

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/27** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2006 E 10179085 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2292219**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración de rivastigmina**

30 Prioridad:

**01.12.2005 US 741511 P**

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

**19.07.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (50.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel , CH y**

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GARGIULO, PAUL M.;**

**LANE, ROGER MICHAEL;**

**PLATT, BEATRIX;**

**THEOBALD, FRANK y**

**WALL, BETTINA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Nuria**

**ES 2 414 455 T3**

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

**DESCRIPCION**

Sistema terapéutico transdérmico para la administración de rivastigmina

5 La presente invención se refiere a rivastigmina, en forma de base libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de prevención, tratamiento o retardo de progresión de la demencia o de la enfermedad de Alzheimer, en donde la rivastigmina se administra en un Sistema Terapéutico Transdérmico y la dosis inicial es como se define en la reivindicación 1.

**Antecedentes de la invención**

10 Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (TTS) y su fabricación son conocidos en general en el estado de la técnica. El documento EP 1 047 409 divulga un TTS que contiene rivastigmina y un antioxidante. El documento GB 2 203 040 divulga un TTS que contiene rivastigmina y un polímero hidrofílico.

Estos TTS tienen propiedades valiosas. Sin embargo, existe una necesidad de un TTS adicional que muestre propiedades mejoradas. En particular, existe una necesidad de proporcionar un TTS que mejore el cumplimiento, la adhesión, la tolerabilidad y/o la seguridad.

15 El documento DE 199 18 106 A1 divulga un TTS que comprende al menos un agente farmacéutico activo y un adhesivo sensible a la presión de poliacrilato ácido neutralizado, en donde se describe la rivastigmina como un agente farmacéutico activo adecuado.

El documento Pharmaceutical Research de Tse Francis L. S. et al., vol. 15, núm.10 (1995), páginas 1614-1620, divulga la administración transdérmica, oral e intravenosa de rivastigmina a cerdos enanos.

20 Así, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un TTS con propiedades de cumplimiento, adhesión, tolerabilidad y/o seguridad mejoradas.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un TTS que tenga una cantidad relativamente grande de principio activo y que tenga una fuerza adhesiva que asegure una aplicación segura durante la totalidad del período de aplicación.

25 Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un TTS que tenga una cantidad relativamente grande de principio activo sin que tenga una extensión inadecuadamente grande.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un TTS que muestre propiedades adhesivas mejoradas sin cambios en el perfil de liberación del principio activo.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un método de tratamiento y una(s) formulación(es) de liberación controlada que mejore(n) la eficacia y la tolerabilidad de la rivastigmina.

30 Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un método de tratamiento y una(s) formulación(es) de liberación controlada que reduzca(n) sustancialmente el tiempo y los recursos necesarios para administrar rivastigmina con beneficio terapéutico.

35 Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un método de tratamiento y una(s) formulación(es) de liberación controlada que mejore(n) sustancialmente el cumplimiento de la terapia con rivastigmina.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un método de tratamiento y una(s) formulación(es) de liberación controlada que tenga(n) una variación inter-individuo sustancialmente menor con relación a concentraciones de rivastigmina en plasma requeridas para producir un beneficio terapéutico sin efectos colaterales inaceptables.

40 Todo esto se ha conseguido mediante un TTS según se define en las reivindicaciones anexas.

**Sumario de la invención**

Las realizaciones de la presente invención se exponen en la reivindicación independiente anexa.

45 En un aspecto, la presente invención proporciona rivastigmina, en forma de base libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de prevención, tratamiento o retardo de progresión de la demencia o de la enfermedad de Alzheimer, en donde la rivastigmina se administra en un TTS y la dosis inicial es como se define en la reivindicación 1.

La Figura 1 muestra un diagrama que ilustra las diferentes fuerzas adhesivas de un TTS que tiene una capa de adhesivo adicional de silicona (TTS #2), y de un TTS que no tiene ninguna capa de adhesivo adicional de silicona (TTS #1).

La Figura 2 muestra un gráfico que ilustra las diferentes tasas de permeabilidad de rivastigmina a través de la piel humana de grosor completo, administrada por medio de un TTS que tiene una capa de adhesivo adicional de silicona (TTS #2) o de un TTS que no tiene ninguna capa de adhesivo adicional de silicona (TTS #1).

5 La Figura 3 muestra un gráfico que ilustra las diferentes tasas de permeabilidad de rivastigmina a través de una membrana de EVA, administrada por medio de un TTS que tiene una capa de adhesivo adicional de silicona (TTS #2) o de un TTS que no tiene ninguna capa de adhesivo adicional de silicona (TTS #1).

La Figura 4 muestra un gráfico que ilustra los perfiles PK en plasma tras la administración de cápsulas (arriba) o de un TTS#2 (abajo).

10 Pruebas con principios activos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer han mostrado sorprendentemente que se puede aplicar una línea de silicona adhesiva a una matriz de depósito pobremente adhesiva, incrementando con ello significativamente las propiedades adhesivas de la preparación sin afectar a las propiedades termodinámicas del TTS, es decir, sin reducir la liberación de principio activo procedente de la matriz y su permeabilidad a través de la piel.

15 Los hallazgos de las pruebas sobre aplicación transdérmica de principios activos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer llevadas a cabo por la solicitante, pueden ser por supuesto transferidos a otros grupos de principios activos. Se puede afirmar por lo tanto, en general, que para muchos principios activos, una proporción creciente de principio activo en la matriz de polímero adhesivo del TTS reduce significativamente las propiedades adhesivas del TTS si dichos principios activos son sólidos a temperatura ambiente. Normalmente, si los principios activos están en estado líquido a temperatura ambiente, se tienen que añadir grandes cantidades de los denominados "polímeros espesantes" (por ejemplo, derivados de celulosa o de poliacrilato) con el fin de obtener una procesabilidad mecánica de los polímeros, lo que da también como resultado una reducción de las propiedades adhesivas.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona un TTS que comprende una capa de soporte, una capa de depósito que contiene al menos un principio activo y un polímero, una capa adhesiva que comprende un polímero de silicona, y un adherente.

25 Un TTS conforme a la divulgación muestra propiedades adhesivas mejoradas. Además, y de manera muy sorprendente, el TTS así obtenido tiene esencialmente el mismo perfil de liberación cuando se compara con un TTS estándar.

30 La presente invención se refiere además a mejorar sustancialmente la eficacia y la tolerabilidad de la rivastigmina, mediante aplicación de un TTS comprendido en el intervalo de 2 a 50 cm<sup>2</sup>, proporcionando dicha formulación una concentración media máxima en plasma de aproximadamente 1 a 30 ng/ml entre una media de aproximadamente 2 a 16 horas después de la aplicación, y un AUC<sub>24h</sub> de aproximadamente 25 a 450 ng·h/ml después de una administración "QD" repetida (es decir, una vez al día).

35 Un TTS según se utiliza en la invención muestra de manera completamente sorprendente una tolerabilidad mejorada, particularmente en eventos gastrointestinales adversos tales como náuseas y vómitos, en relación con niveles de exposición equivalentes (AUC<sub>24h</sub>) de cápsulas Exelon®.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones usadas en la presente invención tienen el siguiente significado:

40 La expresión "sistema terapéutico transdérmico" indica cualquier dispositivo que sea capaz de liberar un principio farmacéuticamente activo a través de la piel. Esto incluye particularmente dispositivos auto-adhesivos tales como los parches.

La expresión "capa de soporte" indica la capa alejada de la piel. Esta capa es con preferencia impermeable al principio activo. Se puede usar cualquier material o combinación de materiales que sean adecuados. Por ejemplo, se puede emplear polietileno-tereftalato (PET), polietileno, polipropileno, poliuretano, etc.

45 La expresión "capa de depósito" indica una capa que contiene uno o más principios activos en relación con uno o más polímeros. En una realización preferida, la capa de depósito comprende un principio activo en forma de matriz de polímero.

La expresión "capa de adhesivo" indica la capa que se enfrenta a la piel. La capa comprende un polímero de silicona y un adherente.

50 La expresión "capa protectora separable" indica la capa alejada del parche con anterioridad a su aplicación a la piel. Esta capa es con preferencia impermeable al principio activo. Se puede utilizar cualquier material o combinación de materiales que sean adecuados. Por ejemplo, se puede usar PET siliconado, polipropileno recubierto de polímero de flúor, polietileno recubierto de polímero de flúor, etc.

El término "polímeros", cuando se usa en relación con la capa de depósito del principio activo, indica un polímero

seleccionado del grupo consistente en polidimetilsiloxanos, poliacrilatos, poliisobuteno, polibutenos y copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno o mezclas de los mismos, respectivamente combinados con resinas.

Los polímeros preferidos para su uso en el interior de la capa de depósito se eligen del grupo consistente en poliacrilatos, por ejemplo Durotak 2353 de National Starch.

- 5 El término "polímero de silicona" indica polímeros a base de polidimetilsiloxano, por ejemplo el Bio-PSA Q7-4302 aminocompatible de Dow Corning.

- 10 El término "adherente" indica una sustancia que incrementa la adhesividad/adherencia de la formulación transdérmica. Los adherentes preferidos se eligen del grupo consistente en aceites de silicona, ésteres de glicerina de ácidos de resina hidrogenada, alcohol de hidroabietilo, ésteres de resina, éster de metilo hidrogenado de colofonia de madera, éster de colofonia de madera parcialmente hidrogenado, ésteres de colofonia, etc., y combinaciones de los mismos. Según apreciarán los expertos en la materia, los TTS están hechos de varias capas que tienen características específicas. Estas capas pueden variar con respecto a la composición individual y al espesor de las capas separadas.

- 15 En una realización preferida de la presente invención, el TTS comprende una capa de adhesivo que comprende un polímero de silicona y un adherente, y los principios activos utilizados tienen una solubilidad de saturación baja en el adhesivo de silicona. La solubilidad de saturación del principio activo en el adhesivo de silicona es, por ejemplo, menor que un 15% en peso, con preferencia menor que un 10% en peso, y más preferentemente entre el 2 y el 8% en peso.

- 20 En realizaciones de la presente invención en las que el TTS comprende una capa de adhesivo que comprende un polímero de silicona y un adherente, la capa de adhesivo de silicona reduce con preferencia la permeabilidad del principio activo desde la capa de depósito a través de la piel en no más de un 40%, especialmente con preferencia en no más de un 20%, y más especialmente con preferencia en no más de un 10%.

- 25 En realizaciones de la presente invención en las que el TTS comprende una capa de adhesivo que comprende un polímero de silicona y un adherente, el peso por unidad de área de la capa de adhesivo de silicona está comprendido, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 60 g/m<sup>2</sup>, con preferencia en la gama de 10 a 30 g/m<sup>2</sup>.

La composición utilizada en la invención puede ser usada para administrar una amplia diversidad de agentes activos. Los principios activos adecuados son los identificados en lo que antecede.

- 30 En una realización preferida, el TTS comprende una capa de depósito y la capa de depósito comprende además agentes auxiliares tales como rellenos, antioxidantes, colorantes, promotores de penetración en la piel y/o conservantes. Tales agentes auxiliares son conocidos por los expertos y pueden ser seleccionados a partir de libros de texto estándar, véase en particular "Lexicon der Hilfstoffe" de Fiedler, 4ª Edición, ECV Aulendorf 1996, y "Manual de Excipientes Farmacéuticos", Wade and Weller Ed. (1994), cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia.

- 35 En una realización particularmente preferida, el TTS comprende una capa de depósito y la capa de depósito contiene un antioxidante, tal como  $\alpha$ -tocoferol, palmitato de ascorbilo o hidroxitolueno butilado (BHT).

En una realización preferida, el TTS comprende una capa de depósito y la capa de depósito contiene un promotor de penetración en la piel tal como Transcutol, glicerina, ésteres de glicerina, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, Azone, dietil-toluolamida, propilenglicol, ésteres de propilenglicol, butandiol, ésteres de isopropilo, urea, etc.

- 40 En una realización preferida, en la que el TTS comprende una capa de depósito y una capa de adhesivo, la relación de espesor entre capa de depósito : capa de adhesivo está comprendida entre 5:1 y 1:2, con preferencia entre 2:1 y 1:1.

En una realización preferida, el TTS tiene una fuerza adhesiva  $> 5\text{N}/10\text{ cm}^2$ , con preferencia  $> 10\text{ N}/10\text{ cm}^2$ . En una realización preferida, el TTS tiene una fuerza adhesiva  $< 100\text{ N}/10\text{ cm}^2$ , con preferencia  $< 50\text{ N}/10\text{ cm}^2$ . La fuerza adhesiva se determina de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo como se describe en los ejemplos.

- 45 En una realización preferida, el TTS tiene una gama de tamaños de 2 a 50 cm<sup>2</sup>, siendo particularmente preferida la de 5 a 20 cm<sup>2</sup>.

- 50 En una realización preferida, el TTS proporciona una concentración de rivastigmina media máxima en plasma de 1 a 30 ng/ml a partir de una media de 2 a 16 horas tras la aplicación con un AUC<sub>24h</sub> de 25 a 450 ng-h/ml; de manera particularmente preferida, el TTS proporciona una concentración de rivastigmina media máxima en plasma de 2,5 a 20 ng/ml a partir de una media de 4 a 12 horas tras la aplicación con un AUC<sub>24h</sub> de 45 a 340 ng-h/ml.

En una realización adicional, en la que el TTS comprende una capa de adhesivo que comprende un polímero de silicona y un adherente, y una capa de depósito que comprende un principio activo en forma de matriz de polímero, no solo la matriz de polímero contiene el (los) principio (s) activo(s) sino también la capa de adhesivo de silicona.

En un aspecto adicional, la invención proporciona rivastigmina en forma de base libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención, tratamiento o retardo de progresión de la demencia, en la que la rivastigmina es administrada en un TTS y la dosis inicial es como se define en la reivindicación 1.

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona rivastigmina para su uso en un método para la prevención, tratamiento o retardo de progresión de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, en donde la rivastigmina es administrada en un TTS y la dosis inicial es como se define en la reivindicación 1.

En un aspecto adicional, la invención proporciona rivastigmina para su uso en un método para la prevención, tratamiento o retardo de progresión de la enfermedad de Alzheimer en donde la rivastigmina es administrada en un TTS y la dosis inicial es como se define en la reivindicación 1.

10 La fabricación de un TTS conforme a la invención puede ser llevada a cabo con cualquier método conocido por los expertos en la materia.

De manera adecuada, un método para la fabricación del TTS utilizado en la presente invención, comprende las etapas de:

- a) fabricación del principio activo en solución de adhesivo
- 15 b) recubrimiento del principio activo con solución de adhesivo
- c) secado del principio activo en solución de adhesivo
- d) fabricación de la solución de adhesivo de silicona
- e) recubrimiento de la solución de adhesivo de silicona
- f) laminación de la capa de adhesivo de silicona en el fármaco en capa de adhesivo
- 20 g) perforación y embolsado

25 Se ha publicado poco, con detalle, sobre las propiedades biofarmacéuticas de la rivastigmina en humanos. Ésta es absorbida de manera rápida y completa. Hemos encontrado que la misma es metabolizada principalmente mediante hidrólisis por esterases, por ejemplo por colinesterasa de acetilo y butirilo, y tiene una vida media en plasma de 1 hora. La misma es sometida a metabolismo pre-sistémico y sistémico. Hemos encontrado que un TTS que contenga rivastigmina puede ser producido con propiedades ventajosas, por ejemplo con mejor tolerabilidad.

Un experto en la materia está familiarizado con cómo producir un TTS que tenga los perfiles en plasma definidos en lo que antecede. Un experto en la materia podrá apreciar que tales perfiles en plasma pueden ser obtenidos variando, por ejemplo,

- 30 • la composición del primer y/o segundo componentes, por ejemplo la naturaleza y la cantidad de excipientes y/o de agente(s) activo(s)
- el tipo de capa de adhesivo
- la dimensión del parche

Un TTS puede ser formulado teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- el tiempo hasta la liberación del agente activo (tiempo de demora o tiempo de retardo)
- 35 • la tasa de liberación del agente activo (rápida o lenta)
- la duración de la liberación del agente activo (larga o corta)
- la reducción del metabolismo de primer paso
- la mejora del cumplimiento de los pacientes
- la reducción de intervalos de aplicación

40 Tales aspectos pueden ser observados en pruebas de disolución estándar *in vitro*, por ejemplo en agua o si se desea en fluidos corporales, por ejemplo en jugos gástricos artificiales.

Se ha publicado poco sobre formulaciones fiables de liberación controlada en el tiempo, que permitan una liberación en un tiempo predeterminado de dosis sencillas o repetidas de agentes activos. Existe una necesidad de formulaciones de este tipo que sean comercialmente aceptables.

Tras una prueba extensiva, hemos encontrado que es posible producir un TTS capaz de liberar en un tiempo específico, es decir, con un retardo de tiempo o tiempo de demora, un agente farmacéutico activo o una mezcla de agente activo, por ejemplo de manera sustancialmente independiente de la concentración y del tipo de iones presentes en el entorno gastrointestinal, por ejemplo iones de hidrógeno e iones hidroxilo, es decir, con independencia del pH, de los iones fosfato, y también con independencia de las enzimas, presentes en el fluido corporal circundante.

Las cantidades exactas de dosis de agente activo y de TTS que han de ser administradas, dependen de un número de factores, como por ejemplo, de la condición que va a ser tratada, de la duración deseada del tratamiento y de la tasa de liberación de agente activo.

Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerida y la tasa de liberación del mismo pueden ser determinadas en base a técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinando cuánto permanece en el plasma sanguíneo, a un nivel aceptable para un efecto terapéutico, una concentración particular de agente activo.

El TTS usado en la invención permite, por ejemplo, la fabricación de formas farmacéuticas una vez al día para pacientes que tengan que tomar más de una dosis de agente activo por día, por ejemplo a horas específicas, de modo que su tratamiento se simplifica. Con tales composiciones, se puede mejorar la tolerabilidad de la rivastigmina, y esto puede permitir una dosis inicial más alta y un número reducido de fases de ajuste de dosis.

Se puede observar una tolerabilidad incrementada de la rivastigmina proporcionada por las composiciones en pruebas estándar con animales y en ensayos clínicos.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención:

## 20 Ejemplo

### I. Producción de TTS

Las pruebas ejemplificativas que siguen fueron realizadas usando el inhibidor de colinesterasa rivastigmina presente en forma de su base libre. Para las pruebas, se produjeron los dos TTSs siguientes:

TTS #1: Se produjeron porciones de substrato con un peso por área unitaria de 60 g/m<sup>2</sup> que tenían la siguiente composición:

rivastigmina (base libre)	30,0% en peso
Durotak® 387-2353 (adhesivo de poliacrilato)	49,9% en peso
Plastoid® B (copolímero de acrilato)	20,0% en peso
Vitamina E	0,1% en peso

TTS #2: Se produjeron porciones de substrato en forma de bicapa, correspondiendo una capa de dicha bicapa a un TTS #1. Dicha capa está dotada de una capa de adhesivo de silicona que tiene un peso por área unitaria de 30 g/m<sup>2</sup> de acuerdo con la siguiente composición:

Bio-PSA® Q7-4302 (adhesivo de silicona)	98,9% en peso
Aceite de silicona	1,0% en peso
Vitamina E	0,1% en peso

La solubilidad de saturación de rivastigmina en forma de su base libre en el adhesivo de silicona es de aproximadamente un 5% en peso.

### II. Determinación de la fuerza adhesiva

La fuerza adhesiva de ambos TTSs fue determinada mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, tomando en consideración los siguientes detalles:

- Tamaño de las porciones de substrato: 10 cm<sup>2</sup>
- Placa de prueba: acero
- Ángulo de desprendimiento: 90°
- Velocidad de desprendimiento: 300 mm/min

Para ambos TTSs se obtuvieron las fuerzas que se muestran en la Figura 1. El diagrama de la Figura 1 muestra

claramente que el recubrimiento de la matriz de adhesivo de acrilato con una capa de adhesivo de silicona incrementa significativamente su fuerza adhesiva.

5 La rivastigmina, en forma de su base libre, es líquida a temperatura ambiente. Fue necesario añadir un "polímero espesante" (Plastoid® B) cuando se incorporó el 30% en peso de principio activo. Se obtuvo con ello un sustrato con una fuerza adhesiva baja. Cuando se utiliza una capa adicional de adhesivo de silicona, la fuerza adhesiva es aproximadamente cinco veces la de un TTS comparable sin capa adicional de adhesivo de silicona.

III. Propiedades de permeabilidad

10 Con el fin de determinar si la aplicación de una capa adicional de adhesivo de silicona afecta a la liberación de principio activo, se comprobó la permeabilidad de rivastigmina a través de membranas de piel humana de espesor completo y de EVA para ambos TTSs. Para dichas pruebas de permeabilidad se aplicaron las condiciones siguientes:

15 La membrana de piel humana de espesor completo y la de EVA, fueron introducidas en una célula de difusión de Franz modificada. El área superficial de difusión fue de 1,51 cm<sup>2</sup>. Se utilizó solución tampón de fosfato (pH 5,5) con un 0,1% de azida sódica como medio aceptor. El medio aceptor tenía un volumen de 9 ml. La temperatura de prueba fue ajustada a 32 °C por medio de un baño de agua, correspondiendo así a la temperatura superficial de piel humana *in vivo*.

El medio aceptor completo fue sustituido por solución aceptora fresca después de 8, 24, 32, 48, 56 y 72 horas, con el fin de asegurar condiciones de piel perfectas durante el periodo de prueba completo.

El contenido de rivastigmina en el medio aceptor fue determinado mediante HPLC.

20 Los resultados de las pruebas de permeabilidad han sido mostrados gráficamente en las Figuras 2 y 3.

Dichos resultados ilustran que prácticamente no se observaron diferencias con relación a las tasas de permeabilidad de la rivastigmina presente en forma de su base libre a través de la piel humana entre los dos TTSs (Figura 2). Las ligeras diferencias es probable que sean debidas al uso de un material biológico como la piel y podrían ser explicadas por variaciones locales de la piel como por ejemplo microlesiones o folículos de pelo.

25 Con el fin de eliminar las variaciones provocadas por el uso de material biológico, se repitieron las pruebas de permeabilidad utilizando una membrana artificial (membrana de EVA). Los resultados mostrados en la Figura 3 confirman los hallazgos obtenidos con piel humana de espesor completo, en particular que ambos TTSs no difieren con relación a sus propiedades de permeabilidad.

30 Sorprendentemente, la aplicación de la capa adicional de adhesivo de silicona o no tiene ninguna influencia sobre la permeabilidad de principio activo a través de la piel.

De acuerdo con la presente divulgación, se pueden producir por lo tanto TTSs que tienen una fuerza adhesiva significativamente más alta mientras que mantienen su tamaño original.

IV. Propiedades farmacocinéticas

35 Se realizó un estudio de etiqueta abierta, de grupo paralelo, de cuatro periodos, de proporcionalidad de dosis ascendente, evaluando TTS#2 de 5 cm<sup>2</sup>, 10 cm<sup>2</sup>, 15 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup> y 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg de cápsulas Exelon® BID en estado estable en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

40 Los pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron aleatorizados con tratamiento TTS#2 o bien con cápsula. Los criterios de inclusión fueron: pacientes macho o hembra (sin potencial de procrear), 50-85 años de edad, que cumplieran los criterios (DSM-IV) en cuanto a demencia del tipo de Alzheimer. Los pacientes deberían haber sido diagnosticados con AD probable conforme a criterios NINCDS – ADRDA, con una puntuación MMSE de 10-26 (ambos inclusive), y sin ningunas otras condiciones médicas que pudieran tener impacto sobre los resultados del estudio.

En base a la experiencia previa en ensayos clínicos, se implementaron fases de ajuste de 14 días para este estudio.

45 En el momento de este análisis, el número de pacientes que se indica a continuación completaron cada uno de los cuatro periodos, y fueron incluidos en evaluación farmacocinética:

Cápsula	TTS#2
19 pacientes en la dosis bid de 1,5 mg	18 pacientes en la dosis de 5 cm <sup>2</sup>

18 pacientes en la dosis bid de 3,0 mg	18 pacientes en la dosis de 10 cm <sup>2</sup>
13 pacientes en la dosis bid de 4,5 mg	16 pacientes en la dosis de 15 cm <sup>2</sup>
12 pacientes en la dosis bid de 6,0 mg	11 pacientes en la dosis de 20 cm <sup>2</sup>

5 La farmacocinética de la rivastigmina fue investigada tras ambos tratamientos el último día de cada período de ajuste, salvo en dosis más altas que se investigó el tercer día de ajuste (con el fin de no perder muestras de plasma en caso de pronto abandonos motivados por una tolerabilidad más pobre). Las muestras de plasma fueron analizadas respecto a la rivastigmina utilizando LC-MS/MS con un límite de cuantificación más bajo (LLOQ) de 0,2 ng/ml. Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales estándar fueron extraídos de los perfiles individuales de tiempo de concentración de plasma utilizando WinNonlin Pro.

10 Los parámetros farmacocinéticos de la rivastigmina han sido resumidos en la Tabla 1 (tratamiento con cápsulas) y en la Tabla 2 (tratamiento con TTS#2). Los perfiles de tiempo medio de concentración en plasma ( $\pm$  SD) han sido representados en la Figura 4.

Durante la aplicación de TTS#2, se alcanzó una concentración máxima de rivastigmina a un  $t_{m\acute{a}x}$  medio de 8,0 h para todos los tamaños de TTS. La exposición incrementó también el exceso de proporcionalidad con dosis crecientes según se muestra en la Tabla 3, pero en menor medida que con la cápsula, en particular para  $AUC_{24h}$ .

15 La variabilidad inter-sujeto según fue evaluada por medio de los coeficientes de variación (CVs) para los parámetros de exposición de rivastigmina ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{24h}$ ) fue en general más baja después de la administración del parche (CVs de 33-48%) en comparación con la administración oral (CVs de 39-68%).

#### V. Propiedades farmacológicas

El TTS#2 muestra propiedades farmacológicas mejoradas cuando se compara con una formulación de cápsula según se muestra mediante prueba animal y mediante ensayos clínicos.

20

Tabla 1. Estadística descriptiva de parámetros farmacocinéticos de rivastigmina a continuación de la administración de cápsula

EN713	Dosis de la mañana					Dosis de la tarde					Dosis diaria AUC <sub>0-24h</sub> (mg·h/ml)
	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/ml)	AUC <sub>última</sub> (ng·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/ml)	AUC <sub>última</sub> (ng·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	
1.5 mg bid (3 mg por día)	3,71 ± 2,54		7,01 ± 4,28	6,68 ± 4,27	1,27 ± 0,25	2,37 ± 1,47		5,27 ± 3,31	4,94 ± 3,27	1,37 ± 7,41	12,3 ± 7,41
Media ± SD	68		61	64	20	62		63	66	29	60
CV%	2,76		5,44	5,11	1,34	1,61		4,67	4,47	1,43	9,61
Min	1,17	1,0	1,99	1,84	0,75	0,901	0,5	1,64	1,44	0,55	3,63
Máx	10,8	3,0	18,7	18,4	1,69	5,86	4,0	13,1	12,8	2,00	31,8
N	19	19	19	19	18	19	19	19	19	18	19
3 mg bid (6 mg por día)	9,82 ± 4,99		29,3 ± 16,4	29,0 ± 16,5	1,55 ± 0,27	7,57 ± 3,90		23,4 ± 13,1	23,2 ± 13,1	1,74 ± 0,34	52,7 ± 29,2
Media ± SD	51		58	57	17	52		56	57	20	55
CV%	10,5	1,0	28,1	27,7	1,82	6,59	1,0	22,1	21,7	1,72	51,8
Min	2,68	0,5	8,22	8,01	0,99	2,48	0,5	8,69	6,32	1,18	17,3
Máx	21,3	3,0	65,0	65,0	1,93	16,5	4,0	50,3	50,3	2,31	114
N	18	18	18	18	17	18	18	18	18	18	18
4,5 mg bid (9 mg por día)	15,7 ± 6,68		50,6 ± 25,0	50,4 ± 25,1	1,73 ± 0,26	10,6 ± 4,12		39,8 ± 20,4	39,7 ± 20,5	2,05 ± 0,46	90,4 ± 45,1
Media ± SD	43		49	50	15	39		51	52	22	50
CV%	15,6	1,0	46,5	46,5	1,68	10,9	1,5	38,2	38,2	2,02	84,7
Min	5,44	0,5	24,2	23,8	1,30	4,55	0,75	15,0	14,7	1,52	41,2
Máx	25,5	2,0	119	119	2,27	19,8	8,0	93,8	93,8	3,14	213
N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
6 mg bid (12 mg por día)	30,2 ± 14,8		82,1 ± 31,1	82,1 ± 35,2	1,75 ± 0,24	19,3 ± 8,29		68,3 ± 28,2	70,0 ± 28,6	1,93 ± 0,27	150 ± 58,8
Media ± SD	49		38	38	14	48		41	41	14	39
CV%	26,7	0,88	72,1	72,1	1,70	18,8	1,0	60,5	62,6	1,96	120
Min	12,5	0,50	35,7	35,7	1,43	8,65	0,75	30,7	30,7	1,49	66,4
Máx	66,0	2,0	131	131	2,24	36,9	3,0	112	114	2,43	242
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12

Tabla 2. Estadística descriptiva de parámetros farmacocinéticos de rivastigmina a continuación de aplicación de TTS#2

ENA 713	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/ml)	AUC <sub>última</sub> (ng·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>5 cm<sup>2</sup> (dosis cargada de 9 mg)</b>					
Media ± SD	2,66 ± 1,15		45,6 ± 16,6	45,6 ± 16,6	na
CV%	43		36	36	na
Mediana	2,66	8,0	48,3	48,3	na
Mín	1,19	0,5	19,7	19,7	na
Máx	4,63	12,0	74,9	74,9	na
N	18	18	18	18	na
<b>10 cm<sup>2</sup> (dosis cargada de 18 mg)</b>					
Media ± SD	7,57 ± 2,74		123 ± 41,0	123 ± 41,0	na
CV%	36		33	33	na
Mediana	7,75	8,0	121	121	na
Mín	2,76	3,0	58,5	58,5	na
Máx	12,0	16,0	199	199	na
N	18	18	18	18	na
<b>15 cm<sup>2</sup> (dosis cargada de 27 mg)</b>					
Media ± SD	13,8 ± 6,58		226 ± 85,5	226 ± 85,5	na
CV%	48		38	38	na
Mediana	15,6	8,0	243	243	na
Mín	4,32	3,0	93,6	93,6	na
Máx	25,7	16,0	346	346	na
N	16	16	16	16	na
<b>20 cm<sup>2</sup> (dosis cargada de 36 mg)</b>					
Media ± SD	19,0 ± 8,04		339 ± 138	397 ± 154	3,40 ± 0,67
CV%	42		41	39	20
Mediana	17,1	8,0	323	368	3,24
Mín	7,55	0,0	140	180	2,60
Máx	33,7	12,0	529	598	4,62
N	11	11	11	11	11

na = no disponible

Tabla 3. Cantidad de incremento de exposición de rivastigmina con el incremento de la dosis

rivastigmina		Cápsula		TTS#2	
Dosis	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>24h</sub>	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>24h</sub>	
x 2	x 2,6	x 4,3	x 2,8	x 2,7	
x 3	x 3,8	x 7,3	x 5,2	x 5,0	
x 4	x 7,3	x 12,2	x 7,1	x 7,4	

**REIVINDICACIONES**

5 1.- Rivastigmina para su uso en un método para la prevención, tratamiento o retardo de la progresión de demencia o enfermedad de Alzheimer, en donde la rivastigmina se administra en un TTS y la dosis inicial es la de un TTS bicapa de 5 cm<sup>2</sup> con una dosis cargada de 9 mg de rivastigmina, en donde una capa:

tiene un peso por unidad de área de 60 g/m<sup>2</sup> y la siguiente composición:

- base libre de rivastigmina 30,0% en peso
- Durotak® 387-2353 (adhesivo de poliacrilato) 49,9% en peso
- Plastoid® B (copolímero de acrilato) 20,0% en peso
- 10 - Vitamina E 0,1% en peso

y en donde dicha capa está provista de una capa de adhesivo de silicona que tiene un peso por unidad de área de 30 g/m<sup>2</sup> de acuerdo con la siguiente composición:

- Bio-PSA® Q7-4302 (adhesivo de silicona) 98,9% en peso
- Aceite de silicona 1,0% en peso
- 15 - Vitamina E 0,1% en peso

Fig 1:

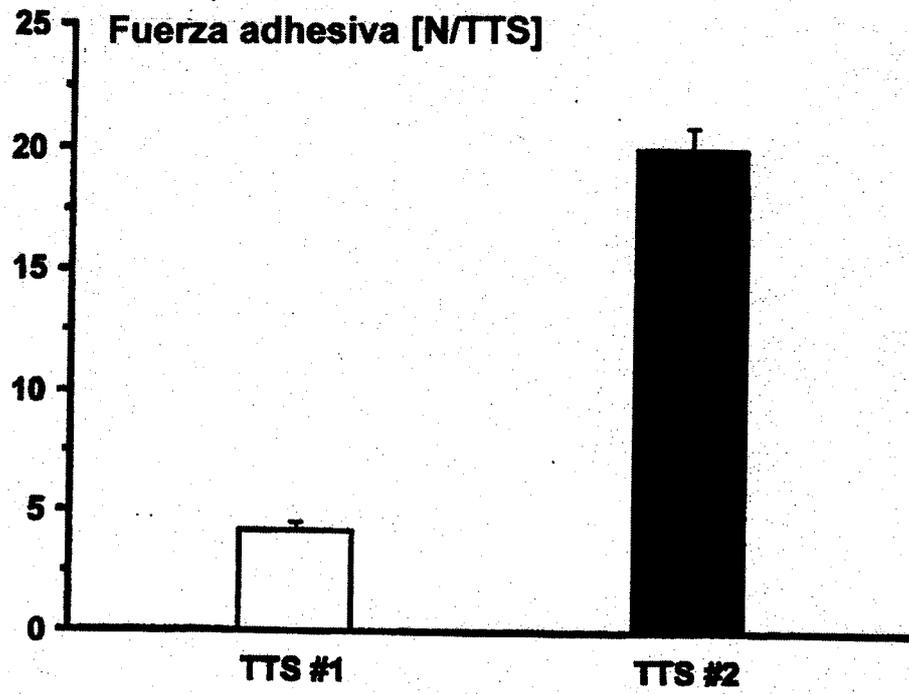


Fig 2:

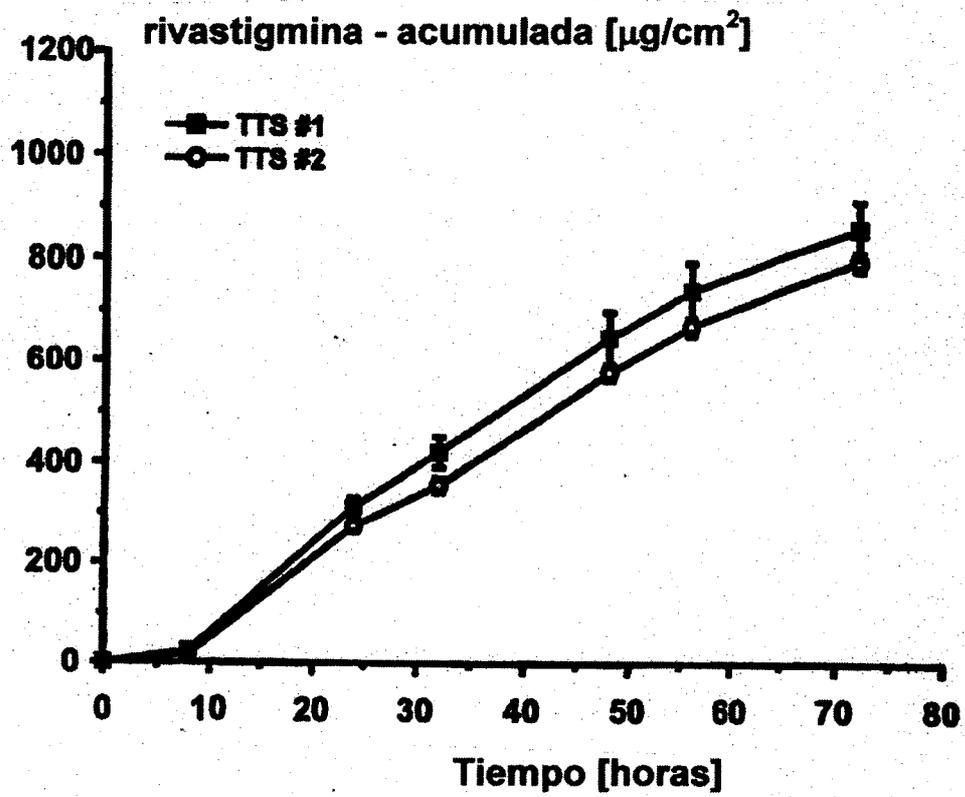


Fig 3:

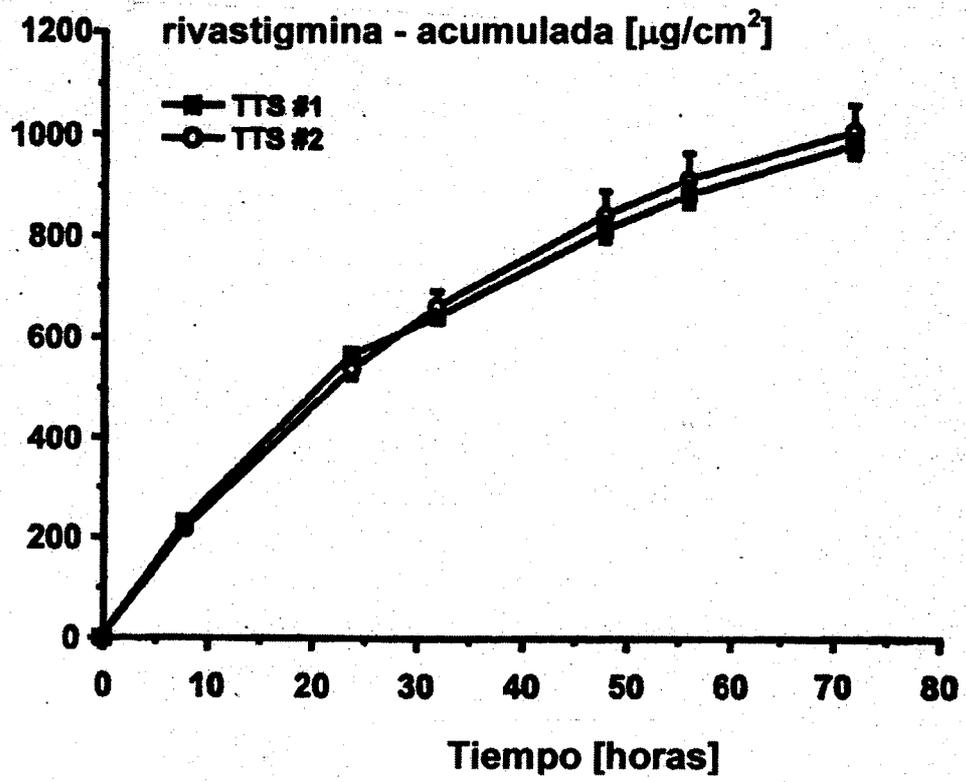
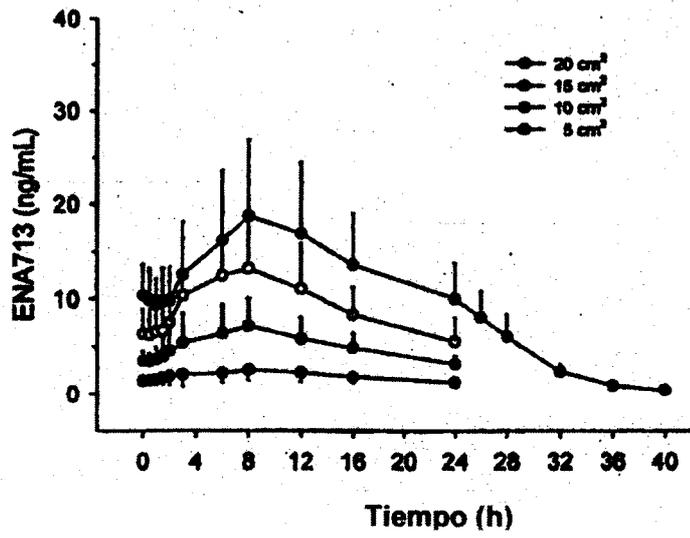
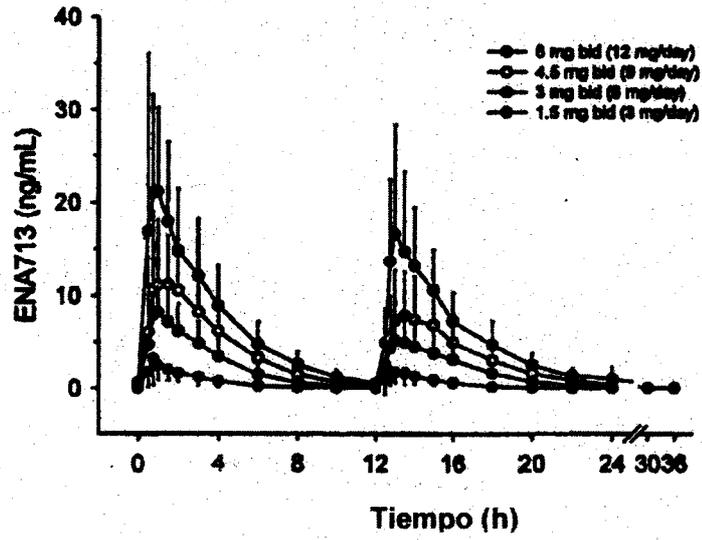


Fig 4:



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION**

La lista de referencias citada por el solicitante es solo para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente europea. Aunque se haya tenido mucho cuidado en compilar las referencias, errores u omisiones no pueden ser excluidos y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5

**Documentos citados en la descripción**

- EP 1047409 A [0002]
- DE 19918106 A1 [0004]
- GB 2203040 A [0002]

10 **Documentación que no es patente citada en la descripción**

- TSE FRANCIS Investigación farmacéutica, 1998, vol. 15 (10), 1814-1620 [0005]
- Manual sobre excipientes farmacéuticos, 1994 [0036]
- FIEDLER'S. Vademecum de los excipientes, 1994 [0036]