

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 286**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2017 E 17208604 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3338768**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene asenapina**

30 Prioridad:

20.12.2016 EP 16205545

28.06.2017 EP 17178375

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

25.06.2020

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)

Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 769 286 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 que contiene asenapina

5 **Descripción****Campo técnico de la invención**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración transdérmica de asenapina en la circulación sistémica, y se refiere también a procesos de fabricación. Se describen, además, métodos de tratamientos y usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

15 **[0002]** El agente activo asenapina (3aRS,12bRS)-rel-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5c]-pirrol) es un antipsicótico atípico perteneciente a la familia dibenzo-oxepina pirrol, cuya estructura tetracíclica no está relacionada con las correspondientes de otros antipsicóticos, tales como Olanzapina, Quetiapina o Clozapina (estructura tricíclica), Risperidona, Ziprasidona o Aripiprazol (estructura bicíclica). La asenapina es un antagonista en los receptores de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A con una alta afinidad a estos últimos, y ha sido desarrollada por Shering-Plough / Organon para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía aguda asociada a un trastorno bipolar.

20 **[0003]** En la actualidad, la asenapina está disponible comercialmente en forma de comprimidos sublinguales, y se administra en concentraciones de dosificación de 2,5 mg, 5 mg ó 10 mg dos veces al día (BID) bajo los nombres comerciales *Sycrest* (Swissmedic) y *Saphris* (Schering- Plough).

25 **[0004]** La vía de administración sublingual evita el metabolismo de primer paso de una administración oral para aumentar la biodisponibilidad, que se sitúa en el 35% cuando se toma sublingualmente y < 2 % si es ingerida. No obstante, la administración sublingual está asociada a un sabor amargo o desagradable así como a un entumecimiento de la lengua/mucosa oral inducido por un efecto anestésico local, náuseas y dolores de cabeza. Además, no se permite comer, beber ni fumar inmediatamente después de la dosificación sublingual durante 10 minutos. Estos inconvenientes pueden derivar en un cumplimiento reducido del paciente y una administración inadecuada, tal como una reducción de la dosis, una omisión de la misma, una ingesta irregular del fármaco o una abstinencia completa de la ingesta pretendida de asenapina. Además, la administración sublingual resulta difícil de monitorizar en pacientes psiquiátricos internados y puede no resultar adecuada para niños, personas de edad avanzada y otros pacientes con dificultades para tragar, o para aquellos que no son capaces de tomar la medicación por sí solos.

30 **[0005]** La asenapina presenta efectos secundarios que no son inhabituales para un fármaco neuroléptico. Son muy comunes la somnolencia y la ansiedad (observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes). Otros efectos adversos comunes ($\geq 1\%$ a < 10% de los pacientes) incluyen aumento de peso y un mayor apetito, trastornos del sistema nervioso, tales como distonía, acatisia, discinesia, parkinsonismo, sedación, vértigo, disgeusia; trastornos gastrointestinales, tales como hipoestesia oral, náuseas, una mayor salivación; aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), rigidez muscular y fatiga (cansancio).

35 **[0006]** La asenapina se metaboliza hepáticamente, principalmente por medio de CYP1A2 y UGT1A4 (glucuronidación). La relevancia clínica de los metabolitos humanos principales N-desmetil-asenapina y asenapina N+ glucurónido sigue siendo controvertida. Parece al menos que los metabolitos no participarían sustancialmente en el efecto terapéutico. De este modo, parece en general deseable una reducción de la cantidad de estos metabolitos.

40 **[0007]** Tras la administración sublingual, la asenapina es absorbida rápidamente con concentraciones pico en el plasma sanguíneo que se producen antes de las 0,5 a las 1,5 horas y (en dosis terapéuticas) presenta una farmacocinética bicompartimental con una fase de distribución inicial rápida con una semivida de varias horas, seguida por una semivida de disposición terminal mayor de aproximadamente 1 día o más. De este modo, la concentración en plasma sanguíneo presenta un cierto grado de fluctuación con picos a aproximadamente 1 h post-dosis, seguidos por una reducción de la concentración que da como resultado un punto bajo justo antes de la siguiente dosis, incluso en estado estacionario. La disminución relativamente rápida de la concentración también deriva, de forma inevitable, en múltiples dosis diarias (en la actualidad dos veces al día), las cuales están asociadas a un cumplimiento deficiente del paciente, en particular en afecciones crónicas.

45 **[0008]** Dicha fluctuación podría evitarse, o al menos reducirse mediante una administración transdérmica de asenapina, lo cual evita una reducción de la concentración plasmática entre dos dosis en cierta medida proporcionando una liberación prolongada del activo. El documento WO 2010/127674, por ejemplo, da a conocer medios para administrar asenapina transdérmicamente en forma de una pulverización, un aerosol, un parche, una película, un gel, una crema, una pomada, una loción o una espuma. A partir de una solicitud de patente internacional publicada con el número WO

2017/018322 se conoce un parche adhesivo que está provisto de un cuerpo de soporte y una capa adhesiva laminada sobre una superficie del cuerpo de soporte, en donde la capa adhesiva incluye asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una base adhesiva y una amina de bajo peso molecular. También se conoce, a partir de la solicitud de patente internacional publicada con el número WO 2017/018321, un método para la fabricación de un parche que comprende un respaldo y una capa adhesiva laminada sobre el respaldo, que comprende: una etapa de mezclado de una sal de adición de ácido de asenapina, un (co)polímero de éster de ácido (met)acrílico y un agente desalador para obtener una composición adhesiva; y una tapa de conformación de la composición adhesiva para obtener la capa adhesiva. El documento EP 2 878 298 da a conocer un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en donde asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se mezcla con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} a un volumen acumulado del 50% en una distribución de diámetros de partícula está dentro de un intervalo particular, de tal manera que el diámetro de partícula D_{50} resulta igual o inferior a un tamaño particular. De este modo, se ha investigado la aportación transdérmica de asenapina, aunque parece que la aportación transdérmica pasiva de asenapina, y, en particular, una liberación constante a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, constituyen un desafío. El transporte pasivo de agentes activos desde un sistema terapéutico transdérmico (TTS) a través de la piel hace uso de la fuerza impulsora basada en el gradiente de concentración entre la concentración de agente activo en el sistema transdérmico y en la superficie externa de la piel y la concentración en la corriente sanguínea. Dicho transporte pasivo resulta ventajoso teniendo en cuenta la complejidad del TTS y la comodidad de administración en comparación con un TTS que hace uso de un transporte activo, tal como la iontoforesis y la microporación. Hasta la fecha, no hay disponible ningún TTS de asenapina comercial.

[0009] De este modo, existe en la técnica una necesidad de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina.

[0010] Existe también una necesidad de una administración adecuada de asenapina que derive en menos efectos secundarios o efectos secundarios menos severos.

Objetivos y resumen de la invención

[0011] Es un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS que supere las desventajas antes mencionadas de la administración actual de asenapina.

[0012] De este modo, es un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina que proporcione una velocidad de permeación que sea suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz.

[0013] Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina en una administración continua, que proporcione cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante hasta 7 días, durante un periodo de administración en la piel del paciente de hasta 7 días (por ejemplo, 3,5 días).

[0014] Es, también, un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina, en donde la fluctuación de la concentración de asenapina en plasma sanguíneo se reduce cuando se compara con la administración sublingual, en particular en estado estacionario.

[0015] Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina que se ajuste a las necesidades de una aplicación cómoda teniendo en cuenta el tamaño y el espesor y/o cuya fabricación resulte sencilla y eficiente.

[0016] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina con una biodisponibilidad mejorada de esta última.

[0017] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina, en donde se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante 1 día por parte de dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración en la piel del paciente de 1 día, permitiendo un cambio del TTS de una vez al día en un tratamiento continuado.

[0018] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS, y, en particular, un TTS de tipo matricial, para la administración transdérmica de asenapina, en donde se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante 3,5 días por parte de dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración en la piel del paciente de 3,5 días, permitiendo un cambio del TTS de dos veces a la semana en un tratamiento continuado.

[0019] Estos objetivos y otros se logran por medio de la presente invención, la cual, según un aspecto, se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

- A) una capa de respaldo;
- B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
 1. asenapina; y
 2. un polímero seleccionado de polímeros acrílicos;

en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm² y contiene por lo menos 0,70 mg/cm² de asenapina.

[0020] Según ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento, en particular, está destinado a usarse en un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o un trastorno bipolar, en particular, durante su administración por un periodo de tiempo prolongado.

[0021] De este modo, según ciertas realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o un trastorno bipolar durante un periodo de administración de aproximadamente 24 h a aproximadamente 168 h, o de 1 a 7 días, y, en particular, está destinado a usarse en un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o un trastorno bipolar durante un periodo de administración de aproximadamente 24 h, ó un 1 día, de aproximadamente 48 horas, ó 2 días, o de aproximadamente 84 h, ó 3,5 días.

[0022] De acuerdo con ciertas otras realizaciones de la invención, el sistema terapéutico transdérmico según la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de la sicosis en general, y, en particular, está destinado a usarse en un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, en particular durante su administración por un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, durante un periodo de administración de aproximadamente 24 a aproximadamente 168 h, ó 1 a 7 días, y, en particular, durante un periodo de administración de aproximadamente 24 h, ó 1 día, de aproximadamente 48 horas, ó 2 días, o de aproximadamente 84 h, ó 3,5 días.

[0023] Un método de tratamiento, en particular un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o un trastorno bipolar, puede incluir aplicar un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención a la piel de un paciente por un periodo de tiempo prolongado.

[0024] Por ejemplo, un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o un trastorno bipolar puede incluir aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención durante aproximadamente 24 h a aproximadamente 168 h ó durante 1 a 7 días, o durante aproximadamente 24 h, 48 h u 84 h, o durante 1 día, 2 días ó 3,5 días a la piel de un paciente.

[0025] Dichos modos de administración requieren un cambio del TTS de una vez al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana o una vez a la semana en un tratamiento continuado.

[0026] De este modo, puede usarse asenapina en un método de tratamiento de un paciente humano mediante la administración transdérmica de asenapina en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos aproximadamente 48 horas ó 2 días, o de por lo menos aproximadamente 72 horas ó 3 días.

[0027] De acuerdo con otro aspecto específico, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos aproximadamente 48 horas ó 2 días, o de por lo menos aproximadamente 72 horas ó 3 días.

[0028] Es decir, un método de tratamiento de un paciente humano puede ser por administración transdérmica de asenapina en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos aproximadamente 48 horas ó 2 días, o de por lo menos aproximadamente 72 horas ó 3 días.

[0029] Un proceso de fabricación de una capa matricial para su uso en un sistema terapéutico transdérmico puede comprender las etapas de:

- 1) combinar por lo menos los componentes asenapina y polímero, en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

- 2) recubrir la capa de respaldo o revestimiento desprendible o cualquier revestimiento intermedio con la composición de recubrimiento; y
- 3) secar la composición de recubrimiento aplicada para formar la capa matricial.

5 **[0030]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto en líneas generales anteriormente, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

- A) una capa de respaldo;
- 10 B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
 1. asenapina incluida en forma de la base de libre;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxiethyl-acrilato y glicidil-metacrilato; y
 3. un estabilizante

15 **[0031]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

- A) una capa de respaldo;
- 20 B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
 1. asenapina incluida en forma de la base libre en una cantidad del 3% a 9% de la composición de capa matricial;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxiethyl-acrilato y glicidil-metacrilato en una cantidad del 90 a 96,5% de la composición de capa matricial; y
 - 25 3. un estabilizante en una cantidad del 0,1% al 2% de la composición de capa matricial;

en donde el peso superficial de la capa matricial va de 120 a 170 g/m².

30 **[0032]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

- A) una capa de respaldo;
- 35 B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
 1. asenapina incluida en forma de la base libre;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxiethyl-acrilato y glicidil-metacrilato;
 3. un estabilizante; y
 4. una polivinil pirrolidona.

40 **[0033]** Según ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto en líneas generales anteriormente, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

- A) una capa de respaldo;
- 45 B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
 1. asenapina incluida en forma de base libre en una cantidad del 3% al 9% de la composición de capa matricial;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxiethyl-acrilato y glicidil-metacrilato en una cantidad del 80% al 90% de la composición de capa matricial;
 - 50 3. un estabilizante en una cantidad del 0,1% al 2% de la composición de capa matricial; y
 4. una polivinil pirrolidona en una cantidad del 5 al 15% de la composición de capa matricial.

en donde el peso superficial de la capa matricial va de 120 a 170 g/m².

55 **[0034]** Según ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

- A) una capa de respaldo;
- 60 B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
 1. asenapina incluida en forma de base libre en una cantidad del 7% al 13% de la composición de capa matricial;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxiethyl-acrilato y glicidil-metacrilato en una cantidad del 75 al 85% de la composición de capa matricial;
 3. un estabilizante en una cantidad del 0,1% al 2% de la composición de capa matricial; y

4. una polivinil pirrolidona en una cantidad del 5 al 15% de la composición de capa matricial.

en donde el peso superficial de la capa matricial va de 120 a 170 g/m².

5 **[0035]** Según ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

A) una capa de respaldo;

- 10 B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
1. asenapina incluida en forma de base libre en una cantidad de más del 13% al 20% de la composición de la capa matricial;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato en una cantidad del 65% al 82% de la composición de la capa matricial;
 - 15 3. un estabilizante en una cantidad del 0,001% al 2% de la composición de la capa matricial; y
 4. una polivinil pirrolidona en una cantidad del 5 al 15% de la composición de la capa matricial.

en donde el peso superficial de la capa matricial va de 120 a 230 g/m².

20 **[0036]** Según ciertas realizaciones, la invención se refiere, también, a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende:

A) una capa de respaldo;

- 25 B) una capa matricial contenedora de asenapina compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
1. asenapina incluida en forma de base libre en una cantidad del 7% al 20% de la composición de la capa matricial;
 2. un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidilo-metacrilato en una cantidad del 75 al 85% de la composición de la capa matricial;
 - 30 3. un estabilizante en una cantidad del 0,001% al 2% de la composición de la capa matricial; y
 4. una polivinil pirrolidona en una cantidad del 5 al 15% de la composición de la capa matricial.

en donde el peso superficial de la capa matricial va de más de 170 a 230 g/m².

35 **[0037]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "sistema terapéutico transdérmico" (TTS) se refiere a un sistema por medio del cual se administra el agente activo (asenapina) a la circulación sistémica mediante aportación transdérmica y se refiere a la unidad de dosificación individual completa que se aplica a la piel de un paciente, y la cual comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina en una estructura de capas autoadhesiva y, opcionalmente, una capa superpuesta adhesiva adicional encima de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina. La estructura de capas autoadhesiva se puede situar sobre un revestimiento desprendible (una capa de protección separable), con lo que el TTS puede comprender, además, un revestimiento desprendible. Con el significado que se le da en esta invención, el término "TTS" se refiere, en particular, a un sistema que proporciona una aportación transdérmica pasiva excluyendo un transporte activo como en los métodos que incluyen iontoforesis o microporación.

50 **[0038]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina" o "estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina" se refiere a la estructura contenedora de agente activo que proporciona el área de liberación para la asenapina durante la administración. La capa superpuesta adhesiva se suma al tamaño total del TTS pero no se suma al área de liberación. La estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina comprende una capa de respaldo y por lo menos una capa contenedora de asenapina.

55 **[0039]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo en el TTS suficiente para proporcionar, si se administra por medio del TTS a un paciente, niveles de asenapina en sangre de un intervalo similar (por ejemplo, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 1.000% según se mide en forma de una AUC) cuando se compara con niveles sanguíneos obtenidos en una administración de estado estacionario de asenapina sublingual de 5 mg de dos veces al día durante un periodo de tiempo prolongado predefinido (por ejemplo, 1, 3,5 y 7 días). Habitualmente, un TTS contiene más activo en el sistema del que se proporciona de hecho a la piel y a la circulación sistémica. Esta cantidad en exceso de agente activo es habitualmente necesaria para proporcionar la suficiente fuerza impulsora para el transporte pasivo desde el TTS a la circulación sistémica.

5 [0040] Con el significado que se le da en esta invención, las expresiones “activo”, “agente activo”, y similares, así como el término “asenapina”, se refieren a asenapina en cualquier forma química y morfológica y estado físico farmacéuticamente aceptables. Estas formas incluyen, sin carácter limitativo, asenapina en su forma de base libre, asenapina protonada o parcialmente protonada, sales de asenapina y, en particular, sales de adición de ácido formadas mediante la adición de un ácido inorgánico u orgánico, tales como clorhidrato de asenapina o maleato de asenapina, hidratos, complejos y así sucesivamente, así como asenapina en forma de partículas que pueden estar micronizadas, pueden ser cristalinas y/o amorfas, y cualesquiera mezclas de las formas antes mencionadas. La asenapina, cuando está contenida en un medio tal como un disolvente, se puede disolver o dispersar o disolver de manera parcial y dispersar de manera parcial.

10 [0041] Cuando se menciona el uso de asenapina en una forma particular en la fabricación del TTS, esto no excluye interacciones entre esta forma de asenapina y otros ingredientes de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina, por ejemplo, formación de sales o complejación, en el TTS final. Esto significa que, incluso si se incluye asenapina en su forma de base libre, la misma puede estar presente en el TTS final en forma protonada o parcialmente protonada o en forma de una sal de adición de ácido, o, si la misma se incluye en forma de una sal, partes de ella pueden estar presentes como base libre en el TTS final. A no ser que se indique lo contrario, en particular la cantidad de asenapina en la estructura de capas autoadhesiva se refiere a la cantidad de asenapina incluida en el TTS durante la fabricación del TTS, y se calcula sobre la base de asenapina en forma de la base libre. Por ejemplo, cuando se incluye a) 0,1 mmol (igual a 28,6 mg) de base de asenapina o b) 0,1 mmol (igual a 40,2 mg) de maleato de asenapina en el TTS durante la fabricación, la cantidad de asenapina en la estructura de capas autoadhesiva es, con el significado que se le da en la invención, en ambos casos, 0,1 mmol ó 28,6 mg.

25 [0042] El material de partida de asenapina incluido en el TTS durante la fabricación del TTS puede estar en forma de partículas. La asenapina puede estar presente, por ejemplo, en la estructura de capas autoadhesiva en forma de partículas y/o disuelta.

30 [0043] En el significado de esta invención, el término “partícula” se refiere a un material sólido, en partículas, que comprende partículas individuales, cuyas dimensiones son insignificantes en comparación con el material. En particular, las partículas son sólidas, incluyendo sólidos plásticos/deformables, incluyendo materiales amorfos y cristalinos.

35 [0044] En el significado de esta invención, el término “dispersión” se refiere a una etapa o una combinación de etapas en las que un material de partida (por ejemplo, asenapina) no está totalmente disuelto. Dispersión, en el sentido de la invención, comprende la disolución de una parte del material de partida (por ejemplo, partículas de asenapina), en función de la solubilidad del material de partida (por ejemplo, la solubilidad de asenapina en la composición de recubrimiento).

40 [0045] Hay dos tipos principales de TTS que usan una aportación pasiva de agente activo, es decir, el TTS de tipo matricial y el TTS de tipo reservorio. En el TTS de tipo matricial, el agente activo se incluye en una matriz, mientras que, en un TTS de tipo reservorio, el agente activo se incluye en un reservorio líquido o semilíquido. La liberación del agente activo en un TTS de tipo matricial se controla principalmente por medio de la matriz que incluye el propio agente activo. Por contraposición a esto, un TTS de tipo reservorio necesita una membrana de control de velocidad que controla la liberación del agente activo. Los TTS de tipo matricial son ventajosos por cuanto, en comparación con un TTS de tipo reservorio, habitualmente no son necesarias membranas de determinación de la velocidad y no se puede producir una absorción rápida (*dumping*) de la dosis debido a una rotura de la membrana. En resumen, los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) de tipo matricial son menos complejos en cuanto a su fabricación y de uso sencillo y cómodo por parte de los pacientes.

50 [0046] Con el significado que se le da en esta invención, “TTS de tipo matricial” se refiere a un sistema o estructura en el que el activo está disuelto y/o dispersado homogéneamente dentro de un vehículo polimérico, es decir, la matriz, que forma, con el agente activo y opcionalmente los ingredientes restantes, una capa matricial. En dicho sistema, la capa matricial controla la liberación del agente activo desde el TTS. Un TTS de tipo matricial también puede incluir una membrana de control de la velocidad.

55 [0047] A los TTS con una membrana de control de la velocidad y un reservorio que contiene agente activo líquido o semilíquido, en donde la liberación del agente activo desde el TTS se controla por medio de la membrana de control de velocidad se les hace referencia con la expresión “TTS de tipo reservorio”. Los TTS de tipo reservorio no deben interpretarse como de tipo matricial en el significado de la invención. En particular, con el significado que se le da en esta invención, se considera que los sistemas de microreservorio (sistemas bifásicos que tienen una fase interior contenedora de activo en una fase matricial exterior), considerados en la técnica como una mezcla entre un TTS de tipo matricial y un TTS de tipo reservorio, son de tipo matricial en el significado de la invención. Un TTS de tipo matricial puede estar, en particular, en forma de un TTS de tipo “fármaco-en-el-adhesivo” en referencia a un sistema en donde el activo está disuelto y/o dispersado homogéneamente dentro de una matriz adhesiva sensible a la presión.

5 [0048] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “capa matricial” se refiere a cualquier capa que contiene el activo disuelto y/o dispersado homogéneamente dentro de un vehículo polimérico. Típicamente, una capa matricial está presente en un TTS de tipo matricial como capa contenedora de agente activo. Un TTS de tipo reservorio puede comprender, además de una capa de reservorio y una membrana de control de velocidad, una capa adhesiva adicional que actúa como capa de contacto con la piel. En dicho TTS de tipo reservorio, normalmente la capa adhesiva adicional se fabrica en forma de una capa libre de agente activo. No obstante, debido a gradiente de concentración, el agente activo migrará desde el reservorio a la capa adhesiva adicional a lo largo del tiempo, hasta que se alcance un equilibrio. Por lo tanto, en dicho TTS de tipo reservorio, después de cierto tiempo de equilibrio, la capa adhesiva adicional contiene el agente activo y debe considerarse como capa matricial en el sentido de la presente invención.

10 [0049] La capa matricial es la capa solidificada, final, por ejemplo, obtenida después de aplicar como recubrimiento y secar la composición de recubrimiento contenedora de disolvente. La capa matricial también se puede fabricar laminando dos o más de estas capas solidificadas (por ejemplo, capas secadas) de la misma composición para proporcionar el peso superficial deseado. La capa matricial puede ser autoadhesiva (en forma de una matriz adhesiva sensible a la presión) o el TTS puede comprender una capa adicional de contacto con la piel, de un adhesivo sensible a la presión, para proporcionar la suficiente pegajosidad. En particular, la capa matricial es una matriz adhesiva sensible a la presión.

20 [0050] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “adhesivo sensible a la presión” se refiere a un material que, en particular, se pega con la presión de los dedos, es permanentemente pegajoso, ejerce una gran fuerza de sujeción y debe ser separable de superficies lisas sin dejar ningún residuo. Una capa adhesiva sensible a la presión, cuando está en contacto con la piel, es “autoadhesiva”, es decir, proporciona adherencia a la piel de manera que, típicamente, no es necesario un medio auxiliar adicional de fijación en la piel. Una estructura de capas “autoadhesiva” incluye una capa adhesiva sensible a la presión para el contacto con la piel, que se puede proporcionar en forma de una matriz adhesiva sensible a la presión o en forma de una capa adicional, es decir, una capa adhesiva sensible a la presión de contacto con la piel. Para potenciar la adherencia puede seguir utilizándose una capa superpuesta adhesiva.

30 [0051] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “capa de contacto con la piel” se refiere a una capa incluida en el TTS para estar en contacto directo con la piel del paciente durante su administración. Cuando el TTS comprende una capa de contacto con la piel, las otras capas no están en contacto con la piel y no tienen necesariamente propiedades autoadhesivas. Tal como se ha expuesto anteriormente en líneas generales, la capa de contacto con la piel puede, con el tiempo, absorber partes del agente activo y, entonces, puede considerarse como capa matricial. El área de liberación la proporciona el área de la capa matricial. Para potenciar la adherencia puede usarse una capa de contacto con la piel. Habitualmente, los tamaños de una capa adicional de contacto con la piel y la capa matricial son concurrentes y se corresponden con el área de liberación.

40 [0052] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “peso superficial” se refiere al peso seco de una capa específica, por ejemplo, de la capa matricial, proporcionado en g/m². Los valores del peso superficial están sujetos a una tolerancia de $\pm 10\%$, preferentemente $\pm 7,5\%$, debido a la variabilidad de la fabricación.

[0053] Si no se indica lo contrario, “%” se refiere al % en peso.

50 [0054] Con el significado que se le da en esta invención, el término “polímero” se refiere a cualquier sustancia compuesta por las denominadas unidades repetitivas obtenidas mediante la polimerización de uno o más monómeros, e incluye homopolímeros que están compuestos por un tipo de monómero y copolímeros que están compuestos por dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden presentar cualquier arquitectura, tal como polímeros lineales, polímeros en estrella, polímeros en forma de peine, polímeros en forma de cepillo, de cualesquiera disposiciones monoméricas en caso de copolímeros, por ejemplo, copolímeros alternados, estadísticos, en bloque, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo varía en función del tipo de polímero y es conocido para los expertos. Los polímeros pueden tener, por ejemplo, un peso molecular por encima de 2.000, preferentemente por encima de 5.000, más preferentemente, por encima de 10.000 Daltons. De manera correspondiente, a los compuestos con un peso molecular por debajo de 2.000, preferentemente por debajo de 5.000 ó, más preferentemente, por debajo de 10.000 Daltons, se les hace referencia, habitualmente, como oligómeros.

55 [0055] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “grupos funcionales” se refiere a grupos hidroxilo y ácido carboxílico.

[0056] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “agente reticulante” se refiere a una sustancia que puede reticular grupos funcionales contenidos en el polímero.

60 [0057] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “capa superpuesta adhesiva” se refiere a una estructura de capas autoadhesiva que está libre de agente activo y de área mayor que la estructura que contiene agente activo y proporciona un área adicional que se pega a la piel, aunque ninguna área de liberación del agente activo. De

este modo, potencia las propiedades adhesivas globales del TTS. La capa superpuesta adhesiva comprende una capa de respaldo y una capa adhesiva.

5 **[0058]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “capa de respaldo” se refiere a una capa, la cual sustenta, por ejemplo, la capa que contiene asenapina o forma el respaldo de la capa superpuesta adhesiva. Por lo menos una capa de respaldo en el TTS y habitualmente la capa de respaldo de la capa que contiene asenapina es oclusiva, es decir, sustancialmente impermeable al agente activo contenido en la capa durante el periodo de almacenamiento y administración y, de este modo, evita una pérdida activa o contaminación cruzada de acuerdo con los requisitos reguladores.

10 **[0059]** El TTS según la presente invención se puede caracterizar por ciertos parámetros que se miden en una prueba de permeación de la piel *in vitro*.

15 **[0060]** La prueba de permeación *in vitro* se lleva a cabo en una celda de difusión Franz, con piel humana o animal y, preferentemente, con piel humana de espesor parcial dermatomizada con un espesor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón fosfato pH 5,5 ó 7,4 como medio receptor (32 °C con azida salina al 0,1 %) con o sin la adición de un máximo de un 40 % en volumen de disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, acetonitrilo, isopropanol, dipropilenglicol, PEG 400 de manera que un medio receptor puede, por ejemplo, contener un 60 % en volumen de tampón fosfato pH 5,5, un 30 % en volumen de dipropilenglicol y un 10 % en volumen de acetonitrilo.

20 **[0061]** Cuando no se indique lo contrario, la prueba de permeación *in vitro* se lleva a cabo con piel humana de espesor parcial dermatomizada con un espesor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón fosfato pH 5,5 como medio receptor (32 °C con azida salina al 0,1%). La cantidad de activo que permea en el medio receptor se determina a intervalos regulares usando un método de HPLC validado con un detector fotométrico de UV tomando un volumen de muestra. El medio receptor se sustituye por completo o parcialmente con medio fresco cuando se toma el volumen de muestra, y la cantidad medida de activo permeable se refiere a la cantidad permeada entre los dos últimos instantes de muestreo y no a la cantidad total permeada hasta el momento.

25 **[0062]** De este modo, en el significado que se le da en esta invención, el parámetro “cantidad permeada” se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y se refiere a la cantidad de activo permeado en un intervalo de muestreo en un cierto tiempo transcurrido. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, a las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “cantidad permeada” de activo se puede dar, por ejemplo, para el intervalo de muestreo desde la hora 8 a la hora 12 y se corresponde con la medición en la hora 12.

30 **[0063]** La cantidad permeada también se puede proporcionar como “cantidad permeada acumulada”, que se corresponde con la cantidad acumulada de activo permeado en un cierto instante de tiempo. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, a las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “cantidad permeada acumulada” de activo en la hora 12 se corresponde con la suma de las cantidades permeadas desde la hora 0 a la hora 2, desde la hora 2 a la hora 4, desde la hora 4 a la hora 8, y desde la hora 8 a la hora 12.

35 **[0064]** En el significado que se le da en esta invención, el parámetro “velocidad de permeación de la piel” para un cierto intervalo de muestreo en un cierto tiempo transcurrido se proporciona en $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ y se calcula a partir de la cantidad permeada en dicho intervalo de muestreo según se mide mediante prueba de permeación *in vitro* tal como se ha descrito anteriormente en mg/cm^2 , dividida por las horas de dicho intervalo de muestreo. Por ejemplo, la velocidad de permeación de la piel en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “velocidad de permeación de la piel” a la hora 12 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de muestreo desde la hora 8 a la hora 12 dividida por 4 horas.

40 **[0065]** Puede calcularse una “velocidad acumulada de permeación de la piel” a partir de la cantidad permeada acumulada respectiva dividiendo la cantidad permeada acumulada por el tiempo transcurrido. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, a las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “velocidad acumulada de permeación de la piel” a la hora 12 se calcula como la cantidad permeada acumulada para la hora 12 (véase anteriormente) dividida por 12 horas.

45 **[0066]** En el significado que se le da en esta invención, los anteriores parámetros cantidad permeada y velocidad de permeación de la piel (así como cantidad permeada acumulada y velocidad acumulada de permeación de la piel) se refieren a valores medios calculados a partir de 3 experimentos de prueba de permeación *in vitro*.

50 **[0067]** El TTS según la presente invención también se puede caracterizar por ciertos parámetros que se miden en un estudio clínico *in vivo*.

5 **[0068]** Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “velocidad de liberación media” se refiere a la velocidad de liberación media en $\mu\text{g/h}$, en mg/h , en $\mu\text{g}/24 \text{ h}$, en $\text{mg}/24 \text{ h}$, en $\mu\text{g}/\text{día}$ o en $\text{mg}/\text{día}$ durante el periodo de administración (por ejemplo, de 1 a 7 día(s)) mediante la cual el agente activo se libera a través de la piel humana hacia la circulación sistémica y se basa en la AUC obtenida durante dicho periodo de administración en un estudio clínico. La velocidad de liberación media es un parámetro usado para identificar la dosis o la concentración de un TTS. Puesto que, por contraposición, por ejemplo, a la administración intravenosa u oral (tal como también se ha descrito anteriormente), un TTS contiene habitualmente más activo en el sistema del que se proporciona de hecho a la piel y a la circulación sistémica, la cantidad de activo contenida en el TTS no es significativa como parámetro para la dosis. Esta es la razón por la que para un TTS, la dosis o concentración se caracteriza habitualmente por la velocidad de liberación media, que describe de manera más precisa la cantidad de activo aportado al sujeto a lo largo del tiempo.

10 **[0069]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “periodo de tiempo prolongado” se refiere a un periodo de por lo menos o aproximadamente 24 h, por lo menos o aproximadamente 48 h, por lo menos o aproximadamente 84 h, por lo menos o aproximadamente 168 h, por lo menos o aproximadamente 1 día, por lo menos o aproximadamente 3,5 días, o por lo menos o aproximadamente 7 días, o a un periodo de aproximadamente 24 h a aproximadamente 168 h ó de 1 a 7 día(s), o de aproximadamente 24 h a aproximadamente 84 h ó de 1 a 3,5 día(s).

15 **[0070]** Para un tratamiento farmacológico continuo, la frecuencia de administración del fármaco se mantiene preferentemente lo suficientemente alta como para mantener una concentración en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz. En otras palabras, es necesario que el intervalo entre dos administraciones de la forma de dosificación, también denominado intervalo de dosificación, se adapte de manera correspondiente. Con el significado que se le da en la presente invención, la expresión “intervalo de dosificación” se refiere al periodo de tiempo entre dos administraciones consecutivas del TTS, es decir, el intervalo entre dos instantes de tiempo consecutivos en los que se aplica un TTS a la piel del paciente. Una vez aplicado, el TTS se mantiene habitualmente en la piel del paciente durante el intervalo de dosificación completo y únicamente se retira al final del intervalo de dosificación, momento en el cual se aplica un TTS nuevo en la piel, por ejemplo, si el intervalo de dosificación es 168 horas ó 7 días, el TTS se aplica en la piel del paciente y se mantiene en la misma durante 168 horas ó 7 días. Después de 168 horas ó 7 días, el TTS se retira de la piel y se aplica un nuevo TTS. De este modo, un intervalo de dosificación de 168 horas ó 7 días permite un modo de cambio del TTS de una vez a la semana en un tratamiento continuado.

20 **[0071]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “temperatura ambiente” se refiere a la temperatura no modificada que se encuentra en el interior en el laboratorio donde se llevan a cabo los experimentos y se sitúa habitualmente dentro de 15 a 35°C, preferentemente de aproximadamente 18 a 25°C.

25 **[0072]** Con el significado que se le da en esta invención, el término “paciente”, se refiere a un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntomas o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que se trata de manera preventiva o profiláctica en relación con una afección, o al que se le ha diagnosticado una afección que debe ser tratada.

30 **[0073]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “parámetros farmacocinéticos” se refiere a parámetros que describen la curva de plasma sanguíneo, por ejemplo, C_{max} , C_t y AUC_{t1-t2} obtenida en un estudio clínico, por ejemplo, mediante administración monodosis, multidosis o de estado estacionario del TTS de agente activo, por ejemplo, el TTS de asenapina, a sujetos humanos sanos. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen usando medias aritméticas y geométricas, por ejemplo, una C_{max} media, una AUC_t media y una AUC_{INF} media, y estadísticos adicionales, tales como las desviaciones típicas y los errores típicos respectivos, el valor mínimo, el valor máximo, y el valor central cuando la lista de valores está ordenada (Mediana). En el contexto de la presente invención, parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la C_{max} , C_t y AUC_{t1-t2} se refieren a valores medios aritméticos o geométricos y se refieren, preferentemente, a valores medios geométricos. No puede excluirse que los valores medios absolutos obtenidos para un cierto TTS en un estudio clínico varíen en cierta medida de un estudio a otro. Para permitir una comparación de valores medios absolutos entre estudios, como patrón interno puede usarse una formulación de referencia, por ejemplo, en el futuro cualquier producto basado en la invención. Con el fin de obtener un factor de corrección para tener en cuenta diferencias de un estudio a otro puede usarse una comparación de la AUC por área de liberación del producto de referencia respectivo en el estudio previo y el posterior.

35 **[0074]** Estudios clínicos según la presente invención se refieren a estudios llevados a cabo ajustándose totalmente a la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y a todas las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y regulaciones locales aplicables.

40 **[0075]** Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “sujeto humano sano” se refiere a un sujeto varón o mujer con un peso corporal que va de 55 kg a 100 kg y un índice de masa corporal (BMI) que va de 18 a 29 y parámetros fisiológicos normales, tales como presión sanguínea, etcétera. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención se seleccionan de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión que se basan en y son acordes a recomendaciones de la ICH.

- [0076] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “población de sujetos” se refiere a por lo menos diez sujetos humanos sanos individuales.
- 5 [0077] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “media geométrica” se refiere a la media de los datos transformados logarítmicamente retrotransformados a la escala original.
- [0078] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “media aritmética” se refiere a la suma de todos los valores de observación dividida por el número total de observaciones.
- 10 [0079] Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “AUC” se corresponde con el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. El valor de AUC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido a la circulación sanguínea en total y, es, por tanto, una medida de la biodisponibilidad.
- 15 [0080] Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “AUC_{t1-t2}” se proporciona en (ng / ml) h y se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde la hora t1 a t2 y se calcula con el método trapezoidal lineal.
- [0081] Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “C_{max}” se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración observada máxima del agente activo en plasma sanguíneo.
- 20 [0082] Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “C_t” se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración del agente activo en plasma sanguíneo observada en la hora t.
- 25 [0083] Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “t_{max}” se proporciona en h y se refiere al instante de tiempo en el cual se alcance el valor de C_{max}. En otras palabras, t_{max} es el instante de tiempo de la concentración plasmática observada máxima.
- [0084] Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “t_{lag}” se proporciona en h y se refiere al retardo entre el tiempo de administración (en caso de un TTS el tiempo en el que el TTS se aplica por primera vez en la piel, es decir, t = 0) y el tiempo de aparición de una concentración en plasma sanguíneo medible. El t_{lag} se puede calcular de forma aproximada como el valor aritmético medio del primer instante de tiempo en el que se obtiene una concentración medible (es decir, diferente de cero) del agente activo en plasma sanguíneo o se puede representar mediante un valor de mediana.
- 30 [0085] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “concentración plasmática media” se proporciona en (ng / ml) y es una media de las concentraciones plasmáticas individuales de agente activo, por ejemplo, asenapina, en cada instante de tiempo.
- 35 [0086] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “composición de recubrimiento” se refiere a una composición que comprende todos los componentes de la capa matricial en un disolvente, y la cual se puede aplicar como recubrimiento sobre la capa de respaldo o revestimiento desprendible para formar la capa matricial tras un secado.
- 40 [0087] Con el significado que se le da en esta invención, el término “disolver” se refiere al proceso de obtener una solución, la cual es diáfana y no contiene ninguna partícula, según puede verse a simple vista.
- 45 [0088] Con el significado que se le da en esta invención, el término “disolvente” se refiere a cualquier sustancia líquida, la cual es, preferentemente, un líquido orgánico volátil, tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, cloruro de metilo, hexano, n-heptano, tolueno y mezclas de los mismos.
- 50 [0089] Con el significado que se le da en esta invención, y a no ser que se especifique lo contrario, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad que es ± 10 % de la cantidad dada a conocer. En algunas realizaciones, el términos “aproximadamente” se refiere a una cantidad que es ± 5 % de la cantidad dada a conocer. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad que es ± 2 % de la cantidad dada a conocer.
- 55

Breve descripción de los dibujos

60 [0090]

La Fig. 1 representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 1a, 1b, 1c y 1d para las horas 0 a 72.

La Fig. 1b representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 1a, 1b, 1c y 1d para las horas 0 a 168.

La Fig. 1c representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 1a, 1b, 1c y 1d después de 72 h.

La Fig. 2a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2a y 2b, y los Ejemplos 2c y 2d para las horas 0 a 72.

5 La Fig. 2b representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2a y 2b, y los Ejemplos 2c y 2d para las horas 0 a 168.

La Fig. 2c representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2a y 2b, y los Ejemplos 2c y 2d después de 72 h.

10 La Fig. 2d representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2e a 2j para las horas 0 a 72.

La Fig. 2e representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2e a 2j después de 72 h.

La Fig. 3a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 3a, 3b, 3c, 3d y 3e.

15 La Fig. 3b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 3a, 3b, 3c, 3d y 3e después de 56 h.

La Fig. 4a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 4a y 4b para las horas 0 a 72.

20 La Fig. 4b representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 4a y 4b para las horas 0 a 168.

La Fig. 4c representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 4a y 4b después de 72 h 168 h.

La Fig. 5a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 5a, 5b y 5c para las horas 0 a 72.

25 La Fig. 5b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 5a, 5b y 5c después de 72 h.

La Fig. 6a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 6a y 6c, y el Ejemplo 6b para las horas 0 a 72.

30 La Fig. 6b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 6a y 6c, y el Ejemplo 6b después de 72 h.

La Fig. 7a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 7a, 7b y 7c para las horas 0 a 72.

La Fig. 7b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 7a, 7b y 7c después de 72 h.

35 La Fig. 8a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 8a, 8b y 8c para las horas 0 a 72.

La Fig. 8b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 8a, 8b y 8c después de 72 h.

40 La Fig. 9a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 9a y el Ejemplo 9b para las horas 0 a 72.

La Fig. 9b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 9a y el Ejemplo 9b después de 72 h.

La Fig. 10a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con el Ejemplo 10 para las horas 0 a 72.

45 La Fig. 10b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con el Ejemplo 10 después de 72 h.

La Fig. 11 representa la concentración de asenapina en plasma sanguíneo, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 11a, 11b, 11c y 11d.

50 La Fig. 12a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel, de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 12a y 12b para las horas 0 a 72.

La Fig. 12b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 12a y 12b después de 72 h.

55 La Fig. 13a representa la concentración de asenapina en plasma sanguíneo (valores de media aritmética con desviación típica en forma de barras de error) obtenida en un estudio clínico *in vivo* del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 13a y 13b para las horas 0 a 168.

La Fig. 13b representa la concentración de asenapina en plasma sanguíneo (valores de media aritmética con desviación típica en forma de barras de error) obtenida en un estudio clínico *in vivo* del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 13a y 13b para las horas 0 a 84.

60 La Fig. 13c representa la concentración de asenapina-glucurónido en plasma sanguíneo (valores de media geométrica con media geométrica multiplicada/dividida por la desviación típica geométrica en forma de barras de error) obtenida en un estudio clínico *in vivo* del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 13a y 13b para las horas 0 a 168.

La Fig. 13d representa la concentración de asenapina-glucurónido en plasma sanguíneo (valores de media geométrica con media geométrica multiplicada/dividida por la desviación típica geométrica en forma de barras de

error) obtenida en un estudio clínico *in vivo* del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 13a y 13b para las horas 0 a 96.

La Fig. 13e representa la concentración de N-desmetil-asenapina en plasma sanguíneo (valores de media geométrica con media geométrica multiplicada/dividida por la desviación típica geométrica en forma de barras de error) obtenida en un estudio clínico *in vivo* del TTS preparado de acuerdo con los Ejemplos 13a y 13b para las horas 0 a 108.

Descripción detallada

10 Estructura del TTS

[0091] La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.

15 [0092] La estructura de capas autoadhesiva comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina.

[0093] La estructura de capas autoadhesiva de acuerdo con la presente invención comprende A) una capa de respaldo, y B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende 1. asenapina y 2. un polímero seleccionado de polímeros acrílicos.

20 [0094] De este modo, tal como también se ha expuesto en líneas generales anteriormente, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

25 A) una capa de respaldo;

B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:

1. asenapina; y

2. un polímero seleccionado de polímeros acrílicos;

30 en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm² y contiene por lo menos 0,70 mg/cm² de asenapina.

[0095] La capa de respaldo es, en particular, sustancialmente impermeable a la asenapina.

35 [0096] El TTS de acuerdo con la presente invención puede ser un TTS de tipo matricial o un TTS de tipo reservorio, y, preferentemente, es un TTS de tipo matricial.

40 [0097] En dicho TTS de tipo matricial, la asenapina, y, preferentemente, una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina, está incluida en la capa matricial contenedora de asenapina. La estructura de capas autoadhesiva de dicho TTS de tipo matricial puede incluir una o más capas adicionales, tales como una capa de contacto con la piel. En dicha capa adicional, el agente activo puede estar incluido o puede no estar incluido. Tal como se ha expuesto en líneas generales anteriormente, una capa de contacto con la piel, incluso si se fabrica como capa libre de agente activo, después del equilibrio, puede comprender asenapina y, entonces, también puede considerarse como capa matricial (adicional). La capa adicional y la capa matricial contenedora de asenapina pueden comprender el mismo polímero o polímeros diferentes. Cualesquiera de la capa matricial contenedora de asenapina y la(s) capa(s) adicional(es) pueden estar directamente en contacto entre sí o pueden estar separadas por una membrea, tal como una membrana de control de velocidad. Si se prepara una capa contenedora de asenapina laminando dos capas matriciales contenedoras de asenapina, las cuales tienen sustancialmente la misma composición, la capa doble resultante debe considerarse como una capa matricial.

50 [0098] En un TTS de tipo reservorio de acuerdo con la presente invención, la asenapina está incluida en un reservorio líquido o semilíquido. La estructura de capas autoadhesiva de dicho TTS de tipo reservorio puede incluir una o más capas adicionales, tales como una capa de contacto con la piel. En dicha capa adicional, el agente de activo puede estar incluido o puede no estar incluido. Tal como se ha expuesto anteriormente en líneas generales, una capa de contacto con la piel, incluso si se fabrica como capa libre de agente activo, después del equilibrio, puede comprender asenapina y, entonces, puede considerarse también como capa matricial. El TTS de tipo reservorio incluye, además, una membrana de control de velocidad que separa el reservorio y la capa de contacto con la piel.

60 [0099] De este modo, en ciertas realizaciones, la estructura de capas autoadhesiva comprende una capa de reservorio adicional que está situada entre la capa de respaldo y la capa matricial, y una membrana de control de velocidad adicional que está situada entre la capa de reservorio adicional y la capa matricial.

[0100] En realizaciones específicas, la estructura de capas autoadhesiva según la invención comprende una capa de contacto con la piel, adicional. La capa de contacto con la piel, adicional, es autoadhesiva y proporciona adherencia entre la estructura de capas autoadhesiva y la piel del paciente durante la administración.

5 **[0101]** En dichas realizaciones, la estructura de capas autoadhesiva puede comprender o no una membrana que está situada entre la capa matricial y la capa de contacto con la piel, adicional, en donde la membrana es, preferentemente, una membrana de control de velocidad.

10 **[0102]** En otra realización, la estructura de capas autoadhesiva de acuerdo con la invención no comprende una capa de contacto con la piel, adicional. La adherencia suficiente entre la estructura de capas autoadhesiva y la piel del paciente durante la administración se proporciona, entonces, por otros medios, por ejemplo, una capa matricial contenedora de asenapina y/o una capa adhesiva.

15 **[0103]** De este modo, de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, el TTS puede comprender, además, una capa superpuesta adhesiva o no comprende ninguna capa superpuesta adhesiva, y, preferentemente, no comprende ninguna capa superpuesta adhesiva. Esta capa superpuesta adhesiva es, en particular, mayor que la estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina y está fijada a la misma para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico total. Dicha capa superpuesta adhesiva comprende, además, una capa de respaldo. El área de dicha capa superpuesta adhesiva se suma al tamaño total del TTS pero no se suma al área de liberación. La
20 capa superpuesta adhesiva comprende un polímero autoadhesivo o una mezcla polimérica autoadhesiva seleccionada del grupo de polímeros acrílicos, poliisobutilenos, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, polisiloxanos, y mezclas de los mismos, que puede ser idéntica o diferente a cualquier polímero o mezcla polimérica incluido en la estructura de capas autoadhesiva contenedora de agente activo.

25 **[0104]** La estructura de capas autoadhesiva de acuerdo con la invención está situada, normalmente, en una capa de protección separable (revestimiento desprendible) desde la cual se retira inmediatamente antes de su aplicación en la superficie de la piel del paciente. De este modo, el TTS puede comprender, además, un revestimiento desprendible. Habitualmente, un TTS protegido de esta manera se almacena en una bolsa sellada con costuras. El envase puede a
30 prueba de niños y/o puede estar destinado a su uso por parte de personas de edad avanzada.

Capa matricial y composición de la capa matricial

[0105] Tal como se ha expuesto de forma más detallada anteriormente, el TTS de la presente invención comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende una capa matricial contenedora de asenapina, compuesta por una
35 composición de capa matricial.

[0106] La composición de capa matricial comprende:

- 40
 1. asenapina; y
 2. un polímero seleccionado de polímeros acrílicos.

[0107] El sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm².

45 **[0108]** En ciertas realizaciones de la invención, el área de liberación va, preferentemente, de 10 a 80 cm², y, más preferentemente, de 10 a 25 cm² ó de 10 a 20 cm², de 25 a 55 cm² ó de 25 a 35 cm² ó de 55 a 65 cm², es decir, el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación, preferentemente, de 10 a 80 cm², y, más preferentemente, de 10 a 25 cm² ó de 10 a 20 cm², de 25 a 55 cm² ó de 25 a 35 cm² ó de 55 a 65 cm².

50 **[0109]** En otra realización específica de la invención, la composición de la capa matricial comprende asenapina en forma de base libre y el polímero, en donde el peso superficial de la capa matricial es por lo menos 90 g/m² y en donde la capa matricial contenedor de asenapina no comprende palmitato de isopropilo.

[0110] En ciertas realizaciones de la invención, el peso superficial de la capa matricial va de 90 a 230 g/m², preferentemente de 110 a 210 g/m², y, con la mayor preferencia, de 120 a 170 g/m².
55

[0111] Sin imponer límites teóricos, se cree que las características ventajosas del TTS de acuerdo con la presente invención, tales como una buena permeación de la piel *in vitro* se logran, entre otras cosas, por la cantidad de asenapina contenida en el TTS, la cual se puede controlar por dos vías ajustando la concentración y/o el peso superficial de las capas contendedoras de asenapina, tales como la capa matricial.
60

[0112] De este modo, el sistema terapéutico transdérmico de la presente invención contiene por lo menos 0,70 mg/cm², preferentemente por lo menos 0,80 mg/cm², más preferentemente por lo menos 0,82 mg/cm² y, con la mayor preferencia, por lo menos 0,83 mg/cm² de asenapina por unidad de área de liberación. En ciertas realizaciones adicionales de la invención, el sistema terapéutico transdérmico contiene por lo menos 0,90 mg/cm², por lo menos 1,00

mg/cm², por lo menos 1,2 mg/cm², por lo menos 1,5 mg/cm² ó por lo menos 2,0 mg/cm² de asenapina por unidad de área de liberación.

5 [0113] En particular, el sistema terapéutico transdérmico contiene de 0,70 mg/cm² a 4,0 mg/cm², preferentemente de 0,80 mg/cm² a 3,0 mg/cm², más preferentemente de 0,82 mg/cm² a 2,0 mg/cm² y, con la mayor preferencia, de 0,83 mg/cm² a 1,7 mg/cm² de asenapina.

10 [0114] En ciertas realizaciones de la invención, la composición de la capa matricial es una composición adhesiva sensible a la presión. La composición de la capa matricial puede comprender un segundo polímero o puede comprender dos o más polímeros adicionales.

15 [0115] De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, el contenido de polímero total en la composición de la capa matricial va del 75 al 97%, preferentemente del 80 al 96% y más preferentemente del 85 al 95% de la composición de la capa matricial. En cualquiera de los casos, la capa matricial incluye cantidades suficientes de polímero para proporcionar la suficiente cohesión.

[0116] De acuerdo con ciertas realizaciones, la cantidad de asenapina contenida en el TTS, en particular en la capa matricial del TTS, va de 5 a 100 mg, preferentemente de 10 a 80 mg, y, con la mayor preferencia, de 15 a 60 mg.

20 [0117] En ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm², y la cantidad de asenapina contenida en el TTS va de 5 a 100 mg.

25 [0118] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina no comprende palmitato de isopropilo en una cantidad del 10% de la composición de la capa matricial, preferentemente no comprende palmitato de isopropilo en una cantidad del 5 al 15% de la composición de la capa matricial y, con la mayor preferencia, no comprende palmitato de isopropilo.

30 [0119] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 5% de la composición de la capa matricial, preferentemente no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 1 al 10% de la composición de la capa matricial y, con la mayor preferencia, no comprende miristato de isopropilo.

35 [0120] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina no comprende etil celulosa en una cantidad del 10 al 20% de la composición de la capa matricial y preferentemente no comprende etil celulosa.

[0121] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina no comprende cloruro de hidrógeno.

40 [0122] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina no comprende acetato de sodio o diacetato de sodio. Todavía en otra realización, la capa contenedora de asenapina no comprende una sal alcalina de ácido dicarboxílico. Todavía en otra realización, la capa contenedora de asenapina no comprende una sal alcalina de ácido maleico.

45 [0123] En ciertas realizaciones de la invención, la composición de la capa matricial no comprende ninguno de entre polisiloxano y poliisobutilenos en una cantidad superior al 50% de la composición de la capa matricial.

[0124] En ciertas realizaciones, la capa matricial contenedora de asenapina se puede obtener secando una composición de recubrimiento aplicada, en donde, en la composición de recubrimiento, no se ha incluido ningún ácido clorhídrico.

50 [0125] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina no comprende tolueno.

[0126] En ciertas realizaciones de la invención, la capa matricial contenedora de asenapina se puede obtener secando una composición de recubrimiento aplicada que no comprende tolueno.

55 Asenapina

[0127] De acuerdo con la invención, la estructura de capas autoadhesiva contiene asenapina en una cantidad terapéuticamente eficaz.

60 [0128] La estructura de capas autoadhesiva comprende una capa matricial contenedora de asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende asenapina.

[0129] Aunque, de acuerdo con la presente invención, el agente activo puede estar presente en el TTS en una forma protonada o de base libre, se prefiere la forma de base libre.

[0130] De este modo, en ciertas realizaciones, la asenapina en la composición de capa matricial se incluye en forma de la base libre.

5 **[0131]** En ciertas realizaciones, la composición de la capa matricial se puede obtener incorporando la asenapina en forma de base libre.

10 **[0132]** En particular, por lo menos un 90% molar, preferentemente por lo menos un 95% molar, más preferentemente por lo menos un 98% molar y, con la mayor preferencia, por lo menos un 99% molar de la asenapina en la capa matricial está presente en forma de la base libre.

[0133] La asenapina en la capa matricial se puede disolver por completo, o la composición de la capa matricial puede contener partículas de asenapina, preferentemente constituidas por base libre de asenapina.

15 **[0134]** Tal como se ha expuesto en líneas generales anteriormente, se cree que la cantidad de asenapina en el TTS es importante para una buena liberación del activo, y se puede ajustar, por ejemplo, mediante la concentración de asenapina. De este modo, en ciertas realizaciones, la cantidad de asenapina en la composición de la capa matricial va del 2 al 20%, preferentemente del 3 al 15% y, más preferentemente, del 4 al 12% de la composición de la capa matricial.

20 **[0135]** En ciertas realizaciones, la asenapina tiene una pureza de por lo menos el 95%, preferentemente de por lo menos el 98% y, más preferentemente, de por lo menos el 99% según se determina mediante HPLC cuantitativa. La HPLC cuantitativa se puede llevar a cabo con una HPLC de Fase Reversa con detección de UV. En particular, pueden usarse las siguientes condiciones si se lleva a cabo la HPLC isocráticamente.

Columna:	Fase de octadecilo según Ph. Eur. 2.2.29 (USP fase L1) Kromasil C18 125 mm x 4.0 mm; 5 µm ó equivalente
Fase móvil:	KH ₂ PO ₄ /Metanol/TEA (45:55:0,1; v:v:v), pH 2,5 ± 0,05 (TEA = trietilamina)
Gradiente:	isocrático
Flujo:	1,0 ml
Volumen de inyección:	30 µl
Temperatura de columna:	40 °C
Longitud de onda:	225 nm, 270 nm y campo 3D; Evaluación se realiza a 270 nm
Tiempo de funcionamiento:	10 min

25

Además, pueden usarse las siguientes condiciones si la HPLC se lleva a cabo con un gradiente:

Columna:	Fase de octadecilo según Ph. Eur. 2.2.29 (USP fase L1) Kinetex C18 EVO 100 mm x 4,6 mm; 2,1 µm ó equivalente		
Fase móvil:	A: 0,02 mol KH ₂ PO ₄ Tampón/Metanol/TEA (70:30:0,1; v:v:v) aj. a pH 2,5 B: 0,02 mol KH ₂ PO ₄ Tampón/Metanol/TEA (30:70:0,1; v.v.v); aj. a pH (TEA = trietilamina)		
Gradiente:	isocrático		
Flujo:	1,0 ml		
Volumen de inyección:	30 µl		
Temperatura de columna:	40 °C		
Longitud de onda:	225 nm, 270 nm y campo 3D; La evaluación se realiza a 225 nm		
Tiempo de funcionamiento:	32 min		
Perfil de gradiente:	0,00 min:	A: 100 %	B: 0 %
	12,00 min:	A: 40 %	B: 60 %
	18,00 min:	A: 0 %	B: 100 %
	27,00 min:	A: 0 %	B: 100 %
	27,01 min:	A: 100 %	B: 0 %
	32,00 min:	A: 100 %	B: 0 %

Polímero

30

[0136] Tal como se ha expuesto anteriormente en líneas generales, el TTS de acuerdo con una realización específica de la presente invención comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende una capa matricial

contenedora de asenapina, compuesta por una composición de capa matricial, en donde la composición de capa matricial comprende un polímero seleccionado de polímeros acrílicos.

5 **[0137]** Este polímero proporciona la suficiente cohesión de la capa matricial. De acuerdo con ciertas realizaciones, el polímero también puede proporcionar la suficiente adherencia. En esas realizaciones, el polímero se selecciona de polímeros adhesivos sensibles a la presión.

[0138] En una realización preferida, el polímero se selecciona de polímeros adhesivos sensibles a la presión.

10 **[0139]** Se conocen polímeros tales como polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno y polímeros acrílicos.

15 **[0140]** Hay disponibles productos comerciales correspondientes, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Bio-PSAs (polisiloxanos), Oppanol B10/100 (un polímero de poliisobutileno, 85:15), JSR-SIS (un copolímero de estireno-isopreno-estireno) ó Duro-Tak™ (polímeros acrílicos, consúltese más adelante para obtener detalles).

20 **[0141]** Hay disponibles poliisobutilenos con el nombre comercial Oppanol®. Se conocen combinaciones de poliisobutilenos de alto peso molecular (B100/B80) y poliisobutilenos de bajo peso molecular (B10, B11, B12, B13), por ejemplo, en relaciones del poliisobutileno de bajo peso molecular con respecto al poliisobutileno de alto peso molecular en el intervalo de 100:1 a 1:100, de 95:5 a 40:60, o de 90:10 a 80:20. Típicamente, el poliisobutileno de bajo peso molecular tiene un peso molecular medio en viscosidad de 10.000 a 70.000 g/mol y/o un peso molecular medio en peso de 10.000 a 70.000 g/mol, y el poliisobutileno de alto peso molecular tiene un peso molecular medio en viscosidad de 1.000.000 a 1.200.000 g/mol y/o un peso molecular medio en peso de 1.400.000 a 1.600.000 g/mol. Uno de los ejemplos conocidos para una combinación de poliisobutileno es B10/B100 en una relación de 85:15 ó 90:10. El Oppanol® B100 tiene un peso molecular medio en viscosidad M_v de 1.110.000, y un peso molecular medio en peso M_w de 1.550.000. El Oppanol® B10 tiene un peso molecular medio en viscosidad M_v de 40.000, y un peso molecular medio en peso M_w de 36.000. En ciertas situaciones, a los poliisobutilenos se les puede adicionar polibuteno.

25 **[0142]** Preferentemente, el polímero se selecciona de polímeros acrílicos, en donde los polímeros acrílicos comprenden o no grupos funcionales.

30 **[0143]** Hay disponibles productos comerciales correspondientes, por ejemplo, con los nombres comerciales Duro-Tak™ 387-2287 (un copolímero acrílico que comprende grupos hidroxilo), Duro-Tak™ 387-2516 (un copolímero acrílico que comprende grupos hidroxilo), Duro-Tak™ 387-2051 (un copolímero acrílico que comprende grupos ácido carboxílico), Duro-Tak™ 387-2353 (un copolímero acrílico que comprende grupos ácido carboxílico), Duro-Tak™ 387-4098 (un copolímero acrílico que no comprende grupos funcionales) y Duro-Tak™ 387-9301 (un copolímero acrílico que no comprende grupos funcionales).

35 **[0144]** En ciertas realizaciones, el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos funcionales en donde los grupos funcionales se seleccionan de grupos hidroxilo, grupos ácidos carboxílico, grupos ácido carboxílico neutralizado y mezclas de los mismos. Preferentemente, los grupos funcionales se limitan a grupos hidroxilo.

40 **[0145]** En ciertas realizaciones, el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos ácido carboxílico o grupos ácido carboxílico neutralizado o ninguno de los dos grupos, y preferentemente el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos ácidos.

45 **[0146]** En realizaciones preferidas adicionales, el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos hidroxilo y ningún grupo ácido carboxílico, y, más preferentemente, el polímero es un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato.

50 **[0147]** Dicho copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexilacrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato está disponible comercialmente con los nombres comerciales Duro-Tak™ 387-2287 (proporcionado en forma de una solución en acetato de etilo sin agente reticulante) y Duro-Tak™ 387-2516 (proporcionado en forma de una solución en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol con un agente reticulante de titanio). De este modo, en función del tipo de polímero acrílico disponible comercialmente usado y en función de si se adiciona un agente reticulante a la composición de recubrimiento, el polímero de la capa matricial finalizada se reticula (y, preferentemente, se reticula con un agente reticulante de titanio) o no se reticula con un agente reticulante.

55 **[0148]** En ciertas otras realizaciones, el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos hidroxilo y no comprenden grupos ácido carboxílico, y, preferentemente, el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos funcionales.

[0149] En realizaciones preferidas adicionales, el polímero es un copolímero basado en acrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilamida de t-octilo, y el cual está disponible comercialmente con el nombre comercial Duro-Tak™ 387-9301 (proporcionado en forma de una solución en acetato de etilo).

5 [0150] En realizaciones preferidas adicionales, el polímero es un copolímero basado en 2-etilhexil-acrilato y acetato de vinilo, el cual está disponible comercialmente con el nombre comercial Duro-Tak™ 387-4098 (proporcionado en forma de una solución en acetato de etilo).

10 [0151] En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad del polímero va del 60 al 97%, preferentemente del 65 al 80% ó del 70 al 96% y, más preferentemente, del 75 al 88% ó del 91 al 96%, y, con la mayor preferencia, del 77 al 82% ó del 81 al 85% de la composición de la capa matricial. Estas cantidades se prefieren, en particular, en caso de que la composición de la capa matricial no comprenda ningún otro polímero(s) adicional.

15 [0152] No obstante, la composición de la capa matricial también puede comprender un segundo u otro polímero(s) adicional, y, en particular, puede comprender uno de los polímeros antes mencionados como segundo u otro polímero(s) adicional.

[0153] También se pueden añadir polímeros adicionales y aditivos para potenciar la cohesión y/o la adherencia.

20 [0154] Ciertos polímeros en particular reducen la fluencia en frío y son, por lo tanto, en particular, adecuados como polímero adicional. Una matriz polimérica puede presentar una fluencia en frío, puesto que dichas composiciones poliméricas normalmente presentan, a pesar de tener una viscosidad muy alta, la capacidad de fluir muy lentamente. De este modo, durante su almacenamiento, la matriz puede fluir hasta cierto punto sobre los bordes de la capa de respaldo. Esto es un problema en relación con la estabilidad de almacenamiento y se puede evitar mediante la adición de ciertos polímeros. Para reducir la fluencia en frío puede usarse, por ejemplo, un polímero de acrilato básico (por ejemplo, Eudragit E100 el cual es un copolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo). De este modo, en ciertas realizaciones, la composición de la capa matricial comprende, adicionalmente, un polímero básico, en particular un acrilato amina-funcional como, por ejemplo, Eudragit E100.

30 [0155] Según ciertas realizaciones, el contenido de polímero total en la composición de la capa matricial va del 60 al 97%, preferentemente del 70 al 96%, y más preferentemente del 75 al 95% ó del 75 al 90% de la composición de la capa matricial. En algunas realizaciones, el contenido de polímero total en la composición de la capa matricial va del 75 al 97%, preferentemente el 80 al 96%, más preferentemente del 85 al 95% y, con la mayor preferencia, del 87 al 92% ó del 91 al 95% de la composición de la capa matricial.

35

Otros aditivos

40 [0156] Tal como se ha expuesto anteriormente en líneas generales, el TTS de la presente invención comprende una estructura de capas autoadhesiva que comprende una capa matricial contenedora de asenapina, compuesta por una composición de capa matricial. La composición de la capa matricial del TTS según la invención puede comprender excipientes adicionales o aditivos seleccionados del grupo compuesto para agentes reticulantes, solubilizantes, sustancias de carga, agentes de pegajosidad, plastificantes, estabilizantes, ablandadores, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, es decir, sustancias que influyen en las propiedades barrera de la capa córnea en el sentido de incrementar la permeabilidad del agente activo, reguladores del pH, y conservantes. Son aditivos particularmente preferidos los agentes de pegajosidad y los estabilizantes. Dichos aditivos pueden estar presentes en la capa contenedora de asenapina en una cantidad del 0,001 % al 15 % de la composición de la capa matricial por aditivo. En una cierta realización, la cantidad total de todos los aditivos es del 0,001 % al 25 % de la composición de la capa matricial. En lo sucesivo en la presente, cuando se proporciona un intervalo para una cantidad de un aditivo específico, dicho intervalo se refiere a la cantidad por aditivo individual.

50

55 [0157] Debe indicarse que en las formulaciones farmacéuticas, los componentes de la formulación se clasifican de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas y fisiológicas, y de acuerdo con su función. Esto significa, en particular, que una sustancia o un compuesto que se sitúa en una categoría no queda excluido de situarse en otra categoría de componente de la formulación. Por ejemplo, un cierto polímero puede ser un inhibidor de la cristalización aunque también un agente de pegajosidad. Algunas sustancias pueden ser, por ejemplo, un ablandador típico pero actuar, al mismo tiempo, como potenciador de la permeación. Los expertos pueden determinar, basándose en su conocimiento general, a qué categoría o categorías de componentes de formulación pertenece una cierta sustancia o compuesto. A continuación, se proporcionan detalles sobre los excipientes y aditivos los cuales, no obstante, deben interpretarse como exclusivos. Pueden usarse también otras sustancias no enumeradas explícitamente en la presente descripción, de acuerdo con la presente invención, y no se excluye el uso de sustancias y/o componentes enumerados explícitamente para una categoría de componentes de la formulación en calidad de otro componente de formulación en el sentido de la presente invención.

60

[0158] El agente reticulante se puede seleccionar del grupo compuesto por agentes reticulantes de aluminio y titanio, tales como acetilacetato de aluminio, acetilacetato de titanio o polibutiltitanato, y, preferentemente, es un agente reticulante de titanio. La cantidad de agente reticulante puede ir del 0,005 al 1 %, y preferentemente del 0,01 al 0,1 % de la composición de la capa matricial. La composición de la capa matricial también puede comprender un polímero que sea autorreticulante, es decir, comprende un grupo funcional reticulante tal como grupos glicídilo, que reacciona al calentarse. De acuerdo con una realización específica adicional, la composición de la capa matricial comprende un agente reticulante según lo anterior y un polímero autorreticulante.

[0159] En una realización, la composición de la capa matricial comprende, además, un solubilizante. Preferentemente, el solubilizante mejora la solubilidad de la asenapina en la capa contenedora de asenapina. Los solubilizantes preferidos incluyen, por ejemplo, ésteres de glicerol, de poliglicerol, de propilenglicol y de polioxietileno de ácidos grasos de cadena media y/o cadena larga, tales como monolinoleato de glicerilo, glicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena media, solubilizantes no iónicos realizados al hacer reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno, y cualesquiera mezclas de los mismos que pueden contener, además, ácidos grasos o alcoholes grasos; celulosa y metilcelulosa y derivados de las mismas, tales como hidroxipropilcelulosa y succinato acetato de hipromelosa; diversas ciclodextrinas y derivados de las mismas; copolímeros tribloque no iónicos que tienen una cadena hidrófoba central de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno conocidos como poloxámeros; un copolímero de injerto basado en polietilenglicol, acetato de polivinilo y polivinilcaprolactama, abreviado también como PVAc-PVCAp-PEG y conocido como Soluplus®; calidades purificadas de aceite de ricino de origen natural, de polietilenglicol 400, de monooleato de polioxietilensorbitan (tal como polisorbato 80) o de propilenglicoles; monoetil éter de dietilenglicol; así como cualquiera de las polivinilpirrolidonas solubles mencionadas posteriormente, aunque también polivinilpirrolidonas insolubles/reticuladas conocidas también como crospondonas, tales como Kollidon® CL, Kollidon® CL-M y Kollidon® CL-SF, y copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo, conocidos también como copovidonas, tales como Kollidon® VA64.

[0160] No obstante, los potenciadores de permeación que se mencionan posteriormente también pueden actuar como solubilizantes. Además, también pueden actuar como solubilizantes los inhibidores de la cristalización.

[0161] Sustancias de carga, tales como geles de sílices, dióxido de titanio y óxido de cinc se pueden usar en combinación con el polímero para influir en ciertos parámetros físicos, tales como cohesión y la fuerza de unión, según l amañera deseada.

[0162] En caso de que se requiera que la capa matricial presente propiedades autoadhesivas y se seleccione(n) uno o más polímeros que no proporcione(n) suficientes propiedades autoadhesivas, se adiciona un agente de pegajosidad. El agente de pegajosidad se puede seleccionar de polivinilpirrolidona (la cual, debido a su capacidad de absorber agua, puede mantener las propiedades adhesivas de la capa matricial y se puede considerar, por tanto, como un agente de pegajosidad en un sentido amplio), triglicéridos, polietilenglicoles, dipropilenglicol, resinas, ésteres de resina, terpenos y derivados de los mismos, adhesivos de etileno acetato de vinilo, dimetilpolisiloxanos y polibutenos, preferentemente polivinilpirrolidona y, más preferentemente, polivinilpirrolidona soluble. En ciertas realizaciones, la composición de la capa matricial comprende un agente de pegajosidad en una cantidad del 5 al 15 % de la composición de la capa matricial.

[0163] La expresión "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona, conocida también como povidona, que es soluble con más de un 10% en por lo menos etanol, preferentemente 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® 12PF, Kollidon® 17PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F suministrados por BASF, o povidona K90F. Las diferentes calidades de Kollidon® se definen en términos del valor de K-Value que refleja el peso molecular medio de las calidades de polivinilpirrolidona. El Kollidon® 12 PF se caracteriza por un intervalo del Valor K de 10,2 a 13,8, correspondiente a un Valor K nominal de 12. El Kollidon® 17 PF se caracteriza por un intervalo del Valor K de 15,3 a 18,4, correspondiente a un Valor K de 17. El Kollidon® 25 se caracteriza por un intervalo del Valor K de 22,5 a 27,0, correspondiente a un Valor K nominal de 25, el Kollidon® 30 se caracteriza por un intervalo del Valor K de 27,0 a 32,4, correspondiente a un Valor K nominal de 30. El Kollidon® 90 F se caracteriza por un intervalo del Valor K de 81,0 a 97,2, correspondiente a un Valor K nominal de 90. Las calidades preferidas del Kollidon® son Kollidon® 12 PF, Kollidon® 30 y Kollidon® 90F.

[0164] Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "Valor K" se refiere a un valor calculado a partir de la viscosidad relativa de polivinilpirrolidona en agua de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) y con las monografías de la USP correspondientes a "Povidona".

[0165] En ciertas realizaciones, la composición de la capa matricial comprende un estabilizante seleccionado de entre metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, hidroxitolueno butilado, tocoferol y derivados éster del mismo, tales como acetato de tocoferilo y linoleato de tocoferilo, preferentemente de tocoferol y derivados éster del mismo y ácido ascórbico y derivados éster del mismo, y se selecciona, más preferentemente, de entre ésteres de

ascorbilo de ácidos grasos y tocoferol, y con la mayor preferencia, es palmitato de ascorbilo o α -tocoferol. Se prefiere también, particularmente, una combinación de tocoferol y palmitato de ascorbilo. Cuando la composición de la capa matricial comprende un estabilizante, la cantidad del estabilizante es del 0,001 al 2 % de la composición de la capa matricial.

5

[0166] En una realización, la composición de la capa matricial comprende, además, un ablandador/plastificante. Los ablandadores/plastificantes ejemplificativos incluyen alcoholes lineales o ramificados, saturados o insaturados, que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, triglicéridos y polietilenglicoles.

10

[0167] En una realización, la composición de la capa matricial comprende, además, una sustancia para el cuidado de la piel. Dichas sustancias se pueden usar para evitar o reducir la irritación de la piel según se determine por valoración de la misma usando puntuaciones de respuesta dérmica. Las sustancias adecuadas para el cuidado de la piel incluyen compuestos de esterol, tales como colesterol, dexpantenol, alfa-bisabolol y antihistamínicos. Las sustancias para el cuidado de la piel se usan, preferentemente, en cantidad del 1 al 10% de la composición de la capa matricial.

15

[0168] En ciertas realizaciones, la composición de la capa matricial comprende un potenciador de la permeación seleccionado de entre monoetiléter de dietilenglicol, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, dimetilpropileno urea y una mezcla de monoésteres de propilenglicol y diésteres de ácidos grasos. Dicha mezcla de monoésteres de propilenglicol y diésteres de ácidos grasos está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Capryol, el cual es un monocaprilato de propilenglicol (tipo II), una mezcla de monoésteres de propilenglicol y diésteres de ácidos grasos con una relación de > 90% de monoésteres y < 10% de diésteres, en donde los ácidos grasos están compuestos principalmente por ácido caprílico.

20

[0169] En ciertas otras realizaciones, la composición de la capa matricial no comprende un potenciador de la permeación seleccionado de entre ácidos oleicos, triglicéridos, alcoholes oleicos, y mezclas de los mismos, y, en particular, la composición de la capa matricial no comprende en absoluto ningún potenciador de la permeación. En otra realización, la composición de la capa matricial no comprende acetato de sodio o diacetato de sodio. Todavía en otra realización, la capa contenedora de asenapina no comprende una sal alcalina de ácido dicarboxílico. Todavía en otra realización, la composición de la capa matricial no comprende una sal alcalina de ácido maleico.

25

30

[0170] La composición de la capa matricial según la invención puede comprender un regulador del pH. Preferentemente, el regulador del pH se selecciona de derivados amina, derivados alcalinos inorgánicos, polímeros con funcionalidad básica y ácida, respectivamente.

35

Características de liberación

[0171] Los TTS de acuerdo con la invención, están diseñado para administrar transdérmicamente asenapina a la circulación sistémica durante un periodo de tiempo prolongado predefinido.

40

[0172] En un aspecto, los TTS de acuerdo con la invención proporcionan una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, de 0,5 a 20 mg/24 h, de 500 a 20.000 μ g/día, de 500 a 20.000 μ g/24 h, de 0,021 a 0,833 mg/h ó de 21 a 833 μ g/h, preferentemente de 1,0 a 15 mg/día, de 1,0 a 15 mg/24 h, de 1.000 a 15.000 μ g/día, de 1.000 a 15.000 μ g/24 h, de 0,042 a 0,625 mg/h ó de 42 a 625 μ g/h, y, más preferentemente, de 2,0 a 10 mg/día, de 2,0 a 10 mg/24 h, de 2.000 a 10.000 μ g/día, de 2.000 a 10.000 μ g/24 h, de 0,083 a 0,417 mg/h ó de 83 a 417 μ g/h durante por lo menos 24 horas de administración, preferentemente durante por lo menos 48 horas de administración, más preferentemente durante por lo menos 72 horas de administración, y, con la mayor preferencia, durante por lo menos 84 horas de administración.

45

[0173] De acuerdo con ciertas realizaciones, los TTS de acuerdo con la invención proporcionan una velocidad acumulada de permeación en la piel, de asenapina, a la hora 48 ó a la hora 72, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 1 μ g/(cm² h) a 20 μ g/(cm² h), preferentemente de 2 μ g/(cm² h) a 15 μ g/(cm² h) y, más preferentemente, de 4 μ g/(cm² h) a 12 μ g/(cm² h).

50

[0174] En realizaciones específicas de la invención, el TTS de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente proporciona una velocidad de permeación de asenapina en la piel según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

55

0 μ g/(cm² h) a 10 μ g/(cm² h) en las primeras 8 horas,
 2 μ g/(cm² h) a 20 μ g/(cm² h), de la hora 8 a la hora 24,
 3 μ g/(cm² h) a 20 μ g/(cm² h), de la hora 24 a la hora 32,
 3 μ g/(cm² h) a 20 μ g/(cm² h), de la hora 32 a la hora 48,
 2 μ g/(cm² h) a 15 μ g/(cm² h), de la hora 48 a la hora 72.

60

[0175] En ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,05 mg/cm² a 1,0 mg/cm², preferentemente de 0,1 mg/cm² a 0,7 mg/cm² durante un periodo de tiempo de 48 horas.

5 [0176] En ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,1 mg/cm² a 2,0 mg/cm², preferentemente 0,2 mg/cm² a 1,0 mg/cm² durante un periodo de tiempo de 72 horas.

Método de tratamiento / uso médico

10

[0177] De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, el TTS según la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento, y, en particular, en un método de tratamiento de un paciente humano.

15

[0178] En ciertas realizaciones, el TTS según la invención está destinado a usarse, preferentemente, en un método de tratamiento de sicosis, y, más preferentemente, está destinado a usarse en un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, en particular, está destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar en un paciente humano, y, en particular, está destinado a usarse en un método de tratamiento de episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar en un paciente humano.

20

[0179] En ciertas realizaciones, el TTS según la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar en un adulto o un paciente pediátrico de 10 a 17 años de edad. En ciertas realizaciones, el TTS según la invención está destinado a usarse como tratamiento adyuvante con respecto al litio o valproato en un método de tratamiento del trastorno bipolar en un paciente humano, en particular un adulto. En ciertas realizaciones, el TTS según la invención está destinado a usarse como tratamiento monoterapia de mantenimiento en un método de tratamiento del trastorno bipolar en un paciente humano, en particular un adulto.

25

[0180] El TTS según la invención está destinado a usarse además, preferentemente, en un método de tratamiento de esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar transdérmicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina al sujeto, en donde la asenapina está contenida en un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, y en donde el sistema terapéutico transdérmico está en contacto con por lo menos una superficie del cuerpo del sujeto durante por lo menos 48 h ó 2 días o durante por lo menos 72 ó 3 días, o durante aproximadamente 48 horas o aproximadamente 2 días, o aproximadamente 72 horas o aproximadamente 3 días, o aproximadamente 84 horas o aproximadamente 3,5 días.

30

[0181] Con el significado que se le da en la presente invención, la superficie del cuerpo puede estar situada en cualquier parte del mismo, y, en ciertas realizaciones, se selecciona de la parte superior externa del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o el lado del pecho.

35

[0182] El TTS puede estar destinado a usarse, además, en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de por lo menos 24 horas ó 1 día, por lo menos 48 horas ó 2 días, o por lo menos 72 horas ó 3 días, y/o con un intervalo de dosificación de hasta 168 horas ó 7 días, hasta 120 horas ó 5 días, o hasta 96 horas ó 4 días. El intervalo de dosificación puede ser, en particular, 24 horas ó 1 día, 48 horas ó 2 días, u 84 horas ó 3,5 días.

40

[0183] Por consiguiente, la invención se refiere también a un TTS destinado a usarse en un método de tratamiento, y, en particular, destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar, y, en particular, episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar, en un tratamiento continuado con un modo de cambio del TTS de una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas ó 1 día), un modo de cambio del TTS de dos veces a la semana (intervalo de dosificación de 84 horas ó 3,5 días) o un modo de cambio del TTS de una vez a la semana (intervalo de dosificación de 168 horas, ó 7 días).

45

[0184] El TTS según la invención está destinados a usarse además, preferentemente, en un método de tratamiento de un paciente, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

50

[0185] Con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual, debe entenderse como una comparación en cuanto a la incidencia y la intensidad de los efectos secundarios en un estudio clínico cuando se usa una dosis de asenapina transdérmica y sublingual que conduce sustancialmente a la misma exposición de asenapina en el plasma sanguíneo.

55

[0186] En otra realización, el TTS según la invención también puede estar destinado a usarse en un método de reducción, en un paciente, de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

60

[0187] En dicho método de tratamiento de un paciente o en dicho método de reducción de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina, aunque también en todos los sistemas terapéuticos transdérmicos destinados a usarse en un método de tratamiento, los sistemas terapéuticos transdérmicos destinados a usarse en un método de reducción de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina, los métodos de tratamiento y métodos de reducción de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina así como la asenapina destinada a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano tal como se describirá posteriormente, puede aplicarse además, de manera general, lo siguiente:

(i) El por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es, en particular, fatiga, somnolencia, vértigo, hipoestesia oral, o cualquier combinación de los mismos.

(ii) En la medida en la que estos efectos secundarios se reducen, en una realización, los métodos y sistemas terapéuticos transdérmicos de la invención destinados a usarse en los métodos son, en particular, adecuados para un paciente humano que ya padece dicha afección, es decir, padece fatiga, somnolencia, vértigo o cualquier combinación de los mismos.

(iii) Además, la incidencia del por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se puede reducir en por lo menos aproximadamente el 30%, por lo menos aproximadamente el 40%, por lo menos aproximadamente el 70% ó por lo menos aproximadamente el 80%, y/o puede reducirse la intensidad del por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual. La intensidad de un efecto secundario se puede determinar, por ejemplo, clasificando los efectos secundarios en una escala que indica intensidad "leve", "moderada" o "severa", y puede cuantificarse la reducción de la intensidad comparando la mediana de la misma.

(iv) En dichas realizaciones, el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina puede ser fatiga y la incidencia de la fatiga con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se puede reducir en por lo menos aproximadamente el 30% ó por lo menos aproximadamente el 40% y/o puede reducirse la intensidad de la fatiga con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

(v) alternativamente, el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina puede ser vértigo, y la incidencia del vértigo con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se puede reducir en por lo menos aproximadamente el 30%, por lo menos aproximadamente el 40%, por lo menos aproximadamente el 70% ó por lo menos aproximadamente el 80%.

[0188] Por lo que respecta al tipo de efectos secundarios, debe indicarse que la fatiga y la somnolencia, aunque designan afecciones clínicamente diferentes, presentan síntomas comunes y/o similares y, por lo tanto, pueden resultar difíciles de diferenciar, en particular si no se realiza un seguimiento de las mismas a largo plazo.

[0189] Dicho método de tratamiento según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, en particular un método de tratamiento de un paciente humano, y un método de tratamiento de sicosis, y, en particular, un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, y, preferentemente, un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar en un paciente humano, y, en particular, episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar, pueden incluir aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención en la piel de un paciente humano.

[0190] En ciertas realizaciones, el método puede estar destinado a tratar episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar en un adulto o un paciente pediátrico de 10 a 17 años de edad, tratar un trastorno bipolar en un paciente humano, en particular un adulto, como tratamiento adyuvante con respecto a litio o valproato, o puede estar relacionado con un tratamiento monoterapia de mantenimiento en un método de tratamiento de trastorno bipolar en un paciente humano, en particular, un adulto.

[0191] Un método de tratamiento de esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto que lo necesite, puede comprender administrar transdérmicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina al sujeto, en donde la asenapina está contenida en un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, y en donde el sistema terapéutico transdérmico está en contacto con por lo menos una superficie del cuerpo (según se ha definido anteriormente) del sujeto durante por lo menos 48 horas ó 2 días o durante por lo menos 72 horas ó 3 días, o durante aproximadamente 48 horas o aproximadamente 2 días, o aproximadamente 72 horas o aproximadamente 3 días, o aproximadamente 84 horas o aproximadamente 3,5 días.

[0192] Uno de los métodos de tratamiento puede ser mediante la aplicación de un sistema terapéutico transdérmico según la invención durante por lo menos 24 horas ó 1 día, por lo menos 48 horas ó 2 días, o por lo menos 72 horas ó 3 días, y/o durante hasta 168 horas ó 7 días, hasta 120 horas ó 5 días, o hasta 96 horas ó 4 días en la piel de un paciente humano. El sistema terapéutico transdérmico según la invención se puede aplicar, en particular, durante 24 horas ó 1 día, 48 horas ó 2 días, u 84 horas ó 3,5 días en la piel de un paciente humano.

[0193] Por consiguiente, dicho método de tratamiento puede situarse en un tratamiento continuado con un modo de cambio del TTS de una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas ó 1 días), un modo de cambio del TTS de dos

veces a la semana (intervalo de dosificación de 84 ó 3,5 días) o un modo de cambio del TTS de una vez a la semana (intervalo de dosificación de 168 horas, ó 7 días).

5 **[0194]** En dicho método, según se ha expresado en líneas generales previamente, el sistema terapéutico transdérmico puede proporcionar una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

10 **[0195]** Uno de los métodos de reducción, en un paciente, de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual, puede comprender administrar un sistema terapéutico transdérmico según la invención.

15 **[0196]** En particular, un método de reducción de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina en un paciente al que se está tratando con una terapia de asenapina sublingual, puede comprender

a) interrumpir la terapia de asenapina sublingual; y

b) administrar un sistema terapéutico transdérmico según la invención a la piel del paciente, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

20 **[0197]** En dicho método el sistema terapéutico transdérmico puede aportar una cantidad de asenapina equivalente a la cantidad de asenapina proporcionada originalmente por la terapia de asenapina sublingual.

25 **[0198]** Los inventores han demostrado sorprendentemente que puede mantenerse una concentración de asenapina en plasma sanguíneo relativamente constante durante un periodo de tiempo prolongado mediante la aportación transdérmica de asenapina.

30 **[0199]** De este modo, la asenapina puede usarse en un método de tratamiento de un paciente humano para administración transdérmica de asenapina en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos 48 horas ó 2 días o en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos 72 horas ó 3 días.

[0200] El intervalo de dosificación puede ser de hasta 168 horas ó 7 días, hasta 120 horas ó 5 días, o hasta 96 horas ó 4 días, y, en particular, puede ser 48 horas ó 2 días, ó 72 horas ó 3 días, ó 84 horas ó 3,5 días.

35 **[0201]** Además, la asenapina se puede usar en un método de tratamiento de sicosis, y, en particular, en un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, o en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar, más preferentemente trastorno bipolar y, en particular, episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar. La asenapina también se puede usar en un método de tratamiento de episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar en un adulto o un paciente pediátrico de 10 a 17 años de edad, como tratamiento adyuvante con respecto al litio o valproato o como tratamiento monoterapia de mantenimiento en un método de tratamiento de trastorno bipolar en un paciente humano, en particular un adulto.

45 **[0202]** La asenapina se puede usar, además, en un método de tratamiento de esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar transdérmicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina al sujeto, en donde la asenapina está contenida en un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, y en donde el sistema terapéutico transdérmico está en contacto con por lo menos una superficie del cuerpo (según se ha definido anteriormente) del sujeto durante por lo menos 48 horas ó 2 días o durante por lo menos 72 horas ó 3 días, o durante aproximadamente 48 horas o aproximadamente 2 días, o aproximadamente 72 horas o aproximadamente 3 días, o aproximadamente 84 horas o aproximadamente 3,5 días.

50 **[0203]** La concentración de asenapina en plasma sanguíneo relativamente constante se puede describir mediante varios parámetros farmacocinéticos según se obtienen en un estudio clínico *in vivo* en sujetos humanos.

55 **[0204]** De este modo, la asenapina se puede usar en un método de tratamiento de un paciente humano mediante administración transdérmica de asenapina según se ha descrito anteriormente,

60 proporcionando mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 48 horas ó 2 días de administración, o proporcionando mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10

mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 72 horas ó 3 días de administración, o proporcionando mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 84 horas ó 3,5 días de administración.

[0205] Además, la asenapina se puede usar en un método de tratamiento de un paciente humano mediante administración transdérmica de asenapina según se ha descrito anteriormente,

proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC_{0-48} de 20 a 300 (ng / ml) h o de más de 300 a 450 (ng / ml) h y, preferentemente, de 30 a 200 (ng / ml) h, o proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC_{0-72} de 30 a 400 (ng / ml) h o de más de 400 a 600 (ng / ml) h y, preferentemente, de 50 a 300 (ng / ml) h, o proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC_{0-84} de 35 a 450 (ng / ml) h o de más de 450 a 700 (ng / ml) h y, preferentemente, de 60 a 350 (ng / ml) h.

[0206] Todavía adicionalmente, la asenapina se puede usar en un método de tratamiento de un paciente humano mediante administración transdérmica de asenapina según se ha descrito anteriormente,

proporcionando mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C_{48} inferior a 2,0, preferentemente inferior a 1,5 y, más preferentemente, inferior a 1,3, o proporcionando mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C_{72} inferior a 3,0, preferentemente inferior a 2,5 y, más preferentemente, inferior a 2,0, o proporcionando mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C_{84} inferior a 3,5, preferentemente inferior a 3,0, más preferentemente inferior a 2,5 y, con la mayor preferencia, inferior a 2,0.

[0207] Todavía adicionalmente, la asenapina se puede usar en un método de tratamiento de un paciente humano mediante administración transdérmica de asenapina según se ha descrito anteriormente,

proporcionando mediante aportación transdérmica un valor de C_{max} de 0,5 a 10 ng/ml y, preferentemente, de 1 a 8 ng/ml.

[0208] La asenapina también se puede usar en un método de tratamiento de un paciente humano según se ha expuesto anteriormente en líneas generales, en donde por lo menos se reduce un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

[0209] De acuerdo con otro aspecto específico, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina de acuerdo con la presente invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos 48 horas ó 2 días o en correspondencia con un intervalo de dosificación de por lo menos 72 horas ó 3 días.

[0210] En dichas realizaciones, el intervalo de dosificación puede ser de hasta 168 horas ó 7 días, hasta 120 horas ó 5 días, o hasta 96 horas ó 4 días, y, en particular, puede ser 48 horas ó 2 días, ó 72 horas ó 3 días, u 84 horas ó 3,5 días.

[0211] Dicho sistema terapéutico transdérmico destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina.

[0212] Además, el sistema terapéutico transdérmico está destinado a usarse, preferentemente, en un método de tratamiento de sicosis, y, en particular, está destinado a usarse en un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, o está destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar, más preferentemente trastorno bipolar y, en particular, episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar. El sistema terapéutico transdérmico está destinado también a usarse, preferentemente, en un método de tratamiento de episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar en un adulto o un paciente pediátrico de 10 a 17 años de edad, está destinado a usar como tratamiento adyuvante con respecto al litio o valproato o está destinado a usarse como tratamiento monoterapia de mantenimiento en un método de tratamiento de trastorno bipolar en un paciente humano, en particular un adulto.

[0213] El sistema terapéutico transdérmico está destinado a usarse además, preferentemente, en un método de tratamiento de esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar transdérmicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina al sujeto, en donde la asenapina está contenida en un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, y en donde el sistema

terapéutico transdérmico está en contacto con por lo menos una superficie del cuerpo (según se ha definido anteriormente) del sujeto durante por lo menos 48 horas ó 2 días o durante por lo menos 72 horas ó 3 días, o durante aproximadamente 48 horas o aproximadamente 2 días, o aproximadamente 72 horas o aproximadamente 3 días, o aproximadamente 84 horas o aproximadamente 3,5 días.

5

[0214] De este modo, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

10 proporcionando mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 48 horas ó 2 días de administración, o proporcionando mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 72 horas ó 3 días de administración, o proporcionando mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 84 horas ó 3,5 días de administración.

25 **[0215]** Además, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

30 proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC₀₋₄₈ de 20 a 300 (ng / ml) h o de más de 300 a 450 (ng / ml) h y, preferentemente, de 30 a 200 (ng / ml) h, o proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC₀₋₇₂ de 30 a 400 (ng / ml) h o de más de 400 a 600 (ng / ml) h y, preferentemente, de 50 a 300 (ng / ml) h, o proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC₀₋₈₄ de 35 a 450 (ng / ml) h o de más de 450 a 700 (ng / ml) h y, preferentemente, de 60 a 350 (ng / ml) h.

35 **[0216]** Todavía adicionalmente, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

40 proporcionando mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C₄₈ inferior a 2,0, preferentemente inferior a 1,5 y, más preferentemente, inferior a 1,3, o proporcionando mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C₇₂ inferior a 3,0, preferentemente inferior a 2,5 y, más preferentemente, inferior a 2,0, o proporcionando mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C₈₄ inferior a 3,5, preferentemente inferior a 3,0, más preferentemente inferior a 2,5 y, con la mayor preferencia, inferior a 2,0.

45

[0217] Todavía adicionalmente, en ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

50 proporcionando mediante aportación transdérmica un valor de C_{max} de 0,5 a 10 ng/ml y, preferentemente, de 1 a 8 ng/ml.

[0218] En la totalidad de dichas realizaciones, según se ha descrito previamente, el TTS puede estar destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

55

[0219] Uno de los métodos de tratamiento de un paciente humano mediante administración transdérmica de asenapina puede estar destinado a un intervalo de dosificación de por lo menos 48 horas ó 2 días o puede estar destinado a un intervalo de dosificación de por lo menos 72 horas ó 3 días.

60

[0220] El intervalo de dosificación puede ser de hasta 168 horas ó 7 días, hasta 120 horas ó 5 días, o hasta 96 horas ó 4 días, y, en particular, puede ser 48 horas ó 2 días, ó 72 horas ó 3 días, u 84 horas ó 3,5 días.

[0221] Dicho método de tratamiento de un paciente humano mediante administración transdérmica de asenapina según se ha descrito anteriormente incluye, preferentemente, aplicar un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina durante por lo menos 48 horas ó 2 días, durante por lo menos 72 horas ó 3 días, durante 48 horas ó 2 días, durante 72 horas ó 3 días, o durante 84 ó 3,5 días a la piel de un paciente.

5

[0222] Dicho sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina.

[0223] Además, el método descrito anteriormente es, preferentemente, un método de tratamiento de sicosis, y, en particular, un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, o un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar, más preferentemente trastorno bipolar y, en particular, episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar. En ciertas realizaciones, el método es también, preferentemente, un método de tratamiento de episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar en un adulto o un paciente pediátrico de 10 a 17 años de edad, un método de tratamiento de trastorno bipolar en un paciente humano, en particular un adulto, como tratamiento adyuvante con respecto a litio o valproato o como tratamiento monoterapia de mantenimiento.

[0224] En ciertas realizaciones, el método es, además, preferentemente, un método de tratamiento de esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar transdérmicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina al sujeto, en donde la asenapina está contenida en un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, y en donde el sistema terapéutico transdérmico está en contacto con por lo menos una superficie del cuerpo (según se ha definido anteriormente) del sujeto durante por lo menos 48 horas ó 2 días o durante por lo menos 72 horas ó 3 días, o durante aproximadamente 48 horas o aproximadamente 2 días, o aproximadamente 72 horas o aproximadamente 3 días, o aproximadamente 84 horas o aproximadamente 3,5 días.

[0225] La concentración de asenapina en plasma sanguíneo relativamente constante se puede describir mediante varios parámetros farmacocinéticos según se obtienen en un estudio clínico *in vivo* en sujetos humanos.

[0226] De este modo, en ciertas realizaciones, el método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente

proporciona mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 48 horas ó 2 días de administración, o

proporciona mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 72 horas ó 3 días de administración, o proporciona mediante aportación transdérmica una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, 0,5 a 20 mg/24 h, 500 a 20.000 µg/día, 500 a 20.000 µg/24 h, 0,021 a 0,833 mg/h ó 21 a 833 µg/h, preferentemente 1,0 a 15 mg/día, 1,0 a 15 mg/24 h, 1.000 a 15.000 µg/día, 1.000 a 15.000 µg/24 h, 0,042 a 0,625 mg/h ó 42 a 625 µg/h, más preferentemente de 2,0 a 10 mg/día, 2,0 a 10 mg/24 h, 2.000 a 10.000 µg/día, 2.000 a 10.000 µg/24 h, 0,083 a 0,417 mg/h u 83 a 417 µg/h durante por lo menos 84 horas ó 3,5 días de administración.

[0227] Además, en ciertas realizaciones, el método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

proporciona mediante aportación transdérmica una AUC₀₋₄₈ de 20 a 300 (ng / ml) h o de más de 300 a 450 (ng / ml) h y, preferentemente, de 30 a 200 (ng / ml) h, o

proporciona mediante aportación transdérmica una AUC₀₋₇₂ de 30 a 400 (ng / ml) h o de más de 400 a 600 (ng / ml) h y, preferentemente, de 50 a 300 (ng / ml) h, o proporcionando mediante aportación transdérmica una AUC₀₋₈₄ de 35 a 450 (ng / ml) h o de más de 450 a 700 (ng / ml) h y, preferentemente, de 60 a 350 (ng / ml) h.

[0228] Todavía adicionalmente, en ciertas realizaciones, el método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

proporciona mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C₄₈ inferior a 2,0, preferentemente inferior a 1,5 y, más preferentemente, inferior a 1,3, o

proporciona mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C_{72} inferior a 3,0, preferentemente inferior a 2,5 y, más preferentemente, inferior a 2,0, o

proporciona mediante aportación transdérmica una relación de C_{max} a C_{84} inferior a 3,5, preferentemente inferior a 3,0, más preferentemente inferior a 2,5 y, con la mayor preferencia, inferior a 2,0.

5

[0229] Todavía adicionalmente, en ciertas realizaciones, el método de tratamiento de un paciente humano según se ha descrito anteriormente,

proporciona mediante aportación transdérmica un valor de C_{max} de 0,5 a 10 ng/ml y, preferentemente, de 1 a 8 ng/ml.

10

[0230] En dichos métodos que se han descrito anteriormente, el sistema terapéutico transdérmico puede proporcionar una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

15

[0231] Todavía en un aspecto adicional, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina de acuerdo con la presente invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano, en donde

el sistema terapéutico transdérmico proporciona una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual, y en donde el paciente humano está padeciendo fatiga, somnolencia, vértigo, o cualquier combinación de los mismos, y/o el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es fatiga, somnolencia, vértigo, hipoestesia oral, o cualquier combinación de los mismos.

20

25

[0232] En otro aspecto, un método de tratamiento de un paciente humano puede ser para administración transdérmica de asenapina, en donde se reduce por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual, y en donde

el paciente humano está padeciendo fatiga, somnolencia, vértigo, o cualquier combinación de los mismos, y/o el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es fatiga, somnolencia, vértigo, hipoestesia oral, o cualquier combinación de los mismos.

30

[0233] Todavía en otro aspecto, el método de reducción, en un paciente humano, de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual, puede comprender la administración transdérmica de asenapina, en donde el paciente humano está padeciendo fatiga, somnolencia, vértigo, o cualquier combinación de los mismos, y/o el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es fatiga, somnolencia, vértigo, hipoestesia oral, o cualquier combinación de los mismos.

35

[0234] Todavía en otro aspecto adicional, el método de reducción de por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina en un paciente, y, en particular un paciente humano, al que se está tratando con una terapia de asenapina sublingual, comprende

40

- a) interrumpir la terapia de asenapina sublingual; y
- b) la administración transdérmica de asenapina,

45

en donde el paciente está padeciendo fatiga, somnolencia, vértigo, o cualquier combinación de los mismos, y/o el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es fatiga, somnolencia, vértigo, hipoestesia oral, o cualquier combinación de los mismos.

50

Proceso de fabricación

[0235] En la presente se da a conocer un proceso de fabricación de una capa matricial para su uso en un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la presente invención y una estructura de capa matricial correspondiente y un TTS correspondiente.

55

[0236] El proceso de fabricación de una capa matricial para su uso en un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la presente invención puede comprender las etapas de:

- 1) combinar por lo menos los componentes asenapina y polímero, en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;
- 2) recubrir la capa de respaldo o revestimiento desprendible o cualquier revestimiento intermedio con la composición de recubrimiento; y
- 3) secar la composición de recubrimiento aplicada para formar la capa matricial.

60

[0237] En este proceso de fabricación, preferentemente en la etapa 1) la asenapina se disuelve para obtener una composición de recubrimiento.

5 [0238] En el anterior proceso descrito preferentemente el disolvente se selecciona de entre disolventes alcohólicos, en particular metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, y de entre disolventes no alcohólicos, en particular acetato de etilo, hexano, n-heptano, éter de petróleo, tolueno y mezclas de los mismos, y más preferentemente, se selecciona de entre etanol y acetato de etilo.

10 [0239] El polímero del proceso anterior es un polímero acrílico y, preferentemente, un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato, el cual se proporciona en forma de una solución y, preferentemente, en forma de una solución en acetato de etilo, n-heptano, metanol o etanol con un contenido de sólidos del 30 al 60% en peso.

15 [0240] En la etapa 3), el secado se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura de 50 a 90 °C, más preferentemente de 60 a 80 °C.

Ejemplos

20 [0241] A continuación se describirá más exhaustivamente la presente invención en referencia a los ejemplos adjuntos, no obstante, debe entenderse que la siguiente descripción es solamente ilustrativa, y no debe considerarse en modo alguno como restrictiva de la invención. Los valores numéricos proporcionados en los ejemplos en relación con la cantidad de ingredientes de la composición o el peso superficial pueden variar ligeramente debido a la variabilidad de la fabricación.

25 Ejemplos 1a-d

Composición de recubrimiento

30 [0242] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 1 a-d se resumen en la siguiente Tabla 1.1. Las formulaciones se basan en porcentaje en peso tal como se indica también en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 1a		Ej. 1b		Ej. 1c		Ej. 1d	
	Cant [g]	Sólidos [%]						
Base de asenapina	0,34	6,72	0,93	12,34	0,93	12,26	1,97	25,93
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	9,29	93,28	12,14	81,11	12,16	81,07	11,13	74,07
Miristato de isopropilo	-	-	0,49	6,55	-	-	-	-
Monoetiléter de dietilenglicol (Transcutol)	-	-	-	-	0,51	6,67	-	-
Acetato de etilo	2,06	-	3,81	-	3,83	-	3,79	-
Total	11,69	100,00	17,37	100,00	17,43	100,00	16,89	100,00
Peso superficial [g/m ²]	200,1		141,5		136,9		149,0	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	1,345		1,746		1,678		3,864	

35 Preparación de la composición de recubrimiento

40 [0243] Para los Ejemplos 1a-1c, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y con el disolvente (acetato de etilo), y se adicionó, si procede, el miristato de isopropilo (Ejemplo 1b) o el monoetil éter de dietilenglicol (Ejemplo 1c). Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287, y a continuación, la mezcla se agitó hasta 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea (el tiempo de agitación es 60 minutos o superior en todos los ejemplos, sino se indica lo contrario).

45 [0244] Para el Ejemplo 1d, un vaso de precipitados se cargó con aproximadamente 1,41 g de la base de asenapina y se adicionó el disolvente (acetato de etilo). Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión, y la mezcla se agitó a aproximadamente 200 rpm durante aproximadamente 30 minutos. Además, se adicionaron aproximadamente 0,56 g de la base de asenapina en dos partes, mientras se continuaba con la agitación a aproximadamente 500 rpm durante aproximadamente 30 minutos.

Aplicación de la composición de recubrimiento, Ejemplo 1a

5 [0245] La composición de recubrimiento contenedora de asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 μm , que puede actuar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 100,1 g/m^2 . Una primera parte de la película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 μm) para proporcionar una primera estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina. Una segunda parte, no modificada, de la película secada sirve como segunda estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina, que comprende un revestimiento desprendible pero una capa de respaldo.

15 [0246] La película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 μm , que puede funcionar como revestimiento desprendible) de la primera estructura de capas se retiró y el emplazamiento adhesivo de la primera estructura de capas se laminó sobre el emplazamiento adhesivo de la segunda estructura de capas. Esto da como resultado una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina con un peso superficial de la capa matricial de 200,1 g/m^2 , con una capa de respaldo y un revestimiento desprendible.

Aplicación de la composición de recubrimiento, Ejemplos 1b-d

20 [0247] La composición de recubrimiento contenedora de asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 μm , que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 60 °C. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 141,5 g/m^2 (Ejemplo 1b), 136,9 g/m^2 (Ejemplo 1c) y 149,0 g/m^2 (Ejemplo 1d), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 μm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación del TTS (en relación con todos los ejemplos)

30 [0248] A continuación, los sistemas individuales (TTS) se troquelaron a partir de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina. En realizaciones específicas, se puede proporcionar un TTS según se ha descrito anteriormente con una capa autoadhesiva adicional de área superficial mayor, preferentemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa matricial de adhesivo sensible a la presión la cual está libre de agente activo. Esto resulta ventajoso cuando el TTS, sobre la base de solamente sus propiedades físicas, no se pueda suficientemente a la piel y/o cuando la capa matricial contenedora de asenapina, con el fin de evitar derroche de material, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares). A continuación, los TTS se troquelan y se sellan en bolsas del material de envasado principal.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

40 [0249] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a-d se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 μm , con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 45 1,156 cm^2 . Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución que contenía un 60% de tampón fosfato pH 5,5, un 30% de dipropilenglicol y un 10% de acetonitrilo) a una temperatura de 32 \pm 1°C y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.2 y las Figuras 1a y 1b.

Tabla 1.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 1b (n = 3)		Ej. 1c (n = 3)		Ej. 1d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0,19	0,27	0,46	0,43	0,22	0,16	0,94	0,32
8	2,04	0,9	3,37	1,4	3,17	0,71	6,11	0,99
12	4,06	1,57	6,65	2,07	5,9	0,74	11,86	1,15
16	5,61	1,94	9,36	2,19	7,89	1,08	15,54	1
20	6,8	2,16	10,95	2,34	9,27	1,03	18,09	0,98
24	7,41	2,17	11,73	2,09	9,59	0,92	18,72	0,78
32	7,04	1,87	10,8	1,71	9,62	1,08	18,51	0,3
40	7,98	1,75	12,36	1,54	10,05	0,51	19,3	1,25
48	7,91	1,6	11,92	1,49	9,89	0,67	18,92	0,69
56	7,64	1,27	11,16	1,17	9,69	0,52	18,19	1,2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]								
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 1b (n = 3)		Ej. 1c (n = 3)		Ej. 1d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
64	7,4	1,1	10,74	1,01	9,25	0,52	17,88	0,44
72	6,95	0,97	10,23	0,72	8,69	0,38	17,2	0,14
96	5,29	0,14	/	/	5,33	0,34	14,6	0,65
120	4,67	0,24	/	/	6,43	0,36	13,69	0,86
144	3,99	0,17	/	/	5,49	0,13	11,7	0,51
168	3,22	0,29	/	/	4,95	0,18	9,98	0,01

Utilización de asenapina

5 [0250] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 1.3 y en la Figura 1c.

Tabla 1.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]			
Ejemplo 1a (n = 3)	Ejemplo 1b (n = 3)	Ejemplo 1c (n = 3)	Ejemplo 1d (n = 3)
34,43	40,49	35,87	30,18

Ejemplos de referencia 2a y 2b y ejemplos 2c y 2d

10

Composición de recubrimiento

15 [0251] Las formulaciones de las composiciones de recubrimientos contenedoras de asenapina en los Ejemplos de Referencia 2a y 2b y los Ejemplos 2c y 2d se resumen en la Tabla 2.1 siguiente. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. Ref. 2a		Ej. Ref. 2b		Ej. 2c		Ej. 2d	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,35	6,86	0,34	6,63	1,34	13,33	1,34	13,33
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	8,53	85,38	-	-	14,13	71,14	14,13	71,14
Adhesivo de poliisobutileno en éter de petróleo, bp 80 110 °C contenido de sólidos del 40,9% (Oppanol B10 / B100, 85/15)	-	-	10,7	86,47	-	-	-	-
Monoetiléter de dietilenglicol (Transcutol)	0,39	7,76	-	-	1,56	15,53	1,56	15,53
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)	-	-	0,35	6,90	-	-	-	-
Acetato de etilo	2,54	-	-	-	3,1	-	3,1	-
Éter de petróleo, bp 80 - 110 °C	-	-	5,42	-	-	-	-	-
Total	11,81	100,00	16,81	100,00	20,13	100,00	20,13	100,00
Peso superficial [g/m^2]	91,3		85,7		90,15		159,6	
Contenido de asenapina [mg/cm^2]	0,627		0,568		1,201		2,127	

Preparación de la composición de recubrimiento

20

[0252] Para el Ejemplo de Referencia 2a y los Ejemplos 2c y 2d, las composiciones de recubrimiento se prepararon según se describe en el Ejemplo 1c excepto que el monoetiléter de dietilenglicol se adicionó antes que el disolvente acetato de etilo.

25

[0253] Para el Ejemplo de Referencia 2b, el vaso de precipitado se cargó con el disolvente (éter de petróleo) en primer lugar y se adicionó el adhesivo de poliisobutileno. La polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F) se adicionó mientras se agitaba a aproximadamente 200 rpm. La base de asenapina se adicionó mientras se agitaba hasta 1.500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

30

Aplicación de la composición de recubrimiento, Ejemplos de Referencia 2a y 2b y Ejemplo 2c

[0254] La composición de recubrimiento contenedora de asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 μm , que puede funcionar como revestimiento

desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60 °C (Ejemplo de Referencia 2a y Ejemplo 2c) o a 90 °C (Ejemplo de Referencia 2b). El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 91,3 g/m² (Ejemplo de Referencia 2a), 85,7 g/m² (Ejemplo de Referencia 2b) y 90,15 g/m² (Ejemplo 2c), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de la estructura de capas autoadhesiva, Ejemplo 2d

[0255] Para el Ejemplo 2d, se preparó una estructura de capas autoadhesiva de capa doble según se describe para el Ejemplo 1a, partiendo de dos capas según se prepararon para el Ejemplo 2c. Esto da como resultado una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina con un peso superficial de la capa matricial de 159,6 g/m², con una capa de respaldo y un revestimiento desprendible.

Preparación del TTS

[0256] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

[0257] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2a y 2b y los Ejemplos 2c y 2d se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,145 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.2 y las Figuras 2a y 2b.

Tabla 2.2

Tiempo transcurrido [h]	Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]							
	Ej. Ref. 2a (n = 3)		Ej. Ref. 2b (n = 2)		Ej. 2c (n = 2)		Ej. 2d (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1,28	1,28	0,39	0,39	0	0
8	0,77	0,55	4,58	2,7	5,14	1,07	2,28	0,69
12	3,2	0,76	9,34	1,12	10,37	0,47	13,55	5,27
16	5,7	1,99	10,06	1,08	12,81	1,04	15,21	2,23
20	11,49	4,18	9,1	1,65	15,16	1,44	26,1	4,67
24	10,62	2,25	9,74	0,27	11,62	0,47	25,37	2,63
32	7,73	1,47	8,07	0,44	13,67	0,82	19,02	0,41
40	7,28	1,44	7,11	0,41	14,06	0,46	21,22	2,11
48	7,25	0,55	5,83	0,19	12,77	0,51	20,42	2,13
56	6,11	0,63	4,48	0,2	11,97	0,66	19,27	1,98
64	/	/	3,85	0,44	7,42	0,34	14,54	0,88
72	3,38	0,97	2,97	0,19	9,55	0,19	15,71	0,75
96	/	/	/	/	6,45	0,13	12,98	0,4
120	/	/	/	/	4,25	0,49	11,39	0,47
144	/	/	/	/	2,38	0,44	8,55	0,23
168	/	/	/	/	1,45	0,38	6,49	0,67

Utilización de asenapina

[0258] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó sobre la base de la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 2.3 y en la Figura 2c.

Tabla 2.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]			
Ejemplo de Referencia 2a (n = 3)	Ejemplo de Referencia 2b (n = 2)	Ejemplo de Referencia 2c (n = 2)	Ejemplo de Referencia 2d (n = 3)
60,74	76,4	64,76	56,93

Ejemplos de referencia 2e-j

Composición de recubrimiento

5 [0259] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos de Referencia 2e-j se resumen en la siguiente Tabla 2.4 Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ejemplos de Referencia 2e, 2f y 2g		Ejemplos de Referencia 2h, 2i y 2j			
	Cant [g]	Sólidos [%]	Amt [g]	Cant [g]		
Base de asenapina	2,40	5,97	4,00	10,01		
Adhesivo de poliisobutileno en éter de petróleo, bp 80 -110 °C. Contenido de sólidos del 40,8% (Oppanol B10 / B100 85/15)	82,91	84,06	78,38	79,98		
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)	4,01	9,97	4,01	10,01		
Etanol	12,03	-	12,18	-		
n-heptano	8,15	-	7,47	-		
Total	109,51	-	106,04	-		
	Ej. Ref. 2e	Ej. Ref. 2f	Ej. Ref. 2g	Ej. Ref. 2h	Ej. Ref. 2i	Ej. Ref. 2j
Peso superficial [g/m ²]	52,8	129,6	188,4	51,6	128,2	185,9
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	0,32	0,77	1,12	0,52	1,28	1,86

10 Preparación de la composición de recubrimiento

[0260] Para el Ejemplo 2b, el vaso de precipitados se cargó primero con la polivinilpirrolidona (Kollidon® 90 F) y se adicionó etanol mientras se agitaba a aproximadamente 100-200 rpm. A continuación, se adicionó el adhesivo de poliisobutileno mientras se agitaba a aproximadamente 400 rpm. Además, se adicionó la base de asenapina mientras se agitaba a aproximadamente 400 rpm y, finalmente, se adicionó n-heptano mientras se agitaba a aproximadamente 400-500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Aplicación de la composición de recubrimiento, Ejemplos 2a-2c

20 [0261] La composición de recubrimiento contenedora de asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 75 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos – 20 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos – 25 minutos a 80 °C. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 52,8 g/m² (Ejemplo de Referencia 2e), 129,6 g/m² (Ejemplo de Referencia 2f), 188,4 g/m² (Ejemplo de Referencia 2g), 51,6 g/m² (Ejemplo de Referencia 2h), 128,2 g/m² (Ejemplo de Referencia 2i) y 185,9 g/m² (Ejemplo de Referencia 2j), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

30 [0262] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

35 [0263] Se determinaron la cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 2e a 2j mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel humana de espesor parcial proveniente de cirugías estéticas (abdomen de mujer, año de nacimiento 1969). Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,151 cm² a partir de los TTS. Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en las Tablas 2.5 y 2.6 y la Figura 2d.

Tabla 2.5

Velocidad de permeación de la piel con SD [mg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. Ref. 2e (n = 3)		Ej. Ref. 2f (n = 3)		Ej. Ref. 2g (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	1,04	0,11	1,28	0,16	2,25	1,50

Velocidad de permeación de la piel con SD [mg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. Ref. 2e (n = 3)		Ej. Ref. 2f (n = 3)		Ej. Ref. 2g (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
4	5,44	0,18	6,27	0,31	8,82	3,99
8	8,15	0,09	9,93	0,19	12,31	3,68
12	8,49	0,21	10,97	0,07	13,27	2,44
16	7,62	0,18	10,68	0,12	12,15	2,30
20	6,64	0,06	10,19	0,14	12,09	1,31
24	4,59	0,15	8,10	0,24	9,59	0,87
32	3,22	0,18	7,36	0,05	8,90	0,21
40	2,14	0,13	6,14	0,11	7,53	0,19
48	1,47	0,12	5,05	0,04	6,44	0,33
56	1,01	0,06	4,11	0,07	5,65	0,55
64	0,81	0,02	3,42	0,08	5,11	0,63
72	1,04	0,11	1,28	0,16	2,25	1,50

Tabla 2.6

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. Ref. 2h (n = 3)		Ej. Ref. 2i (n = 3)		Ej. Ref. 2j (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	1,51	0,28	2,47	0,27	1,68	0,12
4	8,42	0,44	10,69	0,31	10,35	0,45
8	13,86	0,77	16,43	0,48	17,79	0,68
12	15,01	0,69	17,51	0,66	20,25	0,73
16	13,69	0,50	16,90	0,51	20,42	0,56
20	12,12	0,28	16,25	0,42	19,73	0,51
24	7,81	0,17	12,65	0,25	16,11	0,14
32	6,23	0,54	12,31	0,49	15,86	0,15
40	4,23	0,67	11,20	0,26	14,03	0,16
48	2,82	0,57	9,50	0,14	12,56	0,12
56	1,91	0,45	7,45	0,77	10,90	0,28
64	1,35	0,29	7,00	0,37	9,77	0,13
72	1,51	0,28	2,47	0,27	1,68	0,12

Utilización de asenapina

5

[0264] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 2.7 y en la Figura 2e.

Tabla 2.7

Utilización de asenapina después de 72 h [%]					
Ejemplo de Referencia 2e (n = 3)	Ejemplo de Referencia 2f (n = 3)	Ejemplo de Referencia 2g (n = 3)	Ejemplo de Referencia 2h (n = 3)	Ejemplo de Referencia 2i (n = 3)	Ejemplo de Referencia 2j (n = 3)
81,02	60,84	52,40	87,78	62,49	53,46

10

Ejemplos 3a-e

Composición de recubrimiento

15

[0265] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 3a-e se resumen en la siguiente Tabla 3.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1

Tabla 3.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej a		Ej b		Ej 3c		Ej 3d		Ej 3e	
	Cant [g]	Sólidos [%]								
Base de asenapina	4,00	16,33	1,15	16,35	1 15	16,22	1 15	16,39	1,15	16,37
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Durc Tak™ 387 2287)	36,66	75,54	10,26	73,68	11,07	78,84	9,33	67,14	9,36	67,29
Éter monoetilico de dietilenglicol (Transcutol)	1,99	8,13	-	-	-	-	-	-	-	-
Polietilenglicol 400	-	-	0,70	9,97	-	-	-	-	-	-
Polivinilpirrolidona Povidona 90F)	-	-	-	-	0,35	4,94	-	-	-	-
Adipato de diisopropilo	-	-	-	-	-	1,16	1,16	16,47	-	-
Monocaprilato de propilenglicol, tipo II (Capryol 90)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,15	16,34
Acetato de etilo	25,20	-	4,23	-	3,90	-	4,66	-	4,67	-
Total	57,03	100	16,34	100	16,47	100	16,30	100	16,32	100
Peso superficial [g/n ²]	137,3		144,1		146,05		152,1		147,6	
Contenido de asenapina [mg/cn ²]	2,242		2,356		2,368		2,493		2,417	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0266] La composición de recubrimiento del Ejemplo 3a se preparó según se describe en el Ejemplo 1c.

5 [0267] Para los Ejemplos 3b, 3d y 3e, un vaso de precipitado se cargó con los excipientes polietilenglicol 400, adipato de diisopropilo o monocaprilato de propilenglicol tipo II, según proceda, y con el disolvente (acetato de etilo). Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287, y, a continuación, la mezcla se agitó hasta 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se adicionó la base de asenapina y la mezcla se agitó nuevamente hasta 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

10 [0268] Para el Ejemplo 3c, un vaso de precipitados se cargó con el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287. Se adicionó el disolvente (acetato de etilo) y la mezcla se agitó hasta 500 rpm. Se adicionó la polivinilpirrolidona y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Finalmente, se adicionó la base de asenapina y la mezcla se agitó nuevamente a hasta 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Aplicación de la composición de recubrimiento

20 [0269] Véanse los Ejemplos 1b-d para el proceso de recubrimiento. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 137,3 g/m² (Ejemplo 3a), 144,1 g/m² (Ejemplo 3b), 146,05 g/m² (Ejemplo 3c), 152,1 g/m² (Ejemplo 3d) y 147,6 g/m² (Ejemplo 3e) respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

[0270] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

30 [0271] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 3a-e se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Se obtuvieron, a partir de los TTS, piezas troqueladas con un área de 1,156 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1 °C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 3.2 y la Figura 3a.

Tabla 3.2

Tiempo transcurrido [h]	Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]									
	Ej. 3a (n = 3)		Ej. 3b (n = 3)		Ej. 3c (n = 3)		Ej. 3d (n = 3)		Ej. 3e (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2,21	0,42	0,91	0,5	0,88	0,16	2,29	1,31	1,21	0,5
8	9,7	2,52	5,95	2,31	6,25	0,93	13,72	5,98	7,75	1,98
12	16,26	4,98	9,95	3,38	11	2,01	22,9	8,39	14,2	2,45
16	15,33	4,69	11,67	3,77	15,49	1,59	27,02	8,07	17,94	2,93
20	15,42	4,82	11,69	3,25	19,09	2,81	28,47	8,1	20,22	1,84
24	22,24	3,41	20,37	3,13	18,11	1,5	28,93	6,73	20,88	1,78
32	20,32	2,04	18,94	2,54	17,8	1,71	23,74	4,95	18,65	1,3
40	20,48	1,83	18,89	1,74	17,76	1,94	22,27	3,42	18,68	1,26
48	21,67	2,97	17,89	1,06	15,98	0,99	20,53	1,76	18,06	1,12
56	18,05	0,73	16,53	0,67	15,52	1,63	18,55	1,15	17,04	0,39

Utilización de asenapina

45 [0272] Se calculó la utilización de asenapina a las 56 h basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 3.3 y en la Figura 3b.

Tabla 3.3

Utilización de asenapina después de 56 h [%]				
Ejemplo 3a (n=3)	Ejemplo 3b (n=3)	Ejemplo 3c (n=3)	Ejemplo 3d (n=3)	Ejemplo 3e (n=3)
43,19	34,80	34,64	47,10	37,60

Ejemplo 4a, 4b**Composición de recubrimiento**

[0273] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 4a y 4b se resumen en la siguiente Tabla 4.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 4a		Ej. 4b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	2,72	18,02	1,26	17,81
Adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol. Contenido de sólidos del 42,0% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	29,49	81,98	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	10,04	72,12
Copolímero de metacrilato butilado básico (Eudragit® E100)	-	-	0,71	10,07
Acetato de etilo	2,91		4,35	
Total	35,12	100,00	16,41	100,00
Peso superficial [g/m ²]	14 6, 7		12 6,85	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	2, 644		2, 259	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0274] Para el Ejemplo 4a, un vaso de precipitados se cargó con el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516 y con la asenapina. Se adicionó el disolvente acetato de etilo y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

[0275] Para el Ejemplo 4b, un vaso de precipitados se cargó con la asenapina y el disolvente acetato de etilo. Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287 y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se adicionó el copolímero de metacrilato butilado básico Eudragit E100 mientras se agitaba a hasta 1.000 rpm.

Aplicación de la composición de recubrimiento

[0276] Véanse los Ejemplos 1b-d para el proceso de recubrimiento. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 146,7 g/m² (Ejemplo 4a) y 126,85 g/m² (Ejemplo 4b) respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

[0277] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

[0278] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 4a y 4b se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,156 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 4.2 y las Figuras 4a y 4b.

Tabla 4.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4a (n = 3)		Ej. 4b (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0
4	0,57	0,04	0,62	0,23

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4a (n = 3)		Ej. 4b (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
8	3,28	0,32	3,07	0,7
12	6,78	0,59	5,97	1,09
16	9,5	0,47	7,87	1,27
20	10,21	0,22	9,01	1,17
24	11,4	0,71	9,64	1,09
32	10,6	0,21	9,67	1,02
40	12,05	0,26	10,43	0,96
48	12,09	0,36	10,52	0,89
56	12,57	0,78	10,44	0,83
64	11,36	0,52	10,53	0,83
72	10,5	1,48	10,62	0,58
96	7,41	2,26	8,96	0,42
120	7,6	1,91	8,55	0,43
144	7,23	1,67	8,06	0,46
168	6,6	1,02	7,31	0,58

Utilización de asenapina

5 [0279] La utilización de asenapina a las 72 h y las 168 h se calculó sobre la base de la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 4.3 y en la Figura 4c.

Tabla 4.3

Utilización de asenapina después de 72 h y después de 168 h [%]			
Ejemplo 4a – 72 h (n = 3)	Ejemplo 4a – 168 h (n = 3)	Ejemplo 4b – 72 h (n = 3)	Ejemplo 4b – 168 h (n = 3)
27,24	53,44	28,46	63,34

Ejemplos 5a-c

10

Composición de recubrimiento

15

[0280] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 5a-c se resumen en la siguiente Tabla 5.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 5a		Ej. 5b		Ej. 5c	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,35	6,92	0,36	6,91	0,34	6,60
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 36,90% en peso (Duro-Tak™ 87-9301)	12,61	93,08	-	-	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	5,82	57,10	5,78	56,98
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 39,10% en peso (Duro-Tak™ 87-4098)	-	-	3,73	28,36	-	-
Adhesivo de poliisobutileno en éter de petróleo, bp 80 a 110 °C. Contenido de sólidos del 40,9% (Oppanol B10 / B100, 85/15)	-	-	-	-	4,12	28,49
Monoetiléter de dietilenglicol (Transcutol)	-	-	0,38	7,63	0,41	7,93
Acetato de etilo	1,36	-	1,96	-	2,17	-
Total	14,32	100,00	12,26	100,00	12,81	100,00
Peso superficial [g/m^2]	99,6		102,55		98,4	
Contenido de asenapina [mg/cm^2]	0,689		0,709		0,650	

Preparación de composición de recubrimiento

20

[0281] Para el Ejemplo 5a, un vaso de precipitados se cargó con la asenapina y con el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-9301. El disolvente acetato de etilo se adicionó en dos partes y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 200 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

5 [0282] Para el Ejemplo 5b, un vaso de precipitados se cargó con el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287, el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-4098, con la asenapina y con el éter monoetílico de dietilenglicol. Se adicionó el disolvente acetato de etilo en dos partes y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 200 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

10 [0283] Para el Ejemplo 5c, un vaso de precipitados se cargó con el adhesivo de poliisobutileno Oppanol B10 / B100 y con el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287. Se adicionó una primera parte (1,50 g) del disolvente acetato de etilo y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 100 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se adicionó el éter monoetílico de dietilenglicol y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 200 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se adicionó la base de asenapina y la mezcla se agitó nuevamente a aproximadamente 1.000 rpm y se adicionó la parte restante del disolvente acetato de etilo (0,67 g) mientras se agitaba.

Aplicación de la composición de recubrimiento

20 [0284] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60 °C (Ejemplos 5a y 5b) o a 90°C (Ejemplo 5c). El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 99,6 g/m² (Ejemplo 5a), 102,55 g/m² (Ejemplo 5b) y 98,4 g/m² (Ejemplo 5c), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

30 [0285] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

35 [0286] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 5a-c se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,145 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución que contenía un 60% de tampón fosfato pH 5,5, un 30% de dipropilenglicol y un 10% de acetonitrilo) a una temperatura de 32 ± 1°C y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.2 y la Figura 5a.

Tabla 5.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 5a (n = 3)		Ej. 5b (n = 3)		Ej. 5c (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	1,4	0,33	1,03	0,27	1,37	0,18
8	3,7	0,59	2,45	0,47	3,85	1,06
12	5,72	1,25	4,91	0,87	6,83	1,38
16	7,23	0,97	5,7	1,07	7,88	1,59
20	8,1	0,79	6,81	0,76	8,38	1,59
24	8,58	0,22	7,14	0,38	8,18	1,59
32	7,15	0,26	6,73	0,19	7,79	1,41
40	7,39	0,33	6,91	0,38	6,89	0,84
48	7,12	0,34	6,96	0,37	6,42	0,79
56	6,56	0,6	6,51	0,5	5,65	0,31
64	5,82	0,54	5,96	0,47	5,12	0,01
72	5,32	0,49	5,61	0,46	4,34	0,05

45 Utilización de asenapina

[0287] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 5.3 y en la Figura 5b.

Tabla 5.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]		
Ejemplo 5a (n = 3)	Ejemplo 5b (n = 3)	Ejemplo 5c (n = 3)
65,79	59,57	67,04

5

Ejemplos de referencia 6a y 6c y Ejemplo 6b

Composición de recubrimiento

[0288] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos de Referencia 6a y 6c y el Ejemplo 6b se resumen en la Tabla 6.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. Ref. 6a		Ej. 6b		Ej. Ref. 6c	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,33	6,73	0,34	6,73	0,34	6,10
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	2,15	22,00	4,69	46,93	7,00	72,65
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano. Contenido de sólidos del 72,40% en peso (DOW CORNING® BIO-PSA Q7-4301)	4,88	71,26	3,23	46,34	1,62	21,25
Éter de petróleo, bp 80 110 °C	2,53	-	-	-	-	-
Acetato de etilo	-	-	2,31	-	4,02	-
Total	9,89	100,00	10,57	100,00	12,98	100,00
Peso superficial [g/m ²]	93,7		130,2		105,3	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	0,631		0,876		0,642	

15

Preparación de la composición de recubrimiento

[0289] Un vaso de precipitados se cargó con la asenapina y con el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287 y con el adhesivo de polisiloxano Bio-PSA Q7-4301. Se adicionó el disolvente (éter de petróleo para el Ejemplo de Referencia 6a y acetato de etilo para el Ejemplo 6b y el Ejemplo de Referencia 6c), y, a continuación, la mezcla se agitó hasta 1.500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

20

Aplicación de la composición de recubrimiento

[0290] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de poliéster (fluoropolímero recubrimiento, espesor de 75 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 90 °C. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 93,7 g/m² (Ejemplo de Referencia 6a), 130,2 g/m² (Ejemplo 6b) y 105,3 g/m² (Ejemplo de Referencia 6c), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

30

Preparación del TTS

[0291] Véase el Ejemplo 1.

35

Medición de la velocidad de permeación de la piel

[0292] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 6a y 6c así como el Ejemplo 6b se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,145 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 6.2 y la Figura 6a.

40

45

Tabla 6.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. Ref. 6a (n = 3)		Ej. 6b (n = 3)		Ej. Ref. 6c (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	2,26	0,19	0	0	0	0
8	7,43	0,04	1,61	0,2	0,37	0,52
12	12,12	0,84	4,33	1,16	2,7	0,45
16	12,38	0,57	9,63	1,1	5,16	1,81
20	13,05	0,48	12,02	4,49	7,86	1,18
24	12,12	0,39	14,12	0,95	8,26	1,36
32	10,13	0,42	9,71	0,92	6,96	1,01
40	8,05	0,4	9,4	1,17	6,67	0,69
48	6,04	0,48	9,07	0,58	6,96	0,47
56	4,52	0,46	7,16	0,2	6,17	0,43
64	3,3	0,39	/	/	/	/
72	2,39	0,44	2,94	0,26	4,03	0,7

Utilización de asenapina

5

[0293] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 6.3 y a la Figura 6b.

Tabla 6.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]		
Ejemplo de Referencia 6a (n = 3)	Ejemplo 6b (n = 3)	Ejemplo de Referencia 6c (n = 3)
81,21	53,92	53,57

10

Ejemplo 7a-c

Composición de recubrimiento

15

[0294] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 7a-c se resumen en la siguiente Tabla 7.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 7a		Ej. 7b		Ej. 7c			
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Capa 1		Capa 2	
					Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,67	13,35	0,67	13,41	0,68	13,58	0,67	13,15
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 42,0% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	10,41	86,69	-	-	-	-	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	7,93	79,67	8,55	86,42	-	-
Adhesivo de polisiloxano en n-heptano. Contenido de sólidos del 72,40% en peso (DOW CORNING® BIO-PSA Q7-4301)	-	-	-	-	-	-	6,07	86,85
Miristato de isopropilo	-	-	0,35	6,92	-	-	-	-
Acetato de etilo	0,61	-	2,72	-	2,37	-	0,58	-
Total	11,69	100,00	11,68	100,00	11,60	100,00	7,32	100,00
Peso superficial [g/m^2]	94,15		99,85		100,9		90,3	
Contenido de asenapina [mg/cm^2]	1,257		1,339		2,515			

20

Preparación de la composición de recubrimiento

25

[0295] Para el Ejemplo 7a, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina, se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516 y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 250 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se adicionó el disolvente acetato de etilo y la mezcla se agitó nuevamente hasta 400 rpm.

[0296] Para el Ejemplo 7b, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y con el disolvente (acetato de etilo), y se adicionó el miristato de isopropilo. Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287, y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 400 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

5 [0297] Para la primera y la segunda capas del Ejemplo 7c, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y el disolvente (acetato de etilo), y se adicionó, respectivamente, el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287 ó el adhesivo de polisiloxano, y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 400 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

10 **Aplicación de la composición de recubrimiento de los Ejemplos 7a y 7b**

[0298] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60 °C (Ejemplo 7b) o a 90 °C (Ejemplo 7a). El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 94,15 g/m² (Ejemplo 7a) y 99,85 g/m² (Ejemplo 7b), respectivamente. La capa secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

20 **Aplicación de la composición de recubrimiento de los Ejemplos 7c**

[0299] Para el Ejemplo 7c, las composiciones de recubrimiento resultantes contenedoras de asenapina se aplicaron como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, para la Capa 1, o recubierta con fluoropolímero, espesor de 75 µm, para la Capa 2, que puede funcionar como revestimiento desprendible), y se secaron durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60°C (Capa 1) o a 90 °C (Capa 2). A continuación, se preparó una estructura de capas autoadhesiva de capa doble según se describe para el Ejemplo 1a, estando destinada la Capa 1 a ser la capa que está en contacto con la piel (es decir, la película secada de la Capa 2 se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) y la Capa 1 se usó sin modificar).

30 **Preparación de los TTS**

[0300] Véase el Ejemplo 1.

35 **Medición de la velocidad de permeación de la piel**

[0301] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 7a-c se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,156 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución que contenía un 60% de tampón fosfato pH 5,5, un 30% de dipropilenglicol y un 10% de acetonitrilo) a una temperatura de 32 ± 1°C y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 7.2 y la Figura 7a.

Tabla 7.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 7a (n = 3)		Ej. 7b (n = 3)		Ej. 7c (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	1,81	0,71	2,54	2,11	3,35	1,69
8	6,92	2,03	8,64	4,36	12,37	4,18
12	9,03	2,27	13,93	5,95	19,68	5,27
16	9,27	2,71	15,86	6,79	21,77	4,63
20	11,12	1,03	15,78	5,32	23,17	4,47
24	12,54	3,32	15,39	4,2	22,85	3,29
32	10,53	1,47	13,52	2,9	20,4	2,79
40	10,78	1,4	13,25	2,11	20,52	1,54
48	9,85	0,89	11,72	1,33	18,38	1,4
56	9,04	0,64	10,37	1,09	17,07	0,3
64	8,48	0,48	9,01	1,09	16,31	1,08
72	7,93	0,19	8,03	1,18	14,52	0,22

Utilización de asenapina

[0302] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 7.3 y en la Figura 7b.

Tabla 7.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]		
Ejemplo 7a (n = 3)	Ejemplo 7b (n = 3)	Ejemplo 7c (n = 3)
52,15	60,83	50,51

Ejemplos 8a-c

Composición de recubrimiento

[0303] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 8a-c se resumen en la siguiente Tabla 8.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 8.1.

Tabla 8.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 8a		Ej. 8b		Ej. 8c	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,70	10,00	0,98	7,00	0,49	7,00
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 41,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	15,17	90,00	31,39	93,00	14,83	87,98
Polivinilpirrolidona (Povidona K90F)	-	-	-	-	0,35	5,02
Acetato de etilo	0,46	-	0,21	-	-	-
Etanol	-	-	-	-	0,56	-
Total	16,33	100,00	32,58	100,00	16,23	100,00
Peso superficial [g/m ²]	134,8		168,5		134,9	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	1,348		1,180		0,944	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0304] Para los Ejemplos 8a y 8b, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y el disolvente acetato de etilo. Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516, y, a continuación, se agitó la mezcla a hasta 500 rpm (Ejemplo 8a) o a aproximadamente 300 rpm (Ejemplo 8b), hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

[0305] Para el Ejemplo 8c, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina. Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516, y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 300 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se adicionaron consecutivamente la povinilpirrolidona y el disolvente etanol mientras se agitaban a aproximadamente 300 rpm y a aproximadamente 500 rpm, respectivamente.

Aplicación de la composición de recubrimiento de los Ejemplos 8a y 8c

[0306] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 75 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 134,8 g/m² (Ejemplo 8a) y 134,9 g/m² (Ejemplo 8c), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Aplicación de la composición de recubrimiento del Ejemplo 8b

[0307] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible), y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 75 °C, y, adicionalmente, 25 minutos a 75 °C. A continuación, se preparó una estructura de capas autoadhesiva de doble capa según se describe para el Ejemplo 1a. Esto da como resultado una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina con un peso superficial de la capa matricial de 168,5 g/m², con una capa de respaldo y un revestimiento desprendible.

Preparación del TTS

[0308] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

5 [0309] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 8a-c se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías estéticas (abdomen de mujer, fecha de nacimiento 1954). Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 μm , con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los 10 TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,148 cm^2 . Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de $32 \pm 1^\circ\text{C}$, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 8.2 y las Figuras 8a y 8b.

15 **Tabla 8.2**

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 8a (n = 3)		Ej. 8b (n = 3)		Ej. 8c (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	1,19	0,62	0,8	0,12	0,77	0,52
8	4,85	1,07	3,41	0,2	2,2	0,37
12	8,75	1,44	6,38	0,67	4,87	0,64
16	11,06	1,42	8,96	0,61	6,95	0,75
20	12,74	0,89	10,75	0,92	8,38	0,77
24	13,11	0,78	9,35	0,96	8,93	0,69
32	12,7	0,77	9,12	0,29	8,7	0,62
40	12,71	0,79	9,97	0,33	8,92	0,6
48	11,94	0,66	9,24	0,11	8,26	0,34
56	11,31	0,63	8,65	0,24	7,14	0,66
64	9,92	0,44	7,66	0,71	7,22	0,39
72	9,02	0,3	7,79	0,43	6,27	0,05
96	5,92	0,29	4,64	0,2	3,92	0,13
120	4,39	0,33	3,95	0,1	2,77	0,19
144	3,13	0,23	2,83	0,04	2,01	0,16

Utilización de asenapina

20 [0310] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 8.3 y en la Figura 8c.

Tabla 8.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]		
Ejemplo 8a (n = 3)	Ejemplo 8b (n = 3)	Ejemplo 8c (n = 3)
55,34	48,92	52,84

Ejemplo de Referencia 9a y Ejemplo 9

25

Composición de recubrimiento

30 [0311] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina del Ejemplo de Referencia 9a y el Ejemplo 9b se resumen en la siguiente Tabla 9.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 9.1.

Tabla 9.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. Ref. 9a		Ej. 9b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,35	7,00	1,06	7,06
Adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol. Contenido de sólidos del 41,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	11,19	93,00	33,61	92,82
Palmitato de ascorbilo	-	-	0,02	0,11
Total	11,54	100,00	34,69	100,00
Peso superficial [g/m^2]	85,8		149,0	
Contenido de asenapina [mg/cm^2]	0,601		1,052	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0312] Un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y el palmitato de ascorbilo (Ejemplo 9b), si así procediese, y se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516. A continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 250 rpm (Ejemplo de Referencia 9a) o hasta 1.000 rpm (Ejemplo 9b), hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Aplicación de la composición de recubrimiento

[0313] Para el Ejemplo de Referencia 9a, la composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 15 minutos a 70 °C. Para el Ejemplo 9b, la composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 75 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 70 °C. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 85,8 g/m² (Ejemplo de Referencia 9a) y 149,0 g/m² (Ejemplo 9b), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

[0314] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

[0315] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 9a y el Ejemplo 9b se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías estéticas (abdomen de mujer, año de nacimiento 1981). Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,149 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 9.2 y la Figura 9a.

Tabla 9.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/(cm ² h)]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. Ref. 9a (n = 3)		Ej. 9b (n = 2)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0
4	0,66	0,07	0,69	0,02
8	4,61	0,16	4,71	0,01
12	8,14	0,61	9,11	0,13
16	10,49	0,17	11,45	0,03
20	11,53	0,25	13,04	0,4
24	10,43	0,51	13,07	0,16
32	8,27	0,49	11,58	0,07
40	7,16	0,36	11,29	0,24
48	6,15	0,07	10,08	0,12
56	4,95	0,34	8,01	0,36
64	3,15	0,72	8,3	0,09
72	2,92	0,25	7,14	0,1

Utilización de asenapina

[0316] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 9.3 y en la Figura 9b.

Tabla 9.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]	
Ejemplo de Referencia 9a (n = 3)	Ejemplo 9b (n = 2)

73,99	62,67
-------	-------

Ejemplo 10**Composición de recubrimiento**

[0317] La formulación de la composición de recubrimiento contenedora de asenapina se resume en la siguiente Tabla 10.1 La formulación se basa en el porcentaje en peso, según se indica también en la Tabla 10.1

Tabla 10.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 10	
	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,50	4,96
Adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol. Contenido de sólidos del 41,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	23,01	94,78
α-Tocoferol	0,03	0,26
Total	23,54	100,00
Peso Superficial [g/m ²]	148,35	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	0,736	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0318] Un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y el α-Tocoferol, y se adicionó en el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516. A continuación, la mezcla se agitó hasta 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Aplicación de la composición de recubrimiento

[0319] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 75 μm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 70 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 148,35 g/m². La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 μm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

[0320] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

[0321] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con el Ejemplo 10 se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 10,0 ml. Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías estéticas (abdomen de varón, año de nacimiento 1955). Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 μm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,154 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 10.2 y la Figura 10a.

Tabla 10.2

Tiempo transcurrido [h]	Velocidad de permeación de la piel con SD [μg/(cm ² h)]	
	Ej. 10 (n = 3)	
	Velocidad	SD
0	0	0
4	0,17	0,05
8	1,8	0,65
24	4,86	1,15
32	6,32	1,24
48	5,4	0,82
72	4,32	0,51

Utilización de asenapina

[0322] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó sobre la base de la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. El resultado se muestra en la Tabla 10.3 y en la Figura 10b.

Tabla 10.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]
Ejemplo 10 (n = 3)
44,36

Ejemplo 11**Composición de recubrimiento**

[0323] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 11a-d se resumen en la siguiente Tabla 11.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 11.1.

Tabla 11.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 11a		Ej. 11b		Ej. 11c		Ej. 11d	
	Cant [g]	Sólidos [%]						
Base de asenapina	4,00	16,38	4,00	16,48	4,00	16,33	4,00	16,48
Adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol. Contenido de sólidos del 41,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	49,26	83,62	-	-	-	-	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	40,16	83,52	36,66	75,54	35,41	73,48
Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol)	-	-	-	-	1,99	8,13	-	-
Copolímero de metacrilato butilado básico (Eudragit® E100)	-	-	-	-	-	-	2,45	10,07
Acetato de etilo	3,75	-	12,32	-	14,37	-	14,66	-
Total	57,02	100,00	56,48	100,00	57,03	100,00	56,52	100,00
Peso superficial [g/m ²]	146,0		135,7		137,3		140,3	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	2,391		2,237		2,242		2,307	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0324] Para los Ejemplos 11a-11c, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y con el disolvente (acetato de etilo), y se adicionó el éter monoetílico de dietilenglicol (Ejemplo 11c). Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516 (Ejemplo 11a) o Duro-Tak™ 387-2287 (Ejemplos 11b y 11c), y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 500 rpm (Ejemplos 11a y 11b) o aproximadamente 700 rpm (Ejemplo 11c) hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

[0325] Para el Ejemplo 11d, un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y con el disolvente (acetato de etilo). Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516 y, a continuación, la mezcla se agitó a aproximadamente 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. A continuación, se adicionó el copolímero de metacrilato butilado básico Eudragit E100 mientras se agitaba a aproximadamente 500 rpm.

Aplicación de la composición de recubrimiento

[0326] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 60 °C (Ejemplo

11b-11d) ó 90 °C (Ejemplo 11a). El espesor de recubrimiento proporcionó un peso superficial de la capa matricial de 146,0 g/m² (Ejemplo 11a), 135,7 g/m² (Ejemplo 11b), 137,3 g/m² (Ejemplo 11c), y 140,3 g/m² (Ejemplo 11d), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

5

Preparación de los TTS

[0327] Véase el Ejemplo 1.

10 Estudio *in vivo* usando cerdos *minipig* Goettingen

[0328] Las liberaciones *in vivo* y las velocidades de permeación en la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 11a-11d se determinaron mediante experimentos *in vivo* usando cerdos *minipig* Goettingen (hembras, de aproximadamente 6 meses, aleatorizadas mediante un método de muestreo aleatorio simple). De los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 10 cm², y se usó un cerdo *minipig* Goettingen para una formulación de TTS. Se usaron tres TTS que contenían fármaco y un placebo (cada uno de 10 cm²) por cerdo *minipig*. El tiempo de aplicación total de la totalidad de los 4 parches por cerdo *minipig* (3 con activo y 1 placebo) fue de 84 h.

[0329] Durante el estudio, los cerdos *minipig* se mantuvieron a 22 ± 3 °C, a una humedad relativa de 40 ± 15 %, con iluminación desde las 6 am a las 6 pm y con pienso bajo en calorías, *ssniff*, dos veces al día de aproximadamente 140-200 g por animal, y con agua *ad libitum*.

[0330] Tras la anterior aplicación monodosis del TTS (3*verum y 1 placebo, cada uno de 10 cm²), se extrajeron muestras de sangre de 3 ml a las 0 h, las 4 h, las 8 h, las 12 h, las 24 h, las 32 h, las 48 h, las 56 h, las 72 h, las 84 h y las 96 h, y las muestras de sangre se centrifugaron 10 minutos a 2.000 x g con el fin de obtener plasma sanguíneo. La concentración de asenapina en el plasma sanguíneo se determinó mediante un método de LC con detección de MS/MS. Se calcularon valores de AUC a partir de la concentración en plasma sanguíneo. Después de retirar los TTS, se determinó macroscópicamente la condición de la piel y se obtuvo una puntuación de Draize basándose en el esquema de puntuación de más abajo. Un examen histopatológico de la epidermis y la dermis no reveló ninguna transformación morfológica o patológica que indicase una irritación de las capas de tejido más profundas. Los resultados histológicos tampoco revelan ninguna lesión o eliminación de capa córnea. La cantidad residual de asenapina se determinó en los TTS retirados mediante HPLC cuantitativa (véase más arriba) y la cantidad aportada dérmicamente de asenapina se calculó como la diferencia con respecto a la cantidad inicial de asenapina incluida en el TTS. Los resultados se muestran en las Tabla 11.2, 11.3 y la Figura 11.

35

Tabla 11.2

Valores	Ej. 11a	Ej. 11b	Ej. 11c	Ej. 11d
Contenido de asenapina de la muestra preclínica [mg]	71,8	66,3	67,5	65,9
Puntuación de Draize* (3*verum/ placebo) a las 84 y las 96 horas	1 / 1 / 1 / 0	1 / 1 / 1 / 0	1 / 1 / 1 / 0	1 / 1 / 1 / 0
Cantidad de asenapina aportada dérmicamente después de 84 h [% / mg]	38 / 27,3	35 / 23,4	40 / 27,4	44 / 28,8

*: Esquemas de puntuación para la evaluación de la posibilidad de irritación cutánea de acuerdo con Draize: 0 = Sin eritemas, sin edemas, 1 = Eritema muy ligero (apenas perceptible), edema muy ligero (apenas perceptible), 2 = Eritema bien definido, edema ligero, 3 = Eritema de moderado a severo, edema moderado, 4 = Eritema severo, edema severo.

Tabla 11.3

Tiempo [h]	Concentración de asenapina en plasma sanguíneo [ng/ml]			
	Ej. 11a	Ej. 11b	Ej. 11c	Ej. 11d
0	0	0	0	0
4	0,2885	0,3042	0,7746	0,5393
8	2,1691	1,8003	3,5723	3,7003
12	3,8569	3,3173	5,8001	6,8128
24	3,9563	4,4292	5,6102	6,3384
32	4,4426	4,0957	5,6204	5,8569
48	4,1034	3,6241	4,8330	5,6987
56	2,7035	2,8258	2,7434	4,2988
72	4,0017	3,0152	3,4307	4,0930
84	3,4551	2,5156	3,2065	4,2309
96	0,8566	0,8502	0,5821	1,0256
AUC ₍₀₋₂₄₎ [(ng/ml) h]	64,4	61,5	97,4	109,5

Tiempo [h]	Concentración de asenapina en plasma sanguíneo [ng/ml]			
	Ej. 11a	Ej. 11b	Ej. 11c	Ej. 11d
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(ng/ml) h]	166,4	157,4	226,0	250,7
AUC ₍₀₋₇₂₎ [(ng/ml) h]	247,3	229,9	305,7	357,8
AUC ₍₀₋₈₄₎ [(ng/ml) h]	292,0	263,1	345,5	407,8
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(ng/ml) h]	317,9	283,3	368,3	439,3
C _{max} [ng/ml]	4,4	4,4	5,8	6,8

Ejemplos 12a, 12b

Composición de recubrimiento

[0331] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 12a y 12b se resumen en la siguiente Tabla 12.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 12.1.

Tabla 12.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 12a		Ej. 12b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	27,0	6,0	45,0	10,0
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente el 41,6% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	903,6	83,5	860,0	79,5
Polivinilpirrolidona (Povidona K90F)	45,1	10,0	45,0	10,0
α-Tocoferol	2,25	0,5	2,25	0,5
Etanol desnat. (metil etil cetona 1% (v/v))	106,8	-	132,3	-
Total	1.084,8	100,0	1.084,6	100,0
Peso superficial [g/m ²]	148,6		149,6	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	0,89		1,50	

Preparación de la composición de recubrimiento

[0332] Para los Ejemplos 12a y 12b, un recipiente de acero inoxidable se cargó con el α-tocoferol, la asenapina y el etanol. Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516, y, a continuación, la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución diáfana (aproximadamente 20 minutos). La polivinilpirrolidona se adicionó ligeramente mientras se agitaba y se disolvió bajo agitación hasta que se obtuvo una solución diáfana.

Aplicación de la composición de recubrimiento de los Ejemplos 12a y 12b

[0333] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada por un lado, espesor de 75 μm, que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a 80 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso superficial de 148,6 g/m² (Ej. 12a) y 149,6 g/m² (Ej. 12b), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 μm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina.

Preparación de los TTS

[0334] Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

[0335] La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con los Ejemplo 12a y 12b se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel humana de espesor parcial procedente de cirugías estéticas (abdomen de mujer, año de nacimiento 1986). Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 μm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,154 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (solución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 12.2 y la Figura 12a.

Tabla 12.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [mg/(cm ² h)]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 12a (n = 3)		Ej. 12b (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,42	0,01	0,42	0,04
8	1,39	0,08	1,62	0,23
12	3,81	0,17	4,86	0,46
16	6,07	0,12	7,94	0,78
20	7,19	0,42	10,24	0,72
24	7,80	0,24	11,90	1,09
32	6,98	0,36	10,78	0,85
40	7,47	0,43	12,11	0,78
48	7,79**	0,24	11,97	0,65
56	8,20**	0,70	12,25	0,60
64	6,67**	0,18	11,09	0,20
72	6,10**	0,13	9,83	0,21

*. Desviación típica en este ejemplo se calculó, como en la totalidad del resto de ejemplos, basándose en el método n.

**.: n=2.

Utilización de asenapina

5 [0336] La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 12.3 y en la Figura 12b.

Tabla 12.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]	
Ejemplo 12a (n = 2)	Ejemplo 12b (n = 3)
51,30	46,20

Ejemplos 13a, 13b

10

Composición de recubrimiento

15

[0337] Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento contenedoras de asenapina de los Ejemplos 13a y 13b se resumen en la siguiente Tabla 13.1. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 13.1.

Tabla 13.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 13a		Ej. 13b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	54,0	6,0	135	10,0
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente el 41,5% en peso (Duro-Tak™ 387-2516)	1.820	83,5	2580	79,5
Polivinilpirrolidona (Povidona K90F)	90,0	10,0	135	10,0
α-Tocoferol	4,50	0,5	6,75	0,5
Etanol desnat. (metil etil cetona 1% (v/v))	211,8	-	414,2	-
Total	2.180,3	100,0	3271,0	100,0
Peso superficial etiquetado [g/m ²]	140		140	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	0,88		1,47	

Preparación de la composición de recubrimiento

20

[0338] Para los Ejemplos 13a y 13b, el recipiente de acero inoxidable se cargó con α-tocoferol. Se adicionó el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2516 y, a continuación, la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución diáfana. Se adicionó lentamente la polivinilpirrolidona mientras se agitaba y la misma se disolvió bajo agitación hasta que se obtuvo una solución diáfana. La asenapina se suspendió en el etanol y se transfirió al recipiente de acero inoxidable. Después de la adición de la asenapina, la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución de color ligeramente amarillo, diáfana.

25

Aplicación de la composición de recubrimiento de los Ejemplos 13a y 13b

5 [0339] La composición de recubrimiento resultante contenedora de asenapina se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada por un lado, espesor de 75 μm , que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a 80 °C. El espesor del recubrimiento proporcionó un peso superficial de aproximadamente 140 g/m² de acuerdo con los requisitos etiquetados (en lo sucesivo en la presente, cuando se haga referencia a un valor etiquetado, debe entenderse que el valor real está dentro de una tolerancia de \pm 7,5% del valor etiquetado). La película secada se laminó con una capa de respaldo de tereftalato de polietileno (espesor de 23 μm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina. Las cantidades de disolventes residuales cumplieron los requisitos de las directrices de la ICH Q3C (R3), es decir metanol \leq 3.000 ppm, etanol \leq 5.000 ppm, acetato de etilo \leq 5.000 ppm y n-heptano \leq 5.000 ppm.

Preparación de los TTS

15 [0340] A continuación, de la estructura de capas autoadhesiva contenedora de asenapina se troquelaron sistemas individuales (TTS) de 10 cm² (Ej. 13a) así como 15 cm² (Ej. 13b).

Ejemplo 14

20 Estudio clínico *in vivo*

[0341] Se llevó a cabo un ensayo clínico *in vivo* para investigar la biodisponibilidad relativa de asenapina después de la aplicación transdérmica de los TTS de la invención (Ejemplos 13a y 13b) en comparación con una administración sublingual. El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

25

Diseño del ensayo

[0342] El ensayo se efectuó en un diseño de etiqueta abierta, Fase I, unicéntrico, con 3 tratamientos, 3 periodos de tratamiento, una secuencia de tratamiento fija en 16 sujetos varones y mujeres sanos, comparando la biodisponibilidad relativa de asenapina en plasma después de una aplicación transdérmica monodosis de los TTS preparados en los Ejemplos 13a y 13b con los comprimidos sublinguales comercializados en ese momento (Sycrest®, 5 mg).

30

[0343] Para cada sujeto, el ensayo consistió en:

- 35 • Un periodo de cribado ambulatorio en el cual se obtuvo un consentimiento informado y se valoró la idoneidad de los sujetos. En función del resultado del cribado, se incluyeron los sujetos en el ensayo.
- Un periodo de tratamiento y observación consistente en 3 periodos de tratamiento secuenciales (cada uno con una duración de varios días).
- 40 • Una visita de seguimiento ambulatoria después de la finalización del último tratamiento.

40

[0344] En relación con los 3 periodos de tratamiento secuenciales, los sujetos recibieron comprimidos sublinguales de 5 mg de asenapina b.i.d. (= dos veces al día) (Referencia) el 1 día del periodo, una monodosis del TTS preparado en el Ejemplo 13a (3 TTS de 10 cm² cada uno de ellos durante el periodo 2 y una monodosis del TTS preparado en el Ejemplo 13b (1 TTS de 15 cm²) durante el periodo 3.

45

Selección de la población bajo ensayo

[0345] En la fase de tratamiento se incluyeron solamente sujetos que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Los criterios se valoraron en el cribado y se llevó a cabo una revisión el Día 1 del Periodo 1.

50

Criterios de inclusión

[0346] Los sujetos tenía que cumplir la totalidad de los siguientes criterios para ser elegibles para su participación en el periodo de tratamiento.

55

1. Sujetos que pueden entender y seguir instrucciones durante el estudio.
2. Consentimiento informado firmado.
3. Blancos.
4. Edad \geq 18 y \leq 55 años.
- 60 5. No fumadores.
6. En general buena salud física según se determine por historial médico y quirúrgico, exploración física, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, constantes vitales, y pruebas de laboratorio clínico.
7. Peso dentro del intervalo normal acorde a valores aceptados para el índice de masa corporal (BMI) dentro de 18,0 a 29,4 kg/m².

8. Presión sanguínea normal (Presión Sanguínea Sistólica (SBP) $\geq 90 \leq 139$ mmHg; Presión Sanguínea Diastólica $\geq 55 \leq 89$ mmHg) medida después de un reposo de 5 minutos en posición supina.

9. Frecuencia del pulso de ≥ 50 y ≤ 99 p/minuto medida después de un reposo de 5 minutos en posición supina.

10. Registro ECG sin anomalías clínicamente significativas.

5 11. Que no hayan tenido una enfermedad febril o infecciosa durante por lo menos 7 días antes de la primera administración.

Criterios de exclusión

10 **[0347]** Para garantizar que los sujetos están sanos y en un estado comparable, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión.

Restricciones sobre el estilo de vida

15 **[0348]**

1. Manifestación de un exceso de consumo de xantina (más de 5 tazas de café o equivalente por día).

2. Consumo de alcohol más que moderado (> 35 g de etanol regularmente por día ó > 245 g regularmente por semana).

20 3. Cualquier historial de abuso de alcohol o drogas.

4. Vegetarianos.

5. Resultado positivo en examen de drogas.

6. Positivo en prueba de alcoholimetría.

25 7. Consumo de alimentos o bebidas que contengan xantina, así como zumo de pomelo o naranjas amargas dentro de las 48 horas anteriores a la primera dosificación.

8. Consumo de alimentos a la parrilla, brócoli o coles de Bruselas dentro de las 72 h antes de la primera dosificación.

Medicación previa

30

[0349] 9. Uso de cualquier medicación (automedicación o medicación por prescripción facultativa) excepto anticoncepción hormonal dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosificación (o al menos 10 veces la semivida de eliminación respectiva, la que sea mayor).

Historial médico y quirúrgico

35 **[0350]**

10. Manifestación de cualquier dolencia física activa, aguda o crónica.

40 11. Cualquier historial de hipersensibilidad a fármacos, asma, urticaria u otra diátesis alérgica severa así como alergia al polen en curso.

12. Cualquier historial de hipersensibilidad de cualquier componente de las formas de dosificación investigadas.

13. Cualquier historial de gastritis crónica o úlceras pépticas.

45 14. Cualquier historial de dolencia crónica o recurrente metabólica, renal, hepática, pulmonar, gastrointestinal, neurológica (especialmente historial de ataques epilépticos), endocrinológica (especialmente diabetes mellitus), inmunológica, siquiátrica o cardiovascular, miopatías, enfermedades dérmicas, y tendencia a hemorragia.

15. Síndrome de Gilbert.

16. Cualesquiera molestias gastrointestinales dentro de los 7 días anteriores a la primera dosificación.

50 17. Cualesquier cicatrices, manchas, tatuajes, irritación cutánea o crecimiento excesivo del pelo en el sitio de aplicación del TTS.

18. Cualquier ideación suicida de tipo 2 a 5 en la C-SSRS (Escala de Clasificación de Severidad Suicida de Columbia) en los últimos 12 meses (es decir, pensamiento suicida activo, pensamiento suicida activo con método, pensamiento suicida activo con intención pero sin plan específico, o pensamiento suicida activo con plan e intención).

55

Exámenes de laboratorio

[0351]

60 19. Valores de laboratorio fuera del intervalo de referencia que tienen relevancia clínica (por ejemplo, que sugieren una dolencia desconocida y que requieren una evaluación clínica adicional valorada por el investigador), especialmente en relación con la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT), la gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

20. Positivo en prueba para el antígeno p24/anticuerpos del virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

- 21. Positivo en prueba de antígenos de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg).
- 22. Positivo en prueba de anticuerpos antiviral de la hepatitis C (Anti-HCV).

Otros

5

[0352]

- 23. Donación de sangre dentro de los 30 días anteriores a la firma del consentimiento informado a este ensayo.
- 24. Participación en la fase de tratamiento de un estudio clínico 30 días o bloqueados por el periodo de seguimiento de un ensayo clínico previo antes de firmar el consentimiento informado a este ensayo.
- 25. Mujeres fértiles que no usan un método anticonceptivo altamente eficaz. Los métodos anticonceptivos altamente eficaces se definen como aquellos que dan como resultado una baja tasa de fracaso, es decir, inferior al 1% por año, cuando se usan de manera regular y correcta (por ejemplo, combinación de dispositivo intrauterino y preservativo). Los sujetos mujeres se consideran que son fértiles a no ser que estén esterilizadas quirúrgicamente por histerectomía o ligadura de trompas bilateral, o que sean posmenopáusicas durante por lo menos 2 años.
- 26. Mujeres embarazadas o lactantes.

10

15

Tratamientos durante el estudio

20

[0353] Los tratamientos administrados durante el estudio se resumen en la siguiente Tabla 14.1 y sus características se detallan a continuación.

Tabla 14.1

Tratamiento	Dosis (Cantidad de activo basada en la composición etiquetada de la forma de dosificación)	Formulación	Modo de administración
Referencia (Periodo 1)	5 mg por comprimido	comprimido sublingual	Dos administraciones b.i.d. (q12h)
TTS del Ejemplo 13a (periodo 2)	3*(8,4 mg/10 cm ²)	TTS	Administración única, TTS aplicado durante 3,5 días
TTS del Ejemplo 13b (periodo 3)	21,0 mg/15 cm ²	TTS	Administración única, TTS aplicado durante 3,5 días

b.i.d. = dos veces al día; q12h = cada 12 h

25

[0354] La formulación de referencia administrada en el periodo 1 contiene el ingrediente activo maleato de asenapina y se comercializa con el nombre comercial Sycrest® 5 mg Sublingualtabletten por parte de N.V. Organon, Oss, Países Bajos. El número central de farmacia (PZN) es 07728207.

Administración de los comprimidos sublinguales (Referencia)

30

[0355] Se administraron comprimidos sublinguales por la mañana y por la tarde del primer día solamente con 12 h entre las dos administraciones de acuerdo con las instrucciones de administración dadas en el resumen de características del producto. Se dieron instrucciones a los sujetos para que colocaran los comprimidos bajo la lengua durante por lo menos 10 minutos con el fin de permitir la disolución del comprimido sublingual y que no masticasen o tragasen los comprimidos sublinguales.

35

Aplicación de los TTS

40

[0356] Los TTS se aplicaron en piel intacta sobre la parte superior del pecho o la parte superior de la espalda. Los pelos del área de aplicación se recortaron con tijeras (no se afeitaron) antes de la aplicación, si fue necesario. Se dieron instrucciones a los sujetos para que verificasen que la piel estaba libre de detergentes, aceites y grasa antes de la aplicación de los TTS. El TTS se colocó en la posición deseada y se presionó durante por lo menos 30 segundos con los dedos o la palma de la mano para fijar el TTS sobre la superficie de la piel. En caso de necesidad y para evitar un posterior desprendimiento, el TTS se fijó adicionalmente con una capa superpuesta de adhesivo libre de agente activo. La capa superpuesta de adhesivo opcional se colocó sobre el TTS de tal manera que cada lado quedó cubierto equitativamente por la capa superpuesta de adhesivo. Después de esto, para fijar el TTS, el mismo se presionó nuevamente durante por lo menos 30 segundos con los dedos o la palma de la mano. Los TTS se retiraron después de 3,5 días (84 h, Periodo 2 y Periodo 3). Después de su retirada, los TTS usados (incluyendo la capa superpuesta de adhesivo, si procediese) se manipularon y almacenaron bajo nitrógeno en la nevera hasta que fueron analizados de forma adicional.

50

Temporización de la dosis para cada sujeto

[0357] El primer día del Periodo 1, no se sirvió desayuno; lo sujetos ayunaron durante la noche antes de la administración matinal. Se proporcionó una comida normalizada a las 4 h y una cena a aproximadamente a las 10 h después de la administración matinal. No se permitió ingesta de fluidos desde la 1 h antes de la administración matinal y de la tarde hasta 1 h después. Puesto que los alimentos no interactúan con los TTS, los sujetos recibieron comidas y bebidas normalizadas durante los días internados a las horas habituales durante el Periodo 2 y 3. Durante los días internados, a los sujetos únicamente se les permitió consumir alimentos o bebidas proporcionados por la unidad de estudio.

Restricciones y precauciones

[0358] Durante el ensayo, a los sujetos se les dieron instrucciones para abstenerse de todas las actividades que pueden incrementar la temperatura corporal, es decir, ejercicio físico, sauna, entornos con calor elevado. Durante el tiempo que se llevaron los TTS, a los sujetos no se les permitió realizar ninguna actividad que pudiera influir en la adherencia del TTS, tal como cualesquiera actividades que hicieran que aumentase la sudoración. Se impusieron otras instrucciones sobre las ingestas de alimentos y bebidas, por ejemplo, en concordancia con los criterios de exclusión.

Recogida de las muestras y determinación de las concentraciones en plasma sanguíneo

[0359] En instantes de tiempo especificados después de la administración se recogieron muestras de sangre para la determinación de la concentración de asenapina y sus metabolitos en el plasma sanguíneo.

[0360] Para la determinación de la concentración, en plasma sanguíneo, de asenapina, N-desmetil-asenapina y asenapina-glucurónido, la cual fue llevada a cabo por un laboratorio certificado GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio), se usó un método de cromatografía líquida – espectrometría de masas en tándem normalizado y validado internamente. Las concentraciones plasmáticas de asenapina-glucurónido se determinaron solamente para 8 sujetos, lo cual no tuvo influencia alguna sobre la validez de los resultados, o la interpretación de los resultados del ensayo. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQs) fueron 0,1 ng/ml para asenapina y N-desmetil-asenapina en plasma, y 0,25 ng/ml para asenapina-glucurónido.

Acontecimientos adversos (AE)

[0361] El investigador dilucidó los acontecimientos adversos usando preguntas no sugestivas, señaladas como notificadas espontáneamente por los sujetos al personal médico u observadas durante todas las mediciones en todos los días de estudio después de la administración de la forma de dosificación y calificadas por un médico del estudio.

[0362] Además, se monitorizó el riesgo de suicidio. Todos los informes positivos durante el ensayo se documentaron como acontecimientos adversos. La ideación suicida de tipo 1-3 se documentó como AE o serio. La ideación suicida de tipo 4 y 5 y toda conducta suicida durante el ensayo se documentaron como un acontecimiento adverso serio (SAE) y fueron notificadas.

[0363] El AE se relacionó con el tratamiento y el instante de tiempo tras el cual se produjo el mismo, es decir, todo AE que se produce antes de la primera dosificación se contó como molestia de línea basal/AE de pre-tratamiento y no se incluye en el siguiente análisis.

Resultados y análisis

[0364] La totalidad de los 16 sujetos completó el periodo 1 (referencia) del ensayo. Después del periodo 1 (referencia) y antes de comenzar el periodo 2 (Ej. 13a), 1 sujeto abandonó. Otro sujeto abandonó durante el periodo 3 (Ej. 13b), aunque se pudo valorar en relación con el análisis de acontecimientos adversos. Los parámetros de laboratorio en cuanto a seguridad, las constantes vitales y los parámetros ECG no presentaron ningún cambio médicamente relevante. Los resultados del estudio se muestran en las Tablas 14.2 a 14.9 y las Figuras 13a 13e.

Concentración media aritmética de asenapina en el plasma sanguíneo

[0365] En la Tabla 14.2 así como las Figuras 13a y 13b se presentan valores de media aritmética de la concentración de asenapina en plasma sanguíneo basados en la totalidad de los 16 sujetos para el periodo 1 y basados en los 15 y 14 sujetos que completaron, respectivamente, los periodos 2 y 3, junto con los valores de la desviación típica. A partir de la concentración en plasma sanguíneo se calcularon valores de AUC. El t_{lag} se calculó, como aproximación, como el valor aritmético medio del primer instante en el tiempo en el que se obtuvo una concentración medible (es decir, diferente de 0) de asenapina en el plasma sanguíneo, y los resultados también se indicaron en la Tabla 14.2.

Tabla 14.2

Concentración de asenapina en plasma sanguíneo [ng/ml]	
--	--

Tiempo [h]	Referencia (n = 16)		Ej. 13a (n = 15)		Ej. 13b (n = 14)	
	media	SD	media	SD	media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	2,89 (n=15)	1,86	-	-	-	-
1	3,58	1,68	-	-	-	-
2	3,07	1,10	0,02	0,07	0,02	0,07
4	2,85	1,09	0,56	0,58	0,47	0,34
6	-	-	0,92	0,70	0,86	0,44
8	1,48	0,57	1,63	1,09	1,47	0,63
12	0,73	0,28	2,13	0,98	1,95	0,67
12,5	3,76	1,65	-	-	-	-
13	4,14	1,90	-	-	-	-
14	3,27	1,56	-	-	-	-
16	2,42	1,12	2,49	1,08	2,23	0,95
20	1,62	0,80	-	-	-	-
24	1,27	0,71	2,93	1,14	2,44	0,80
36	0,39	0,18	1,81 (n=14)	0,61	1,55	0,37
48	0,30	0,15	2,11	0,59	1,81	0,46
60	0,15	0,12	1,45 (n=14)	0,34	1,31	0,29
72	0,14	0,13	1,67	0,37	1,42	0,36
84	0,06	0,09	1,21 (n=14)	0,22	1,09	0,26
86	-	-	1,19	0,24	1,02	0,23
88	-	-	1,04	0,18	0,88	0,20
96	0,06	0,09	0,79	0,16	0,68	0,13
108	-	-	0,41	0,09	0,36	0,06
120	0,03	0,06	0,37	0,11	0,30	0,07
132	-	-	0,22	0,08	0,19	0,04
144	0,01	0,04	0,20	0,06	0,17	0,04
156	-	-	0,11	0,07	0,09	0,07
168	0,01	0,03	0,11	0,07	0,09	0,07
192	-	-	0,04	0,06	0,02	0,04
216	-	-	0,01	0,03	0,01	0,03
240	-	-	0,01	0,03	0,00	0,00
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(ng/ml) h]	-	-	95,06	37,20	82,26	25,65
AUC ₍₀₋₇₂₎ [(ng/ml) h]	-	-	135,12	46,05	117,34	33,44
AUC ₍₀₋₈₄₎	178,44*	63,59	152,36	48,81	132,38	36,84
C _{max} [ng/ml]	4,71	1,68	2,93	1,14	2,51	0,90
C ₄₈ [ng/ml]	-	-	2,11	0,59	1,81	0,46
C ₇₂ [ng/ml]	-	-	1,67	0,37	1,42	0,36
C ₈₄ [ng/ml]	-	-	1,21	0,22	1,09	0,26
t _{lag} [h]	0,5	0	4,27	1,00	3,71	0,70
Cantidad residual** [mg/área total de liberación]			12,0 (3*10 cm ²)	3,3 (3*10 cm ²)	10,3 (3*10 cm ²)	2,3 (3*10 cm ²)
Velocidad de liberación media***[mg/día]	-	-	3,8	0,9	3,1	0,6

*: El valor de AUC₍₀₋₈₄₎ se calcula para el periodo de referencia multiplicando el valor de AUC₍₀₋₂₄₎ por 3,5.
**: La cantidad residual se determina mediante extracción del activo a partir de una muestra del TTS usado, con un disolvente adecuado, seguida por la determinación de la cantidad de activo usando un método de HPLC validado, con un detector fotométrico de UV.
***: La velocidad de liberación media se calcula basándose en el contenido inicial de asenapina en el TTS (de acuerdo con la composición etiquetada) aplicado y en la cantidad residual del TTS después de 84 horas en referencia a la dosis total administrada (véase la Tabla 13.1).

Análisis farmacocinético de la asenapina y metabolitos

5 [0366] Basándose en los datos temporales de la concentración plasmática de asenapina y metabolitos, se calcularon parámetros farmacocinéticos del plasma usando procedimientos no compartimentales y los resultados se presentan en las Tablas 14.3 a 14.5, en donde C_{av} representa la concentración promedio observada durante el intervalo de dosificación pertinente (12 h para el Periodo 1/Referencia y 84 h para los Periodos 2 y 3 (Ejemplos 13a y 13b), y en donde t_{lag} representa el tiempo de la primera concentración cuantificable después de la administración. Para C_{av} y t_{lag} de

la Formación de Referencia se consideró meramente el primer intervalo de dosificación (0-12 h). Además, el perfil de concentración en plasma sanguíneo de los metabolitos asenapina glucurónido y N-desmetil-asenapina se representó como valores de media geométrica e indicando la media geométrica multiplicada y dividida por la desviación típica geométrica como barras de error en la Fig. 13c, 13d y 13e.

5

[0367] La evaluación biométrica se llevó a cabo usando un software SAS, Versión 9.3 del Sistema SAS para windows. Los cálculos farmacocinéticos se llevaron a cabo usando el Phoenix WinNonlin versión 6.4. El cálculo farmacocinético se basó en todos los sujetos que completaron al menos 2 periodos de tratamiento, es decir, que disponen de datos evaluables para la Referencia y por lo menos uno de los Ejemplos 13a ó 13b para la asenapina y la N-desmetil-asenapina. De este modo, el número de sujetos fue n=15 para los Periodos 1 y 2 (Referencia y Ejemplo 13a) y n=14 para el Periodo 3 (Ejemplo 13b). Para la asenapina-glucurónido, el número de sujetos fue n=8 para todos los Periodos. Los valores por debajo de LLOQ se excluyeron de cualquier cálculo para los estadísticos descriptivos. Se calcularon estadísticos descriptivos de las concentraciones si por lo menos 1/2 de los puntos de datos individuales se midieron como iguales o por encima de LLOQ.

15

[0368] El cálculo de las características farmacocinéticas se basó en instantes reales de muestreo de la sangre [h] (con respecto al tiempo de administración correspondiente – las desviaciones aceptadas con respecto a los tiempos de muestreo planificados de la sangre estaban dentro del 3,5%) redondeados o dos dígitos decimales y los tiempos pre-dosis negativos se fijaron a cero.

20

[0369] En los instantes de tiempo del tiempo de latencia (*lag time*) entre el tiempo cero y la primera concentración cuantificable, las concentraciones por debajo de LLOQ se calcularon como cero. Las concentraciones por debajo de LLOQ entre 2 concentraciones cuantificables se calcularon con la mitad de LLOQ. Las concentraciones posteriores por debajo de LLOQ no se usaron en los cálculos.

25

[0370] Se calcularon por separado estadísticos descriptivos de parámetros farmacocinéticos para cada uno de los Periodos 1, 2 y 3. Para t_{max} , se elaboraron tablas de frecuencia por tratamiento basándose en el tiempo nominal de t_{max} .

30

[0371] Para cada uno de la Referencia y los Ejemplos 13a y 13b, se compararon parámetros farmacocinéticos de la asenapina y los metabolitos por medio de un modelo de análisis exploratorio de la varianza (ANOVA). Las medias aritméticas y geométricas usadas para el cálculo de estimadores puntuales, tales como diferencias o relaciones entre tratamientos, se obtuvieron a partir del ANOVA en forma de medias de mínimos cuadrados (LSMEANS) o SLMEANS transformadas exponencialmente, de manera respectiva. La inclusión de un intervalo de confianza del 90% implica un valor de $\alpha=0,05$ para el error de tipo I. No se llevó a cabo ningún ajuste de α .

35

[0372] Basándose en relaciones farmacocinéticas fundamentales, se aplicó el modelo multiplicativo para todos los parámetros relacionados con la concentración. Esto implicó que estas características presentaban una distribución logarítmico normal más que normal. Por lo tanto, el ANOVA se llevó a cabo después de la transformación logarítmica. En las Tablas 14.6 y se muestran resultados ejemplificativos.

40

[0373] El perfil de concentración plasmática de asenapina muestra que las concentraciones terapéuticas se pueden mantener durante el periodo de aplicación completo del TTS sin fluctuaciones importantes. En comparación con la administración sublingual, las concentraciones máximas fueron inferiores y duraron más tras la aplicación transdérmica. La formación de los metabolitos importantes, N-desmetil-asenapina y asenapina-glucurónido, se ve reducida notablemente en comparación con la administración sublingual.

45

Tabla 14.3

Estadísticos descriptivos: medias geométricas y factores de desviación típica de la concentración de asenapina en plasma sanguíneo [ng/ml]						
Tiempo [h]	Referencia (n = 15)		Ej. 13a (n = 15)		Ej. 13b (n = 14)	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0,5	2,32	2,11	-	-	-	-
1	3,21	1,72	-	-	-	-
2	2,9	1,47	-	-	-	-
4	2,64	1,52	0,451	2,78	0,337	2,41
6	-	-	0,65	2,45	0,703	1,81
8	1,37	1,55	1,28	2,08	1,25	1,68
12	0,683	1,57	1,92	1,61	1,76	1,46
12,5	3,21	1,78	-	-	-	-
13	3,52	1,85	-	-	-	-
14	2,88	1,7	-	-	-	-
16	2,18	1,65	2,27	1,55	1,93	1,61
20	1,44	1,68	-	-	-	-
24	1,12	1,76	2,72	1,49	2,32	1,39

Estadísticos descriptivos: medias geométricas y factores de desviación típica de la concentración de asenapina en plasma sanguíneo [ng/ml]						
Tiempo [h]	Referencia (n = 15)		Ej. 13a (n = 15)		Ej. 13b (n = 14)	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
36	0,35	1,57	1,71	1,44	1,51	1,28
48	0,273	1,64	2,03	1,33	1,75	1,3
60	0,182	1,59	1,41	1,27	1,28	1,25
72	0,183	1,63	1,62	1,28	1,37	1,31
84	-	-	1,18	1,22	1,06	1,28
86	-	-	1,17	1,22	1	1,24
88	-	-	1,02	1,2	0,862	1,25
96	-	-	0,776	1,24	0,665	1,24
108	-	-	0,401	1,27	0,352	1,2
120	-	-	0,35	1,35	0,291	1,28
132	-	-	0,223	1,31	0,188	1,26
144	-	-	0,194	1,33	0,163	1,31
156	-	-	0,144	1,23	0,129	1,23
168	-	-	0,148	1,26	0,132	1,21
Características farmacocinéticas clave de la asenapina en plasma						
	Referencia (n = 15)		Ej. 13a (n = 15)		Ej. 13b (n = 14)	
AUC ₍₀₋₂₄₎ * g/ml) h]	47,4 (1,51) 27,3 - 89,6		38,6 (1,61) 22,3 - 77,5		35,6 (1,46) 19,7 - 72,8	
AUC ₍₂₄₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	12,6 (1,66) 5,61 - 28,3		49,2 (1,41) 27,5 - 86,8		42,7 (1,31) 31,0-67,6	
AUC ₍₄₈₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-		39,0 (1,28) 24,5 - 60,7		34,1 (1,27) 22,2-51,7	
AUC ₍₀₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	-		88,2 (1,49) 49,7 - 161		78,6 (1,36) 51,8 - 140	
AUC ₍₀₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-		128 (1,42) 74,2 - 222		113 (1,33) 80,3 - 192	
AUC ₍₀₋₈₄₎ * [(ng/ml) h]	-		145 (1,39) 85,5 - 245		128 (1,32) 89,4 - 215	
C _{max} [ng/ml]*	3,47 (1,61) 1,43 - 1,68		2,72 (1,49) 1,46-5,08		2,37 (1,41) 1,56 - 4,78	
C ₄₈ [ng/ml]			2,03 (1,33) 1,27 - 3,47		1,75 (1,30) 1,10-2,65	
C ₇₂ [ng/ml]			1,62 (1,28) 1,01 - 2,26		1,37 (1,31) 0,822 - 2,13	
C ₈₄ [ng/ml]			1,18 (1,22) 0,826 - 1,61		1,06 (1,28) 0,675 - 1,70	
C _{av} [ng/ml] *	1,92 (1,52) 0,796 - 3,34		1,72 (1,39) 1,02 - 2,92		1,52 (1,32) 1,06 - 2,56	
t _{max} [h] **	1,03 0,5 - 4,0		24,0 24,0 - 24,0		24,0 16,0-24,1	
t _{lag} [h] **	0,5 0,5 - 1,1		4,0 2,0 - 6,0		4,0 2,0 - 4,0	
t _{½Az} [h] *	16,5 (1,85) 8,18 - 55,5		28,0 (1,38) 16,0 - 42,7		27,1 (1,41) 17,5 - 52,7	

*: AUC, C_{max}, C_{av} y t_{½Az} dados como media geométrica (Desviación típica), Mínimo – Máximo; la Desviación Típica (SD) dada es el factor de desviación típica geométrica tanto para los estadísticos descriptivos como para las características PK clave.

** : t_{max} y t_{lag} como mediana (Mínimo – Máximo)

Tabla 14.4

Características farmacocinéticas clave de asenapina-glucurónido en plasma			
	Referencia (n = 8)	Ej. 13a (n = 8)	Ej. 13b (n = 8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ * [(ng/ml) h]	221 (1,41) 147 - 383	44,0 (1,68) 22,8 - 115	42,6 (1,69) 23,0 - 116
AUC ₍₂₄₋₄₈₎ *[(ng/ml) h]	84,4 (1,35) 51,8 - 131	92,7 (1,52) 64,0 - 226	76,6 (1,49) 54,4 - 166

Características farmacocinéticas clave de asenapina-glucurónido en plasma			
	Referencia (n = 8)	Ej. 13a (n = 8)	Ej. 13b (n = 8)
AUC ₍₀₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	-	137 (1,56) 87,6 - 340	120 (1,55) 77,4 - 281
AUC ₍₀₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-	220 (1,50) 152 - 521	185 (1,50) 134 - 418
AUC ₍₀₋₈₄₎ * [(ng/ml) h]	-	259 (1,48) 183 - 593	214 (1,49) 158 - 478
C _{max} [ng/ml] *	13,4 (1,56) 7,75 - 28,0	4,66 (1,54) 3,05 - 11,1	3,84 (1,45) 2,68 - 7,71
t _{max} [h] **	4,00 4,00 - 4,05	36,0 36,0 - 83,9	36,0 36,0 - 60,0
t _{lag} [h] **	1,00 1,00 - 1,03	6,01 4,00 - 8,00	6,0 4,00 - 8,02
t _{½λz} [h] *	15,9 (1,47) 8,12 - 29,2	27,9 (1,38) 17,3 - 50,0	21,6 (1,24) 14,4 - 27,4

*: AUC, C_{max} y t_{½λz} dados como media geométrica (Desviación típica), Mínimo - Máximo; la Desviación típica dada es el factor de desviación típica geométrica
 **: t_{max} y t_{lag} como Mediana (Mínimo - Máximo)

Tabla 14.5

Características farmacocinéticas clave de N-desmetil-asenapina en plasma			
	Referencia (n = 15)	Ej. 13a (n = 15)	Ej. 13b (n = 14)
AUC ₍₀₋₂₄₎ * [(ng/ml) h]	11,5 (1,42) 6,34 - 20,1	1,67 (2,43) 0,452 - 5,79	1,27 (2,16) 0,420 - 3,87
AUC ₍₀₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	-	9,10 (1,69) 4,27 - 24,1	7,51 (1,54) 3,97 - 16,2
AUC ₍₀₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-	16,8 (1,62) 8,27 - 42,9	14,4 (1,51) 7,79 - 30,8
AUC ₍₀₋₈₄₎ * [(ng/ml) h]	-	20,3 (1,59) 10,1 - 51,5	17,5 (1,50) 9,31 - 38,0
C _{max} [ng/ml] *	0,514 (1,43) 0,259 - 0,969	0,351 (1,58) 0,173 - 0,846	0,310 (1,49) 0,165 - 0,634
t _{max} [h] **	8,00 4,00 - 11,9	48,0 36,0 - 84,1	60,0 36,0 - 72,0
t _{lag} [h] **	2,02 1,00 - 4,05	16,0 8,00 - 24,0	16,0 12,0 - 24,1

*: AUC, C_{max} dados como media geométrica (Desviación típica), Mínimo - Máximo; la Desviación típica dada es el factor de desviación típica geométrica
 **: t_{max} y t_{lag} como Mediana (Mínimo - Máximo)

Tabla 14.6

Intervalos de confianza del 90% para características farmacocinéticas de asenapina-glucurónido transformadas logarítmicamente				
	Comparación	Estimación puntual (%)	Límite inferior del CI del 90% (%)	Límite superior del CI del 90% (%)
AUC ₍₀₋₄₈₎	Periodo 2 / Referencia	44,70	37,04	53,93
	Periodo 3 / Referencia	39,04	32,35	47,10
	Periodo 2 / Periodo 3	114,49	94,90	138,14
C _{max}	Periodo 2 / Referencia	34,87	27,01	45,03
	Periodo 3 / Referencia	28,74	22,26	37,11
	Periodo 2 / Periodo 3	121,34	93,97	156,70

Tabla 14.7

Intervalos de confianza del 90% para características farmacocinéticas de N-desmetil-asenapina transformadas logarítmicamente				
	Comparación	Estimación puntual (%)	Límite inferior del CI del 90% (%)	Límite superior del CI del 90% (%)
AUC ₍₀₋₄₈₎	Periodo 2 / Referencia	41,47	34,95	49,21

Intervalos de confianza del 90% para características farmacocinéticas de N-desmetil-asenapina transformadas logarítmicamente				
	Comparación	Estimación puntual (%)	Límite inferior del CI del 90% (%)	Límite superior del CI del 90% (%)
C _{max}	Periodo 3 / Referencia	33,13	27,80	39,47
	Periodo 2 / Periodo 3	125,18	105,05	149,17
	Periodo 2 / Referencia	68,34	58,52	79,80
	Periodo 3 / Referencia	58,77	50,14	68,90
	Periodo 2 / Periodo 3	116,28	99,19	136,31

Acontecimientos adversos (AE)

[0374] Las Tablas 14.8 y 14.9 reflejan el número de acontecimientos adversos notificados en las diferentes categorías.

5

[0375] Aunque la duración del tratamiento para el comprimido sublingual (Referencia) fue solamente 12 h (es decir, 2 administraciones) en comparación con la aplicación del TTS de 3,5 días (Ejemplos 13a y 13b), después de la aplicación del TTS se observaron efectos secundarios sistémicos comunes de tratamiento de asenapina, tales como fatiga y vértigo, menos frecuentemente y, en el caso de la fatiga, solo con una intensidad leve. En comparación con el tratamiento administrado sublingualmente (Referencia), la frecuencia y la intensidad de la fatiga fueron considerablemente menores después de la administración transdérmica, y el vértigo se produjo con una menor frecuencia.

10

[0376] Bajo aplicación de TTS (Ejemplos 13a y 13b) no se observaron síntomas de molestia bucal, tales como hipoestesia y boca seca, como se observaron tras la administración del tratamiento de referencia.

15

[0377] La tolerancia local en el sitio de aplicación fue buena, solo se observaron ocasionalmente (cinco AEs) reacciones leves las cuales remitieron sin intervención.

20

[0378] La dismenorrea notificada durante el periodo 3, que fue de intensidad moderada, no tenía ninguna relación con el TTS del Ejemplo 13b administrado.

[0379] No se notificó ningún SAE y ninguno de los sujetos presentó ideaciones suicidas.

25

[0380] En general, la aplicación transdérmica de asenapina resultó segura y bien tolerada. Los AEs observados después de la administración de cualquiera de los TTS (Periodos 2 y 3) fueron en su mayor parte leves y transitorios, se resolvieron sin intervención, y la frecuencia de los AEs fue menor en comparación con el periodo de referencia 1.

Tabla 14.8

Acontecimientos adversos (AE) y acontecimientos adversos serios (SAE) notificados durante el estudio				
	Periodo 1 (Referencia) (n=16)	Periodo 2 (Ejemplo 13a) (n=15)	Periodo 3 (Ejemplo 13b) (n=15)	total
Leve (AE)	41	26	17	84
Moderado (AE)	13	1	2	16
Severo (AE)	3	0	1	4
Serio (SAE)	0	0	0	0
total	57	27	20	104
Resultados: Número de sujetos recuperados	57	27	20	104

30

Tabla 14.9

Acontecimientos adversos (AE) por tipo de AE				
	Periodo 1 (Referencia) (n=16)	Periodo 2 (Ejemplo 13a) (n=15)	Periodo 3 (Ejemplo 13b) (n=15)	total
Fatiga*	21 (8/11/12)	12 (11/1/0)	11 (10/1/0)	44
Vértigo	11	2	2	15
Hipoestesia oral	12	0	0	12
Trastornos gastrointestinales (Dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, boca seca)	5	1	0	6
Otros trastornos generales y afecciones del sitio de administración	1	6	2	9

Acontecimientos adversos (AE) por tipo de AE				
	Periodo 1 (Referencia) (n=16)	Periodo 2 (Ejemplo 13a) (n=15)	Periodo 3 (Ejemplo 13b) (n=15)	total
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (dolor en extremidades)	1	0	0	1
Otros trastornos del sistema nervioso (acatisia, malestar en la cabeza, dolor de cabeza, parestesia, presíncope)	6	6	4	16
Dismenorrea	0	0	1	1
total	57	27	20	104
*: Los números en paréntesis indican incidencias por intensidad (leve/moderada/severa)				

La invención se refiere, en particular, a los siguientes apartados adicionales:

[0381]

5

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

10

A) una capa de respaldo;

B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:

15

1. asenapina; y

2. un polímero seleccionado de polímeros acrílicos;

en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm² y contiene por lo menos 0,70 mg/cm².

20

2. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 1,

en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene por lo menos 0,80 mg/cm², más preferentemente por lo menos 0,82 mg/cm² y, con la mayor preferencia, por lo menos 0,83 mg/cm² de asenapina.

25

3. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 1 ó 2,

en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene de 0,70 mg/cm² a 4,0 mg/cm², preferentemente de 0,80 mg/cm² a 3,0 mg/cm², más preferentemente de 0,82 mg/cm² a 2,0 mg/cm² y, con la mayor preferencia, de 0,83 mg/cm² a 1,7 mg/cm² de asenapina.

30

4. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 3,

en donde el peso superficial de la capa matricial va de 90 a 230 g/m², preferentemente de 110 a 210 g/m², y, con la mayor preferencia, de 120 a 170 g/m².

35

21. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4 y 20,

en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende palmitato de isopropilo en una cantidad del 10% de la composición de la capa matricial, preferentemente no comprende palmitato de isopropilo en una cantidad del 5 al 15% de la composición de la capa matricial y, con la mayor preferencia, no comprende palmitato de isopropilo.

40

23. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 21,

en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene por lo menos 0,70 mg/cm², preferentemente por lo menos 0,80 mg/cm², más preferentemente por lo menos 0,82 mg/cm² y, con la mayor preferencia, por lo menos 0,83 mg/cm² de asenapina.

45

24. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 21,

50

en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene de 0,70 mg/cm² a 4,0 mg/cm², preferentemente de 0,80 mg/cm² a 3,0 mg/cm², más preferentemente de 0,82 mg/cm² a 2,0 mg/cm² y, con la mayor preferencia, de 0,83 mg/cm² a 1,7 mg/cm² de asenapina.

- 5 25. Sistema terapéutico transdérmico según el aparato 21,
en donde el peso superficial de la capa matricial va de 90 a 230 g/m², preferentemente de 110 a 210 g/m², y, con la mayor preferencia, de 120 a 170 g/m².
- 10 26. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 25, en donde la composición de la capa matricial no comprende ninguno de polisiloxanos y poliisobutilenos en una cantidad de más del 50% de la composición de la capa matricial.
- 15 27. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 21 y 23 a 26,
en donde el polímero se selecciona de polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno y polímeros acrílicos.
- 20 28. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 21 y 23 a 26,
en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos.
- 25 29. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 21 y 23 a 28,
en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm².
- 30 30. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 29, en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 5% de la composición de la capa matricial, preferentemente no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 1 a 10% de la composición de la capa matricial y, con la mayor preferencia, no comprende miristato de isopropilo.
- 35 31. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 30, en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende etilcelulosa en una cantidad del 10 al 20% de la composición de la capa matricial y, preferentemente, no comprende etilcelulosa.
- 40 32. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 31, en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende cloruro de hidrógeno.
- 45 33. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 32, en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende tolueno.
- 50 34. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 33, en donde la capa matricial contenedora de asenapina se puede obtener secando una composición de recubrimiento aplicada en donde, en la composición de recubrimiento, no se ha incluido ácido clorhídrico.
- 55 35. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 34, en donde la capa matricial contenedora de asenapina se puede obtener secando una composición de recubrimiento aplicada que no comprende tolueno.
- 60 36. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 35,
en donde la asenapina de la composición de la capa matricial está incluida en forma de base libre.
37. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 36, en donde la composición de la capa matricial se puede obtener incorporando la asenapina en forma de base libre.
38. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 37, en donde por lo menos el 90% molar, preferentemente por lo menos el 95% molar, más preferentemente por lo menos el 98% molar y, con la mayor preferencia, por lo menos el 99% molar de la asenapina de la capa matricial está presente en forma de base libre.
39. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 38, en donde la asenapina de la capa matricial está completamente disuelta.

40. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 39, en donde la composición de la capa matricial contiene partículas de asenapina, preferentemente constituidas por base libre de asenapina.

5 41. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 40, en donde la cantidad de asenapina de la composición de la capa matricial va del 2 al 20%, preferentemente del 3 al 15% y, más preferentemente, del 4 al 12% de la composición de la capa matricial.

10 42. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 41, en donde la asenapina tiene una pureza de por lo menos el 95%, preferentemente de por lo menos el 98% y, más preferentemente, del por lo menos el 99% según se determina mediante HPLC cuantitativa.

15 43. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 42, en donde la composición de la capa matricial es una composición de adhesivo sensible a la presión.

44. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 43, en donde el polímero se selecciona de polímeros adhesivos sensibles a la presión.

20 45. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 44, en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos funcionales.

46. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 45,

25 en donde los grupos funcionales se seleccionan de grupos hidroxilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido carboxílico neutralizado y mezclas de los mismos.

47. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 46,

30 en donde los grupos funcionales están limitados a grupos hidroxilo.

48. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 47,

35 en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos ácido carboxílico o grupos ácido carboxílico neutralizado o ninguno de los dos grupos.

49. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 48, en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos ácidos.

40 50. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 49, en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos hidroxilo y ningún grupo ácido carboxílico.

51. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 50,

45 en donde el polímero es un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato.

52. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 51,

50 en donde el polímero está reticulado por un agente reticulante y, preferentemente, está reticulado por un agente reticulante de titanio.

53. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 51,

55 en donde el polímero no está reticulado por un agente reticulante.

54. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 44, en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos hidroxilo ni grupos ácido carboxílico.

55. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 54,

60 en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que no comprenden grupos funcionales.

56. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 55,

en donde el polímero es un copolímero basado en acrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilamida de t-octilo, o un copolímero basado en 2-etilhexilacrilato y acetato de vinilo.

5 57. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 56, en donde la cantidad del polímero va del 60 al 97%, preferentemente del 70 al 96% y, más preferentemente, del 75 al 88% ó del 91 al 96% de la composición de la capa matricial.

10 58. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 57, en donde el contenido de polímero total en la composición de la capa matricial va del 75 al 97%, preferentemente del 80 al 96% y, más preferentemente, del 85 al 95% de la composición de la capa matricial.

15 59. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 58, en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm², preferentemente de 10 a 80 cm² y, más preferentemente, de 10 a 20 cm², de 25 a 35 cm² y 55 a 65 cm².

20 60. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 59, en donde la cantidad de asenapina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va de 5 a 100 mg, preferentemente de 10 a 80 mg, y, con la mayor preferencia, de 15 a 60 mg.

25 61. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 60, en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm², y la cantidad de asenapina contenida en el sistema terapéutico transdérmico va de 5 a 100 mg.

30 62. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 61, en donde la composición de la capa matricial comprende otros excipientes o aditivos seleccionados del grupo compuesto por agentes reticulantes, solubilizantes, sustancias de carga, agentes de pegajosidad, plastificantes, estabilizantes, ablandadores, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, reguladores del pH y conservantes.

35 63. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 62,

en donde el agente de pegajosidad se selecciona de polivinilpirrolidona, triglicéridos, dipropilenglicol, resinas, ésteres de resina, terpenos y derivados de los mismos, adhesivos de etileno acetato de vinilo, dimetilpolisiloxanos y polibutenos, preferentemente polivinilpirrolidona y, más preferentemente, polivinilpirrolidona soluble.

40 64. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 62,

en donde el estabilizante se selecciona de entre metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, hidroxitolueno butilado, tocoferol y derivados éster del mismo, tales como acetato de tocoferilo y linoleato de tocoferilo, así como una combinación de tocoferol y palmitato de ascorbilo, preferentemente de tocoferol y derivados éster del mismo y ácido ascórbico y derivados éster del mismo, y se selecciona, más preferentemente, de entre ésteres de ascorbilo de ácidos grasos y tocoferol, y con la mayor preferencia, es palmitato de ascorbilo o α -tocoferol o una combinación de los mismos.

45 65. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 62,

en donde el potenciador de la permeación se selecciona de entre monoetiléter de dietilenglicol, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, dimetilpropileno urea y una mezcla de monoésteres de propilenglicol y diésteres de ácidos grasos.

50 66. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 65, en donde la composición de la capa matricial no comprende un potenciador de la permeación seleccionada de ácidos oleicos, triglicéridos, alcoholes oleicos y mezclas de los mismos.

55 67. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 66, en donde la composición de la capa matricial no comprende un potenciador de la permeación.

60 68. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 67, en donde la composición de la capa matricial comprende, además, un copolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.

69. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 68, en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, preferentemente de 1,0 a 15 mg/día, y, más preferentemente, de 2,0 a 10 mg/día durante por lo menos 24 horas

de administración, preferentemente durante por lo menos 48 horas de administración, más preferentemente durante por lo menos 72 horas de administración.

5 70. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 69, que proporciona una velocidad acumulada de permeación en la piel, de asenapina, a la hora 48 ó a la hora 72, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de $1 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$, preferentemente de $2 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $15 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ y, más preferentemente, de $4 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $12 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$.

10 71. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 70, que proporciona una velocidad de permeación de asenapina en la piel según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

15 $0 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $10 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ en las primeras 8 horas,
 $2 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 8 a la hora 24,
 $3 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 24 a la hora 32,
 $3 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 32 a la hora 48,
 $2 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a $15 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 48 a la hora 72.

20 72. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 71, que proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de $0,05 \text{ mg}/\text{cm}^2$ a $1,0 \text{ mg}/\text{cm}^2$, preferentemente de $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$ a $0,7 \text{ mg}/\text{cm}^2$ durante un periodo de tiempo de 48 horas.

25 73. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 72, que proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$ a $2,0 \text{ mg}/\text{cm}^2$, preferentemente $0,2 \text{ mg}/\text{cm}^2$ a $1,0 \text{ mg}/\text{cm}^2$ durante un periodo de tiempo de 72 horas.

30 74. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 73, que comprende, además, un revestimiento desprendible.

35 75. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 74, que comprende, además, una capa superpuesta adhesiva o que no comprende ninguna capa superpuesta adhesiva, y, preferentemente, que no comprende ninguna capa superpuesta adhesiva.

76. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 75, en donde la capa de respaldo es sustancialmente impermeable a la asenapina.

40 77. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 76, en donde la estructura de capas autoadhesiva no comprende una capa adicional de contacto con la piel.

78. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 76, en donde la estructura de capas autoadhesiva comprende una capa adicional de contacto con la piel.

45 79. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 78,

en donde la estructura de capas autoadhesiva comprende una membrana que está situada entre la capa matricial y la capa de contacto con la piel, adicional, en donde la membrana es, preferentemente, una membrana de control de velocidad.

50 80. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 79, en donde la estructura de capas autoadhesiva comprende una capa de reservorio adicional que está situada entre la capa de respaldo y la capa matricial, y una membrana de control de velocidad adicional que está situada entre la capa de reservorio adicional y la capa matricial.

55 81. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 80, en donde el sistema terapéutico transdérmico es un TTS de tipo matricial.

60 82. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 1 a 4, 21 y 23 a 81 destinado a usarse en un método de tratamiento, preferentemente destinado a usarse en un método de tratamiento de sicosis, y, más preferentemente, destinado a usarse en un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco.

83. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 82

destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar.

5 84. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 82

destinado a usarse en un método de tratamiento de trastorno bipolar, en particular episodios maníacos agudos o mixtos de trastorno bipolar.

10 85. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 82 a 84, destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de por lo menos 24 horas ó 1 día, por lo menos 48 horas ó 2 días, o por lo menos 72 horas ó 3 días.

15 86. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 82 a 85

destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de hasta 168 horas ó 7 días, hasta 120 horas ó 5 días, ó hasta 96 horas ó 4 días.

20 87. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 85

destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de 24 horas ó 1 día.

88. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 85

25 destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de 48 horas ó 2 días.

89. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 85

destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de 84 horas ó 3,5 días.

30 90. Sistema terapéutico transdérmico según uno cualquiera de los apartados 82 a 89

destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente,

35 en donde el sistema terapéutico transdérmico proporciona una reducción en por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual.

40 91. Sistema terapéutico transdérmico según el apartado 90, destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente, en donde

el paciente es un paciente humano que padece fatiga, somnolencia, vértigo o cualquier combinación de los mismos, o

45 el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es fatiga, somnolencia, vértigo, hipoestesia oral o cualquier combinación de los mismos, o

la incidencia del por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se reduce en por lo menos aproximadamente un 30%, por lo menos aproximadamente un 40%, por lo menos aproximadamente un 70% ó por lo menos aproximadamente un 80%, y/o la intensidad del por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se reduce, o el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es fatiga y la incidencia de fatiga con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se reduce en por lo menos aproximadamente un 30% ó por lo menos aproximadamente un 40% y/o la intensidad de fatiga con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se reduce, o

55 el por lo menos un efecto secundario asociado a la asenapina es vértigo, y la incidencia de vértigo con respecto a una dosis equivalente de asenapina sublingual se reduce en por lo menos aproximadamente un 30%, por lo menos aproximadamente un 40%, por lo menos aproximadamente un 70% ó por lo menos aproximadamente un 80%.

60 La invención se refiere, en particular, a las siguientes realizaciones adicionales:

[0382]

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:

- 5 a) una capa de respaldo;
b) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
- 10 i) asenapina; y
ii) un polímero seleccionado de polímeros acrílicos;

en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm² y contiene por lo menos 0,70 mg/cm².

15 7. Sistema terapéutico transdérmico según la realización 1,

en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene por lo menos 0,80 mg/cm², por lo menos 0,82 mg/cm² ó por lo menos 0,83 mg/cm² de asenapina, y/o

20 en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene de 0,70 mg/cm² a 4,0 mg/cm², de 0,80 mg/cm² a 3,0 mg/cm², de 0,82 mg/cm² a 2,0 mg/cm² ó de 0,83 mg/cm² a 1,7 mg/cm² de asenapina, y/o

en donde la capa matricial contenedora de asenapina tiene un peso superficial que va de 90 a 230 g/m², de 110 a 210 g/m², o de 120 a 170 g/m².

25 8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7,

en donde la composición de la capa matricial contenedora de asenapina no comprende ninguno de polisiloxanos y poliisobutilenos en una cantidad de más del 50% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina.

30 9. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1, 7 y 8,

en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 5% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina, no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 1 al 10% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina o no comprende miristato de isopropilo, y/o

35 en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende etilcelulosa en una cantidad del 10 al 20% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina o no comprende etilcelulosa, o

en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende cloruro de hidrógeno.

40 10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 9, en donde la asenapina de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina está incluida en forma de base libre, o

en donde la composición de la capa matricial contenedora de asenapina se puede obtener incorporando base libre de asenapina, y/o

45 en donde por lo menos un 90% molar, preferentemente por lo menos un 95% molar, más preferentemente por lo menos un 98% molar y, con la mayor preferencia, por lo menos un 99% molar de la asenapina de la capa matricial contenedora de asenapina está presente en forma de base libre, y/o

50 en donde la cantidad de asenapina de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina va del 2 al 20%, del 3 al 15% ó del 4 al 12% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina.

55 11. Sistema terapéutico transdérmico según la realización 1,

60 en donde el polímero se selecciona de un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato, un copolímero basado en acrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilamida de t-octilo, o un copolímero basado en 2-etilhexil-acrilato y acetato de vinilo.

12. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 7 a 10,

en donde el polímero de selecciona de polímeros acrílicos, o de un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato, un copolímero basado en acrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilamida de t-octilo, o un copolímero basado en 2-etilhexil-acrilato y acetato de vinilo.

5 13. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 12, en donde la cantidad de polímero va del 60 al 97%, del 70 al 96% del 75 al 88% ó del 91 al 96% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina, o

10 en donde el contenido de polímero total de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina va del 75 al 97%, del 80 al 96% o del 85 al 95% de la composición de la capa matricial contenedora de asenapina.

15 14. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 13, en donde la composición de la capa matricial contenedora de asenapina comprende otros excipientes o aditivos seleccionados del grupo compuesto por agentes reticulantes, solubilizantes, sustancias de carga, agentes de pegajosidad, plastificantes, estabilizantes, ablandadores, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, reguladores del pH y conservantes.

15. Sistema terapéutico transdérmico según la realización 14,

20 en donde el agente de pegajosidad se selecciona de polivinilpirrolidona triglicéridos, dipropilenglicol, resinas, ésteres de resina, terpenos y derivados de los mismos, adhesivos de etileno acetato de vinilo, dimetilpolisiloxanos y polibutenos, preferentemente polivinilpirrolidona y, más preferentemente, polivinilpirrolidona soluble,

25 en donde el estabilizante se selecciona de entre metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, hidroxitolueno butilado, tocoferol y derivados éster del mismo, tales como acetato de tocoferilo y linoleato de tocoferilo, así como una combinación de tocoferol y palmitato de ascorbilo, preferentemente de tocoferol y derivados éster del mismo y ácido ascórbico y derivados éster del mismo, y se selecciona, más preferentemente, de entre ésteres de ascorbilo de ácidos grasos y tocoferol, y con la mayor preferencia, es palmitato de ascorbilo o α -tocoferol o una combinación de los mismos, o

30 en donde el potenciador de la permeación se selecciona de entre monoetiléter de dietilenglicol, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, dimetilpropilen urea y una mezcla de monoésteres de propilenglicol y diésteres de ácidos grasos.

35 16. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 15, que proporciona una velocidad de permeación de asenapina en la piel según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

40 0 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 10 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ en las primeras 8 horas,
2 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 8 a la hora 24,
3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 24 a la hora 32,
3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 32 a la hora 48,
2 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 15 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 48 a la hora 72, o

45 que proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,05 mg/cm^2 a 1,0 mg/cm^2 , o de 0,1 mg/cm^2 a 0,7 mg/cm^2 durante un periodo de tiempo de 48 horas, o

50 que proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,1 mg/cm^2 a 2,0 mg/cm^2 , o de 0,2 mg/cm^2 a 1,0 mg/cm^2 durante un periodo de tiempo de 72 horas.

55 17. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 16, destinado a usarse en un método de tratamiento, destinado a usarse en un método de tratamiento de sicosis, destinado a usarse en un método de tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, sicosis asociada a demencia, agitación y trastorno maniaco, destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar o destinado a usarse en un método de tratamiento de trastorno bipolar, en particular episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar.

60 58. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 17,

en donde la composición de la capa matricial comprende:

i) de un 3 a un 9% en peso de base libre de asenapina;

- ii) de un 80 a un 90% en peso de un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato, y glicidil-metacrilato;
- iii) de un 0,1 a un 2% en peso de tocoferol; y
- iv) de un 5 a un 15% en peso de polivinilpirrolidona.

5

59. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1, 7 a 17 y 58, en donde la composición de la capa matricial comprende:

10

- i) aproximadamente un 6% en peso de base libre de asenapina;
- ii) aproximadamente un 83,5% en peso de un polímero acrílico;
- iii) aproximadamente un 0,5% en peso de tocoferol; y
- iv) aproximadamente un 10% en peso de polivinilpirrolidona.

15

60. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1 y 7 a 17, en donde la composición de la capa matricial comprende:

20

- i) de un 7 a un 13% en peso de base libre de asenapina;
- ii) de un 75 a un 85% en peso de un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato, y glicidil-metacrilato;
- iii) de un 0,1 a un 2% en peso de tocoferol; y
- iv) de un 5 a un 15% en peso de polivinilpirrolidona.

25

61. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las realizaciones 1, 7 a 17, y 60, en donde la composición de la capa matricial comprende:

30

- i) aproximadamente un 10% en peso de base libre de asenapina;
- ii) de un 77 a un 82% en peso de un polímero acrílico;
- iii) aproximadamente un 0,5% en peso de tocoferol; y
- iv) aproximadamente un 10% en peso de polivinilpirrolidona.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas autoadhesiva:
- 10 A) una capa de respaldo;
B) una capa matricial que contiene asenapina, compuesta por una composición de capa matricial que comprende:
- 15 1. asenapina; y
2. un polímero seleccionado de polímeros acrílicos;
- en donde el sistema terapéutico transdérmico tiene un área de liberación de 5 a 100 cm² y contiene por lo menos 0,70 mg/cm² de asenapina.
- 20 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1,
- en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene por lo menos 0,80 mg/cm², preferentemente por lo menos 0,82 mg/cm² y, más preferentemente, por lo menos 0,83 mg/cm² de asenapina, y/o
- 25 en donde el sistema terapéutico transdérmico contiene de 0,70 mg/cm² a 4,0 mg/cm², preferentemente de 0,80 mg/cm² a 3,0 mg/cm², más preferentemente de 0,82 mg/cm² a 2,0 mg/cm² y, con la mayor preferencia, de 0,83 mg/cm² a 1,7 mg/cm² de asenapina, y/o
- en donde el peso superficial de la capa matricial va de 90 a 230 g/m², preferentemente de 110 a 210 g/m², y, con la mayor preferencia, de 120 a 170 g/m².
- 30 3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 ó 2,
- en donde la composición de la capa matricial no comprende ninguno de polisiloxanos y poliisobutilenos en una cantidad de más del 50% en peso de la composición de la capa matricial.
- 35 4. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
- en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 5% en peso de la composición de la capa matricial, preferentemente no comprende miristato de isopropilo en una cantidad del 1 al 10% en peso de la composición de la capa matricial y, con la mayor preferencia, no comprende miristato de isopropilo, y/o
- 40 en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende etilcelulosa en una cantidad del 10 al 20% en peso de la composición de la capa matricial y, preferentemente, no comprende etilcelulosa, o
- 45 en donde la capa matricial contenedora de asenapina no comprende cloruro de hidrógeno.
- 50 5. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
- en donde la asenapina de la composición de la capa matricial está incluida en forma de base libre, o
- en donde la composición de la capa matricial se puede obtener incorporando la asenapina en forma de base libre, y/o
- 55 en donde por lo menos un 90% molar, preferentemente por lo menos un 95% molar, más preferentemente por lo menos un 98% molar y, con la mayor preferencia, por lo menos un 99% molar de la asenapina de la capa matricial está presente en forma de base libre.
- 60 6. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
- en donde la cantidad de asenapina de la composición de la capa matricial va del 2 al 20% en peso, preferentemente del 3 al 15% en peso y más preferentemente del 4 al 12% en peso de la composición de la capa matricial.
7. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos funcionales.

8. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 7,

5 en donde los grupos funcionales se seleccionan de grupos hidroxilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido carboxílico neutralizado y mezclas de los mismos,

en donde preferentemente los grupos funcionales están limitados a grupos hidroxilo.

- 10 9. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 8,

en donde el polímero se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos hidroxilo y ningún grupo ácido carboxílico.

- 15 10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

en donde el polímero es un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato, un copolímero basado en acrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilamida de t-octilo, o un copolímero basado en 2-etilhexil-acrilato y acetato de vinilo.

- 20 11. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 10,

en donde el polímero es un copolímero basado en acetato de vinilo, 2-etilhexil-acrilato, 2-hidroxietil-acrilato y glicidil-metacrilato.

- 25 12. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 11,

en donde el polímero está reticulado por un agente reticulante y, preferentemente, está reticulado por un agente reticulante de titanio.

- 30 13. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

en donde la cantidad del polímero va del 60 al 97% en peso, preferentemente del 70 al 96% en peso, y más preferentemente del 75 al 88% en peso o del 91 al 96% en peso de la composición de la capa matricial, o

35 en donde el contenido de polímero total en la composición de la capa matricial va del 75 al 97% en peso, preferentemente del 80 al 96% en peso, y más preferentemente del 85 al 95% en peso de la composición de la capa matricial.

- 40 14. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

en donde la composición de la capa matricial comprende otros excipientes o aditivos seleccionados del grupo compuesto por agentes reticulantes, solubilizantes, sustancias de carga, agentes de pegajosidad, plastificantes, estabilizantes, ablandadores, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, reguladores del pH y conservantes, en donde el agente de pegajosidad se selecciona, preferentemente, de polivinilpirrolidona, triglicéridos, dipropilenglicol, resinas, ésteres de resina, terpenos y derivados de los mismos, adhesivos de etileno acetato de vinilo, dimetilpolisiloxanos y polibutenos, preferentemente polivinilpirrolidona y, más preferentemente, polivinilpirrolidona soluble,

50 en donde el estabilizante se selecciona preferentemente de entre metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, hidroxitolueno butilado, tocoferol y derivados éster del mismo, tales como acetato de tocoferilo y linoleato de tocoferilo, así como una combinación de tocoferol y palmitato de ascorbilo, preferentemente de tocoferol y derivados éster del mismo y ácido ascórbico y derivados éster del mismo, y se selecciona, más preferentemente, de entre ésteres de ascorbilo de ácidos grasos y tocoferol, y con la mayor preferencia, es palmitato de ascorbilo o α -tocoferol o una combinación de los mismos y

55 en donde el potenciador de la permeación se selecciona, preferentemente, de entre monoetiléter de dietilenglicol, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, dimetilpropileno urea y una mezcla de monoésteres de propilenglicol y diésteres de ácidos grasos.

- 60 15. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

que proporciona una velocidad de permeación de asenapina en la piel según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

- 5
0 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 10 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ en las primeras 8 horas,
2 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 8 a la hora 24,
3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 24 a la hora 32,
3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 20 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 32 a la hora 48,
2 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ a 15 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$ de la hora 48 a la hora 72.
16. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15,
- 10 que proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,05 mg/cm^2 a 1,0 mg/cm^2 , preferentemente de 0,1 mg/cm^2 a 0,7 mg/cm^2 durante un periodo de tiempo de 48 horas, o
- 15 que proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,1 mg/cm^2 a 2,0 mg/cm^2 , preferentemente 0,2 mg/cm^2 a 1,0 mg/cm^2 durante un periodo de tiempo de 72 horas.
17. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16
- 20 destinado a usarse en un método de tratamiento, preferentemente destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar y, más preferentemente, destinado a usarse en un método de tratamiento de trastorno bipolar, en particular episodios maníacos agudos o mixtos de trastorno bipolar.

Fig. 1a

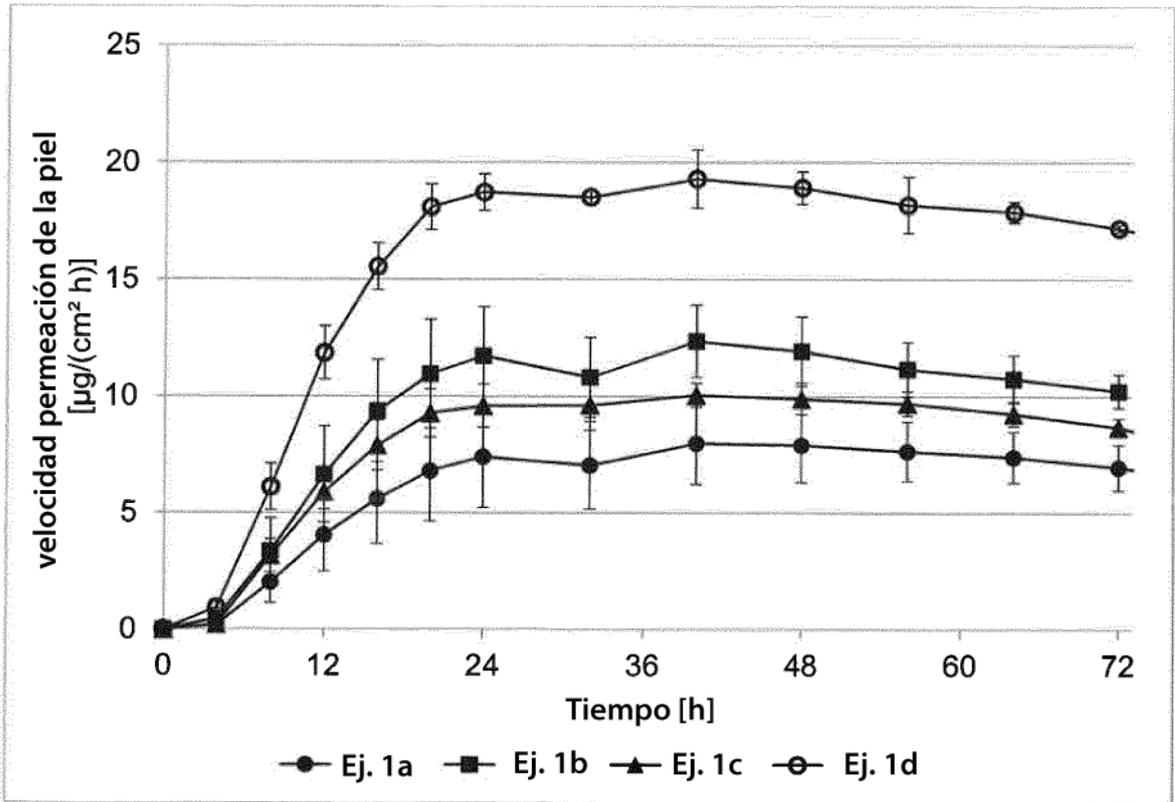


Fig. 1b

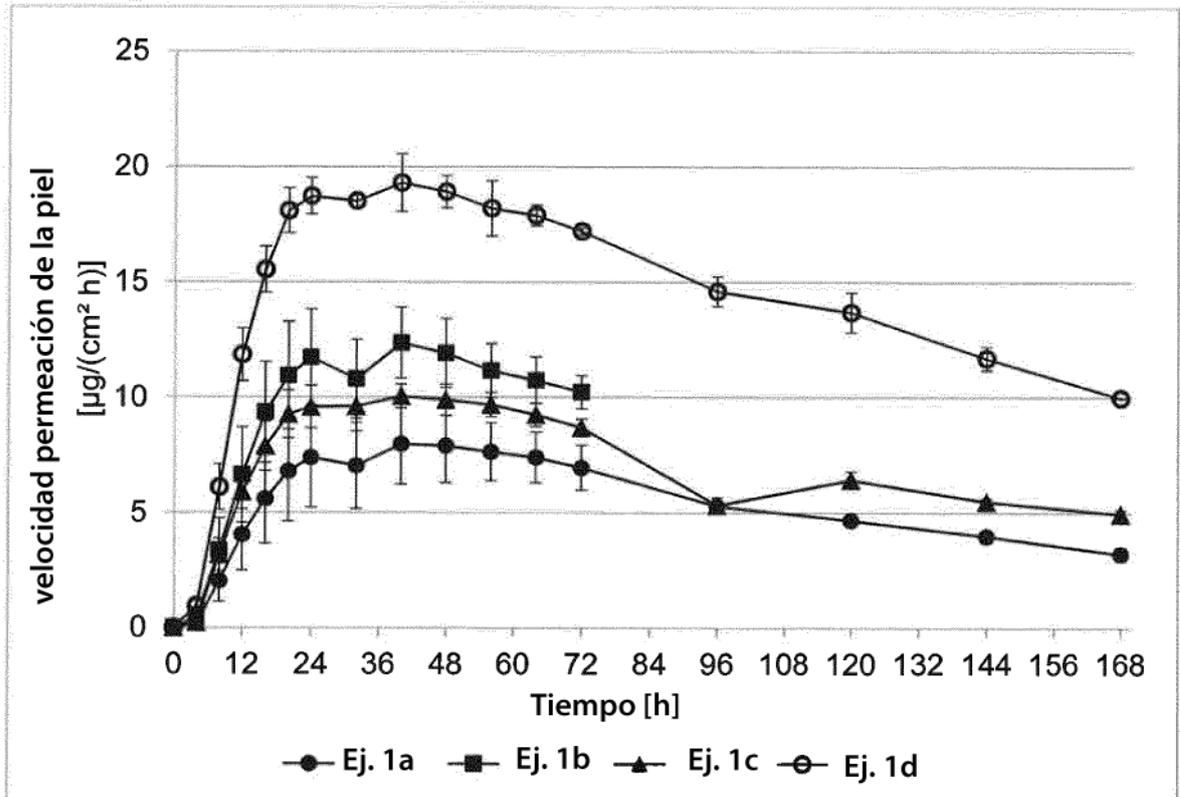


Fig. 1c

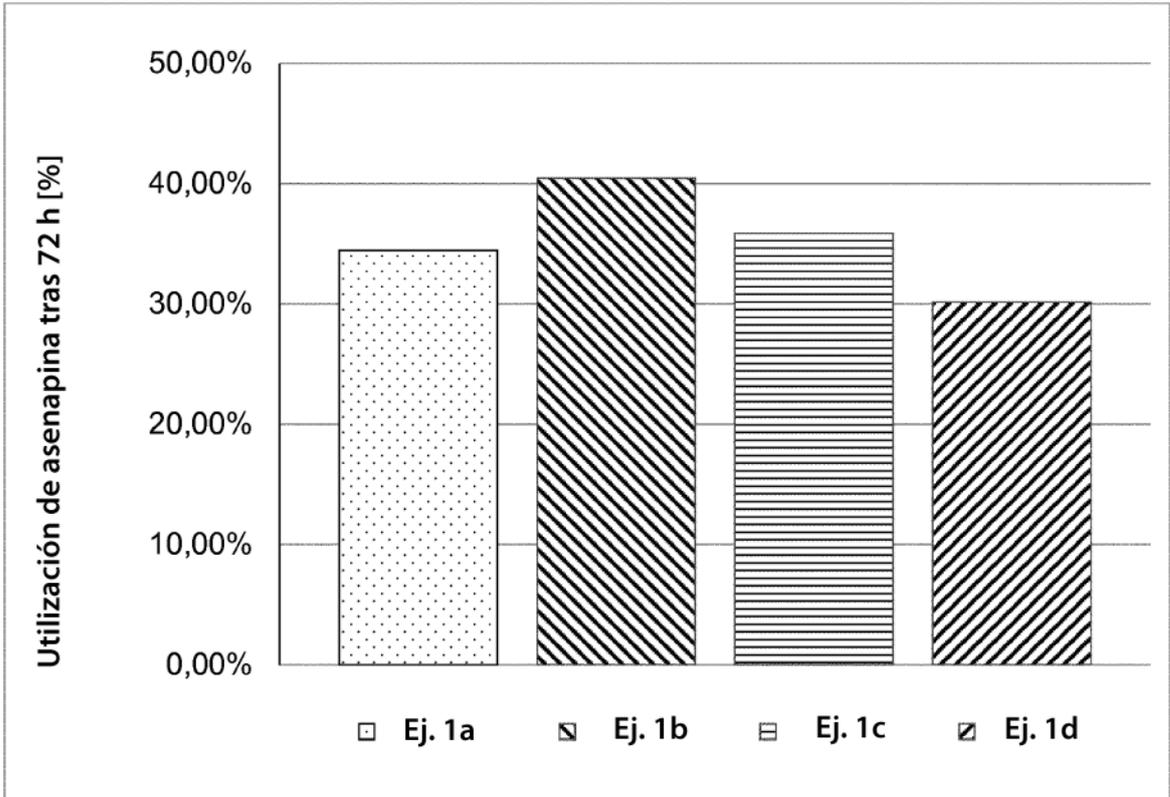


Fig. 2a

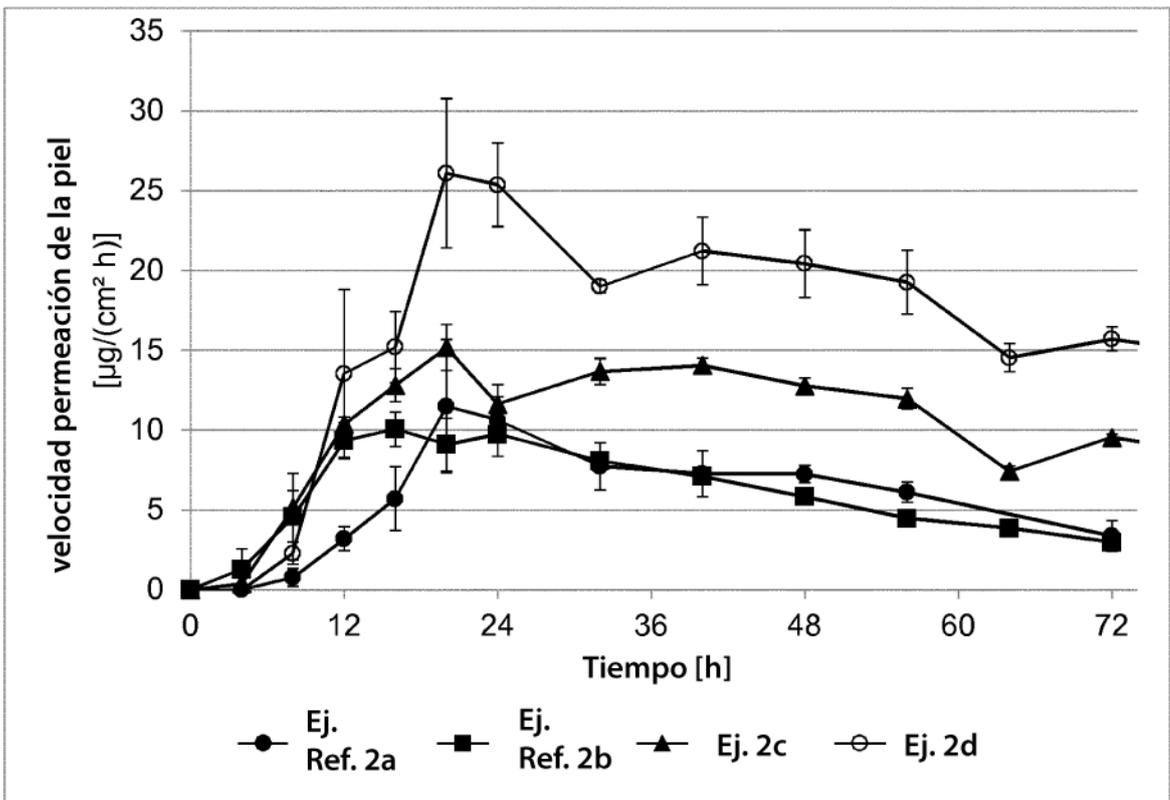


Fig. 2b

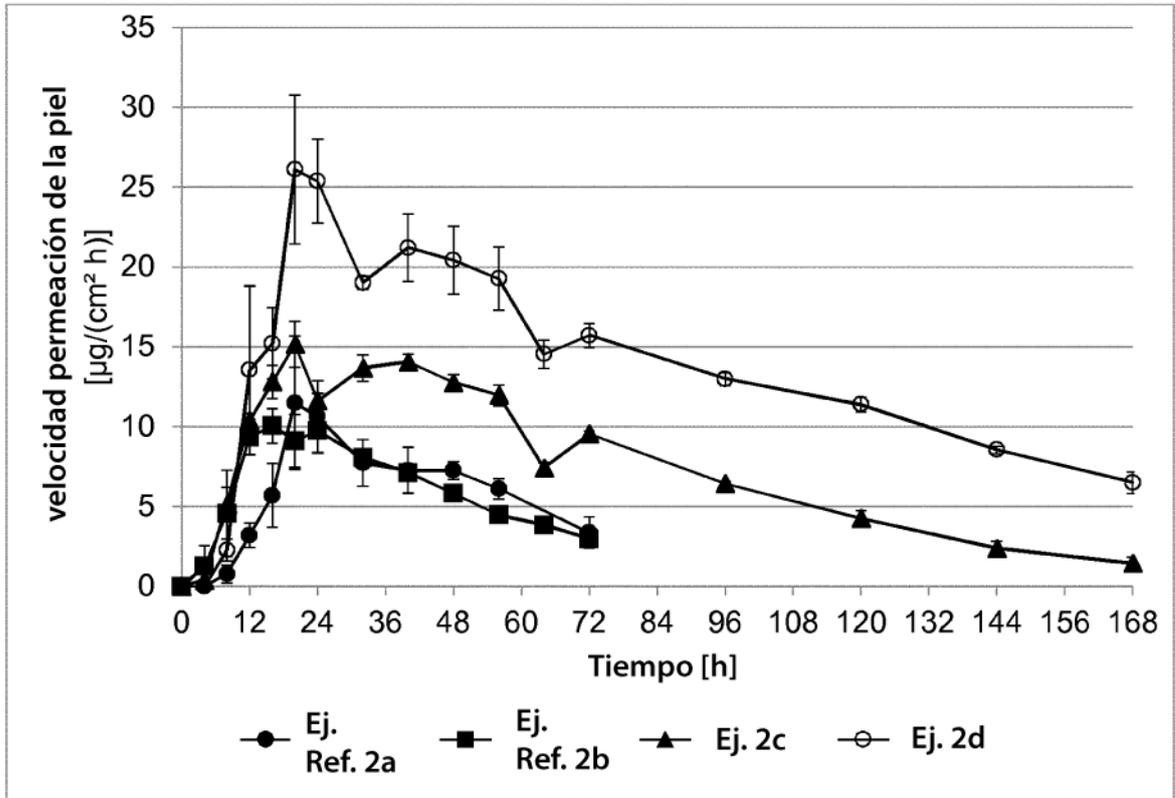


Fig. 2c

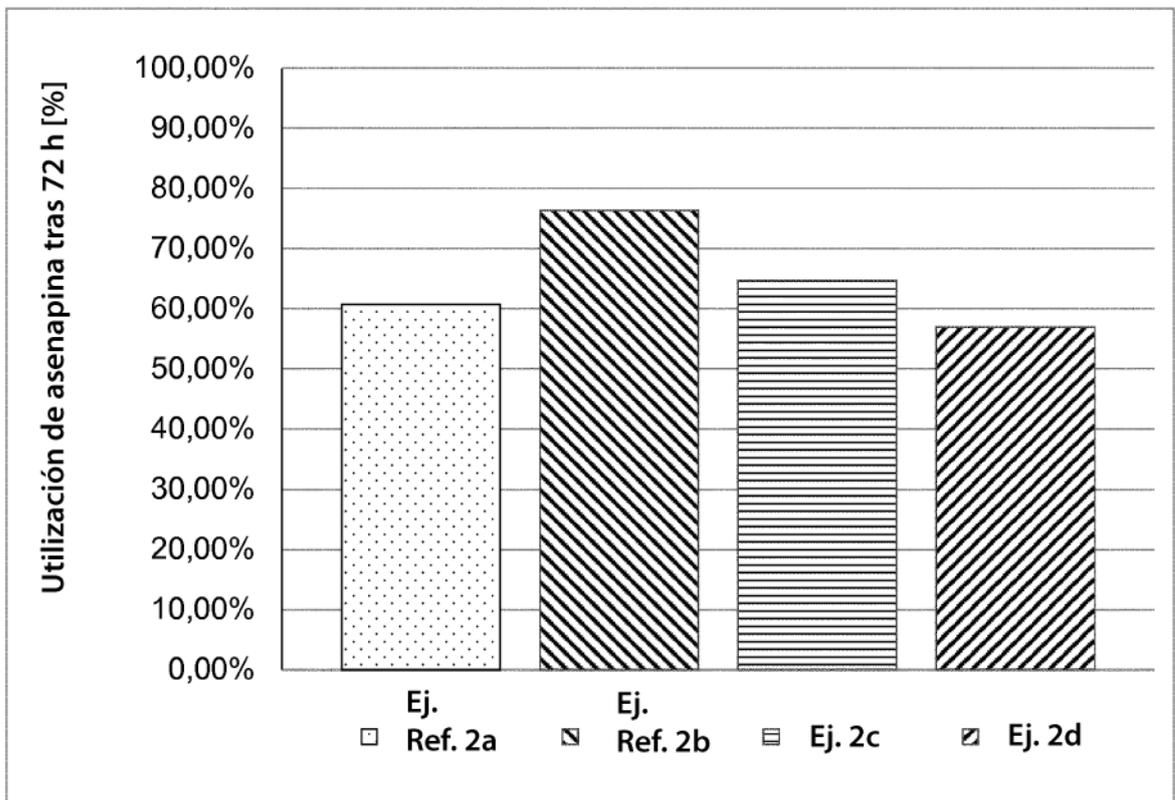


Fig. 2d

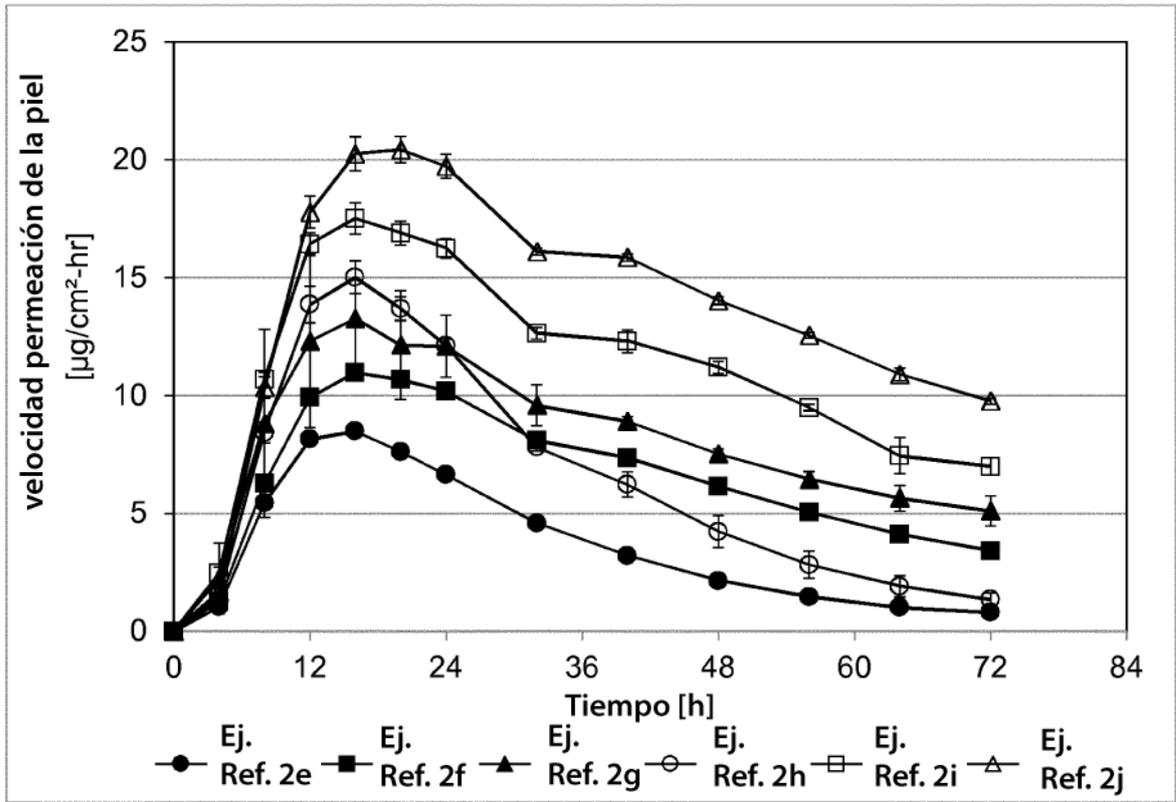


Fig. 2e

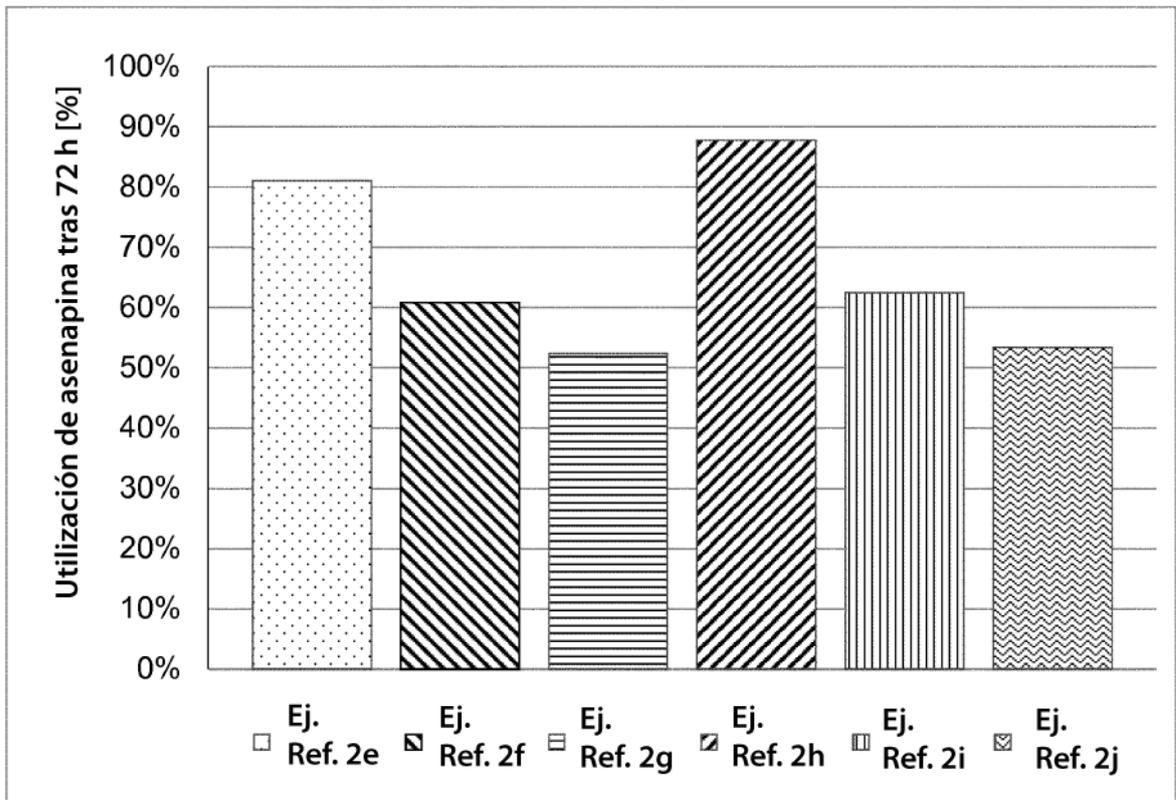


Fig. 3a

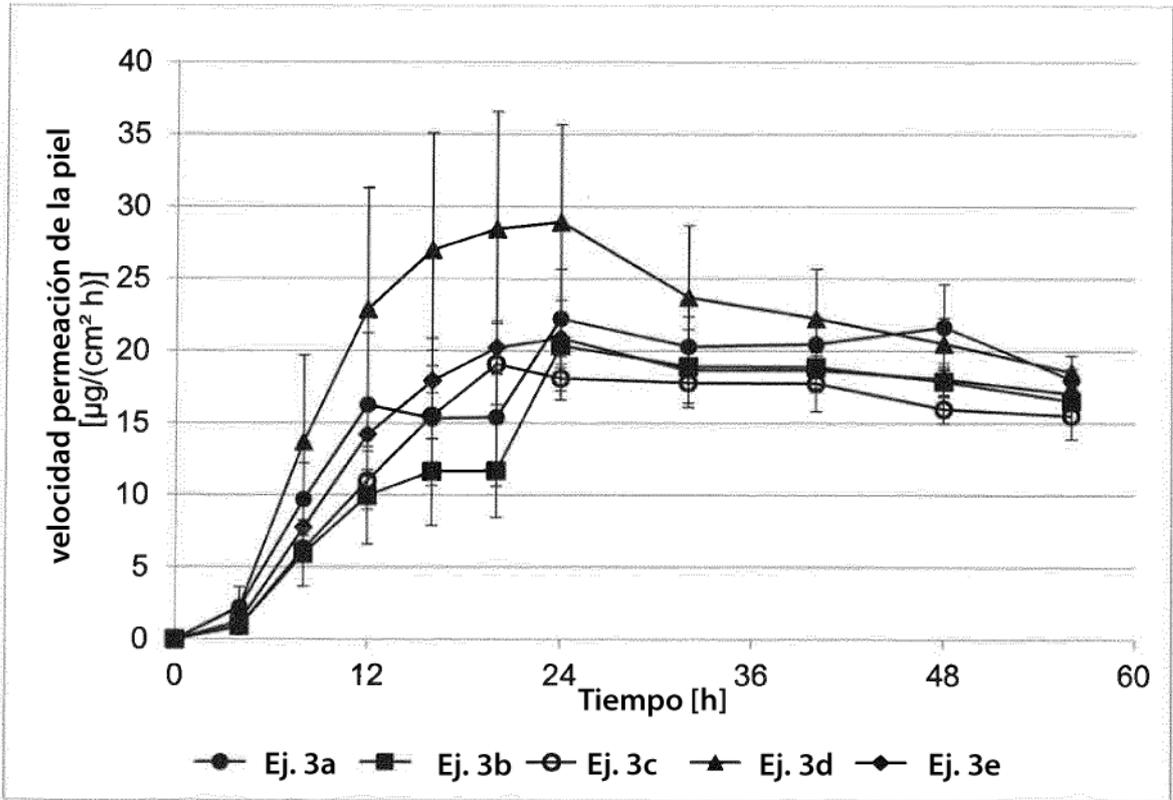


Fig. 3b

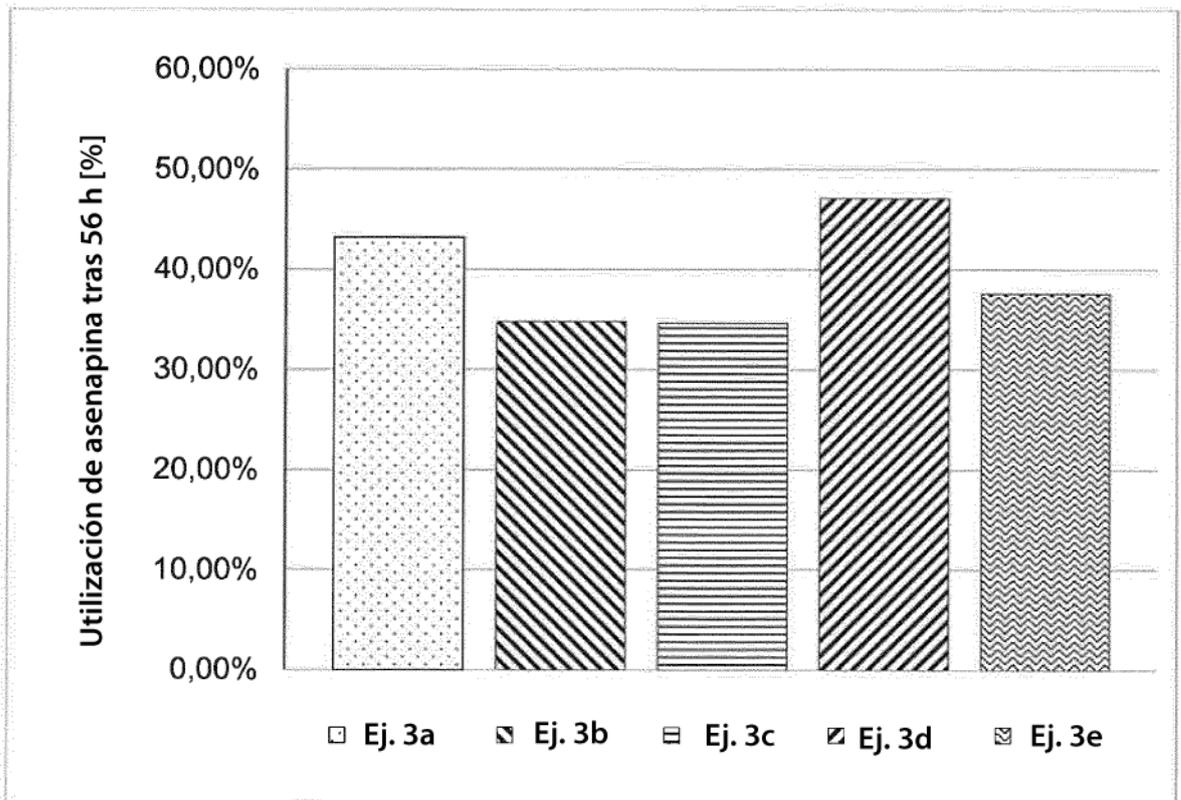


Fig. 4a

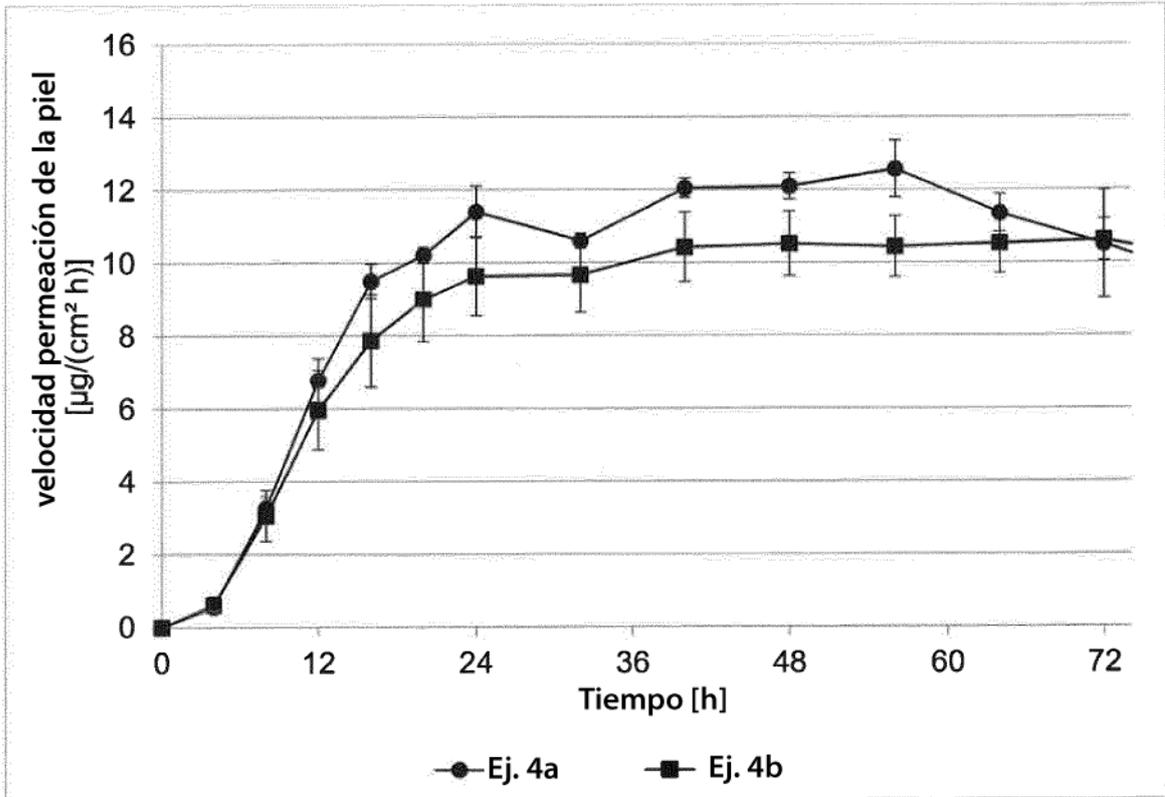


Fig. 4b

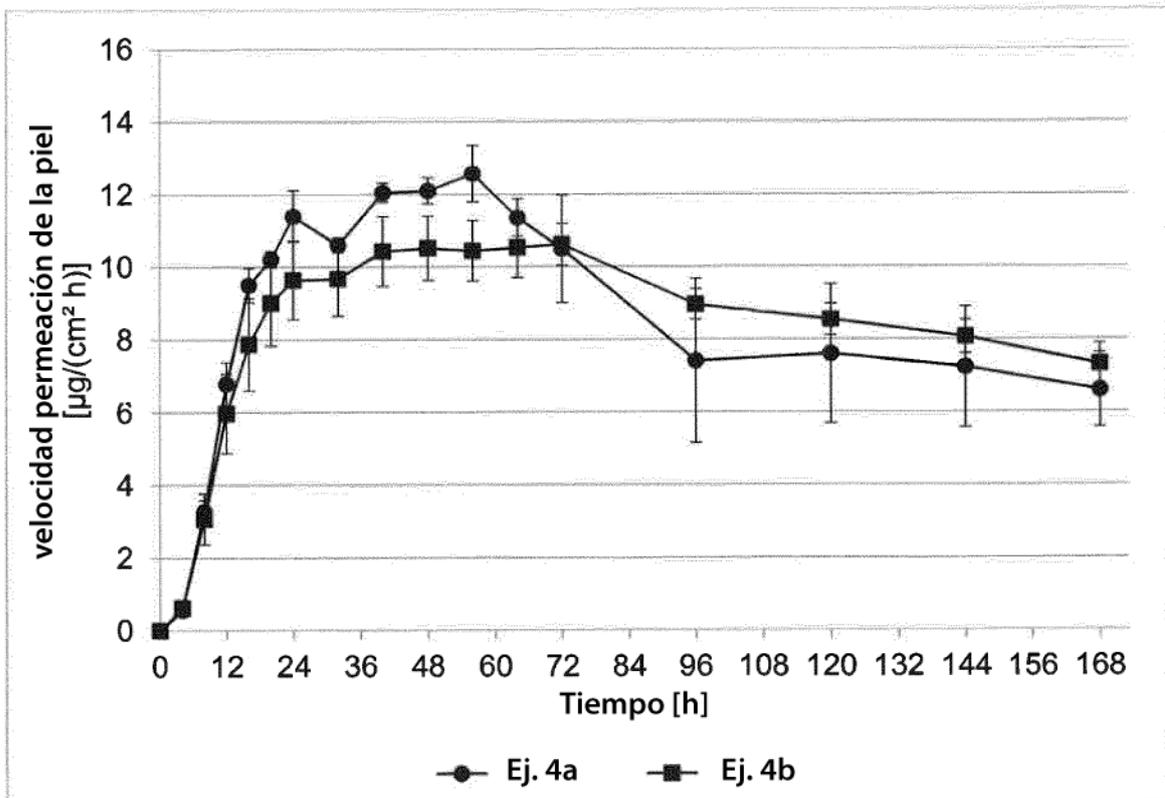


Fig. 4c

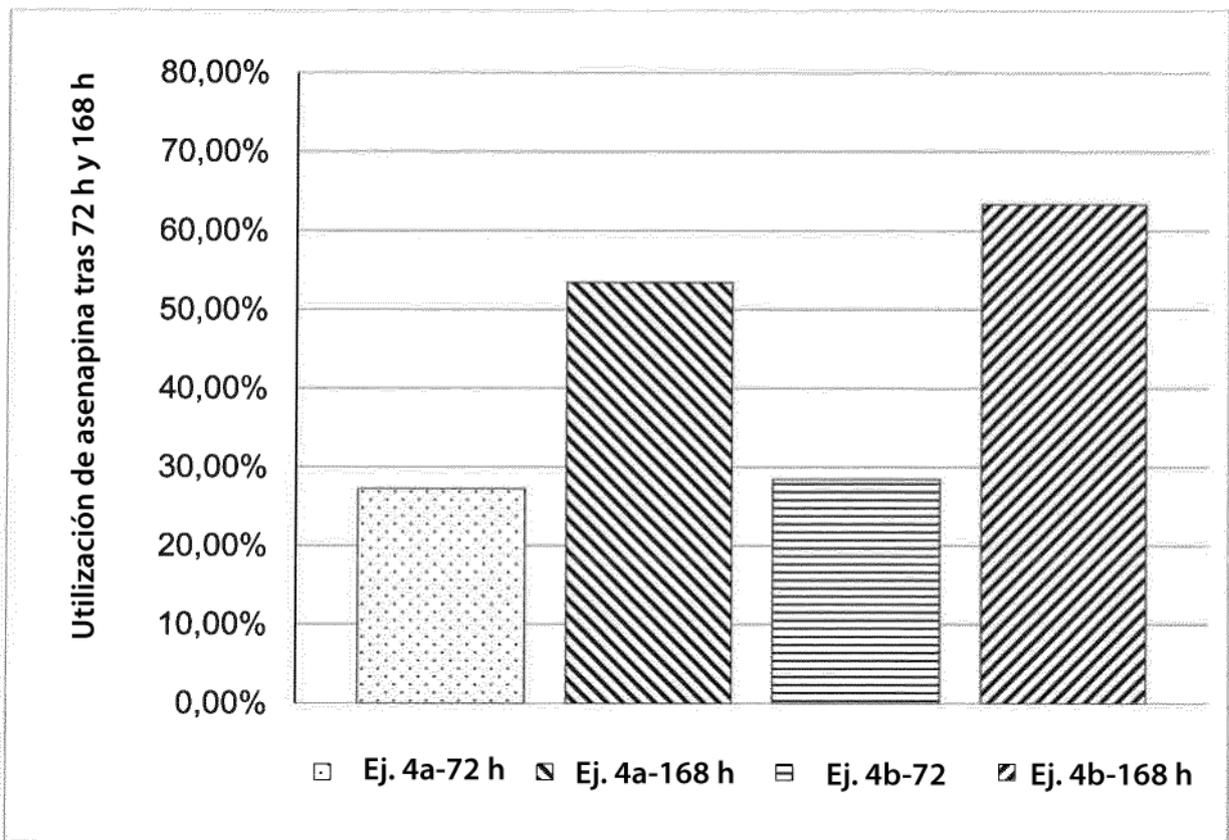


Fig. 5a

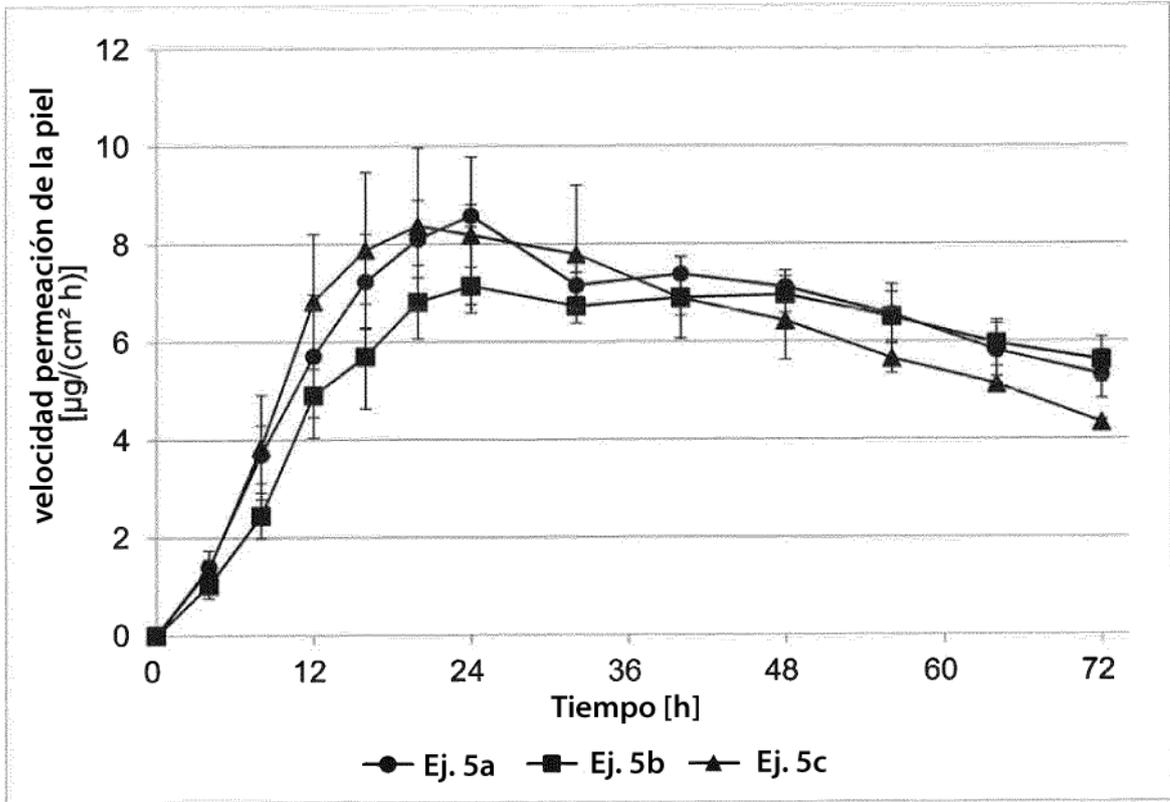


Fig. 5b

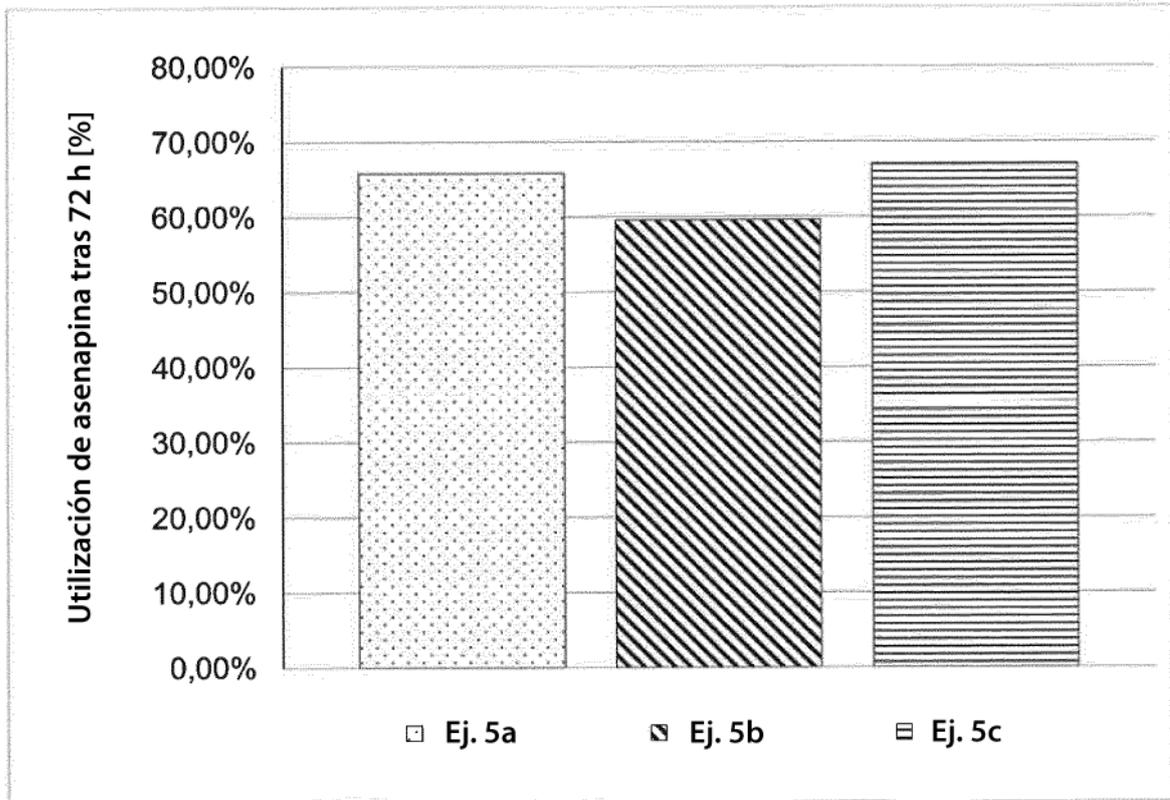


Fig. 6a

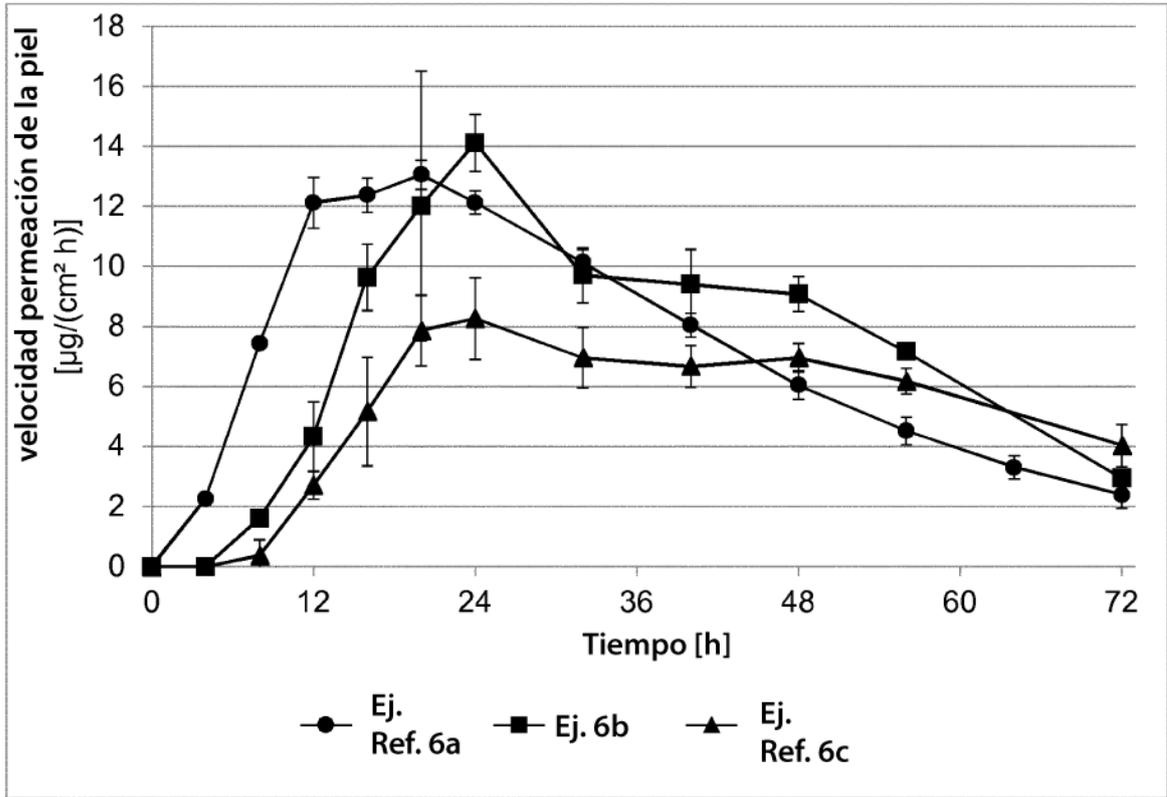


Fig. 6b

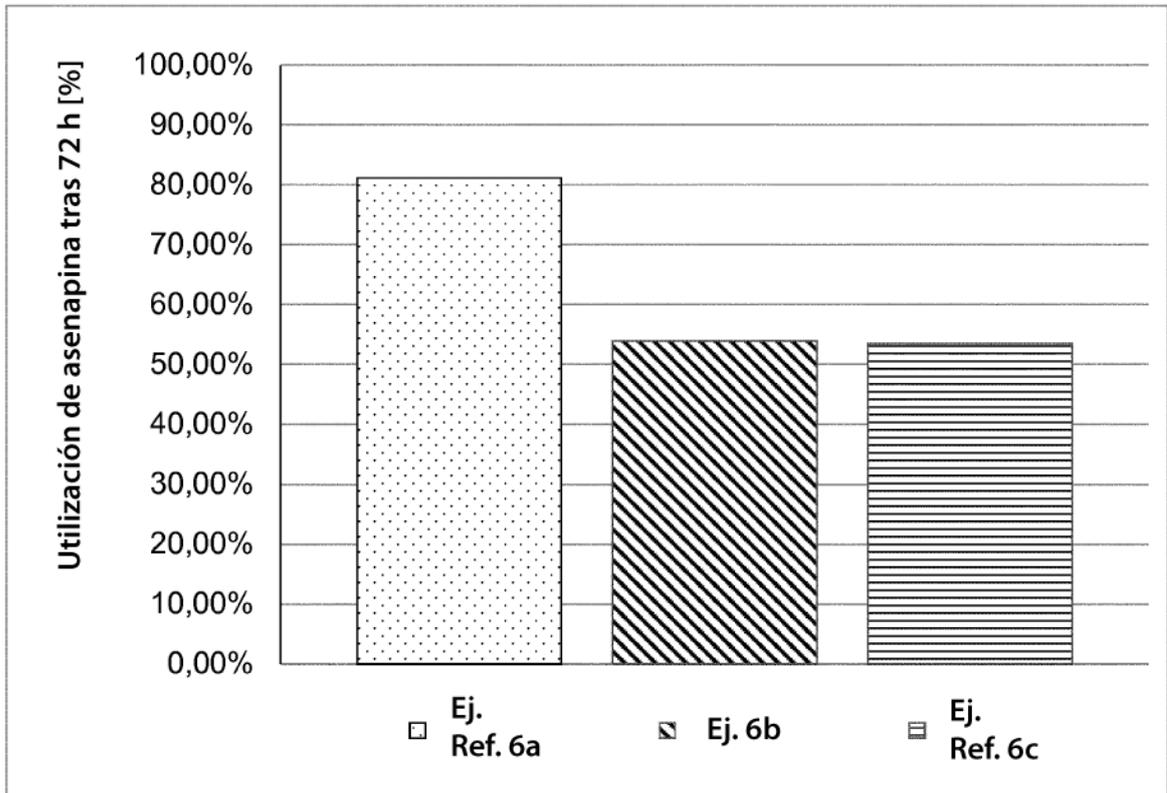


Fig. 7a

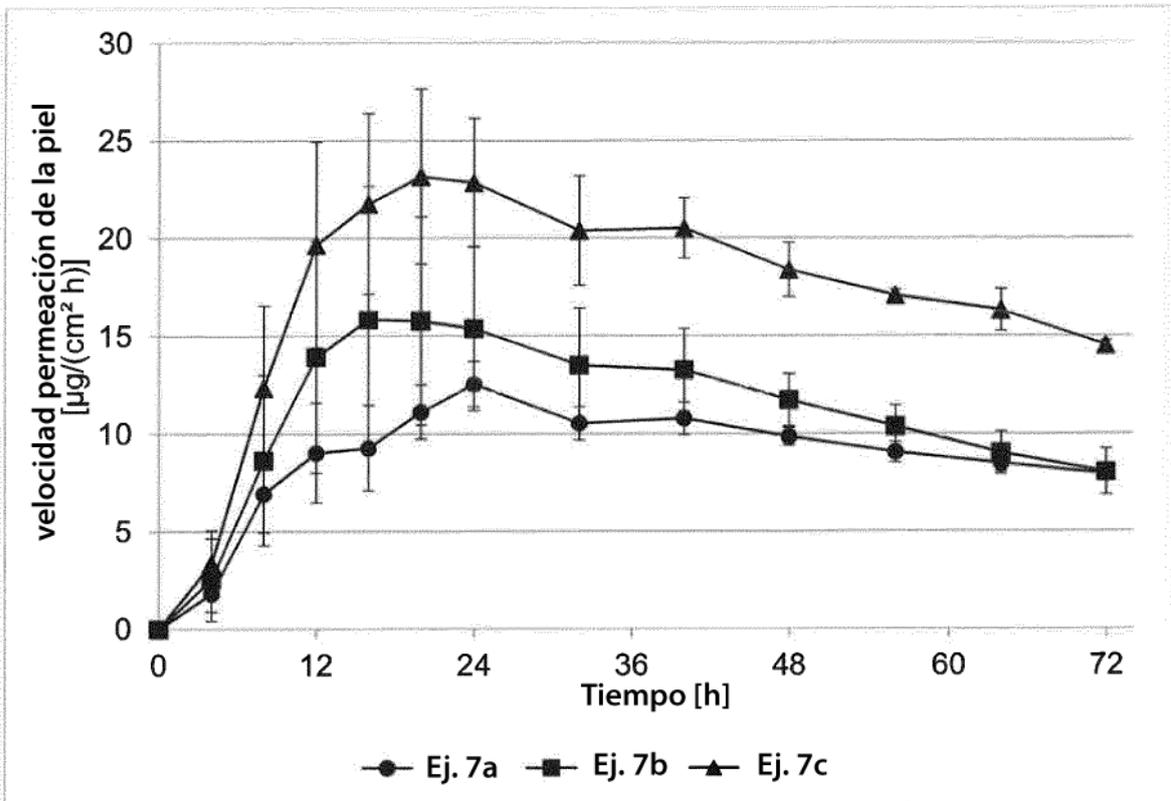


Fig. 7b

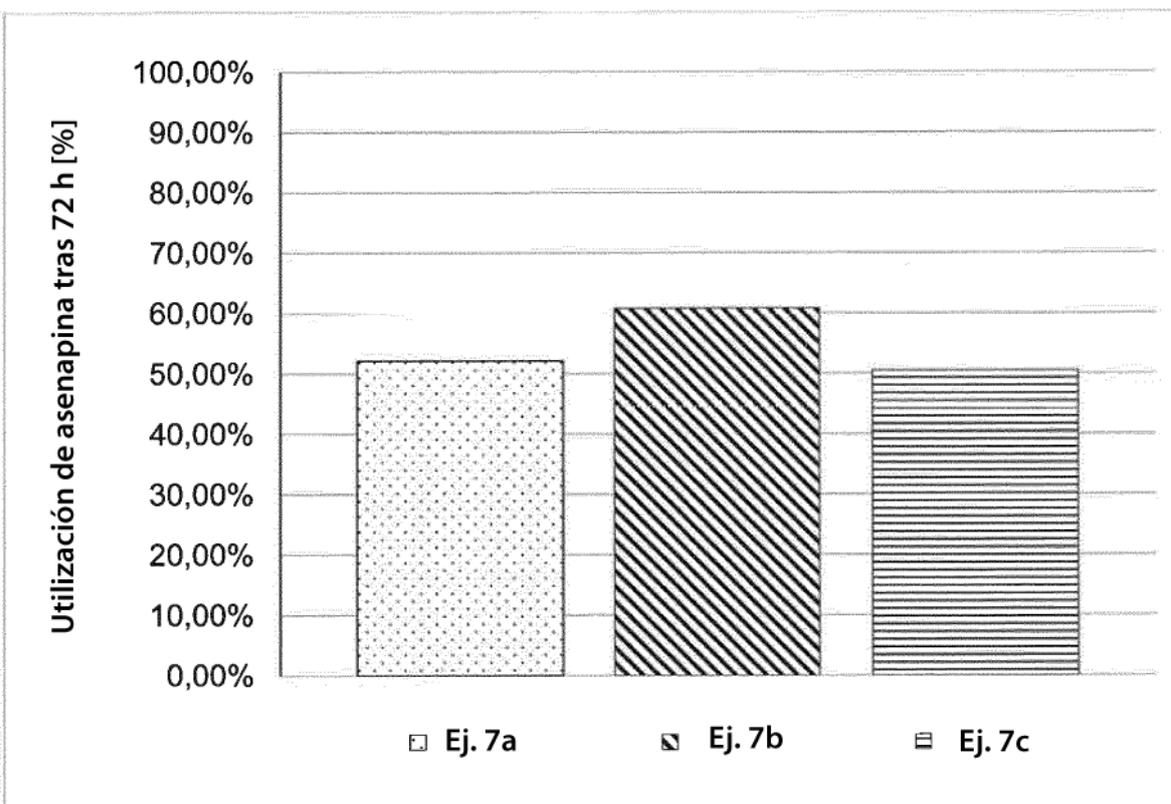


Fig. 8a

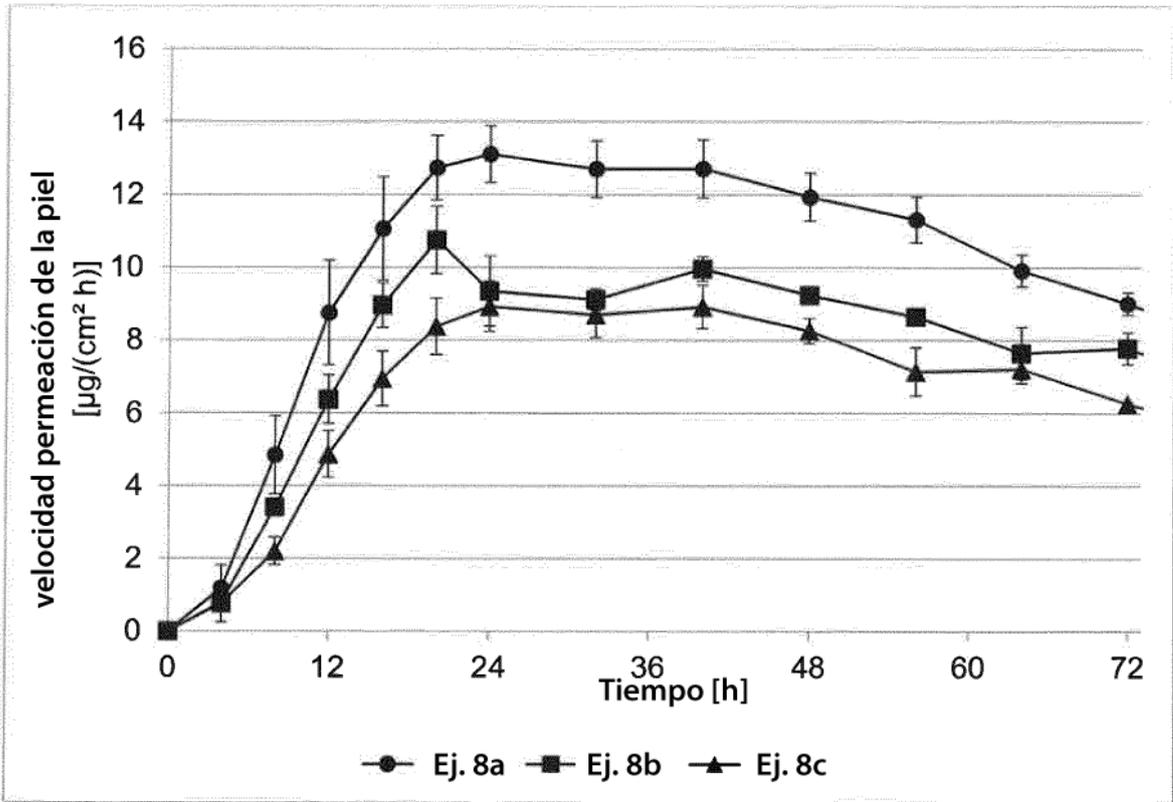


Fig. 8b

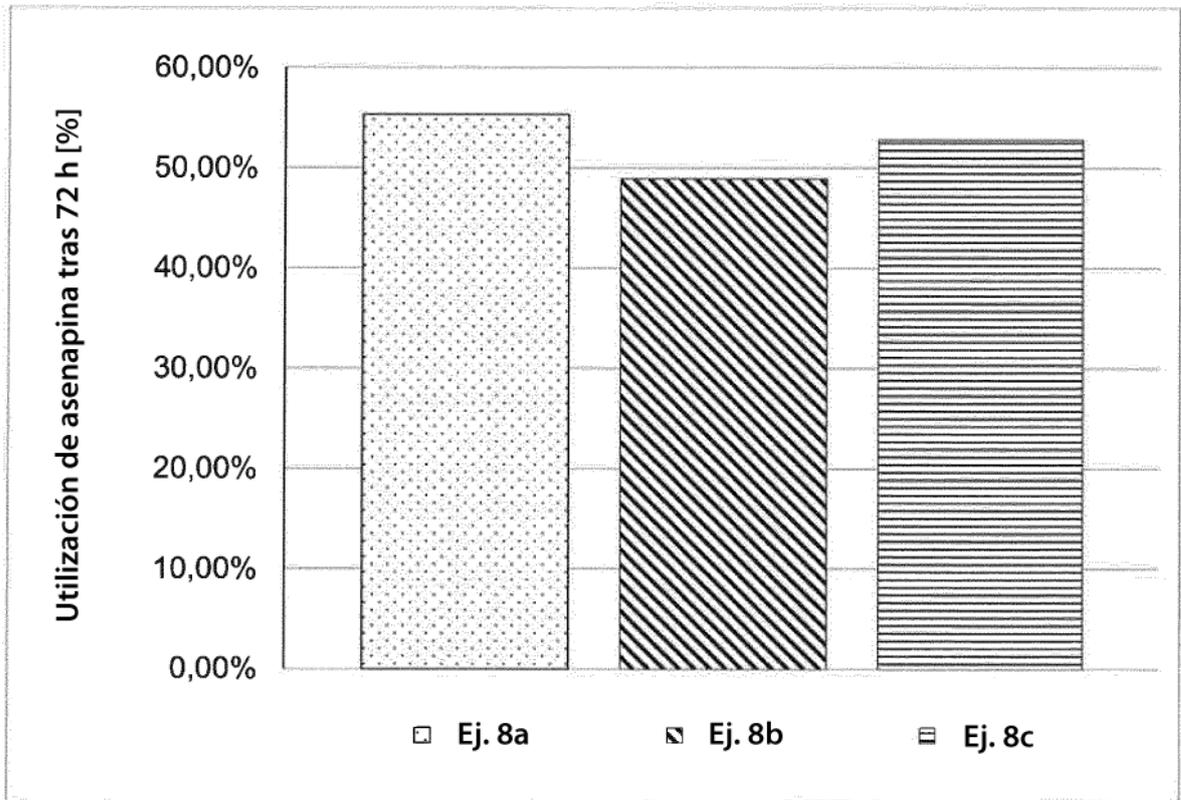


Fig. 9a

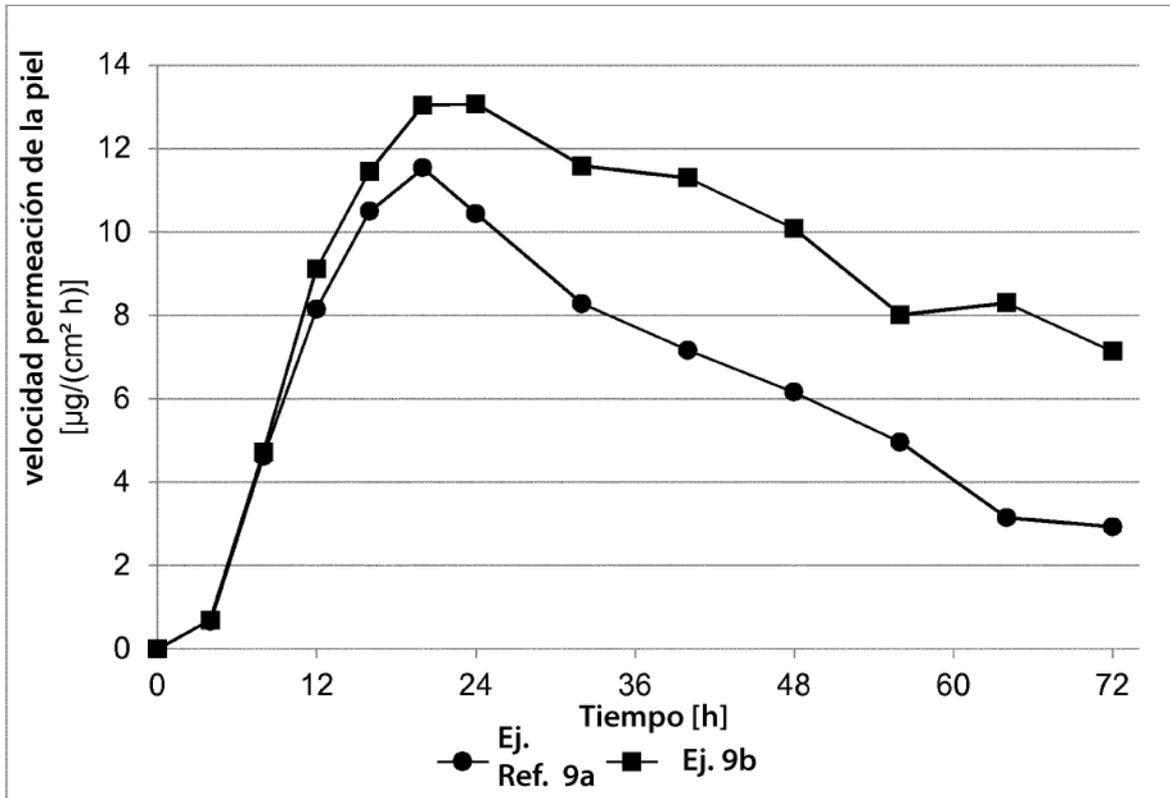


Fig. 9b

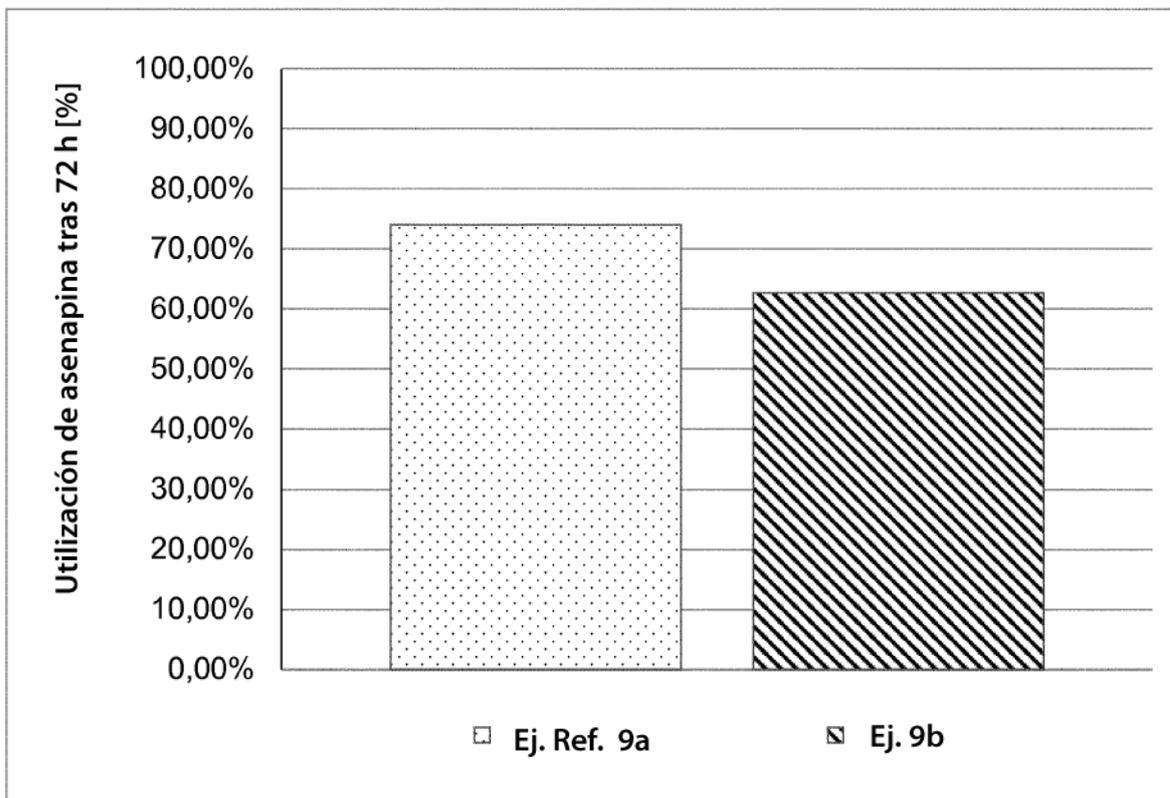


Fig. 10a

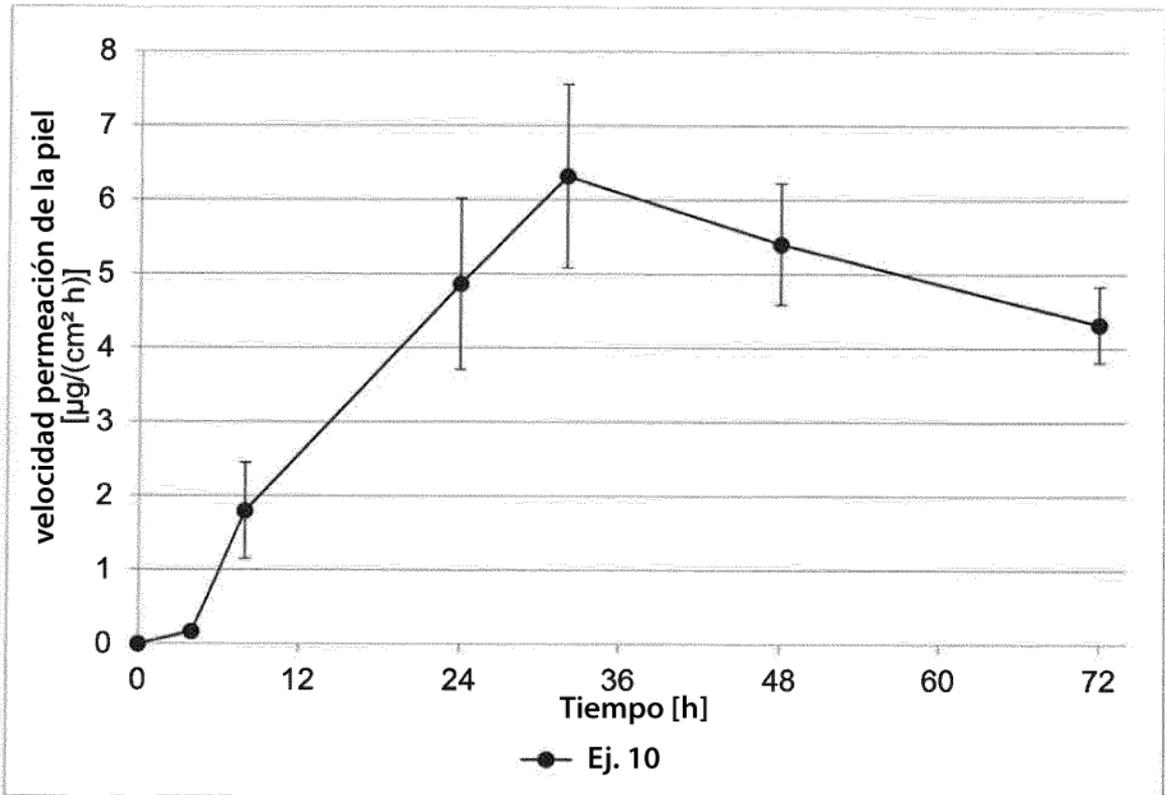


Fig. 10b

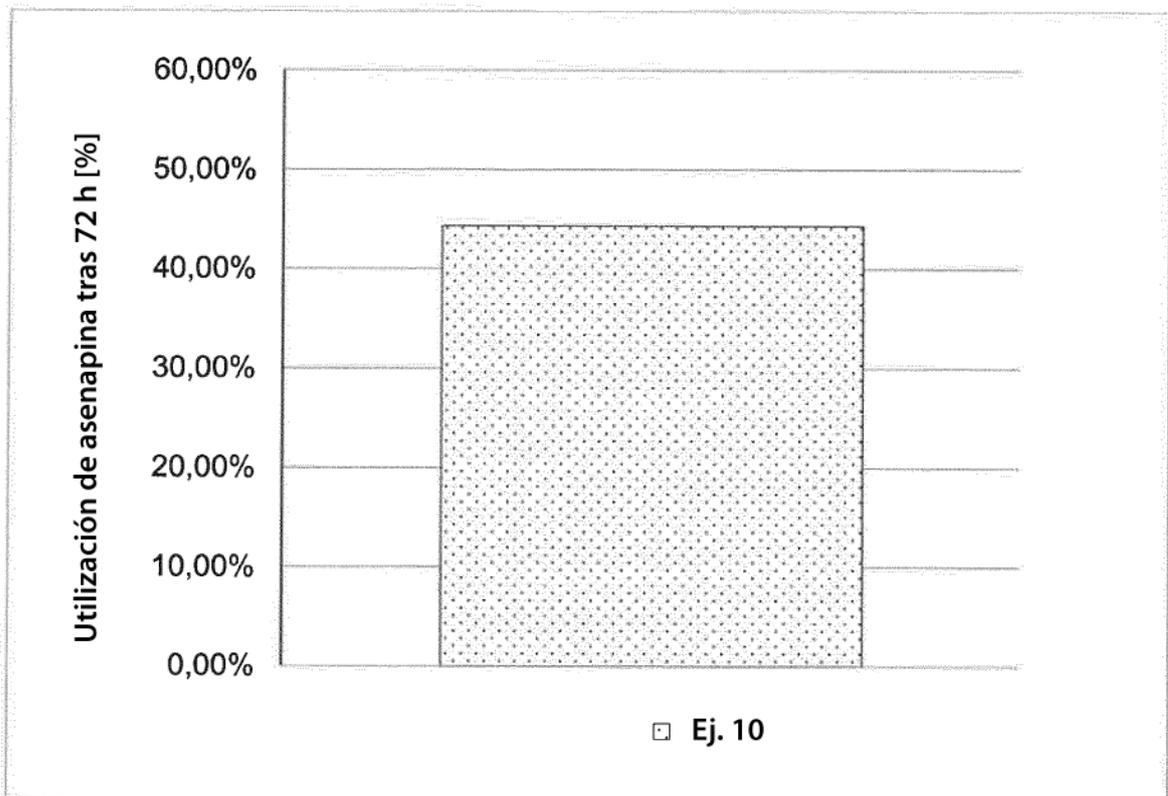


Fig. 11

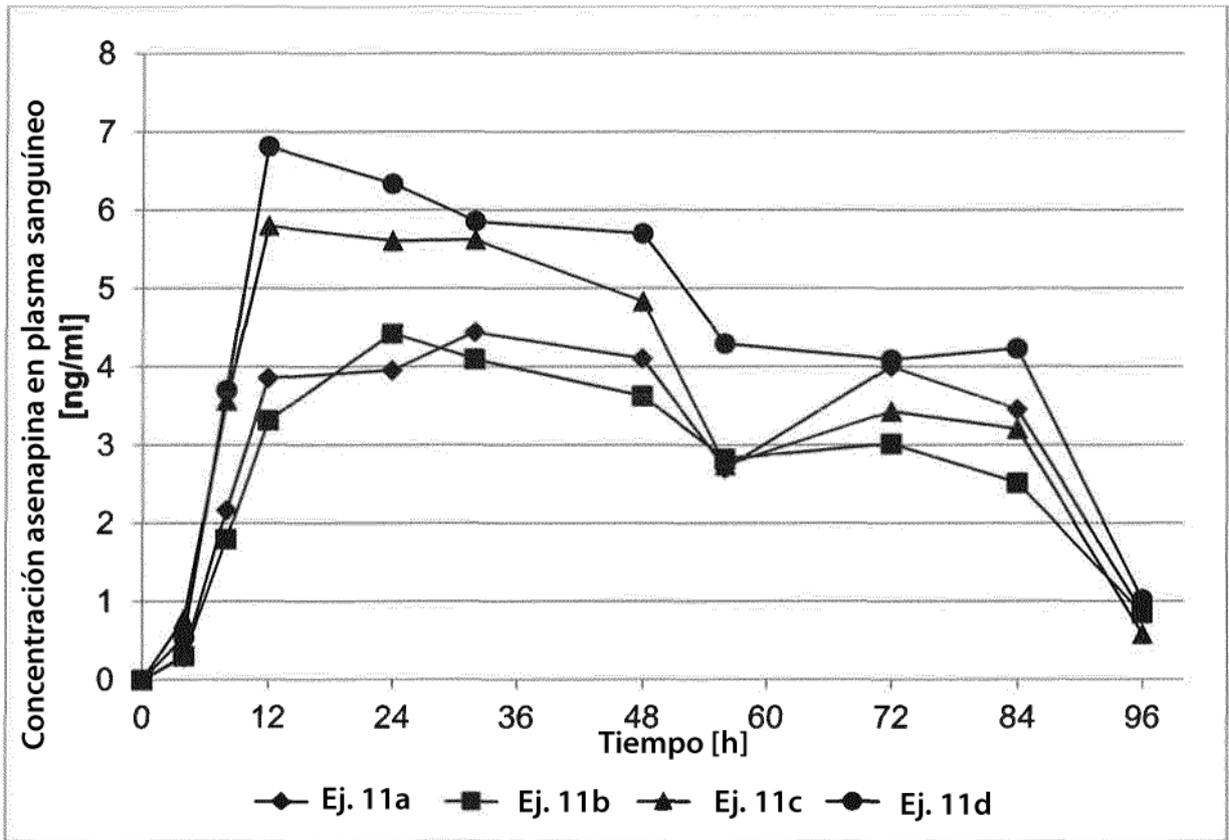


Fig. 12a

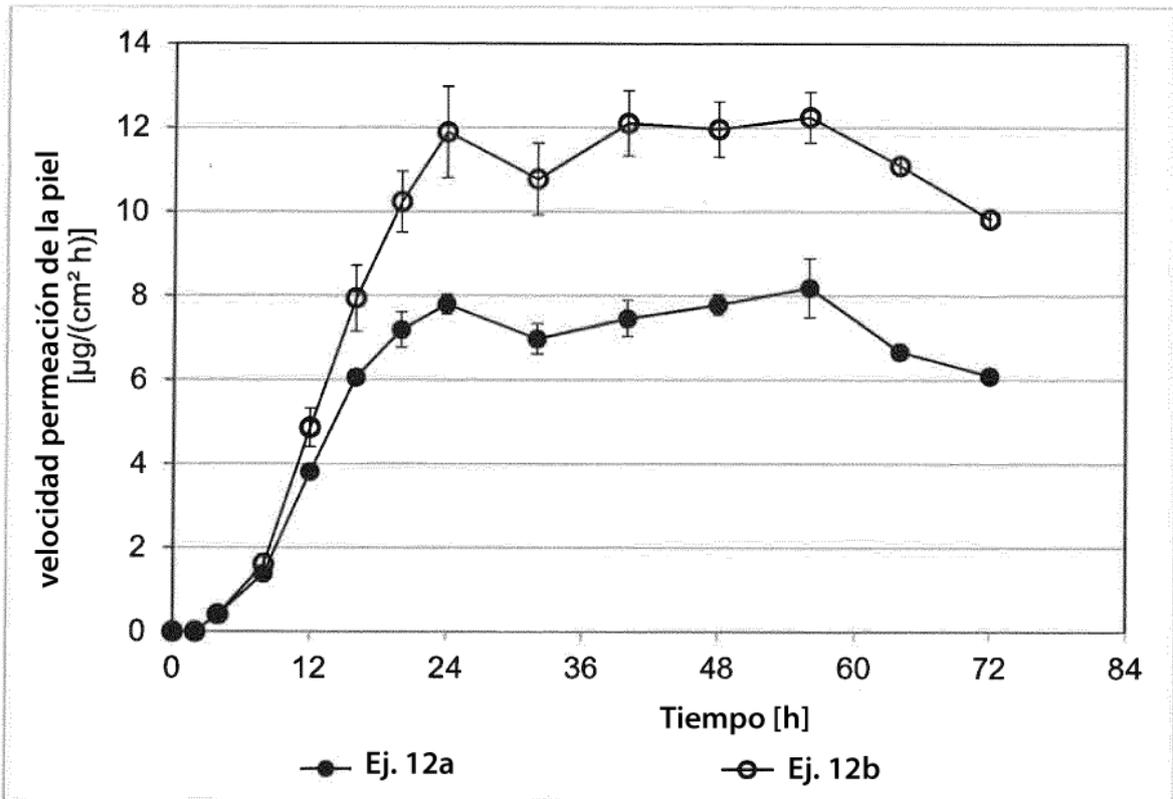


Fig. 12b

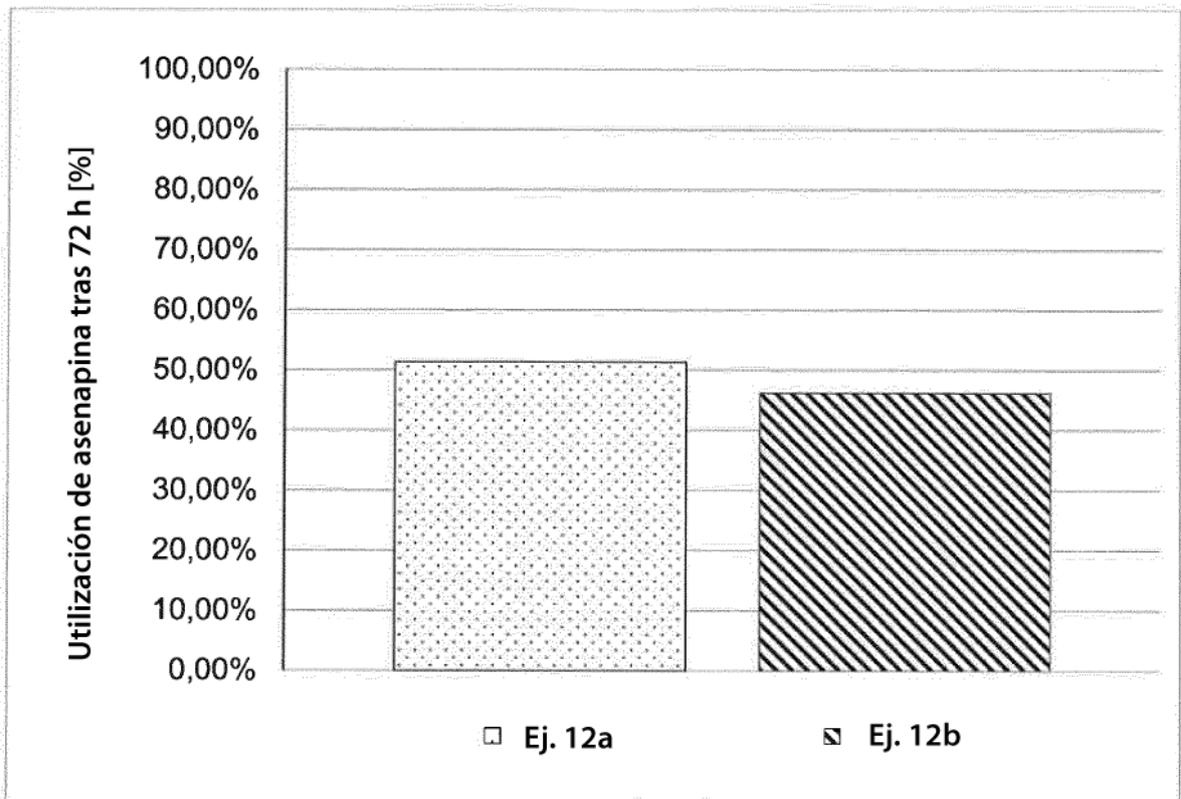


Fig. 13a

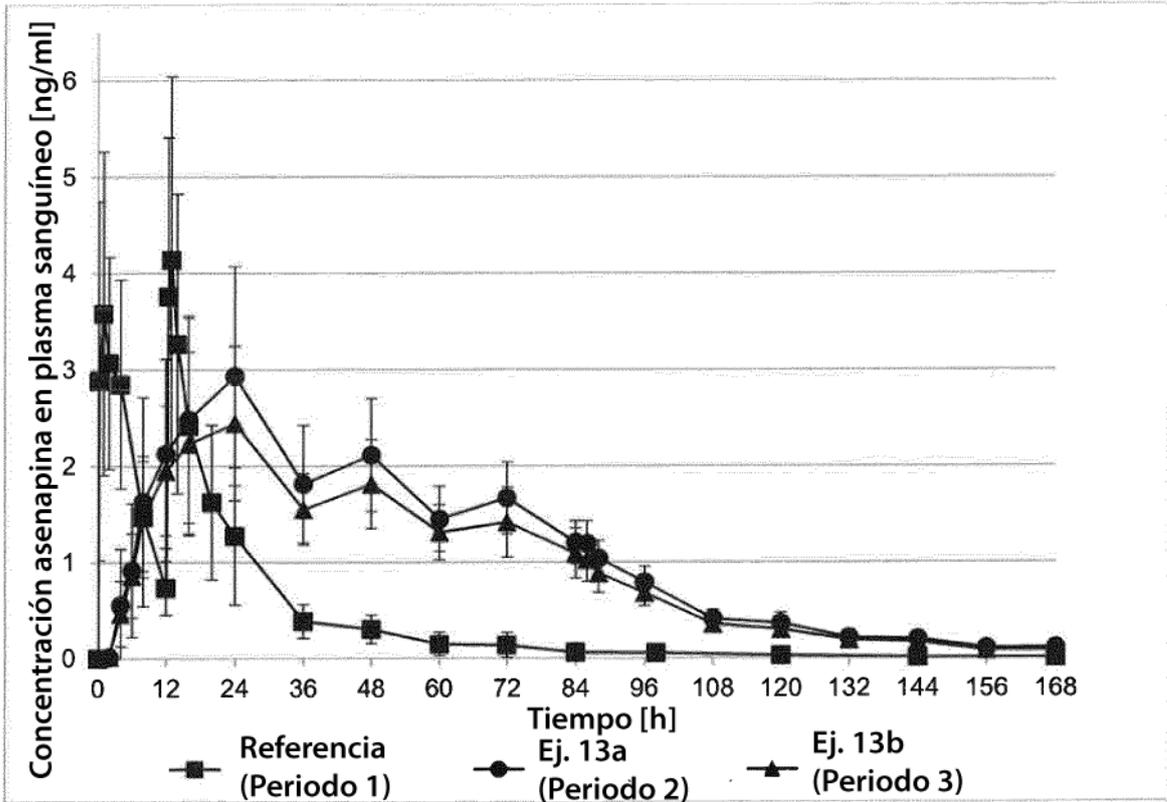


Fig. 13b

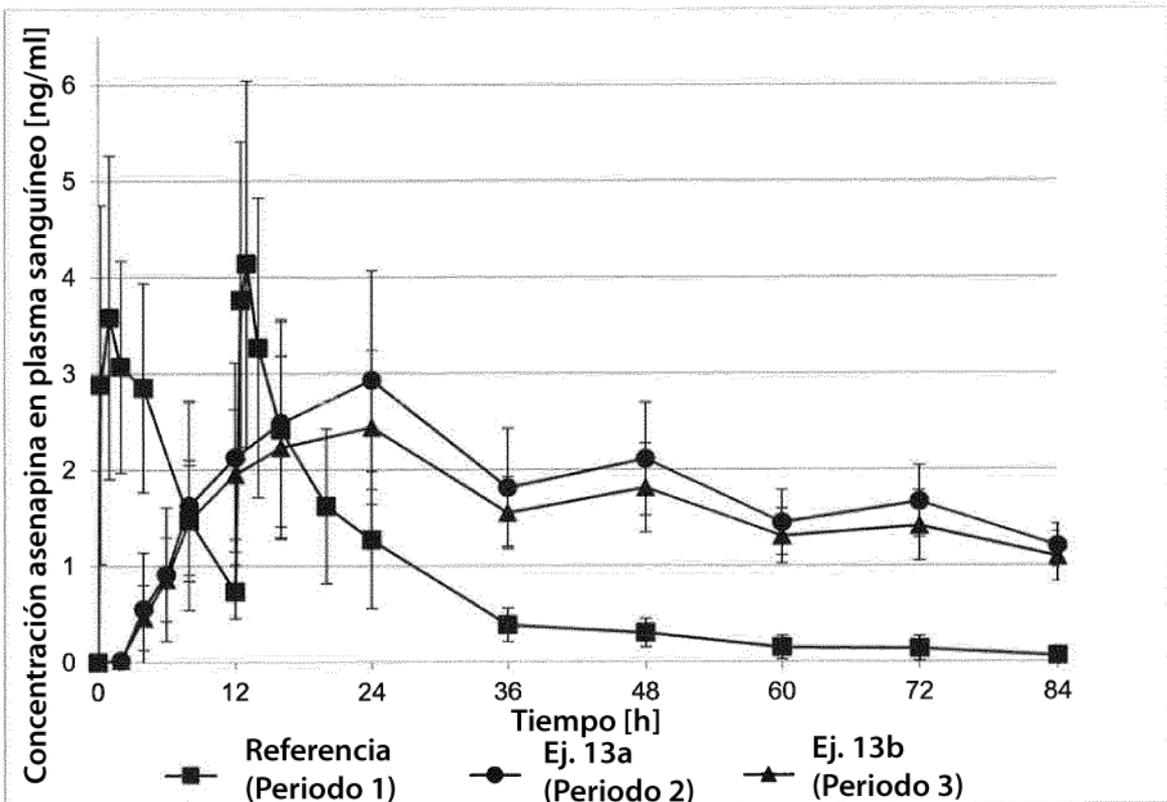


Fig. 13c

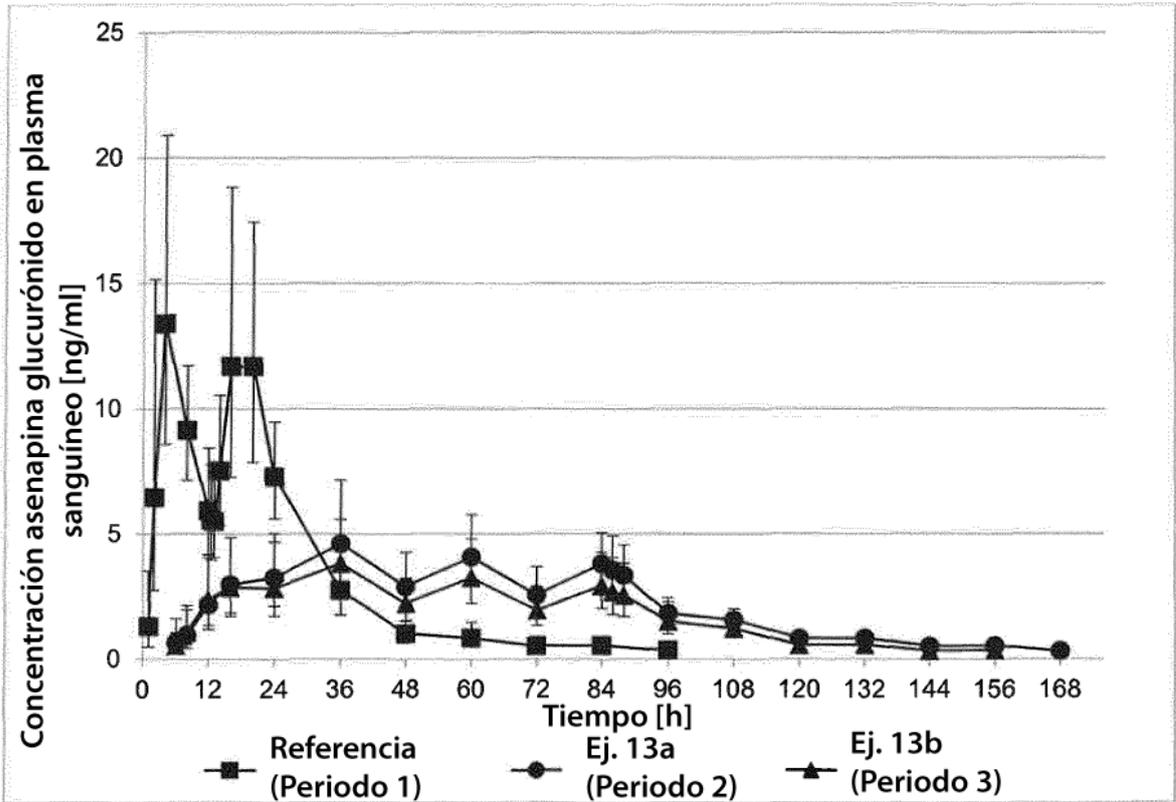


Fig. 13d

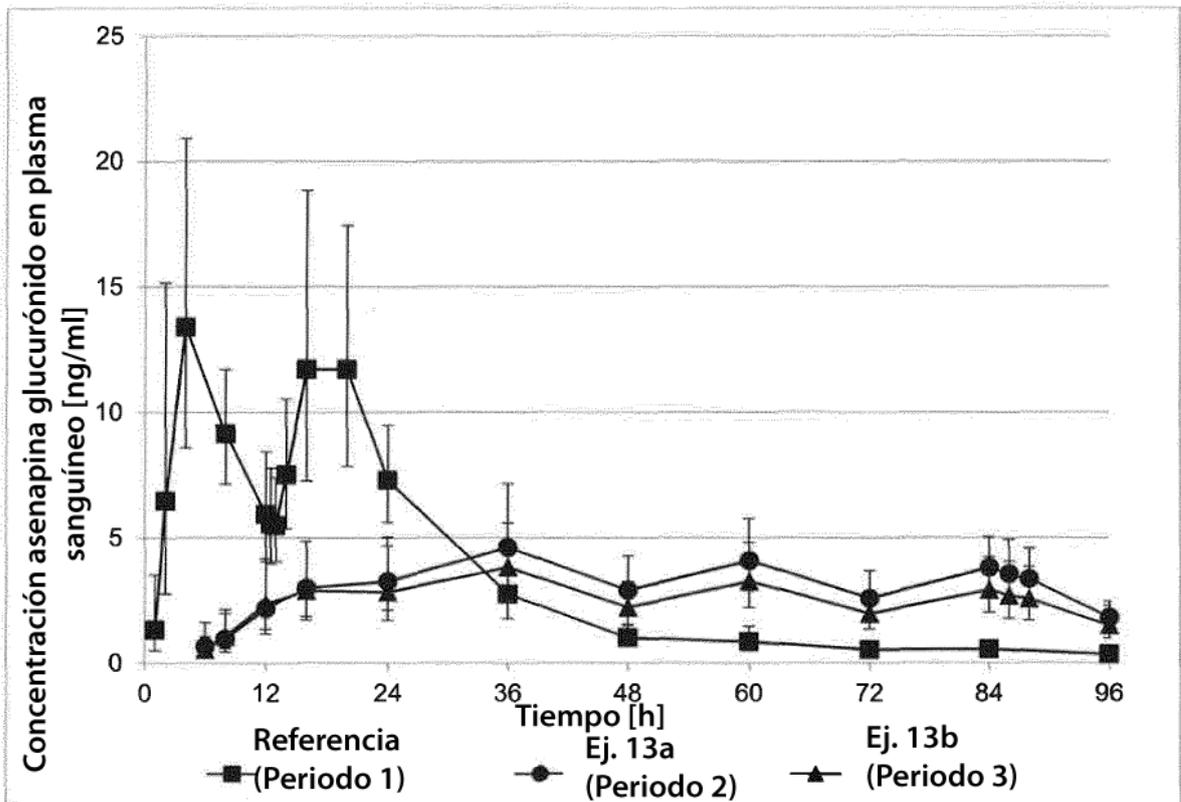


Fig. 13e

