

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 351**

51 Int. Cl.:

G01N 33/94 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2013 PCT/US2013/060427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14058582**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2013 E 13844598 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2906259**

54 Título: **Marcadores para productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

10.10.2012 US 201261712099 P
27.06.2013 US 201361840253 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2020

73 Titular/es:

KELLER, RUPRECHT (100.0%)
Berescheid 36
53937 Schleiden, DE

72 Inventor/es:

KELLER, RUPRECHT

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 739 351 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

Marcadores para productos farmacéuticos

5 La autenticación y el rastreo de los productos farmacéuticos se han convertido en una preocupación cada vez mayor por parte de agencias gubernamentales, fabricantes, distribuidores, vendedores y consumidores, por diversas razones. Por ejemplo, se ha producido una proliferación reciente de medicamentos falsificados (es decir, productos farmacéuticos fabricados por un fabricante no autorizado) que se hacen parecer similares o incluso idénticos a los productos legítimos y se venden a menudo en el llamado "mercado negro" o se integran en la corriente normal del comercio, donde se hacen pasar por legítimos. Dichos medicamentos falsificados pueden estar contaminados, contener el ingrediente activo incorrecto o ninguno, o incluso tener el ingrediente activo correcto, pero en una dosis incorrecta.

15 Los fabricantes, distribuidores y/o vendedores tienen interés en rastrear la fuente de los productos farmacéuticos legítimos. Como resultado de las condiciones regulatorias, de patentes o de mercado específicas del país o regionales, algunos productos farmacéuticos tienen una disparidad de precios significativa entre países. En tales casos, los productos farmacéuticos autorizados o destinados a la venta por el fabricante dentro de un país (precio bajo) pueden encontrar la manera, a través del llamado "mercado gris", de venderse en otro país (precio alto) a precios reducidos significativamente. Estas ventas de productos legítimos en el mercado gris resultan en la pérdida de ingresos y ganancias disponibles en ese segundo país. Por lo tanto, existe la necesidad de rastrear los productos farmacéuticos legítimos para determinar en qué país o región se pretendía vender el producto, para combatir de esta manera el tráfico en el mercado gris.

25 El rastreo de la fuente de los productos farmacéuticos es útil, además, en caso de contaminación accidental u otra adulteración. Los productos farmacéuticos marcados pueden rastrearse para determinar la fábrica en particular o incluso el lote individual a partir del cual se originó el producto farmacéutico contaminado o adulterado. Esto es útil particularmente para los productos dispensados (por ejemplo, productos de prescripción) para los cuales el empaque del fabricante original puede ser desconocido o no identificable en el momento de la detección de la contaminación (es decir, cuando se detecta la contaminación después de que el producto se ha dispensado al consumidor).

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un medio para autenticar o determinar la fuente del producto farmacéutico en cuestión. En este contexto, no hay duda de que cualquier investigación analítica de una muestra solo es significativa si los resultados obtenidos en la investigación pueden usarse para determinar si un producto farmacéutico se fabricó por un fabricante en particular (en el caso de la autenticación de productos potenciales para el mercado negro), determinar para que mercado geográfico se destinó el producto farmacéutico (en el caso de la autenticación de productos potenciales para el mercado gris), o determinar una fábrica en particular o el lote específico de origen (en el caso de determinar el origen de un producto farmacéutico), para después iniciar la respuesta correcta. El objeto se ha resuelto mediante los elementos de la reivindicación independiente.

40 En la presente descripción se describe, además, un producto farmacéutico marcado que comprende:
un ingrediente activo farmacéuticamente; y
un perfil de marcador único que codifica uno o más de los orígenes del producto farmacéutico, el destinatario del producto farmacéutico y una característica preseleccionada de un destinatario del producto farmacéutico;
45 en donde dicho perfil de marcador único comprende una o más sustancias marcadoras inactivas farmacéuticamente, y en donde dichas sustancias marcadoras inactivas farmacéuticamente no son identificables por secuenciación.

50 Como se describe en la presente descripción, el producto farmacéutico contiene al menos dos, tres, cuatro, cinco o más sustancias marcadoras.

55 Cuando se usan polímeros (es decir, polietilenglicoles) como sustancias marcadoras, se usan polímeros de pesos moleculares diferentes como sustancias marcadoras individuales (es decir, diferentes). Ninguna de las sustancias marcadoras son identificables por secuenciación (por ejemplo, ninguna de las sustancias marcadoras comprende un ácido nucleico).

60 Las sustancias marcadoras son sustancias identificables o cuantificables mediante métodos enzimáticos, inmunológicos, espectrométricos o electroforéticos y/o mediante una técnica de química analítica instrumental, lo que incluye, por ejemplo, espectrometría de masas (por ejemplo, Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas (GC/MS), Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas en tándem (GC/MS/MS), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento/Espectrometría de Masas (HPLC/MS), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento/Espectrometría de Masas en tándem (HPLC/MS/MS), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) o Cromatografía de Gases (GC)).

65 El perfil de marcador único comprende dos o más sustancias marcadoras inactivas farmacéuticamente, y al menos dos de dichas sustancias marcadoras inactivas farmacéuticamente son del mismo tipo de sustancias marcadoras.

Alternativamente, al menos dos de dichas sustancias marcadoras inactivas farmacéuticamente son tipos diferentes de sustancias marcadoras.

5 Como se describe en la presente descripción, las sustancias marcadoras incluyen un disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido o polisacárido. En otras modalidades preferidas, las sustancias marcadoras incluyen un polietilenglicol polidisperso y/o un polietilenglicol monodisperso. Los perfiles de marcadores de acuerdo con la invención comprenden dos o más polietilenglicoles monodispersos, cada uno con pesos moleculares diferentes.

10 De acuerdo con la invención, el perfil de marcador único indica el origen de dicho producto farmacéutico (por ejemplo, el país, la región o el sitio de fabricación (instalación de producción)), como se describe en la presente descripción, el destinatario de dicho producto farmacéutico (por ejemplo, población de pacientes) y/o una característica preseleccionada de un destinatario de dicho producto farmacéutico (por ejemplo, la región geográfica en la que se ubica un destinatario). Por ejemplo, el perfil de marcador único puede incluir sustancias marcadoras que indican que un destinatario se encuentra dentro de una región geográfica en particular. En otro ejemplo, el perfil de marcador único
15 puede incluir sustancias marcadoras que indican que un destinatario se somete a revisión por una agencia reguladora u otra agencia gubernamental en particular.

De acuerdo con la invención, la identificación del perfil de marcador y su indicación se basa en la identidad de las sustancias marcadoras (es decir, la presencia o ausencia de las sustancias marcadoras), y las cantidades relativas de las sustancias marcadoras (es decir, las relaciones de las sustancias marcadoras con respecto a las otras en el producto farmacéutico), o las cantidades absolutas de las sustancias marcadoras en el producto farmacéutico, o alguna de sus combinaciones.
20

Como se usa en la presente, el término "origen de un producto farmacéutico" es un término absoluto que indica el lugar o la instalación donde se fabricó un producto farmacéutico.
25

Como se usa en la presente, el término "fuente de un producto farmacéutico" es un término relativo que indica el proveedor de un producto farmacéutico. En algunos casos, la fuente de un producto farmacéutico puede ser la misma que el lugar de origen, es decir, el lugar o la instalación de origen. En otros casos, los productos farmacéuticos pueden enviarse desde su lugar o instalación de origen a un destinatario, que después puede convertirse en sí mismo en una fuente del producto farmacéutico si proporciona los productos farmacéuticos a otra parte.
30

Como se usa en la presente, el término "derivado" debe entenderse como todos los productos subsecuentes que se producen como resultado de una transformación química inducida o de origen natural de una sustancia. Los derivados de las sustancias marcadoras pueden producirse en el organismo del sujeto (por ejemplo, por el metabolismo de la sustancia marcadora), o en una muestra por transformación química inducida o de origen natural.
35

Como se usa en la presente, el término "cantidad" debe entenderse como la cantidad de una sustancia en particular y puede usarse ya sea para describir una medida absoluta de una sustancia en una muestra, o para describir la cantidad relativa de una sustancia en una muestra con respecto a alguna(s) otra(s) sustancia(s) en la muestra. Igualmente, el término "cuantificar" debe entenderse como determinar una medida absoluta de una sustancia en una muestra, o determinar la cantidad relativa de una sustancia en una muestra con respecto a alguna(s) otra(s) sustancia(s) en la muestra.
40

45 Descripción detallada

La descripción y ejemplos siguientes describen en detalle modalidades ilustrativas de composiciones farmacéuticas que permiten la autenticación y/o determinación de la fuente, y los métodos para el uso de las mismas. Se apreciará que hay numerosas variaciones y modificaciones de las composiciones y los métodos descritos en la presente descripción que se abarcan por la presente invención. En consecuencia, la descripción de una cierta modalidad ilustrativa no debe considerarse como que limita el alcance de la presente invención.
50

Las invenciones proporcionan el uso de dos o más polietilenglicoles (PEG) inactivos farmacéuticamente, donde cada uno de los PEG tiene un peso molecular diferente, como un perfil de marcador único para marcar un producto farmacéutico que comprende un ingrediente activo farmacéuticamente, en donde el perfil de marcador único se ha incorporado en el producto farmacéutico durante la fabricación; en donde dichos dos o más PEG inactivos farmacéuticamente no son identificables por secuenciación, y en donde se determinan las identidades y las cantidades absolutas o relativas de dichos dos o más PEG inactivos farmacéuticamente de dicho perfil de marcador único e indican la fuente de origen de dicho producto farmacéutico, en donde la fuente de origen es el lugar o instalación donde se fabricó el producto farmacéutico o indica el proveedor del producto farmacéutico o el destinatario al que se envía el producto farmacéutico desde su lugar o instalación de origen y que se convierte en sí mismo en una fuente del producto farmacéutico si proporciona el producto farmacéutico a otra parte.
55
60

65 Sustancias Marcadoras

Puede usarse cualquier sustancia marcadora o combinación de sustancias marcadoras adecuada como se describe

en la presente descripción, sin afectar el comportamiento farmacológico o la utilidad del producto farmacéutico, a la vez que proporciona un marcador único asociado con una fuente o destinatario en particular.

5 Las sustancias marcadoras ventajosas se caracterizan porque son detectables por métodos de detección conocidos y rutinarios ya establecidos en laboratorios de investigación química, tales como, por ejemplo, métodos comunes de química analítica clínica. Dichas sustancias marcadoras pueden o no absorberse por el cuerpo después de la administración, y se reconocen por la FDA, preferentemente, como ingredientes inactivos aceptables para formulaciones farmacéuticas.

10 Las sustancias marcadoras son polietilenglicoles (lo que incluye polietilenglicoles monodispersos y polidispersos).

Mediante el uso de PEG como sustancia marcadora, el peso molecular de este es, preferentemente, menos de aproximadamente 5000 Da, 4000 Da, 3000 Da, 2000 Da, 1500 Da, 1000 Da, 900 Da, 800 Da, 700 Da, 600 Da, 500 Da, o 400 Da, y/o mayor de aproximadamente 100 Da, 150 Da, 200 Da, 250 Da, 300 Da, 400 Da y 500 Da. Típicamente, el polímero tiene al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75 o 100 unidades monoméricas repetidas y/o no más de aproximadamente 15, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 o 500 unidades monoméricas repetidas.

De acuerdo con la invención, cuando las sustancias marcadoras incluyen dos o más polietilenglicoles, cada polietilenglicol debe ser capaz de distinguirse mediante análisis químico y/o físico. Cada polietilenglicol en la sustancia marcadora debe tener un peso molecular diferente. De esta manera, la identidad y la cantidad y/o la determinación de las cantidades relativas de cada polietilenglicol en la combinación de las sustancias marcadoras puede determinarse, por ejemplo, mediante diversas formas de espectrometría de masas.

20 Como se describe en la presente descripción, las sustancias marcadoras son sustancias que no se absorben por un sujeto que ha tomado el producto farmacéutico. La determinación del marcador farmacéutico único puede realizarse típicamente mediante el análisis de una muestra del propio producto farmacéutico.

Como se describe en la presente descripción, las sustancias marcadoras son sustancias que se absorben por un sujeto que ha tomado el producto farmacéutico, y que pueden detectarse en uno o más fluidos corporales, tales como orina, sangre, plasma, suero o similares, del sujeto. Como se describe en la presente descripción, las sustancias marcadoras no se metabolizan tras la captación por parte del sujeto. Las sustancias marcadoras se metabolizan a un derivado atribuible específicamente a la sustancia marcadora. Como se describe en la presente descripción, cuando las sustancias marcadoras se absorben por un sujeto que ha tomado el producto farmacéutico y no se metabolizan o se metabolizan a un derivado atribuible específicamente a las sustancias marcadoras, la determinación del perfil de marcador único puede realizarse mediante el análisis de una muestra del propio producto farmacéutico, como anteriormente, o mediante el análisis de una muestra biológica obtenida de una persona que ha consumido o se le ha administrado de cualquier otra manera el producto farmacéutico.

30 Como se describe en la presente descripción, si las sustancias marcadoras son solubles en un producto farmacéutico a base de líquido, el sabor normal del líquido no se modifica con su adición.

Incorporación de la(s) sustancia(s) marcadora(s) en un producto farmacéutico

Se prefiere usar dos o más PEG inactivos farmacéuticamente para marcar un producto farmacéutico en particular de una manera que permita la determinación del origen y/o la fuente con un grado de certeza relativamente alto. En algunos casos, esto puede implicar la adición de combinaciones de 2, 3, 4, 5 o más sustancias marcadoras, cada una a su propia concentración independiente. Es evidente que cuantas más sustancias marcadoras se presenten, cada una a sus propios niveles independientes de concentración, más improbable es que se use una combinación en particular como excipiente en la fabricación de rutina de un producto farmacéutico.

50 Como se usa en la presente, el término "producto farmacéutico" pretende abarcar en general todos los vehículos de administración para la administración de un ingrediente activo a un paciente. El concepto no debe limitarse a la vía de administración. Los productos farmacéuticos en forma sólida ilustrativos incluyen comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, polvos, gránulos y similares. Los productos farmacéuticos en forma líquida ilustrativos incluyen formas adecuadas para la administración ocular, nasal, tópica u oral, y formulaciones inyectables, lo que incluye las destinadas a la administración por vía intravenosa, intramuscular, intratecal y subcutánea.

60 Cuando se incorporan a productos farmacéuticos en forma sólida, las sustancias marcadoras pueden incorporarse en cualquier componente del producto. Por ejemplo, las sustancias marcadoras pueden incluirse en la formulación principal como se describió anteriormente y añadirse como ingrediente(s) inactivo(s). Alternativamente, las sustancias marcadoras pueden incluirse como parte de cualquier otro componente de la formulación, tal como un recubrimiento o una cápsula de gel, si este se usa en el producto.

65 Como se describió anteriormente, puede usarse una serie de sustancias marcadoras diferentes. Sin embargo, no todas las sustancias marcadoras pueden adecuarse a todas las formas de formulación farmacéutica posibles. Por ejemplo, las sustancias marcadoras adecuadas para su inclusión en un comprimido o cápsula pueden ser diferentes

de las que son adecuadas para su inclusión en una formulación líquida. Es evidente para un experto en la técnica cuáles sustancias marcadoras son adecuadas para formas farmacéuticas particulares.

5 Una vez que se han seleccionado las sustancias marcadoras adecuadas, las sustancias marcadoras se añaden a una formulación en el sitio de fabricación. Estas adiciones se incluyen típicamente como ingredientes inactivos que comprenden un porcentaje (en peso) de la formulación total. La mecánica de estas adiciones variará de acuerdo con la formulación farmacéutica en particular que se marca, y la naturaleza y la cantidad de las sustancias marcadoras que se incluyen, pero se determinará fácilmente por los expertos en la técnica.

10 Métodos de identificación de la fuente de un producto farmacéutico

El número de sustancias marcadoras y la cantidad de cada una incluida en un producto farmacéutico puede variarse para lograr cualquiera de los usos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, a cada una de una pluralidad de instalaciones de fabricación puede asignarse un perfil de marcador único (es decir, un conjunto único de sustancias marcadoras, lo que incluye opcionalmente las concentraciones absolutas o relativas de cada sustancia marcadora) que se incorpora a los productos farmacéuticos fabricados en esa instalación. De esta manera, la planta de fabricación en particular de cualquier producto farmacéutico individual (es decir, el lugar de origen de un producto farmacéutico) puede identificarse posteriormente mediante la determinación de las identidades (y posiblemente las cantidades) de las sustancias marcadoras contenidas en el producto farmacéutico, y comparar esta información con los perfiles de marcadores conocidos para cada instalación de fabricación posible. Dicha determinación facilita la autenticación de un producto farmacéutico y, por lo tanto, ayuda en la identificación de productos farmacéuticos falsificados.

En otra modalidad, puede generarse un mayor número de perfiles de marcador único a partir de un número menor de sustancias marcadoras mediante la variación de las concentraciones relativas de las sustancias marcadoras en relaciones conocidas/predeterminadas. Por ejemplo, en su forma más simple, cuando solo se usan dos sustancias marcadoras, representadas genéricamente como X y X', pueden construirse perfiles de marcadores múltiples mediante la variación de las relaciones de X con respecto a X' de la manera siguiente:

Marcador #	Cantidad relativa de la sustancia marcadora	
	X	X'
1	1	0
2	0	1
3	1	1
4	1	2
5	1	3
6	1	4
7	2	1
8	3	1
9	4	1

Las relaciones de las sustancias marcadoras emparejadas no se limitan a las relaciones mostradas en la tabla anterior, sino que pueden incluir cualquier relación o combinación de relaciones conveniente tales como 5:1, 10:1, 15:1, 20:1 o más. Los únicos límites prácticos son los de conveniencia y detectabilidad. Además, la estrategia de construir perfiles de marcador único basados en las relaciones relativas de las sustancias marcadoras no se limita a pares de sustancias marcadoras, sino que más bien puede extenderse para variar las relaciones relativas de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más sustancias marcadoras, lo que aumenta de esta manera significativamente el número total de perfiles de marcador único disponibles para cualquier número dado de sustancias marcadoras, sin aumentar la cantidad de sustancias marcadoras químicamente distintas.

Debe entenderse que, en algunas modalidades, la identidad de una sustancia marcadora y la cantidad de esa sustancia marcadora pueden usarse para transmitir información diferente. El ejemplo siguiente no pretende ser limitante y pretende ilustrar una posible modalidad. Tomemos, por ejemplo, una situación donde se prepara un producto farmacéutico en particular en forma de cápsula por una Instalación de Fabricación 1 con dos destinatarios diferentes. A la Instalación de Fabricación 1 puede asignarse un perfil de marcador único que comprende dos sustancias marcadoras, A y B. Por lo tanto, todas las cápsulas fabricadas en la Instalación de Fabricación 1 incluyen ambas sustancias marcadoras A y B. Sin embargo, las cantidades (absolutas o relativas) de las dos sustancias marcadoras pueden variarse para indicar el destinatario. Por ejemplo, las cápsulas fabricadas para el Destinatario 1 pueden comprender una cierta cantidad de sustancia marcadora A, y el doble de esa cantidad de sustancia marcadora B. Las cápsulas fabricadas para el Destinatario 2 pueden comprender una cierta cantidad de sustancia marcadora A, y la mitad de esa cantidad de sustancia marcadora B. De esta manera, el análisis posterior de la identidad de las

sustancias marcadoras permite la determinación de la fuente del producto farmacéutico (es decir, la Instalación de Fabricación 1 debido a la presencia de ambas sustancias marcadoras A y B) y el análisis de las cantidades relativas de las sustancias marcadoras permite la determinación del destinatario de la cápsula.

5 Como se describe en la presente descripción, cada información que debe transmitirse por las sustancias marcadoras se codifica con al menos una sustancia marcadora diferente. Se proporciona el ejemplo ilustrativo siguiente para
 10 contrastar el ejemplo descrito anteriormente. Considere la misma situación como anteriormente, donde un producto farmacéutico en particular se prepara en forma de cápsula por la Instalación de Fabricación 1 con dos destinatarios diferentes. A la Instalación de Fabricación 1 puede asignársele un perfil de marcador único que comprende dos
 15 sustancias marcadoras, A y B. Por lo tanto, todas las cápsulas fabricadas en la Instalación de Fabricación 1 incluyen ambas sustancias marcadoras A y B. Se usan una o más sustancias marcadoras adicionales para codificar la identidad de los destinatarios. Por ejemplo, las cápsulas fabricadas para el Destinatario 1 pueden comprender cierta cantidad de una sustancia marcadora C adicional, mientras que las cápsulas fabricadas para el Destinatario 2 pueden
 20 comprender cierta cantidad de sustancias marcadoras adicionales D y E. De esta manera, un análisis posterior de la identidad de las sustancias marcadoras en unas cápsulas de esta instalación mostrarían la presencia de las sustancias marcadoras A y B, y C o D y E. La identificación de las sustancias marcadoras A y B permite la determinación de la fuente del producto farmacéutico (es decir, la Instalación de Fabricación 1), y la identificación de las sustancias marcadoras C o D y E permite la determinación del destinatario del producto farmacéutico.

20 Los ejemplos ilustrativos anteriores demuestran que puede usarse una pluralidad de sustancias marcadoras. De hecho, los ejemplos anteriores pueden considerarse relativamente simples, en la medida en que el número de instalaciones de fabricación y los destinatarios en los ejemplos son muy limitados. Sin embargo, se apreciará que el número de sustancias marcadoras que pueden usarse en cualquier perfil de marcador único dado solo se limita por el número de sustancias marcadoras adecuadas disponibles. Además, se apreciará que un perfil de marcador único
 25 puede contener tan poco como una sustancia marcadora única, con o sin consideración de su concentración relativa o absoluta en el producto farmacéutico.

Se prefiere especialmente incluir múltiples sustancias marcadoras en un producto farmacéutico, en donde es posible, mediante la combinación de sustancias marcadoras, desarrollar un cierto código numérico que pertenezca a una
 30 muestra respectiva. Por ejemplo, se prefiere incluir una combinación de al menos 2, tal como al menos 3, tal como al menos 4, tal como al menos 5 sustancias marcadoras simultáneamente. Mediante el uso de un total de n sustancias marcadoras, existen 2^{n-1} combinaciones diferentes en un sistema numérico dual; es decir, sin el uso de las concentraciones absolutas o relativas de cada marcador como marca codificada adicional.

35 En algunas modalidades, un perfil de marcador único comprende una pluralidad de sustancias marcadoras, y dos o más de la pluralidad de sustancias marcadoras son del mismo tipo de sustancias marcadoras (es decir, dos o más polietilenglicoles, etcétera, como se describe en otra parte). Como se describe en la presente descripción, cada sustancia marcadora en la pluralidad de sustancias marcadoras es del mismo tipo de sustancia marcadora.

40 Como se describe en la presente descripción, un perfil de marcador único comprende una pluralidad de sustancias marcadoras, y dos o más de la pluralidad de sustancias marcadoras son tipos diferentes de sustancias marcadoras.

45 Como se describe en la presente descripción, un perfil de marcador único comprende tres o más sustancias marcadoras, y dos o más sustancias marcadoras son del mismo tipo de sustancia marcadora, mientras que al menos una de las tres o más es de un tipo diferente de sustancia marcadora.

Como se describió anteriormente, al menos una sustancia marcadora puede no absorberse por el cuerpo después de la administración. La determinación del perfil de marcador puede realizarse mediante el análisis del propio producto farmacéutico. Por ejemplo, si el producto farmacéutico es una cápsula, al menos una porción de las cápsulas puede
 50 triturarse, disolverse en un solvente apropiado, y analizarse una alícuota de la solución resultante mediante la técnica apropiada para identificar y/o cuantificar y/o determinar las cantidades relativas de cada sustancia marcadora presente en la cápsula. Una vez que se ha identificado el perfil de marcador único, esta información puede usarse para determinar el sitio de origen y/o destinatario o destinatarios de la cápsula.

55 Además, como se describió anteriormente, una o más sustancias marcadoras pueden ser sustancias que se absorben por un sujeto que ha tomado el producto farmacéutico y que pueden detectarse en uno o más fluidos corporales, tales como orina, sangre, plasma, suero o similares, del sujeto. Como se describe en la presente descripción, la determinación del perfil de marcador único puede realizarse mediante el análisis de una muestra del propio producto farmacéutico, como anteriormente, o mediante el análisis de una muestra biológica obtenida de una persona que ha
 60 consumido o se le ha administrado de cualquier otra manera el producto farmacéutico.

Por ejemplo, considere una composición farmacéutica líquida, tal como un jarabe para la tos de prescripción, que puede encontrarse en uso como un fármaco ilícito. Si se confirma que un paciente ha obtenido y usado ilegalmente la composición farmacéutica líquida, puede analizarse un fluido corporal apropiado del paciente, tal como una muestra
 65 de orina o sangre, para identificar el perfil de marcador único del jarabe para la tos consumido, de modo que puede determinarse si el paciente obtuvo la composición líquida del mercado negro, del mercado gris o de otras fuentes

legítimas de cualquier otra manera. Esta información puede ayudar potencialmente en el cumplimiento de la ley en el rastreo del proveedor ilícito de la composición farmacéutica líquida.

5 Como se describe en la presente descripción, cuando se analiza un fluido corporal de un paciente para la detección de las sustancias marcadoras, puede usarse cualquier medio de recolección de muestras que se conozca sea adecuado en la técnica. Por ejemplo, la extracción de la muestra se produce de diferentes maneras en dependencia del tipo de muestra que se investigará. En el caso del análisis de las excreciones corporales, parte de la muestra se recoge en un recipiente de muestra y, después de este tiempo, está lista para la investigación posterior. En la investigación de muestras de orina o heces humanas, las muestras pueden proporcionarse generalmente por los 10 propios sujetos ya que al sujeto simplemente se le da un recipiente de muestra. Para la extracción de muestras a partir de fluidos corporales o de muestras de tejido, se necesita normalmente una operación directa sobre el sujeto. En este caso, la obtención de sangre del sujeto puede lograrse mediante el uso de una pipeta de succión después de pinchar o cortar la piel con una lanceta desechable o, en el caso de cantidades mayores, mediante el uso de una jeringa de inyección o un tubo recolector de sangre después de la punción de la vena. Para la investigación de un licor, este 15 último se obtiene mediante punción lumbar, suboccipital o ventricular.

Por "muestra biológica" se entiende los componentes de un mamífero designados para la investigación analítica. Aquí son relevantes las excreciones corporales, fluidos corporales o muestras de tejidos. Los componentes que forman la muestra pueden incluir componentes de un organismo mamífero que todavía existen en el mamífero en el momento de la extracción de la muestra, así como también componentes previos del mamífero. Por "excreciones corporales" o "excreción" debe entenderse orina, heces, secreciones de glándulas salivales, mamarias, lagrimales y sudoríparas. 20

El término "fluido corporal" debe entenderse como líquidos extracelulares de un organismo mamífero (lo que incluye seres humanos masculinos o femeninos) tal como sangre, suero y licor. Preferentemente, las muestras extraídas de o excretadas por un mamífero son excreciones corporales, fluidos corporales o muestras de tejidos. 25

El término "muestra de tejido" debe entenderse como una organización de células diferenciadas idénticamente obtenidas mediante una operación directa en el organismo mamífero vivo, así como también la sustancia intercelular de estas células. Las muestras de cabello y las muestras de partes desprendidas de la piel también deben entenderse como que caen dentro del significado de este término. 30

En dependencia del tipo de la muestra y la al menos una sustancia marcadora a detectarse, la muestra respectiva puede tener que prepararse antes del método de análisis. Las etapas de preparación pueden incluir la centrifugación para la separación de materiales sólidos no solubilizados en una muestra líquida, solubilización o suspensión de 35 muestras sólidas, concentración, precipitación con reactivos adecuados tales como sulfato de amonio, ajuste del valor de pH requerido para el método de análisis, homogeneización de la muestra tal como por ultrasonificación o mediante el uso de molinos vibratorios de células, separación de materiales usados para lisar la muestra tales como, por ejemplo, detergentes, y otras etapas de preparación conocidas por un experto en la técnica.

40 Se dispone de una serie de métodos de detección enzimática, inmunológicos, de espectrometría de masas y electroforéticos, así como también combinaciones de estos métodos para determinar la identidad y la cantidad y/o las cantidades relativas de al menos una sustancia marcadora en una muestra. Preferentemente, el análisis se realiza mediante una técnica de química analítica instrumental, tal como Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas (GC/MS) (con MS simple o en tándem), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento/Espectrometría de Masas (HPLC/MS) (con MS simple o en tándem), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) o Cromatografía de Gases (GC). Estos métodos permiten la investigación en un tiempo muy breve, en particular, de muestras líquidas o de muestras que, debido a su preparación, se transfirieron a un líquido. Al mismo tiempo, estos métodos de detección permiten un alto grado de automatización de manera que puede analizarse una gran cantidad de muestras en poco tiempo y, en la medida en que los cromatogramas y, como puede ser el caso, los patrones de fraccionamiento de 45 espectrometría de masas de sustancias de referencia ya están disponibles en la unidad de evaluación informática, el análisis de al menos una sustancia marcadora también se simplifica enormemente. 50

Ejemplo 1

55 A modo de ejemplo, se proporciona más abajo una modalidad para marcar de forma única de un producto farmacéutico líquido para permitir la identificación posterior de la instalación de fabricación de origen.

Un producto farmacéutico líquido en particular se fabrica en tres instalaciones de fabricación: Instalación 1, Instalación 2 e Instalación 3. A cada instalación de fabricación se le asigna un perfil de marcador único que comprende dos 60 sustancias marcadoras. Estas dos sustancias marcadoras se añaden en cantidades iguales durante la fabricación del producto farmacéutico líquido, de manera que la concentración total de las sustancias marcadoras es aproximadamente el 1 % del producto farmacéutico líquido.

En la Instalación 1, el producto farmacéutico líquido se produce de manera que el producto comprende 65 aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador A, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular

ES 2 739 351 T3

aproximado de aproximadamente 530 amu y aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador B, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 574 amu.

5 En la Instalación 2, el producto farmacéutico líquido se produce de manera que el producto comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador A, y aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador C, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 618 amu.

10 En la Instalación 3, el producto farmacéutico líquido se produce de manera que el producto comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador B, y aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador C.

15 Después de la producción, los productos se distribuyen a los proveedores mayoristas y, en última instancia, a los lugares de venta minorista aprobados, donde los productos están disponibles para la compra por parte de los pacientes con una prescripción apropiada. Si un producto farmacéutico líquido que se supone sea auténtico se encuentra más tarde en un lugar de venta minorista no aprobado, el organismo regulador o de cumplimiento de la ley responsable puede enviar una muestra del producto farmacéutico líquido supuestamente auténtico para análisis de espectrometría de masas para la identificación y cuantificación de las sustancias marcadoras presentes en el producto.

20 Más abajo, en la Tabla 1, se presentan varios posibles resultados de dicho análisis y sus significados con respecto al origen.

Tabla 1

Posibles resultados del análisis de espectrometría de masas	Origen
Marcadores A y B, a aproximadamente 1:1	Instalación 1
Marcadores A y C, a aproximadamente 1:1	Instalación 2
Marcadores B y C, a aproximadamente 1:1	Instalación 3
No hay marcadores presentes	Desconocido (falsificado)
Un solo marcador presente	Desconocido (falsificado)
Dos marcadores presentes, pero no a aproximadamente 1:1	Desconocido (falsificado)
Tres o más marcadores presentes	Desconocido (falsificado)

Ejemplo 2

40 A modo de ejemplo, se proporciona más abajo una modalidad para marcar de forma única un producto farmacéutico líquido para permitir la identificación posterior de la instalación de fabricación de origen y el destinatario.

45 Un producto farmacéutico líquido en particular se fabrica en tres instalaciones de fabricación: Instalación 1 e Instalación 2. Existen destinatarios para los productos farmacéuticos, y cada destinatario puede recibir productos farmacéuticos de cualquiera de las Instalaciones. Los destinatarios para el producto son el Destinatario 1 y el Destinatario 2.

50 A cada combinación de instalación de fabricación y destinatario se le asigna un perfil de marcador único que comprende cuatro sustancias marcadoras. Dos sustancias marcadoras se añaden en cantidades iguales durante la fabricación del producto farmacéutico líquido, de manera que la concentración total de estas dos sustancias marcadoras es aproximadamente el 1 % del producto farmacéutico líquido. Otras dos sustancias marcadoras se añaden en una relación de 2:1 durante la fabricación del producto farmacéutico líquido, de manera que la concentración total de estas sustancias marcadoras es aproximadamente el 1,5 % del producto farmacéutico líquido. Por lo tanto, la concentración total de las cuatro sustancias marcadoras es aproximadamente el 2,5 % del producto farmacéutico líquido total.

55 En la Instalación 1, todos los productos farmacéuticos líquidos, independientemente del destinatario, se producen de manera que el producto comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador A, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 530 amu, y aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador B, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 574 amu.

60 En la Instalación 2, todos los productos farmacéuticos líquidos, independientemente del destinatario, se producen de manera que el producto comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador A y aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador C, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 618 amu.

65 Todos los productos farmacéuticos líquidos destinados al Destinatario 1, independientemente de las instalaciones de

producción, se producen de manera que el producto comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador D, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 662 amu y aproximadamente el 1 % en peso del marcador E, un polietilenglicol monodisperso con un peso molecular aproximado de aproximadamente 706 amu.

5 Todos los productos farmacéuticos líquidos destinados al Destinatario 1, independientemente de las instalaciones de producción, se producen de manera que el producto comprende aproximadamente el 1 % en peso del marcador D, y aproximadamente el 0,5 % en peso del marcador E.

10 Después de la producción, los productos se distribuyen a los proveedores mayoristas y, en última instancia, a los lugares de venta minorista aprobados, donde los productos están disponibles para la compra por parte de los pacientes con una prescripción apropiada. Si un producto farmacéutico líquido que se supone sea auténtico se encuentra más tarde en un lugar de venta minorista no aprobada, el organismo regulador o de cumplimiento de la ley responsable puede enviar una muestra del producto farmacéutico líquido supuestamente auténtico para el análisis de espectrometría de masas.

Más abajo, en la Tabla 2, se presentan varios posibles resultados de dicho análisis y sus significados con respecto al origen y al destinatario.

Tabla 2

Posibles resultados del análisis de espectrometría de masas	Origen	Destinatario
Marcadores A, B, D, E; presentes a aproximadamente 1:1:1:2	Instalación 1	Destinatario 1
Marcadores A, B, D, E; presentes a aproximadamente 1:1:2:1	Instalación 1	Destinatario 2
Marcadores A, C, D, E; presentes a aproximadamente 1:1:1:2	Instalación 2	Destinatario 1
Marcadores A, C, D, E; presentes a aproximadamente 1:1:2:1	Instalación 2	Destinatario 2
No hay marcadores presentes	Desconocido (falsificado)	N/A
Un solo marcador presente	Desconocido (falsificado)	N/A
Dos marcadores presentes	Desconocido (falsificado)	N/A
Tres marcadores presentes	Desconocido (falsificado)	N/A
Cuatro marcadores presentes, pero en combinación incorrecta	Desconocido (falsificado)	N/A
Cuatro marcadores presentes, pero en relación incorrecta	Desconocido (falsificado)	N/A
Cinco o más marcadores presentes	Desconocido (falsificado)	N/A

Si se encuentra que el producto farmacéutico en investigación carece de los marcadores A y B, o A y C, entonces se conoce que el producto farmacéutico es falsificado.

Si el producto farmacéutico se valida como auténtico con respecto a su origen pero se encuentra en el mercado negro o gris, el conocimiento del destinatario y, por lo tanto, de la red de distribución prevista a través de la cual se pretendía que el producto procediera, puede resultar útil para investigar la interrupción en la cadena de suministro que condujo a la disponibilidad del producto farmacéutico en el mercado negro o gris.

REIVINDICACIONES

1. El uso de dos o más polietilenglicoles (PEG) inactivos farmacéuticamente, cada uno de los PEG tiene un peso molecular diferente, como un perfil de marcador único para marcar un producto farmacéutico que comprende un ingrediente activo farmacéuticamente, en donde el perfil de marcador único se ha incorporado en el producto farmacéutico durante la fabricación; en donde dichos PEG inactivos farmacéuticamente no son identificables por secuenciación, en donde se determinan las identidades y cantidades absolutas o relativas de dichos dos o más PEG inactivos farmacéuticamente de dicho perfil de marcador único e indican la fuente de origen de dicho producto farmacéutico,
5 en donde la fuente de origen es el lugar o instalación donde se fabricó el producto farmacéutico o indica el proveedor del producto farmacéutico o el destinatario al que se envía el producto farmacéutico desde su lugar o instalación de origen y que se convierte en sí mismo en una fuente del producto farmacéutico si proporciona el producto farmacéutico a otra parte.
10
2. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde dichos PEG inactivos farmacéuticamente son identificables o cuantificables mediante una técnica de química analítica instrumental, o por espectrometría de masas, o por Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas (GC/MS), Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas en tándem (GC/MS/MS), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento/Espectrometría de Masas (HPLC/MS), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento/Espectrometría de Masas en tándem (HPLC/MS/MS), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) o Cromatografía de Gases (GC).
15
20
3. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos uno de dichos PEG inactivos farmacéuticamente es un polietilenglicol polidiserso, o un polietilenglicol monodisperso.
25
4. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde dichos PEG comprenden dos o más polietilenglicoles monodispersos, cada uno con un peso molecular diferente.