

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 455**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2013 E 13000059 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2614820**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico con inhibidor de colinesterasa**

30 Prioridad:

11.01.2012 DE 102012000369

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

10.12.2019

73 Titular/es:

**AMW GMBH (100.0%)
Birkerfeld 11
83627 Warngau, DE**

72 Inventor/es:

**LANG, SUSANNE;
SAHR, FLORIAN;
PFALLER, TOBIAS;
WOLFF, KATHARINA y
FITZNER, ANSGAR**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 734 455 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico con inhibidor de colinesterasa

La invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (STT) con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, por ejemplo, con rivastigmina.

5 Para administrar rivastigmina mediante un sistema transdérmico (STT), es necesario según el estado de la técnica un antioxidante, ya que si no el principio activo no permanece químicamente estable. Los documentos EP 1047409 B1, WO 99/34782 y el parche Exelon® prevén, por ejemplo, alfa-tocoferol. Para el antioxidante tocoferol, se describe en la bibliografía que puede causar dermatitis de contacto alérgica. Se remite, por ejemplo, a Dermatitis, junio de 2010, 21(3): 148-53 (Kosari, P., Alikhan, A., Sockolov, M. y Feldman, SR.: Vitamin E and allergic contact dermatitis), Dermatitis, agosto de 2010, 21(4): 199-202 (Adams, AK. y Connolly, SM.: Allergic contact dermatitis from vitamin E: the experience at Mayo Clinic Arizona, 1987 a 2007) y Dermatitis, mayo-junio de 2008, 19(3): 154-6 (Ramírez Santos, A., Fernández-Redondo, V., Pérez Pérez, L., Concheiro Cao, J. y Toribio, J.: Contact allergy from vitamins in cosmetic products).

15 Es además necesario según el estado de la técnica una capa adhesiva de silicona para alcanzar una adherencia suficientemente fuerte sobre la piel. Así, se describe en el documento WO2007/064407 A1 que la capa de reservorio (como en Exelon) tiene una fuerza adhesiva demasiado baja y por ello es necesario laminar una capa adhesiva de silicona.

20 Los documentos DE 3805744 C2 y DE 3844992 B4 describen además el uso del enantiómero S(-) de rivastigmina y una de sus sales para administración transdérmica sistémica para el tratamiento de demencia y enfermedad de Alzheimer.

Los documentos EP 1171104 B1 y WO 00/64418 describen una matriz terapéutica transdérmica o un sistema de reservorio con un principio activo básico o neutro, por ejemplo, rivastigmina, así como un agente adhesivo de poliacrilato ácido sensible a la presión total o parcialmente neutralizado.

25 Además, el documento EP 2172194 A1 describe un sistema de suministro de principio activo transdérmica para principios activos líquidos, en el que los principios activos se encuentran en un polímero de acrilato.

Los documentos EP 2292219 A1, EP 1959937 y EP 2286802 describen un sistema terapéutico transdérmico con rivastigmina para AUC24h de 25 a 450 ng*h/ml a dosis diarias singulares repetidas.

Además, el documento WO 2011/076621 A2 describe un sistema terapéutico transdérmico con rivastigmina como principio activo en un reservorio con una matriz polimérica, que no presenta grupos hidroxilo ni carboxilo.

30 Llama la atención que usa materiales de matriz idénticos al estado de la técnica, a saber DuroTak 387-2051 y 87-2353. En DuroTak 87-2353, se trata, según el documento US 2010/0087768 A1 página 5 [0085] de "un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA) 62,2 %, acrilato de metilo (MA) 32,0 %, ácido acrílico glacial (GAA) 5,7 % y metacrilato de glicidilo (GMA) 0,03 % en una solución de disolvente orgánico consistente en acetato de etilo y hexano en relación 86,9:13,1, suministrándose el copolímero a 35-38 % del sólido en solución."

DuroTak	387-2051	87-2353
WO 99/34782 A1	Página 2, párrafo 3 con página 7, párrafo 3	Página 2, párrafo 3
WO 00/64418 A2	Página 15, párrafo 2	
US 2010/0087768 A1	Página 4, tabla 1	Página 5 [0085]
WO 2007/064407 A1		Página 6, párrafo 4, página 12, Ejemplo

35 También es ya conocido el uso de aceite de aguacate para aplicaciones dérmicas y transdérmicas.

40 Así, el documento DE 69830095 T2 (prioridad de 11-04-1997) describe un apósito cosmético o dermofarmacéutico para la liberación de un principio activo soluble en agua presente en forma de partículas y adicionalmente un principio activo soluble en grasa disuelto en aceite en la epidermis [0001]. Como aceite, se propone una gran lista de aceites, entre otros también aceite de aguacate. El aceite de aguacate se propone también por el documento DE 19882916 T1 (prioridad de 28-12-1997) (página 7) igualmente en una lista de aceites para el cuidado de la piel y para la protección de la piel, pero aquí en una composición de gel. También en el dispositivo descrito en el documento DE 19911262 A1 (fecha de registro 13-03-1999) para suministro de principios activos cosméticos puede servir aceite de aguacate, que se enumera de nuevo en una gran lista de aceites. Por último, el documento DE 60028642 T2 (prioridad de 31-03-1999) menciona el aceite de aguacate en una lista comprendida por aceites para incorporación de un principio activo

solubilizado [0020], a saber, para un apósito con un contenido de partículas magnéticas que potencian la penetración del principio activo en la piel [0009], en el que se consigue con el apósito sobre la piel un efecto cosmético y/o debe llevarse a cabo un tratamiento farmacéutico [0001].

5 El uso de aceite de aguacate se menciona también para STT, pero desde hace tiempo ya no se ha retomado para STT. Así, los documentos DE 3347278 A1 (fecha de registro 28-12-1983) y DE 3409079 A1 (fecha de registro 13-03-1984) describen apósitos medicinales antiflogísticos para los que se han indicado respectivamente una lista de aceites como agentes de arrastre, entre otros, aceite de aguacate (página 12 o página 9). Además, el documento DE 4237453 C1 (fecha de registro 06-11-1992) describe un STT para suministro de un principio activo especial, es decir 17- β -estradiol, en el que se cita el aceite de aguacate en una lista extensa de posibles aditivos mejoradores de la solubilidad o mejoradores de la permeación cutánea (página 2, línea 64 a página 3, línea 13).

Es objetivo de la invención proporcionar un sistema terapéutico transdérmico para el tratamiento de demencia leve a moderada de tipo enfermedad de Alzheimer, y con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como rivastigmina para el tratamiento de demencia leve a moderada de tipo enfermedad de Alzheimer.

15 Con el sistema terapéutico transdérmico, deben evitarse (1) los efectos secundarios frecuentes a muy frecuentes acompañantes a la toma oral, particularmente náuseas, diarrea y vómitos. (2) También debería presentar el sistema terapéutico dérmico un mejor cumplimiento como forma galénica oral. (3) Así, el sistema terapéutico transdérmico debería permitir una aplicación cómoda sobre la piel y (4) una buena tolerabilidad cutánea y ofrecer suficiente fuerza adhesiva. Además, debería ofrecer (5) una alta estabilidad al almacenamiento y (6) una eficacia fiable. (7) El sistema terapéutico transdérmico debería prepararse económicamente. (8) Debería ser utilizable durante una liberación de principio activo continua larga de particularmente 1 a 7 días. (9) Finalmente, el sistema terapéutico transdérmico debería poder proporcionarse también sin antioxidante.

Es ahora objeto de la invención un sistema terapéutico transdérmico libre de antioxidante y

- con una capa de cubierta impermeable al principio activo,

- con un reservorio de principio activo con una cantidad de

25 - al menos un inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, así como

- un polímero sensible a la presión facultativo que comprende o está compuesto por un poliacrilato,

- con una capa adhesiva libre de principio activo por el lado de aplicación, siempre que el polímero del reservorio de principio activo no sea sensible a la presión, o

30 - una capa adhesiva por el lado de aplicación con un contenido de al menos un inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, en la que esta capa está compuesta por un poliacrilato con grupos OH libres como agente adhesivo, y

- con una capa retirable.

El sistema transdérmico según la invención puede proporcionarse también sin capa adhesiva aparte. Para ello, el polímero del reservorio de principio activo puede proporcionarse sensible a la presión y por ello adherente.

35 Puede entenderse por el término polímero también una mezcla de polímeros. Se entiende por capa adhesiva libre de principio activo una capa que en la preparación no se carga con principio activo.

Según la invención, el sistema terapéutico transdérmico puede proporcionarse con rivastigmina como inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato. El principio activo puede proporcionarse también como sal, hidrato, solvato o derivado fisiológicamente compatible.

40 Según la invención, el sistema terapéutico transdérmico puede proporcionarse además con rivastigmina y/o al menos otro inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato. El sistema terapéutico transdérmico según la invención puede comprender uno o varios inhibidores de colinesterasa de tipo carbamato, en el que la rivastigmina puede ser este principio activo o uno de estos principios activos.

45 Según la invención, puede proporcionarse para el sistema terapéutico transdérmico una concentración de principio activo en el reservorio de principio activo de 0,1 a 40, y particularmente hasta 50 % en peso (referida al peso total del reservorio de principio activo).

Además, puede proporcionarse según la invención para el sistema terapéutico transdérmico una concentración de principio activo en el reservorio de principio activo de 15 a 35 % en peso, y particularmente de aproximadamente 30 % en peso (referida al peso total del reservorio de principio activo).

50 En el sistema terapéutico transdérmico según la invención, el al menos un inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato en el reservorio de principio activo puede presentarse disuelto o dispersado homogéneamente.

Para el sistema terapéutico transdérmico según la invención, pueden proporcionarse de 0 a 15 % en peso de aceite de aguacate y/o aceite de palma (referido al peso total del reservorio de principio activo).

5 También, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede presentar un contenido de aceite de aguacate y/o aceite de palma y un contenido adicional de al menos otro coadyuvante facultativo, que contribuye por ejemplo a la mejora de la cohesión o a la mejora de la solubilidad, particularmente para la mejora de la solubilidad del principio activo.

En el sistema terapéutico transdérmico según la invención, pueden presentarse el aceite de aguacate y/o aceite de palma y el coadyuvante facultativo adicional en el reservorio de principio activo disueltos o dispersados homogéneamente.

10 En el sistema terapéutico transdérmico según la invención, el polímero no sensible a la presión o sensible a la presión facultativo del reservorio de principio activo puede comprender poliacrilatos con grupos carboxilo libres, particularmente DuroTak 87-235A o 235A, y/o poliacrilatos con grupos OH libres, particularmente DuroTak 387-2510, 87-2510 o 2510, y/o poliacrilatos con grupos amonio cuaternario, o una mezcla sensible a la presión facultativa de varios de estos polímeros, o estar compuesto por los mismos.

15 Así, el sistema terapéutico transdérmico según la invención del reservorio de principio activo puede comprender como poliacrilato con grupos amonio cuaternario un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo o estar compuesto por los mismos.

20 Así, puede tratarse en el sistema terapéutico transdérmico según la invención de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, Eudragit RL PO y/o Eudragit RS PO como poliacrilato con grupos amonio cuaternario.

Para Eudragit, se incluye aquí el contenido de la divulgación de los siguientes documentos:

DE 3939376, DE 4020144 y DE 4310012;

EP 0617972, EP 0848960 y EP 1061900;

WO 99/34782 A1 página 3 y WO 06/12966.

25 En el sistema terapéutico transdérmico según la invención, en el reservorio de principio activo, las proporciones de

- poliacrilato con grupos carboxilo libres a

- poliacrilato con grupos OH libres a

- poliacrilato con grupos amonio cuaternario pueden comportarse como 3 a 4, a 4 a 1, a 0 a 2 y completarse hasta 100 % (en base al peso).

30 Además, en el sistema terapéutico transdérmico según la invención, puede modificarse el poliacrilato o mezcla de poliacrilatos del reservorio de principio activo con un agente adhesivo (taquificante) de base hidrocarbonada natural o sintética.

35 Además, en el sistema terapéutico transdérmico según la invención, el reservorio de principio activo puede proporcionarse con una capa adhesiva en el lado de aplicación con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, preferiblemente con un contenido de rivastigmina, o con una mezcla de principios activos anteriormente aludidos, en la que esta capa adhesiva o capa de adhesivo o agente adhesivo puede comprender particularmente DuroTak 387-2510, 87-2510 o 2510, o estar compuesta por los mismos.

40 A este respecto, la concentración de principio activo en la capa adhesiva del lado de aplicación puede ascender de 0,1 a 40 y, particularmente, hasta 50 % en peso, preferiblemente de 15 a 35 % en peso, y particularmente a aproximadamente 30 % en peso (referido al peso total de la capa adhesiva).

En el sistema terapéutico transdérmico según la invención, el inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato en la capa adhesiva puede presentarse disuelto o dispersado homogéneamente.

En el sistema terapéutico transdérmico según la invención,

-- en el reservorio de principio activo, las proporciones de

45 - poliacrilato con grupos carboxilo libres a

- poliacrilato con grupos amonio cuaternario pueden comportarse como 4 a 6, a 3 a 1 y completarse hasta 100 % (en base al peso) y

-- en la capa adhesiva del lado de aplicación, la proporción de

- poliacrilato con grupos hidroxilo libres ascender a 100 % (en base al peso).

5 En el sistema terapéutico transdérmico según la invención, el reservorio de principio activo y las capas adhesivas facultativas, y particularmente el reservorio de principio activo, están libres de antioxidante. El sistema terapéutico transdérmico según la invención no presenta pues contenido de antioxidante y está pues libre del mismo, por ejemplo, cuando el reservorio de principio activo comprende como polímero no sensible a la presión o sensible a la presión facultativo un poliacrilato no reticulado que presenta grupos carboxilo como DuroTak DT 87-235 A, o está compuesto por el mismo.

Además, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede presentar un contenido de agente solubilizador, particularmente un contenido de 1,2-propanodiol, dimetilacetamida y/o N-metilpirrolidona.

10 Además, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede presentar un contenido de potenciador de la cohesión, particularmente un contenido de polisiloxano.

Además, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede presentar un contenido de potenciador de la fuerza adhesiva, particularmente un contenido de una o varias resinas de origen natural o sintético.

15 Además, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede presentar un contenido de un potenciador de la permeación.

Además, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede ajustarse a una permeación cutánea del principio activo in vitro de 10 µg (microgramos)/(h y sistema) hasta 5 mg/(h y sistema).

Además, en el sistema terapéutico transdérmico según la invención, puede ajustarse el contenido de principio activo a una liberación continua de principio activo durante un periodo de días enteros en el intervalo de 1 a 7 días.

20 Finalmente, el sistema terapéutico transdérmico según la invención puede proporcionarse con

- un peso superficial del reservorio de principio activo de 30 a 150, preferiblemente de 35 a 60, particularmente de 35 a 45 y preferiblemente de aproximadamente 40 g/m² y

- un peso superficial de la capa adhesiva del lado de aplicación con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo de 10 a 30, y particularmente de aproximadamente 20 g/m².

25 La capa retirable puede ser una capa protectora impermeable al principio activo, por ejemplo, una lámina de poliéster siliconizada que se retira antes de la aplicación sobre la piel.

A continuación, se ilustra con detalle la invención mediante ejemplos.

Ejemplo 1

30 Se diluyó rivastigmina en acetato de etilo. Se añadió a la solución obtenida una mezcla de poliacrilatos, tras de lo cual se homogeneizó. De la siguiente tabla se extraen las indicaciones de cantidad (peso seco). Se extendió la mezcla obtenida sobre una lámina de poliéster hasta un peso de 60 g de homogeneizado/m². Después, se separó el disolvente secándose la lámina con homogeneizado extendido durante 15 min a 60 °C. Se enmascaró sobre la película de adhesivo secada una lámina de poliéster siliconizada.

Componente	[% en peso]
35 Rivastigmina	30
Poliacrilato con grupos carboxilo libres	
DuroTak 235	30
Poliacrilato con grupos OH libres	
DuroTak 2510	40
40 Poliacrilato con grupos amonio cuaternario	0

Ejemplo 2

Se repitió el ejemplo 1 con la siguiente formulación.

Componente	[% en peso]
Rivastigmina	30
45 Poliacrilato con grupos carboxilo libres	

	DuroTak 235	40
	Poliacrilato con grupos OH libres	
	DuroTak 2510	10
	Poliacrilato con grupos amonio cuaternario	
5	Eudragit RS	20

Ejemplo 3

Se repitió el ejemplo 1 con la siguiente formulación.

	Componente	[% en peso]
	Rivastigmina	30
10	Poliacrilato con grupos carboxilo libres	
	DuroTak 235	40
	Poliacrilato con grupos OH libres	
	DuroTak 2510	20
	Poliacrilato con grupos amonio cuaternario	
15	Eudragit RS	10

Ejemplo 4

Se repitió el ejemplo 1 con la siguiente formulación para el reservorio de principio activo, en la que se extendió la mezcla de poliacrilato sobre la lámina de poliéster hasta un peso de 40 g de homogeneizado/m².

	Componente	[% en peso]
20	Rivastigmina	30
	Poliacrilato con grupos carboxilo libres	
	DuroTak 235A	50
	Poliacrilato con grupos OH libres	
	DuroTak 2510	0
25	Poliacrilato con grupos amonio cuaternario	
	Eudragit RL	20

Se aplicó sobre el reservorio de principio activo listo una capa adhesiva con los siguientes componentes hasta un peso de 20 g de homogeneizado/m²:

	Componente	[% en peso]
30	Rivastigmina	30
	Poliacrilato con grupos carboxilo libres	0
	Poliacrilato con grupos OH libres	
	DuroTak 2510	70
	Poliacrilato con grupos amonio cuaternario	
35	Eudragit	0

Ejemplo 5

Se repitió el ejemplo 4 con la siguiente formulación para el reservorio de principio activo, en la que se extendió la mezcla de poliacrilato sobre la lámina de poliéster hasta un peso de 40 g de homogeneizado/m².

ES 2 734 455 T3

Componente	[% en peso]
Rivastigmina	30
Poliacrilato con grupos carboxilo libres	
DuroTak 235A	50
5 Poliacrilato con grupos OH libres	0
Poliacrilato con grupos amonio cuaternario	
Eudragit RS	20

Se aplicó sobre el reservorio de principio activo listo una capa adhesiva con los componentes según el ejemplo 4 hasta un peso de 20 g de homogeneizado/m².

10

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico libre de antioxidante y
- con una capa de cubierta impermeable al principio activo,
 - con un reservorio de principio activo con un contenido de
- 5 - al menos un inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, así como
- un polímero sensible a la presión facultativo que comprende o está compuesto por un poliacrilato,
- una capa adhesiva por el lado de aplicación con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, en el que esta capa está compuesta por un poliacrilato con grupos OH libres como agente adhesivo, y
- 10 - con una capa retirable.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 con rivastigmina como inhibidor de colinesterasa y/o al menos otro inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato.
3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2 con una concentración de principio activo en el reservorio de principio activo de 0,1 a 40, y particularmente hasta 50 % en peso, preferiblemente de 15 a 35 % en peso y particularmente de aproximadamente 30 % en peso (referido al peso total del reservorio de principio activo).
- 15
4. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato se presenta en el reservorio de principio activo disuelto o dispersado homogéneamente.
5. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero no sensible a la presión o sensible a la presión facultativo comprende o está compuesto por
- 20 poliacrilato de reservorio de principio activo con grupos carboxilo libres,
- y/o poliacrilato con grupos OH libres,
- y/o poliacrilato con grupos amonio cuaternario,
- o una mezcla sensible a la presión facultativa de varios de estos polímeros.
- 25
6. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 5, en el que el polímero del reservorio de principio activo comprende como poliacrilato con grupos amonio cuaternario un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, o está compuesto por el mismo.
- 30
7. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 5 y/o 6 con poliacrilato con grupos amonio cuaternario.
8. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 5 y/o 6 y/o 7, en el que en el reservorio de principio activo las proporciones de
- poliacrilato con grupos carboxilo libres a
 - poliacrilato con grupos OH libres a
- 35 - poliacrilato con grupos amonio cuaternario se comportan como 3 a 4, a 4 a 1, a 0 a 2 y se completan hasta 100 % (en base al peso).
9. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el reservorio de principio activo se proporciona con una capa adhesiva por el lado de aplicación con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo, en el que esta capa adhesiva o capa de adhesivo o agente adhesivo comprende un poliacrilato con grupos OH libres, o está compuesta por el mismo.
- 40
10. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 9 con un principio activo según la reivindicación 2 y preferiblemente con una concentración de principio activo según la reivindicación 3, a saber, de 0,1 a 40 y particularmente hasta 50 % en peso, preferiblemente de 15 a 35 % en peso, y particularmente de aproximadamente 30 % en peso (referido al peso total de la capa adhesiva).
- 45
11. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 9 o 10, en el que

ES 2 734 455 T3

- en el reservorio de principio activo, las proporciones de
 - poliacrilato con grupos carboxilo libres a
 - poliacrilato con grupos amonio cuaternario se comportan como 4 a 6, a 3 a 1 y se completan hasta 100 % (en base al peso) y
- 5 -- en la capa adhesiva por el lado de aplicación, la proporción de
 - poliacrilato con grupos hidroxilo libres asciende a 100 % (en base al peso).
- 12. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el sistema se ajusta a una permeación cutánea del principio activo in vitro de 10 µg (microgramos)/(h y sistema) hasta 5 mg/(h y sistema).
- 10 13. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se ajusta el contenido de principio activo en una liberación continua de principio activo durante un periodo de días enteros en el intervalo de 1 a 7 días.
- 14. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores con
- 15 - un peso superficial del reservorio de principio activo de 30 a 150, preferiblemente de 35 a 60, particularmente de 35 a 45 y preferiblemente de aproximadamente 40 g/m², y
- un peso superficial de la capa adhesiva del lado de aplicación con un contenido de inhibidor de colinesterasa de tipo carbamato como principio activo de 10 a 30 y particularmente de aproximadamente 20 g/m².