

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 094**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10194968 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2468274**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.09.2015

73 Titular/es:

**ACINO AG (100.0%)
Am Windfeld 35
83714 Miesbach, DE**

72 Inventor/es:

**SCHRÖDER, BRITTA;
SCHURAD, BJÖRN y
HAUSNER, HEIKE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 545 094 T3

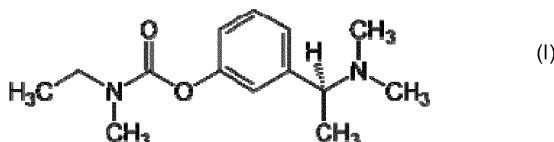
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para la administración de un principio activo

5 Es objeto de la presente solicitud un sistema para la administración transdérmica de un principio activo, preferentemente rivastigmina, su sal, hidrato, solvato o derivado fisiológicamente compatible, que es adecuado para un espacio de tiempo de uso terapéutico de varios días.

En el caso de rivastigmina se trata del fenilcarbamato (S)-N-etil-3-[(1-dimetilamino)etil]-N-metil-fenil-carbamato de fórmula I.



10 Es un inhibidor de la colinesterasa que actúa en el sistema nervioso central y por tanto es un principio activo para el tratamiento de Alzheimer y demencia por Parkinson.

La rivastigmina puede encontrarse como base libre, aunque también como sal de adición de ácido, hidrato, solvato o como otro derivado. Estos derivados están comprendidos, siempre que no se indique lo contrario, en la presente invención con la denominación "rivastigmina".

15 Una forma de administración preferente de rivastigmina es la administración percutánea por medio de un sistema terapéutico transdérmico, o sea un parche transdérmico. Un parche transdérmico es normalmente un vendaje pequeño autoadhesivo, que contiene el principio activo que va a emitirse. Estos vendajes pueden tener distintas formas y tamaños. El tipo más sencillo es un monolito adhesivo que comprende una reserva de principio activo sobre un soporte (capa de cubierta). Esta reserva de principio activo se forma normalmente en forma de una capa de principio activo compuesta del principio activo en un adhesivo o adhesivo de contacto sensible a la presión, farmacéuticamente aceptable y se encuentra en contacto con la superficie de la piel, de manera que el principio activo se emite mediante difusión transdérmica en el organismo del paciente.

Los parches más complejos son multilaminados o parches con reserva de principio activo, en los que puede estar dispuesta otra capa adhesiva entre la capa de principio activo y la piel.

25 Una forma de administración a través de parches transdérmicos de rivastigmina se describió ya en la patente base con respecto a rivastigmina, del documento GB 2203040. El parche transdérmico dado a conocer allí está constituido por una capa de cubierta y una capa que forma la capa de principio activo. Además del principio activo rivastigmina están contenidos en la capa de principio activo un polímero hidrófilo, un polímero de acrilato que no se hincha y un ablandador.

30 Tras la publicación del documento GB 2203040 se desarrollaron y se describieron otros sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS), que contenían entre otras cosas rivastigmina como principio activo. En el documento WO 02/03969 se ha descrito un TTS en el que la capa de matriz que contiene principio activo contiene adicionalmente dióxido de silicio altamente disperso para aumentar la permeación de la piel.

35 En las solicitudes de patente WO 2008/021113 y EP 2 016 939 se dan a conocer parches con una estructura más compleja, que deben garantizar una administración de rivastigmina durante un espacio de tiempo de hasta siete días. Estos parches contienen entre la capa que contiene el principio activo y una capa adhesiva adicionalmente una membrana que controla la emisión del principio activo.

40 En el documento DE 199 18 106, la capa de principio activo contiene un polímero de adhesión por contacto, que presenta unidades de ácido acrílico o ácido metacrílico con un contenido definido en grupos carboxilo, de manera que debe elevarse la capacidad de absorción de agua así como la tolerancia de adhesivos de contacto de poliácido con respecto a la humedad.

45 El documento WO 2007/064407 A1 da a conocer un TTS con una capa adhesiva a base de silicona, de manera que debe conseguirse una mejora con respecto a las propiedades adhesivas, a la compatibilidad y a la seguridad en la terapia con rivastigmina. De acuerdo con el documento WO 2007/064407 A1 se prefiere especialmente que la capa de reserva contenga un agente antioxidante (página 7, 4º párrafo). De manera correspondiente contienen todas las formulaciones en los ejemplos el agente antioxidante vitamina E. El Durotak® 387-2353 usado allí es un poliácido que presenta grupos carboxilo. La capa de reserva debe contener según el documento WO 2007/064407 A1 también como agente mejorador de la penetración distintas sustancias tales como por ejemplo glicerina, ácidos grasos, etc. (página 7, 5º párrafo). Estas sustancias contienen en la mayoría de los casos grupos hidroxilo o carboxilo libres que están presentes con esto en la matriz polimérica de la capa de reserva. El documento WO 50 2007/064407 A1 no se ocupa especialmente de la estabilidad de rivastigmina. En particular, el documento WO 2007/064407 A1 no enseña seleccionar determinados polímeros para la matriz polimérica de la capa de reserva

para prevenir una degradación de rivastigmina.

El documento US 2008/0044461 A1 da a conocer formulaciones de TTS con donepezilo (véanse los ejemplos). Se menciona también rivastigmina (reivindicación 7). El documento US 2008/0044461 A1 no da a conocer ninguna capa de principio activo con una matriz polimérica. Más bien se controla la liberación a través de una membrana (el denominado parche de membrana), no mediante una estructura polimérica, en la que está incrustado el principio activo (el denominado parche de matriz). Además es una característica esencial del documento US 2008/0044461 A1, que la capa de reserva contenga un agente formador de gel y un agente reforzador de la permeación (véase la reivindicación 1). Como agente reforzador de la permeación se usan alcoholes (véase [0053]). Como agente formador de gel se usan polímeros de celulosa (véase [0055]). Tanto en el caso de los agentes reforzadores de la permeación como en el caso de los agentes formadores de gel se trata por consiguiente de compuestos con grupos hidroxilo libres, que están presentes en el TTS en la capa de reserva.

El documento US 2007/0259028 A1 da a conocer formulaciones de TTS con donepezilo (véanse los ejemplos). Se menciona también rivastigmina (reivindicación 3). Es una característica esencial del documento US 2007/0259028 A1, que la capa de reserva contenga un alcohol polihidroxilado, por ejemplo glicerina. De acuerdo con el documento US 2007/0259028 A1 están presentes por tanto inevitablemente grupos hidroxilo libres en la matriz polimérica de la capa de reserva.

El documento US 2004/0086552 A1 da a conocer formulaciones de TTS con un principio activo que puede seleccionarse de una lista muy larga (véase [0070] a [0095]). Se dan a conocer tanto parches de matriz como "parches de membrana" (véase [0057] a [0058]). Para los parches de matriz, el documento US 2004/0086552 A1 no enseña seleccionar determinados polímeros para la matriz para estabilizar el principio activo.

El documento US 6.689.379 B1 da a conocer formulaciones de TTS con una capa adhesiva especial. Se menciona también rivastigmina como posible principio activo. La capa de principio activo debe contener preferentemente un compuesto con grupos hidroxilo, véase la reivindicación 10. El documento US 6.689.379 B1 no enseña seleccionar determinados polímeros para la matriz polimérica de la capa de reserva para prevenir una degradación de rivastigmina.

El documento US 2008/0175890 A1 describe un TTS para la administración de sufentanilo, que contiene poliisobutileno y polibuteno en la capa adhesiva.

El documento WO 94/04109 A1 describe un TTS para la administración de nicotina, que contiene poliisobutileno y polibuteno en la capa adhesiva.

La patente EP 1 047 409 informa sin embargo de un problema general en la administración de rivastigmina mediante un TTS. Se encontró ahora que el principio activo precisamente en presencia de oxígeno es propenso a la descomposición. En la composición transdérmica que se da a conocer en el documento GB 2203040, se descompone de acuerdo con la divulgación en el documento EP 1 047 409 la rivastigmina también a pesar de la formación de una matriz polimérica cerrada alrededor del principio activo y un envase hermético al aire de la composición. En el documento EP 1 047 409 se soluciona el problema de la baja estabilidad de rivastigmina debido a que a la composición farmacéutica se añade un agente antioxidante.

Hasta ahora, los TDS con rivastigmina que pueden adquirirse comercialmente permiten únicamente una administración continua durante 24 horas. Un objetivo de la invención es el control de la liberación durante el intervalo de tiempo prolongado. En la administración transdérmica de rivastigmina durante un espacio de tiempo más largo debe asegurarse que (1) se garantice una estabilidad química suficiente del principio activo rivastigmina, (2) se garantice una estabilidad física suficiente (entre otras cosas con respecto a flujo frío) del sistema y (3) el sistema presente una fuerza adherente suficiente durante el tiempo de aplicación.

Otro objetivo de la presente invención es encontrar composiciones terapéuticas que contengan rivastigmina para la administración transdérmica, que sea adecuada para un espacio de tiempo de uso terapéutico de varios días.

Resumen de la invención

Se encontró que la rivastigmina en parches transdérmico es suficientemente estable cuando la matriz polimérica de la capa de principio activo no contiene grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. La presente invención se basa entre otras cosas en seleccionar polímeros especiales para la matriz polimérica para impedir o minimizar debido a ello una degradación de rivastigmina.

La presente invención facilita por tanto un TTS suficientemente estable que contiene rivastigmina y un procedimiento para la fabricación del mismo, tal como se define en las reivindicaciones.

Un primer aspecto de la presente invención es un TTS para la administración de rivastigmina para un espacio de tiempo de uso de varios días, que comprende los siguientes componentes:

- a) una capa de cubierta,

b) una capa de principio activo que se encuentra sobre la capa de cubierta que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo,

c) una membrana que se encuentra sobre la capa de principio activo, que controla la liberación de la rivastigmina;

5 d) una capa adhesiva que se encuentra sobre la membrana que comprende un adhesivo de contacto que contiene un poliisobutileno o una mezcla de varios poliisobutilenos; y

e) una capa desprendible que se encuentra sobre la capa adhesiva,

10 en el que el polímero/los polímeros de la capa de principio activo no contiene/contienen grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres, y en el que la capa adhesiva contiene además un polibuteno o una mezcla de varios polibutenos.

Además se da a conocer el uso de polímeros o copolímeros que no presentan grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres, en un TTS que contiene rivastigmina y un TTS para el tratamiento de Alzheimer y demencia por Parkinson.

15 Mientras que en el documento WO 2008/021113 se describen como igualmente adecuados los materiales de adhesivo poliisobutileno, poliacrilato y adhesivos a base de silicona, se encontró en cuestión que son más adecuados los poliisobutilenos como adhesivo de contacto en la capa adhesiva y que las propiedades de este adhesivo se mejoran claramente más mediante la adición de polibuteno como agente de pegajosidad. La presente invención facilita por tanto un TTS que contiene un principio activo, que dispone de propiedades adhesivas mejoradas, y un procedimiento para la fabricación del mismo, tal como se define en las reivindicaciones.

20 Un segundo aspecto de la presente divulgación es por tanto un sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende las capas dispuestas una con respecto a otra en el siguiente orden:

a) una capa de cubierta,

25 b) una capa de principio activo que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo,

c) una capa adhesiva que comprende (1) un adhesivo de contacto que está compuesto de un poliisobutileno o una mezcla de varios poliisobutilenos y (2) un agente reforzador de la fuerza adhesiva que está compuesto de polibuteno o una mezcla de varios polibutenos y

d) una capa desprendible.

30 Un tercer aspecto de la presente divulgación es un TTS para la administración de rivastigmina a través de la piel que comprende una capa de cubierta, una capa de principio activo que contiene la rivastigmina, la capa adhesiva mejorada de acuerdo con el segundo aspecto y una capa desprendible, para la administración de rivastigmina durante un espacio de tiempo de al menos dos (por ejemplo dos o tres) días, en el que entre la capa de principio activo y la capa adhesiva se encuentra una membrana que controla la liberación de rivastigmina. Un tercer aspecto de la presente divulgación es por tanto un sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende las capas dispuestas una con respecto a otra en el siguiente orden:

35 a) una capa de cubierta,

b) una capa de principio activo que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo,

c) una membrana que controla la liberación de la rivastigmina;

40 d) una capa adhesiva que comprende (1) un adhesivo de contacto que está compuesto de un poliisobutileno o una mezcla de varios poliisobutilenos y (2) un agente reforzador de la fuerza adhesiva que está compuesto de polibuteno o una mezcla de varios polibutenos y

e) una capa desprendible.

45 Un cuarto aspecto de la presente invención es un TTS para la administración de rivastigmina a través de la piel que comprende una capa de cubierta, una capa de principio activo que contiene la rivastigmina, la capa adhesiva mejorada de acuerdo con el segundo aspecto y una capa desprendible, en el que la capa de principio activo no presenta grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. Un cuarto aspecto de la presente invención es por tanto un sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende las capas dispuestas una con respecto a otra en el siguiente orden:

50 a) una capa de cubierta,

b) una capa de principio activo que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo,

c) una capa adhesiva que comprende (1) un adhesivo de contacto que está compuesto de un poliisobutileno o una mezcla de varios poliisobutilenos y (2) un agente reforzador de la fuerza adhesiva que está compuesta de polibuteno o una mezcla de varios polibutenos, y

d) una capa desprendible,

55 en la que el polímero/los polímeros de la capa de principio activo no contiene/contienen grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres.

Un quinto aspecto de la presente divulgación es la facilitación de un TTS para la administración de rivastigmina a través de la piel que comprende una capa de cubierta, una capa de principio activo que contiene la rivastigmina, la capa adhesiva mejorada de acuerdo con la invención y una capa desprendible, en el que al menos la capa de principio activo, preferentemente sin embargo todo el TTS, no contiene agentes antioxidantes. Un quinto aspecto de la presente divulgación es por tanto un sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende las capas dispuestas una con respecto a otra en el siguiente orden:

- a) una capa de cubierta,
- b) una capa de principio activo que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo,
- c) una capa adhesiva que comprende (1) un adhesivo de contacto que está compuesto de un poliisobutileno o una mezcla de varios poliisobutilenos y (2) un agente reforzador de la fuerza adhesiva que está compuesto de polibuteno o una mezcla de varios polibutenos, y
- d) una capa desprendible,

en el que al menos la capa de principio activo, preferentemente sin embargo todo el TTS, no contiene agentes antioxidantes.

- 15 Los distintos aspectos mencionados anteriormente pueden combinarse entre sí de manera discrecional. El principio activo en el sentido de la presente invención es rivastigmina o una sal, un hidrato, un solvato o derivados fisiológicamente compatibles de la misma.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 20 Un "agente antioxidante" en el sentido de la presente invención es un compuesto o una composición farmacéuticamente compatibles que ralentizan, inhiben, interrumpen y/o detienen los procesos de oxidación. Los agentes antioxidantes incluyen en particular las siguientes sustancias: tocoferoles y sus ésteres, el sesamol del aceite de sésamo, el benzoato de coniferilo de la benzorresina, el ácido nordihidroguayarético y de resina nordihidroguayak (NDGA), los galatos (entre otros galatos de metilo, de etilo, de propilo, de amilo, de butilo, de laurilo), el butilhidroxianisol (BHT, también denominado butil-p-cresol); ácido ascórbico y sales y ésteres del mismo, (por ejemplo palmitato de ascorbilo), ácido eritórbito (ácido iso-ascórbico) y sales y ésteres del mismo, monotioglicerol, formaldehidosulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de potasio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido propiónico.

- 30 El término "tocoferol" incluye también ésteres de tocoferol. Un tocoferol conocido es α -tocoferol. El término " α -tocoferol" incluye ésteres de α -tocoferol (por ejemplo acetato de α -tocoferol).

- 35 Una "matriz polimérica" es una composición sólida o semisólida con estructura tridimensional, que comprende un polímero o una mezcla de polímeros. La matriz polimérica se designa también como esqueleto polimérico, dado que la estructura del esqueleto tridimensional por regla general se proporciona por el polímero o mezcla de polímeros. En la matriz polimérica pueden estar incrustadas otras sustancias, por ejemplo un principio activo. Preferentemente, el principio activo está distribuido de manera uniforme en la matriz polimérica.

A continuación se describen en detalle las características de los TTS de acuerdo con la invención y, en tanto que no se describa lo contrario de manera expresa, se refieren las respectivas realizaciones con respecto a las características individuales a todos los aspectos mencionados anteriormente de la presente invención.

- 40 Además pueden combinarse de manera discrecional los aspectos mencionados anteriormente con respecto a formas de realización más preferentes. Así, por ejemplo en un TTS preferente, la capa de principio activo está libre de tocoferoles, y el polímero/los polímeros de la matriz polimérica de esta capa de principio activo no contiene/contienen ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo. Además, en esta forma de realización se encuentra entre la capa de principio activo y la capa adhesiva preferentemente una membrana que controla la liberación de rivastigmina, y el TTS es adecuado para un espacio de tiempo de uso de al menos dos, al menos tres o al menos cuatro días, por ejemplo para de dos a cuatro días.

- 50 El principio activo rivastigmina es suficientemente estable en el TTS de acuerdo con la invención. "Suficientemente estable" significa que las impurezas del principio activo tras un mes de almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad del aire relativa ascienden en total a no más del 1 % en peso, preferentemente a no más del 0,5 % en peso, con respecto al contenido teórico en principio activo en la formulación. Como impurezas del principio activo en la formulación son válidos los productos de degradación del principio activo rivastigmina e impurezas introducidas con el principio activo en la formulación (por ejemplo trazas de productos intermedios de la preparación del principio activo).

- 55 La estabilidad o la cantidad de impurezas puede determinarse tal como se describe en el ejemplo 4. Preferentemente, el contenido total de los productos de descomposición/impurezas tras tres meses de almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad del aire relativa es menor del 1 % en peso, más preferentemente menor del 0,6 % en peso. Se prefiere también que el contenido total de los productos de descomposición/impurezas

5 tras seis meses de almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad del aire relativa ascienda a menos del 1 % en peso. Se prefiere además que el contenido total de las impurezas tras un mes de almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad del aire relativa ascienda a menos del 0,25 % en peso. Se prefiere además que el contenido total de las impurezas tras tres y tras seis meses de almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad del aire relativa ascienda a menos del 0,5 % en peso. Las indicaciones de "% en peso" de impurezas se refieren siempre al contenido teórico en principio activo en la formulación, en tanto que no se indique lo contrario.

La duración de uso de un TTS de acuerdo con la invención asciende preferentemente a al menos dos o a al menos tres días. En una forma de realización especial es adecuado el TTS de acuerdo con la invención para una duración de uso de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7 o de 3 a 8 días.

10 Preferentemente, la capa de principio activo, más preferentemente todo el TTS, no contiene tocoferol. En otra forma de realización, la capa de principio activo, preferentemente todo el TTS, no contiene tocoferol ni butilhidroxianisol (BHT, también denominado butil-p-cresol). En otra forma de realización, la capa de principio activo, preferentemente todo el TTS, no contiene tocoferol, ni butilhidroxianisol y ni butilhidroxitolueno. En una forma de realización especial, la capa de principio activo, preferentemente todo el TTS, no contiene ninguno de los siguientes agentes
15 antioxidantes: tocoferoles y sus ésteres, el sesamol del aceite de sésamo, el benzoato de coniferilo de la benzorresina, el ácido nordihidroguayarático y de resina nordihidroguayak (NDGA), los galatos (entre otros galatos de metilo, de etilo, de propilo, de amilo, de butilo, de laurilo), el butilhidroxianisol (BHT, también denominado butil-p-cresol); ácido ascórbico y sales del mismo, (por ejemplo palmitato de ascorbilo), ácido eritórbico (ácido iso-ascórbico) y sales del mismo, monoglicérol, formaldehidosulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de potasio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido propiónico. En
20 una forma de realización especial, la capa de principio activo, más preferentemente todo el TTS, no contiene en absoluto ningún agente antioxidante.

25 Sin embargo es absolutamente posible que en el TTS de la presente invención puedan estar presentes agentes antioxidantes, siempre que éstos no influyan negativamente en el modo de acción del TTS. Según esto ha de tenerse en cuenta que para la estabilización de rivastigmina de acuerdo con un aspecto de la presente invención no son necesarios agentes antioxidantes. Sin embargo pueden usarse agentes antioxidantes también para otros fines en el TTS de acuerdo con la invención. Por tanto es posible, aunque no preferente, que el TTS de acuerdo con la invención contenga agentes antioxidantes, por ejemplo tocoferoles tales como α -tocoferol y sus ésteres, butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.

30 La cantidad total de agente antioxidante en el TTS de la presente invención es habitualmente menor del 1 % en peso o menor del 0,1 % en peso, más preferentemente menor del 0,05 % en peso, lo más preferente menor del 0,01 % en peso, respectivamente con respecto al peso de toda la formulación (excluyendo la capa de cubierta y la capa desprendible).

Estructura del TTS

35 La estructura del TTS de acuerdo con la invención comprende varias capas. En el extremo del TTS opuesto a la piel durante el uso se encuentra la capa de cubierta. En el lado de la capa de cubierta dirigido a la piel humana durante el uso se encuentra la capa de principio activo. Además, en el lado de la capa de principio activo dirigido a la piel humana durante el uso se encuentra la capa adhesiva. En el lado de la capa adhesiva dirigido a la piel humana durante el uso se encuentra antes del uso del TTS la capa desprendible, que se separa directamente antes del uso
40 del TTS. De acuerdo con la invención, entre la capa de principio activo y la capa adhesiva se encuentra una membrana que controla la liberación del principio activo.

La superficie del TTS de acuerdo con la invención no está especialmente limitada. Habitualmente, la superficie asciende a aproximadamente 5 - 40 cm², sin embargo puede ser absolutamente mayor o menor.

45 La superficie de la capa de cubierta del TTS de acuerdo con la invención corresponde en una forma de realización al menos a la superficie de la capa de principio activo o de la capa adhesiva. Sin embargo ésta puede ser también mayor que la de la capa de principio activo, de modo que ésta no cubra completamente sólo la capa de principio activo, sino que sobresalga también del borde de la capa de principio activo. En una forma de realización de este tipo o bien debería ser sin embargo la superficie de la capa adhesiva igual a la superficie de la capa de cubierta o el lado de la capa de cubierta dirigido a la piel debería presentar otra capa adhesiva para garantizar que toda la
50 superficie del TTS dirigida a la piel se adhiera a la piel durante el uso. En otra forma de realización, la capa de cubierta es algo menor que la superficie de la capa de principio activo y/o capa adhesiva.

Capa de principio activo

55 La capa de principio activo del TTS de acuerdo con la invención contiene rivastigmina, incrustada en una matriz polimérica. La matriz polimérica no comprende esencialmente polímeros o copolímeros que contienen grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. Preferentemente, la matriz polimérica no contiene esencialmente grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres. Más preferentemente, la matriz polimérica no contiene esencialmente grupos amino libres, ni grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres. La matriz polimérica se forma preferentemente de polímeros y/o copolímeros que esencialmente no contienen grupos hidroxilo libres ni grupos

carboxilo libres. Aún más preferentemente se forma la matriz polimérica de polímeros y/o copolímeros que no contienen grupos amino libres, ni grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres.

Los polímeros o copolímeros adecuados sin grupos funcionales libres que forman la matriz polimérica, son determinados poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinilo, poliisobutileno y copolímeros de estireno-butadieno que pueden encontrarse de manera individual o como mezcla.

Como poliacrilatos adecuados, que esencialmente no contienen grupos funcionales libres, pueden usarse polímeros (homopolímeros, copolímeros y copolímeros de bloque) a base de ésteres de ácido acrílico y/o ésteres de ácido metacrílico. Como monómeros para la fabricación de poliacrilatos adecuados se tienen en cuenta a este respecto en particular acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de etilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de terc-butilo, acrilato de sec-butilo, metacrilato de terc-butilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopropilo, metacrilato de isopropilo y mezclas de estos monómeros. En el caso de estos monómeros se trata de ésteres del ácido acrílico o metacrílico que llevan sustituyentes C₁-C₁₂ alifáticos lineales, ramificados o cíclicos sin otros grupos funcionales libres. También puede usarse acetato de vinilo como co-monómero junto con al menos uno de estos monómeros para la fabricación del poliacrilato.

La matriz polimérica está compuesta preferentemente de uno o varios poliacrilatos, que esencialmente no contienen grupos funcionales libres. Más preferentemente, la matriz polimérica está compuesta de poliacrilatos que se prepararon mediante polimerización de ésteres de ácido acrílico y/o ésteres de ácido metacrílico. En una forma de realización especial, la matriz polimérica está compuesta de poliacrilatos que se prepararon mediante polimerización de ésteres de ácido acrílico y/o ésteres de ácido metacrílico, seleccionándose los ésteres de ácido acrílico y/o ésteres de ácido metacrílico del grupo que está constituido por acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de etilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de terc-butilo, metacrilato de terc-butilo, acrilato de sec-butilo, metacrilato de sec-butilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopropilo, metacrilato de isopropilo y mezclas de los mismos. En otra forma de realización, la matriz polimérica está compuesta esencialmente de poliacrilatos que se prepararon mediante copolimerización de ésteres de ácido acrílico y/o ésteres de ácido metacrílico con acetato de vinilo, seleccionándose los ésteres de ácido acrílico y/o ésteres de ácido metacrílico del grupo que está constituido por acrilato de n-butilo, metacrilato de n-butilo, acrilato de etilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de etilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de terc-butilo, metacrilato de terc-butilo, acrilato de sec-butilo, metacrilato de sec-butilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isopropilo, metacrilato de isopropilo y mezclas de los mismos. Se prefieren especialmente copolímeros que se preparan a partir de los monómeros de partida acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo, por ejemplo un copolímero de acrilato-acetato de vinilo que se prepara en respectivamente el 50 % de los monómeros de partida acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo (Duro-Tak[®] 87-4098). Igualmente se prefiere el polímero de acrilato Duro-Tak[®] 87-9088 (igualmente un polímero de acrilato sin grupos funcionales libres), que puede obtenerse de la empresa Henkel. En una forma de realización especial se usa para la matriz polimérica el polímero de acrilato Duro-Tak[®] 87-900A o Duro-Tak[®] 87-9301.

La proporción total de monómeros que contienen grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres (por ejemplo ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres del ácido acrílico o ácido metacrílico que llevan grupos funcionales, en particular los ésteres que contienen grupos hidroxilo), se encuentra por debajo del 1 % en peso, preferentemente por debajo del 0,5 % en peso, más preferentemente por debajo del 0,2 % en peso; con respecto a la mezcla de monómeros a partir de la cual se prepara la matriz polimérica. En una forma de realización especial, la proporción total de estos monómeros se encuentra por debajo del 0,1 % en peso. En una forma de realización especial no están contenidos grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres en la mezcla de monómeros.

Un TTS que como matriz polimérica que contiene principio activo contiene poliacrilatos que están esencialmente libres de grupos hidroxilo y grupos carboxilo, si bien se describió ya en el documento WO 03/017988 A1 sin embargo no en relación con el principio activo rivastigmina. El objetivo descrito en el documento WO 03/017988 era solucionar el inconveniente del bajo aprovechamiento de principio activo de un TTS. De acuerdo con esta divulgación se solucionó este objetivo mediante matrices poliméricas que el caso ideal estaban libres de grupos hidroxilo o grupos carboxilo. El principio activo rivastigmina no se menciona en este documento, menos aún se describe una acción que aumenta la estabilidad de rivastigmina.

La capa de principio activo, de acuerdo con un aspecto de la invención, no contiene esencialmente polímeros o copolímeros que contienen grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. Preferentemente, la capa de principio activo no contiene esencialmente grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres. Más preferentemente, la capa de principio activo no contiene esencialmente grupos amino libres, ni grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres. En una forma de realización especial, la capa adhesiva tampoco contiene esencialmente polímeros o copolímeros que contienen grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. Preferentemente, la capa adhesiva no contiene esencialmente grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres. Más preferentemente, la capa adhesiva no contiene esencialmente grupos amino libres, ni grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres.

La capa de principio activo contiene preferentemente del 30 - 50 % en peso de rivastigmina y del 50 - 70 % en peso de matriz polimérica, con respecto al peso total de la capa de principio activo. En una forma de realización especialmente preferente del TTS de acuerdo con la invención, la capa de principio activo contiene aproximadamente el 40 % en peso de rivastigmina y aproximadamente el 60 % en peso de matriz polimérica.

5 Preferentemente, la capa de principio activo además del principio activo y de la matriz polimérica no contiene otras partes constituyentes. Sin embargo es posible que estén contenidos adicionalmente otros aditivos conocidos en el estado de la técnica en la capa de principio activo. Así pueden estar presentes por ejemplo ablandadores o agentes formadores de gel adicionalmente en la capa de principio activo.

10 La cantidad absoluta de rivastigmina depende de distintos factores, en particular del tamaño del TTS que va a usarse, del peso por unidad de superficie y de la concentración de principio activo en la capa de principio activo. Los pesos por unidad de superficie de la matriz de capa de principio activo secada se encuentran preferentemente en un intervalo de 20 - 100 g/m², más preferentemente en un intervalo de 25 - 80 g/m² y aún más preferentemente en un intervalo de 30 - 70 g/m². La capa de principio activo puede presentar un espesor (espesor seco) en el intervalo de 20 - 400 μm, o 30 - 200 μm o 40 - 100 μm. También son posibles otros espesores distintos a los mencionados anteriormente.

Membrana intermedia

20 La membrana que se encuentra de acuerdo con la presente invención entre la capa de principio activo y la capa adhesiva, que controla la liberación del principio activo (también designada como "membrana de control") está compuesta preferentemente de una poliolefina, tal como por ejemplo polipropileno (por ejemplo Celgard® 2400) o de manera especialmente preferente de polietileno (por ejemplo CoTran™ 9719 o CoTran™ 9720) o más preferentemente de polietileno con una proporción de acetato de vinilo del 4,5 % al 19 % (por ejemplo CoTran™ 9707, CoTran™ 9702, CoTran™ 9728). Además pueden presentar las membranas una porosidad de hasta el 90 % (por ejemplo Solupor® 10P05A, Celgard® 2400).

Pueden usarse membranas porosas o membranas coherentes.

25 La porosidad de las membranas porosas puede ascender hasta aproximadamente el 90 %. Los datos de membranas porosas preferentes son:

Solupor® 10P05A (polietileno, porosidad: 83 %, espesor: 60 μm)
Celgard® 2400 (polipropileno, porosidad: 41 %, espesor: 25 μm)

Los datos de membranas coherentes preferentes son:

30 CoTran™ 9719 (polietileno, espesor: 43,2 μm)
CoTran™ 9720 (polietileno, espesor: 76,2 μm)
CoTran™ 9707 (polietileno con el 4,5 % de acetato de vinilo, espesor: 50,8 μm)
CoTran™ 9702 (polietileno con 9,0 % de acetato de vinilo, espesor: 50,8 μm)
CoTran™ 9728 (polietileno con 19,0 % de acetato de vinilo, espesor: 50,8 μm)

35 La membrana tiene un espesor habitualmente entre 0,01 mm y 0,15 mm. El espesor preferente de la membrana asciende a de 0,025 mm a 0,080 mm.

40 Preferentemente se usa de acuerdo con la invención una membrana coherente, que está compuesta esencialmente de polietileno, con un espesor de aproximadamente 40 μm a 80 μm (por ejemplo CoTran™ 9720). De manera igualmente preferente se usa de acuerdo con la invención una membrana coherente, que está compuesta esencialmente de polietileno con aproximadamente el 19,0 % de acetato de vinilo (por ejemplo CoTran™ 9728). De la manera más preferente se usa de acuerdo con la invención una membrana coherente, que está compuesta esencialmente de polietileno, con un espesor de aproximadamente 40 μm a 50 μm (por ejemplo CoTran™ 9719).

45 La membrana es la parte constituyente de formulación esencial para garantizar una emisión del principio activo controlada durante varios días. La emisión del fármaco puede controlarse entre otras cosas mediante la proporción de acetato de vinilo en la membrana.

Capa adhesiva

50 La capa adhesiva del TTS de acuerdo con la invención contiene poliisobutileno como adhesivo de contacto y polibuteno para mejorar la fuerza adhesiva. El poliisobutileno es un adhesivo de contacto autoadhesivo, que no se endurece y por tanto conserva sus propiedades adhesivas durante un espacio de tiempo largo. Preferentemente se usan poliisobutilenos con distinto peso molecular promedio como mezcla. El poliisobutileno puede obtenerse en distintos pesos moleculares promedio. La expresión "peso molecular promedio" en relación con poliisobutileno se refiere en la presente solicitud al denominado promedio de viscosidad M_v . El promedio de viscosidad M_v se determina a partir de la viscosidad de disolución de una solución del poliisobutileno en isooctano a 20 °C. Como aparato medidor sirve un viscosímetro de Ubbelohde. El promedio de viscosidad M_v se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$M_v = \frac{0.65}{\sqrt{\frac{J_o \times 10^2}{3,06}}}$$

La determinación del índice de Staudinger J_o , necesario para la determinación del promedio de viscosidad M_v , se realiza según la relación de Schulz-Blaschke a partir de la viscosidad específica η_{sp} medida y de la concentración de solución.

$$J_o = \eta_{sp}/c (1 + 0,31 \times \eta_{sp}) \text{ cm}^3/\text{g} \quad (\text{Relación de Schulz-Blaschke})$$

5

La viscosidad específica $\eta_{sp} = t/t_0 - 1$, en la que t y t_0 son el tiempo de flujo de la solución o del disolvente (respectivamente con corrección de Hagenbach-Couette) y c es la concentración de la solución en g/cm^3 . Dado el caso puede consultarse de manera complementaria a las instrucciones de la norma DIN 53728.

10

Los pesos moleculares promedio M_v adecuados de poliisobutileno se encuentran por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 40.000 g/mol a aproximadamente 4.000.000 g/mol. Una posible mezcla es la de (1) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 40.000 g/mol (por ejemplo Oppanol[®] B10, que puede obtenerse de la empresa BASF) y (2) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v por encima de aproximadamente 1.000.000 g/mol (por ejemplo Oppanol[®] B100, que puede obtenerse de la empresa BASF, con un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 1.110.000 g/mol). Se encuentra dentro del conocimiento de un experto mezclar los distintos pesos moleculares en la proporción adecuada para conseguir las propiedades deseadas de la capa adhesiva.

15

20

El poliisobutileno en la capa adhesiva puede presentar una distribución de peso molecular que presenta un primer máximo relativo entre 30.000 g/mol y 100.000 g/mol, y un segundo máximo relativo entre 300.000 g/mol y 500.000 g/mol. Más preferentemente, el primer máximo relativo se encuentra entre 35.000 g/mol y 50.000 g/mol y, independientemente de esto, el segundo máximo relativo se encuentra entre 350.000 g/mol y 450.000 g/mol. De la manera más preferente, el primer máximo relativo se encuentra en aproximadamente 40.000 g/mol y, independientemente de esto, el segundo máximo relativo se encuentra en aproximadamente 400.000 g/mol.

25

La mezcla de poliisobutilenos del adhesivo de contacto puede obtenerse debido a que se mezcla un primer polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v entre 30.000 g/mol y 100.000 g/mol con un segundo polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v entre 300.000 g/mol y 500.000 g/mol. El primer polímero de poliisobutileno tiene preferentemente un peso molecular promedio M_v entre 35.000 g/mol y 50.000 g/mol, de la manera más preferente de aproximadamente 40.000 g/mol. El segundo polímero de poliisobutileno tiene preferentemente un peso molecular promedio M_v entre 350.000 g/mol y 450.000 g/mol, de la manera más preferente de aproximadamente 400.000 g/mol.

30

La mezcla más preferente es la de (1) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 40.000 g/mol (por ejemplo Oppanol[®] B10 SFN, que puede obtenerse de la empresa BASF) y (2) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 400.000 g/mol (por ejemplo Oppanol[®] B50 SF, que puede obtenerse de la empresa BASF).

35

Las proporciones de los dos polímeros de poliisobutileno en la mezcla pueden variar. La proporción en peso del primer polímero de poliisobutileno con respecto al segundo polímero de poliisobutileno en la mezcla puede ascender a de 10:1 a 1:10, preferentemente de 2:1 a 1:2, de la manera más preferente de 3:2 a 2:3. En formas de realización especialmente preferentes, el polímero de poliisobutileno del adhesivo de contacto está compuesto del 40 % al 60 % en peso de Oppanol[®] B10 (por ejemplo Oppanol[®] B10 SFN) y del 60 % al 40 % en peso de Oppanol[®] B50SF.

40

De acuerdo con la invención, la capa adhesiva mejorada contiene adicionalmente polibuteno. Los pesos moleculares promedios adecuados M_N de polibuteno se encuentran por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 500 g/mol a 10.000 g/mol. También el polibuteno se encuentra preferentemente en una mezcla de distintos pesos moleculares promedio. Una mezcla preferente es la de (1) polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 900 g/mol (por ejemplo Indopol[®] H-100, con un peso molecular promedio $M_N = 910$ g/mol, que puede obtenerse de la empresa Ineos) y (2) polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 6.000 g/mol (por ejemplo Indopol[®] H-18000, que puede obtenerse de la empresa Ineos).

45

Otra mezcla preferente es la de (1) polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 900 g/mol (por ejemplo Indopol[®] H-100, con un peso molecular promedio $M_N = 910$ g/mol, que puede obtenerse de la empresa Ineos) y (2) polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 2.500 g/mol (por ejemplo Indopol[®] H-1900, que puede obtenerse de la empresa Ineos).

50

Se prefiere especialmente la mezcla de (1) polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 2.500 (por ejemplo Indopol[®] H-1900, que puede obtenerse de la empresa Ineos) y (2) polibuteno con un peso

molecular promedio M_N de aproximadamente 6.000 g/mol (por ejemplo Indopol® H-18000). Se encuentra dentro del conocimiento de un experto mezclar los distintos pesos moleculares en la proporción adecuada para conseguir en el sistema las propiedades deseadas de la capa adhesiva en cuanto a la fuerza adhesiva y la tasa de liberación del principio activo.

- 5 Las proporciones de dos polibutenos en la capa adhesiva pueden variar. La proporción en peso del primer polibuteno con respecto al segundo polibuteno asciende preferentemente a de 2:1 a 1:2, de la manera más preferente de 3:2 a 2:3. En una forma de realización especialmente preferente, el polímero de polibuteno en la capa adhesiva está compuesto de aproximadamente el 40 % en peso de polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 2.500 g/mol y de aproximadamente el 60 % en peso de polibuteno con un peso molecular promedio M_N de 6.000 g/mol.

10 El "peso molecular promedio M_N " es el promedio en número de la masa molar y puede determinarse de acuerdo con la norma "American Standard" ASTM D3536-91 o ASTM D5296-05.

- 15 Las partes constituyentes de acuerdo con la invención de la capa adhesiva mejorada poliisobutileno y polibuteno se encuentran preferentemente en la proporción en peso de 4:1 a 1:2, más preferentemente de 3:1 a 1:2. Por ejemplo pueden encontrarse poliisobutileno y polibuteno en la proporción en peso de aproximadamente 1:1. En otra forma de realización se encuentran poliisobutileno y polibuteno en la proporción en peso de aproximadamente 7:3.

- 20 La capa adhesiva contiene preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 75 % en peso, de la manera más preferente de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % en peso de poliisobutileno (por ejemplo aproximadamente el 50 % en peso o aproximadamente el 70 % en peso), con respecto al peso total de la capa adhesiva. Estas proporciones especifican el contenido total en poliisobutileno o mezcla de poliisobutilenos en la capa adhesiva. La capa adhesiva contiene de manera igualmente preferente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 60 % en peso, de la manera más preferente de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % en peso de polibuteno (por ejemplo aproximadamente el 50 % en peso o aproximadamente el 30 % en peso), con respecto al peso total de la capa adhesiva. Estas proporciones especifican el contenido total en polibuteno o mezcla de polibutenos en la capa adhesiva.

En una forma de realización preferente, la capa adhesiva no contiene polímero de acrilato ni copolímero de acrilato.

- 30 El espesor de la capa adhesiva (espesor seco) no está especialmente limitado. Éste puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente 10 - 300 μm , o en un intervalo de 70 -140 μm . La cantidad absoluta de la capa adhesiva puede ascender aproximadamente a 10-50 g/m^2 , o 20 - 40 g/m^2 , sin limitarse a esto.

- 35 La capa adhesiva contiene en general del 60 - 100 % en peso del adhesivo de contacto (por ejemplo poliisobutileno) o de la mezcla de adhesivos de contacto incluyendo agente reforzador de la fuerza adhesiva (por ejemplo polibuteno). Otras posibles partes constituyentes de la capa adhesiva son ablandadores y agentes formadores de gel.

- 40 Los ablandadores adecuados se conocen en el estado de la técnica, tratándose preferentemente de aceite mineral, aceite neutro, parafina, aceite de linaza, palmitato de octilo, escualeno, escualano, aceite de silicona, miristato de isobutilo, alcohol isoestearílico y/o alcohol oleílico, tratándose de manera especialmente preferente de aceite mineral, aceite neutro y/o parafina. Los aceites minerales son hidrocarburos incoloros, transparentes. Éstos se obtienen de las fracciones de destilación del petróleo que bullen por encima de aproximadamente 300 °C y mediante enfriamiento de hidrocarburos sólidos. Mediante fraccionamiento adecuado pueden obtenerse aceites minerales que son líquidos aproximadamente a la temperatura del cuerpo, o sea a aproximadamente 35 - 37 °C y son sólidos a temperaturas bajas, en particular a temperaturas por debajo de 20 °C. Se prefiere la elección del aceite mineral con un punto de fluidificación de aproximadamente 30 - 35 °C. Se prefieren especialmente parafinas y aceites minerales que corresponden a los requerimientos de la Farmacopea Europea 6 y/o de USP 32-NF 27.

El ablandador está presente en la capa adhesiva en general en una cantidad en el intervalo del 0 - 40 % en peso, o del 1-10 % en peso, o en el intervalo del 2-5 % en peso, por ejemplo el 2 % en peso con respecto al peso total de la capa adhesiva.

- 50 En el caso del agente formador de gel se trata preferentemente de un agente formador de gel con estructura particular que presenta en su superficie una alta concentración de grupos polares. Éstos originan en los aceites tensiones superficiales correspondientemente altas, que se compensan parcialmente mediante aglomeración de las partículas entre sí para dar esqueletos de gel. Por consiguiente, los esqueletos de gel son cada vez más sólidos, cuanto más grande sea la diferencia de polaridad entre los aceites y la superficie de agente formador de esqueleto. Preferentemente se usa de acuerdo con la invención como agente formador de gel dióxido de silicio altamente disperso o ácido silícico pirógeno. El tamaño de las partículas oscila preferentemente en el intervalo de nanómetros y se encuentra por ejemplo en el intervalo de 400 - 1500 nm, en particular en el intervalo de 500 - 1000 nm. El ácido silícico pirógeno se comercializa por ejemplo con la denominación CAB-O-SIL® y es un agente espesante conocido para aceite mineral. Otro ejemplo de un agente formador de gel adecuado es bentonita. También el carbómero de

sodio conocido como agente formador de gel puede usarse.

Se usa el agente formador de gel preferentemente en una cantidad del 0 - 4,0 % en peso, más preferentemente del 0,1 - 2,0 % en peso, aún más preferentemente del 0,5 - 2,0 % en peso, con respecto al peso de la capa adhesiva.

- 5 En una forma de realización especialmente preferente del TTS de acuerdo con la invención, la capa adhesiva está constituida en el 99,5 % en peso por mezclas de poliisobutileno con distintos pesos moleculares y polibuteno con distintos pesos moleculares y en el 0,5 % en peso por agente formador de gel, preferentemente dióxido de silicio altamente disperso o ácido silícico pirógeno, con respecto al peso total de la capa adhesiva.

Capa de cubierta

- 10 La capa de cubierta del TTS de acuerdo con la invención es preferentemente oclusiva, o sea terminal. Las capas de cubierta de este tipo pueden estar compuestas en una forma de realización preferente de poliolefinas, en particular polietileno, o de poliésteres así como poliuretanos. También pueden usarse ventajosamente capas que contengan varios polímeros distintos dispuestos uno sobre otro. Los materiales adecuados comprenden poliolefina, celofán, acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo-cloruro de vinilo dotados de ablandadores, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(tereftalato de etileno), nailon, polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilideno), copolímeros de etileno-metacrilato, papel, que dado el caso puede estar revestido, tejido textil, lámina de aluminio y materiales compuestos de polímero-metal. Se prefieren especialmente láminas de poliéster, tales como láminas de poli(tereftalato de etileno). El espesor de la capa trasera, tal como es habitual en el estado de la técnica, asciende a por ejemplo de 10 μm a 100 μm , por ejemplo a aproximadamente 40 μm (espesor nominal). Se prefieren muy especialmente láminas de material compuesto de PE pigmentado, PETP y aluminio.

20 *Capa desprendible*

- Sobre la capa adhesiva se encuentra de acuerdo con la invención una capa desprendible, también designada como "revestimiento de liberación". Esta capa desprendible está preparada preferentemente de material polimérico, que dado el caso puede estar también metalizado. Ejemplos de materiales preferentemente usados son poliuretanos, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno) así como papel dado el caso revestido en superficie con polímeros correspondientes. Preferentemente se trata según esto de una capa desprendible siliconada o revestida con fluoropolímero en un lado o en los dos lados. Se prefieren especialmente láminas de poliéster siliconadas o revestidas con fluoropolímeros habituales en el comercio, tal como los productos comerciales siliconados en un lado Primeliner 100 μm y Perlasic LF 75 μm (empresa Loparex, NL y Perlen Converting AG, Suiza) o los productos revestidos con fluoropolímeros en un lado, tal como por ejemplo ScotchPak 1022 (3M Drug delivery).

Otros aspectos y formas de realización

Una forma de realización especialmente preferente del TTS de acuerdo con la invención es un TTS para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende:

- a) una capa de cubierta,
- 35 b) una capa de principio activo que se encuentra sobre la capa de cubierta, que contiene del 30 - 50 % en peso de principio activo y del 50 - 70 % de matriz polimérica, con respecto al peso total de la capa de principio activo, en el que la matriz polimérica está compuesta esencialmente de un polímero de acrilato sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo, o esencialmente de un copolímero de acrilato sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo, y en el que el principio activo es rivastigmina o una sal, un hidrato, un solvato o derivado de la misma fisiológicamente compatible;
- 40 c) una membrana que se encuentra sobre la capa de principio activo, que controla la liberación de la rivastigmina;
- d) una capa adhesiva que se encuentra sobre la membrana que está compuesta del 0 - 1 % en peso de dióxido de silicio y del 99 - 100 % en peso de una mezcla de un polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 40.000 g/mol, un polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 400.000 g/mol, un polímero de polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 2.500 g/mol y un polímero de polibuteno con un peso molecular promedio M_N de aproximadamente 6.000 g/mol; y
- 45 e) una capa desprendible que se encuentra sobre la capa adhesiva.

- 50 De manera especialmente preferente, la cantidad de agente antioxidante en la formulación total de esta forma de realización sin capa de cubierta ni capa desprendible es menor del 0,1 % en peso, preferentemente menor del 0,01 %.

En una forma de realización especial, el TTS de acuerdo con la invención no contiene agente antioxidante seleccionado del grupo que está constituido por vitamina E y ésteres de la misma, butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.

5 Preferentemente, el TTS de acuerdo con la invención un perfil de permeación esencialmente lineal. La permeación es a este respecto esencialmente lineal durante un espacio de tiempo de al menos 24 horas, preferentemente al menos 48 horas, más preferentemente al menos 72 horas, de la manera más preferente al menos 96 horas. La permeación puede determinarse mediante ensayos de permeación en sí conocidos por el experto, por ejemplo mediante el ensayo de permeación *in vitro* de acuerdo con "OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Skin Absorption: *in vitro* method." Test Guideline 428. Adoptado el 13 de abril 2004: 1-8.

10 Otro aspecto de la presente invención es la facilitación de un procedimiento para la fabricación del TTS de acuerdo con la invención. El procedimiento comprende

i) la fabricación de un componente que contiene la capa de principio activo, que contiene la capa de cubierta y la capa de principio activo, que se encuentra en el lado de la capa de cubierta, que está determinado como el lado dirigido a la piel;

15 ii) la fabricación de un componente que contiene la capa adhesiva, que contiene la capa desprendible y la capa adhesiva que se encuentra sobre la capa desprendible y una membrana que controla la liberación del principio activo;

iii) la laminación de los componentes uno sobre otro de i) y ii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible representen en la sección transversal del TTS acabado las capas más externas opuestas.

20 Una forma de realización del procedimiento comprende:

i) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa de principio activo, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre el lado de la capa de cubierta, que está determinada como el lado dirigido a la piel, y dado el caso el revestimiento con la membrana que controla la liberación del principio activo;

25 ii) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa adhesiva, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre la capa desprendible y

iii) la laminación de los componentes uno sobre otro de i) y ii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible representen en la sección transversal del TTS acabado las capas más externas opuestas.

30 Otra forma de realización del procedimiento comprende:

i) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa de principio activo, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre una lámina desprendible siliconada ("revestimiento intermedio") y el revestimiento con la capa de cubierta;

35 ii) desprendimiento de la lámina desprendible siliconada ("revestimiento intermedio") y revestimiento de la membrana que controla la liberación del principio activo;

iii) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa adhesiva, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre la capa desprendible y

40 iv) la laminación de los componentes uno sobre otro de ii) y iii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible representen en la sección transversal del TTS acabado las capas más externas opuestas.

La fabricación de un TTS preferente puede realizarse, dispersándose o disolviéndose (siempre que el polímero no se encuentre ya disuelto) en primer lugar los componentes para la capa de principio activo, o sea el principio activo (rivastigmina) y el polímero o copolímero formador de matriz o una mezcla del mismo, en un disolvente orgánico tal como heptano o acetato de etilo. Habitualmente se encuentra el polímero copolímero formador de matriz o la mezcla del mismo ya en un disolvente. A este respecto se usa de acuerdo con la invención un polímero y/o copolímero que es tal como se ha definido anteriormente en relación con el TTS de acuerdo con la invención, o sea un polímero y/o copolímero sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo. Las formas de realización mencionadas anteriormente como preferentes de la matriz polimérica se aplican correspondientemente para el procedimiento de acuerdo con la invención. En la fabricación de la capa de principio activo se usa preferentemente un disolvente orgánico volátil. Esta mezcla se aplica entonces como capa uniforme sobre la capa de cubierta y se seca. Siempre que deba aplicarse una membrana que controla la liberación del principio activo, puede aplicarse ésta después de que se haya secado la capa de principio activo sobre el lado de la capa de principio activo opuesto a la capa de cubierta, en lugar del "revestimiento intermedio". Preferentemente, el componente para la capa de principio activo para la protección se dota de una lámina, preferentemente una lámina de poliéster siliconada, también designada "revestimiento

intermedio”, que se aplica sobre el lado de la capa de principio activo opuesto a la capa de cubierta. Como alternativa, o de manera equivalente a esto puede aplicarse la mezcla también en primer lugar sobre el “revestimiento intermedio” y secarse, aplicándose la capa de cubierta a continuación sobre el lado de la capa de principio activo opuesto al “revestimiento intermedio”. El “revestimiento intermedio” se separa poco antes de que el componente de la capa de principio activo se una con el componente que contiene la capa adhesiva. Dado el caso puede aplicarse por revestimiento también la membrana de control, tras el desprendimiento del “revestimiento intermedio”, antes de que se realice la unión con de la capa adhesiva.

En una etapa de trabajo separada se prepara la capa adhesiva, dispersándose la mezcla de polímeros (disuelta en disolvente orgánico) que forma el adhesivo de contacto, preferentemente poliisobutileno de distinto peso molecular promedio, dado el caso junto con el agente reforzador de la fuerza adhesiva, agente formador de gel y/o el ablandador en un disolvente orgánico tal como heptano. Preferentemente se disuelven sin embargo el adhesivo de contacto y el agente reforzador de la fuerza adhesiva y/o ablandador en el disolvente orgánico y a continuación se dispersa el agente formador de gel en esta solución. Esta mezcla se aplica entonces sobre la lámina de desprendimiento y se deja secar. Las formas de realización mencionadas anteriormente como preferentes de la capa adhesiva se aplican de manera correspondiente para el procedimiento de acuerdo con la invención.

Los componentes obtenidos en las dos etapas de procedimiento se laminan entre sí a continuación, y concretamente de manera preferente de modo que la capa adhesiva se aplique directamente sobre la capa de principio activo. En aquellas formas de realización en las que se usa una membrana, se aplica la capa adhesiva sobre la membrana. A continuación pueden troquelarse de la lámina laminada acabada piezas de tamaño deseado y pueden envasarse.

En las etapas de procedimiento individuales se separan los disolventes orgánicos que son necesarios para llevar a disolución o para dispersar los respectivos componentes debido a que los productos se exponen a temperaturas crecientes, dado el caso también con aplicación de un vacío parcial.

Otro aspecto de la presente divulgación lo representa el uso de un polímero o copolímero que no presenta ni grupos amino ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, en un TTS que contiene rivastigmina, que es adecuado para un espacio de tiempo de uso de al menos dos o al menos tres días. Se prefiere el uso de poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinilo, poliisobutileno y copolímeros de estireno-butadieno, tal como se ha definido anteriormente. De acuerdo con la invención, estos polímeros o copolímeros representan la matriz polimérica de la capa de principio activo, en la que está incrustado el principio activo rivastigmina.

Otro aspecto de la divulgación es el uso de un polímero o copolímero que no presenta grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres para la estabilización de rivastigmina en un TTS o para la reducción de la degradación de rivastigmina en un TTS. Otro aspecto de la divulgación es el uso de un polímero o copolímero que no presenta grupos amino libres ni grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres para la estabilización de rivastigmina en un TTS o para la reducción de la degradación de rivastigmina en un TTS.

En el uso dado a conocer se usan preferentemente poliacrilatos y polímeros de poliacrilato libres de grupos amino, libre de grupos hidroxilo y libres de grupos carboxilo, tales como copolímeros de acrilato-acetato de vinilo.

En una forma de realización especialmente preferente del uso dado a conocer se usa el copolímero de acrilato-acetato de vinilo Duro-Tak[®] 87-4098.

En otra forma de realización especialmente preferente del uso dado a conocer se usa el polímero de acrilato Duro-Tak[®] 87-9088.

Otro aspecto de la presente divulgación lo representa el uso de poliisobutileno y polibuteno como partes constituyentes exclusivas del adhesivo de contacto/agente mejorador de fuerza adhesiva en la capa adhesiva de un TTS, que es adecuado para un espacio de tiempo de uso de al menos dos o al menos tres días. El poliisobutileno y el polibuteno se encuentran a este respecto de acuerdo con los aspectos mencionados anteriormente de la presente invención de manera preferente respectivamente como mezclas de distintos pesos moleculares promedio.

Otro aspecto de la presente invención es la facilitación del TTS de acuerdo con la invención para el tratamiento de Alzheimer y demencia por Parkinson. El TTS de acuerdo con la invención se dispone a este respecto preferentemente para un espacio de tiempo de uso de al menos dos o al menos tres días. Igualmente son posibles espacios de tiempo de uso más largos.

A continuación se describen formas de realización preferentes del TTS de acuerdo con la invención por medio de ejemplos experimentales y se determinan sus propiedades con respecto a la estabilidad.

Explicaciones de las figuras 1-7:

A continuación, el parámetro “n” designa el número de repeticiones de las mediciones realizadas que conducen a resultados promedio.

Figura 1: sección transversal esquemática de un TTS de rivastigmina con membrana (no a escala).

Figura 2: diagrama con respecto al flujo en frío máximo (*cold flow*) de las capas de principio activo tras almacenamiento durante 9 semanas a 25 °C/60 % de humedad relativa y 40 °C/75 % de humedad relativa (n = 2).

5 Figura 3: diagrama con respecto a la fuerza adhesiva de las capas adhesivas fabricadas de acuerdo con los ejemplos (n = 3).

Figura 4: perfil de permeación *in vitro* de rivastigmina de Exelon® (n = 6).

Figura 5: perfiles de permeación *in vitro* de rivastigmina de laminados de dos capas con y sin membrana (n = 4).

10 Figura 6: perfiles de permeación *in vitro* de rivastigmina de laminados de dos capas con capas adhesivas que se basan en un adhesivo de poliacrilato (n = 4).

Figura 7: perfiles de permeación *in vitro* de rivastigmina de laminados de dos capas con distintas membranas y capas adhesivas en comparación con Exelon® (n ≥ 4).

Ejemplos

15 Los componentes usados en los siguientes ejemplos de formulación pueden describirse en más detalle tal como sigue:

Tabla 1: resumen de los componentes de los ejemplos de formulación

| Designación de componente | Descripción química | Función |
|--|---|------------------------|
| Duro-Tak® 87-4098 | Copolímero de acrilato/acetato de vinilo | Polímero de matriz |
| Duro-Tak® 87-9088 | Copolímero de acrilato | Polímero de matriz |
| Cab-O-Sil® | Dióxido de silicio pirógeno | Agente formador de gel |
| Oppanol® B10 | Poliisobutileno ($M_v = \text{aprox. } 4 \times 10^4 \text{ g/mol}$) | Adhesivo de contacto |
| Oppanol® B50 SF | Poliisobutileno ($M_v = \text{aprox. } 4 \times 10^5 \text{ g/mol}$) | Adhesivo de contacto |
| Indopol H-100, H-1900, H-6.000, H-18.000 | Polibuteno ($M_n = 910, 2.500, 4.200 \text{ o } 6.000 \text{ g/mol}$) | Agente de pegajosidad |
| Eudragit® E100 | Copolímero de acrilato | Polímero de matriz |

Ejemplo 1

Preparación de distintas formulaciones de capa de principio activo

20 Se prepararon tres formulaciones de capa de principio activo distintas que contienen base de rivastigmina. Un resumen de las partes constituyentes de las distintas formulaciones está reproducido en la tabla 2.

Tabla 2: capas de principio activo usadas

| Carga | Capa de principio activo (R) | Peso de matriz mg/10 cm ² |
|-----------|--|--------------------------------------|
| 010RIDTDS | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-9088 | 64 |
| 011RIDTDS | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-4098 | 62 |
| 012RIDTDS | 40 % de rivastigmina; 60 % de Eudragit® E100 | 54 |

25 En la figura 2 se reproducen los resultados con respecto a la estabilidad física (*cold flow*) de las formulaciones de reserva citadas anteriormente. La formulación con DT® 87-9088 (010RIDTDS) muestra tras almacenamiento durante 9 semanas el *cold flow* más bajo y es adecuada por tanto especialmente como agente formador de matriz para la capa de principio activo.

Ejemplo 2

30 Se prepararon seis formulaciones distintas de la capa adhesiva. Un resumen de las partes constituyentes de las distintas formulaciones se reproduce en la tabla 3.

Tabla 3: capas adhesivas usadas

| Carga | Capa adhesiva (A) | Capa de matriz mg/10 cm ² |
|------------|---|--------------------------------------|
| 019RIDTDS | 17,91 % de Oppanol [®] B10 SFN; 31,84 % de Oppanol [®] B50SF; 29,85 % de Indopol [®] H-100; 19,90 % de Indopol [®] H-1900; 0,50 % de Cab-O-Sil [®] M5P | 30 |
| 005RIDTDS | 24,88 % de Oppanol [®] B10 SFN; 24,88 % de Oppanol [®] B50SF; 24,88 % de Indopol [®] H-100; 24,88 % de Indopol [®] H-1900; 0,50 % de Cab-O-Sil [®] M5P | 32 |
| 013RIDTDS | 24,88 % de Oppanol [®] B10 SFN; 24,88 % de Oppanol [®] B50SF; 24,88 % de Indopol [®] H-100; 24,88 % de Indopol [®] H-6000; 0,50 % de Cab-O-Sil [®] M5P | 32 |
| 014RIDTDS | 24,88 % de Oppanol [®] B10 SFN; 24,88 % de Oppanol [®] B50SF; 24,88 % de Indopol [®] H-100; 24,88 % de Indopol [®] H-18000; 0,50 % de Cab-O-Sil [®] M5P | 30 |
| 015RIDTDS | 29,85 % de Oppanol [®] B10 SFN; 19,90 % de Oppanol [®] B50SF; 19,90 % de Indopol [®] H-1900; 29,85 % de Indopol [®] H-18000; 0,50 % de Cab-O-Sil [®] M5P | 35 |
| C006RIVTDS | 64,5 % de Oppanol [®] B10 SFN/B50SF (4/6); 35,0 % de parafina; 0,5 % de Cabo-O-Sil [®] | 30 |

5 En la figura 3 están reproducidos los resultados de mediciones de la fuerza adhesiva de las capas adhesivas fabricadas. De esto se deduce que mediante adición de Indopol[®] al adhesivo Oppanol[®] se mejora considerablemente la fuerza adhesiva, comparada con el uso de parafina. Además puede elevarse más y controlarse la fuerza adhesiva mediante la selección dirigida de los pesos moleculares de los polímeros usados.

Ejemplo 3

Finalmente se prepararon seis cargas distintas de formulaciones de TTS. Un resumen sobre la composición de las distintas cargas está dispuesto en la tabla 4.

10

Tabla 4: cargas usadas:

| Carga | Capa de principio activo (R) | Capa adhesiva (A) | Membrana | Peso de matriz mg/10 cm ² |
|-----------------------------|---|---|----------|--|
| 015/017 RIDTDS sin membrana | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT [®] 87-9088 | 29,85 % de Oppanol [®] B10 SFN 19,90 % de Oppanol [®] B50SF 19,90 % de Indopol [®] H-1900 29,85 % de Indopol [®] H-18000 0,50 % de Cap-O-SilM5P | --- | 015RIDTDS (A): 35 017RIDTDS (R): 60 |

(continuación)

| Carga | Capa de principio activo (R) | Capa adhesiva (A) | Membrana | Peso de matriz mg/10 cm ² |
|----------------------------------|---|---|-----------------|--|
| 015/017 RIDTDS CoTran 9719 | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-9088 | 29,85 % de Oppanol® B10 SFN 19,90 % de Oppanol® B50SF 19,90 % de Indopol® H-1900 28,85 % de Indopol® H-18000 0,50 % de Cap-O-SilM5P | CoTran™9719 | 015RIDTDS (A): 35 017RIDTDS (R): 60 |
| 009/010 RIDTDS Celgard 2400 | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-9088 | 10 % de rivastigmina; 90 % de DT® 87-2516 | Celgard® 2400 | 009RIDTDS (A): 33 010RIDTDS (R): 64 |
| 009/010 RIDTDS Solupor 10P05A | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-9088 | 10 % de rivastigmina; 90 % de DT® 87-2516 | Solupor® 10P05A | 009RIDTDS (A): 33 010RIDTDS (R): 64 |
| 029/030 RIDTDS Solupor 10P05A | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-9088 | 20 % de Oppanol® B10SFN 30 % de Oppanol® B50SF 30 % de Indopol® H-100 20 % de Indopol® H-1900 | Solupor® 10P05A | 029RIDTDS (A): 34 030RIDTDS (R): 61 |
| 028/030 RIDTDS CoTran 9719 | 40 % de rivastigmina; 60 % de DT® 87-9088 | 30 % de Oppanol® B10SFN 20 % de Oppanol® B50SF 20 % de Indopol® H-1900 30 % de Indopol® H-18000 | CoTran™9719 | 028RIDTDS (A): 28 030RIDTDS (R): 61 |

Procedimiento de fabricación

1. Fabricación de la capa de principio activo

- 5 El adhesivo de acrilato se dispuso y se pesó rivastigmina y acetato de etilo con respecto a esto. A continuación se mezclaron los componentes en suficiente acetato de etilo por medio de un agitador, de modo que se produce una masa de revestimiento homogénea, untable.

10 La masa de revestimiento homogénea se aplicó sobre una lámina siliconada ("revestimiento intermedio") como película delgada. La película de matriz se secó a 60 °C/20 min y 80 °C/5 min y a continuación se revistió con una capa de cubierta de PET.

A continuación se desprendió el "revestimiento intermedio" y se revistió la membrana de control.

2. Fabricación de la capa adhesiva y del laminado total

Los adhesivos de poliisobutileno se pesaron conjuntamente y se mezclaron. A continuación se añadieron con agitación heptano y Cab-O-Sil® y se agitaron tanto tiempo hasta que la masa era homogénea.

5 La masa se aplicó sobre una capa desprendible (“revestimiento de liberación”) como película delgada y a continuación se retiran los disolventes a 60 °C/20 min y 80 °C/5 min. Tras el secado se reviste el laminado con la capa de principio activo. A partir del laminado obtenido se troquelaron parches de tamaño adecuado.

Con las cargas de la tabla 4 y el producto comercial Exelon® TDS, de una formulación de un día, se realizaron ensayos de permeación de piel de ratón *in vitro*.

10 Los resultados de estos ensayos se reproducen en las figuras 4 a 7. La figura 4 muestra el perfil de permeación de rivastigmina a partir del Exelon® TDS comercialmente disponible. Mediante el desarrollo de la curva en la figura 4 se vuelve evidente que la tasa de emisión de rivastigmina disminuye claramente ya tras 24 horas. Este sistema no garantiza por tanto ninguna emisión continua e uniforme de principio activo durante un espacio de tiempo de uso de más de 24 horas.

15 De la figura 5 se deduce que sólo mediante la membrana que se encuentra entre medias se posibilita una emisión de principio activo uniforme y continua de varios días.

20 Las mezclas básicas de formulación 009/010RIDTDS Celgard® 2400 y 009/010RIDTDS Solupor® 10P05A, que contienen poliacrilato como agente formador de matriz para la capa adhesiva, presentaban sorprendentemente una cinética similar en comparación con Exelon® TDS (véase la figura 4 y 6). De esto se deduce que los polímeros del grupo de los poliacrilatos y sus copolímeros no son adecuados como agentes formadores de matriz para la capa adhesiva, dado que éstos, incluso en caso de membrana que se encuentra entre medias, no garantizan ningún control suficiente de la emisión de principio activo durante el tiempo de aplicación de varios días.

A partir de las figuras 5 y 7 se deduce que mediante la combinación de una membrana que controla la liberación del principio activo y de una capa adhesiva que se basa en una mezcla de poliisobutileno/polibuteno se posibilita un control de la emisión del fármaco durante un intervalo de tiempo de varios días.

25 **Ejemplo 4: ensayo de estabilidad**

Según el procedimiento indicado anteriormente se prepararon aún dos formulaciones adicionales:

Tabla 5

| | Formulación (060/062RIDTDS_Cotran9719) | I | Formulación (058/062RIDTDS_Cotran9728) | II |
|--|--|----------|---|-----------|
| Capa de principio activo 60 g/m² | rivastigmina (40 %) | | rivastigmina (40 %) | |
| | DT® 87-9088 (60 %) | | DT® 87-9088 (60 %) | |
| Membrana | CoTran™ 9719 | | CoTran™ 9728 | |
| Capa adhesiva 30 g/m² | Oppanol® B10 SFN (30 %) Oppanol® B50 SF (20 %) Indopol® H-1900 (20 %) Indopol® H-18000 (30 %) | | Oppanol® B10 SFN (30 %) Oppanol® B50 SF (40 %) Indopol® H-1900 (30 %) | |

30 Los TTS troquelados se sellaron en bolsas de láminas de material compuesto de aluminio y se almacenaron respectivamente al menos durante un mes a 25 °C y el 60 % de humedad del aire relativa, o a 40 °C y el 75 % de humedad del aire relativa. A continuación se determinó el contenido de impurezas dado el caso producidas como consecuencia de la descomposición de rivastigmina por medio de HPLC y absorción UV.

35 Los TTS de acuerdo con la invención mostraron una estabilidad excelente durante varios meses. Tras el almacenamiento se detectaron ahora muy bajas cantidades de impurezas / productos de descomposición, aunque la capa de principio activo no contenía antioxidantes. Esto se consiguió mediante el uso de una matriz polimérica sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo.

Los resultados están resumidos en la siguiente tabla 6:

Tabla 6: impurezas tras almacenamiento

| | Carga | Temperatura °C/% de humedad | Inicial | 1 mes | 2 meses | 3 meses |
|---------------|----------------------------------|--------------------------------|---|--|--|--|
| Pureza n=3 | 060/062RIDT DS_CoTran97 19 | 25 / 60 | Imp. 1:0,04 % (< RL); Imp. 4:0,02 % (< RL); Imp. 5:0,05 % (< RL); → total: 0,0 % | Imp. 1: 0,05 %(< RL); Imp. 4: 0,06 %(< RL); Imp. 5: 0,14 % → total: 0,14 % | Imp. 1:0,02 % (< RL); Imp. 4:0,07 % (< RL); Imp. 5:0,18 % → total: 0,18 % | Imp. 1: 0,02 %(< RL); RRT= 0,84: 0,01 % (< RL); Imp. 2: 0,02 %(< RL); Imp. 4: 0,06 %(< RL); Imp. 5: 0,17 % → total: 0,17 % |
| | | 40 / 75 | | Imp. 1: 0,04 %(< RL); RRT=0,85: 0,06 % (< RL); Imp. 2: 0,02 %(< RL); Imp. 4: 0,11 %; Imp. 5: 0,23 % → total: 0,34 % | | |
| | 058/062RIDT DS_CoTran97 28 | 25 / 60 | Imp. 1:0,04 % (< RL); Imp. 4:0,02 % (< RL); Imp. 5:0,05 % (< RL); | Imp. 1: 0,05 %(< RL); Imp. 4: 0,05 %(< RL); Imp. 5: 0,15 % → total: 0,15 % | Imp. 1:0,02 % (< RL); Imp. 4:0,06 % (< RL); Imp. 5:0,18 % → total: 0,18 % | Imp. 1: 0,02 %(< RL); RRT= 0,84: 0,02 % (< RL); Imp. 2: 0,02 %(< RL); Imp. 4: 0,09 %(< RL); Imp. 5: 0,18 %; → total: 0,18 % |

ES 2 545 094 T3

(continuación)

| | | Temperatura | Inicial | 1 mes | 2 meses | 3 meses |
|---|-------|-----------------|----------------|---|---------|---------|
| | Carga | °C/% de humedad | | | | |
| | | 40 / 75 | → total: 0,0 % | Imp. 1: 0,05 %(< RL); RRT=0,85:0,04 % (< RL); Imp. 2: 0.03 %(< RL); Imp. 4: 0,09 %(< RL); Imp. 5: 0,22 % → total: 0,22 % | | |
| RL = "reporting limit" (límite de detección) RRT = tiempo de retención relativo (HPLC) | | | | | | |

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende las capas dispuestas una con respecto a otra en el siguiente orden:
- 5 a) una capa de cubierta;
 b) una capa de principio activo que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo;
 c) una membrana que controla la liberación del principio activo;
 d) una capa adhesiva que comprende un adhesivo de contacto que contiene un poliisobutileno o una mezcla de varios poliisobutilenos; y
 e) una capa desprendible;
- 10 en el que el principio activo es rivastigmina o una sal, un hidrato o un solvato fisiológicamente compatibles de la misma, **caracterizado porque** el polímero/los polímeros de la matriz polimérica no contiene/contienen grupos hidroxilo libres ni grupos carboxilo libres, y **porque** la capa adhesiva contiene además un polibuteno o una mezcla de varios polibutenos.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** no contiene tocoferoles.
- 15 3. Sistema terapéutico transdérmico según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** no contiene agente antioxidante que se selecciona del grupo que está constituido por tocoferoles, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.
4. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** no contiene agente antioxidante.
- 20 5. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa adhesiva contiene del 98-100 % en peso de adhesivo de contacto incluyendo polibuteno, y del 0 - 2,0 % en peso de agente formador de gel, con respecto al peso total de la capa adhesiva.
6. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso durante un espacio de tiempo de al menos dos días.
- 25 7. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el adhesivo de contacto está compuesto por al menos dos poliisobutilenos con distintos pesos moleculares promedio y al menos dos polibutenos con distintos pesos moleculares promedio.
8. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 7, **caracterizado porque** el primer polímero de poliisobutileno tiene un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 40.000 g/mol, y el segundo polímero de poliisobutileno tiene un peso molecular promedio M_v de aproximadamente 400.000 g/mol.
- 30 9. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizado porque** el primer polímero de polibuteno tiene un peso molecular promedio M_n en el intervalo de 700 - 2.800 g/mol, y el segundo polímero de polibuteno tiene un peso molecular promedio M_n en el intervalo de 2.200 - 6.500 g/mol.
10. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa de principio activo contiene del 30 - 50 % en peso de principio activo y del 50 - 70 % en peso de matriz polimérica, con respecto al peso total de la capa de principio activo.
- 35 11. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la matriz polimérica de la capa de principio activo comprende al menos un polímero y/o un copolímero sin grupos hidroxilo libres y sin grupos carboxilo libres, seleccionado del grupo que está constituido por poliacrilatos, copolímeros de acrilato-acetato de vinilo, poliisobutileno, copolímeros de estireno-butadieno y mezclas de los mismos.
- 40 12. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** el TTS muestra durante un espacio de tiempo de al menos 48 horas un perfil de permeación del principio activo esencialmente lineal.
13. Procedimiento para la fabricación de un sistema transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende
- 45 i) la fabricación de un componente que contiene la capa de principio activo, que contiene la capa de cubierta y la capa de principio activo, que se encuentra en el lado de la capa de cubierta que está determinado como el lado dirigido a la piel;
 ii) la fabricación de un componente que contiene la capa adhesiva, que contiene la capa desprendible y la capa adhesiva que se encuentra sobre la capa desprendible y una membrana que controla la liberación del principio activo;
- 50 iii) la laminación de los componentes uno sobre otro de i) y ii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible representan en la sección transversal del TTS acabado las capas más externas opuestas.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, que comprende

5 i) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa de principio activo, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre el lado de la capa de cubierta que está determinado como el lado dirigido a la piel, y dado el caso el revestimiento con la membrana que controla la liberación del principio activo;

10 ii) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa adhesiva, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre la capa desprendible y

15 iii) la laminación de los componentes uno sobre otro de i) y ii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible representen en la sección transversal del TTS acabado las capas más externas opuestas;

o

15 i) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa de principio activo, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre una lámina desprendible siliconada o revestida con fluoropolímero ("revestimiento intermedio") y el revestimiento con la capa de cubierta;

20 ii) desprendimiento de la lámina desprendible siliconada ("revestimiento intermedio") y revestimiento de la membrana que controla la liberación del principio activo;

25 iii) la aplicación y dado el caso el secado posterior de una película de una composición que forma la capa adhesiva, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, sobre la capa desprendible y

iv) la laminación de los componentes uno sobre otro de ii) y iii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible representen en la sección transversal del TTS acabado las capas más externas opuestas.

15 15. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de Alzheimer y demencia por Parkinson.

25

Figura 1

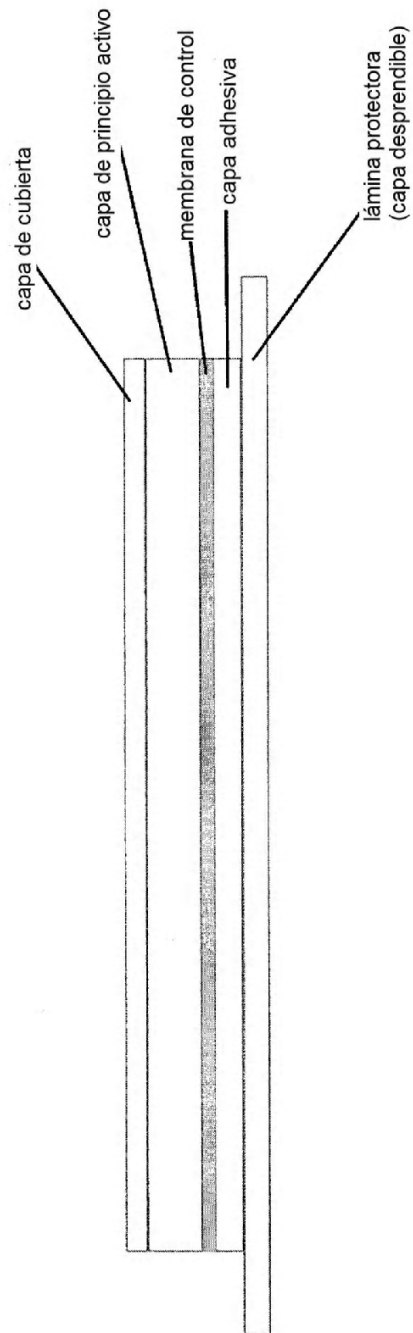


Figura 2

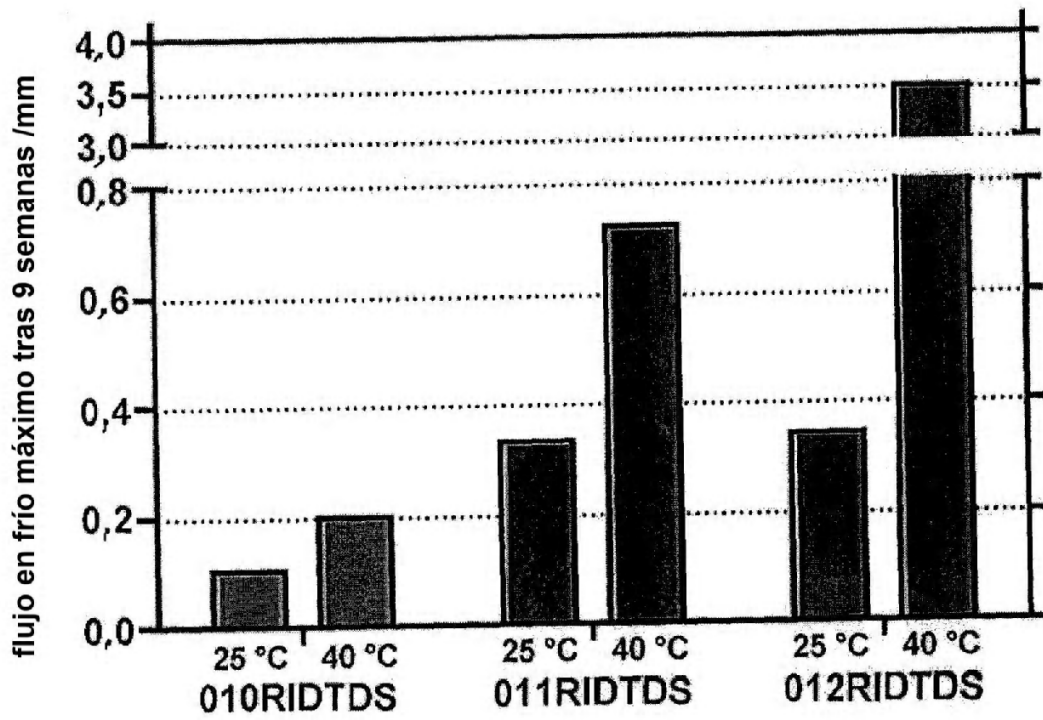


Figura 3

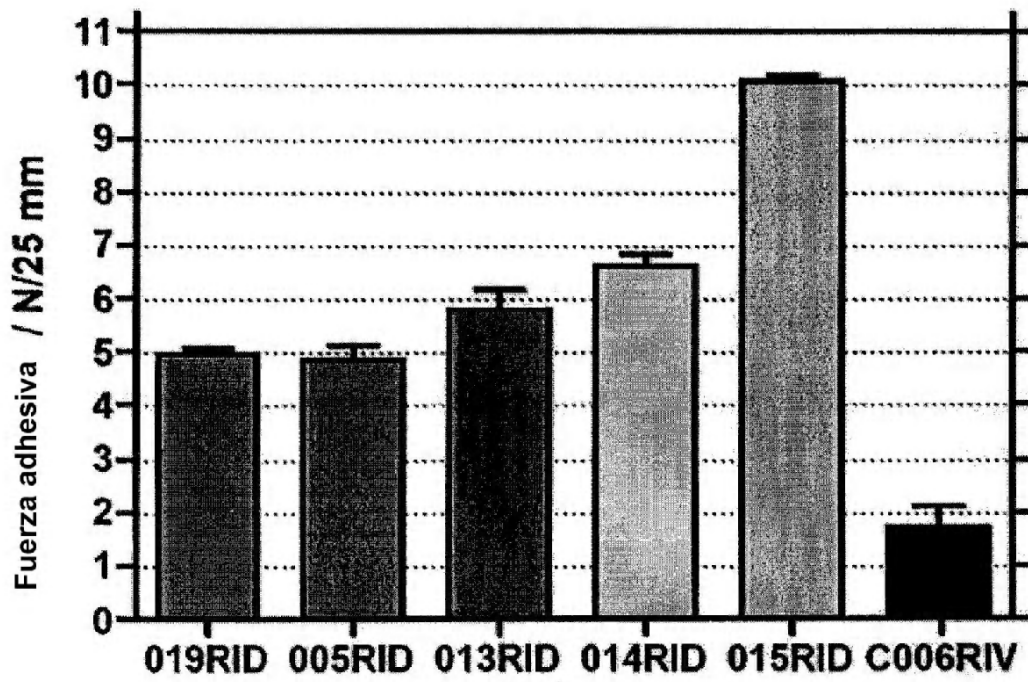


Figura 4

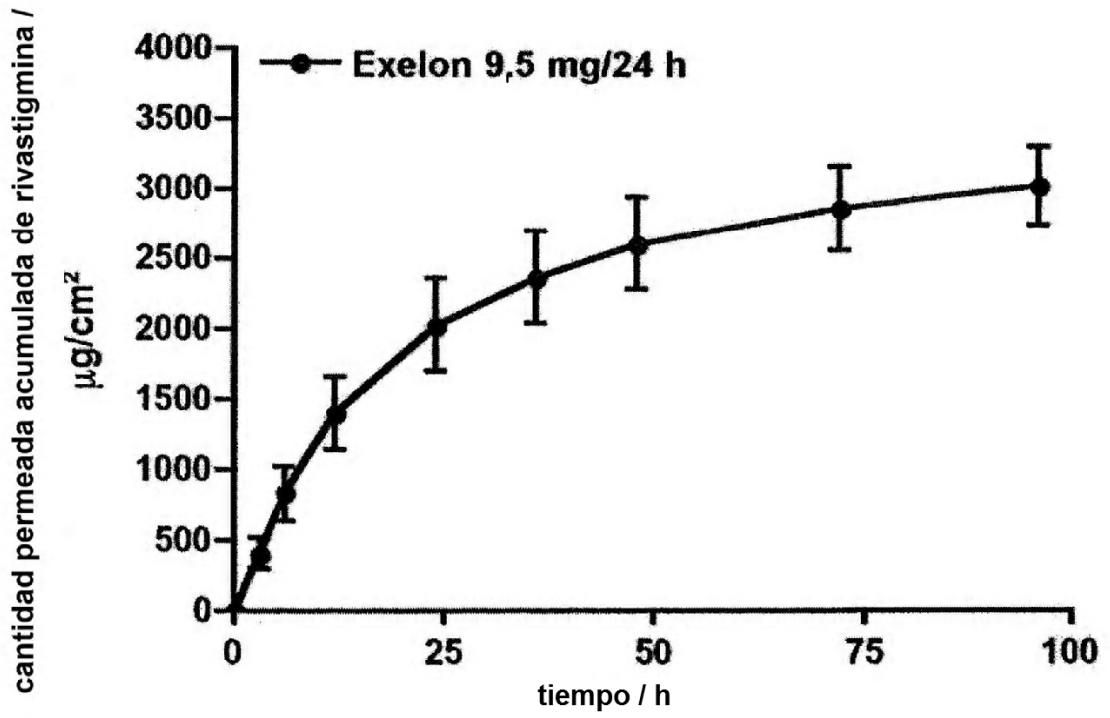


Figura 5

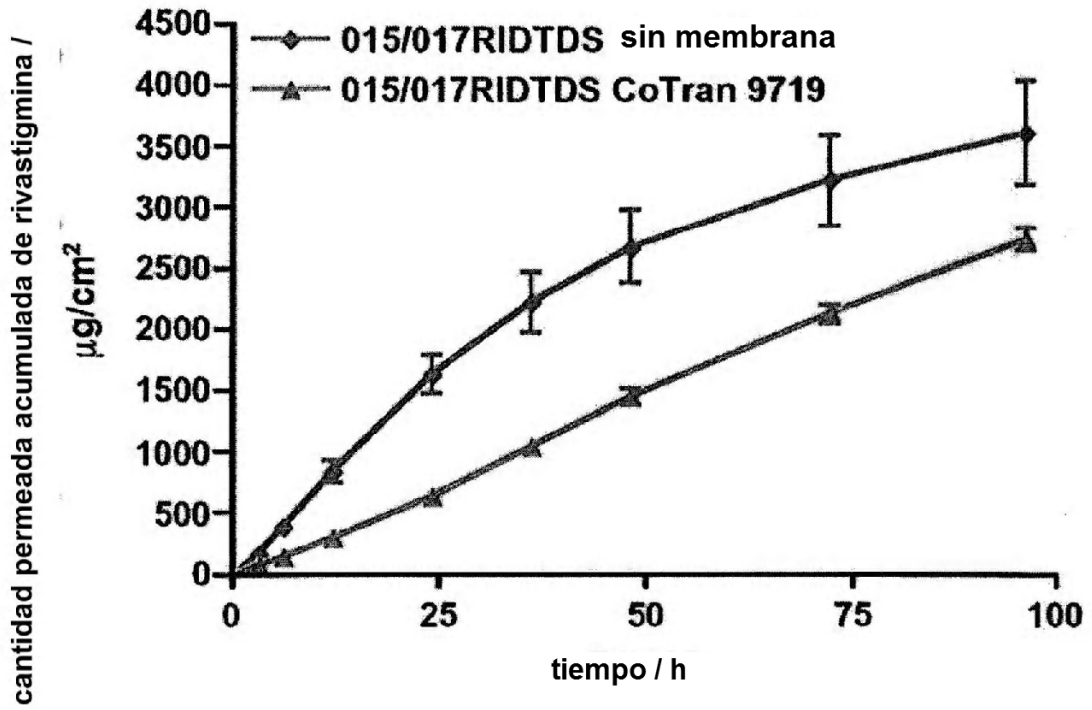


Figura 6

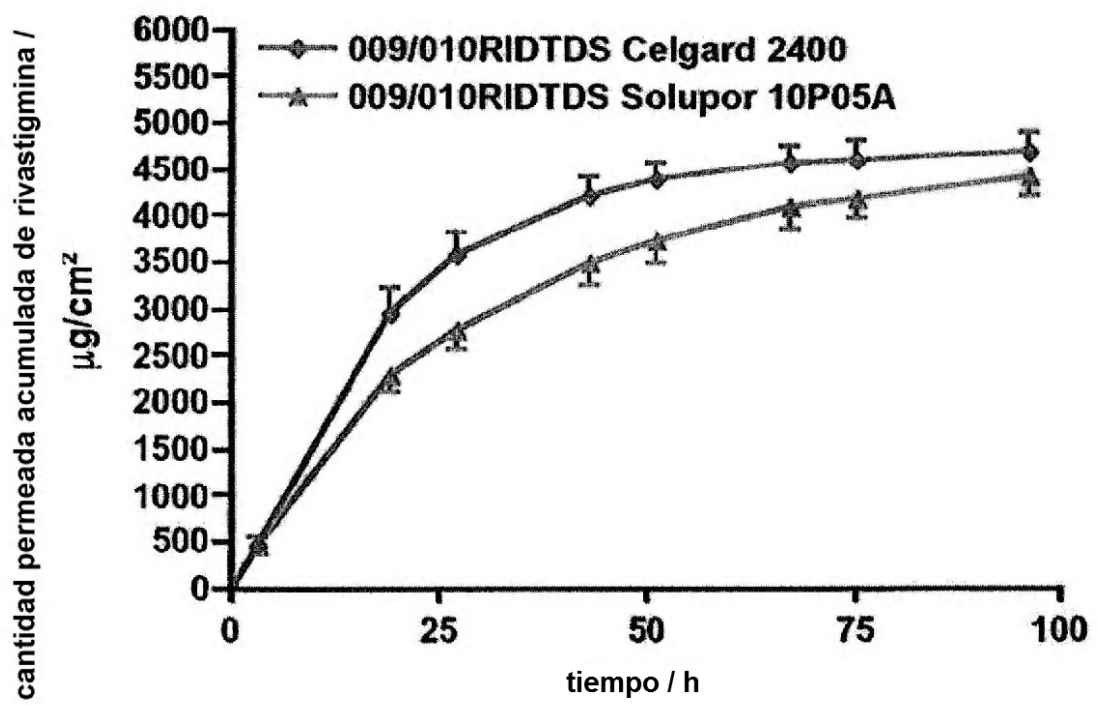


Figura 7

