mg/cm² (para 7 días) de base de rotigotina en la estructura de capas autoadhesivas.

40

45

Se halló que la cantidad de base de rotigotina que se requiere para la administración continua de cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina preferiblemente durante al menos 3 días y hasta al menos 7 días mediante el sistema terapéutico transdérmico de la invención era menor que la esperada y calculada para el respectivo número de sistemas terapéuticos transdérmicos de un único día conocidos de la técnica anterior. Por ejemplo, el producto comercial Neupro® contiene 0,45 mg/cm² para un periodo de aplicación de 24 horas para proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 1 día, es decir, el sistema terapéutico transdérmico de un único día conocido de la técnica anterior contiene 0,45 mg/cm²/día. Según una determinada realización, el TTS de la invención contiene desde aproximadamente 0,3 mg/cm²/día hasta aproximadamente 0,4 mg/cm²/día de base de rotigotina en la estructura de capas autoadhesivas y es adecuado para una administración continua de cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 7 días durante un periodo de administración a la piel del paciente de 7 días.

50

55

El tamaño de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina que proporciona el área de liberación oscila entre 1 cm² y 60 cm², y puede ser de aproximadamente 5 cm², aproximadamente 10 cm², aproximadamente 20 cm², aproximadamente 30 cm², aproximadamente 40 cm² o aproximadamente 50 cm². La cantidad de rotigotina proporcionada por el TTS por hora (mg/h) es proporcional al tamaño del área de liberación de un TTS y puede usarse para distinguir el TTS mediante la concentración de dosificación.

60

Si la estructura de capas autoadhesivas según la invención comprende una capa de contacto con la piel adicional que contiene rotigotina, la base de rotigotina está presente en la capa de contacto con la piel en una cantidad más pequeña que en dicha capa bifásica basándose en el peso por área de cada capa.

65

La rotigotina existe en dos estados polimórficos diferentes, forma polimórfica I y forma polimórfica II, que pueden diferenciarse por su punto de fusión, espectroscopia de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR) o espectroscopia de Raman, así como calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X de polvo (XRD). Las diferentes características fisicoquímicas de las dos formas polimórficas de rotigotina se describen, por ejemplo, en el documento WO 2009/068520. Para el TTS según la invención, se prefiere la forma polimórfica II.

Capa bifásica

La capa bifásica contiene una fase externa y una interna.

La capa bifásica que contiene rotigotina puede recubrirse en cualquier peso por área, pero se recubre preferiblemente en un peso por área de aproximadamente 30 g/m² a aproximadamente 400 g/m², o de aproximadamente 30 g/m² a aproximadamente 200 g/m², o de aproximadamente 100 g/m² a aproximadamente 200 g/m².

La capa bifásica que contiene rotigotina contiene una base de rotigotina en una cantidad del 1% al 30%, del 10% al 26%, o del 16% al 30%, o del 16% al 26% de la capa bifásica.

Según una determinada realización, la capa bifásica tiene un peso por área de aproximadamente 100 g/m² a aproximadamente 200 g/m² y una base de rotigotina está presente en una cantidad del 16% al 26% de la capa bifásica.

Según una determinada realización, la capa bifásica es una capa bifásica secada. La capa bifásica secada se obtiene a partir de una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene disolvente después de recubrir sobre una película y evaporar los disolventes. La capa obtenida (capa a base de disolvente) debe distinguirse de una capa bifásica obtenida a partir de una mezcla de recubrimiento de fusión en caliente (capa a base de componente de fusión en caliente). Una capa bifásica obtenida a partir de una mezcla de recubrimiento de fusión en caliente se caracteriza por diferentes propiedades fisicoquímicas.

Según una determinada realización de la invención, la capa bifásica que contiene rotigotina está en contacto directo con la piel.

Según otra determinada realización de la invención, la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina comprende una capa de contacto con la piel adicional que también está en forma de una capa bifásica y puede fabricarse conteniendo la base de rotigotina, preferiblemente en una cantidad del 1% al 15%, más preferiblemente de menos del 9%, o desde el 1% hasta el 8%, de la capa de contacto con la piel. La capa de contacto con la piel adicional que contiene rotigotina puede recubrirse en cualquier peso por área, pero se recubre preferiblemente en un peso por área de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 150 g/m².

La capa bifásica del TTS según la invención puede comprender además uno o más antioxidantes. Antioxidantes adecuados son metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres de los mismos, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o galato de propilo, preferiblemente metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo y tocoferol. Los antioxidantes pueden estar convenientemente presentes en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,5% de la capa bifásica que contiene rotigotina.

La capa bifásica según la invención puede comprender adicionalmente, además de los componentes mencionados anteriormente, otros diversos excipientes o aditivos, por ejemplo, del grupo de solubilizantes, cargas, agentes de pegajosidad, sustancias que influyen en las propiedades de barrera del estrato córneo en el sentido de aumentar la permeabilidad del agente activo, reguladores del pH y conservantes. Los potenciadores de permeación adecuados pueden seleccionarse del grupo de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos, glicerol o sus ésteres de ácidos grasos, N-metilpirrolidona, terpenos tales como limoneno, [alfa]-pineno, [alfa]-terpineol, carvona, carveol, óxido de limoneno, óxido de pineno, 1,8-eucaliptol y lo más preferiblemente palmitato de ascorbilo. En una realización preferida, el TTS según la invención no contiene un potenciador de la penetración.

Fase externa

Según la invención, la fase externa de la capa bifásica que contiene rotigotina es una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros. El polímero o la mezcla de polímeros en la fase externa puede ser un polímero hidrófobo o polímeros hidrófobos.

En una determinada realización de la invención, la composición de dicha fase externa es una composición adhesiva sensible a la presión.

En determinadas otras realizaciones de la invención, el polímero o la mezcla de polímeros en la fase externa es

un/son polímero(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión.

Los polímeros adhesivos sensibles a la presión que son adecuados para un recubrimiento de fusión en caliente presentan una viscosidad dinámica de no más de 60 Pa·s, no más de 80 Pa·s, no más de 100 Pa·s, no más de 120 Pa·s o como máximo 150 Pa·s a una temperatura de 160°C. Dependiendo de la viscosidad dinámica del/de los polímero(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión a 160°C, la adición de un ablandador, tal como ceras, aceites de silicona, glicerina, condensados de glicerina con ácidos grasos o polioles, o laurilacetato, o, en particular, glicerolmonolaurato, laurilacetato, ceras de fórmula R-C(O)-OR', ceras de alquilmethylsiloxano, ceras de poliéter siloxadas, ceras orgánicas o glicerina, puede requerirse para ajustar la viscosidad del/de los polímero(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión de una manera adecuada durante los procedimientos de fabricación de fusión en caliente.

Los polímeros adhesivos sensibles a la presión que son adecuados para mezclas de recubrimiento que contienen disolvente presentan una viscosidad dinámica de por encima de 150 Pa·s a una temperatura de 160°C y, por tanto, requieren la adición de un ablandador para que sean adecuados para un procedimiento de fabricación de fusión en caliente.

Según una determinada realización de la invención, la composición adhesiva sensible a la presión no contiene un ablandador, que después de la adición a una composición adhesiva sensible a la presión reduzca la viscosidad de dicha composición adhesiva sensible a la presión a no más de 60 Pa·s, no más de 80 Pa·s, no más de 100 Pa·s, no más de 120 Pa·s o como máximo 150 Pa·s a una temperatura de 160°C.

Según una determinada realización de la invención, la fase externa no contiene una composición adhesiva sensible a la presión que tenga una viscosidad dinámica de no más de 60 Pa·s, no más de 80 Pa·s, no más de 100 Pa·s, no más de 120 Pa·s o como máximo 150 Pa·s a una temperatura de 160°C.

En determinadas realizaciones de la invención, el polímero o la mezcla de polímeros en la fase externa es un/son polímero(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión seleccionado(s) del grupo de polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, copolímeros de estireno y butadieno, copolímeros de estireno e isopreno, preferiblemente seleccionado(s) del grupo de polisiloxanos o poliisobutilenos.

En una determinada realización preferida de la invención, el polímero o la mezcla de polímeros en la fase externa es un/son polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión. Los polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión proporcionan una pegajosidad adecuada para una unión rápida a diversos tipos de piel, incluyendo la piel húmeda, cualidades adhesivas y cohesivas adecuadas, adhesión duradera a la piel de hasta 7 días, un alto grado de flexibilidad, permeabilidad a la humedad, y compatibilidad con muchos sustratos activos y de película. Es posible proporcionarles suficiente resistencia a las aminas y, por tanto, una estabilidad potenciada en presencia de aminas. Tales polímeros adhesivos sensibles a la presión se basan en un concepto de resina en polímero en el que, mediante la reacción de condensación de polidimetilsiloxano bloqueado en el extremo con silanol con una resina de sílice, se prepara un polisiloxano en el que la funcionalidad silanol residual se ocupa adicionalmente con grupos trimetilsiloxilo para la estabilidad de la amina. El contenido de dimeticonol contribuye al componente viscoso del comportamiento viscoelástico e impacta en las propiedades de humectación y la capacidad de extensión del adhesivo. La resina actúa como agente de pegajosidad y de refuerzo, y participa en el componente elástico. El equilibrio correcto entre el dimeticonol y la resina proporciona las propiedades adhesivas correctas.

La fuerza adhesiva de los polisiloxanos sensibles a la presión puede ser suficiente para el contacto deseado con la piel. En determinadas realizaciones de la invención, se incorpora en la formulación un plastificante o un agente de pegajosidad para mejorar las características adhesivas de la capa bifásica. Puede ser ventajoso en un caso individual mejorar la pegajosidad añadiendo pequeñas cantidades de agentes de pegajosidad.

Los polímeros adhesivos sensibles a la presión preferidos se suministran y usan en disolventes como heptano, acetato de etilo u otros líquidos de silicona volátiles. Para la presente invención, se prefieren mezclas adhesivas sensibles a la presión de polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión en heptano o acetato de etilo. El contenido de sólidos es habitualmente de entre el 60 y el 80%.

Las mezclas adhesivas sensibles a la presión preferidas de polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión en heptano según la invención se caracterizan por una viscosidad de disolución at 25°C y un contenido de sólidos del 60% en heptano de más de 150 mPa s, o desde aproximadamente 200 mPa s hasta aproximadamente 700 mPa s, en particular desde aproximadamente 350 mPa s hasta aproximadamente 600 mPa s, más preferida desde aproximadamente 480 mPa s hasta aproximadamente 550 mPa s, o la más preferida de aproximadamente 500 mPa s o alternativamente desde aproximadamente 400 mPa s hasta aproximadamente 480 mPa s, o la más preferida de aproximadamente 450 mPa s. Estas también pueden caracterizarse por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de menos de aproximadamente 1×10^9 Poise o desde aproximadamente 1×10^5 hasta aproximadamente 9×10^8 Poise, o más preferida desde aproximadamente 1×10^5 hasta aproximadamente 1×10^7 Poise, o la más preferida aproximadamente 5×10^6 Poise o alternativamente

más preferida desde aproximadamente 2×10^7 hasta aproximadamente 9×10^8 Poise, o la más preferida aproximadamente 1×10^8 Poise.

5 Las mezclas adhesivas sensibles a la presión preferidas de polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión en acetato de etilo según la invención se caracterizan por una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos del 60% en acetato de etilo de más de 350 mPa s, o desde aproximadamente 400 mPa s hasta aproximadamente 1500 mPa s, en particular desde aproximadamente 600 mPa s hasta aproximadamente 1300 mPa s, más preferida desde aproximadamente 1100 mPa s hasta aproximadamente 1300 mPa s, o la más preferida de aproximadamente 1200 mPa s o alternativamente desde aproximadamente 700 mPa s hasta 10 aproximadamente 900 mPa s, o la más preferida de aproximadamente 800 mPa s. Estas también pueden caracterizarse por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de menos de aproximadamente 1×10^9 Poise o desde aproximadamente 1×10^5 hasta aproximadamente 9×10^8 Poise, o más preferida desde aproximadamente 1×10^5 hasta aproximadamente 1×10^7 Poise, o la más preferida aproximadamente 5×10^6 Poise o alternativamente 15 más preferida desde aproximadamente 2×10^7 hasta aproximadamente 9×10^8 Poise, o la más preferida aproximadamente 1×10^8 Poise.

Según una determinada realización, se prefiere una mezcla adhesiva sensible a la presión de un polisiloxano adhesivo sensible a la presión en heptano caracterizado por una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en heptano de 500 mPa s y un polisiloxano adhesivo sensible a la 20 presión en heptano caracterizado por una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en heptano de 450 mPa s.

Según otra determinada realización, se prefiere una mezcla adhesiva sensible a la presión de un polisiloxano adhesivo sensible a la presión en acetato de etilo caracterizado por una viscosidad de disolución a 25°C y un 25 contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en acetato de etilo de 1200 mPa s y un polisiloxano adhesivo sensible a la presión en acetato de etilo caracterizado por una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en acetato de etilo de 800 mPa s.

30 Los polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión adecuados pueden obtenerse de Dow Corning®, adhesivos de silicona convencionales BIO-PSA. Las mezclas adhesivas sensibles a la presión preferidas de polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión en heptano son los adhesivos de silicona BIO-PSA 7-4301 y BIO-PSA 7-4201, y en acetato de etilo los adhesivos de silicona BIO-PSA 7-4302 y BIO-PSA 7-4202. Según determinadas realizaciones de la invención, se prefiere una mezcla de BIO-PSA 7-4301 y BIO-PSA 7-4201 y según determinadas otras realizaciones, se prefiere una mezcla de BIO-PSA 7-4302 y BIO-PSA 7-4202. Según 35 determinadas realizaciones, las mezclas preferidas proporcionan una razón 50:50, según determinadas otras realizaciones, las mezclas proporcionan una razón 60:40 ó 70:30. Una mayor cantidad de BIO-PSA 7-4301 o BIO-PSA 7-4302, respectivamente, se prefiere para una capa bifásica que proporciona la capa de contacto con la piel. Según una determinada realización de la invención, el TTS comprende una mezcla de BIO-PSA 7-4301 y BIO-PSA 7-4201 en una razón de 30:70 en la fase externa de la capa bifásica que contiene rotigotina y una 40 mezcla de BIO-PSA 7-4301 y BIO-PSA 7-4201 en una razón de 70:30 en la fase externa de la capa de contacto con la piel adicional que contiene rotigotina.

BIO-PSA 7-4301 tiene una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en heptano de 500 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de 5×10^6 Poise. BIO-PSA 7-4201 45 tiene una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en heptano de 450 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de 1×10^8 Poise. BIO-PSA 7-4302 tiene una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en acetato de etilo de 1200 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30°C de 5×10^6 Poise. BIO-PSA 7-4202 tiene una viscosidad de disolución a 25°C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60% en heptano de 800 mPa s y una viscosidad 50 compleja a 0,01 rad/s a 30°C de 1×10^8 Poise.

Fase interna

55 Para proporcionar la tasa de permeación deseada de base de rotigotina, una mezcla de polímeros está presente en la fase interna que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y
- 60 - polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79.

Según una determinada realización de la invención, la mezcla de polímeros en la fase interna comprende además un polímero hidrófilo seleccionado de:

- 65 - copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,

- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,
- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,

- 5 - polietilenglicoles,
- polipropilenglicoles,
- polímeros acrílicos,
- 10 - celulosas modificadas.

Según una determinada realización de la invención, los al menos dos polímeros hidrófilos se seleccionan de al menos dos de los grupos de polímeros:

- 15 - polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y
- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79.

20 Según una determinada realización de la invención, la mezcla de polímeros en la fase interna comprende además un polímero hidrófilo seleccionado de:

- copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,
- 25 - copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,
- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,
- polietilenglicoles,
- 30 - polipropilenglicoles,
- copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo,
- 35 - copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo,
- hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinatos de hidroxipropilmetilcelulosa.

40 Según una determinada realización de la invención, la mezcla de polímeros en la fase interna comprende dos polímeros hidrófilos en una razón de 1:1 a aproximadamente 1:10, o de 1:1 a aproximadamente 1:4, o de 1:1 a aproximadamente 1:2.

45 Según una determinada realización, la mezcla de polímeros en la fase interna comprende la polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200 en la misma o cantidad en una cantidad más pequeña que el al menos un polímero hidrófilo adicional.

50 Según una determinada realización de la invención, la capa bifásica que contiene rotigotina contiene la polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 5 mg/cm², preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 1,5 mg/cm², más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 0,7 mg/cm², o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, más preferiblemente de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 5% de la capa bifásica.

55 Según una determinada realización específica de la invención, la mezcla de polímeros en la fase interna comprende polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de 90 y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de 30. La razón de polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, puede ser de 4:1 a 1:4, o de 2:1 a 1:2, o de 1:1 a 1:2.

60 Según una determinada realización de la invención, la capa bifásica que contiene rotigotina contiene polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 5 mg/cm², preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 1,5 mg/cm², más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 1,0 mg/cm², o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 7% de la

capa bifásica.

5 Según una determinada realización de la invención, la capa bifásica que contiene rotigotina contiene polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 0,7 mg/cm² y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 1,0 mg/cm².

10 Según una determinada realización de la invención, la razón de base de rotigotina con respecto a la mezcla de polímeros en la fase interna es de 1:0,2 a 1:1, preferiblemente de 1:0,2 a 1:0,8, o más preferiblemente de 1:0,4 a 1:0,6.

15 Según una determinada realización, la razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, es de 1:0,1 a 1:0,5, preferiblemente de 1:0,1 a 1:0,3. La razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, puede ser de 1:0,1 a 1:0,5, preferiblemente de 1:0,2 a 1:0,4.

20 Según una determinada realización, la razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200 y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, es de aproximadamente 1:0,2:0,3.

25 La polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, puede ser una polivinilpirrolidona que tiene un intervalo de valores de K de 25 a 35, o un valor nominal de K de 30, o un valor de K de menos de 25, o un valor nominal de K de 17, o un valor nominal de K de 12. La polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, puede ser una polivinilpirrolidona que tiene un intervalo de valores de K de 85 a 95, o un valor nominal de K de 90.

30 Según una determinada realización, la mezcla de polímeros en la fase interna comprende polivinilpirrolidona que tiene un valor nominal de K de 90 y polivinilpirrolidona que tiene un valor nominal de K de 30, preferiblemente en una razón de 1:1,4, o 1:1,5.

Capa de contacto con la piel

35 El TTS según la invención puede comprender una capa de contacto con la piel adicional que es una capa adhesiva.

40 Según una determinada realización, la capa de contacto con la piel adicional tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende polímeros sensibles a la presión seleccionados de polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, un copolímero de estireno y butadieno, un copolímero de estireno e isopreno, o una mezcla de los mismos. Se prefiere una composición adhesiva sensible a la presión que comprende polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión según una determinada realización de la invención.

45 La capa de contacto con la piel adicional puede fabricarse libre de agente activo o conteniendo agente activo. Para una capa de contacto con la piel libre de agente activo, se prefiere un peso por área de aproximadamente 5 g/m² a aproximadamente 60 g/m².

Según una determinada realización, la capa de contacto con la piel adicional se fabrica conteniendo base de rotigotina y preferiblemente tiene un peso por área de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 150 g/m².

50 Según una determinada realización, una base de rotigotina está presente en la capa de contacto con la piel adicional en una cantidad más pequeña que en la capa bifásica que contiene rotigotina. Puede estar presente una base de rotigotina en la capa de contacto con la piel adicional en una cantidad del 1% al 15%, o de menos del 9%, o desde el 1% hasta el 8%, de dicha capa de contacto con la piel. Preferiblemente, la capa de contacto con la piel adicional comprende del 1% al 8% de rotigotina y tiene un peso por área de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 150 g/m². Un contenido reducido de agente activo (por ejemplo, una cantidad de menos del 9% de base de rotigotina) en la capa de contacto con la piel es en particular ventajoso con respecto a una tolerabilidad de la piel suficiente y una pegajosidad suficiente.

60 Según una determinada realización de la invención, la capa de contacto con la piel adicional comprende en la fase interna polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200. La razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en la capa de contacto con la piel puede ser de desde aproximadamente 1:0,2 hasta aproximadamente 1:1, preferiblemente desde aproximadamente 1:0,3 hasta aproximadamente 1:0,5.

65 Según una determinada realización de la invención, la razón de base de rotigotina con respecto a la mezcla de polímeros en la capa bifásica es de 1:0,4 a 1:0,6 y la razón de base de rotigotina con respecto a

polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en la capa de contacto con la piel es de 1:0,2 a 1:0,5.

Según una determinada realización, la capa de contacto con la piel adicional difiere de la capa bifásica que contiene rotigotina, pero también está en la forma de la capa bifásica que contiene rotigotina,

teniendo la capa bifásica

a) una fase externa que tiene una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende base de rotigotina, en la que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en la que la fase interna comprende

i. base de rotigotina, y

ii. al menos un polímero hidrófilo,

en la que el al menos un polímero hidrófilo en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con el al menos un polímero hidrófilo,

opcionalmente en la que el al menos un polímero hidrófilo es una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos.

Según una determinada realización de la invención, la capa de contacto con la piel adicional también está en la forma de la capa bifásica que contiene rotigotina y comprende en la fase interna polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200. La razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en la capa de contacto con la piel puede ser de desde aproximadamente 1:0,2 hasta aproximadamente 1:1, preferiblemente desde aproximadamente 1:0,3 hasta aproximadamente 1:0,5.

Según una determinada realización específica, la capa de contacto con la piel adicional que contiene rotigotina también está en la forma de una capa bifásica que tiene

a) una fase externa que tiene una composición adhesiva sensible a la presión que comprende del 75% al 100% de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende base de rotigotina, en la que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en la que la fase interna comprende

i. desde el 1% hasta el 8% de base de rotigotina de dicha capa de contacto con la piel, y

ii. polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, en la que dicha polivinilpirrolidona está presente en una cantidad suficiente para que dicha cantidad de base de rotigotina forme una disolución sólida con dicha polivinilpirrolidona,

en la que la capa de contacto con la piel tiene un peso por área de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 150 g/m².

Característica de liberación

Según la invención, el TTS se caracteriza además por la tasa de permeación de rotigotina determinada mediante experimentos *in vitro* llevados a cabo con una prueba de permeación de rotigotina *in vitro*. Se evaluó la permeación de rotigotina mediante una prueba de permeación de membrana realizada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado usando una membrana de 51 µm de grosor que consiste en un copolímero de etilenoacetato de vinilo (EVA) con el 9% de acetato de vinilo (membrana CoTran™, 3M) y el aparato de pala sobre disco descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Se usó tampón fosfato de pH 4,5 como medio aceptor (900 ml; 32°C; 50 rpm).

Se punzonaron formulaciones de ejemplo con un área de 10 cm² a partir de los laminados. Se determinaron las tasas de permeación de rotigotina en el medio aceptor en intervalos regulares usando un método validado de HPLC o fotométrico con UV.

Según determinadas realizaciones, el TTS proporciona una tasa de permeación de base de rotigotina tal como se mide a través de una membrana de EVA en un intervalo de tiempo de 4 horas desde la hora 8 hasta la hora 12 que es terapéuticamente eficaz, preferiblemente de al menos 10,5 µg/cm²/h a aproximadamente 15 µg/cm²/h,

más preferiblemente de al menos 11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

Según determinadas realizaciones, el TTS proporciona una tasa de permeación de base de rotigotina tal como se mide a través de una membrana de EVA en 4 horas, o intervalos de tiempo de 6 horas desde las 24 horas hasta las 168 horas, que es constante dentro del 20% de los puntos, preferiblemente dentro del 15% de los puntos, más preferiblemente dentro del 10% de los puntos desde las 24 horas hasta las 168 horas.

Según un aspecto específico de la invención, el TTS para la administración transdérmica de rotigotina proporciona una tasa de permeación de base de rotigotina

(a) de al menos 11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ a aproximadamente 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ tal como se mide a través de una membrana de EVA en un intervalo de tiempo de 4 horas desde la hora 8 hasta la hora 12, y

(b) que es constante dentro del 20% de los puntos desde las 24 horas hasta las 168 horas cuando se mide a través de una membrana de EVA en intervalos de tiempo de 4 horas desde las 24 horas hasta las 168 horas.

Según la invención, la permeación de rotigotina en la piel se evaluó mediante una prueba de permeación de membrana realizada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado usando piel humana dermatomizada de aproximadamente 300 μm de grosor en una configuración de celda de flujo. Se usó una solución salina tamponada con fosfato (PBS) de pH 6,2 como medio aceptor (32°C).

Método de tratamiento / uso médico

Según un aspecto, el sistema terapéutico transdérmico según la invención y tal como se describió anteriormente con detalle es para su uso en un método de tratamiento, en particular para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, ansiedad, AHDS, fibromialgia, el síndrome de las piernas inquietas y para su uso en el tratamiento o la prevención de pérdida de neuronas dopaminérgicas o el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos, demencia o enfermedad de cuerpos de Lewy.

El método comprende en particular la aplicación del TTS durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana) sobre la piel de un paciente humano. Según otros métodos según la invención, el TTS puede aplicarse durante al menos 24 horas (1 día), o aproximadamente 72 horas (3 días), o aproximadamente 96 horas (4 días) sobre la piel de un paciente humano. Se prefiere una aplicación de 168 horas (7 días).

El TTS según la invención es en particular para su uso en un método de tratamiento aplicando un sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas (correspondientes a 7 días o una semana) sobre la piel de un paciente humano. Según otros aspectos de la invención, el TTS es para su uso en un método de tratamiento aplicando un sistema terapéutico transdérmico durante al menos 24 horas (1 día), o aproximadamente 72 horas (3 días), o aproximadamente 96 horas (4 días) sobre la piel de un paciente humano. Se prefiere una aplicación de 168 horas (7 días).

Según determinadas realizaciones de la invención, se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante de 1 a 7 días mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración de 1 a 7 días.

Un TTS para múltiples días según la invención tiene la ventaja de permitir una frecuencia de aplicación reducida en comparación con los sistemas terapéuticos transdérmicos aplicados diariamente. Esto es particularmente ventajoso para pacientes que padecen trastornos dopaminérgicos graves, tales como la enfermedad de Parkinson, ya que estos pacientes a menudo experimentan discapacidades motoras lo que dificulta la manipulación y la administración frecuentes de sistemas terapéuticos transdérmicos. Al mismo tiempo, se reduce el número de sitios de aplicación en la piel que van a tratarse con los sistemas terapéuticos transdérmicos durante una medicación a largo plazo. Una prolongación del intervalo de medicación, por ejemplo, desde 1 día hasta al menos 3 o incluso al menos 7 días minimiza el posible riesgo de lesiones en la piel asociadas con la separación frecuente del TTS de la piel de los pacientes en sitios de aplicación en la piel seleccionados para la administración repetida del TTS. Por ejemplo, para el TTS una vez al día Neupro® son necesarios 14 sitios de aplicación en la piel diferentes para la aplicación repetida del TTS para evitar la irritación de la piel, mientras que con un TTS una vez a la semana sólo son necesarios 3 sitios de aplicación en la piel. Además, la influencia de los tiempos de retardo que difieren inter e intraindividualmente sobre la absorción de rotigotina, que puede estar asociada con el reemplazo diario de los sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen rotigotina en el caso de una baja permeabilidad de la piel y que puede provocar fluctuaciones terapéuticamente no deseadas de los niveles en plasma de rotigotina, puede eliminarse mediante el TTS de múltiples días de la presente invención. Finalmente, el reemplazo de una administración del TTS diaria por una única administración durante varios días, por ejemplo, por una administración una o dos veces por semana, contribuye a la reducción de los costes de los respectivos medicamentos ahorrando material y tiempo de producción.

Según determinadas realizaciones de la invención, se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 3 días mediante el sistema terapéutico transdérmico según la invención durante un periodo de administración de 3 días, preferiblemente durante 4 días durante un periodo de administración de 4 días, o durante 7 días durante un periodo de administración de 7 días.

5

Método de fabricación

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina tal como se describe en los párrafos anteriores, que comprende las etapas de:

10

(1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina que tiene una fase interna dispersada en una fase externa,

15

(2) recubrir dicha mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina sobre una película en una cantidad para proporcionar una capa con un peso de recubrimiento,

20

(3) secar dicha capa recubierta para proporcionar una capa secada con un peso de recubrimiento para proporcionar una capa bifásica secada que contiene rotigotina con el peso por área deseado,

20

(4) opcionalmente laminar dos o más de dichas capas secadas para proporcionar una capa bifásica secada que contiene rotigotina con el peso por área deseado,

25

(5) laminar dicha capa bifásica secada que contiene rotigotina en una capa de soporte,

25

(6) opcionalmente laminar dicha capa bifásica secada que contiene rotigotina en una capa de contacto con la piel adicional.

30

Según una determinada realización de la invención, se usa una mezcla adhesiva sensible a la presión de polisiloxanos adhesivos sensibles a la presión en heptano o acetato de etilo para la producción de la capa bifásica y opcionalmente la capa de contacto con la piel adicional.

La preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina puede comprender las etapas de:

35

(1) mezclar una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y

40

- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, y opcionalmente un polímero hidrófilo adicional seleccionado de:

- copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,

45

- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,

- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,

50

- polietilenglicoles,

- polipropilenglicoles,

- polímeros acrílicos,

55

- celulosas modificadas,

con un disolvente para obtener una disolución,

60

(2) opcionalmente añadir tocoferol, palmitato de ascorbilo y una disolución acuosa de metabisulfito de sodio a la disolución de la etapa 1,

(3) añadir una base de rotigotina y una mezcla de una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros en un disolvente a dicha disolución para proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina.

65

Disolventes útiles para disolver la mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos son

alcoholes (por ejemplo, etanol), acetona y metil etil cetona, o mezclas de los mismos, se prefiere etanol. La composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros puede disolverse en heptanos, hexanos, tolueno o acetato de etilo, preferiblemente en heptano o acetato de etilo.

5 Según una determinada realización de la invención, la preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina comprende las etapas de:

(1) mezclar una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- 10 - polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y
- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, y opcionalmente un polímero hidrófilo adicional seleccionado de:
- 15 - copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,
- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,
- 20 - copolímeros de etileno y acetato de vinilo,
- polietilenglicoles,
- polipropilenglicoles,
- 25 - polímeros acrílicos,
- celulosas modificadas,

30 con un disolvente para obtener una disolución,

(2) opcionalmente añadir tocoferol, palmitato de ascorbilo y una disolución acuosa de metabisulfito de sodio a la disolución de la etapa 1,

35 (3) añadir una base de rotigotina a dicha disolución para obtener una mezcla que contiene rotigotina,

(4) añadir una mezcla de una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros en un disolvente a dicha mezcla que contiene rotigotina para proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina.

40 Disolventes útiles para la composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros descritos en los párrafos anteriores son heptanos, hexanos o tolueno, se prefiere n-heptano.

45 Según una determinada realización de la invención, la preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina comprende las etapas de:

(1) mezclar una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:

- 50 - polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y
- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, y opcionalmente un polímero hidrófilo adicional seleccionado de:
- 55 - copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,
- copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,
- copolímeros de etileno y acetato de vinilo,
- 60 - polietilenglicoles,
- polipropilenglicoles,
- 65 - polímeros acrílicos,

- celulosas modificadas,

con un disolvente para obtener una disolución,

5 (2) opcionalmente añadir tocoferol, palmitato de ascorbilo y una disolución acuosa de metabisulfito de sodio a la disolución de la etapa 1,

(3) añadir una mezcla de una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros en un disolvente a dicha disolución,

10 (4) añadir una base de rotigotina a dicha mezcla para proporcionar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina.

15 Disolventes preferidos para disolver la mezcla de polímeros que comprenden al menos dos polímeros hidrófilos descritos en el párrafo anterior son alcoholes (por ejemplo, etanol). Un disolvente preferido para la composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros descritos en el párrafo anterior es acetato de etilo.

20 Según determinadas realizaciones, un calentamiento moderado de hasta desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C puede ser útil cuando se añade base de rotigotina en uno cualquiera de los métodos de preparación para la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina descrita en los párrafos anteriores.

25 Según una determinada realización de la invención, la capa bifásica que contiene rotigotina se lamina en una capa de contacto con la piel adicional y en la que la preparación de la capa de contacto con la piel comprende las etapas de:

(1) proporcionar una mezcla de recubrimiento adhesiva, preferiblemente una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina que tiene una fase interna dispersada en una fase externa y que comprende al menos un polímero hidrófilo en la fase interna,

30 (2) recubrir dicha mezcla de recubrimiento adhesiva sobre una película para proporcionar una capa de dicha mezcla de recubrimiento adhesiva,

35 (3) secar dicha capa recubierta para proporcionar una capa secada con un peso de recubrimiento para proporcionar dicha capa de contacto con la piel con el peso por área deseado,

(4) opcionalmente laminar dos o más de dichas capas secadas para proporcionar dicha capa de contacto con la piel con el peso por área deseado.

40 Ejemplos

La presente invención se describirá ahora más completamente con referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, debe entenderse que la siguiente descripción es sólo ilustrativa y no debe tomarse de ninguna manera como una restricción de la invención.

45 EJEMPLO COMPARATIVO 1

La composición de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina se resume en la tabla 1 a continuación.

50 Tabla 1

	Sólido	Disolución
Excipientes	[%]	[%]
Etanol	-	10,750
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90 F)	8,000	4,560
Disolución de metabisulfito de sodio al 10% (p/p)	0,0036	0,020
Palmitato de ascorbilo	0,0401	0,0228
all-rac-tocoferol	0,0994	0,0566
Rotigotina	18,00	10,260
BIO PSA 7-4302 (60%)	36,93	35,080

BIO PSA 7-4202 (60%)	36,93	35,080
Acetato de etilo	-	4,175
Total	100,00	100,00
Contenido de sólidos		57,0%

Preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 1):

- 5 A una disolución de 13,68 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 90F) en 32,23 g de etanol y 12,52 g de acetato de etilo, se le añadieron 0,171 g de DL- α -tocoferol, 0,068 g de palmitato de ascorbilo y 0,062 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) y se mezclaron para obtener una disolución transparente (1000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 105,24 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4202 (60% en peso en acetato de etilo) y 105,24 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4302 (60% en peso en acetato de etilo) a la disolución de PVP obtenida y se agitaron a 500 rpm hasta el mezclado completo. Se añadieron 30,78 g de rotigotina de la forma polimórfica II mientras se agitaba. Se calentó la mezcla hasta 40°C y se agitó a 500 rpm durante un mínimo de 60 min hasta que se obtuvo una dispersión homogénea.

Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 2):

- 15 Se recubrió la mezcla obtenida en la etapa 1 sobre dos láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 115°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de cada una de las dos capas que contienen rotigotina de 75 g/m². Se laminó la primera capa que contiene rotigotina con (1) una hoja de soporte de tipo poliéster y (2) la segunda capa que contiene rotigotina después de la retirada del revestimiento de liberación de la superficie de la primera capa para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina con una capa bifásica que contiene rotigotina que tiene un peso por área de 150 g/m². Finalmente, se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina y se sellaron para dar bolsas.

EJEMPLO COMPARATIVO 2

- 30 La composición de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina se resume en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2

	Sólido	Disolución
Excipientes	[%]	[%]
Etanol	-	5,56
Acetona	-	5,64
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30)	12,00	8,33
Rotigotina	18,00	12,50
Disolución de metabisulfito de sodio al 10% (p/p)	0,0054	0,0375
Palmitato de ascorbilo	0,040	0,03
all-rac-tocoferol	0,10	0,07
BIO PSA 7-4301 (71,5%)	34,93	33,92
BIO PSA 7-4201 (71,5%)	34,93	33,92
Total	100,00	100,00
Contenido de sólidos	-	69,4%

- 35 Preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 1):

Se mezclaron 38,90 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 30), 0,324 g de DL- α -tocoferol, 0,130 g de palmitato de ascorbilo y 0,175 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) con 25,93 g de etanol anhidro para obtener una disolución transparente (300 - 2000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 26,32 g de

acetona y 58,32 g de rotigotina de la forma polimórfica II mientras se agitaba a 300 rpm y se calentaron hasta 40°C durante 60 min. Se añadieron 158,36 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4201 (71,5% en peso en n-heptano) y 158,36 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4301 (71,5% en peso en n-heptano) a la disolución obtenida de rotigotina, PVP y antioxidantes y se agitó a 2000 rpm durante 10 min (agitador de turbina).

5

Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 2):

Se recubrió la mezcla obtenida en la etapa 1 sobre dos láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 110°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de cada una de las capas que contiene rotigotina de 75 g/m². Se laminó la primera capa que contiene rotigotina con (1) una hoja de soporte de tipo poliéster y (2) la segunda capa que contiene rotigotina después de la retirada del revestimiento de liberación de la superficie de la primera capa para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina con una capa bifásica que contiene rotigotina que tiene un peso por área de 150 g/m². Finalmente, se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina y se sellaron para dar bolsas.

20 EJEMPLO 1

La composición de las mezclas de recubrimiento bifásicas que contienen rotigotina se resume en la tabla 3 a continuación.

25 Tabla 3

	Sólido	Disolución
Excipientes	[%]	[%]
Etanol	-	19,24
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	4,0	2,28
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30)	5,5	3,13
Disolución de metabisulfito de sodio al 10% (p/p)	0,0043	0,02
Palmitato de ascorbilo	0,04	0,02
all-rac-tocoferol	0,099	0,06
Rotigotina	18,00	10,26
BIO PSA 7-4301 (71,5%)	36,18	28,84
BIO PSA 7-4201 (71,5%)	36,18	28,84
n-heptano	-	7,31
Total	100,00	100,00
Contenido de sólidos		57%

Preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 1):

30 Se mezclaron 3,31 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 90F), 4,54 g de PVP (Kollidon 30), 0,087 g de DL- α -tocoferol, 0,029 g de palmitato de ascorbilo y 0,029 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) con 27,92 g de etanol anhidro para obtener una disolución transparente (1000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 14,89 g de rotigotina de la forma polimórfica II mientras se agitaba a 60 rpm a 60°C durante 60 min con un agitador de hélice. Se añadieron 41,84 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4201 (71,5% en peso en n-heptano), 41,84 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4301 (71,5% en peso en n-heptano) y 10,61 g de n-heptano a la disolución obtenida de rotigotina, PVP y antioxidantes y se agitó a 1000 rpm durante 10 min (agitador de aparato de disolución).

40 Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 2):

Se recubrió la mezcla obtenida en la etapa 1 sobre las láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 110°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los

disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de la capa bifásica que contiene rotigotina de 150 g/m². Se laminó la capa bifásica que contiene rotigotina con una hoja de soporte de tipo poliéster para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina. Finalmente, se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que

EJEMPLO 2a

Las composiciones de las mezclas de recubrimiento bifásicas que contienen rotigotina se resumen en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

	Mezcla 1		Mezcla 2	
Excipientes	sólido	disolución	sólido	disolución
	[%]	[%]	[%]	[%]
Etanol	-	21,40	-	14,02
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	4,44	2,53	3,33	2,07
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30)	6,11	3,48	-	-
Disolución de metabisulfito de sodio al 10% (p/p)	0,0048	0,03	0,015	0,01
Palmitato de ascorbilo	0,04	0,02	0,02	0,01
all-rac-tocoferol	0,11	0,06	0,04	0,02
Rotigotina	20,00	11,40	7,5	4,67
BIO PSA 7-4301 (70%)	20,79	16,93	62,38	55,43
BIO PSA 7-4201 (70%)	48,50	39,49	26,73	23,76
n-heptano	-	4,65	-	0,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Contenido de sólidos		57%		62,2%

Preparación de mezcla 1 de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 1):

Se mezclaron 8,00 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 90F), 10,99 g de PVP (Kollidon 30), 0,198 g de DL- α -tocoferol, 0,080 g de palmitato de ascorbilo y 0,086 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) con 35,72 g de etanol anhidro para obtener una disolución transparente (1000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 36,00 g de rotigotina de la forma polimórfica II y 31,76 g de etanol anhidro mientras se agitaba a 60 rpm a 60°C durante 60 min con un agitador de hélice. Se añadieron 124,73 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4201 (70% en peso en n-heptano), 53,43 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4301 (70% en peso en n-heptano) y 14,76 g de n-heptano a la disolución obtenida de rotigotina, PVP y antioxidantes y se agitó a 2000 rpm durante 5 min (agitador de aparato de disolución).

Preparación de mezcla 2 de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 2):

Se mezclaron 3,33 g de PVP (Kollidon 90F), 0,040 g de DL- α -tocoferol, 0,020 g de palmitato de ascorbilo y 0,015 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) con 22,54 g de etanol anhidro para obtener una disolución transparente (1000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 7,50 g de rotigotina de la forma polimórfica II mientras se agitaba a 60 rpm y se calentaron a 60°C durante 60 min. Se añadieron 38,19 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4201 (70% en peso en n-heptano) y 89,11 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4301 (70% en peso en n-heptano) a la disolución obtenida de rotigotina, PVP y antioxidantes y se agitó a 2000 rpm durante 5 min (agitador de aparato de disolución).

Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 3):

Se recubrió la mezcla 1 obtenida en la etapa 1 sobre las láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 110°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de la primera capa bifásica que contiene rotigotina de 122 g/m². Se laminó la capa bifásica que contiene rotigotina con una hoja de soporte de tipo poliéster. Se

recubrió la mezcla 2 obtenida en la etapa 2 sobre las láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 110°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de la segunda capa bifásica que contiene rotigotina de 35 g/m² para proporcionar una capa de contacto con la piel que contiene rotigotina. Se laminó la capa de contacto con la piel que contiene rotigotina con la primera capa bifásica que contiene rotigotina después de la retirada del revestimiento de liberación de la superficie de la capa bifásica que contiene rotigotina para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina con una capa bifásica que contiene rotigotina y una capa de contacto con la piel que contiene rotigotina que tenía un peso por área total de 157 g/m². Finalmente, se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina y se sellaron para dar bolsas.

EJEMPLO 2b

La composición de las mezclas bifásicas que contienen rotigotina y el método de fabricación fueron tal como se describen para el ejemplo 2a. Para la preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de la primera capa bifásica que contiene rotigotina de 112 g/m² y de la segunda capa bifásica que contiene rotigotina que proporciona la capa de contacto con la piel que contiene rotigotina de 60 g/m².

EJEMPLO 3

En el ejemplo 3, se evaluó la permeación de rotigotina *in vitro* de los ejemplos comparativos 1 y 2 y los ejemplos 1, 2a y 2b mediante una prueba de permeación de membrana realizada a lo largo de 192 horas usando una membrana de 51 µm de grosor que consiste en un copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) con el 9% de acetato de vinilo (membrana CoTran™, 3M) y el aparato de pala sobre disco descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Se usó tampón fosfato de pH 4,5 como medio aceptor (900 ml; 32°C; 50 rpm). Se sometió a prueba un TTS con un área de 10 cm² del ejemplo comparativo 1 contra el TTS del ejemplo comparativo 2 y los ejemplos 1, 2a y 2b. Se determinó la permeación de rotigotina en el medio aceptor mediante HPLC. Los resultados se muestran en las tablas 5 a 7 y las figuras 1 a 4.

Tabla 5

Permeación de rotigotina [µg/cm ²] n=3 (DE)			
Tiempo [h]	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 1
0	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
4	37,27 (4,40)	20,36 (1,05)	25,22 (8,65)
8	82,49 (7,09)	51,39 (1,58)	65,67 (8,87)
12	128,82 (4,17)	88,77 (1,88)	110,66 (8,51)
16	183,90 (2,07)	130,07 (2,70)	158,14 (7,90)
20	235,10 (2,48)	174,05 (3,67)	207,12 (7,94)
24	287,11 (2,31)	219,68 (5,22)	257,40 (8,15)
28	339,69 (2,26)	265,60 (6,01)	308,05 (9,60)
32	392,64 (1,98)	312,27 (6,06)	358,92 (10,09)
36	445,75 (1,95)	359,56 (6,37)	410,66 (9,75)
40	498,61 (1,63)	407,46 (6,54)	462,72 (9,59)
44	551,23 (1,58)	456,26 (7,24)	516,01 (9,27)
48	602,71 (1,72)	505,57 (8,91)	568,43 (10,91)
52	656,10 (1,77)	554,98 (9,60)	621,21 (13,25)
56	709,57 (2,04)	604,41 (9,36)	674,16 (13,81)
60	762,62 (2,69)	653,68 (10,02)	726,83 (13,91)
64	815,21 (3,78)	703,31 (10,51)	779,97 (14,46)
68	867,34 (4,32)	752,84 (11,05)	832,92 (15,86)

72	919,19 (5,34)	802,56 (11,98)	886,01 (17,68)
76	969,86 (5,59)	852,21 (12,44)	938,53 (20,82)
80	1021,38 (6,16)	901,45 (12,88)	991,09 (22,34)
84	1073,09 (6,43)	950,78 (13,81)	1043,93 (23,96)
88	1123,22 (7,52)	1000,01 (13,87)	1096,25 (25,38)
92	1172,30 (8,19)	1048,38 (14,83)	1149,06 (27,35)
96	1221,74 (9,81)	1097,35 (15,66)	1201,29 (30,20)
100	1271,46 (10,86)	1145,63 (15,79)	1253,78 (32,38)
104	1320,81 (11,32)	1195,13 (17,12)	1305,28 (34,31)
108	1369,46 (12,72)	1244,23 (17,91)	1357,97 (36,94)
112	1415,27 (13,63)	1292,56 (18,54)	1410,03 (39,14)
116	1460,86 (13,10)	1340,48 (18,65)	1462,18 (41,14)
120	1507,33 (14,18)	1388,94 (20,65)	1513,86 (43,45)
124	1553,71 (15,26)	1436,16 (21,45)	1564,08 (46,46)
128	1600,48 (16,81)	1483,73 (21,60)	1615,67 (48,18)
132	1646,49 (17,41)	1531,36 (22,62)	1667,11 (50,99)
136	1691,47 (19,29)	1578,73 (24,12)	1718,03 (53,38)
140	1736,65 (20,78)	1625,11 (24,23)	1768,82 (56,89)
144	1780,74 (21,97)	1671,40 (24,31)	1818,88 (60,06)
148	1825,03 (22,41)	1717,44 (26,45)	1869,09 (63,35)
152	1869,91 (24,75)	1763,33 (27,23)	1919,03 (66,93)
156	1914,56 (25,78)	1809,14 (26,56)	1969,55 (70,08)
160	1958,29 (26,57)	1854,77 (28,18)	2018,80 (73,12)
164	2000,87 (27,32)	1899,04 (28,95)	2068,86 (76,86)
168	2045,11 (28,02)	1945,01 (29,61)	2118,35 (80,33)
172	2087,75 (29,56)	1988,21 (30,39)	2167,52 (84,41)
176	2130,92 (30,79)	2031,89 (30,95)	2215,72 (87,72)
180	2174,24 (32,05)	2074,08 (30,74)	2264,95 (91,26)
184	2216,06 (35,01)	2117,77 (32,11)	2313,95 (93,16)
188	2257,11 (35,84)	2160,39 (32,13)	2362,54 (97,73)
192	2299,36 (37,55)	2201,17 (33,60)	2409,54 (101,29)

Tabla 6

Tasa de permeación de rotigotina [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$] n=3 (DE)			
Tiempo [h]	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 1
0	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
4	9,32 (1,10)	5,09 (0,26)	6,30 (2,16)
8	11,30 (0,77)	7,76 (0,13)	10,11 (0,28)
12	11,58 (1,12)	9,34 (0,19)	11,25 (0,10)
16	13,77 (1,11)	10,33 (0,31)	11,87 (0,15)
20	12,80 (0,11)	10,99 (0,25)	12,24 (0,10)
24	13,00 (0,18)	11,41 (0,49)	12,57 (0,19)
28	13,14 (0,16)	11,48 (0,22)	12,66 (0,38)

ES 2 924 899 T3

32	13,24 (0,13)	11,67(0,13)	12,72(0,24)
36	13,28 (0,02)	11,82 (0,09)	12,94 (0,21)
40	13,21 (0,19)	11,98 (0,12)	13,01 (0,17)
44	13,15 (0,10)	12,20 (0,18)	13,32 (0,29)
48	12,87 (0,06)	12,33 (0,42)	13,11 (0,43)
52	13,35 (0,09)	12,35 (0,17)	13,19 (0,59)
56	13,37 (0,36)	12,36 (0,06)	13,24 (0,35)
60	13,26 (0,26)	12,32 (0,19)	13,17 (0,23)
64	13,15 (0,28)	12,41 (0,22)	13,29 (0,26)
68	13,03 (0,18)	12,38 (0,18)	13,24 (0,38)
72	12,96 (0,26)	12,43 (0,25)	13,27 (0,48)
76	12,67 (0,10)	12,41 (0,16)	13,13 (0,79)
80	12,88 (0,16)	12,31 (0,16)	13,14 (0,40)
84	12,93 (0,09)	12,33 (0,26)	13,21 (0,41)
88	12,53 (0,28)	12,31 (0,09)	13,08 (0,42)
92	12,27 (0,17)	12,09 (0,30)	13,20 (0,53)
96	12,36 (0,41)	12,24 (0,21)	13,06 (0,72)
100	12,43 (0,34)	12,07 (0,10)	13,12 (0,55)
104	12,34 (0,12)	12,37 (0,34)	12,87 (0,57)
108	12,16 (0,36)	12,27 (0,25)	13,17 (0,67)
112	11,45 (0,25)	12,08 (0,35)	13,02 (0,55)
116	11,40 (0,13)	11,98 (0,15)	13,04 (0,68)
120	11,62 (0,28)	12,11 (0,51)	12,92 (0,64)
124	11,60 (0,27)	11,81 (0,23)	12,56 (0,85)
128	11,69 (0,40)	11,89 (0,07)	12,90 (0,43)
132	11,50 (0,18)	11,91 (0,27)	12,86 (0,74)
136	11,25 (0,47)	11,84 (0,38)	12,73 (0,66)
140	11,30 (0,37)	11,60 (0,18)	12,70 (0,90)
144	11,02 (0,30)	11,57 (0,34)	12,51 (0,81)
148	11,07 (0,27)	11,51 (0,59)	12,55 (0,84)
152	11,22 (0,61)	11,47 (0,33)	12,48 (0,90)
156	11,16 (0,26)	11,45 (0,36)	12,63 (0,83)
160	10,93 (0,20)	11,41 (0,54)	12,31 (0,77)
164	10,64 (0,28)	11,07 (0,44)	12,51 (1,01)
168	11,06 (0,31)	11,49 (0,28)	12,37 (0,90)
172	10,66 (0,44)	10,80 (0,24)	12,29 (1,02)
176	10,79 (0,40)	10,92 (0,14)	12,05 (0,84)
180	10,83 (0,41)	10,55 (0,17)	12,31 (1,02)
184	10,45 (0,74)	10,92 (0,35)	12,25 (0,49)
188	10,26 (0,24)	10,66 (0,33)	12,15 (1,16)
192	10,56 (0,43)	10,19 (0,42)	11,75 (0,89)

Tabla 7

Permeación de rotigotina [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n=3 (DE)			
Tiempo [h]	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 2a	Ejemplo 2b
0	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
4	28,33 (1,63)	32,67 (5,59)	31,38 (6,07)
8	69,98 (4,10)	66,53 (2,86)	64,20 (3,26)
12	119,76 (4,42)	107,81 (3,43)	106,58 (3,35)
18	196,37 (4,70)	175,94 (4,69)	175,12 (5,04)
24	274,19 (6,91)	245,77 (5,03)	244,82 (4,39)
30	351,27 (7,22)	319,60 (5,94)	318,08 (5,47)
36	458,69 (9,89)	391,07 (5,75)	388,44 (4,95)
42	541,63 (12,12)	461,91 (6,45)	457,21 (4,08)
48	622,85 (13,13)	544,94 (6,38)	536,06 (5,87)
60	782,54 (15,83)	686,01 (6,08)	670,37 (4,27)
72	932,01 (13,88)	847,65 (5,93)	822,16 (5,63)
84	1085,37 (18,97)	990,76 (4,40)	960,45 (5,67)
96	1227,49 (20,78)	1131,68 (4,40)	1093,24 (7,87)
108	1402,26 (16,07)	1331,09 (7,54)	1283,69 (13,00)
120	1539,89 (24,08)	1475,79 (4,44)	1424,68 (16,27)
132	1694,60 (29,54)	1615,74 (7,32)	1561,07 (17,43)
144	1814,45 (22,97)	1753,27 (4,46)	1694,31 (21,70)
156	1985,91 (29,33)	1884,83 (3,34)	1823,62 (28,92)
168	2110,67 (27,74)	2021,32 (8,81)	1956,84 (34,06)
180	2257,32 (23,93)	2176,62 (7,34)	2105,60 (38,84)
192	2353,58 (22,00)	2308,82 (12,34)	2237,64 (44,95)

EJEMPLO 4

En el ejemplo 4, se determinó la viscosidad dinámica de la masa adhesiva que contiene fármaco del ejemplo comparativo 1, el ejemplo comparativo 2 y el ejemplo 1 con un dispositivo Haake Viscotester 2 plus (cuerpo rotatorio n.º 1) y un dispositivo Malvern Kinexus (configuración de cilindro interior y cilindro exterior de Couette). Los resultados se muestran en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Viscosidad dinámica de la masa adhesiva que contiene fármaco [dPas (10s^{-1})]		
Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 1
31,3	33,2	21,0

La menor viscosidad dinámica de la masa adhesiva que contiene fármaco del ejemplo 1 en comparación con los ejemplos comparativos 1 y 2 da como resultado una mejor procesabilidad y, por tanto, un procedimiento de recubrimiento más conveniente.

EJEMPLO 5

La composición de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina se resume en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9

	Sólido	Disolución
Excipientes	[%]	[%]
Etanol	-	12,28
Acetato de etilo	-	3,39
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90 F)	4,00	2,28
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30)	6,00	3,42
Disolución de metabisulfito de sodio al 10% (p/p)	0,0045	0,03
Palmitato de ascorbilo	0,04	0,02
all-rac-tocoferol	0,10	0,06
Rotigotina	18,00	10,26
BIO PSA 7-4302 (60%)	35,93	34,13
BIO PSA 7-4202 (60%)	35,93	34,13
Total	100,00	100,00
Contenido de sólidos		57%

Preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 1):

- 5 A una disolución de 13,68 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 90F) y 20,53 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 30) en 73,67 g de etanol y 20,53 g de acetato de etilo, se le añadieron 0,34 g de DL- α -tocoferol, 0,14 g de palmitato de ascorbilo y 0,15 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) y se mezclaron para obtener una disolución transparente (1000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 204,81 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4202 (60% en peso en acetato de etilo) y 204,81 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4302 (60% en peso en acetato de etilo) a la disolución de PVP obtenida y se agitaron a 500 rpm hasta el
- 10 mezclado completo. Se añadieron 61,56 g de rotigotina de la forma polimórfica II mientras se agitaba. Se calentó la mezcla hasta 40°C y se agitó a 500 rpm durante un mínimo de 60 min hasta que se obtuvo una dispersión homogénea.

Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 2):

- 15 Se recubrió la mezcla obtenida en la etapa 1 sobre dos láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 115°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los
- 20 disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de cada una de las dos capas que contienen rotigotina de 80-82 g/m². Se laminó la primera capa que contiene rotigotina con (1) una hoja de soporte de tipo poliéster y (2) la segunda capa que contiene rotigotina después de la retirada del revestimiento de liberación de la superficie de la primera capa para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina con una capa bifásica que contiene rotigotina que tenía un peso de recubrimiento de 160-164 g/m². Finalmente,
- 25 se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina y se sellaron para dar bolsas.

EJEMPLO 6

- 30 La composición de la mezcla de depósito de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina es idéntica a la del ejemplo 5.

La composición de la capa de contacto con la piel libre de rotigotina se resume en la tabla 10 a continuación.

35 Tabla 10

	Sólido	Disolución
Excipientes	[%]	[%]
BIO PSA 7-4302 (60%)	80,00	80,00
BIO PSA 7-4202 (60%)	20,00	20,00
Total	100,00	100,00

Preparación de la mezcla adhesiva libre de rotigotina (etapa 1):

Se añadieron 80,01 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4202 (60% en peso en acetato de etilo) a 320,01 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4302 (60% en peso en acetato de etilo) y se agitaron a 500 rpm hasta el mezclado completo.

5 Preparación de la capa para la piel libre de rotigotina (TTS) (etapa 2):

Se recubrió la mezcla adhesiva obtenida en la etapa 1 sobre las láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 115°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de cada de la capa adhesiva de 28 g/m².

La preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 3) es idéntica a la etapa 1 del ejemplo 5.

15 Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 4):

Se recubrió la mezcla obtenida en la etapa 3 sobre las láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 115°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de la capa que contiene rotigotina de 139 g/m². Se laminó la capa que contiene rotigotina con (1) una hoja de soporte de tipo poliéster y (2) la capa para la piel libre de rotigotina de la etapa 2 para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina con una capa bifásica que contiene rotigotina que tenía un peso de recubrimiento de 167 g/m². Finalmente, se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina y se sellaron para dar bolsas.

30 EJEMPLO 7

La composición de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina como capa de contacto con la piel que contiene rotigotina se resume en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11

35

	Sólido	Disolución
Excipientes	[%]	[%]
Etanol	-	7,84
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90 F)	3,33	1,93
Disolución de metabisulfito de sodio al 10% (p/p)	0,015	0,01
Palmitato de ascorbilo	0,02	0,01
all-rac-tocoferol	0,04	0,02
Rotigotina	7,50	4,34
BIO PSA 7-4302 (60%)	71,29	68,68
BIO PSA 7-4202 (60%)	17,82	17,17
Total	100,00	100,00
Contenido de sólidos		57%

Preparación de la mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina (etapa 1):

A una disolución de 3,34 g de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 90F) en 13,56 g de etanol, se le añadieron 0,02 g de DL- α -tocoferol, 0,04 g de palmitato de ascorbilo y 0,15 g de una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (10% en peso) y se mezclaron para obtener una disolución transparente (1000 rpm, agitador de hélice). Se añadieron 29,70 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4202 (60% en peso en acetato de etilo) y 118,80 g de adhesivo de silicona BIO-PSA 7-4302 (60% en peso en acetato de etilo) a la disolución de PVP obtenida y se agitaron a 500 rpm hasta el mezclado completo. Se añadieron 7,51 g de rotigotina de la forma polimórfica II mientras se agitaba. Se calentó la mezcla hasta 40°C y se agitó a 500 rpm durante un mínimo de 60 min hasta que se obtuvo una dispersión homogénea.

Preparación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) (etapa 2):

Se recubrió la mezcla obtenida en la etapa 1 sobre las láminas de un revestimiento de liberación de poliéster adecuado (por ejemplo, Scotchpak™ 9755). Se colocaron las láminas de revestimiento de liberación recubiertas en un horno de secado y se secaron a 50°C durante aproximadamente 30 min y luego a 115°C durante aproximadamente 10 min. Se eligió el grosor del recubrimiento de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de recubrimiento de cada de la capa que contiene rotigotina de 28 g/m². Se laminó la capa que contiene rotigotina con (1) una hoja de soporte de tipo poliéster y (2) la capa que contiene rotigotina del ejemplo 6 con un peso de recubrimiento de 160-164 g/m² después de la retirada del revestimiento de liberación de la superficie de la primera capa para proporcionar la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina con una capa bifásica que contiene rotigotina que tenía un peso de recubrimiento total de 188-192 g/m². Finalmente, se punzonaron sistemas individuales (TTS) que tenían un tamaño de 10 cm² a partir de la estructura de capas autoadhesivas que contiene rotigotina y se sellaron para dar bolsas.

EJEMPLO 8

En el ejemplo 8, se evaluó la permeación en la piel *in vitro* de los ejemplos 5, 6 y 7 mediante una prueba de permeación en la piel *in vitro* realizada a lo largo de 192 horas usando piel humana dermatomizada de aproximadamente 300 µm de grosor en una configuración de celda de flujo. Se usó una solución salina tamponada con fosfato (PBS) de pH 6,2 como medio aceptor (32°C) y el área de las celdas aceptoras era de 0,52 cm². Se tomaron muestras cada hora durante las primeras 6 horas, cada 3 horas hasta las 18 horas y cada 6 horas durante el tiempo restante de los experimentes. Se determinó la permeación de rotigotina en el medio aceptor mediante HPLC. Los resultados se muestran en las tablas 12 y 13 y la figura 5.

Tabla 12

Permeación de rotigotina en la piel [µg/cm ²] n=3 (DE)			
Tiempo [h]	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
0	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
1	0,08 (0,06)	0,11 (0,02)	0,12 (0,01)
2	0,40(0,07)	0,43 (0,15)	0,77 (0,56)
3	1,57(0,16)	1,35 (0,60)	2,48 (1,61)
4	3,95 (0,38)	3,08 (1,24)	5,24 (2,89)
5	7,57(0,73)	5,69 (1,98)	9,04 (4,28)
6	12,36 (1,20)	9,18 (2,79)	13,91 (5,69)
9	32,46 (3,07)	24,19 (5,30)	32,94 (9,63)
12	58,53 (5,22)	44,27 (7,71)	57,17 (13,11)
15	88,64 (7,35)	67,75 (10,09)	85,12 (16,34)
18	121,66 (9,38)	93,70 (12,50)	115,73 (19,40)
21	156,98 (11,35)	121,63 (14,84)	148,41 (22,29)
24	193,94 (13,04)	150,86 (17,22)	182,68 (25,08)
30	272,15 (16,19)	213,11 (22,01)	255,45 (30,34)
36	353,62 (18,88)	278,34 (26,84)	331,15 (35,72)
42	437,33 (21,09)	345,64 (31,65)	409,14 (40,97)
48	522,53 (22,85)	414,33 (36,44)	488,38 (46,06)
54	608,55 (24,49)	484,11 (41,37)	568,40 (51,16)
60	695,40 (25,73)	554,21 (46,28)	649,42 (56,18)
66	781,61 (26,99)	624,16 (50,92)	729,93 (60,86)
72	868,28 (28,02)	694,63 (55,52)	810,85 (65,41)
78	955,51 (28,77)	765,50 (60,06)	892,13 (69,80)
84	1040,63 (30,06)	836,39 (64,27)	973,52 (74,00)

90	1124,99 (32,68)	907,33 (68,39)	1055,32 (78,31)
96	1210,24 (35,12)	978,08 (72,67)	1137,45 (82,47)
102	1296,73 (37,18)	1049,66 (76,80)	1220,56 (86,66)
108	1384,60 (38,69)	1121,75 (81,20)	1303,98 (90,84)
114	1473,52 (39,81)	1194,00 (85,44)	1387,47 (95,07)
120	1563,25 (40,67)	1267,62 (90,44)	1471,27 (99,28)
126	1653,44 (41,87)	1342,30 (95,93)	1554,91 (103,32)
132	1743,80 (42,84)	1416,98 (101,50)	1638,61 (107,32)
138	1834,18 (43,78)	1492,10 (107,37)	1722,20 (111,18)
144	1924,70 (44,69)	1567,82 (113,79)	1805,90 (115,12)
150	2015,42 (45,48)	1643,71 (120,18)	1889,45 (119,23)
156	2106,00 (46,33)	1718,18 (125,54)	1972,81 (123,60)
162	2196,52 (47,00)	1792,63 (130,85)	2055,97 (128,00)
168	2286,50 (47,82)	1866,46 (136,22)	2138,73 (132,36)
174	2375,57 (48,91)	1938,38 (140,51)	2220,66 (136,65)
180	2462,37 (51,96)	2009,42 (144,89)	2301,77 (140,58)
186	2549,97 (54,03)	2079,95 (149,31)	2382,35 (144,54)
192	2637,99 (55,34)	2150,31 (153,14)	2462,66 (148,56)

Tabla 13

Tasa de permeación de rotigotina en la piel [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$] n=3 (DE)			
Tiempo [h]	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
0	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
1	0,09(0,06)	0,11 (0,02)	0,14 (0,03)
2	0,32 (0,03)	0,32 (0,17)	0,66 (0,55)
3	1,17 (0,09)	0,92 (0,46)	1,70 (1,05)
4	2,38 (0,22)	1,73 (0,63)	2,76 (1,28)
5	3,61 (0,35)	2,61 (0,74)	3,80 (1,39)
6	4,79 (0,47)	3,48 (0,81)	4,86 (1,41)
9	6,70(0,62)	5,00 (0,85)	6,34 (1,31)
12	8,69 (0,72)	6,69 (0,84)	8,08 (1,16)
15	10,04 (0,71)	7,83 (0,83)	9,32 (1,08)
18	11,00 (0,68)	8,65 (0,84)	10,20 (1,02)
21	11,77 (0,67)	9,31 (0,81)	10,89 (0,96)
24	12,32 (0,57)	9,74 (0,81)	11,42 (0,93)
30	13,04 (0,54)	10,37 (0,81)	12,13 (0,88)
36	13,58 (0,47)	10,87 (0,81)	12,62 (0,90)
42	13,95 (0,39)	11,22 (0,81)	13,00 (0,88)
48	14,20 (0,31)	11,45 (0,80)	13,21 (0,85)
54	14,34 (0,29)	11,63 (0,82)	13,34 (0,85)
60	14,47 (0,22)	11,68 (0,82)	13,50 (0,84)
66	14,37 (0,21)	11,66 (0,78)	13,42 (0,78)
72	14,44 (0,17)	11,74 (0,78)	13,49 (0,76)

ES 2 924 899 T3

78	14,54 (0,13)	11,81 (0,78)	13,55 (0,73)
84	14,19 (0,62)	11,81 (0,73)	13,56 (0,70)
90	14,06 (0,92)	11,82 (0,73)	13,63 (0,72)
96	14,21 (0,73)	11,79 (0,78)	13,69 (0,69)
102	14,42 (0,57)	11,93 (0,77)	13,85 (0,70)
108	14,64 (0,33)	12,02 (0,82)	13,90 (0,70)
114	14,82 (0,20)	12,04 (0,80)	13,92 (0,71)
120	14,95 (0,15)	12,27 (0,84)	13,97 (0,70)
126	15,03 (0,20)	12,45 (0,92)	13,94 (0,68)
132	15,06 (0,16)	12,45 (0,94)	13,95 (0,67)
138	15,06 (0,16)	12,52 (1,00)	13,93 (0,65)
144	15,09 (0,15)	12,62 (1,09)	13,95 (0,67)
150	15,12 (0,14)	12,65 (1,08)	13,92 (0,70)
156	15,10 (0,15)	12,41 (0,90)	13,89 (0,74)
162	15,09 (0,12)	12,41 (0,89)	13,86 (0,75)
168	15,00 (0,14)	12,31 (0,90)	13,79 (0,75)
174	14,85 (0,18)	11,99 (0,88)	13,66 (0,75)
180	14,47 (0,54)	11,84 (0,95)	13,52 (0,70)
186	14,60 (0,35)	11,75 (0,98)	13,43 (0,71)
192	14,67 (0,22)	11,73 (0,91)	13,39 (0,73)

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de base de rotigotina en una estructura de capas autoadhesivas, que comprende
- A) una capa de soporte, y
- B) una capa bifásica que contiene rotigotina, teniendo la capa bifásica
- a) una fase externa que tiene una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros, y
- b) una fase interna que tiene una composición que comprende una base de rotigotina, en el que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende
- i. base de rotigotina, y
- ii. una mezcla de polímeros que comprende al menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de al menos dos de los grupos de polímeros:
- polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y
 - polivinilpirrolidonas que tienen un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79,
- en el que la mezcla de polímeros en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con la mezcla de polímeros en la fase interna,
- y
- C) opcionalmente una capa de contacto con la piel adicional.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, en el que la mezcla de polímeros en la fase interna comprende además un polímero hidrófilo seleccionado de:
- copolímeros de caprolactama vinílica, acetato de vinilo y etilenglicol,
 - copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo,
 - copolímeros de etileno y acetato de vinilo,
 - polietilenglicoles,
 - polipropilenglicoles,
 - polímeros acrílicos, y
 - celulosas modificadas.
3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho polímero o dicha mezcla de polímeros en la fase externa es un/son polímero(s) hidrófobo(s), preferiblemente en el que dicho polímero o dicha mezcla de polímeros en la fase externa es un/son polímero(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión seleccionado(s) del grupo de polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, copolímeros de estireno y butadieno, copolímeros de estireno e isopreno,
- lo más preferiblemente en el que dicho polímero o dicha mezcla de polímeros en la fase externa es un/son polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión.
4. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la mezcla de polímeros en la fase interna comprende dos polímeros hidrófilos en una razón de 1:1 a aproximadamente 1:10.
5. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, es de 1:0,1 a 1:0,5 y/o
- en el que la razón de base de rotigotina con respecto a polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de

80, o desde 10 hasta 79, es de 1:0,1 a 1:0,5.

6. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sistema terapéutico transdérmico contiene de 1,5 mg/cm² a 5 mg/cm² de base de rotigotina en dicha estructura de capas autoadhesivas.

7. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la capa bifásica tiene un peso por área de aproximadamente 30 g/m² a aproximadamente 200 g/m².

8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que una base de rotigotina está presente en una cantidad del 10% al 26%, preferiblemente del 16% al 26% de dicha capa bifásica.

9. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la capa de contacto con la piel se fabrica libre de agente activo o conteniendo agente activo.

10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa de contacto con la piel se fabrica conteniendo base de rotigotina.

11. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 10, en el que la capa de contacto con la piel fabricada conteniendo base de rotigotina tiene un peso por área de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 150 g/m².

12. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 10 ó 11, en el que la capa de contacto con la piel difiere de la capa bifásica que contiene rotigotina, pero también está en forma de la capa bifásica que contiene rotigotina,

teniendo la capa bifásica

a) una fase externa que tiene una composición que comprende del 75% al 100% de un polímero o una mezcla de polímeros, y

b) una fase interna que tiene una composición que comprende base de rotigotina, en el que la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa, y en el que la fase interna comprende

i. base de rotigotina, y

ii. al menos un polímero hidrófilo,

en el que el al menos un polímero hidrófilo en la fase interna está presente en una cantidad suficiente para que dicha base de rotigotina forme una disolución sólida con el al menos un polímero hidrófilo.

13. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la capa de contacto con la piel comprende en la fase interna polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200.

14. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la base de rotigotina está presente en la capa de contacto con la piel en una cantidad del 1% al 15% de dicha capa de contacto con la piel, preferiblemente en una cantidad de menos del 9%, o desde el 1% hasta el 8%, de dicha capa de contacto con la piel.

15. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la base de rotigotina está presente en la capa de contacto con la piel en una cantidad más pequeña que en dicha capa bifásica.

16. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que proporciona una tasa de permeación de base de rotigotina tal como se mide a través de una membrana de EVA en un intervalo de tiempo de 4 horas desde la hora 8 hasta la hora 12 usando una membrana de 51 µm de grosor que consiste en un copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) con el 9% de acetato de vinilo, el aparato de pala sobre disco descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y un tampón fosfato de pH 4,5 como medio aceptor (900 ml; 32°C; 50 rpm) que es terapéuticamente eficaz,

que proporciona preferiblemente una tasa de permeación de base de rotigotina tal como se mide a través de una membrana de EVA en un intervalo de tiempo de 4 horas desde la hora 8 hasta la hora 12 usando una membrana de 51 µm de grosor que consiste en un copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) con el 9% de acetato de vinilo, el aparato de pala sobre disco descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y un tampón fosfato de pH 4,5 como medio aceptor (900 ml; 32°C; 50 rpm) de al menos 11 µg/cm²/h a aproximadamente

15 µg/cm²/h.

- 5 17. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que proporciona una tasa de permeación de base de rotigotina tal como se mide a través de una membrana de EVA en 4 horas, o intervalos de tiempo de 6 horas desde las 24 horas hasta las 168 horas usando una membrana de 51 µm de grosor que consiste en un copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA) con el 9% de acetato de vinilo, el aparato de pala sobre disco descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y un tampón fosfato de pH 4,5 como medio aceptor (900 ml; 32°C; 50 rpm) que es constante dentro del 20% de los puntos desde las 24 horas hasta las 168 horas.
- 10 18. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante de 1 a 7 días mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración a la piel del paciente de 1 a 7 días.
- 15 19. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la capa bifásica es una capa bifásica secada.
- 20 20. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso en un método de tratamiento de pacientes que padecen enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson plus, depresión, ansiedad, AHDS, fibromialgia, el síndrome de las piernas inquietas y para su uso en el tratamiento o la prevención de pérdida de neuronas dopaminérgicas o el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos, demencia o enfermedad de cuerpos de Lewy aplicando el sistema terapéutico transdérmico durante aproximadamente 168 horas sobre la piel de un paciente humano.
- 25 21. Uso de una mezcla de polímeros de polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de al menos 80, o desde 80 hasta 200, y polivinilpirrolidona que tiene un valor de K de menos de 80, o desde 10 hasta 79, en la fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina para proporcionar depósitos de disolución sólida dispersados de la mezcla de polímeros que incluye una base de rotigotina en una composición adhesiva sensible a la presión que comprende polisiloxano(s) adhesivo(s) sensible(s) a la presión para controlar la liberación de una base de rotigotina.
- 30 22. Método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende las etapas de:
 - 35 (1) preparar una mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina que tiene una fase interna dispersada en una fase externa,
 - (2) recubrir dicha mezcla de recubrimiento bifásica que contiene rotigotina sobre una película en una cantidad para proporcionar una capa con un peso de recubrimiento,
 - 40 (3) secar dicha capa recubierta para proporcionar una capa secada con un peso de recubrimiento para proporcionar una capa bifásica secada que contiene rotigotina con el peso por área deseado,
 - (4) opcionalmente laminar dos o más de dichas capas secadas para proporcionar una capa bifásica secada que contiene rotigotina con el peso por área deseado,
 - 45 (5) laminar dicha capa bifásica secada que contiene rotigotina en una capa de soporte,
 - (6) opcionalmente laminar dicha capa bifásica secada que contiene rotigotina en una capa de contacto con la piel adicional.
 - 50
- 55 23. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de base de rotigotina durante 7 días mediante dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración a la piel del paciente de 7 días.

Figura 1

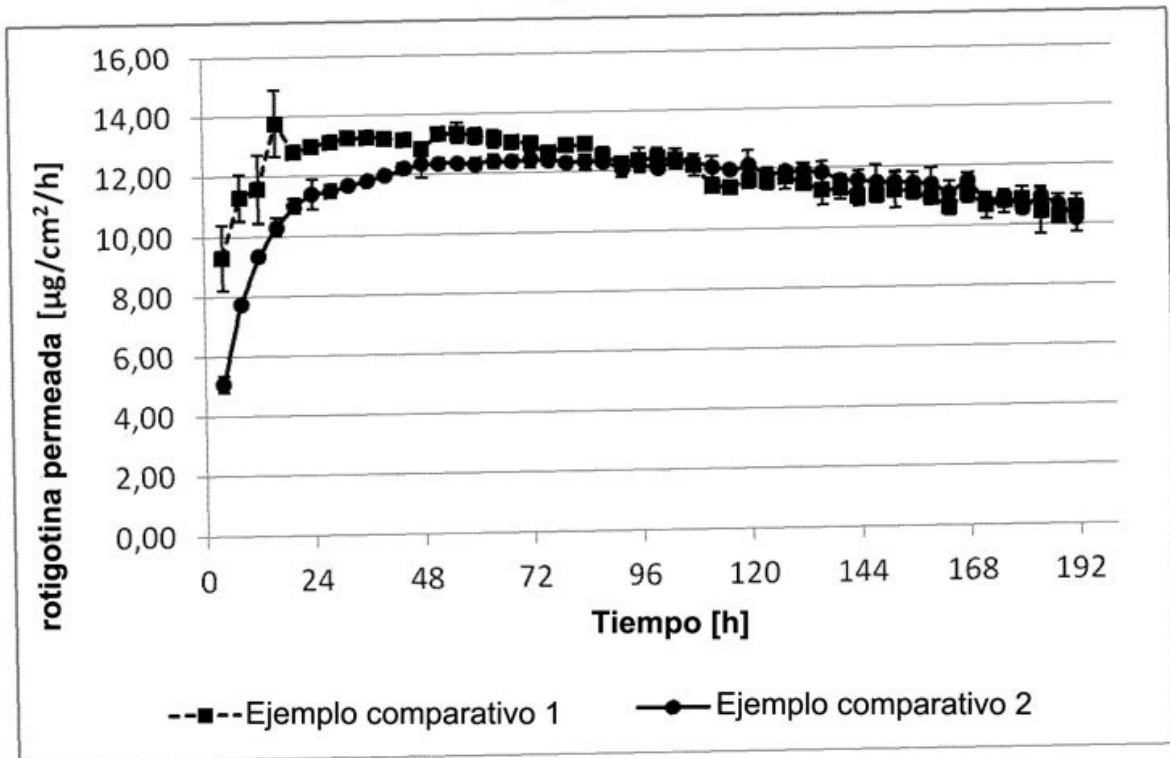


Figura 2

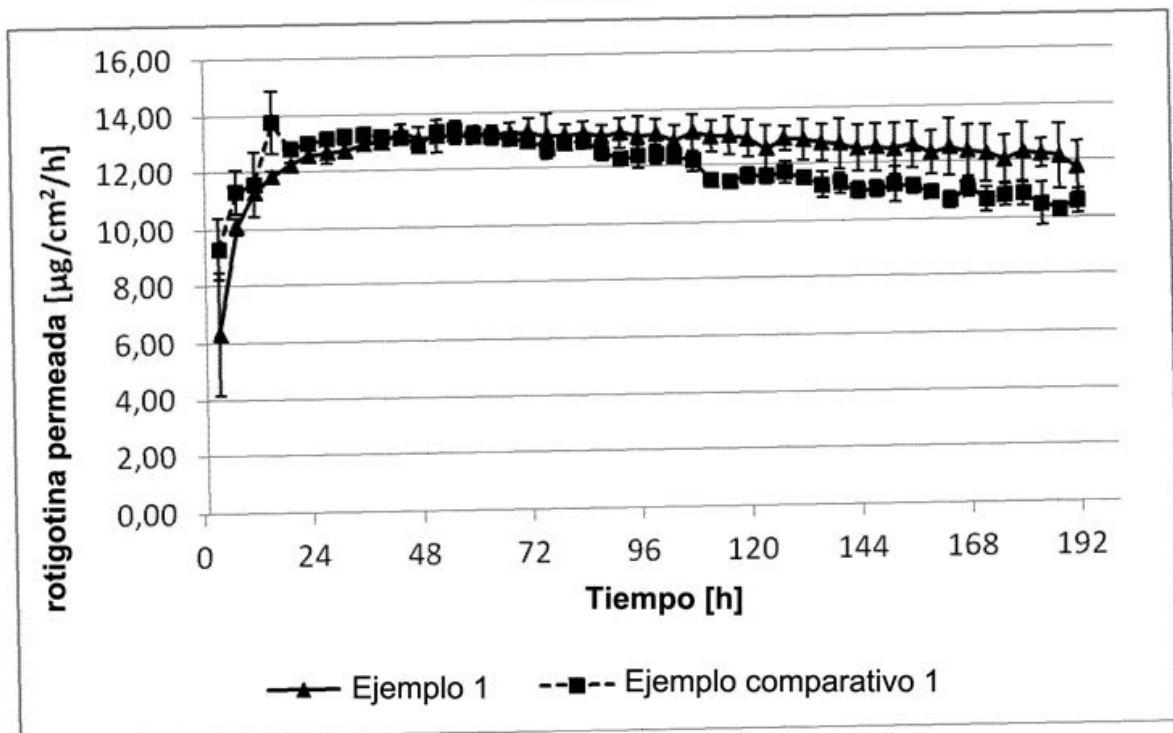


Figura 3

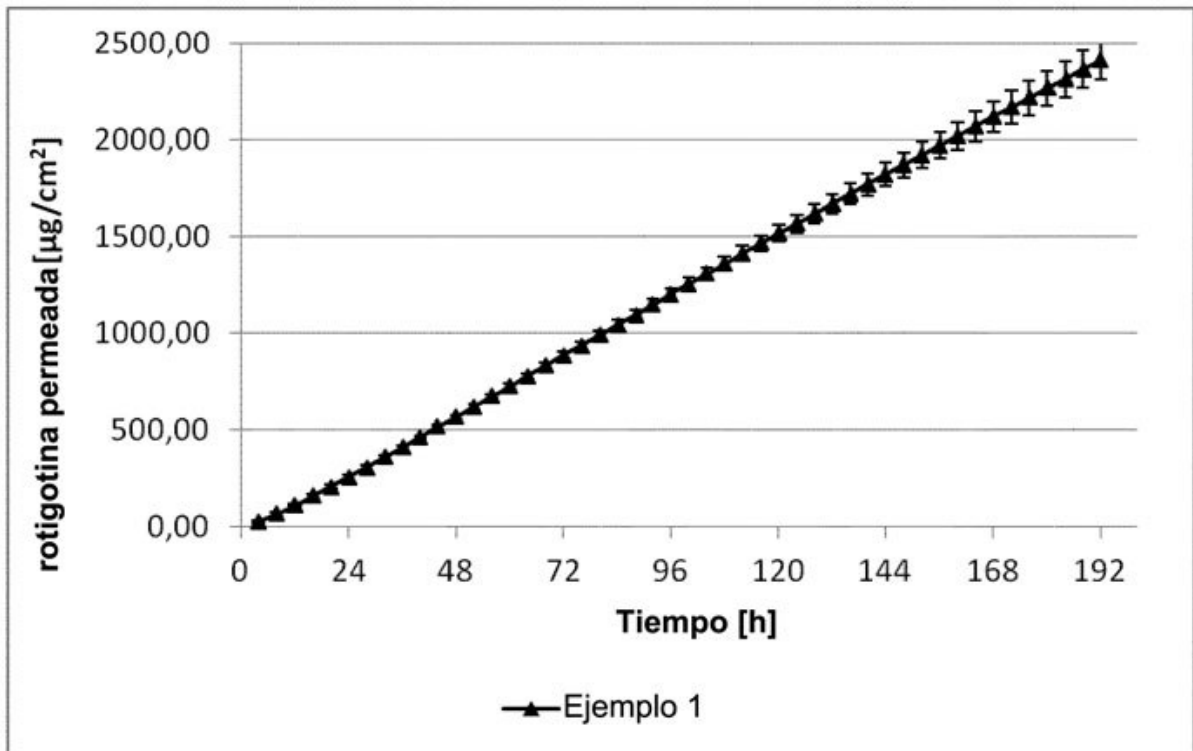


Figura 4

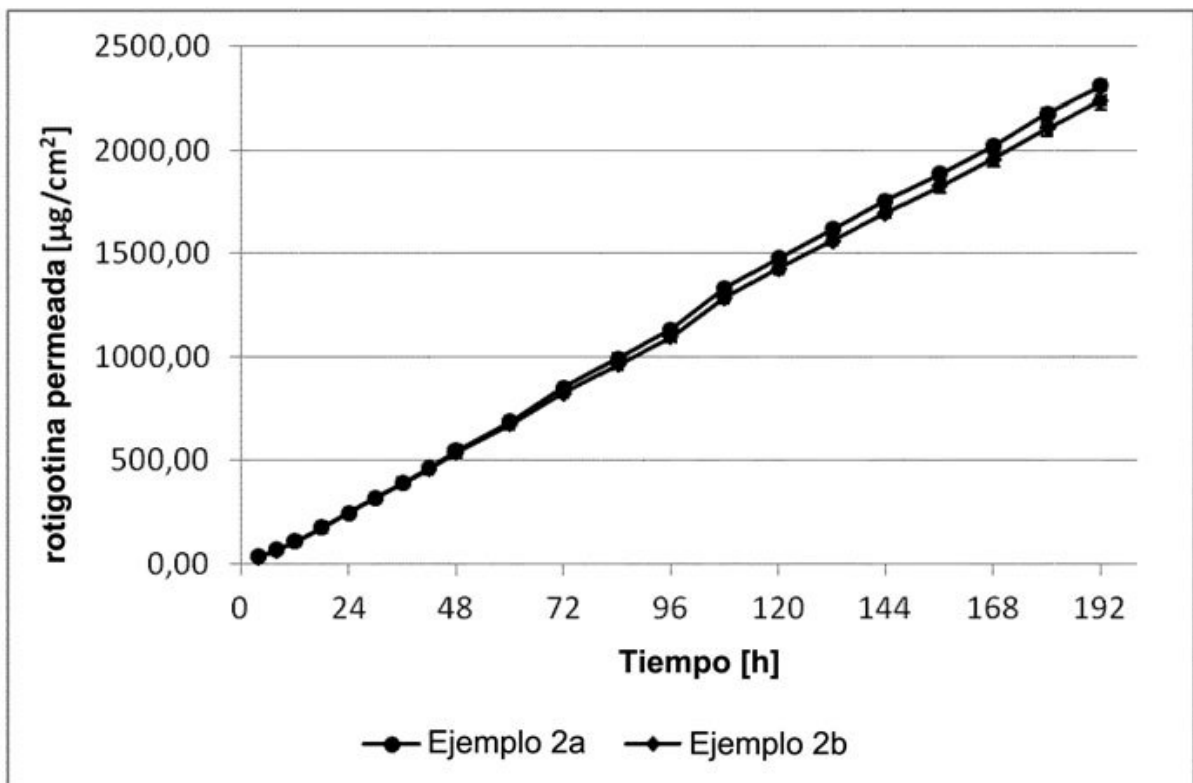


Figura 5

