

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 937**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2011 PCT/EP2011/002953**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11157416**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11726705 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2582364**

54 Título: **Administración transdérmica de memantina**

30 Prioridad:

**17.06.2010 DE 102010024105**

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

**07.11.2019**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach, DE y  
GRÜNENTHAL GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL;  
EIFLER, RENÉ;  
KAUFMANN, REGINE;  
MOHR, PATRICK;  
GALIA, ERIC;  
PRANGE, WOLFGANG;  
BULLER, STEFAN;  
PUSECKER, KLAUS;  
STAMPFUSS, JAN y  
STOELBEN, SUSANNE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 729 937 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**

Administración transdérmica de memantina

5 La invención se refiere a sistemas transdérmicos terapéuticos (TTS), que contienen como principio activo el antagonista del receptor NMDA memantina, una de sus sales compatibles desde el punto de vista fisiológico. Los sistemas transdérmicos terapéuticos se pueden producir y emplear para el tratamiento de Alzheimer.

Según el estado de la técnica se tratan enfermedades del sistema nervioso central, en especial demencia de tipo Alzheimer en su forma ligera a moderadamente severa mediante inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo donepezilo). Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa se emplean antagonistas del receptor NMDA.

10 La producción de la enfermedad de Alzheimer se basa en procesos neurodegenerativos con pérdida celular en el córtex, o bien regiones del cerebro. En este caso se ven afectadas en medida especial las vías nerviosas colinérgicas, incluyendo sus campos de proyección. En la etapa inicial de la enfermedad, el sistema glutamatérgico está alterado. A consecuencia de una influencia de calcio excesiva en las neuronas se puede llegar a una neurodegeneración a largo plazo. Como la más importante sinapsis glutamatergénica, en este caso  
15 juega un papel fundamental el complejo NMDA. Su inhibición mediante un antagonista selectivo puede proteger las zonas neuronales de daños excitativos.

Los signos de una enfermedad de Alzheimer son ventrículos ensanchados en gran medida, placas y nódulos neurofibrilares identificables al microscopio. El cuadro clínico está marcado generalmente por una pérdida de memoria, así como por un deterioro de la personalidad y del intelecto. En este contexto, el objetivo de un  
20 tratamiento de Alzheimer es mitigar el sufrimiento personal y, por consiguiente, contrarrestar una exclusión social. Actualmente no se dispone de una terapia curativa. En este sentido es deseable retrasar correspondientemente el desarrollo de la demencia, que transcurre generalmente de manera progresiva. En este caso, una terapia paliativa tiene los siguientes objetivos: mejora del rendimiento cognitivo, minimización de patrones de comportamiento neurológicos llamativos, retraso del progreso de la enfermedad e inhibición de los  
25 síntomas de ataque.

Según el estado de la técnica es sabido que los antagonistas del receptor NMDA son apropiados como neuroprotectores, impidiendo la acción nociva de glutamato en receptores NMDA. Al grupo de antagonistas del receptor NMDA pertenecen, a modo de ejemplo, sustancias como MK 801, dextrometorfano, ketamina, memantina, adamantina, dextrofano, felbamato, acamprosato, MRZ 2/579, fenciglicina, aptiganel, entrando estos en  
30 consideración tanto a modo de sustancias individuales como también en forma de mezclas, o bien sus sales compatibles desde el punto de vista fisiológico, hidrocloruros, citratos, maleatos, etc.

Es sabido que la aplicación de antagonistas del receptor NMDA está limitada en especial debido a efectos secundarios psicomiméticos, por lo que hasta la fecha no tuvo lugar su amplia aplicación. En este caso, en el  
35 tratamiento de pacientes de Alzheimer corresponde un significado especial al antagonista del receptor NMDA memantina (3,5-dimetil-9-aminoadamantano), o bien su hidrocloruro. Memantina está admitida para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa. El medicamento se encuentra disponible en Alemania bajo la denominación Axura®. El medicamento se encuentra disponible en forma oral de gotas para la ingestión, o como comprimidos recubiertos. La administración del medicamento se puede efectuar solo bajo la supervisión de un  
40 asistente, debiéndose aumentar gradualmente la dosis de principio activo durante un intervalo de varias semanas para minimizar en especial los efectos secundarios descritos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa, como, entre otras, alucinaciones, confusión, mareo, dolor de cabeza y fatiga. También tras la fase inicial, el medicamento se debe administrar estrictamente una vez por la mañana y una vez por la tarde (gotas), o bien diariamente en el mismo momento en el caso de empleo de comprimidos recubiertos, en cada caso.

45 Debido a este estricto esquema de terapia y a la responsabilidad de supervisión vinculada al mismo, se produce la situación desfavorable de un gasto muy elevado, o bien costes de terapia elevados, en la asistencia de estos pacientes.

Debido a estos inconvenientes resulta una demanda de nuevos sistemas terapéuticos, que superan estos inconvenientes, en especial aquellos sistemas en los que se puede reducir el gasto de asistencia.

50 Según el estado de la técnica es sabido que se pueden emplear antagonistas del receptor NMDA, en caso dado en combinación con analgésicos, en formas de administración tópicas para el tratamiento de dolores locales (WO

00/03716; WO 03/015 699; US 2002/0016319, US 6,194,000). También en los documentos US 2004/0102525, US 2003/0139698 y WO 04/009062 se da a conocer la administración de antagonistas del receptor NMDA. El documento WO 04/106275 da a conocer sales especiales de antagonistas del receptor NMDA.

5 El documento WO 2005/072705 da a conocer un TTS, que libera memantina de modo controlado para la terapia de Alzheimer.

No obstante, las formas de administración del estado de la técnica no son apropiadas, o lo son solo de manera limitada, para desarrollar concentraciones de plasma sistémicas de antagonistas del receptor NMDA tras aplicación tópica, que ocasionan un efecto farmacológico suficiente durante un tiempo suficiente. En el estado de la técnica no se dan a conocer datos experimentales respecto a una permeabilidad transcutánea.

10 No obstante, en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en especial serían deseables precisamente formas de administración que puedan mantener concentraciones de plasma eficaces desde el punto de vista farmacológico durante un intervalo de tiempo relativamente largo (por ejemplo 12 h, 24 o o más largo), no en último término ya que en tales casos se podría reducir el gasto en asistencia de los pacientes debido a personal médico.

15 Por lo tanto, la invención toma como base la tarea de poner a disposición una forma de administración para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central, en especial demencia, preferentemente la enfermedad de Alzheimer (Morbus Alzheimer), que presenta ventajas frente a las formas de administración del estado de la técnica.

20 En este caso, las ventajas se pueden expresar respecto a aplicabilidad, dosificación y/o compatibilidad. En la medida de lo posible, la forma de administración debía garantizar concentraciones de plasma del principio activo eficaces desde el punto de vista farmacológico en el caso de aplicación única durante un intervalo de tiempo más largo, a modo de ejemplo durante al menos 12 h, preferentemente durante al menos 24 h, o incluso durante varios días, de modo que una nueva aplicación y, de este modo, también un nuevo control a través del personal médico, se requiere con frecuencia cada vez menor (por ejemplo solo una vez al día).

25 Esta tarea se soluciona mediante el objeto de las reivindicaciones.

30 Sorprendentemente, se descubrió que se puede producir un sistema transdérmico terapéutico que es apropiado para administrar memantina por vía transdérmica, pudiéndose efectuar la aplicación, a modo de ejemplo, durante al menos 12 h o, por ejemplo, durante un intervalo de tiempo más largo, por ejemplo durante aproximadamente 24 h, y pudiéndose mantener concentraciones de plasma de memantina eficaces desde el punto de vista farmacológico durante este intervalo de tiempo.

La invención se refiere a un sistema transdérmico terapéutico (TTS) según la reivindicación 1 para la administración del principio activo memantina en forma de la base libre o de una de sus sales o profármacos compatibles desde el punto de vista fisiológico, presentando el TTS

- 35 - una capa soporte impermeable al principio activo;
- al menos una capa que contiene principio activo, que contiene un material de almacenamiento en el que se ha introducido el principio activo;
- en caso dado una lámina protectora;
- una  $t_{\max}$  de al menos 24 h;

40 y alcanzándose en la aplicación sucesiva o aplazada temporalmente, preferentemente reiterada, respectivamente de uno o varios sistemas transdérmicos terapéuticos para intervalos de aplicación, respectivamente de modo independiente entre sí, de al menos 12 h, preferentemente durante un intervalo de tiempo total de al menos 300 h, en el individuo que debe ser tratado, en su plasma sanguíneo respectivamente desde el comienzo de la primera aplicación, las siguientes concentraciones de principio activo:

después de 24 h al menos 14 ng/ml, preferentemente al menos 16,2 ng/mL,

45 después de 48 h al menos 27 ng/ml, preferentemente al menos 29,2 ng/mL,

después de 60 h al menos 32 ng/ml, preferentemente al menos 34,5 ng/mL,

después de 72 h al menos 37 ng/ml, preferentemente al menos 39,1 ng/mL,

después de 96 h al menos 44 ng/ml, preferentemente al menos 46,6 ng/mL,

después de 144 h al menos 54 ng/ml, preferentemente al menos 56,5 ng/mL,

después de 192 h al menos 60 ng/ml, preferentemente al menos 62,3 ng/mL,

5 después de 240 h al menos 63 ng/ml, preferentemente al menos 65,5 ng/mL, y

después de 300 h al menos 65 ng/ml, preferentemente al menos 67,8 ng/mL.

10 Preferentemente, la tasa de liberación máxima de principio activo asciende como máximo a  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ . El TTS según la invención contiene el principio activo memantina (3,5-dimetil-adamantan-1-amina) en forma de la base libre o de una sal o profármaco compatible desde el punto de vista fisiológico. Para la descripción, el concepto "principio activo" comprende memantina y sus solvatos compatibles desde el punto de vista fisiológico. En este caso, memantina se puede presentar en forma de la base libre, en forma de sales compatibles desde el punto de vista fisiológico y/o en forma de solvatos, en especial de hidratos, u opcionalmente en forma de cualquier mezcla de los anteriores compuestos.

15 En una forma de realización preferente, el TTS según la invención contiene memantina como base libre. La producción general de una base libre a partir de un hidrocloreto es conocida por el especialista. Ésta se puede realizar, a modo de ejemplo, bajo empleo de intercambiadores iónicos. Otro método es una extracción a partir de medio alcalino acuoso bajo empleo de disolventes orgánicos, que habitualmente no son miscibles con agua, o lo son solo de manera insignificante. Mediante eliminación del disolvente orgánico se obtiene la base libre (3,5-dimetil-adamantan-1-amina).

20 En otra forma de realización preferente, el TTS según la invención contiene memantina en forma de una sal compatible desde el punto de vista fisiológico. Son sales de memantina preferentes, compatibles desde el punto de vista fisiológico preferentes, a modo de ejemplo, hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, propionato, lactato, citrato, ascorbato, formiato, fumarato, maleato, sebacinato, mesilato y besilato. Es especialmente preferente hidrocloreto de memantina.

25 El TTS según la invención puede contener como principio activo otras sustancias eficaces desde el punto de vista farmacológico, además de memantina, o bien sus sales, o bien profármacos compatibles desde el punto de vista fisiológico. No obstante, además de memantina, o bien sus sales compatibles desde el punto de vista fisiológico, no están contenidos otros principios activos.

El TTS según la invención es preferentemente un apósito que contiene principio activo.

30 Tal TTS contiene habitualmente al menos

- 35
- a) una capa soporte impermeable al producto activo (*capa soporte*), es preferente una capa soporte que es impermeable al agua en forma líquida y/o al vapor de agua;
  - b) al menos una capa que contiene principio activo, que cubre al menos parcialmente la capa soporte y presenta un acabado preferentemente autoadhesivo. En caso dado se puede aplicar una capa adhesiva adicional para garantizar una adherencia suficiente sobre la piel;
  - c) en caso dado una lámina protectora que cubre la capa de principio activo y se puede desprender de la misma (*protector antiadherente*). Es preferente una lámina protectora que es impermeable al agua en forma líquida y/o al vapor de agua.

40 La lámina protectora, presente en caso dado, se retira del TTS antes de la aplicación para liberar la capa adhesiva. La lámina protectora puede estar constituida, por ejemplo, por polietileno, poliéster, tereftalato de polietileno, polipropileno, polisiloxano, cloruro de polivinilo o poliuretano, y en caso dado por fibras de papel tratadas, como por ejemplo celofán, y presentar, en caso dado, un revestimiento de silicona, flurosilicona o fluorcarbono.

El TTS según la invención presenta una capa soporte impermeable al principio activo y una capa que contiene principio activo, o varias capas que contienen principio activo, no debiendo contener principio activo todas las capas, aparte de la capa soporte.

5 En una forma de realización preferente, el TTS según la invención contiene en suma como máximo 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 capas diferentes. En otra forma de realización preferente, el TTS según la invención presenta en suma al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9.

10 La capa soporte impermeable al principio activo (capa trasera, o bien cubriente) del TTS según la invención es preferentemente impermeable e inerte para las sustancias contenidas en la capa que contiene principio activo y en la capa adhesiva, en especial para el principio activo presente en caso dado, y puede estar constituida por fibras de papel, fibras textiles que contienen polímeros como poliéster, por ejemplo ftalato de polietileno, poliolefinas, como polietilenos, polipropilenos o polibutilenos, policarbonatos, óxidos de polietileno, politereftalatos como tereftalatos de polietileno, poliuretanos, poliestirenos, poliamidas, poliimidias, acetatos de polivinilo, cloruros de polivinilo y/o cloruros de polivinilideno, copolímeros como copolímeros de acrilonitrilo/butadieno/estireno, y/o sus mezclas, que pueden estar metalizadas o pigmentadas en caso necesario. La capa soporte puede estar constituida también por una combinación de lámina metálica y capa polimérica. Los polímeros indicados se pueden emplear como película, tejido, fieltro o espuma.

La capa impermeable al principio activo según la invención presenta preferentemente un grosor de capa en el intervalo de 15 a 2000  $\mu\text{m}$ .

20 El TTS según la invención presenta una capa que contiene principio activo, que contiene un material de almacenamiento en el que se introduce el principio activo. Esta capa que contiene principio activo puede ser simultáneamente autoadhesiva, presentándose el principio activo disuelto y/o dispersado en una matriz junto con el pegamento (*fármaco en el adhesivo*). No obstante, en el TTS según la invención, la capa que contiene principio activo y la capa adhesiva se pueden presentar también por separado.

La capa que contiene principio activo presenta preferentemente un grosor de capa en el intervalo de 10 a 9000  $\mu\text{m}$ .

25 El TTS según la invención puede estar configurado, a modo de ejemplo, como sistema controlado por membrana (TTS de reserva) o como sistema controlado por difusión (TTS de matriz) (véase K. H. Bauer, et al., Pharmazeutische Technologie; R. H. Müller, et al., Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen).

30 Un TTS de reserva comprende habitualmente una bolsa autoadhesiva plana que contiene el principio activo disuelto. El lado de la piel está orientado a la bolsa equipada con una membrana permeable al principio activo, que controla la liberación de principio activo. La capa adhesiva y la capa que contiene principio activo (reserva) son subunidades, habitualmente separadas entre sí.

35 En el caso de un TTS de matriz, el producto activo está insertado en una matriz, pudiéndose presentar éste dispersado en estado líquido, semisólido o sólido, o en forma disuelta. Si la matriz presenta simultáneamente propiedades adhesivas, la capa adhesiva también es simultáneamente la capa que contiene principio activo (*fármaco en el adhesivo*). No obstante, también es posible que la capa adhesiva y la capa que contiene principio activo – como también en el caso de un TTS de reserva – estén separadas entre sí. En este caso, la capa adhesiva se puede aplicar cubriendo la superficie, parcialmente o en forma de anillo, sobre la capa que contiene principio activo, o bien la membrana de la reserva.

40 Mediante la composición y la estructuración de la matriz y/o de la membrana se puede regular la liberación de principio activo. Respecto a otros detalles se puede remitir, a modo de ejemplo, a T.K. Gosh, Transdermal and Topical Drug Delivery Systems Es Into Practice, CRC Press, 1997; R.O. Potts et al., Mechanisms of Transdermal Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Marcel Dekker, 1997; y R. Gurny et al, Dermal and Transdermal Drug Delivery. New Insights and Perspectives, Wissenschaftliche VG., Stuttgart, 1998.

45 Como pegamentos para la producción de la capa adhesiva del TTS según la invención se pueden emplear pegamentos sensibles a presión (adhesivos sensibles a presión, PSA). La capa adhesiva puede estar configurada, a modo de ejemplo, como zona adhesiva o superficie adheqiva, que limita lateralmente la capa que contiene principio activo. Para la producción de la capa adhesiva son apropiados, a modo de ejemplo, polímeros como poliácridatos, poliviniléteres, poliisobutilenos (PIB), copolímeros de estireno/isopreno o butadieno/estireno, o cauchos de poliisopreno. Además son apropiados pegamentos de silicona, como por ejemplo polidimetilsiloxanos, en caso dado

reticulados. Además son apropiadas resinas, como por ejemplo ésteres de glicinas, glicerina o pentaeritritol, o resinas de hidrocarburo, como politerpenos. Los pegamentos a base de acrilato son obtenibles mediante polimerización de acrilatos, metacrilatos, acrilatos de alquilo y/o metacrilatos de alquilo, en caso dado con otros monómeros insaturados, como acrilamida, dimetilacrilamida, acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, acrilonitrilo y/o acetato de vinilo. Los ejemplos de polímeros apropiados se encuentran disponibles comercialmente bajo la denominación Durotak®, a modo de ejemplo los productos 2516, 2287, 900A o 9301. Otros polímeros disponibles comercialmente apropiados son poliisobutilenos, poliacrílatos, como por ejemplo GMS 3083, Plastoid B y Eudragit® E 100.

La capa adhesiva puede contener adicionalmente adyuvantes como plastificantes, por ejemplo ftalatos como ftalatos de dibutilo, aceites minerales, ésteres de ácido cítrico o ésteres de glicerina, intensificadores de la absorción cutánea, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, adhesivos (colas), cargas (como óxido de cinc o sílice), reticulantes, agentes conservantes y/o disolventes. Tales adyuvantes son conocidos por el especialista. A este respecto se puede remitir, a modo de ejemplo, a R. Niedner et al., Dermatika: therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie, Wiss. Verl.-Ges. 1992; H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorff, 2002.

El principio activo se presenta en forma disuelta o sólida en la capa que contiene principio activo. Preferentemente, el principio activo se presenta en forma completamente disuelta, es decir, no son identificables prácticamente proporciones cristalinas de principio activo. En una forma de realización preferente, la concentración de principio activo en la capa que contiene principio activo según la invención asciende al menos a 25 %, preferentemente al menos 50 %, de modo aún más preferente 66 %, del modo más preferente al menos 75 %, pero en especial al menos 80 % de su concentración de saturación. La determinación de la concentración de saturación es conocida por el especialista. A modo de ejemplo, la concentración de saturación no se ha alcanzado aún si se pone un contacto un cristal de principio activo puro con la capa que contiene principio activo, y se absorbe por éste, es decir, se disuelve, en el intervalo de 5 minutos. Si el principio activo se presenta al menos parcialmente en forma sólida, se trata preferentemente de una microdispersión.

La capa que contiene principio activo del TTS según la invención contiene un material de almacenamiento en el que se introduce el principio activo.

En una forma de realización preferente, el material de almacenamiento se dispone entre la capa soporte impermeable al principio activo y un material de membrana permeable al principio activo, de modo que, en el caso del TTS según la invención, se trata preferentemente de un TTS de reserva.

En otra forma de realización preferente, el material de almacenamiento sirve como matriz, de modo que, en el caso del TTS según la invención, se trata preferentemente de un TTS de matriz.

Son materiales de almacenamiento apropiados polímeros que forman la matriz naturales o (semi)sintéticos. Como polímeros que forman la matriz se pueden citar, por ejemplo, polietilenos, polietilenos clorados, polipropilenos, poliuretanos, policarbonatos, ésteres de ácido poliacrílico, poliacrílatos, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos, cloruros de polivinilo, cloruros de polivinilideno, polivinilpirrolidonas, tereftalatos de polietileno, politetrafluoretilenos, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, copolímeros de etileno/viniletoxietanol, copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo, copolímeros de vinilpirrolidona/etileno/acetato de vinilo, cauchos, homo-, copolímeros o polímeros en bloques gomosos sintéticos, siliconas, derivados de silicona, como copolímeros de polisiloxano/polimetacrilato, derivados de celulosa, como éteres de celulosa, en especial metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y/o sus mezclas. Son especialmente preferentes poliacrílatos o polisiliconas.

El material de almacenamiento puede comprender los polímeros citados anteriormente, que son apropiados para la producción de la capa adhesiva (*fármaco en el adhesivo*).

El contenido en material de almacenamiento asciende preferentemente a 10 hasta 99,9 % en peso, referido al peso total de la capa que contiene principio activo, de modo más preferente a 50 hasta 95 % en peso.

Respecto a las proporciones cuantitativas material de almacenamiento/contenido en principio activo se seleccionan preferentemente proporciones de 99:1 a 50:50 (masa de material de almacenaje : masa de principio activo), preferentemente 95:5 a 60:40. En formas de realización preferentes se seleccionan 99,5:0,5 a 80:20 (masa de matriz

: masa de principio activo), preferentemente 99:1 a 85:15. La proporción relativamente elevada de principio activo se justifica en la demanda de sustancias relativamente elevada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa.

El material de almacenamiento comprende preferentemente

- 5 - un preparado líquido o en forma de gel, en el que el principio está disuelto parcial o completamente; y/o
- una matriz a base de un material polimérico, en el que el principio activo se presenta disuelto o distribuido como microdispersión; y/o
- un material polimérico a base de poliacrilato o polisilicona; y/o
- un lipogel, que contiene preferentemente 10 a 50 % en peso de principio activo.
- 10 En una forma de realización preferente, la capa que contiene principio activo comprende un hidrogel o un lipogel. En el sentido de la descripción, los hidrogeles son geles que contienen agua y/u otras sustancias hidrófilas, o bien completa o parcialmente miscibles con agua, que conceden propiedades hidrófilas al gel. En el sentido de la descripción, los lipogeles son geles que no contienen principalmente sustancias miscibles con agua, que conceden las propiedades lipófilas al gel.
- 15 En una forma de realización preferente, el principio activo se presenta como sal compatible desde el punto de vista fisiológico, en especial como memantina, en la capa que contiene principio activo. De modo preferente, la capa que contiene principio activo contiene adicionalmente al menos un material básico, cuya basicidad es suficiente para reaccionar con la sal de principio activo compatible desde el punto de vista fisiológico, bajo liberación de la base libre del principio activo. Los materiales básicos apropiados son conocidos por el especialista, y su aptitud se puede
- 20 estimar en base al valor de  $pK_s$  de la base memantina. El material básico se selecciona preferentemente a partir del grupo constituido por polímeros con grupo lateral básico, bases orgánicas y bases inorgánicas. En una forma de realización preferente, el material básico se selecciona a partir del grupo constituido por polímeros a base de acrilato, que presentan grupos laterales aminoalquilo; óxidos o hidróxidos inorgánicos, en especial óxidos alcalinos o alcalinotérreos; aminas orgánicas o sus sales; alcoholatos o carboxilatos alcalinos o alcalinotérreos.
- 25 Son ejemplos preferentes de materiales básicos apropiados óxido de calcio (CaO), etanolato sódico y copolímeros de metacrilato básicos, como por ejemplo Eudragit® E100.

En una forma de realización preferente, la capa que contiene principio activo comprende 20 a 90 % en peso de material de almacenamiento, 10 a 50 % en peso de principio activo, así como, en caso dado, 5 a 40 % en peso de material básico, referido al peso total de la capa que contiene principio activo.

- 30 Además del principio activo y el pegamento, presente en caso dado, la capa que contiene principio activo del TTS según la invención puede contener también adhesivos, plastificantes, agentes de permeación, sustancias para el aumento de la viscosidad, solubilizadores, reticulantes, agentes conservantes, emulsionantes, agentes espesantes y/u otros adyuvantes habituales. Tales aditivos son conocidos por el especialista.

- 35 Son ejemplos de solubilizadores y/o agentes de permeación acetilacetona, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, alcohol bencílico, estearato de butilo, lactato de cetilo, pamitato de cetilo, estearato de cetilo, alcohol cetilesteárico/alcohol cetílico, clorobutanol, cineol, sulfóxido de decilmetilo, oleato de decilo, ftalato de dibutilo, monoetiléter de dietilenglicol, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, ftalato de dimetilo, adipato de dioctilo, dipropilenglicol, monooleato de gliceril, monoestearato de glicerilo, alcohol esteárico, aceite de cacahuete, lactato de etilo, linoleato de etilo, (9,12,15)-linolenato de etilo, eugenol, farnesol, glicerina,
- 40 glicerilacetiléster, estearato de glicerilo, diestearato de glicol, glioxal, hexadecanol, hexilenglicol, estearato de isobutilo, estearato de isocetilo, oleato de isodecilo, lanolato de isopropilo, miristato de isopropilo/palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, neopentanoato de isoestearilo, dietanolamida de ácido láurico, limoneno, ácido linolénico, dietanolamida de ácido linolénico, alcanfor mentolado, lactato de miristilo, miristato de miristilo, estearato de miristilo, acetato de m-tolilo, octildodecanol, palmitato de octilo, estearato de octilo, dietanolamida de ácido oleico,
- 45 alcohol oleico, oleato de oleilo, alcohol feniletilo, propilenglicol, carbonato de propileno, ácido isoesteárico, ácido octanoico, aceite de castor hidrogenado, 1,3-butilenglicol, aceite de cártamo, escualano, escualeno, triacetina, triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, ácido undecilénico, (+)-fenchona, lauriletorsulfato amónico, colesterol, lecitina, hidroxiestearato de glicerina, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, caprilato sódico, lauriletorsulfato sódico, sales de Na/K de ácidos grasos, laurilsulfato de Na, estearato de PEG-(2), sulfosuccinato sódico, poliglicerilésteres
- 50 de ácidos grasos, alquiléteres de polioxietileno, cetomacrogol, ésteres de polioxietileno-ácido graso-sorbitano,

estearato de propilenglicol, ésteres de ácido graso de sorbitano, dietanolamida de ácido diesteárico, triglicéridos de cadena media (preferentemente C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>) (según Ph. Eur.).

5 Como solubilizadores se pueden emplear N-metil-2-pirrolidona, laurilpirrolidona, trietanolamina, triacetina, monoetiléteres de dietilenglicol, derivados de ácidos grasos o alcoholes grasos y/o alcoholes de bajo peso molecular, polivalentes, como por ejemplo propilenglicol o glicerina.

10 En el caso de una sustancia que aumenta la viscosidad en el sentido de la descripción se trata preferentemente de un gelificante, es decir, una sustancia que aumenta por una parte la viscosidad de la composición, y favorece su gelificación por otra parte. Son ejemplos de tales sustancias que aumentan la viscosidad gelatinas (por ejemplo gelatina), harina de semillas de algarroba (por ejemplo Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas como pectina cítrica (por ejemplo Cesapectin® HM Medium Rapid Set), pectina de manzana, pectina de corteza de limón, almidón de maíz ceroso (C\*Gel® 04201), alginato sódico (por ejemplo Frimulsion® ALG (E401)), harina de semillas de guar (por ejemplo Frimulsion® BM, Polygum® 26/1-75), lota carragenina (por ejemplo Frimulsion® D021), goma karaya, goma gellan (por ejemplo Kelcogel® F, Kelcogel® LT100), galactomamano (por ejemplo Meyprogat® 150), harina de semillas de tara (por ejemplo Polygum® 43/1), alginato de propilenglicol (por ejemplo Protanal®-Ester SD-LB), hialuronato sódico, tragacanto, goma de tara (por ejemplo Vidogum® SP 200), goma welan de polisacárido fermentada (por ejemplo K1A96), goma xantana (por ejemplo Xantural® 180).

15 Si el TTS según la invención se estructura según el sistema de reserva, la membrana de reserva puede estar constituida por polímeros inertes, como por ejemplo polietilenos, polipropilenos, acetatos de polivinilo, poliamidas, copolímeros de etileno/acetato de vinilo y/o siliconas. Mediante la membrana de reserva se puede conseguir una liberación controlada de principio activo desde la reserva.

20 La matriz que contiene principio activo, o bien la reserva que contiene principio activo, puede contener también un disolvente, como por ejemplo agua, etanol, 1-propanol, isopropanol, un alcohol de bajo peso molecular, polivalente, a modo de ejemplo propilenglicol o glicerina, o un éster, como miristato de isopropilo, o sus mezclas. No obstante, en una forma de realización preferente, la matriz que contiene principio activo, o bien la reserva que contiene principio activo, no contiene esencialmente etanol y/o isopropanol.

25 Como agente conservante para la capa que contiene principio activo se pueden emplear antioxidantes, como vitamina E, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, parabenos, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo y/o agentes quelatizantes, como ácido disodioetilendiaminotetraacético, citrato potásico o sódico. Como agentes conservantes son además apropiados ésteres PHB, como metiléster PHB y propiléster PHB, cloruro de benzalconio, clorohexidina, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido propiónico, ácido salicílico y sus sales, formaldehído y paraformaldehído, hexaclorofeno, o-fenilfenol, piritiona de cinc, sulfitos inorgánicos, yodato sódico, clorobutol, ácido dehidroacético, ácido fórmico, dibromohexamida, mertiolato, sales de fenilmercurio (compuestos de fenil-Hg), ácido undecilénico, hexetidina, bronidox, bronopol, alcohol 2,4-diclorobencílico, triclorocarbán, paraclorometacresol, triclosán, paraclorometaxilenol, derivados de imidazolidinil-urea, clorhidrato de polihexametilbiguanidina, fenoxietanol, metenamina, Dowicil 200, 1-imidazolil-(4-clorofenoxi)-3,3'-dimetilbutan-2-ona, dimetilhidantoína, alcohol bencílico, 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-piridona, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, 3,3'-dibromo-5,5'-dicloro-2,2-dihidroxidifenilmetano, isopropilmetacresol y kathon.

30 En una capa o en varias capas, el TTS según la invención puede contener también al menos un plastificante seleccionado a partir del grupo que comprende alcoholes de cadena larga, como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos con alcoholes polietoxilados, diésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos como ácido adípico, y triglicéridos de cadena media de ácido caprílico y/o ácido caprínico, grasa de coco, alcoholes polivalentes, como 1,2-propanodiol, ésteres de alcoholes polivalentes, como glicerina con ácido levulénico o ácido caprílico, y alcoholes eterificados polivalentes.

35 La producción del TTS según la invención se puede efectuar según los procedimientos de producción conocidos, en especial para apósitos que contienen principio activo con pasos de procedimiento como laminación, punzonado, deslaminación, desenrollado, corte, nuevo arrollado, montaje y dosificación (véase Verpackungs-Rundschau 4/2002, 83-84).

40 La liberación de principio activo a partir del TTS según la invención se efectúa preferentemente de manera controlada. En este caso, el TTS según la invención presenta preferentemente una tasa de liberación máxima de principio activo como máximo de 100 µg/cm<sup>2</sup> h, preferentemente como máximo 95 µg/cm<sup>2</sup> h, como máximo 90 µg/cm<sup>2</sup> h o como máximo 85 µg/cm<sup>2</sup> h; preferentemente como máximo 80 µg/cm<sup>2</sup> h, como máximo 75 µg/cm<sup>2</sup> h o

como máximo 70  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ ; de modo más preferente como máximo 65  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , como máximo 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , o como máximo 55  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ ; del modo más preferente como máximo 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , como máximo 45  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$  o como máximo 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ ; y en especial como máximo 35  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$  o como máximo 32  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ .

- 5 En una forma de realización preferente, la tasa máxima de liberación de principio activo se sitúa en el intervalo de  $20 \pm 15 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , más preferentemente  $20 \pm 12,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , de modo aún más preferente  $20 \pm 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , del modo más preferente  $20 \pm 7,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , y en especial  $20 \pm 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ . En otra forma de realización preferente, la tasa máxima de liberación de principio activo se sitúa en el intervalo de  $25 \pm 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , de modo aún más preferente  $25 \pm 7,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , del modo más preferente  $25 \pm 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , y en especial  $25 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ . En otra forma de realización preferente, la tasa máxima de liberación de principio activo se sitúa en el intervalo de  $30 \pm 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ , de modo aún más preferente  $30 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ .

Habitualmente, la tasa de liberación varía durante el intervalo de aplicación del TTS. De este modo, por una parte la cantidad de principio activo en el TTS aumenta continuamente debido a la liberación, por otra parte la piel puede desarrollar una cierta acción de almacenamiento. Ambos efectos pueden influir sobre la tasa de liberación.

- 15 La tasa de liberación máxima de un TTS y su determinación son conocidas por el especialista. La tasa de liberación máxima se puede indicar como permeación cutánea humana máxima y determinar *in vitro*, a modo de ejemplo con ayuda de una célula de Franz. La determinación se efectúa preferentemente bajo las condiciones indicadas en la parte experimental.

- 20 El TTS según la invención presenta un  $t_{\text{max}}$  de al menos 24 h, de modo más preferente al menos 26 h, de modo aún más preferente al menos 28 h, del modo más preferente al menos 30 h, y en especial al menos 32 h. En una forma preferente de realización del TTS según la invención,  $t_{\text{max}}$  se sitúa en el intervalo de  $36 \pm 12 \text{ h}$ , de modo más preferente  $36 \pm 10 \text{ h}$ , de modo aún más preferente  $36 \pm 8 \text{ h}$ , del modo más preferente  $36 \pm 6 \text{ h}$ , y en especial  $36 \pm 4 \text{ h}$ . En otra forma preferente de realización del TTS según la invención,  $t_{\text{max}}$  se sitúa en el intervalo de  $32 \pm 8 \text{ h}$ , de modo más preferente  $32 \pm 7 \text{ h}$ , de modo aún más preferente  $32 \pm 6 \text{ h}$ , del modo más preferente  $32 \pm 5 \text{ h}$ , y en especial  $32 \pm 4 \text{ h}$ . En otra forma preferente de realización del TTS según la invención,  $t_{\text{max}}$  se sitúa en el intervalo de  $28 \pm 4 \text{ h}$ , de modo más preferente  $28 \pm 3 \text{ h}$ , del modo más preferente  $28 \pm 2 \text{ h}$ .

En este caso,  $t_{\text{max}}$  se define preferentemente como el tiempo tras el cual, durante la aplicación única y primera del TTS según la invención, se alcanza la concentración máxima de principio activo en el plasma sanguíneo ( $C_{\text{max}}$ ), medido a partir de la aplicación de TTS sobre la piel. Los métodos apropiados para la determinación de  $t_{\text{max}}$  y  $C_{\text{max}}$  son conocidos por el especialista.

- 30 El TTS según la invención presenta preferentemente una  $C_{\text{max}}$  de al menos 4 ng/mL, al menos 4,5 ng/mL, al menos 5 ng/mL o al menos 5,5 ng/mL, de modo más preferente al menos 6 ng/mL, de modo aún más preferente al menos 8 ng/mL, del modo más preferente al menos 10 ng/mL y en especial al menos 12 ng/mL.

- 35 El TTS según la invención presenta preferentemente un tiempo de retraso farmacocinético  $t_{\text{lag}}$  como máximo de 6 h, de modo más preferente  $1,33 \pm 1,00 \text{ h}$ , de modo aún más preferente  $1,33 \pm 0,66 \text{ h}$  y en especial  $1,33 \pm 0,33 \text{ h}$ . El tiempo de retraso farmacocinético  $t_{\text{lag}}$  del TTS según la invención es sorprendentemente corto de este modo, lo que conlleva ventajas. De este modo se alcanzan concentraciones de plasma eficaces de producto activo en un tiempo relativamente corto tras la aplicación del TTS sobre la piel.

El TTS según la invención presenta preferentemente un tiempo de identificabilidad bioanalítica  $t_{\text{last}}$  de al menos 200 h, de modo más preferente al menos 220 h, y en especial al menos 240 h.

- 40 El TTS según la invención presenta preferentemente una vida media farmacocinética de principio activo  $t_{1/2,z}$  en el intervalo de 60-100 h, de modo más preferente en el intervalo de  $52 \pm 25 \text{ h}$ , de modo más preferente  $52 \pm 15 \text{ h}$ , del modo más preferente  $52 \pm 10 \text{ h}$  y en especial  $52 \pm 5 \text{ h}$  auf.

- 45 Los métodos apropiados para la determinación de estos parámetros farmacocinéticos son conocidos por el especialista. La determinación de la concentración de principio activo en el plasma sanguíneo es igualmente conocida por el especialista. Ésta se efectúa preferentemente mediante LC, a modo de ejemplo HPLC, preferentemente acoplada con MS (LC-MS, o bien HPLC-MS).

El TTS según la invención presenta preferentemente una baja variabilidad interindividual, preferentemente como máximo 25 %, de modo más preferente como máximo 20 %. Una variabilidad interindividual tan reducida tienen la ventaja de que el nivel de sangre alcanzado *in vivo* se puede predecir previamente de modo conveniente, lo que va acompañado también, entre otras, de una seguridad terapéutica elevada.

5 Con un máximo de 25 % de variabilidad interindividual de parámetros farmacocinéticos, el TTS según la invención se diferencia de otros TTS que están previstos para la administración de otros principios activos. A modo de ejemplo, se informó sobre un TTS para la administración del principio activo rivastigmina, en el que la variabilidad de parámetros se sitúa en > 32 % (véase G. Lefèvre et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(1), 2008, 106-114).

10 En una forma de realización preferente, tras aplicación apropiada, el TTS según la invención presenta un contenido residual en principio activo relativamente reducido. El contenido residual tras 24 h de aplicación asciende como máximo a 75 % en peso, de modo más preferente como máximo 70 % en peso, de modo aún más preferente como máximo 65 % en peso y en especial como máximo 60 % en peso de la cantidad contenida originalmente en el TTS. Esto es ventajoso por motivos económicos y por motivos de seguridad.

15 El TTS según la invención está configurado de modo que, en el caso de aplicación sucesiva o aplazada temporalmente, preferentemente reiterada, respectivamente de uno o varios TTS según la invención para intervalos de aplicación, respectivamente de modo independiente entre sí, de al menos 12 h, preferentemente durante un intervalo de tiempo total de al menos 300 h, en el individuo que debe ser tratado, en su plasma sanguíneo se alcanzan respectivamente desde el comienzo de la primera aplicación las siguientes concentraciones de principio activo:

20 después de 24 h al menos 14 ng/ml, preferentemente al menos 16,2 ng/mL,

después de 48 h al menos 27 ng/ml, preferentemente al menos 29,2 ng/mL,

después de 60 h al menos 32 ng/ml, preferentemente al menos 34,5 ng/mL,

después de 72 h al menos 37 ng/ml, preferentemente al menos 39,1 ng/mL,

después de 96 h al menos 44 ng/ml, preferentemente al menos 46,6 ng/mL,

25 después de 144 h al menos 54 ng/ml, preferentemente al menos 56,5 ng/mL,

después de 192 h al menos 60 ng/ml, preferentemente al menos 62,3 ng/mL,

después de 240 h al menos 63 ng/ml, preferentemente al menos 65,5 ng/mL, y

después de 300 h al menos 65 ng/ml, preferentemente al menos 67,8 ng/mL.

30 En este caso, la aplicación reiterada se efectúa sucesivamente, es decir, cuando el o los TTS según la invención se eliminan al final de un intervalo de aplicación se aplican inmediatamente el o los TTS según la invención para el siguiente intervalo de aplicación. Con ello, el intervalo de aplicación en el que, en caso dado, no se ha aplicado ningún tipo de TTS según la invención en el cuerpo, asciende como máximo a 10 minutos, de modo más preferente como máximo 5 minutos.

35 En una forma de realización preferente, la aplicación de todos los TTS según la invención se efectúa durante el intervalo de tiempo total en la misma parte de la piel del individuo, es decir, una parte dada de la piel del individuo se cubre, o bien se fija reiteradamente con TTS según la invención.

En otra forma de realización preferente, la aplicación de todos los TTS según la invención se efectúa durante el intervalo de tiempo total respectivamente en otras partes de la piel del individuo, es decir, una parte dada de la piel del individuo no se cubre, o bien se fija reiteradamente con TTS según la invención.

40 En este caso, los TTS según la invención se aplican durante intervalos de aplicación sucesivos, respectivamente de modo independiente entre sí, de al menos 12 h, preferentemente durante un intervalo de tiempo total de al menos

300 h. Si cada intervalo de aplicación dura, por ejemplo, 12 h, son necesarios al menos 25 intervalos de aplicación sucesivos para cubrir el intervalo de tiempo total de al menos 300 h. Si cada intervalo de aplicación dura, por ejemplo, 18 h, correspondientemente son necesarios al menos 17 intervalos de aplicación sucesivos para cubrir el intervalo de tiempo total de al menos 300 h.

- 5 Los intervalos de aplicación individuales pueden tener la misma o diferente duración. Preferentemente, todos los intervalos aplicados son de la misma duración, preferentemente en cada caso 12 h, 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 h, 24 h, 26 h, 28 h, 30 h, 32 h, 34 h, 36 h, 38 h, 40 h, 42 h, 44 h, 46 h, 48 h, 50 h, 52 h, 54 h, 56 h, 58 h, 60 h, 62 h, 64 h, 66 h, 68 h, 70 h o 72 h. En una forma de realización preferente, cada intervalo de aplicación, independientemente entre sí, asciende como máximo a 168 h o como máximo a 144 h, de modo más preferente como máximo 120 h o como máximo 96 h, de modo aún más preferente como máximo 72 h o como máximo 48 h, del modo más preferente como máximo 36 h o como máximo 24 h y en especial como máximo 12 h.

15 Los intervalos de aplicación se explican más detalladamente en las Figuras 1 y 2. Ambas figuras muestran esquemáticamente el desarrollo de concentración mínima de plasma sanguíneo del principio activo a lo largo del tiempo. En la Figura 1, cada columna en el diagrama representa un intervalo de aplicación de 12 h, en la Figura 2 un intervalo de aplicación de 24 h. La altura de las columnas representa respectivamente la concentración mínima de plasma sanguíneo alcanzada.

20 Durante cada intervalo de aplicación se puede aplicar un único TTS según la invención, o se pueden aplicar simultáneamente varios TTS según la invención en cada caso. El número de TTS aplicados puede ser diferente de intervalo de aplicación a intervalo de aplicación. Preferentemente, el número de TTS aplicados en cada intervalo de aplicación es idéntico.

En una forma de realización preferente, las citadas concentraciones de principio activo se obtienen en el caso de aplicación de uno, o simultáneamente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince o dieciséis de los TTS según la invención por intervalo de aplicación en cada caso.

25 En una forma de realización preferente, para cada intervalo de aplicación, la duración en h dividida por el número de TTS, en caso dado aplicados simultáneamente, de modo independiente entre sí, se sitúa en el intervalo de 4 a 24, de modo más preferente 5 a 20, de modo aún más preferente 6 a 18. En una forma de realización preferente, para cada intervalo de aplicación, la duración en h dividida por el número de TTS, en caso dado aplicados simultáneamente, de modo independiente entre sí, se sitúa en el intervalo de 3 a 8, de modo más preferente 4 a 7 y en especial aproximadamente 6.

30 A continuación se enumeran formas de realización preferentes del TTS según la invención, que alcanzan las concentraciones de principio activo descritas anteriormente:  $12^2$ ,  $12^3$ ,  $12^4$ ,  $18^2$ ,  $18^3$ ,  $18^4$ ,  $18^5$ ,  $24^3$ ,  $24^4$ ,  $24^5$ ,  $24^6$ ,  $24^7$ ,  $36^5$ ,  $36^6$ ,  $36^7$ ,  $36^8$ ,  $36^9$ ,  $36^{10}$ ,  $36^{11}$ ,  $48^7$ ,  $48^8$ ,  $48^9$ ,  $48^{10}$ ,  $48^{11}$ ,  $48^{12}$ ,  $48^{13}$ ,  $48^{14}$ ,  $48^{15}$ ,  $48^{16}$ ,  $60^9$ ,  $60^{10}$ ,  $60^{11}$ ,  $60^{12}$ ,  $60^{13}$ ,  $60^{14}$ ,  $60^{15}$ ,  $60^{16}$ ,  $60^{17}$ ,  $60^{18}$ ,  $60^{19}$ ,  $72^{12}$ ,  $72^{13}$ ,  $72^{14}$ ,  $72^{15}$ ,  $72^{16}$ ,  $72^{17}$ ,  $72^{18}$ ,  $72^{19}$ ,  $72^{20}$ ,  $72^{21}$ ,  $72^{22}$ ,  $84^{14}$ ,  $84^{15}$ ,  $84^{16}$ ,  $84^{17}$ ,  $84^{18}$ ,  $84^{19}$ ,  $84^{20}$ ,  $84^{21}$ ,  $84^{22}$ ,  $84^{23}$ ,  $84^{24}$ ,  $96^{19}$ ,  $96^{20}$ ,  $96^{21}$ ,  $96^{22}$ ,  $96^{23}$ ,  $96^{24}$ . En este caso, la duración de cada intervalo de aplicación se indica primeramente en horas (por ejemplo "12"), y después se indica como exponente el número de TTS según la invención, respectivamente aplicados de manera simultánea en caso dado (por ejemplo "3"). Por consiguiente, por ejemplo "24<sup>2</sup>" significa la aplicación simultánea respectivamente de dos TTS según la invención para intervalos de aplicación sucesivos de 24 h en cada caso.

40 El TTS según la invención se elabora preferentemente para ser aplicado según los intervalos de aplicación definidos anteriormente, para el tratamiento o para la profilaxis de Alzheimer, que comprende la administración sucesiva de varios TTS según la invención, bajo mantenimiento de los intervalos de aplicación definidos anteriormente.

45 Un especialista reconoce que una determinada proporción de duración de aplicación respecto al número de TTS, a aplicar en caso dado simultáneamente, se puede realizar con el mismo efecto mediante un correspondiente aumento del TTS en el caso de reducción del número de TTS a aplicar simultáneamente, y viceversa. De este modo, la acción farmacológica de un TTS con una superficie que emite principio activo, por ejemplo, de 5 cm<sup>2</sup>, es aproximadamente el doble que la acción farmacológica de un TTS, idéntico por lo demás, con una superficie que emite principio activo de 2,5 cm<sup>2</sup>.

50 La superficie que emite principio activo (superficie de contacto que contiene principio activo) del TTS según la invención se sitúa preferentemente en el intervalo de 0,1 a 400 cm<sup>2</sup>. En una forma de realización preferente, la superficie que emite principio activo del TTS según la invención se sitúa en el intervalo de 10±9 cm<sup>2</sup>, de modo más

- preferente  $10 \pm 7,5 \text{ cm}^2$ , de modo aún más preferente  $10 \pm 5 \text{ cm}^2$ , del modo más preferente  $10 \pm 2,5 \text{ cm}^2$  y en especial  $10 \pm 1 \text{ cm}^2$ . En otra forma de realización preferente, la superficie que emite principio activo del TTS según la invención se sitúa en el intervalo de  $20 \pm 9 \text{ cm}^2$ , de modo más preferente  $20 \pm 7,5 \text{ cm}^2$ , de modo aún más preferente  $20 \pm 5 \text{ cm}^2$ , del modo más preferente  $20 \pm 2,5 \text{ cm}^2$  y en especial  $20 \pm 1 \text{ cm}^2$ . En otra forma de realización preferente, la superficie que emite principio activo del TTS según la invención se sitúa en el intervalo de  $25 \pm 20 \text{ cm}^2$ , de modo más preferente  $25 \pm 15 \text{ cm}^2$ , de modo aún más preferente  $25 \pm 10 \text{ cm}^2$ , del modo más preferente  $25 \pm 5 \text{ cm}^2$ , y en especial  $25 \pm 2,5 \text{ cm}^2$ . En otra forma de realización preferente, la superficie que emite principio activo del TTS según la invención se sitúa en el intervalo de  $30 \pm 9 \text{ cm}^2$ , de modo más preferente  $30 \pm 7,5 \text{ cm}^2$ , de modo aún más preferente  $30 \pm 5 \text{ cm}^2$ , del modo más preferente  $30 \pm 2,5 \text{ cm}^2$  y en especial  $30 \pm 1 \text{ cm}^2$ . En otra forma de realización preferente, la superficie que emite principio activo del TTS según la invención se sitúa en el intervalo de  $100 \pm 90 \text{ cm}^2$ , de modo más preferente  $100 \pm 75 \text{ cm}^2$ , de modo aún más preferente  $100 \pm 50 \text{ cm}^2$ , del modo más preferente  $100 \pm 25 \text{ cm}^2$  y en especial  $100 \pm 10 \text{ cm}^2$ . En una forma de realización preferente, la superficie que emite principio activo del TTS según la invención se sitúa en el intervalo de  $200 \pm 90 \text{ cm}^2$ , de modo más preferente  $200 \pm 75 \text{ cm}^2$ , de modo aún más preferente  $200 \pm 50 \text{ cm}^2$ , del modo más preferente  $200 \pm 25 \text{ cm}^2$  y en especial  $200 \pm 10 \text{ cm}^2$ .
- 5 Si la superficie que emite principio activo es suficientemente grande, por ejemplo mayor que, a modo de ejemplo,  $10 \text{ cm}^2$ , mediante cubierta de una parte de la superficie que contiene principio activo con ayuda de una capa protectora impermeable al principio activo se puede reducir la superficie real que emite principio activo. A modo de ejemplo, si el TTS según la invención presenta una superficie cuadrática que contiene principio activo de  $6 \times 6 \text{ cm}^2$ , se deben cubrir  $26 \text{ cm}^2$  de esta superficie con una capa impermeable al principio activo para garantizar una superficie que emite principio activo de  $10 \text{ cm}^2$ . Un especialista reconoce que se debe considerar la difusión transversal, que tiene lugar en caso dado, en especial en sustancias que se filtran convenientemente en la capa que contiene pegamento, de modo que se debe adaptar el tamaño de la capa protectora en caso dado.
- 10
- 15
- 20

En una forma preferente de realización del TTS según la invención, a partir del comienzo de la primera aplicación se alcanzan las siguientes concentraciones de principio activo:

- 25 tras 24 h como máximo  $50 \text{ ng/ml}$ ,
- tras 48 h como máximo  $90 \text{ ng/ml}$ ,
- tras 60 h como máximo  $110 \text{ ng/ml}$ ,
- tras 72 h como máximo  $130 \text{ ng/ml}$ ,
- tras 96 h como máximo  $150 \text{ ng/ml}$ ,
- 30 tras 144 h como máximo  $180 \text{ ng/ml}$ ,
- tras 192 h como máximo  $195 \text{ ng/ml}$ ,
- tras 240 h como máximo  $200 \text{ ng/ml}$ , und
- tras 300 h como máximo  $210 \text{ ng/ml}$ .

En la siguiente tabla se reúnen intervalos preferentes B<sub>1</sub> a B<sub>4</sub> de concentración de principio activo:

Tras	B1	B2	B3	B4
24 h	$24,3 \text{ ng/mL} \pm 30\%$	$22,7 \text{ ng/mL} \pm 25\%$	$21,1 \text{ ng/mL} \pm 20\%$	$20,3 \text{ ng/mL} \pm 15\%$
48 h	$43,8 \text{ ng/mL} \pm 30\%$	$40,9 \text{ ng/mL} \pm 25\%$	$38,0 \text{ ng/mL} \pm 20\%$	$36,5 \text{ ng/mL} \pm 15\%$
60 h	$51,8 \text{ ng/mL} \pm 30\%$	$48,3 \text{ ng/mL} \pm 25\%$	$44,9 \text{ ng/mL} \pm 20\%$	$43,1 \text{ ng/mL} \pm 15\%$
72 h	$58,7 \text{ ng/mL} \pm 30\%$	$54,7 \text{ ng/mL} \pm 25\%$	$50,8 \text{ ng/mL} \pm 20\%$	$48,9 \text{ ng/mL} \pm 15\%$
96 h	$69,9 \text{ ng/mL} \pm 30\%$	$65,2 \text{ ng/mL} \pm 25\%$	$60,6 \text{ ng/mL} \pm 20\%$	$58,3 \text{ ng/mL} \pm 15\%$
144 h	$84,9 \text{ ng/mL} \pm 30\%$	$79,2 \text{ ng/mL} \pm 25\%$	$73,6 \text{ ng/mL} \pm 20\%$	$70,8 \text{ ng/mL} \pm 15\%$

Tras	B1	B2	B3	B4
192 h	93,5 ng/mL ± 30%	87,2 ng/mL ± 25%	81,0 ng/mL ± 20%	77,9 ng/mL ± 15%
240 h	98,3 ng/mL ± 30%	91,7 ng/mL ± 25%	85,2 ng/mL ± 20%	81,9 ng/mL ± 15%
300 h	101,7 ng/mL ± 30%	94,9 ng/mL ± 25%	88,1 ng/mL ± 20%	84,8 ng/mL ± 15%

En una forma de realización preferente, en el caso de aplicación continua apropiada de los TTS según la invención se alcanzan concentraciones de plasma en estado estable de principio activo en el intervalo de 70 a 150 ng/mL.

5 En una forma preferente del TTS según la invención, su tasa de liberación de principio activo promediada durante el intervalo de aplicación se sitúa en el intervalo de 0,2 a 2,0 mg/h. En una forma de realización preferente, esta tasa de liberación promediada se sitúa en el intervalo de 0,7±0,5 mg/h, de modo más preferente 0,7±0,4 mg/h, de modo aún más preferente 0,7±0,3 mg/h. En otra forma de realización preferente, esta tasa de liberación promediada se sitúa en el intervalo de 1,0±0,5 mg/h, de modo más preferente 1,0±0,4 mg/h, de modo aún más preferente 1,0±0,3 mg/h. En otra forma de realización preferente, esta tasa de liberación promediada se sitúa en el intervalo de 1,3±0,5 mg/h, de modo más preferente 1,3±0,4 mg/h, de modo aún más preferente 1,3±0,3 mg/h. En otra forma de realización preferente, esta tasa de liberación promediada se sitúa en el intervalo de 1,5±0,5 mg/h, de modo más preferente 1,5±0,4 mg/h, de modo aún más preferente 1,5±0,3 mg/h.

15 Preferentemente, la cantidad de principio activo contenida en un TTS según la invención, liberable por vía transdérmica, corresponde al menos a la mitad de una dosis diaria, preferentemente al menos a una dosis diaria completa, que es necesaria para el tratamiento, o bien la profilaxis, de la respectiva enfermedad del sistema nervioso central. La cuantía de la dosis diaria necesaria es conocida por el especialista.

En una forma de realización preferente, el TTS según la invención contiene la correspondiente dosis para al menos

- 1 día (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria simple),
- 2 días (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria doble),
- 20 - 3 días (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria triple),
- 4 días (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria cuádruple),
- 5 días (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria quintuple),
- 6 días (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria séxtuple) o
- 7 días (dosis liberable por vía transdérmica = dosis diaria séptuple).

25 Si en el caso de la enfermedad se trata de la enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa, la dosis diaria preferente, administrada por vía transdérmica, se sitúa en aproximadamente 20 mg (cantidad equivalente referida a hidrocóloruro de memantina). No obstante, en las primeras semanas de tratamiento puede ser recomendable comenzar con una menor dosis diaria, administrada por vía transdérmica, y aumentar ésta con el tiempo hasta que se ha alcanzado un valor de aproximadamente 20 mg. A modo de ejemplo, es preferente que la

30 dosis diaria, administrada por vía transdérmica, ascienda aproximadamente a 5,0 mg en la primera semana, aproximadamente a 10 mg en la segunda semana, aproximadamente a 15 mg en la tercera semana, y después de manera continua aproximadamente a 20 mg (cantidad equivalente referida respectivamente a hidrocóloruro de memantina). La concentración por superficie de memantina, o bien de una de sus sales compatibles desde el punto de vista fisiológico, asciende preferentemente al menos a 1,0 mg/cm<sup>2</sup>, de modo más preferente al menos a 5,0, 10 o

35 15 mg/cm<sup>2</sup>, de modo aún más preferente al menos 20, 25 o 30 mg/cm<sup>2</sup>, del modo más preferente al menos 35, 40 o 50 mg/cm<sup>2</sup> y en especial al menos 60 o 70 mg/cm<sup>2</sup>.

En una forma de realización preferente, el TTS según la invención presenta un grosor de capa total en el intervalo de 50 a 4.000 µm, de modo más preferente 100 a 2.500 µm, de modo aún más preferente 200 a 2.000 µm, del modo más preferente 250 a 1.500 µm y en especial 300 a 1.200 µm.

40 Otro aspecto ilustrativo de la invención se refiere a una unidad de envasado que comprende al menos dos tipos diferentes de TTS según la invención descritos anteriormente, que se diferencian de modo preferente en la dosis contenida en los mismos, liberable diariamente (memantina, o bien una de sus sales compatibles desde el punto de vista fisiológico). Preferentemente están presentes al menos 2, de modo más preferente al menos 3, y en especial al menos 4 tipos de TTS diferentes con distinta dosis liberable diariamente, pudiendo estar representados

45 preferentemente varias veces tipos de TTS con la misma dosis liberable diariamente (varios tipos de la misma forma).

5 En una forma de realización preferente, la unidad de envasado según la invención contiene tantos TTS como sean necesarios para obtener una dosis máxima liberable diariamente partiendo de una dosis inicial liberable diariamente, mediante aumento gradual (titración). Esta dosis máxima se alcanza preferentemente en 2, 3 o 4 etapas, pudiendo comprender cada etapa intervalos de tiempos iguales o diferentes, uno o varios intervalos de aplicación. En este contexto, un intervalo de aplicación es aquel intervalo de tiempo para el cual, con aplicación apropiada del TTS en cuestión, es liberable de hecho la dosis diaria prevista, a administrar por vía transdérmica. Si un intervalo de aplicación comprende, a modo de ejemplo, 48 h, el TTS debe garantizar que durante este intervalo de tiempo sea liberable de hecho la dosis diaria en cuestión, a administrar por vía transdérmica, a partir del TTS.

10 En una forma de realización preferente, los intervalos de aplicación corresponden a los intervalos de aplicación descritos en relación con la concentración de principio activo.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, pero no se deben interpretar de manera limitante:

**Ejemplo 1:**

Se produjo un TTS en forma de un apósito que contiene principio activo de la siguiente composición:

Base memantina	6,36 % en peso
Triglicérido de longitud de cadena media (por ejemplo Miglyol 812)	25,42 % en peso
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo (por ejemplo Durotak 2516)	68,22 % en peso
Superficie que contiene principio activo	10 cm <sup>2</sup>
Contenido en principio activo (calculado como base)	11,0 mg

15 A tal efecto se produjo una disolución de dosificación a partir de memantina (base libre) y Miglyol 812 con la siguiente proporción de mezcla.

Base memantina	20,00 % en peso
Triglicérido de longitud de cadena media (por ejemplo Miglyol 812)	80,00 % en peso

20 Se reviste el correspondiente acrilato, por ejemplo, Durotak® 2516, en una lámina protectora apropiada (por ejemplo lámina de tereftalato de polietileno, PET), se seca, y se lamina una capa soporte oclusiva apropiada (1ª capa). A continuación se produce una 2ª capa, por ejemplo a partir de Durotak® 2516, como se describe anteriormente, pero no se lamina con una capa soporte apropiada. En su lugar se coloca un tejido apropiado, por ejemplo papel de fibras largas LF26 de tamaño definido (por ejemplo 10 cm<sup>2</sup>) sobre la capa de acrilato desecada, y se dosifica una cantidad correspondiente de disolución de dosificación sobre el tejido apropiado. La 1ª capa se lamina sobre la 2ª capa que contiene el tejido tras eliminación de la lámina protectora. Tras punzonado de los TTS (de forma que el tejido se sitúe en el centro) se envasan éstos en un material apropiado, preferentemente PET.

**Ejemplo 2:**

En ajuste al Ejemplo 1 se produjeron ocho TTS diferentes en forma de apósito que contenía principio activo (fármaco en el adhesivo) de la siguiente composición.

30

% en peso								
	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8
Base memantina	6,00	6,00	-	-	-	-	-	-
Memantina HCl	-	-	40,00	10,00	30,00	30,00	30,00	30,00
CaO	-	-	-	-	7,50	7,50	7,50	7,50
Caprilato de Na	-	-	10,00	-	-	-	-	-

## ES 2 729 937 T3

% en peso	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8
Etanolato de Na	-	-	-	7,00	-	-	-	-
Copolímero de metacrilato básico (por ejemplo Eudragit® E 100)	-	-	20,00	-	-	-	-	-
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de metilo) (por ejemplo Plastoid® B)	2,00	2,00	-	-	-	-	-	-
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo (por ejemplo Durotak® 2516)	92,00	-	-	83,00	-	-	-	-
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo (por ejemplo Durotak® 2287)	-	92,00	30,00	-	-	-	-	-
Poliisobutileno	-	-	-	-	62,50	-	-	-
Poliacrilato neutro (por ejemplo Durotak® 900A)	-	-	-	-	-	62,50	-	-
Poliacrilato neutro (por ejemplo Durotak® 9301)	-	-	-	-	-	-	62,50	-
Poliacrilato neutro (por ejemplo GMS 3083)	-	-	-	-	-	-	-	62,50
Superficie que contiene principio activo	30 cm <sup>2</sup>	30 cm <sup>2</sup>	30 cm <sup>2</sup>	30 cm <sup>2</sup>	10 cm <sup>2</sup>	10 cm <sup>2</sup>	10 cm <sup>2</sup>	10 cm <sup>2</sup>
Contenido en principio activo (calculado como base)	39,8 mg	48,9 mg	98,2 mg	27,5 mg	24,7 mg	23,4 mg	25,6 mg	24,8 mg

- 5 Se dispone la cantidad correspondiente de hidrocloruro, o bien base de memantina, y se suspende en aproximadamente 1/3 de la cantidad de principio activo con un disolvente orgánico (por ejemplo acetato de etilo), o bien se disuelve para la base. tras adición de la cantidad correspondiente de un acrilato apropiado se agita para garantizar una distribución homogénea de principio activo en el polímero.

- 10 A continuación se añaden a la masa las demás materias primas correspondientes (Plastoid® B para 2-1 y 2-2, o bien caprilato de Na y Eudragit® E100 para 2-3, o bien etanolato de Na para 2-4, o bien CaO para 2-5 a 2-8) bajo agitación, y se agita adicionalmente hasta que se produce una masa homogénea. Tras revestimiento sobre una lámina protectora apropiada (por ejemplo lámina de tereftalato de polietileno, PET) se seca el laminado y se lamina una capa soporte oclusiva apropiada. En este caso, para obtener el grosor necesario, o bien la carga de principio activo necesaria, se laminaron conjuntamente tres capas para el Ejemplo 2-1 (respectivamente con un tejido apropiado (por ejemplo vellón de PET) para la estabilización de las capas de acrilato), o bien para 2-2 y 2-3 tres capas sin tejido, o bien para 2-4 dos capas, o bien para 2-5 a 2-8 una capa. Tras punzonado de las TTS se envasan éstas en un material apropiado, preferentemente PET.

- 15 Los TTS según la invención conforme a los Ejemplos 2-1, 2-2, 2-3 y 2-4 se analizaron in vivo (cobayas). Las concentraciones de plasma de memantina tras aplicación de tres días (eliminación del TTS tras 72 h) se representan en la Figura 3.

### Ejemplo 3:

- 20 Se analizaron los TTS según el Ejemplo 2-7 en un estudio humano clínico. Un grupo de sujetos de prueba (grupo 1) recibió 3 apósitos que contenían principio activo, con un contenido en principio activo respectivamente de 24,0 mg de memantina, calculado como base. Tras 24 horas se eliminó uno de los apósitos. Después de otras 24 se eliminó otro apósito. Después de otras 24 horas se eliminó el último apósito. Otro grupo de sujetos de prueba (grupo 2) recibió 2 apósitos que contenían principio activo, con un contenido en principio activo respectivamente de 24,0 mg de memantina, calculado como base, durante 48 horas.

- 25 A partir de las concentraciones de plasma medidas se determinaron los parámetros farmacocinéticos, y éstos se reúnen en la siguiente tabla:

		C <sub>max</sub> [ng/mL]	t <sub>max</sub> [h]	t <sub>lag</sub> [h]	t <sub>last</sub> [h]	AUC <sub>0-t</sub> [h ng/mL]	AUC <sub>0-8</sub> [h ng/mL]	t <sub>1/2,z</sub> [h]
Grupo 1	N	3	3	3	3	3	3	3
	Media	17,1	32,0	1,33	240	1711	1794	49,8
	Mediana	17,6	36,0	0,00	240	1758	1839	48,1
	S.D.	2,64	6,93	2,31	0,00	260	262	3,65
	C.V. [%]	15,5	21,7	173	0,00	15,2	14,6	7,34
Grupo 2	N	3	3	3	3	3	3	3
	Media	11,5	36,0	1,33	240	1156	1236	56,9
	Mediana	12,2	36,0	0,00	240	1230	1306	57,0
	S.D.	1,59	0,00	2,31	0,00	166	173	1,80
	C.V. [%]	13,8	0,00	173	0,00	14,4	14,0	3,17
	Proporción Gr. 1/Gr. 2	1,49	0,89	1,00	1,00	1,48	1,45	0,88

Se determinaron igualmente los contenidos residuales de principio activo en el TTS tras la aplicación, y éstos se reúnen en la siguiente tabla para los 6 sujetos de prueba:

5

Sujeto de prueba	TTS	Contenido residual de memantina 10 cm <sup>2</sup> TTS [mg/10 cm <sup>2</sup> ]
1	1	16,569
	2	15,152
	3	14,257
	Media	15,326
	Desviación estándar	1,1656
2	1	17,058
	2	15,112
	3	13,500
	Media	15,223
	Desviación estándar	1,7816
3	1	17,412
	2	16,865
	3	16,404
	Media	16,894
	Desviación estándar	0,5046
4	1	16,193
	2	15,858
	Media	16,026
	Desviación estándar	0,2369
5	1	15,330
	2	15,356
	Media	15,343

ES 2 729 937 T3

		Contenido residual de memantina
Sujeto de prueba	TTS	10 cm <sup>2</sup> TTS [mg/10 cm <sup>2</sup> ]
	Desviación estándar	0,0184
6	1	14,810
	2	15,159
	Media	14,985
	Desviación estándar	0,2468

**REIVINDICACIONES**

1.- Memantina en forma de base libre o una de sus sales compatibles desde el punto de vista fisiológico para empleo en un procedimiento terapéutico para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer (Morbus Alzheimer), caracterizado por que se presenta en un sistema transdérmico terapéutico, que presenta

- 5 - una capa soporte impermeable al principio activo;
- al menos una capa que contiene principio activo, que contiene un material de almacenamiento en el que se ha introducido la memantina en forma de base libre o de una sal compatible desde el punto de vista fisiológico, como principio activo;
- en caso dado una lámina protectora;
- 10 - una  $t_{max}$  de al menos 24 h, definiéndose  $t_{max}$  como el tiempo tras el cual, durante la aplicación única o primera del sistema transdérmico terapéutico, se alcanza la concentración máxima de principio activo en el plasma sanguíneo, medido a partir de la aplicación del sistema transdérmico terapéutico sobre la piel,

donde el material de almacenamiento

- 15 - comprende un preparado líquido o en forma de gel en el que el principio activo está disuelto parcial o completamente;

y/o

- comprende una matriz a base de un material polimérico, en el que el principio activo se presenta disuelto o distribuido como microdispersión; y/o
  - es un lipogel que contiene 10 a 50 % en peso de principio activo, y
- 20 alcanzándose en la aplicación sucesiva o aplazada temporalmente de dos o más sistemas transdérmicos terapéuticos, que contienen respectivamente la misma o una diferente dosis de principio activo liberable diariamente, para intervalos de aplicación, respectivamente de modo independiente entre sí, de al menos 12 h, en el individuo que debe ser tratado, en su plasma sanguíneo respectivamente desde el comienzo de la primera aplicación, las siguientes concentraciones de principio activo:

- 25 después de 24 h al menos 14 ng/ml,
- después de 48 h al menos 27 ng/ml,
- después de 60 h al menos 32 ng/ml,
- después de 72 h al menos 37 ng/ml,
- después de 96 h al menos 44 ng/ml,
- 30 después de 144 h al menos 54 ng/ml,
- después de 192 h al menos 60 ng/ml,
- después de 240 h al menos 63 ng/ml, y
- después de 300 h al menos 65 ng/ml,

35 ascendiendo el intervalo de tiempo entre la eliminación de un sistema transdérmico terapéutico al final de un intervalo de aplicación y la aplicación del siguiente sistema transdérmico terapéutico como máximo a 10 minutos.

2.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según la reivindicación 1, situándose la duración en h dividida por el número de sistemas transdérmicos terapéuticos, en caso dado aplicados simultáneamente, de modo independiente entre sí, en el intervalo de 3 a 8 para cada intervalo de aplicación.

- 3.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según la reivindicación 1 o 2, obteniéndose las concentraciones de principio activo con aplicación respectivamente de uno o simultáneamente de varios de los sistemas transdérmicos terapéuticos por intervalo de aplicación.
- 5 4.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según una de las reivindicaciones precedentes, obteniéndose respectivamente las siguientes concentraciones de principio activo desde el comienzo de la primera aplicación:
- tras 24 h como máximo 50 ng/ml,
  - tras 48 h como máximo 90 ng/ml,
  - tras 60 h como máximo 110 ng/ml,
  - 10 tras 72 h como máximo 130 ng/ml,
  - tras 96 h como máximo 150 ng/ml,
  - tras 144 h como máximo 180 ng/ml,
  - tras 192 h como máximo 195 ng/ml,
  - tras 240 h como máximo 200 ng/ml, und
  - 15 tras 300 h como máximo 210 ng/ml.
- 5.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según una de las reivindicaciones precedentes, obteniéndose las concentraciones de principio activo cuando cada intervalo de aplicación, independientemente entre sí, asciende como máximo a 72 h.
- 6.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según una de las reivindicaciones precedentes,
- 20 - situándose la tasa de liberación de principio activo promediada durante el intervalo de aplicación en el intervalo de 0,2 a 2,0 mg/h; y/o
- ascendiendo su tiempo de tiempo de retraso farmacocinético  $t_{lag}$  como máximo a 6 h.
- 7.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según una de las reivindicaciones precedentes, estando dispuesto el material de almacenamiento entre la capa soporte impermeable al principio activo y un material de membrana permeable al principio activo en el sistema transdérmico terapéutico.
- 25 8.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el principio activo como sal compatible desde el punto de vista fisiológico.
- 9.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según la reivindicación 8, conteniendo la capa de principio activo adicionalmente al menos un material básico, cuya basicidad es suficiente para reaccionar con la sal del principio activo compatible desde el punto de vista fisiológico, bajo liberación de la base libre del principio activo.
- 30 10.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según la reivindicación 9, seleccionándose el material básico a partir del grupo constituido por polímeros con grupos laterales básicos, bases orgánicas y bases inorgánicas.
- 35 11.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según la reivindicación 10, seleccionándose el material básico a partir del grupo constituido por polímeros a base de acrilato, que presentan grupos laterales aminoalquilo; óxidos o hidróxidos inorgánicos; aminos orgánicas o sus sales; alcoholatos o carboxilatos alcalinos o alcalinotérreos.

12.- Memantina para empleo en un procedimiento terapéutico según una de las reivindicaciones 9 a 11, conteniendo la capa que contiene principio activo 20 a 90 % en peso de material de almacenamiento, 10 a 50 % en peso de principio activo, así como, en caso dado, 5 a 40 % en peso de material básico, referido al peso total de la capa que contiene principio activo.

Figura 1

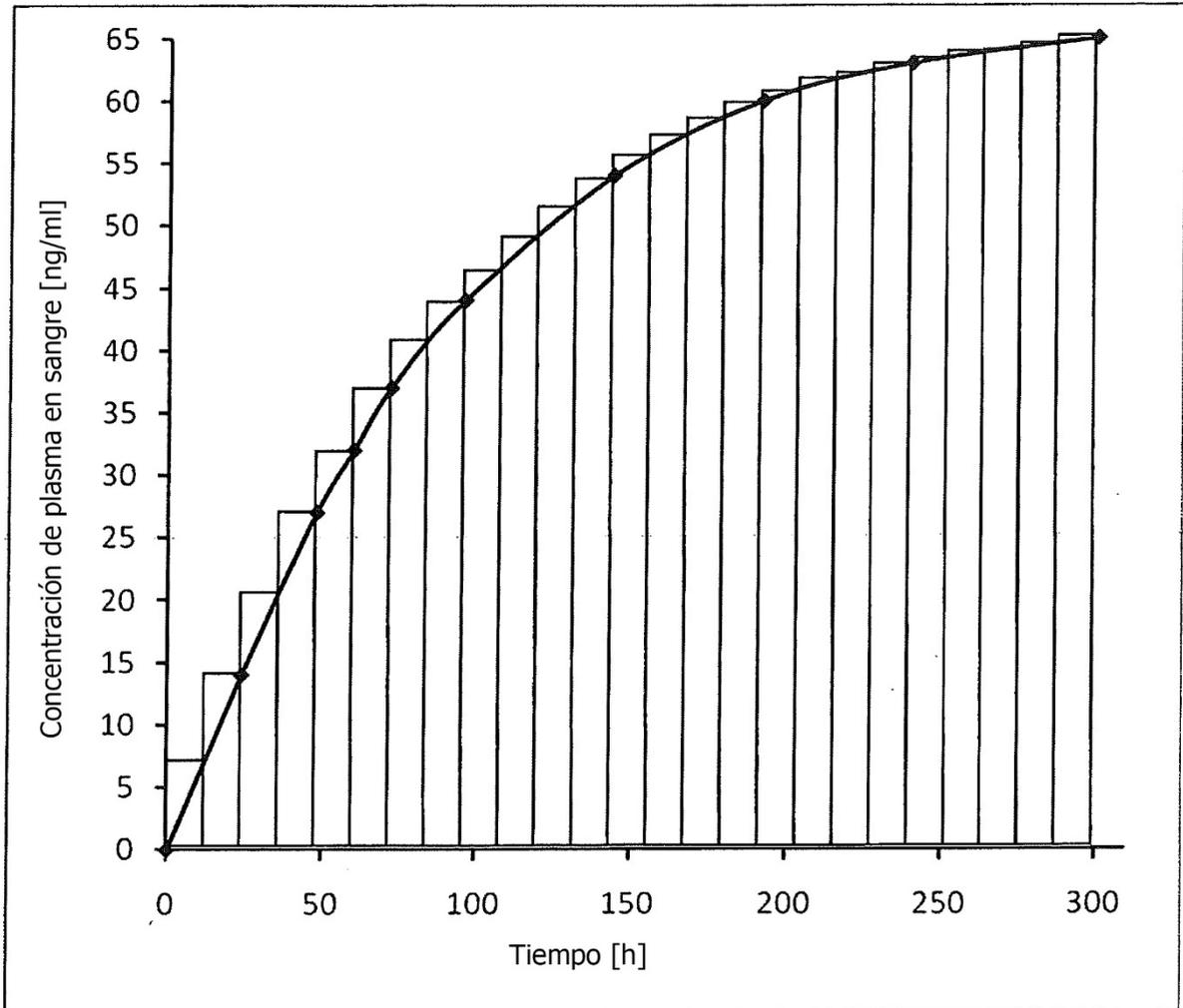


Figura 2

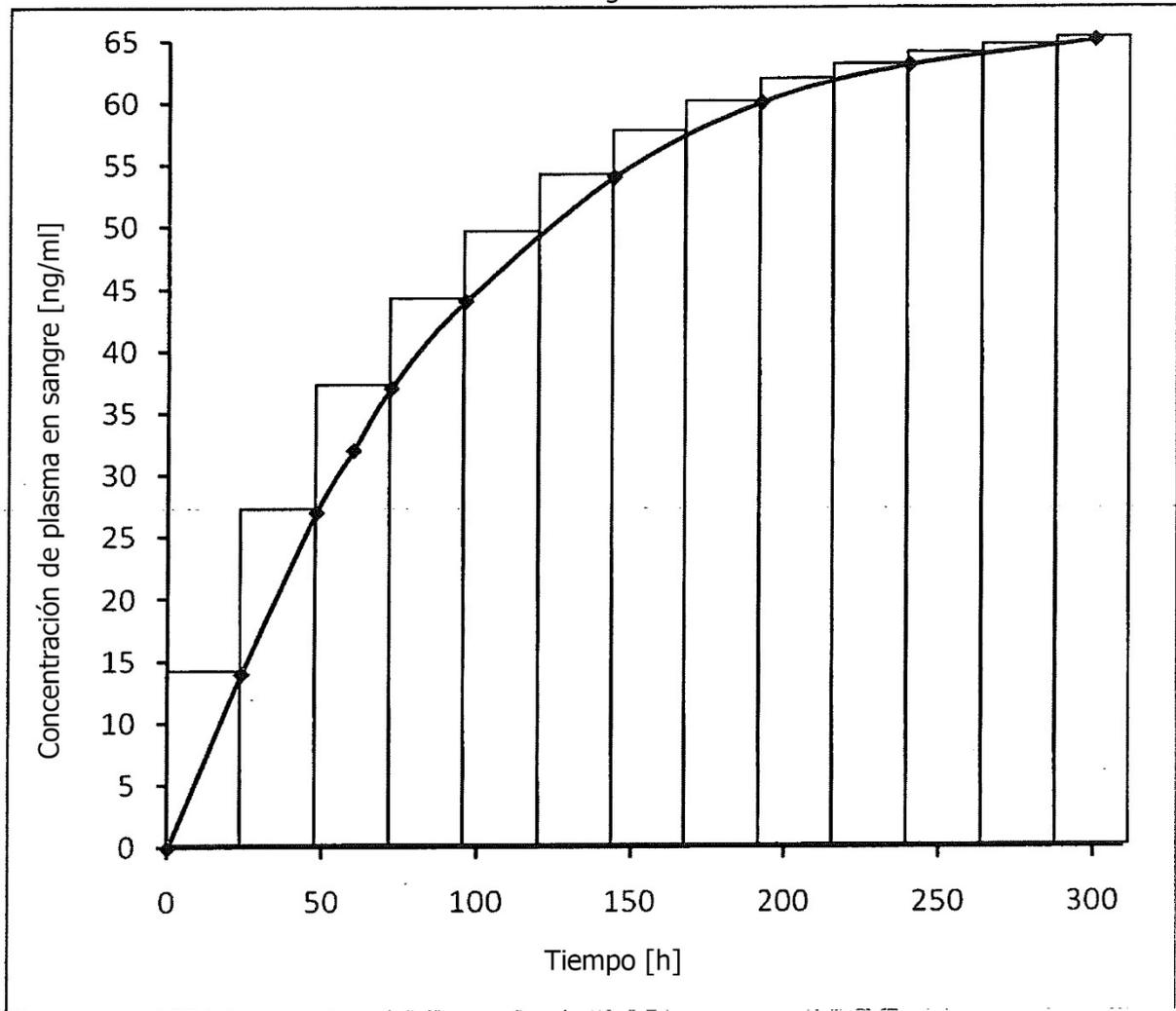


Figura 3

