

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 507**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007** **E 07764544 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2029122**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que se autodestruye**

30 Prioridad:

31.05.2006 DE 102006025282

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2015

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**HOFFMANN, HANS-RAINER y
HILLE, THOMAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 536 507 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 que se autodestruye

5 El invento se refiere a un sistema terapéutico transdérmico, que se autodestruye después de su uso, o también denominado emplasto o parche transdérmico (TTS). El TTS conforme al invento contiene una sustancia activa terapéutica, que se escoge entre el conjunto de los agentes analgésicos.

10 Así, p.ej. unos TTS con las sustancias activas buprenorfina y fentanil son las formas medicamentosas a elegir para el tratamiento de dolores crónicos en una terapia a largo plazo. Mediante la entrega continua de estos agentes analgésicos altamente eficaces a través de la piel, un paciente con dolores es abastecido continuamente con un agente analgésico, de tal manera que se evitan unas crestas de plasma y unos valles de plasma.

15 Esto tiene la ventaja de que mediante una baja, pero suficiente, concentración en plasma de la sustancia activa se evitan tanto unos efectos secundarios causados por unas dosificaciones excesivas, pero también unos estados de dolor por medio de un abastecimiento insuficiente. Por un experto en la especialidad son conocidos p.ej. los productos comerciales Transtec[®], pero también Durogesic[®] o Durogesic Smat, que se han acreditado ya desde hace mucho tiempo en la terapia del dolor. La desventaja de los TTS en la terapia del dolor reside en que, para el mantenimiento del denominado gradiente de concentraciones y por lo tanto del deseado nivel en plasma de la sustancia activa a lo largo de la duración de aplicación de los TTS, ha de estar contenida en el TTS una cantidad de la sustancia activa que sea en cada caso mayor que la que se entrega realmente al paciente. Esto tiene como consecuencia que los TTS ya usados por los pacientes implican un potencial de uso indebido por p.ej. los pertenecientes al mundo de la droga, puesto que este grupo de personas está absolutamente en situación de recoger unos TTS usados y extraerlos con los medios auxiliares más primitivos, con el fin de recuperar la sustancia activa que está todavía contenida en ellos y hacer un uso indebido de ella para satisfacer su drogadicción.

20 Por ello, en el pasado no han faltado intentos de reprimir este uso indebido mediante el recurso de que se ha aconsejado a los pacientes despedazar el emplasto ya usado por ellos y evacuarlo en la alcantarilla a través del retrete. En el caso de este procedimiento resulta desventajoso el hecho de que ni el legislador ni el fabricante del medicamento pueden hacerse cargo de la garantía de que esta medida sea seguida realmente por el paciente. Por lo tanto, se desarrollaron unos TTS que, junto a la sustancia activa, contenían también unos agentes antagonistas (véanse p.ej. los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 2004/098576, WO 90/04965 y WO 2004/037259). De esta manera se debería evitar o por lo menos dificultar considerablemente la recuperación o respectivamente la extracción más arriba descrita de la sustancia activa analgésica a partir de unos TTS ya usados. Sin embargo, estas medidas protectoras se han manifestado como insuficientes para la evitación del uso indebido de los medicamentos, puesto que la sustancia activa propiamente dicha sigue pudiendo ser separada con unos medios relativamente sencillos con respecto del agente antagonista mediante una precipitación fraccionada.

35 En el documento WO 02/094172 se ha descrito un sistema para la evitación del uso indebido de unos sistemas de dosificación, pero en este sistema la sustancia activa sigue siendo activable y no es destruida. Esto sucede asimismo en el documento WO 2005/070003; allí la sustancia activa es solamente absorbida, lo cual sigue ofreciendo la posibilidad de la separación con respecto del agente ab-/adsorbente. Finalmente, también en el documento WO 2004/098568 se describe un sistema de dosificación transdérmico que es "resistente al uso indebido". Al igual que en los demás sistemas conocidos de este tipo, tampoco en el presente caso es destruida la sustancia activa sino que solamente es neutralizada en el efecto por un agente antagonista.

El presente invento se basó, por lo tanto, en la misión de poner a disposición un TTS, en cuyo caso, después del uso, se pueda excluir por lo menos ampliamente el uso indebido de los medicamentos, que se ha descrito.

50 El problema planteado por esta misión es resuelto mediante la puesta a disposición de un TTS, de manera preferida en forma de un emplasto o parche transdérmico, que **se ha de aplicar** sobre la superficie de la piel del paciente, el cual, después de su uso, es decir después de la retirada del TTS desde la superficie de la piel del paciente, se autodestruye – automáticamente -. El concepto de "un TTS que se autodestruye" significa principalmente que la sustancia activa medicamentosa, que está contenida en él, después del uso es destruida, convertida químicamente y/o hecha inutilizable. En este caso se garantiza que este proceso de destrucción no se inicie antes de o durante la aplicación del TTS.

60 Por consiguiente, un objeto del invento es un sistema terapéutico transdérmico (TTS), de manera preferida en forma de un emplasto o parche transdérmico, que contiene por lo menos una sustancia activa terapéutica y una sustancia o una mezcla de sustancias (= un agente), que puede(n) destruir o respectivamente hacer inutilizable a la sustancia activa, de manera preferida mediante una reacción química, pudiendo presentarse la sustancia activa y el agente por separado entre sí (de manera preferida por separado espacialmente), y conteniendo el TTS por lo menos un medio, que da lugar a que, al retirar el TTS desde la piel del paciente, la sustancia activa y el agente entren en contacto entre sí, y por medio de este contacto la sustancia activa sea destruida o hecha inutilizable en su actividad.

65

En el caso del agente se puede tratar de una sustancia o de una mezcla de sustancias, que puede(n) presentarse a su vez en forma de un material sólido, una solución, un gel, una dispersión u otras formas de presentación. El agente es una sustancia que reacciona químicamente con la sustancia activa y la destruye de esta manera, en particular él es un agente de oxidación química tal como p.ej. unos reactivos inorgánicos, tales como unos permanganatos, p.ej. el permanganato de potasio, el dióxido de manganeso, el dióxido de plomo, el tetraacetato de plomo, unas sales de cerio(IV), unos cromatos, el ácido crómico, el tetróxido de osmio, el ácido nítrico, unos nitritos tales como el nitrito de potasio, el dióxido de selenio, el peróxido de hidrógeno, y otros compuestos peroxídicos, el bromo, el cloro, unos hipohalogenitos o el azufre; de manera preferida el permanganato de potasio, el peróxido de hidrógeno y el nitrito de potasio; unos agentes de oxidación orgánicos, tales como el dimetilsulfóxido, la N-bromo-succinimida, unas quinonas, unos compuestos yodados hipervalentes, unos perácidos y unos perésteres, pero también unas enzimas. En el caso de una sustancia activa preestablecida, el agente se escoge de manera preferida basándose en su reactividad química con la sustancia activa. Conforme al invento se utiliza el permanganato de potasio.

En el caso de la sustancia activa se trata de manera preferida de una sustancia activa que se escoge entre el conjunto de los agentes analgésicos tales como p.ej. unos agentes narcóticos. De manera preferida se han de mencionar unos derivados de morfina, heroína y buprenorfina, o el fentanil y sus derivados sufentanil y alfentanil. Fundamentalmente, se pueden utilizar también todas las otras combinaciones de una sustancia activa y de un agente, para las que la aplicación por medio de un TTS constituya la forma de administración apropiada. El medio, que da lugar a que, al retirar el emplasto o el TTS desde la piel del paciente, la sustancia activa y el agente entren en contacto entre sí y/o reaccionen químicamente entre sí, puede presentarse asimismo en múltiples formas. Debe de estar garantizado que, al realizar cada retirada del TTS, independientemente de la dirección en la que se retire, el medio cumpla su función. El medio se adapta en este caso a la forma en la que se presenta el agente (p.ej. como una solución en una bolsa). De manera preferida, el medio está fijado por su interior a la capa externa de cubrimiento del TTS. Unos ejemplos de medios conforme al invento, en dependencia de la forma de presentación del agente, resultan evidentes para un experto en la especialidad con la elección del agente y su forma de colocación en el TTS.

Por lo demás, para la producción del TTS o respectivamente del emplasto transdérmico conforme al invento, se pueden utilizar los materiales, que son conocidos por un experto en la especialidad para tales sistemas.

El TTS conforme al invento tiene de manera preferida una estructura estratificada, para la que se explica a modo de ejemplo una posible variante en el Ejemplo de realización. El TTS se puede presentar en forma de un emplasto con matriz, en el que la sustancia activa está contenida en una matriz que se compone de una o varias capas, la cual se apoya directamente sobre la piel con ayuda de una capa de pegamento. En el caso de la estructuración como un emplasto de membrana, que es asimismo posible, entre el reservorio para la sustancia activa y la piel se encuentra una membrana adhesiva, que controla la entrega de la sustancia activa a la capa superior de la piel, es decir la epidermis.

Para la producción del TTS conforme al invento, un experto en la especialidad puede recurrir, por consiguiente, fundamentalmente a los materiales, a los procedimientos de producción y a la estructura de los TTS o respectivamente emplastos transdérmicos, que son conocidos a partir del estado de la técnica, los cuales contienen conforme al invento adicionalmente una combinación apropiada de un medio y un agente (compárense p.ej. las citas bibliográficas Transdermale Pflaster [Emplasto transdérmico; Spektrum der Wissenschaft 10/2003, 42; Transdermal Controlled Systemic Medications [Medicaciones sistémicas controladas por medios transdérmicos], Y.W. Chien, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, tomo 31; Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems [Polímeros en sistemas transdérmicos de suministro de fármacos], S. Kandavilli y colaboradores, Pharmaceutical Technology, mayo de 2002, 62-80). La condición previa para la idoneidad de un material sintético para tales usos médicos es, junto a unas favorables propiedades de los materiales, (p.ej. una resistencia mecánica y una elaborabilidad), por motivos higiénicos es en particular su buena aptitud para la esterilización. Estos requisitos son cumplidos p.ej. por un polietileno, un polipropileno, un poli(cloruro de vinilo), un poliestireno, unos polimetacrilatos, unas poliamidas y unos policarbonatos.

El invento es ilustrado más detalladamente mediante el siguiente Ejemplo. No obstante, unas formas de realización especiales del TTS conforme al invento, que se describen en el Ejemplo, se pueden generalizar como tales individualmente o en combinación entre sí como unas características preferidas para el invento.

Ejemplo 1

A 1,14 kg de una solución de un poli(acrilato autorreticulable, que se compone de los monómeros acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, acrilato de butilo y ácido acrílico, en la mezcla de los disolventes orgánicos acetato de etilo, heptano y una mezcla de isopropanol y tolueno, se les añaden 100 g de ácido levulínico, 150 g de oleato de oleílo, 100 g de una poli(vinil-pirrolidona), 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo y 100 g de buprenorfina base y se agita esta mezcla hasta la homogeneización durante aproximadamente 2 horas. Después de la homogeneización, la mezcla se extiende sobre el lado siliconizado de una lámina de poliéster con un espesor de 100 µm y se elimina el disolvente en un armario de desecación mediante una desecación durante 10 minutos a 60 o respectivamente 80°C.

El espesor de la capa extendida en el revestimiento se escogió de tal manera que, después de haberse eliminado el disolvente, resultó un peso por unidad de superficie de aproximadamente 80 g/m². Después de haber eliminado el disolvente, el material estratificado, que se compone de una lámina de poliéster siliconizada y de una capa polimérica que contiene la sustancia activa, se cubre con un material capaz de absorción, p.ej. un papel secante o un velo. Después de esto, se desmenuza el material estratificado global en forma de cuadrados con una longitud de arista de 5 x 5 cm. Se elimina la lámina de poliéster siliconizada con un tamaño de 5 x 5 cm, y el material estratificado, que está constituido sobre la base de una capa adhesiva que contiene buprenorfina y un velo, se coloca sobre el lado siliconizado de otra lámina de poliéster, de tal manera que la lámina de poliéster sobresalga por todos lados con respecto de la capa adhesiva que contiene la sustancia activa, la cual está cubierta con un velo duro capaz de absorción. Luego se coloca sobre el velo una estrella de cinco puntas, que está constituida sobre la base de un material plástico duro. Sobre el velo capaz de absorción se coloca una bolsa, que está llena con una solución de permanganato de potasio, la cual está estructurada de tal manera que ella, en su área de superficie total, sea más pequeña que la capa polimérica que contiene la sustancia activa. Sin restringir el invento, la bolsa puede tener unas dimensiones de 4 x 4 cm. En una segunda etapa de trabajo se ha producido con anterioridad un material estratificado, que se compone de un papel siliconizado, de una capa con un pegamento adhesivo por contacto, exenta de la sustancia activa, y de una lámina de poliéster de 23 µm. Se retira el papel siliconizado y se cubre el producto intermedio, que está compuesto de una lámina de poliéster siliconizada, del cuadrado, que se compone de una capa polimérica que contiene la sustancia activa con un velo capaz de absorción y una estrella, que está cubierta por una bolsa de polietileno con unas dimensiones de 4 x 4 cm, la cual está llena con una solución de permanganato de potasio, y seguidamente se troquela el TTS de una manera tal que la capa de pegamento adhesivo por contacto, que está exenta de la sustancia activa, sobresalga por todos los lados con respecto de la capa de pegamento adhesivo por contacto, que contiene la sustancia activa.

Si seguidamente se aplica el TTS, en primer lugar se tiene que retirar la capa de poliéster siliconizada (en inglés "Releaseliner" = forro desprendible), lo que es fácilmente posible. Si el TTS se pega sobre la piel de un paciente, la bolsa, que está llena con una solución acuosa de permanganato de potasio, permanece intacta. Sin embargo, si después de una duración de aplicación de 2 - 7 días se retira el TTS desde la piel del paciente, entonces por lo menos una punta de la estrella de cinco puntas, debido a su rigidez, perfora a través de la bolsa que contiene la solución de permanganato de potasio, y la destruye inevitablemente. Mediante la geometría de la estrella se asegura que la bolsa se desgarre en cualquier caso, dando igual cual sea la dirección en que se retire el TTS desde el paciente. Por medio del velo capaz de absorción, la solución de permanganato de potasio se distribuye en un corto período de tiempo a lo largo de la superficie del TTS. De esta manera se inicia un proceso de oxidación, que en el caso de p.ej. la buprenorfina conduce a su destrucción por oxidación. Incluso cuando el TTS ya usado sea aportado a la extracción inmediatamente después de la retirada del TTS, este proceso de descomposición ya no puede detenerse, por el contrario, se acelera debido a que el opiáceo buprenorfina así como también el agente de oxidación permanganato de potasio se han llevado al estado de disolución. De esta manera se garantiza que no se pueda hacer un uso indebido de la sustancia activa.

El emplasto transdérmico que se ha descrito en el Ejemplo tiene por consiguiente la siguiente estructura (de capas) (1 - 6):

- 6 una lámina de poliéster con una capa de pegamento adhesivo por contacto, exenta de la sustancia activa
- 5 una estrella de material plástico
- 4 una solución de permanganato de potasio (dentro de una bolsa)
- 3 un velo
- 45 2 una capa de pegamento adhesivo por contacto que contiene la sustancia activa
- 1 una capa de poliéster siliconizada (forro desprendible)
- 0 la piel

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS), que contiene un agente analgésico como la sustancia activa, un agente que hace inutilizable a esta sustancia activa, y un medio que da lugar a que, al retirar el TTS desde la piel del paciente, la sustancia activa y el agente que la hace inutilizable, entren en contacto entre sí, y a que por medio de este contacto la sustancia activa sea destruida, caracterizado por que él está constituido por las siguientes capas, que están situadas una sobre otra:
- 10 a) un forro desprendible,
b) una matriz, que contiene la sustancia activa, y que se compone de una o varias capas,
c) una capa a base de un material capaz de absorción,
d) una bolsa que contiene una solución acuosa de permanganato de potasio como el agente que hace inutilizable a la sustancia activa
15 e) una estrella de material plástico como el medio ya mencionado
f) una capa de pegamento adhesivo por contacto, que está exenta de la sustancia activa.
- 20 2. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la sustancia activa es heroína, buprenorfina, fentanil, sulfentanil o alfentanil.
3. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, caracterizado por que la capa de matriz se compone de un pegamento adhesivo por contacto.
- 25 4. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la bolsa se compone de un polietileno.
5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la estrella de material plástico posee cinco puntas.
- 30 6. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el material capaz de absorción se compone de un velo.
7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en el caso de la retirada del sistema terapéutico transdérmico desde la piel, la bolsa, que contiene el agente que se ha definido en la reivindicación 1, es destruida por medio de la estrella de material plástico, con lo que el agente entra en contacto con la sustancia activa y hace inutilizable a ésta.