

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 227**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2010 PCT/EP2010/069654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11076621**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10790565 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2515886**

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

30 Prioridad:

22.12.2009 EP 09180413
25.02.2010 EP 10154648

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2018

73 Titular/es:

LUYE PHARMA AG (100.0%)
Am Windfeld 35
83714 Miesbach , DE

72 Inventor/es:

PRINZ, HEIKE;
SCHURAD, BJÖRN;
BECKERT, THOMAS y
LINDER, KRISTINA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 670 227 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).

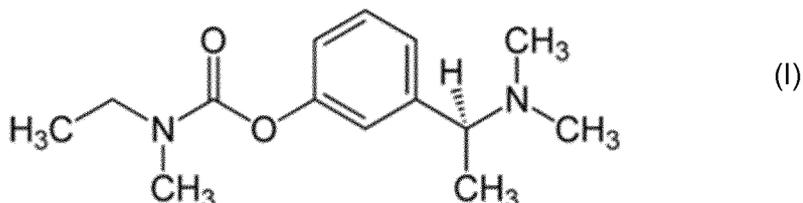
DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico para la administración de rivastigmina o sus derivados

- 5 El objeto de la presente solicitud es un sistema para la administración transdérmica de rivastigmina, su sal, hidrato o solvato fisiológicamente compatible para propósitos terapéuticos.

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

10



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

15

La rivastigmina puede presentarse como base libre, pero también como sal de adición ácida, hidrato, solvato o como otro derivado. Estos derivados, siempre y cuando no se describa otra cosa, están comprendidos en la presente invención con la denominación "rivastigmina".

20

Una forma farmacéutica de rivastigmina preferida es la administración percutánea mediante un sistema terapéutico transdérmico, es decir un parche transdérmico. Un parche transdérmico es normalmente un pequeño vendaje autoadhesivo, que contiene el principio activo que va a entregarse. Estos vendajes pueden tener diferentes formas y tamaños. El tipo más sencillo es un monolito adhesivo, que comprende una reserva de principio activo (depósito) sobre un soporte (capa de cubierta). El depósito se forma normalmente a partir del principio activo en un adhesivo farmacéutica mente aceptable, sensible a la presión y está en contacto con la superficie de la piel, por lo que el principio activo mediante difusión transdérmica se entrega en el cuerpo del paciente.

25

Los parches son laminados múltiples o parches con reserva de principio activo, en los cuales entre el depósito y la piel puede estar dispuesta una capa adhesiva adicional.

30

Una forma farmacéutica a través de parches transdérmicos de rivastigmina ya se describió en la patente de base sobre rivastigmina, del documento GB 2203040. El parche transdérmico desvelado en el mismo se compone de una capa de cubierta y una capa que forma el depósito. Además del principio activo rivastigmina en el depósito están contenidos un polímero hidrófilo, un polímero de acrilato no hinchante y un plastificante.

35

Tras la publicación del documento GB 2203040 se desarrollaron y se describieron otros sistemas terapéuticos transdérmicos (STT), que contienen entre otros rivastigmina como principio activo. En el documento WO 02/03969 se describe un STT, en el que la capa de matriz que contiene el principio activo (depósito) contiene adicionalmente dióxido de silicio altamente disperso para el aumento de la permeación de la piel.

40

En el documento DE 199 18 106 el depósito contiene un polímero adhesivo sensible a la presión, que presenta ácido acrílico o unidades de ácido metacrílico con un contenido definido de grupos carboxilo, por lo que la capacidad de absorción de agua así como la tolerancia de adhesivos de contacto poliacrílicos ácidos con respecto a la humedad debe aumentarse.

45

El documento WO 2007/064407 A1 desvela un STT con una capa adhesiva basada en silicona, por lo que debe alcanzarse una mejora en cuanto a las propiedades adhesivas, la compatibilidad y la seguridad en la terapia con rivastigmina. Según el documento WO 2007/064407 A1 se prefiere especialmente que la capa de depósito contenga un agente antioxidante (página 7, párrafo 4º). De manera correspondiente todas las formulas en los ejemplos contienen el agente antioxidante vitamina E. El Durotak® 387-2353 utilizado allí es un poliacrilato, que presenta grupos carboxilo. La capa de depósito según el documento WO 2007/064407 A1 debe incluir también como mejorador de la penetración diferentes sustancias como por ejemplo glicerina, ácidos grasos etc. (página 7, párrafo 5º). Estas sustancias contienen en general grupos hidroxilo o carboxilo libres, que están presentes por tanto en la matriz polimérica de la capa de depósito. El documento WO 2007/064407 A1 no se ocupa de manera especial de la estabilidad de rivastigmina. En particular el documento WO 2007/064407 A1 no enseña la selección de determinados polímeros para la matriz polimérica de la capa de depósito, para prevenir una degradación de rivastigmina.

55

El documento US 2008/0044461 A1 desvela fórmulas de STT con donepezilo (véase ejemplos). Se menciona también rivastigmina (reivindicación 7). El documento US 2008/0044461 A1 no desvela 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 a través de un esqueleto de polímero, en la que está incorporado el principio activo (el denominado parche de matriz). Además una característica esencial del documento US 2008/0044461 A1 es que la capa de depósito contiene un formador de gel y un reforzante de permeación (véase reivindicación 1). Como reforzantes de permeación se utilizan alcoholes (véase [0053]). Como formadores de gel se utilizan polímeros de celulosa (véase [0055]). Tanto en el caso de reforzantes de permeación como en los formadores de gel se trata por lo tanto de compuestos con grupos hidroxilo libres, que están presentes en el STT en la capa de depósito.

El documento US 2007/0259028 A1 desvela fórmulas de STT con donepezilo (véase ejemplos). Se menciona también rivastigmina (reivindicación 3). Es una característica esencial del documento US 2007/0259028 A1 que la capa de depósito contenga un alcohol polivalente, por ejemplo glicerina. De acuerdo con el documento US 2007/0259028 A1 están presentes por lo tanto obligatoriamente grupos hidroxilo libres en la matriz polimérica de la capa de depósito.

El documento US 2004/0086552 A1 desvela fórmulas de STT con un principio activo, que puede estar seleccionado de una lista muy larga (véase [0070] a [0095]). Se desvelan tanto parches de matriz como "parches de membrana" (véase [0057] o [0058]). Para los parches de matriz el documento US 2004/0086552 A1 no enseña la selección de determinados polímeros para la matriz, para estabilizar el principio activo.

El documento US 6,689,379 B1 desvela fórmulas de STT con una capa adhesiva especial. Se menciona rivastigmina también como principio activo posible. La capa de principio activo debe incluir preferentemente un compuesto con grupos hidroxilo, véase reivindicación 10. El documento US 6,689,379 B1 no enseña, la selección de determinados polímeros para la matriz polimérica de la capa de depósito, para prevenir una degradación de rivastigmina.

Sin embargo la patente EP 1 047 409 informa sobre el problema general en la administración de rivastigmina mediante un STT. Se averiguó que el principio activo precisamente en presencia de oxígeno era propenso a la descomposición. En la composición transdérmica que está desvelada en el documento GB 2203040, de acuerdo con la divulgación en el documento EP 1 047 409 la rivastigmina también se descompone a pesar de la formación de una matriz polimérica cerrada alrededor del principio activo y un envasado estanco al aire de la composición. En el documento EP 1 047 409 el problema de la estabilidad reducida de rivastigmina se resuelve al añadir a la composición farmacéutica un agente antioxidante.

Por lo tanto el objetivo de la presente invención es encontrar composiciones terapéuticas que incluyan rivastigmina para la administración transdérmica, que sean también suficientemente estables sin la adición de agentes antioxidantes.

Se averiguó sorprendentemente que la rivastigmina es suficientemente estable en parches transdérmicos, cuando la matriz polimérica del depósito no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo. La presente invención se basa entre otros en seleccionar polímeros especiales para la matriz polimérica, para impedir o minimizar una degradación de rivastigmina.

La presente invención facilita por lo tanto un STT suficientemente estable que contiene rivastigmina y un procedimiento para la preparación del mismo. Además la invención facilita el uso de polímeros o copolímeros, que no presentan ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, en un STT que contiene rivastigmina y un STT para el tratamiento de Alzheimer y demencia de Parkinson.

Un primer aspecto de la invención es por lo tanto un STT para la administración de rivastigmina, que comprende los siguientes componentes:

a) una capa de cubierta,

b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que comprende una matriz polimérica, en la que está incorporado el principio activo, siendo el principio activo rivastigmina o una sal, hidrato o solvato de la misma fisiológicamente compatible,

c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende como adhesivo de contacto un primer polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio entre 30.000 g/mol y 100.000 g/mol, y un segundo polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio entre 300.000 g/mol y 500.000 g/mol; y

d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva,

caracterizado por que la matriz polimérica del depósito no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, y el depósito no contiene ningún tocoferol, ningún butilhidroxianisol ni ningún butilhidroxitolueno.

Un segundo aspecto de la invención es un STT para la administración de rivastigmina, que comprende los siguientes componentes:

5 a) una capa de cubierta,

b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que comprende una matriz polimérica, en la que está incorporado el principio activo,

10 c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende un adhesivo de contacto y

d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva,

siendo el principio activo rivastigmina o una sal, hidrato, o solvato de la misma fisiológicamente compatible, y no presentando la matriz polimérica del depósito ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, y el depósito no contiene ningún tocoferol, ningún butilhidroxianisol ni ningún butilhidroxitolueno.

Una "matriz polimérica" es una composición sólida o semisólida con estructura tridimensional, que comprende un polímero o una mezcla de polímero. La matriz polimérica se denomina también esqueleto de polímero, dado que la estructura de esqueleto tridimensional por regla general se facilita mediante el polímero o mezcla de polímeros. En la matriz polimérica pueden estar incrustados otras sustancias, por ejemplo un principio activo. Preferentemente el principio activo está distribuido de modo uniforme en la matriz polimérica. El experto en la materia conoce de por sí los denominados "parches de matriz", en los que se controla la liberación del principio activo mediante la matriz polimérica.

25 El principio activo rivastigmina en el STT de acuerdo con la invención es suficientemente estable. "suficientemente estable" significa que las impurezas del principio activo después de un mes de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad atmosférica relativa en conjunto ya no ascienden a más de 1 % en peso, preferentemente no más de 0,5 % en peso, con respecto al contenido teórico de principio activo en la formulación. Como impurezas del principio activo en la formulación son válidos 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).

35 La estabilidad o la cantidad de impurezas puede determinarse tal como se ha descrito en el ejemplo. Preferiblemente el contenido total de los productos de degradación / impurezas después de tres meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad atmosférica relativa es menor de 1 % en peso, preferentemente menor de 0,6 % en peso. Es preferente también que el contenido total de los productos de degradación / impurezas después de seis meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad atmosférica relativa ascienda a menos de 1 % en peso. Es preferente además que el contenido total de las impurezas después de un mes de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad atmosférica ascienda a menos de 0,25 % en peso. Es preferente además que el contenido total de las impurezas después de tres y después de seis meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad atmosférica relativa ascienda a menos de 0,5 % en peso. Los datos de "% en peso" de impurezas se refieren siempre al contenido teórico de principio activo en la formulación, Siempre y cuando no se indique otra cosa.

45 La duración de aplicación de un STT de acuerdo con la invención asciende a preferentemente alrededor de 24 horas. Una duración de aplicación más larga es posible.

50 De manera preferente no se añade a ningún componente del STT un agente antioxidante. Sin embargo es perfectamente posible que en el STT de la presente invención puedan estar presentes agentes antioxidantes, siempre y cuando estos no influyan negativamente en el efecto del STT. En este sentido debe observarse que para la estabilización de rivastigmina de acuerdo con la presente invención no son necesarios agentes antioxidantes. Sin embargo podrían utilizarse agentes antioxidantes también para otros propósitos en el STT de acuerdo con la invención. Por lo tanto es posible, aunque no preferente, que el STT de acuerdo con la invención contenga agentes antioxidantes.

55 Un "agente antioxidante" en el sentido de la presente invención es un compuesto o composición farmacéuticamente compatible, que ralentiza, inhibe, interrumpe y/o detiene procesos de oxidación. Agentes antioxidantes abarcan en particular las siguientes sustancias: tocoferoles y sus ésteres, el sesamol del aceite de sésamo, el benzoato de coniferilo de la resina de benjuí, el ácido nordihidroguayarático y ácido guayarático (NDGA), los galatos (galatos de metilo, etilo, propilo, amilo, butilo, laurilo, entre otros), el butilhidroxianisol (BHT, también llamado butil-p-cresol); ácido ascórbico y sales y ésteres del mismo, (por ejemplo palmitato de ascorbilo), ácido eritórbico (ácido iso-ascórbico) y sales y ésteres del mismo, monotiolglicerol, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de potasio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido propiónico. Los agentes antioxidantes típicos son tocoferoles como α -tocoferol y sus ésteres, butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol. El término "tocoferol" abarca también ésteres de tocoferol. Un tocoferol es α -tocoferol. El término " α -tocoferol" abarca ésteres de α -tocoferol (por ejemplo α -tocoferol-acetato).

Preferentemente el depósito contiene, de manera más preferente todo el STT, ningún tocoferol. En una forma de realización adicional el depósito contiene, preferentemente todo el STT, ningún tocoferol y ningún butilhidroxianisol (BHT, también llamado butilo-p-cresol). En una forma de realización adicional el depósito contiene, preferentemente todo el STT, ningún tocoferol, ningún butilhidroxianisol ni ningún butilhidroxitolueno. En una forma de realización particular el depósito contiene, preferentemente todo el STT ninguno de los siguientes agentes antioxidantes: tocoferoles y su éster, el sesamol del aceite de sésamo, el benzoato de coniferilo de la resina de benjuí, el ácido nordihidroguayarático y ácido guayarático (NDGA), los galatos (galatos de metilo, etilo, propilo, amilo, butilo, laurilo, entre otros), el butilhidroxianisol (BHT, también llamado butil-p-cresol); ácido ascórbico y sales del mismo, palmitato de ascorbilo, ácido eritóbico (ácido iso-ascórbico) y sales del mismo, monoioliglicerol, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de potasio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido propiónico. En una forma de realización especial el depósito no contiene, de manera más preferente todo el STT, ningún agente antioxidante en absoluto.

La cantidad de agente antioxidante en el STT de la presente invención es habitualmente menor de 1 % en peso o menor de 0,1 % en peso, preferentemente menor de 0,05 % en peso, lo más preferente menor de 0,01 % en peso, en cada caso con respecto al peso de la formulación global (excluyendo la capa de cubierta y capa desprendible).

La estructura del STT de acuerdo con la invención comprende varias capas. Sobre el extremo situado enfrentado a la piel durante la aplicación de la piel está situada la capa de cubierta. En el lado dirigido de la capa de cubierta hacia la piel humana durante el uso está situado el depósito. Además en el lado del depósito dirigido hacia la piel humana durante el uso está situada la capa adhesiva. En el lado de la capa adhesiva dirigido a la piel humana durante el uso antes de la aplicación del STT está situada la capa desprendible, que se retira directamente antes del uso del STT.

La superficie del STT de acuerdo con la invención no está limitada especialmente. Habitualmente el área asciende a alrededor de 5-30 cm², sin embargo puede ser perfectamente más grande o más pequeña.

La superficie de la capa de cubierta del STT de acuerdo con la invención se corresponde en una forma de realización al menos con el área del depósito o de la capa adhesiva. Sin embargo puede ser también mayor que la del depósito, de modo que no solo cubre completamente el depósito, sino que también sobresale por encima del borde del depósito. Sin embargo, en una forma de realización de este tipo o bien el área de la capa adhesiva debería ser igual que el área de la capa de cubierta o el lado de la capa de cubierta dirigido hacia la piel humana debería presentar una capa adhesiva adicional, para garantizar que toda la superficie del STT dirigida a la piel permanece adherida a la piel en la aplicación. En otra forma de realización la capa de cubierta es algo más pequeña que el área del depósito.

Depósito

El depósito del STT de acuerdo con la invención contiene el principio activo rivastigmina incorporado en una matriz polimérica. La matriz polimérica se compone de acuerdo con este aspecto de la invención exclusivamente de polímeros o copolímeros, que no presentan ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo. Polímeros o copolímeros preferentes sin grupos funcionales, que forman la matriz polimérica, son determinados poliacrilatos, copolímeros de acetato de vinilo-acrilato, copolímeros de poliisobutileno y estireno-butadieno, que pueden presentarse individualmente o como mezcla.

Como poliacrilatos adecuados, que no contienen esencialmente ningún grupo funcional libre, pueden emplearse polímeros (homopolímeros, copolímeros y copolímeros de bloque) basados en ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico. Como monómeros para la preparación de poliacrilatos adecuados se consideran en este sentido 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 portan, los sustituyentes C₁-C₁₂ lineales, ramificados o cíclicos alifáticos sin otros grupos funcionales libres. También el acetato de vinilo puede emplearse como co-monómero junto con al menos uno de estos monómeros para la preparación del poliacrilato.

La matriz polimérica se compone preferentemente de uno o varios poliacrilatos, que esencialmente no contienen ningún grupo funcional libre. Preferentemente la matriz polimérica se compone de poliacrilatos, que se prepararon mediante la polimerización de ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico. En una forma de realización particular la matriz polimérica se compone de poliacrilatos, que se prepararon mediante la polimerización de ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico, estando seleccionados los ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico del grupo que se compone 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 los mismos. En otra forma de realización la matriz polimérica se compone esencialmente de poliacrilatos, que mediante la

copolimerización de ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico se prepararon con acetato de vinilo, estando seleccionados los ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico del grupo que se compone 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 los mismos.

Particularmente preferentes son: el copolímero de acetato de vinilo-acrilato Duro-Tak® 87-4098, que se preparó a en cada caso alrededor de 50 % de los monómeros iniciadores acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo. así como el acrilato Duro-Tak® 87-9088 (igualmente un polímero de acrilato sin grupos funcionales), disponible por la empresa Henkel. En una forma de realización especial para la matriz polimérica se utiliza el acrilato Duro-Tak® 87-900A o Duro-Tak® 87-9301.

El porcentaje total de monómeros, que contiene grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres (por ejemplo ácido acrílico, ácido metacrílico y éster del ácido acrílico o ácido metacrílico, que portan grupos funcionales, en particular los ésteres que contienen grupos hidroxilo), se sitúa por debajo de 1 % en peso, preferentemente por debajo de 0,5 % en peso, preferentemente por debajo de 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 el porcentaje total de estos monómeros por debajo se sitúa por debajo de 0,1 % en peso. En una forma de realización particular no están incluidos ningún grupo hidroxilo libre ni ningún grupo carboxilo libre en la mezcla de monómeros.

Un STT, que como matriz polimérica que contiene el principio activo contiene poliacrilatos, que están libres de grupos hidroxilo y grupos carboxilo, aunque ya se ha descrito en el documento WO 03/017988 A1, sin embargo no está unido al principio activo rivastigmina. El objetivo descrito en el documento WO 03/017988 era solucionar la desventaja del escaso aprovechamiento del principio activo de un STT. De acuerdo con esta divulgación este objetivo se consiguió mediante matrices poliméricas, que en el caso ideal están libres de grupos hidroxilo o grupos carboxilo. El principio activo rivastigmina no se menciona en este documento, ni mucho menos se describe un efecto que aumenta la estabilidad de la rivastigmina.

El depósito en una forma de realización de la invención no contiene esencialmente ningún polímero o copolímero, que contenga grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. Preferentemente el depósito no contiene esencialmente ningún grupo hidroxilo libre ni ningún grupo carboxilo libre. De manera más preferente el depósito no contiene esencialmente ningún grupo amino, ningún grupo hidroxilo libre ni ningún grupo carboxilo libre. En una forma de realización particular la capa adhesiva tampoco contiene esencialmente ningún polímero o copolímero, que contenga grupos hidroxilo libres o grupos carboxilo libres. Preferentemente la capa adhesiva no contiene esencialmente ningún grupo hidroxilo libre ni ningún grupo carboxilo libre. De manera más preferente la capa adhesiva no contiene esencialmente ningún grupo amino libre, ningún grupo hidroxilo libre ni ningún grupo carboxilo libre.

El depósito contiene preferentemente 20-40 % en peso de rivastigmina y 60-80 % en peso de matriz polimérica, con respecto al peso total del depósito. En una forma de realización particularmente preferente del STT de acuerdo con la invención el depósito contiene 25 % en peso rivastigmina y 75 % en peso de matriz polimérica. Preferentemente además del principio activo y de la matriz polimérica el depósito no contiene ningún componente adicional. Sin embargo es posible que adicionalmente estén incluidos en el depósito otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. De este modo pueden estar presentes adicionalmente en el depósito por ejemplo plastificantes o formadores de gel.

La cantidad absoluta de rivastigmina depende de diferentes factores, en particular del tamaño del STT que va a utilizarse, del peso por unidad de superficie y de la concentración de principio activo en el depósito. Los pesos por unidad de superficie de la matriz-depósito seco se sitúan preferentemente en un intervalo de 20-100 g/m², más preferentemente en un intervalo de 25-80 g/m² y todavía de manera más preferente en un intervalo de 30-70 g/m². El depósito puede presentar un grosor (grosor en seco) en el intervalo de 20-400 µm, o 30-200 µm o 40-100 µm. También son posibles otros grosores diferentes a los que se han mencionado anteriormente.

55 *Capa adhesiva*

La capa adhesiva del STT de acuerdo con la invención contiene un adhesivo de contacto, que preferentemente se compone de poliisobutileno. El poliisobutileno es un adhesivo de contacto autoadhesivo, que no se endurece y por lo tanto mantiene sus propiedades adhesivas durante un periodo de tiempo largo. De manera preferente como mezcla se utilizan poliisobutilenos con distinto peso molecular promedio. El poliisobutileno puede obtenerse en diferentes pesos moleculares medios. La expresión "peso molecular promedio" en relación con poliisobutileno se refiere en la presente solicitud al así llamado promedio en viscosidad $M_{V,}$. El promedio en viscosidad M_V se determina a partir de la viscosidad en solución de una solución del poliisobutileno en isooctano a 20 °C. Como aparato de medición sirve un viscosímetro de Ubbelohde. El promedio en viscosidad M_V se calcula a partir de la fórmula siguiente:

$$M_v = 0,65 \sqrt{\frac{J_o \times 10^2}{3,06}}$$

La averiguación del promedio del índice de Staudinger J_o como mezcla para determinar el promedio en viscosidad M_v se realiza después de la relación de Schulz-Blaschke a partir de la viscosidad específica η_{sp} medida y de la concentración de solución.

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

La viscosidad específica $\eta_{sp} = t/t_0 - 1$, siendo t_0 el tiempo de flujo de la solución o disolvente (en cada caso con corrección de Hagenbach-Couette), y siendo c la concentración de la solución en g/cm^3 . Dado el caso puede recurrirse de manera complementaria al documento DIN 53728.

Los pesos moleculares medios M_v de poliisobutileno adecuados se sitúan por ejemplo en el intervalo de alrededor de 40.000 g/mol a alrededor de 4.000.000 g/mol . Una mezcla preferida es la de (1) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 40.000 g/mol (por ejemplo Oppanol® B10, disponible por la firma BASF) y (2) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de por encima de alrededor de 1.000.000 g/mol (por ejemplo Oppanol® B100, disponible por la firma BASF, con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 1.110.000 g/mol). Dentro del conocimiento del experto en la materia entra la mezcla de los diferentes pesos moleculares en la relación adecuada, para alcanzar las propiedades deseadas de la capa adhesiva.

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 . De manera más preferente el primer máximo relativo se sitúa entre 35.000 g/mol y 50.000 g/mol e, independientemente de esto el segundo máximo relativo se sitúa entre 350.000 g/mol y 450.000 g/mol . De la manera más preferente el primer máximo relativo se sitúa en alrededor de 40.000 g/mol , e, independientemente de esto, el segundo máximo relativo en alrededor de 400.000 g/mol .

La mezcla de poliisobutileno del adhesivo de contacto puede obtenerse por 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 , lo más preferente de alrededor de 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 , lo más preferente de alrededor de 400.000 g/mol .

La mezcla más preferente es la de (1) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 40.000 g/mol (por ejemplo Oppanol® B10 SFN, disponible por la firma BASF) y (2) poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 400.000 g/mol (por ejemplo Oppanol® B50 SF, disponible por la firma BASF).

Los porcentajes de ambos polímeros de poliisobutileno en la mezcla pueden variar. La relación de peso del primer polímero de poliisobutileno 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, la más preferente es la relación alrededor de 4:6. En una forma de realización particularmente preferente el polímero de poliisobutileno del adhesivo de contacto se compone de 4 porcentajes en peso de Oppanol® B10 (por ejemplo Oppanol® B10 SFN) y 6 porcentajes en peso de Oppanol® B50SF.

El adhesivo de contacto está presente en la capa adhesiva de acuerdo con la invención en una cantidad en el intervalo de 40-100 % en peso, preferentemente de 50-90 % en peso, más preferentemente de 55-80 % en peso y aún de manera más preferente de 60-69,9 % en peso, con respecto al peso total de la capa adhesiva.

El grosor de la capa adhesiva (grosor en seco) no está limitado en particular. Puede situarse en un intervalo de alrededor de 10-300 μm , o en un intervalo de 70 -140 μm . La cantidad absoluta de la capa adhesiva puede ascender a alrededor de 10-50 g/m^2 , o 20-40 g/m^2 , sin limitarse a esto.

La capa adhesiva contiene de manera preferente adicionalmente plastificante y formador de gel. Los plastificantes adecuados se conocen en el estado de la técnica, tratándose preferentemente de aceite mineral, aceite neutro, parafina, polibutenos, aceite de linaza, palmitato de octilo, escualeno, escualano, aceite de silicona, miristato de isobutilo, alcohol isoestearílico y/o alcohol oleico, de manera particularmente preferente de aceite mineral, aceite neutro, polibuteno y/o parafina. Los aceites minerales son incoloros, hidrocarburos claros. Se obtienen a partir de las fracciones de destilación en ebullición del petróleo por encima de alrededor de 300 °C y mediante refrigeración de hidrocarburos sólidos. Mediante fraccionamiento adecuado pueden obtenerse aceites minerales, que aproximadamente a la temperatura corporal, es decir a alrededor de 35-37 °C son líquidos y a bajas temperaturas, en particular a temperaturas por debajo de 20 °C son sólidos. Es preferente la selección del aceite mineral con un

punto de licuefacción de alrededor de 30-35 °C. Particularmente preferentes son parafinas y aceites minerales, que se corresponden con las exigencias de la Farmacopea Europea. 6 y/o de la Farmacopea Estadounidense 32-NF 27.

5 El plastificante está presente en la capa adhesiva preferentemente en una cantidad en el intervalo de 0-60 % en peso, Más preferentemente de 10-50 % en peso, todavía de manera más preferente en el intervalo de 25-39,9 % en peso, por ejemplo 35 % en peso con respecto al peso total de la capa adhesiva.

10 En el caso del formador de gel se trata de preferentemente de un formador de gel con estructura particular, que en su estructura presenta una concentración alta de grupos polares. Estos provocan con respecto a los aceite tensiones superficiales límite correspondientemente altas, que se compensan parcialmente mediante aglomeración de las partículas entre sí para formar esqueletos de gel. Por consiguiente los esqueletos de gel son más resistentes, Cuanto mayor es la diferencia de polaridad entre los aceites y la superficie de formador de esqueleto. Preferentemente de acuerdo con la invención como formador de gel se dióxido de silicio altamente disperso o ácidos silícicos pirógenicos. El tamaño de las partículas se mueve preferentemente en el intervalo de nanómetros y se sitúa por ejemplo en el intervalo de 400-1500 nm, en particular en el intervalo de 500-1000 nm. El ácido silícico pirogénico se comercializa por ejemplo bajo la denominación CAB-O-SIL® y es un espesante conocido para aceite mineral. Otro ejemplo para un formador de gel adecuado es bentonita. También puede emplearse el carbómero de sodio conocido como formador de gel. El formador de gel se utiliza preferentemente en una cantidad de 0,1-4,0 % en peso, Más preferentemente de 0,1-2,0 % en peso, todavía de manera más preferente de 0,5-2,0 % en peso, con respecto al peso de la capa adhesiva.

25 En una forma de realización particularmente preferente del STT de acuerdo con la invención la capa adhesiva contiene 60-69,9 % en peso de adhesivo de contacto, o poliisobutileno, pudiendo componerse este, tal como ya se ha descrito, de mezclas de poliisobutileno con diferentes pesos moleculares, 0,1-2,0 % en peso de formador de gel, o dióxido de silicio altamente disperso o ácido silícico pirogénico, y de 25-39,9 % en peso de plastificante, o aceite mineral, con respecto al peso total de la capa adhesiva.

30 La capa de cubierta del STT de acuerdo con la invención es preferentemente oclusiva, es decir hermética. Tales capas de cubierta en forma de realización preferente pueden estar compuestas de poliolefinas, en particular polietileno, o de poliéster así como poliuretanos. También capas, que contienen varios polímeros diferentes dispuestos los unos sobre los otros, pueden utilizarse ventajosamente. Los materiales adecuados comprenden poliolefina, celofán, acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo-cloruro de vinilo provistos con plastificantes, copolímeros de acetato de vinilo-etileno, tereftalato de polietileno, nailon, polietileno, polipropileno, policloruro de vinilo, copolímeros de etileno-metacrilato, papel, que puede estar revestido dado el caso, tejidos textiles, lámina de aluminio y materiales de compuesto de polímero-metal. Son especialmente preferentes láminas de poliéster, como láminas de tereftalato de polietileno. El grosor de la capa trasera, como es habitual en el estado de la técnica, puede ascender por ejemplo a de 10 µm a 100 µm, por ejemplo alrededor de 40 µm (grosor nominal). Muy especialmente preferentes son láminas unidas a partir de PE pigmentado, PETP y aluminio

40 Sobre la capa adhesiva está situada de acuerdo con la invención una capa desprendible, también denominado "release liner". Esta capa desprendible está fabricada preferentemente de material polimérico, que puede metalizarse dado el caso también. Ejemplos para materiales utilizados preferentemente son poliuretanos, acetato de polivinilo, policloruro de vinilo, polipropileno, policarbonato, poliestireno, polietileno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno así como dado el caso papel revestido en superficie con polímeros correspondientes. Preferentemente a este respecto se trata de una capa desprendible revestida por un lado o ambos lados con polímeros de flúor o siliconada. Son especialmente preferentes láminas de poliéster revestidas con polímeros de flúor o siliconadas habituales en el mercado, como los productos comerciales siliconados por un lado Primeliner 100 µm y Perlasic LF 75 µm (empresa Loparex, NL y Perlen Converting AG, Suiza) o los productos revestidos con polímero de flúor por un lado como por ejemplo ScotchPak 1022 (3M Drug delivery).

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

55 a) una capa de cubierta,

b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que contiene 20-30 % en peso de principio activo y 70-80 % de matriz polimérica, con respecto al peso total del depósito, estando compuesta la matriz polimérica esencialmente de un copolímero de acetato de vinilo-acrilato sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo, y siendo el principio activo rivastigmina o una sal hidrato o solvato de la misma fisiológicamente compatible;

60 c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende de 0,1-1 % en peso de dióxido de silicio, 25-39,9 % en peso de aceite mineral ligero (Paraffinum liquidum) y como adhesivo de contacto 60-79,9 % en peso de una mezcla de un polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 40.000 g/mol y un polímero de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 400.000 g/mol; y

65

d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva,

siendo la cantidad de agente antioxidante en la fórmula global sin capa de cubierta y capa desprendible menor de 0,1 % en peso, preferentemente es menor de 0,01 %, y el depósito no contiene ningún tocoferol, ningún butilhidroxianisol ni ningún butilhidroxitolueno.

En una forma de realización especial el STT de acuerdo con la invención no contiene ningún agente antioxidante seleccionado del grupo que se compone de vitamina E y ésteres del mismo, butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.

10 Un aspecto adicional de la presente invención es la facilitación de un procedimiento para la preparación del STT de acuerdo con la invención. El procedimiento comprende

i) la preparación de un componente que contiene el depósito, que contiene la capa de cubierta y el depósito, que está situado en el lado de la capa de cubierta, que está determinado como el lado dirigido hacia la piel,

15 ii) la preparación de un componente que contiene la capa adhesiva, que contiene la capa desprendible y la capa adhesiva situada sobre la capa desprendible y

20 iii) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), de modo que capa de cubierta y capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas enfrentadas, más externas.

Una forma de realización preferente de este procedimiento comprende

25 i) la aplicación y dado el caso secado subsiguiente de una película de una composición que forma el depósito, dado el caso en forma de una solución o dispersión en un medio adecuado, en el lado de la capa de cubierta, que está determinado como el lado dirigido hacia la piel, y dado el caso el forrado con una lámina desprendible siliconada (Liner); o la aplicación y dado el caso secado subsiguiente de una película de una composición que forma el depósito, dado el caso en forma de una solución o dispersión en un medio adecuado, sobre una lámina desprendible siliconada (Liner) y lámina desprendible siliconada con una capa de cubierta;

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

35 iii) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), dado el caso desprendiendo la lámina desprendible, de modo que capa de cubierta y capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas enfrentadas, más externas.

40 La preparación de un STT preferente puede realizarse, al dispersarse inicialmente los componentes para el depósito, es decir rivastigmina y el polímero que forma la matriz, o copolímero o una mezcla de los mismos, en un disolvente orgánico como heptano o acetato de etilo, o disolverse (siempre y cuando el polímero no se presente ya disuelto). Habitualmente el polímero que forma la matriz, o copolímero o la mezcla de los mismos se presenta ya en un disolvente. En este sentido de acuerdo con la invención se utiliza un polímero y/o copolímero, que, tal como está definido anteriormente en relación con el STT de acuerdo con la invención, es decir un polímero y/o copolímero sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo. Las formas de realización citadas como preferentes de la matriz polimérica son válidas de manera correspondiente para el procedimiento de acuerdo con la invención. En la fabricación del depósito se utiliza preferentemente un disolvente orgánico volátil. Esta mezcla se aplica entonces como capa uniforme sobre la capa de cubierta y se seca. Preferentemente el componente para el depósito para la protección se provee de una lámina, preferentemente una lámina de poliéster siliconada, también denominada "intermediate liner", que se aplica sobre el lado del depósito enfrentado a la capa de cubierta. Alternativamente, o de manera equivalente a esto la mezcla puede aplicarse y secarse también inicialmente sobre la lámina "intermediate liner", aplicándose la capa de cubierta a continuación sobre el lado del depósito enfrentado a la lámina "intermediate liner". La lámina "intermediate liner" se retira, poco antes de que el componente de depósito se una con el componente que contiene la capa adhesiva.

55 En una etapa de trabajo separada se fabrica la capa adhesiva, al dispersarse la mezcla de polímeros (disuelta en disolvente orgánico) que forma el adhesivo de contacto, preferentemente poliisobutileno de distinto peso molecular promedio, junto con el formador de gel y el plastificante en un disolvente orgánico como heptano. Preferentemente sin embargo el adhesivo de contacto y el plastificante se disuelve en el disolvente orgánico y a continuación el formador de gel se dispersa en esta solución. Esta mezcla se aplica después a la lámina desprendible y se deja secar.

60 Los componentes obtenidos en ambas etapas de procedimiento se laminan a continuación entre sí, y concretamente de manera que la capa adhesiva se aplica directamente sobre el depósito. A continuación a partir de la lámina ya laminada pueden troquelarse piezas de tamaño deseado y envasarse.

En el caso de las etapas de procedimiento individuales los disolventes orgánicos, que son necesarios para disolver o dispersar los componentes respectivos, Pueden retirarse al someter a los productos a temperaturas en ascenso, dado el caso también aplicando un vacío.

5 Un aspecto adicional de la presente invención lo representa el uso de un polímero o copolímero, que no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, en un STT que contiene rivastigmina. Es preferente en este sentido el uso de poliacrilatos, copolímeros de acetato de vinilo-acrilato, poliisobutileno y copolímeros de estireno-butadieno. De acuerdo con la invención estos polímeros o copolímeros representan la matriz polimérica del depósito, en el que está incorporado el principio activo rivastigmina.

10 En el uso de acuerdo con la invención se utilizan preferentemente poliacrilatos libres de grupos hidroxilo y libres de grupos carboxilo y copolímeros de poliacrilato, como copolímeros de acetato de vinilo-acrilato.

15 En una forma de realización particularmente preferente del uso de acuerdo con la invención se emplea el copolímero de acetato de vinilo-acrilato Duro-Tak® 87-4098.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es la facilitación del STT de acuerdo con la invención para el tratamiento de Alzheimer y demencia de Parkinson. El STT de acuerdo con la invención se configura en este sentido preferentemente para un periodo de aplicación de aproximadamente 24 horas.

A continuación se describen formas de realización preferentes del STT de acuerdo con la invención mediante ejemplos experimentales y sus propiedades en cuanto a la estabilidad.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

Preparación de diferentes formulaciones

30 Se prepararon cuatro lotes A-D diferentes de formulaciones de STT, que contienen rivastigmina base. Para el depósito se empleó polímero de acetato de vinilo-acrilato como polímero que forma la matriz. Una visión general de los constituyentes de los diferentes lotes se reproduce en la tabla 1.

Tabla 1: Composición de los lotes A a D

Lote	Composición
A	30 % de rivastigmina base 70 % de Duro-Tak® 87-4098
B	Depósito: 30 % de rivastigmina base 70 % de Duro-Tak® 87-4098 Capa adhesiva: 30 % de Klearol® 1 % de Cab-O-Sil® 69 % de Oppanol® B10/B100 (7/3)
C	Depósito: 20 % de rivastigmina base 80 % de Duro-Tak® 87-4098 Capa adhesiva: 30 % de Klearol® 0,5 % de Cab-O-Sil® 69,5 % de Oppanol® B10/B100 (7/3)
D	Depósito: 25 % de rivastigmina base 75 % de Duro-Tak® 87-4098 Capa adhesiva: 30 % de Klearol® 1 % de Cab-O-Sil® 69 % de Oppanol® B10/B100 (7/3)

35 Los componentes utilizados en los lotes pueden describirse con más detalle de la siguiente manera:

Tabla 2: Visión general de los componentes de los ejemplos de formulación A a D

Denominación de componentes	Descripción química	Función
Duro-Tak® 87-4098	Copolímero de acetato de vinilo/acrilato	Polímero de matriz
Cab-O-Sil®	Dióxido de silicio pirogénico	Formador de gel
Klearol®	Aceite mineral ligero	Plastificante
Oppanol® B10	Poliisobutileno ($M_w = 4 \times 10^4$ g/mol)	Adhesivo de contacto

Oppanol® B100	Poliisobutileno ($M_w = 1,1 \times 10^6$ g/mol)	Adhesivo de contacto
---------------	--	----------------------

Procedimiento de preparación

1. Preparación de la capa de depósito

5 El adhesivo de acetato de vinilo-acrilato se deposita y rivastigmina y acetato de etilo se pesan en adición. A continuación los componentes se mezclan en acetato de etilo suficientemente mediante un agitador, de modo que se forma una masa de revestimiento homogénea unttable.

10 La masa de revestimiento homogénea se aplica sobre una lámina siliconada ("intermediate liner") como película delgada. La película de matriz se seca a 60 °C/20 min y a 80 °C/5 min y a continuación se forra con una capa de cubierta de PET.

2. Preparación de la capa de adhesivo y del laminado completo

15 Los adhesivos de poliisobutileno se pesan y se mezclan conjuntamente. A continuación se añaden con agitación heptano, Klearol® y Cab-O-Sil® y se agitan hasta que la masa sea homogénea.

20 La masa se aplica sobre una capa desprendible ("release liner") como película delgada y a continuación los disolventes se retiran a 60 °C/20 min y 80 °C/5 min. Tras el secado el laminado se forra con la capa de depósito, retirándose previamente la lámina "intermediate liner".

A partir del laminado que se ha obtenido se troquelan parches de tamaño adecuado.

25 Pruebas de estabilidad

Los lotes A y B se sometieron a pruebas de estabilidad. En este sentido se sellaron los STT troquelados en bolsas de láminas de aluminio y se almacenaron en cada caso durante un mes a 25 °C y 60 % de humedad del aire relativa, o a 40 °C y 75 % de humedad del aire relativa. A continuación se averiguó el contenido de impurezas formadas eventualmente como consecuencia de la descomposición de rivastigmina mediante HPLC y absorción de UV. Los resultados de estos ensayos están reunidos en la tabla 3.

Tabla 3

Lote	Impurezas		Duración de almacenamiento
	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.	
A	RT = 46 min: 0,18 % Total: 0,18 %	---	Inicial
	RT = 46 min: 0,22 % Total: 0,22 %	RT = 46 min: 0,29 % Total: 0,29 %	1 mes
B	RT = 46 min: 0,34 % Total: 0,34 %	RT = 46 min: 0,35 % Total: 0,35 %	2 semanas
	RT = 46 min: 0,36 % Total: 0,36 %	RT = 46 min: 0,38 % Total: 0,38 %	1 mes

35 La impureza constatada está indicada con su tiempo de retención respectivo (RT). La indicación de cantidad porcentual de la impureza representa el porcentaje del peso total de las formulaciones en cuestión. El límite inferior de los valores de medición indicados RL (Reporting Limit) asciende a 0,1 %, Dado que los valores subyacentes se sitúan en el intervalo de la inexactitud de medición.

40 Los resultados de este estudio muestran claramente que las formulaciones de STT de acuerdo con la invención son suficientemente estables. En todos los ejemplos de formulación la impureza se sitúa RT=46 min después de un mes a 40 °C y 75 % de humedad atmosférica relativa por debajo de 0,4 %.

Ejemplo 2

45 Preparación de diferentes formulaciones

Se prepararon dos lotes diferentes de formulaciones de STT que contienen rivastigmina base. Para el depósito se empleó polímero de acetato de vinilo-acrilato como polímero que forma la matriz. Una visión general de los constituyentes de los diferentes lotes se reproduce en la tabla 4.

Tabla 4: Composición de los lotes 179/181 y 179/182:

Lote	Composición	
179/181	Depósito:	25 % de rivastigmina base 75 % de Duro-Tak® 87-4098
	Capa adhesiva:	30 % de Pionier® 7028P (Hansen & Rosenthal) 0,5 % de Cab-O-Sil® 69,5 % de Oppanol® B10 SFN / B50 SF (4/6)
179/182	Depósito:	25 % de rivastigmina base 75 % de Duro-Tak® 87-4098
	Capa adhesiva:	35 % de parafina, muy fluida. (Merck) 0,5 % de Cab-O-Sil® 64,5 % de Oppanol® B10 SFN / B50 SF (4/6)

Los componentes utilizados en los lotes pueden describirse con más detalle de la siguiente manera:

5

Tabla 5: Visión general de los componentes de los ejemplos de formulación

Denominación de componentes	Descripción química	Función
Duro-Tak® 87-4098	Copolímero de acetato de vinilo/acrilato	Polímero de matriz
Cab-O-Sil®	Dióxido de silicio pirogénico	Formador de gel
Pionier® 7028P	Aceite mineral ligero (Paraffinum liquidum)	Plastificante
Oppanol® B10 SFN	poliisobutileno ($M_v = \text{ca. } 4 \times 10^4 \text{ g/mol}$)	Adhesivo de contacto
Oppanol® B50 SF	poliisobutileno ($M_v = \text{ca. } 4 \times 10^5 \text{ g/mol}$)	Adhesivo de contacto

Procedimiento de preparación

1. Preparación de la capa de depósito

10

El adhesivo de acetato de vinilo-acrilato se deposita y rivastigmina y acetato de etilo se pesan en adición. A continuación los componentes se mezclan en acetato de etilo suficientemente mediante un agitador, de modo que se forma una masa de revestimiento homogénea untable.

15

La masa de revestimiento homogénea se aplica sobre una lámina siliconada ("intermediate liner") como película delgada. La película de matriz se seca a 60 °C/20 min y a 80 °C/5 min y a continuación se forra con una capa de cubierta de PET.

2. Preparación de la capa de adhesivo y del laminado completo

20

Los adhesivos de poliisobutileno se pesan y se mezclan conjuntamente. A continuación se añaden con agitación heptano, Pionier® 7028P / parafina, muy fluida y Cab-O-Sil® y se agitan hasta que la masa sea homogénea.

25

La masa se aplica sobre una capa desprendible ("release liner") como película delgada y a continuación los disolventes se retiran a 60 °C/20 min y 80 °C/5 min. Tras el secado el laminado se forra con la capa de depósito, retirándose previamente la lámina "intermediate liner".

A partir del laminado que se ha obtenido se troquelan parches de tamaño adecuado.

30

Pruebas de estabilidad

35

Ambos lotes se sometieron a pruebas de estabilidad. En este sentido los STT troquelados se sellaron en bolsas de láminas compuestas de aluminio y se almacenaron en cada caso durante un mes a 25 °C y 60 % de humedad del aire relativa, o a 40 °C y 75 % de humedad del aire relativa. A continuación se averiguó el contenido de impurezas formadas eventualmente como consecuencia de la descomposición de rivastigmina mediante HPLC y absorción de UV. Los resultados de estos ensayos están resumidos en las tablas 6 y 7.

Tabla 6: impurezas en la formulación 179/181

Inicial	1 mes		3 meses			6 meses	
	25 °C	40 °C	5 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL
Imp 4: < RL	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,13 %	Imp 4: 0,12 %	Imp 4: 0,12 %	Imp 4: 0,25 %	Imp 4: 0,14 %	Imp 4: 0,30 %
Imp 5: < RL	Imp 5: 0,11 %	Imp 5: 0,14 %	Imp 5: 0,17 %	Imp 5: 0,17 %	Imp 5: 0,26 %	Imp 5: 0,18 %	Imp 5: 0,36 %
Total: < RL	Total: 0,11 %	Total: 0,27 %	Total: 0,29 %	Total: 0,29 %	Total: 0,51 %	Total: 0,32 %	Total: 0,66 %

Tabla 7: impurezas en la formulación 179/182

Inicial	1 mes		3 meses			6 meses	
	25 °C	40 °C	5 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL	Imp 1: < RL
Imp 4: < RL	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,16 %	Imp 4: < RL	Imp 4: 0,13 %	Imp 4: 0,25 %	Imp 4: 0,14 %	Imp 4: 0,36 %
Imp 5: < RL	Imp 5: 0,11 %	Imp 5: 0,17 %	Imp 5: 0,13 %	Imp 5: 0,15 %	Imp 5: 0,28 %	Imp 5: 0,18 %	Imp 5: 0,41 %
Total: < RL	Total: 0,11 %	Total: 0,33 %	Total: 0,13 %	Total: 0,28 %	Total: 0,53 %	Total: 0,32 %	Total: 0,77 %

5 La indicación de cantidad porcentual de la impureza representa el porcentaje en el contenido teórico de principio activo en las formulaciones en cuestión. El límite inferior de los valores de medición (Reporting Limit) de las impurezas individuales asciende a 0,1 %, Dado que los valores subyacentes se sitúan en el intervalo de la inexactitud de medición. Además de las impurezas indicadas en las tablas 6 y 7 no se observó ninguna impureza por encima del "Reporting Limit" de 0,1 %.

10 Los resultados de este estudio muestran claramente que las formulaciones de STT de acuerdo con la invención son suficientemente estables.

15 La presente invención se refiere entre otros a los siguientes objetos (1) a (19):

(1) Sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel que comprende:

20 a) una capa de cubierta,
 b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo, siendo el principio activo rivastigmina o una sal, hidrato o solvato de la misma fisiológicamente compatible,

25 c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende como adhesivo de contacto un primer polímero de poliisobutileno, con un peso molecular promedio M_v entre 30.000 g/mol y 100.000 g/mol, y un segundo polímero de poliisobutileno, con un peso molecular promedio M_v entre 300.000 g/mol y 500.000 g/mol; y

30 d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva,
 caracterizado por que la matriz polimérica del depósito no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo y el depósito ningún tocoferol, ningún butilhidroxianisol ni ningún butilhidroxitolueno.

35 (2) Sistema terapéutico transdérmico según el objeto (1), caracterizado por que no contiene ningún agente antioxidante, seleccionado del grupo que se compone de tocoferoles y sus ésteres, sesamol, el benzoato de coniferilo de la resina de benjui, ácido nordihidroguayarático y guayarático, galatos, butilhidroxianisol, ácido ascórbico y sales del mismo, palmitato de ascorbilo, ácido eritórbito y sales del mismo, monotioglicerol, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de potasio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y ácido propiónico.

40

ES 2 670 227 T3

- (3) sistema terapéutico transdérmico según el objeto (1) o (2), conteniendo el depósito 20-30 % en peso de principio activo y 70-80 % en peso de matriz polimérica, con respecto al peso total del depósito.
- 5 (4) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (3), conteniendo la capa adhesiva adicionalmente un formador de gel, seleccionado del grupo que se compone de dióxido de silicio altamente disperso y ácido silícico pirogénico, y un plastificante, seleccionado del grupo que se compone de aceite mineral, aceite neutro, parafina, polibuteno, aceite de linaza, palmitato de octilo, escualeno, escualano, aceite de silicona, miristato de isobutilo, alcohol isoestearílico y alcohol oleico.
- 10 (5) Sistema terapéutico transdérmico según el objeto (4), conteniendo la capa adhesiva 60,0-74,9 % en peso de adhesivo de contacto, 0,1-2,0 % en peso de formador de gel y 25-39,9 % en peso de plastificante, con respecto al peso total de la capa adhesiva.
- 15 (6) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (5), comprendiendo la matriz polimérica al menos un polímero y/o copolímero, seleccionado del grupo que se compone de polisacáridos, copolímeros de acetato de vinilo-acrilato, poliisobutileno, copolímeros de estireno-butadieno y mezclas de los mismos.
- 20 (7) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (6), caracterizado por que el adhesivo de contacto es poliisobutileno.
- (8) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (7), caracterizado por que el poliisobutileno es una mezcla de dos polímeros de poliisobutileno con diferentes pesos moleculares.
- 25 (9) Sistema terapéutico transdérmico según el objeto (8), caracterizado por que el primer polímero de poliisobutileno tiene un peso molecular promedio M_v de 40.000 g/mol, y el segundo polímero de poliisobutileno tiene un peso molecular promedio M_v de 400.000 g/mol.
- 30 (10) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (8) a (9), caracterizado por que la relación de peso del primer polímero de poliisobutileno respecto al segundo polímero de poliisobutileno es 4:6.
- (11) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (4) a (10), caracterizado por que el plastificante es parafina, aceite neutro, aceite mineral, o polibuteno o una mezcla de los mismos.
- 35 (12) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (11), correspondiéndose el área de la capa adhesiva con el área del depósito.
- (13) Sistema terapéutico transdérmico según el objeto (1), que comprende:
- 40 a) una capa de cubierta,
- b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que contiene 20-30 % en peso de principio activo y 70-80 % de matriz polimérica, con respecto al peso total del depósito, estando compuesta la matriz polimérica esencialmente de un copolímero de acetato de vinilo-acrilato sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo;
- 45 c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende de 0,1-1 % en peso de dióxido de silicio, 25-39,9 % en peso de Paraffinum liquidum (Farmacopea Europea) y 60-79,9 % en peso de una mezcla de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 40.000 g/mol y poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de alrededor de 400.000 g/mol; y
- 50 d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva.
- (14) Procedimiento para la preparación de un sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (13), que comprende
- 55 i) la preparación de un componente que contiene el depósito, que contiene la capa de cubierta y el depósito, que está situado en el lado de la capa de cubierta, que está determinado como el lado dirigido hacia la piel,
- 60 ii) la preparación de un componente que contiene la capa adhesiva, que contiene la capa desprendible y la capa adhesiva situada sobre la capa desprendible y
- iii) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), de modo que capa de cubierta y capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas enfrentadas, más externas.
- (15) Procedimiento según el objeto (14), que comprende
- 65

i) la aplicación y dado el caso secado subsiguiente de una película de una composición que forma el depósito, dado el caso en forma de una solución o dispersión en un medio adecuado, en el lado de la capa de cubierta, que está determinado como el lado dirigido hacia la piel,

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

10 iii) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), de modo que capa de cubierta y capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas enfrentadas, más externas.

(16) Procedimiento según el objeto (14), que comprende

15 i) la aplicación y dado el caso secado subsiguiente de una película de una composición que forma el depósito, dado el caso en forma de una solución o dispersión en un medio adecuado, sobre una lámina desprendible siliconada (Liner) y lámina desprendible siliconada con una capa de cubierta;

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

25 iii) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), después de la retirada de la lámina desprendible, de modo que capa de cubierta y capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas enfrentadas, más externas.

(17) Uso de un polímero o copolímero, que no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, representando estos polímeros o copolímeros la matriz polimérica del depósito, en la que está incorporado el principio activo rivastigmina, para la estabilización del principio activo rivastigmina en un sistema terapéutico transdérmico, y/o para la disminución de la degradación del principio activo rivastigmina en un sistema terapéutico transdérmico.

30 (18) Uso de un polímero o copolímero según el objeto (17), caracterizado por que el polímero o copolímero que no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, está seleccionado del grupo que se compone de poliacrilatos, copolímeros de acetato de vinilo-acrilato, poliisobutileno y copolímeros de estireno-butadieno.

35 (19) Sistema terapéutico transdérmico según uno de los objetos (1) a (13) para el uso en un procedimiento para tratamiento de Alzheimer y demencia de Parkinson.

Los objetos (1) a (19) pueden combinarse con otras formas de realización descritas en esta solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración de un principio activo a través de la piel, que comprende:
- 5 a) una capa de cubierta,
 b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que comprende una matriz polimérica que contiene el principio activo,
 c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende un adhesivo de contacto y
 d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva,
- 10 siendo el principio activo rivastigmina o una sal, un hidrato o un solvato de la misma fisiológicamente compatibles, **caracterizado por que** la matriz polimérica del depósito no presenta ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, y el depósito no contiene ningún tocoferol, ningún butilhidroxianisol ni ningún butilhidroxitolueno.
- 15 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado por que** no contiene ningún agente antioxidante, seleccionado del grupo que se compone de tocoferoles y sus ésteres, sesamol, el benzoato de coniferilo de la resina de benjui, ácidos nordihidroguayarático y guayarático, galatos, butilhidroxianisol, ácido ascórbico y sales del mismo, palmitato de ascorbilo, ácido eritórbito y sales del mismo, monotiolglicerol, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de potasio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y ácido propiónico.
- 20 3. Sistema terapéutico transdérmico según las reivindicaciones 1 o 2, conteniendo el depósito el 20-30 % en peso de principio activo y el 70-80 % en peso de matriz polimérica, con respecto al peso total del depósito.
- 25 4. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 3, conteniendo la capa adhesiva adicionalmente un formador de gel, seleccionado del grupo que se compone de dióxido de silicio altamente disperso y ácido silícico pirogénico, y un plastificante, seleccionado del grupo que se compone de aceite mineral, aceite neutro, parafina, polibuteno, aceite de linaza, palmitato de octilo, escualeno, escualano, aceite de silicona, miristato de isobutilo, alcohol isoestearílico y alcohol oleico.
- 30 5. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 4, conteniendo la capa adhesiva el 60,0-74,9 % en peso de adhesivo de contacto, el 0,1-2,0 % en peso de formador de gel y el 25-39,9 % en peso de plastificante con respecto al peso total de la capa adhesiva.
- 35 6. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo la matriz polimérica al menos un polímero y/o un copolímero seleccionados del grupo que se compone de polisacáridos, copolímeros de acetato de vinilo-acrilato, poliisobutileno, copolímeros de estireno-butadieno y mezclas de los mismos.
- 40 7. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el adhesivo de contacto es poliisobutileno.
8. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el poliisobutileno es una mezcla de dos polímeros de poliisobutileno con diferentes pesos moleculares.
- 45 9. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el primer polímero de poliisobutileno tiene un peso molecular promedio M_v de 40.000 g/mol y el segundo polímero de poliisobutileno tiene un peso molecular promedio M_v de 400.000 g/mol.
- 50 10. Sistema terapéutico transdérmico según las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado por que** la relación de peso del primer polímero de poliisobutileno respecto al segundo polímero de poliisobutileno es 4:6.
11. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 4 a 10, **caracterizado por que** el plastificante es parafina, aceite neutro, aceite mineral o una mezcla de los mismos.
- 55 12. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, que comprende:
- a) una capa de cubierta,
 b) un depósito situado sobre la capa de cubierta que contiene el 20-30 % en peso de principio activo y el 70-80 % de matriz polimérica, con respecto al peso total del depósito, estando compuesta la matriz polimérica
 60 esencialmente de un copolímero de acetato de vinilo-acrilato sin grupos hidroxilo y sin grupos carboxilo;
 c) una capa adhesiva situada sobre el depósito que comprende el 0,1-1 % en peso de dióxido de silicio, el 25-39,9 % en peso de Paraffinum perliquidum (Farmacopea Europea) y el 60-79,9 % en peso de una mezcla de poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de 40.000 g/mol y poliisobutileno con un peso molecular promedio M_v de 400.000 g/mol; y
 65 d) una capa desprendible situada sobre la capa adhesiva.

13. Procedimiento para la preparación de un sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende

- i) la preparación de un componente que contiene el depósito, que contiene la capa de cubierta y el depósito, que está situado en el lado de la capa de cubierta, que está determinado como el lado dirigido hacia la piel,
- ii) la preparación de un componente que contiene la capa adhesiva, que contiene la capa desprendible y la capa adhesiva situada sobre la capa desprendible y
- iii) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas más externas enfrentadas.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, que comprende

- i) la aplicación y dado el caso un secado subsiguiente de una película de una composición que forma el depósito, dado el caso en forma de una solución o una dispersión en un medio adecuado, en el lado de la capa de cubierta que está determinado como el lado dirigido hacia la piel,
- ii) la aplicación y dado el caso un secado subsiguiente 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) el laminado los unos sobre los otros de los componentes de i) y ii), de modo que la capa de cubierta y la capa desprendible en la sección transversal del STT acabado representan las capas más externas enfrentadas.

15. Uso de un polímero o un copolímero que no presentan ni grupos hidroxilo ni grupos carboxilo, representando estos polímeros o copolímeros la matriz polimérica del depósito en la que está incorporado el principio activo rivastigmina, para la estabilización del principio activo rivastigmina y/o para la disminución de la degradación del principio activo rivastigmina en un sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1.

16. Uso según la reivindicación 15, **caracterizado por que** el polímero o el copolímero que no contienen ningún grupo hidroxilo ni ningún grupo carboxilo, están seleccionados del grupo que se compone de poliacrilatos, copolímeros de acetato de vinilo-acrilato, poliisobutileno y copolímeros de estireno-butadieno.

17. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 12 para el uso en un procedimiento para el tratamiento de Alzheimer y demencia de Parkinson.