



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑬ A1
	⑲	444.552	
	⑳	FECHA DE PRESENTACION	
		22.1.76	

PATENTE DE INVENCION

⑭ PRIORIDADES:	⑳ FECHA	㉓ PAIS
⑮ NUMERO		
547.504	6.2.75	estadounidense

⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL	㉒ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	BOLD	

⑱ TITULO DE LA INVENCION

UN SISTEMA TERAPEUTICO EN FORMA DE UN APOSITO PARA ADMINISTRACION DE ESCOPOLAMINA BASE.

㉔ SOLICITANTE (ES)

ALZA CORPORATION.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

950 Page Mill Road, PALO ALTO California 94304, Estados Unidos.

㉕ INVENTOR (ES)

JOHN URQUHART, SANTOSH KUMAR CHANDRA SERAZAN y JANE ELIZABETH SHAW de nacionalidad Norteamericana.

㉖ TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

㉗ REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 zación patentable del apósito descrito en dicha Figura 2.
Ambos apósitos son estratificados que incluyen un sopor-
te, una reserva de droga, una membrana microporosa y una
5 capa adhesiva de contacto. Sin embargo, la escopolamina
se encuentra en el apósito de esta invención en propor-
ciones específicas tanto en la capa adhesiva de contacto
como en la capa de reserva. Asimismo, la matriz de la ca-
pa de reserva del apósito de la invención es un gel.

10 Las propiedades antieméticas y antinauseativas de la
escopolamina y de los compuestos afines son conocidas. Es-
tas propiedades han sido investigadas por administración
de escopolamina y compuestos afines intramuscularmente y
oralmente¹.

15 Las sales ácidas de escopolamina y los ésteres C₄-C₁₂
de la escopolamina han sido aplicados tópicamente como an-
titranspirantes². Se ha indicado que los ésteres de esco-

20 ¹ G.D. Wood y A. Graybiel, "Theory of Antimotion Sickness
Drug Mechanisms", *Aerosp. Med.* 43: 249-52, 1972 y G.D.
Wood y A. Graybiel, "A Theory of Motion Sickness Based
on Pharmacological Reactions", *Clin. Pharm.* 11: 621-9,
1970; J.J. Brand y P. Whittingham, "Intramuscular Hyoscine
in Control of Motion Sickness", *Lancet* 2: 232-4, 1970.

25 ² F.S.K. MacMillan, H.H. Reller y F.H. Snyder, "The
Antiperspirant Action of Topically Applied Anticholi-
nergics", *J. Invest. Derm.* 43: 363-7, 1964.

1 polamina C₄-C₁₂ son antitranspirantes más eficaces que
la propia escopolamina debido a que penetran mejor. Es-
tos ésteres constituyen el objeto de la patente estado-
unidense nº 3.767.786. Fueron ensayados como antitrans-
5 pirantes aplicándolos como soluciones o cremas al ante-
brazo y la axila a una dosis de 2 mg. Se observaron res-
puestas sistémicas de importancia secundaria. Estas res-
puestas se relacionaron con las respuestas sistémicas ob-
tenidas por administración subcutánea de los ésteres y
10 se estimó que solamente del 5 al 10 % de los ésteres
aplicados dérmicamente era absorbido.

En la patente antes mencionada se sugiere el uso de
aceite mineral como vehículo de las composiciones anti-
15 transpirantes que contienen los ésteres, siempre que
también haya presente vehículo miscible con el agua en
cantidad suficiente para proporcionar un medio para la ab-
sorción por la piel. Se han indicado diversos agentes ten-
soactivos como mejoradores de la absorción de los ésteres
de escopolamina.

20 La invención proporciona un sistema terapéutico en
forma de un apósito para la administración de escopolami-
na base a través de la piel sin romper para inhibir la
emesis y las náuseas, que comprende un estratificado de
una lámina de soporte que es esencialmente impermeable a
25 la escopolamina base, una cara de la cual forma la parte

1 superior del apósito, una lámina de reserva de escopolamina base adyacente a la cara opuesta de la lámina de soporte, una lámina de membrana microporosa adyacente a la lámina de reserva de escopolamina y situada debajo de
5 ella, a través de la cual es liberada la escopolamina base desde la lámina de reserva después de que el apósito ha sido fijado a la piel, una lámina adhesiva de contacto adyacente a la lámina de membrana microporosa y situada debajo de ella, mediante la cual el apósito es fijado a
10 la piel y opcionalmente una lámina de revestimiento arrancable que es esencialmente impermeable a los componentes de la lámina adhesiva de contacto y está adaptada para ser arrancada del apósito antes de fijarlo a la piel, cuyo sistema terapéutico se caracteriza por: la lámina de reserva está constituida por alrededor de 0,2 a 3 mg de escopolamina base dispersada en una mezcla gelificada de
15 aceite mineral de alrededor de 10 a 100 cp a 25°C y poliisobuteno; la tortuosidad, la porosidad y el espesor de la lámina de membrana, el gradiente de concentración de escopolamina base a través de la membrana y el coeficiente de difusión de la escopolamina base en el aceite mineral son tales que la escopolamina base es liberada a través de la lámina de membrana a una velocidad esencialmente
20 constante del orden de 0,3 a 10 mcg/hora aproximadamente; y la lámina de contacto está constituida por alre-

1 dedor de 10 a 200mg.de escopolamina base por centímetro
 cuadrado de superficie efectiva dispensados en dicha mez-
 cla gelificada.

5 La invención también proporciona un procedimiento pa-
 ra la preparación del sistema terapéutico antes descrito,
 caracterizado por colar la lámina de reserva de escopola-
 mina base sobre la lámina de soporte; colar la lámina adhe-
 siva de contacto sobre la lámina de revestimiento arranca-
 ble; interponer la lámina de membrana microporosa entre
10 las dos coladas y estratificar las dos coladas y la lámi-
 na de membrana microporosa interpuesta formando un conjun-
 to.

15 En el sentido utilizado aquí, el término "superficie
 efectiva" significa la superficie del apósito que se pone
 en contacto con la piel y a través de la cual es adminis-
 trada la escopolamina a la piel. En el sentido utilizado
 aquí al describir la velocidad constante de administración
 y la velocidad a la cual es liberada la escopolamina de
 dicha capa de reserva, el término "esencialmente" indica
20 que la velocidad puede variar $\pm 20\%$. Esta variación puede
 ser inherente al procedimiento de manufactura o ser causa-
 da por fluctuaciones de temperatura, mala fijación del
 apósito a la piel y similares.

25 El sistema terapéutico administra la escopolamina
 transdérmicamente para inhibir eficazmente las náuseas y

1 la emesis sin desencadenar efectos secundarios parasimpa
 tolíticos intolerables. Ejerce este efecto suministrando
 escopolamina base al plasma de forma controlada, de acuer
5 do con un programa de dosificación preciso que consiste
 en una administración inicial de impulso seguida de la
 administración a un ritmo esencialmente constante hasta
 que se ha administrado la cantidad total deseada de esco-
 polamina.

10 La emesis y las náuseas pueden ser inducidas por el
 embarazo, las perturbaciones vestibulares (v.g. las causa
 das por el movimiento), tratamiento con radiación, trata-
 miento con drogas o tratamiento con anestésicos. Esta en-
 fermedad puede ser inhibida por el método de esta inven-
 ción.

15 El objeto de la administración de impulso del progra
 ma de dosificación es reducir el tiempo que tarda la con-
 centración de escopolamina en el plasma en alcanzar el
 nivel requerido para la terapia preventiva. Parcialmente
 se consigue esto "saturando" la piel con escopolamina. En
20 este aspecto, la piel actúa inicialmente como "receptor"
 más que como "conducto", combinándose la mayoría de la
 escopolamina dentro de la piel y no atravesándola hasta
 la circulación. Sin embargo, una vez que la piel está "sa-
 turada", es decir, están ocupados los centros de combina-
25 ción, permite que la escopolamina adicional pase hasta la

1 circulación. Por lo tanto, la cantidad de escopolamina
administrada en el impulso es función de la superficie
de piel que está siendo tratada. Un impulso de 10 a 200
5 mcg de escopolamina por cm^2 de piel en tratamiento permi-
tirá habitualmente alcanzar el nivel terapéutico en el
plasma dentro de unas 3 horas. Por consiguiente, se pre-
vé un margen de tiempo de seguridad adecuado si la admi-
nistración se inicia por lo menos unas 3 horas antes de
que se produzca los mareos esperados. En la mayoría de
10 los casos, el impulso será del orden de 100 a 175 mcg de
escopolamina por cm^2 de piel en tratamiento. La concentra-
ción de escopolamina en el plasma puede relacionarse con
la concentración de escopolamina libre en la orina si se
conoce la velocidad de filtración glomerular del sujeto
15 y es conveniente expresar la cantidad de escopolamina en
el plasma en función de la velocidad de excreción urina-
ria. Se ha encontrado que una velocidad de excreción uri-
naria media de alrededor de 0,3 mcg de escopolamina libre
por hora corresponde en general al nivel terapéutico en
20 plasma. Sin embargo, también se ha encontrado que esta
velocidad está sometida a una variación biológica de
 ± 5 veces. Por lo tanto, la velocidad oscila entre alrede-
dor de 0,05 y 1,5 mcg por hora, según cada individuo.

25 El objeto de la velocidad de administración esencial-
mente constante del programa de dosificación es suplemen-

1 tar, si es necesario, la administración de impulso para
dispensar escopolamina suficiente para alcanzar el nivel
terapéutico antes mencionado y mantener ese nivel duran-
te todo el tiempo que sea necesario. Se deduce que la
5 parte de administración a velocidad constante durará to-
do el tiempo en que sea necesaria la terapia. En este as-
pecto, un total (incluido el impulso) de 0,1 a 2,5 mg de
escopolamina, administrado de acuerdo con el programa de
dosificación antes descrito, proporcionará un efecto tera-
10 péutico durante 3 horas a 7 días aproximadamente. También
se deduce que el nivel de administración a velocidad cons-
tante puede variar con el peso corporal (volumen de plas-
ma) del paciente. En este aspecto, en la mayoría de los
casos la velocidad estará comprendida entre 3 y 4 mcg por
15 hora para los adultos y 1 y 2 mcg por hora para los niños.

La posición de la piel a la cual es aplicado el sis-
tema terapéutico es importante porque la histología, el
espesor y la vascularización de la piel varía de un indi-
viduo a otro así como de un punto del cuerpo a otro en un
20 individuo dado y esta variación afecta a la eficacia con
la cual puede ser suministrada la escopolamina al plasma.
Los solicitantes han encontrado que el efecto de esta va-
riación puede ser esencialmente eliminado por dos méto-
dos. El primer método consiste en aplicar el sistema a un
25 punto de la piel, a saber la zona mastoidea, donde la

1 permeación de escopolamina no varía significativamente de
un individuo a otro y, por lo tanto, la cantidad de esco-
polamina suministrada al plasma o la velocidad a la cual
se produce este suministro no es significativamente dife-
5 rente de un individuo a otro. El segundo método consiste
en eliminar el estrato córneo como elemento que afecta a
la cantidad o a la velocidad por tratamiento de la piel
en el punto de administración con un agente que aumente
la permeabilidad de la piel. Este tratamiento permite apli-
10 car el sistema a puntos del cuerpo, como brazos, piernas
o torso, distintos de la zona mastoidea. De acuerdo con
el agente particular empleado, el tratamiento puede rea-
lizarse antes de la administración de escopolamina base
desde el sistema o simultáneamente con dicha administra-
15 ción. Análogamente, la cantidad de agente necesario depen-
derá del agente particular empleado. En cualquier caso,
el agente desempeña el doble papel de aumentar la permea-
bilidad del estrato córneo a la escopolamina y disminuir
la tendencia del estrato córneo a combinarse con la esco-
20 polamina. Son ejemplos de agentes conocidos que pueden ser
utilizados la dodecilpirrolidona, dimetillauramida y dime-
tilsulfóxido. Estos tres agentes pueden ser utilizados en
aplicaciones previas al tratamiento. La pirrolidona y la
25 lauramida pueden ser aplicadas en el punto de administra-
ción en una proporción de aproximadamente 4 a 8 mg/cm² du

**POOR
QUALITY**

1

rante alrededor de 1 hora y después lavadas. Pueden ser incorporadas al sistema y administradas simultáneamente con la escopolamina y aproximadamente en la misma dosis que la escopolamina. El sulfóxido se utiliza preferiblemente sólo como tratamiento previo a dosis comprendidas entre 5 y 100 mg/cm² durante 1 hora aproximadamente y después se lava.

5

10

El dibujo es una sección transversal ampliada esquemática de la realización preferida del apósito de la invención. El dibujo describe un apósito, generalmente designado por el número 10, que cuando se aplica a la piel administra escopolamina base de acuerdo con el programa de dosificación prescrito. El apósito 10 es un estratificado de cinco capas. La capa superior 11 es un soporte esencialmente impermeable a la escopolamina base. Su cara 12 forma la superficie superior del apósito. El soporte 11 sirve como cubierta protectora, evita que se escapen los componentes volátiles del apósito y cumple una función de apoyo. Preferiblemente, la capa de soporte 11 es asimismo un estratificado de películas de polímero y lámina metálica tal como lámina de aluminio. Los polímeros que pueden ser utilizados en esta capa son el polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, poli(cloruro de vinilo) y poli(tereftalato de etileno).

15

20

25

1 Por debajo y junto a la capa 11 se encuentra una ca-
pa de reserva de escopolamina 13. La capa 13 contiene
alrededor de 1 a 6 mg de escopolamina base, cuya parte no
disuelta está descrita como gotitas 14. La escopolamina
5 base contenida en la capa 13 es dispensada al plasma du-
rante la sección de administración constante del progra-
ma de dosificación. Las gotitas 14 están dispersadas homo-
gáneamente en una mezcla gelificada de aceite mineral de
alrededor de 10 a 100 cp a 25°C y una mezcla de poli-iso-
10 buteno. El aceite constituye habitualmente del 35 al 65 %
del peso de la mezcla y el poli-isobuteno habitualmente
constituye del 35 al 65 % del peso de la mezcla, según co-
rresponda. La mezcla de poli-isobuteno está constituida
15 por un poli-isobuteno de bajo peso molecular (un peso mo-
lecular promedio de 35.000-50.000 determinado por medidas
de viscosidad) y un poli-isobuteno de alto peso molecular
(peso molecular promedio de 1.000.000-1.500.000 determina-
do por medidas de viscosidad). Las mezclas preferidas con-
20 tienen de 35 a 65 % de aceite mineral, 10 a 40 % de poli-
isobuteno de bajo peso molecular y 20 a 40 % de poli-iso-
buteno de alto peso molecular. Estas mezclas de aceite-
poli-isobuteno son excelentes adhesivos y contribuyen a
mantener unido el apósito. Si no fueran buenos adhesivos,
25 habría que utilizar otros medios, como termosoldadura, pa-
ra mantener unido el apósito.

1 El aceite mineral de la capa 13 funciona como vehí-
culo de la escopolamina base. La escopolamina base tiene
una solubilidad limitada en el aceite mineral (aproxima-
damente 2 mg/ml) y las cantidades relativas de cada uno
5 de ellos en la capa 13 son tales que el aceite mineral es
tá saturado con la base prácticamente durante toda la vi-
da útil de dispensación del apósito.

10 La siguiente lámina del apósito es una membrana mi-
croporosa 15 cuyos poros están llenos del aceite mineral
antes descrito. La membrana 15 es el elemento del apósito
que controla la velocidad a la cual es liberada la base
de la capa 13. El flujo de escopolamina a través de la mem-
brana 15 y de la superficie de la membrana 15 debe ser tal
15 que la escopolamina sea liberada de la capa de reserva 13
a la piel a una velocidad esencialmente constante compren-
dida entre 0,3 y 10 mcg/hora después de haber colocado el
apósito. El flujo sigue la ley de Ficks. Es función de la
tortuosidad, de la porosidad y del espesor de la membrana,
20 del gradiente de concentración de la escopolamina base a
través de la membrana y del coeficiente de difusión de la
escopolamina base en el aceite mineral. El gradiente de
concentración depende de las concentraciones de escopola-
mina en el aceite mineral en las caras opuestas de la mem-
brana. El coeficiente de difusión depende de la viscosidad
25 del aceite mineral y disminuye al aumentar la viscosidad.

1 Las tres propiedades de la membrana, naturalmente, son
constantes para cualquier membrana dada. Pueden utilizar-
se membranas con porosidades de 0,1 a 0,85 aproximadamen
te, tortuosidades de 1 a 10 y espesores de 10^{-3} a 10^{-2} cm.
5 La membrana puede formarse a partir de polímeros como poli-
propileno, policarbonatos, poli(cloruro de vinilo), aceta-
to de celulosa, nitrato de celulosa y poliacrilonitrilo.
Por debajo y junto a la membrana 15 se encuentra la
lámina adhesiva de contacto 16. La lámina 16 contiene de
10 10 a 200 mcg de escopolamina base por cm^2 de superficie
efectiva. La parte no disuelta de la escopolamina está des-
crita como gotitas 17. La escopolamina base en la lámina
16 es la dosis de impulso del método de la invención. La
escopolamina está dispersada en la misma mezcla de aceite
15 mineral-poli-isobuteno utilizada en la capa 13. La lámi-
na 16 es el medio por el cual el apósito es fijado a la
piel. En este aspecto, la mezcla de aceite mineral-poli-
isobuteno se adhiere menos fuertemente a la piel que a las
otras láminas del apósito; por lo tanto, el apósito suele
20 permanecer intacto cuando se arranca de la piel.
Antes de utilizarlo, el apósito incluye también un
revestimiento protector 18, arrancable, que cubre la lá-
mina 16. Inmediatamente antes de su empleo, se pela el re-
vestimiento 18 de la lámina 16 y se tira. Puede estar cons-
25 tituído por materiales impermeables a la escopolamina y

1 al aceite mineral, tales como los polímeros con los cuales puede construirse el soporte 11, con la condición de que estos materiales resulten arrancables, por ejemplo mediante un tratamiento con siliconas.

5 El apósito 10 puede ser aplicado a cualquier región mastoidea y administrará la escopolamina de acuerdo con el programa de dosificación descrito sin requerir ningún tratamiento previo o simultáneo de la región con un agente que aumente la permeabilidad de la piel. Como se ha in-
10 dicado antes, si el apósito es aplicado a un punto del cuerpo distinto de la zona mastoidea, este punto debe ser tratado con uno o más de los agentes mejoradores de la permeabilidad de la piel antes descritos. Si se desea un
15 tratamiento simultáneo, el agente puede ir incorporado al apósito 10. En ese caso, las capas 13 y 16 contendrán cantidades efectivas de estos agentes.

El tamaño del apósito no es crítico. Habitualmente se adaptará para administrar escopolamina a una superficie de la piel comprendida entre 0,5 y 4 cm². Correlativamente,
20 la superficie efectiva del apósito también será habitualmente de 0,5 a 4 cm².

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. No se dan para limitar el alcance de la invención en modo alguno. Salvo indicación en contrario, las partes se dan en
25 peso.

1

EJEMPLO 1

Una solución de 29,2 partes de poli-isobuteno de alto peso molecular (vendido bajo el nombre de Vistanex
5
MML-100, con un peso molecular promedio de 1.200.000 determinado por medidas de viscosidad), 36,5 partes de poli-isobuteno de bajo peso molecular (vendido bajo el nombre
10
de Vistanex LM-MS, con un peso molecular promedio de 35.000 determinado por medidas de viscosidad), 58,4 partes de aceite mineral (10 cp a 25°C), 15,7 partes de escopolamina base y 860,2 partes de cloroformo, es colada con disol
15
vente sobre una película de soporte de aproximadamente 65 micras de espesor de poli(tereftalato de etileno) aluminizado (vendido bajo el nombre de MEDPAR) para formar una capa
20
de reserva de escopolamina base con un espesor de 50 micras aproximadamente. De forma análoga se prepara una combinación de capa adhesiva de contacto-revestimiento arrancable por co
25
lada con disolvente sobre un filme de poli(tereftalato de

1 polietileno) con soporte de polietileno, aluminizado, siliconi-
zado, de 200 micras de espesor, de una solución de 31,8 partes
de dicho poli-isobuteno de alto peso molecular, 39,8 partes de
5 dicho poli-isobuteno de bajo peso molecular, 63.6 partes de di-
cho aceite mineral, 4,6 partes de escopolamina base y 860,2 par-
tes de cloroformo. La capa adhesiva de contacto resultante tie-
10 ne un espesor de 50 micras aproximadamente.

La combinación descrita de capa de soporte-reserva se
estratifica después sobre una cara de una membrana micropo-
rosa de polipropileno de 25 micras de espesor (vendida con
15 el nombre de Celgard 2400), saturada con dicho aceite mi-
neral y la combinación anteriormente descrita de capa adhesi-
va de contacto-revestimiento arrancable se estratifica sobre
20 la cara opuesta de la membrana. Del estratificado de cin-
co capas resultante se cortan con un troquel unos apósitos
en forma de disco circular de 1 cm². Cada apósito esta destina-
25 do a liberar un impulso inicial de 130 - 150 mcg/cm² de es-

1 copolamina seguidos de una dosificación esencialmente cons-
tante de 3-3,5 mcg/cm²/hora.

EJEMPLO 2

5 Una solución de 22,3 partes del poli-isobuteno de al-
to peso molecular descrito en el Ejemplo 1, 28,0 partes
del poli-isobuteno de bajo peso molecular descrito en el
Ejemplo 1, 44,9 partes de aceite mineral (66 cp a 25°C),
12,8 partes de escopolamina base, 8,8 partes de dimetil-
lauramida y 883,2 partes de cloroformo se cuele con disol-
10 vente sobre la película de soporte descrita en el Ejem-
plo 1 para formar una capa de reserva de escopolamina base
de aproximadamente 50 micras de espesor. Se prepara análo-
gamente una combinación de capa adhesiva de contacto-reves-
timiento arrancable mediante colada con disolvente sobre
15 la película de poli-(tereftalato de etileno) siliconizada
descrita en el Ejemplo 1 de una solución de 23,5 partes de
dicho poli-isobuteno de alto peso molecular, 29,5 partes
de dicho poli-isobuteno de bajo peso molecular, 47,6 par-
tes de aceite mineral (66 cp a 25°C), 7,8 partes de escopo-
20 lamina base, 9,0 partes de dimetillauramida y 882,6 partes
de cloroformo. La capa de contacto resultante tiene un es-
pesor de 50 micras aproximadamente.

25 La combinación antes descrita de capa de soporte-re-
serva se estratifica después sobre una cara de una membra-
na microporosa de polipropileno de 25 micras de espesor

1 (vendida bajo el nombre de Celgard 2400) saturada con dicho aceite mineral y la combinación antes descrita de capa adhesiva de contacto-revestimiento arrancable se estratifica sobre la cara opuesta de la membrana. Del estratificado de cinco capas resultante se cortan a troquel unos apósitos en forma de disco de 4 cm². Cada apósito está destinado a liberar un impulso inicial de 125 mcg/cm² de escopolamina seguido de una dosificación esencialmente constante de 2 mcg/cm²/hora.

5

10 Los apósitos del Ejemplo 2 se someten a un ensayo doble ciego como sigue. Se aplica un apósito a la piel detrás de la oreja de 17 sujetos antes de exponerlos al movimiento del mar. Análogamente se aplican unos apósitos placebo (sin escopolamina) a 18 sujetos. Todos los sujetos

15 presentan un historial previo de experimentar náuseas inducidas por el movimiento. Solamente uno de los 17 sujetos que usaron los apósitos del Ejemplo 2 se mareó hasta el punto de que fue necesario administrar una medicación antinauseativa adicional mientras se encontraba en

20 el mar. En contraste, 9 de los sujetos que usaron los apósitos placebo tuvieron que recibir medicación antinauseativa adicional mientras estaban en el mar.

25

1

REIVINDICACIONES

5

10

15

20

25

1. Un sistema terapéutico en forma de un apósito para administración de escopolamina base a través de la piel no partida para inhibir la emesis y las náuseas, que comprende un estratificado de una lámina de soporte que es esencialmente impermeable a la escopolamina base, una cara de la cual forma la parte superior del apósito, una lámina de reserva de escopolamina base adyacente a la cara opuesta de la lámina de soporte, una lámina de membrana microporosa adyacente a la lámina de reserva de escopolamina y situada debajo de ella, a través de la cual es liberada la escopolamina base desde la lámina de reserva después de haber fijado el apósito a la piel, una lámina adhesiva de contacto adyacente a la lámina de membrana microporosa y situada debajo de ella, mediante la cual el apósito es fijado a la piel y opcionalmente una lámina de revestimiento arrancable que es esencialmente impermeable a los componentes de la lámina adhesiva de contacto y está adaptada para ser arrancada del apósito antes de fijar este último a la piel, cuyo sistema terapéutico se caracteriza porque la lámina de reserva está constituida por

1 alrededor de 0,2 a 3 mg de escopolamina base dispersa en
una mezcla gelificada de aceite mineral de unos 10 a unos
100 cp a 25°C y poli-isobuteno; la tortuosidad, la poro-
sidad y el espesor de la lámina de membrana, el gradiente
5 de concentración de la escopolamina base a través de la
membrana y el coeficiente de difusión de la escopolamina
base en el aceite mineral son tales que la escopolamina
base es liberada a través de la lámina de membrana a una
velocidad esencialmente constante, comprendida aproximada-
mente entre 0,3 y 10 mcg por hora; y la lámina de contacto
10 está constituida por alrededor de 10 a 200 mcg de escopola-
mina base por cm² de superficie efectiva, dispensada en
dicha mezcla gelificada.

15 2. El sistema terapéutico de la Reivindicación 1, ca-
racterizado además porque el aceite mineral constituye
del 35 al 65 % del peso de la mezcla gelificada y el poli-
isobuteno constituye del 35 al 65 % del peso de la mezcla
gelificada.

20 3. El sistema terapéutico de la Reivindicación 2, ca-
racterizado además porque el poli-isobuteno es una mezcla
de un primer poli-isobuteno con un peso molecular promedio
de 35.000 a 50.000, determinado por medidas de viscosidad,
y un segundo poli-isobuteno con un peso molecular promedio
de 1.000.000 a 1.500.000, determinado por medidas de vis-
25 cosidad.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

Madrid, 22 enero 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.

5



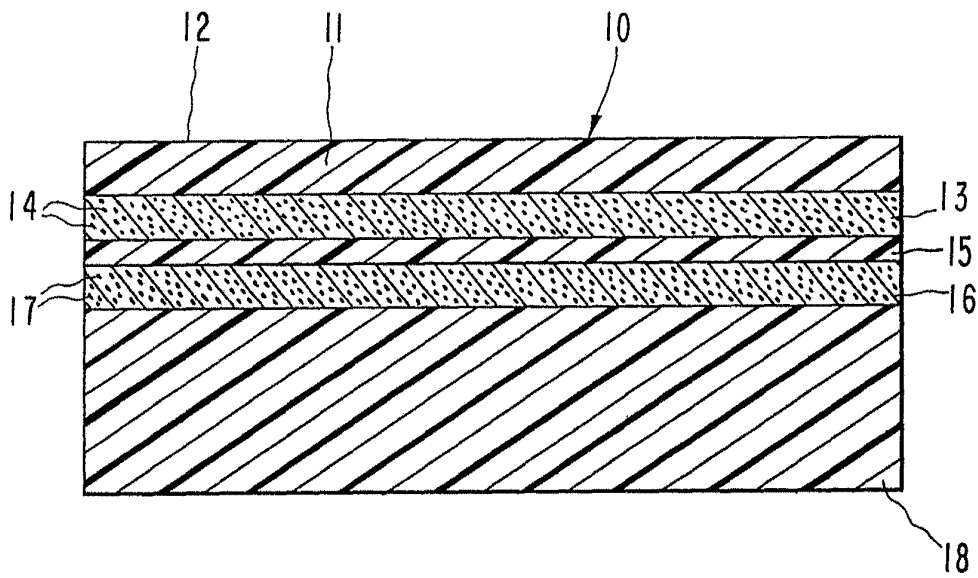
10

15

20

25





ESCALA VARIABLE
Madrid, 22 enero 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.