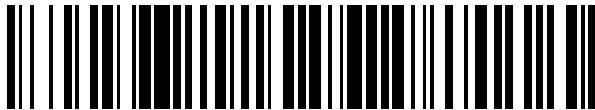


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 449 215**

(21) Número de solicitud: 201200896

(51) Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación:

17.09.2012

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

18.03.2014

(71) Solicitantes:

GALENICUM HEALTH S.L. (100.0%)
Avenida Diagonal, 123 Planta 11
08005 Barcelona ES

(72) Inventor/es:

DOMINGO GONZÁLEZ, Joaquim

(54) Título: **Solución oral de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-metilcarbamato**

(57) Resumen:

Solución oral de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-metilcarbamato.

La presente invención se refiere a una solución oral que comprende (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-metilcarbamato, a un proceso para su preparación, y al uso de dicha solución oral para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en la enfermedad de Alzheimer o para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

DESCRIPCIÓN

SOLUCIÓN ORAL DE (S)-3-[1-(DIMETILAMINO)ETIL]FENIL N-ETIL-N-METILCARBAMATO

La presente invención pertenece al campo de la farmacología y se refiere a una
5 solución oral que comprende (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato, a un proceso para su preparación, así como a su uso para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en la enfermedad de Alzheimer o para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson
10 idiopática.

ESTADO DE LA TÉCNICA

El (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato se describió por
15 primera vez en GB2203040 como parte de compuestos fenil carbamatos con actividad anticolinesterasa. El (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato es un inhibidor no competitivo de la acetilcolinesterasa que presenta inhibición de las acetilcolinesterasas y butirilcolinesterasas tanto del sistema nervioso central como del periférico en el ser humano. La inhibición de
20 la acetilcolinesterasa conlleva un aumento en la disponibilidad de la acetilcolina en las neuronas colinérgicas del cerebro, lo que supone una mejora de los déficits cognitivos asociados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

El (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato se administra por vía
25 oral en forma de tabletas o de solución oral, o por vía transdérmica mediante parches. En EP1047409 se describe que tras ensayos exhaustivos, se ha encontrado que el (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato es susceptible a la degradación, particularmente en presencia de oxígeno, y se describen composiciones farmacéuticas con (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-

etil-N-metilcarbamato como ingrediente activo que además comprenden un antioxidante, como por ejemplo el alfa tocoferol o vitamina E.

En las últimas décadas se está valorando crecientemente la importancia de los excipientes en los efectos adversos de muchos fármacos. Los excipientes pueden parecer a menudo sustancias inertes que se asume que son inactivas, cuando realmente estas sustancias pueden conllevar riesgos. Es deseable, por tanto, encontrar composiciones farmacéuticas que lleven el menor número de excipientes posible, de cara a minimizar los posibles efectos adversos en el paciente, pero que a su vez sean estables durante periodos prolongados de tiempo (E. Napke, Can Med Assoc J. 1994 September 1; 151(5): 529–533).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato que es estable a la oxidación con la menor cantidad de excipientes posibles. El inventor de la presente invención ha encontrado que, sorprendentemente, y al contrario de lo que indicaba el estado de la técnica, es posible la obtención de composiciones de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato con una mínima cantidad de excipientes. En concreto, el presente inventor ha demostrado que una solución oral de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato que lleva como excipientes principalmente benzoato sódico y, opcionalmente, un colorante, es estable a la oxidación.

25

Por tanto, aunque la presenta composición presenta menos excipientes que las composiciones descritas hasta la fecha, la presente composición es estable a la oxidación en periodos prolongados de tiempo. Este hecho supone una gran ventaja, ya que cuantos menos excipientes contiene un medicamento, menores

efectos adversos derivados de intolerancias o alergias se asocian al mismo, por lo que la presente invención es adecuada para un mayor grupo de pacientes. Otra ventaja de las composiciones de la presente invención, es que al tener pocos excipientes son muy sencillas de fabricar.

5

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que consiste esencialmente en:

- 10 i) (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) benzoato sódico;
- iii) y agua;

donde la composición farmacéutica no comprende ningún excipiente 15 farmacéuticamente aceptable adicional que actúe como antioxidante.

El benzoato sódico, también conocido como E211, es un conservante con actividad tanto bacteriostática como fungistática.

20 En la presente memoria, el término “antioxidante” se refiere a una sustancia útil como excipiente farmacéuticamente aceptable que es capaz de impedir la degradación por oxidación de un principio activo, en particular del (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato. Ejemplos de antioxidantes son el tocoferol, ésteres de tocoferol como por ejemplo el acetato de tocoferol, el 25 palmitato ascorbilo, el ácido ascórbico, el butilhidroxitolueno, el butilhidroxianisol o el galato de propilo.

El agua de la solución oral de la presente invención es agua purificada, farmacéuticamente aceptable según la farmacopea europea (Farmacopea

europea 7.0 01/2009:0008). La cantidad de agua de la solución oral es la necesaria para ajustar el volumen final.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición

5 consiste en:

- i) entre 0,5 y 5 % peso/volumen (p/v) de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato;
- ii) entre 0,2 y 4 % p/v de benzoato sódico;

10 iii) y agua;

o consiste en:

- i) entre 0,5 y 5 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato;
- ii) entre 0,2 y 4 % p/v de benzoato sódico;
- iii) entre 0,001 y 0,02 % p/v de un colorante;
- iv) y agua.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición

20 consiste en:

- i) entre 1 y 3 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato;
 - ii) entre 0,5 y 2 % p/v de benzoato sódico;
- 25 iii) opcionalmente, entre 0,004 y 0,01 % p/v de un colorante;
- iv) y agua.

En una realización más preferida del primer aspecto de la invención, la composición consiste en:

- i) alrededor de un 2 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- 5 ii) alrededor de 1 % p/v de benzoato sódico;
- iii) opcionalmente, alrededor de 0,008 % p/v de un colorante;
- iv) y agua.

El (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato es también conocido como rivastigmina, y puede estar en forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida del primer aspecto de la invención, el (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato está en forma de sal de hidrógeno tartrato.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición farmacéutica consiste en:

- i) 2 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) 1 % p/v benzoato sódico;
- 20 iii) 0,008% p/v de un colorante;
- iv) y agua.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición farmacéutica consiste en:

- 25 i) (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) benzoato sódico;
- iii) y agua;

o consiste en:

- i) (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- 5 ii) benzoato sódico;
- iii) un colorante;
- iv) y agua;

donde la composición farmacéutica no comprende ningún excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que actúe como antioxidante.

10

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición además comprende un colorante. Preferiblemente, dicho colorante es amarillo de quinoleína.

15

Se conocen numerosos colorantes que pueden ser empleados en composiciones farmacéuticas. El amarillo de quinoleína, también conocido según el código alimentario de la Unión Europea como E-104, es un es un colorante sintético no azoico de color amarillo intenso.

20

Las composiciones de la presente invención son transparentes y no tienen mal sabor, lo que supone una ventaja a la hora de que el paciente siga el tratamiento. En las composiciones de la presente invención, el colorante permite que la solución oral se vea mejor y pueda dosificarse con mayor 25 facilidad y seguridad.

En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición farmacéutica tiene un pH de entre 3,5 y 4,5.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la composición del primer aspecto de la invención, caracterizado porque se mezcla (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-

- 5 metilcarbamato con el benzoato sódico y con el agua y, opcionalmente, con un colorante. Preferiblemente, el colorante es amarillo de quinoleína.

En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, el proceso consiste en las siguientes etapas:

- 10 (a) se mezclan y se disuelven el (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etyl-N-metilcarbamato y el benzoato sódico en agua;
(b) se mezcla y disuelve el amarillo de quinoleína en agua;
(c) se mezclan las soluciones resultantes de las etapas (a) y (b);
(d) se ajusta el volumen final con agua.

15

Opcionalmente, tras la etapa (d) se comprueba que el pH esté entre 3,5 y 4,5. También opcionalmente, tras la etapa (e) se realiza la filtración de la disolución, previa al embotellado.

- 20 En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, el proceso se lleva a cabo a una temperatura controlada, por debajo de los 50°C, preferiblemente entre 15°C y 30°C. En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, el proceso se lleva a cabo en condiciones asépticas aptas para la preparación de un fármaco.

25

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención, para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en la enfermedad de Alzheimer o

para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

EJEMPLOS

5

Los siguientes ejemplos muestran la estabilidad de la composición farmacéutica de la presente invención e ilustran de forma no limitativa un modo de llevar a cabo el método de la presente invención. A no ser que se indique lo contrario, todos los porcentajes son en peso/volumen.

10

Ejemplo 1: composición farmacéutica para una solución oral de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato que no lleva antioxidantes.

Se hicieron tres lotes de 833 botellas de 120 ml de solución oral, cada uno.

- 15 Para una botella de 120 ml de solución oral, se pesaron 384 mg de hidrógeno tartrato de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato (correspondiente a 240 mg de base libre de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato), 120 mg de benzoato sódico y 0,96 mg de amarillo de quinoleína. Primero se disolvieron en agua purificada el benzoato sódico y la
20 (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato por un lado, y el amarillo de quinoleína por otro. Una vez disueltos, se mezclaron ambas disoluciones y se ajustó el volumen final con agua purificada. El pH final de la solución fue de 4,1 en cada uno de los lotes.
- 25 Ejemplo 2: estabilidad de la solución oral de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-ethyl-N-metilcarbamato que no lleva antioxidantes.

Una muestra de la solución obtenida de cada uno de los lotes según el ejemplo 1 se almacenaron en botellas de vidrio color ámbar y se mantuvieron a una

temperatura de 25°C y un 60% de humedad relativa durante 24 meses. Tras este tiempo, se evaluaron los siguientes parámetros: deterioro del envase, pH, caracteres organolépticos, valoración de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato, valoración de benzoato sódico y de impurezas mediante HPLC 5 ("High performance liquid chromatography" o cromatografía líquida de alta eficacia) y análisis de contaminación microbiológica. Dicha evaluación permitió constatar que tras 24 meses los tres envases de vidrio no se habían deteriorado, que el pH de las tres soluciones era de 4,1 a 4,2, es decir, que estaba en el rango deseado, que las valoraciones de (S)-3-[1- 10 (dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato eran de 100,592 +- 0,631 % y la de benzoato sódico era de 101,593 +- 0,268 %. Además, se comprobó que tras este tiempo no se identificaron impurezas y no se detectó contaminación microbiológica. Todas las muestras probadas dieron resultados comparables 15 que demuestran que la composición farmacéutica es estable y apta para su uso como fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en:

- 5 i) (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) benzoato sódico;
- iii) y agua;

10 donde la composición farmacéutica no comprende ningún excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que actúe como antioxidante.

2. La composición según la reivindicación anterior, donde dicha composición consiste en:

- 15 i) entre 0,5 y 5 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) entre 0,2 y 4 % p/v de benzoato sódico;
- iii) y agua;

20 o consiste en:

- i) entre 0,5 y 5 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) entre 0,2 y 4 % p/v de benzoato sódico;
- 25 iii) entre 0,001 y 0,02 % p/v de un colorante;
- iv) y agua.

3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición consiste en:

- i) entre 1 y 3 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) entre 0,5 y 2 % p/v de benzoato sódico;
- 5 iii) opcionalmente, entre 0,004 y 0,01 % p/v de un colorante;
- iv) y agua.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición consiste en:
- 10 i) alrededor de un 2 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) alrededor de 1 % p/v de benzoato sódico;
- 15 iii) opcionalmente, alrededor de 0,008 % p/v de un colorante;
- iv) y agua.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato está en forma de sal de hidrógeno tartrato.
- 20
6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición farmacéutica consiste en:
- 25 i) 2 % p/v de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato o de una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato;
- ii) 1 % p/v benzoato sódico;
- iii) 0,008% p/v de un colorante;
- iv) y agua.

7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición farmacéutica consiste en:

- 5 i) (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-
- metilcarbamato;

- ii) benzoato sódico;
- iii) y agua;

o consiste en:

- 10 i) (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-
- metilcarbamato;

- ii) benzoato sódico;
- iii) un colorante;
- iv) y agua;

15 donde la composición farmacéutica no comprende ningún excipiente farmacéuticamente aceptable adicional que actúe como antioxidante.

8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición tiene un colorante.

20

9. La composición según la reivindicación anterior, donde dicho colorante es amarillo de quinoleína.

25 10. Un proceso para la preparación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se mezcla (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato con el benzoato sódico y con el agua;

o caracterizado porque se mezcla (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato con el benzoato sódico, con un colorante y con el agua.

5

11. El proceso según la reivindicación anterior, caracterizado porque el colorante es amarillo de quinoleína.

12. El proceso según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores,
10 caracterizado porque consiste en las siguientes etapas:

- (a) se mezclan y se disuelven el (S)-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenil N-etil-N-metilcarbamato y el benzoato sódico en agua;
- (b) se mezcla y disuelve el amarillo de quinoleína en agua;
- (c) se mezclan las soluciones resultantes de las etapas (a) y (b);
- 15 (d) se ajusta el volumen final con agua.

13. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en la
20 enfermedad de Alzheimer o para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201200896

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 17.09.2012

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(5) Int. Cl.: **A61K31/27** (2006.01)
A61P25/28 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|--------------------|----------------------------|
| A | ES 2363395 B1 (FARMALIDER, S.A) 02.08.2011, página 3, líneas 41-43; tablas 3,5; reivindicaciones 1,8,10. | | 1-13 |
| A | EP 193926 B1 (PROTERRA, AG.) 01.11.1990, página 8, tabla I, compuesto RA; página 5, línea 65 – página 6, línea 21. | | 1-13 |
| A | US 5602176 A (ENZ, A) 11.02.1997, columna 1, líneas 22-34; ejemplo 1. | | 1-13 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

| | | |
|--|---------------------------------|---------------|
| Fecha de realización del informe 17.09.2013 | Examinador H. Aylagas Cancio | Página 1/4 |
|--|---------------------------------|---------------|

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINA, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.09.2013

Declaración

| | | |
|---|---|----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-13 Reivindicaciones | SI NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-13 Reivindicaciones | SI NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|
| D01 | ES 2363395 B1 (FARMALIDER, S.A) | 02.08.2011 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que consiste esencialmente en: rivastigmina ((S)-3-(1-(dimetilamino) etil) fenil N-etil-N-metilcarbamato) o sus sales, benzoato sódico y agua, caracterizado porque dicha composición no comprende ningún excipiente adicional que actúe como antioxidante. Se reivindica asimismo su procedimiento de obtención y el uso para el tratamiento sintomático de la demencia leve o moderada en la enfermedad de Alzheimer o en la de Parkinson idiopática.

El documento D1 se refiere a una composición farmacéutica líquida para la administración oral, caracterizada por que consiste esencialmente en: rivastigmina o sus sales y un sistema conservante que puede ser metilparabén sódico y propilparabén sódico o alternativamente benzoato sódico (reivindicación 8) y que además comprende asimismo un sistema tampón. Los ejemplos de las tablas 3 y 5 se refieren a las preparaciones que llevan benzoato sódico y contienen también otros excipientes tales como el acetato sódico y el ácido acético como sistema tamponante. La sal utilizada es el hidrogenotartrato de rivastigmina.

Si bien en dicho documento D1 (ver página 3, líneas 37-43) se menciona que sus autores han desarrollado una composición sustancialmente exenta de agentes antioxidantes y que presenta una buena estabilidad, la diferencia entre dicho documento y la presente solicitud radica en que en esta última la composición consiste esencialmente en el principio activo rivastigmina y el benzoato sódico, mientras el documento D1 lleva varios excipientes además del benzoato sódico.

En consecuencia, a la vista del estado de la técnica, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-13 tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.