

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 455**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 38/24 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2010 PCT/EP2010/007323**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11066971**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10790895 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2533771**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración de péptidos**

30 Prioridad:

04.12.2009 DE 102009056745

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

08.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL;
HOFFMANN, GERD y
WIEDERSBERG, SANDRA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 753 455 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico para la administración de péptidos

5 El objeto de la presente invención es el uso de al menos un péptido para la producción de un sistema terapéutico transdérmico (STT) para la administración de este péptido a través de piel tratada de manera ablativa a un paciente, tratándose en el caso de este péptido de la hormona foliculoestimulante (folitropina, FSH) o la hormona somatotrópica (somatotropina, STH).

10 Los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) se conocen desde hace mucho tiempo como formas de administración farmacéuticas. Para la aplicación transdérmica de principios activos farmacéuticos por medio de STT, el estrato córneo (SC), la capa más externa de la piel, representa en la mayoría de los casos la verdadera barrera para la permeabilidad y la velocidad de paso del principio activo farmacéutico.

15 Los péptidos y proteínas así como otras moléculas de alto peso molecular con un peso molecular por encima de 500 Dalton – tal como, por ejemplo, tacrolimús, heparina y numerosas sales de betametasona – no se reabsorben en general por vía transdérmica debido a su tamaño molecular y sus propiedades fisicoquímicas.

20 La mayoría de los péptidos presentan además una biodisponibilidad oral reducida y experimentan una fuerte degradación proteolítica en el tracto gastrointestinal. Por tanto, los péptidos se administran habitualmente por vía parenteral, evitando el tracto gastrointestinal. A este respecto, se trata de inyecciones o infusiones que se aplican por debajo de la piel, al músculo o directamente al torrente sanguíneo.

25 La vía transdérmica ofrecería en este caso una alternativa no invasiva con un alto cumplimiento de paciente con respecto a esta administración parenteral, invasiva. Hay por tanto numerosos planteamientos para facilitar la permeabilidad de la piel para moléculas con un peso molecular por encima de 500 Dalton. A estos pertenecen en primera línea la utilización de potenciadores de la permeación (“*enhancers*”) o la aplicación adicional de calor.

30 Un método adicional para hacer que moléculas que penetran difícilmente en la piel sean accesibles a la administración transdérmica consiste en facilitar el paso de un principio activo de este tipo a través del estrato córneo, al destruir o eliminar de manera parcial previamente esta capa. Estas técnicas denominadas “*skin ablation*” (“ablación cutánea”) usan energía térmica o mecánica para destruir o eliminar parcialmente el estrato córneo y crear así canales directos a la epidermis viva. Se aumenta la permeabilidad de la piel y por consiguiente puede posibilitarse una resorción transdérmica de moléculas de alto peso molecular.

35 Mediante este tratamiento previo de la piel pueden administrarse por vía transdérmica además también principios activos hidrófilos, que hasta la fecha se excluían debido a su hidrofilia de la vía transdérmica. En este caso se tienen en cuenta, por ejemplo, citrato de fentanilo, granisetron-HCl, diclofenaco Na y sulfato de apomorfina. Además, la superficie de STT de sistemas STT existentes puede reducirse significativamente mediante un tratamiento previo “de ablación cutánea” de la piel con los mismos niveles en sangre.

40 Habitualmente mediante la “técnica de ablación cutánea” se generan un gran número de microcanales a través del estrato córneo, pero la proporción “perforada” porcentual de la superficie de piel tratada es relativamente reducida. Una descripción de la “técnica de ablación cutánea” por medio de láser está contenida en el documento WO 2007/039646.

45 La hormona foliculoestimulante (FSH, folitropina) es una hormona gonadotrópica del lóbulo anterior de la hipófisis, que también se denomina hormona de maduración, gonadotropina A, prolán A o tilakentrina. La FSH humana es una glicoproteína ácida (punto isoelectrico 4,5) con un porcentaje de hidrato de carbono del 16% y un peso molecular de aproximadamente 34.000 Dalton. Su cadena polipeptídica α (con 92 restos de aminoácido) es prácticamente idéntica a aquella de la coriogonadotropina. La cadena β específica para FSH contiene 111 restos de aminoácido. La FSH fomenta el crecimiento y desarrollo de las gónadas y las estimula para la síntesis de hormonas. En el caso de las mujeres desempeña un papel en el ciclo menstrual, al provocar la maduración de un nuevo folículo y su producción de estradiol. En las gónadas masculinas estimula la formación de espermatozoides. Para el uso descrito en este caso puede utilizarse FSH de fuentes naturales o FSH recombinante.

50 La FSH tiene una vida media relativamente corta. Durante la superovulación de rumiantes se han utilizado en múltiples ocasiones extractos de hipófisis, que sin embargo entonces pueden contener, además de FSH, también diferentes cantidades de LH (hormona luteinizante). Hoy en día también pueden obtenerse comercialmente preparaciones de FSH recombinante (Gonal F[®], Puregon[®]).

55 La somatotropina (también: hormona somatotrópica, STH, GH) es una hormona específica de la especie animal, formada en el lóbulo anterior de la hipófisis, que es responsable del proceso de crecimiento. La hormona del crecimiento humana también denominada HGH (*hypophyseal o human growth hormone*) es un único polipéptido, masa molar de aproximadamente 21.500, de 191 aminoácidos con 2 puentes de disulfuro. La somatotropina humana está estrechamente relacionada en su composición con lactógeno placentario así como con prolactina. La

somatotropina provoca en el hígado y el riñón la descarga de factores de crecimiento de tipo insulina, que son responsables de una gran parte de los efectos de la somatotropina. La secreción de somatotropina se inhibe mediante la somatostatina, se estimula mediante la hormona de liberación somatoliberina (SRF o SRH o GH-RF o GH-RH) del hipotálamo.

5 El enanismo provocado por la ausencia o la infraproducción de somatotropina en niños puede regularse mediante el suministro de la hormona del crecimiento humana, que en los EE. UU. se produce entretanto mediante técnicas genéticas como Protropin[®] (Genentech) y – con un resto de aminoácido diferente – Humatrope[®] (Eli Lilly).
10 Aplicaciones médicas adicionales para la somatotropina podrían resultar en el caso de quemaduras, fenómenos de envejecimiento, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y obesidad.

Sin embargo, los productos conocidos presentes algunas desventajas, que son atribuibles en particular a la estabilidad reducida conocida en general de los péptidos en disolución.

15 Las moléculas de alto peso molecular están excluidas hasta la fecha de la aplicación transdérmica debido a sus propiedades fisicoquímicas. Solo mediante un tratamiento previo de la piel se posibilita una aplicación transdérmica de estas moléculas.

20 Finalmente, incluso durante la inyección pueden aparecer dificultades, que consisten principalmente en dolores durante el empleo, un riesgo de lesión y el riesgo de infecciones.

Por el documento DE 10 2007 006244 A1 se conoce un STT para la administración de principios activos solubles en agua, tal como somatotropina, que se administra en condiciones oclusivas.

25 El documento WO 2004/039426 A2 da a conocer un sistema para la administración transdérmica de principios activos solubles en agua, tales como esteroides. La piel se trata de manera ablativa antes de la aplicación del STT.

30 El objetivo de la presente invención es poner a disposición un sistema terapéutico transdérmico (STT) para la administración de péptidos y otras moléculas que penetran difícilmente en la piel.

Para que el STT se estable en almacenamiento a temperatura ambiente y sea poco susceptible a los microbios, debe contener la menor cantidad de agua posible.

35 A este respecto, el STT debe aplicarse sobre un área de piel, de la que previamente se ha destruido o se ha eliminado al menos una zona parcial del estrato córneo.

Debe producirse en particular un STT con el principio activo folitropina (FSH; hormona foliculoestimulante) y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la que este péptido pueda administrarse a un paciente a través de la piel en dosis terapéuticas.

40 En el caso de la piel debe tratarse preferiblemente de piel pretratada “de manera ablativa”, en la que se ha eliminado un porcentaje del estrato córneo.

45 A este respecto debe evitarse no solo la vía de administración por medio de inyección. También el propio STT debe estar equipado en la medida de lo posible sin agujas de microinyección, microcuchillas y/u otras agujas y ganchos, para evitar o descartar una lesión mecánica adicional del estrato córneo. Sin embargo, dado el caso puede estar equipado con tales elementos constructivos.

50 También debe poder aplicarse el péptido en el marco de un empleo a largo plazo con ayuda del sistema terapéutico transdérmico.

También debe poder producirse el producto de manera sencilla y económica.

55 El objetivo se alcanza mediante el uso de al menos un péptido para la producción de un sistema terapéutico transdérmico (STT), que comprende una capa trasera, que está equipada con una capa adhesiva de al menos un polímero insoluble en agua, una capa que contiene principio activo, que contiene al menos este péptido y una sustancia portadora en forma de un producto planiforme textil, y una lámina protectora, tratándose en el caso del péptido de la hormona foliculoestimulante (folitropina, FSH) o la hormona somatotrópica (somatotropina, STH) y presentando la capa que contiene principio activo una superficie de desde 1 hasta 100 cm², preferiblemente desde 2 hasta 80 cm² así como un grosor de entre 10 y 200 μm, preferiblemente entre 15 y 90 μm y de manera especialmente preferible entre 20 y 80 μm, para la administración de este péptido a través de piel tratada de manera ablativa a un paciente.

65 El STT puede contener además una capa trasera, que es impermeable para el péptido. En una forma de realización preferida, la capa trasera en el lado dirigido hacia la capa que contiene principio activo está recubierta con un polímero adhesivo insoluble en agua. Preferiblemente, una capa trasera de este tipo presenta una superficie, que es

mayor que la superficie de la capa que contiene principio activo. En un STT de este tipo, la capa trasera forma un "apósito de recubrimiento", que se encarga de la adhesión segura del STT a la piel.

5 La capa que contiene principio activo puede contener excipientes adicionales, que estabilizan el principio activo, preferiblemente sustancias tampón o azúcares, pero también estabilizadores y agentes conservantes.

10 El STT puede contener también al menos otra capa adhesiva adicional, que esencialmente está libre de principio activo y es adhesiva. Una capa adhesiva adicional de este tipo se encarga, en el caso de que la capa que contiene principio activo no sea o no sea suficientemente adhesiva, de una adhesión segura del STT a la piel.

15 En una forma de realización especial, el STT contiene el principio activo folitropina y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En una forma de realización especial adicional, el STT contiene el principio activo somatotropina.

20 Un "sistema terapéutico transdérmico" (STT) es un producto construido en forma de capas. En su forma de realización más sencilla está compuesto por una capa trasera, una capa que contiene principio activo y una lámina protectora, que cubre la capa que contiene principio activo hasta el empleo del STT. En una construcción sencilla de este tipo, la capa que contiene principio activo está equipada preferiblemente de manera adhesiva. Sin embargo, cuando la fuerza adhesiva de la capa que contiene principio activo es insuficiente, el STT puede presentar una capa adhesiva adicional.

25 Esta capa adhesiva adicional puede estar dispuesta entre la capa que contiene principio activo y la lámina protectora.

30 En una forma de realización preferida, la capa adhesiva adicional está dispuesta entre la capa que contiene principio activo y la capa trasera. En este caso, la capa adhesiva sobresale de la capa que contiene principio activo en al menos una sección a lo largo del/de los borde(s) lateral(es) de la capa que contiene principio activo. La capa adhesiva adicional se encarga entonces como "apósito de recubrimiento" durante el empleo del STT de una adhesión segura a la piel.

35 El STT puede presentar también una membrana, que controla la velocidad de la salida del principio activo desde la capa que contiene principio activo. Por tanto, la membrana está colocada en el lado de la capa que contiene principio activo, que durante el empleo del STT está dirigida hacia la piel.

40 El propio STT puede presentar finalmente una capa de agujas, que entra en contacto directamente con la piel y está equipada en su lado inferior con agujas de microinyección (= agujas huecas para el flujo de principio activo), microcuchillas (para rasgar las capas más superiores de la piel), agujas (para perforar las capas más superiores de la piel) y/o ganchos (para el anclaje en la piel). Sin embargo, en una forma de realización preferida el STT está equipado sin una capa de este tipo.

45 En una forma de realización adicional, el sistema terapéutico transdérmico puede contener más de una capa que contiene principio activo. Estas capas que contienen principio activo pueden estar dispuestas unas sobre otras (formándose un laminado de al menos dos capas) o unas al lado de otras. En el caso de un STT de este tipo con más de una capa que contiene principio activo, las capas individuales pueden presentar una estructura igual o diferente. Sin embargo, en tales "sistemas de múltiples capas" estas capas se diferencian preferiblemente debido a su composición o el principio activo usado. La capa que contiene principio activo también puede encontrarse en forma de una bolsa llenada con líquido o una cámara llenada con líquido, en la que está contenido el principio activo en forma disuelta, dispersada o suspendida.

50 Finalmente, el principio activo en la capa que contiene principio activo puede estar contenido en microdepósitos líquidos, que están dispersados en la capa que contiene principio activo.

55 Con el STT descrito en este caso pueden administrarse por vía transdérmica los péptidos hormona foliculoestimulante (folitropina, FSH) o hormona somatotrópica (somatotropina, STH) como principio activo. Sin embargo, la enseñanza técnica también puede aprovecharse básicamente para otras sustancias fisiológicamente activas, en particular también aquellas que hasta la fecha todavía no estaban disponibles para la terapia transdérmica (principios activos hidrófilos) o presentan una masa molecular por encima de 500, preferiblemente por encima de 1.500 Dalton.

60 Por "piel" debe entenderse la piel intacta, normal, de un ser humano o mamífero. Esta presenta una estructura en forma de capas y está compuesta – visto de fuera adentro – por epidermis, dermis e hipodermis. Dentro de estos tres componentes, el experto en la técnica diferencia dado el caso capas adicionales.

65 En la epidermis se diferencian cinco capas: capa córnea (estrato córneo), capa translúcida (estrato lúcido), capa granulosa (estrato granuloso), capa de células espinosas (estrato espinoso) y capa basal (estrato basal).

5 Por "piel tratada de manera ablativa" debe entenderse la piel intacta, normal, de un ser humano, de cuya epidermis se ha destruido o eliminado – al menos parcialmente – el estrato córneo. A este respecto, en esta zona de la piel tratada de manera ablativa el "porcentaje de superficie de piel intacta, normal, de cuya epidermis se ha destruido o eliminado das al menos el estrato córneo" (corresponde a la suma de las superficies X en la Fig. 2) con respecto a "la piel intacta, normal, total, en cuya epidermis sigue habiendo estrato córneo" (corresponde a la superficie A en la Fig. 2), puede encontrarse por debajo del 50%, preferiblemente por debajo del 20% y de manera especialmente preferible por debajo de 10%. Las secciones de la epidermis, en las que se eliminó el estrato córneo, pueden estar conformadas de manera irregular. Sin embargo, presentan preferiblemente una forma y una superficie definidas. Como formas adecuadas se tienen en cuenta rectángulos, hexágonos, octógonos, cuadrados, círculos y puntos. Las secciones de la epidermis, que se eliminaron mediante tratamiento ablativo, son tan profundas que en los puntos en cuestión se elimina al menos el estrato córneo y así se generan los "microcanales" por debajo de las superficies X (véase la Fig. 2). Sin embargo, las secciones de la epidermis eliminadas mediante tratamiento ablativo preferiblemente no deben llegar más profundo que hasta la dermis. Esto puede conseguirse mediante una adaptación correspondiente de la potencia del láser y mediciones de control que tienen lugar al mismo tiempo.

20 Se denomina "transdérmica" a la vía de aplicación a través de la piel de un ser humano o mamífero. A este respecto, por piel debe entenderse tanto la piel intacta, normal, como la "piel tratada de manera ablativa" en el sentido de la definición anterior.

25 Como "sustancia portadora" para la capa que contiene principio activo se tienen en cuenta sustancias, que se comportan de manera compatible con respecto al al menos un péptido. Se sabe que en los péptidos pueden variarse la estructura secundaria y terciaria y con ello en última instancia también la estructura cuaternaria (desnaturalización) tanto mediante influencias químicas, tales como, por ejemplo, ácidos, sales o disolventes orgánicos, como mediante influencias físicas, tales como temperaturas altas o bajas o también presión. Mediante una desnaturalización pueden variarse también las propiedades físicas y fisiológicas de los péptidos. En el caso de una escisión química de los péptidos (proteólisis) se generan a partir de los mismos fragmentos parciales, que se denominan peptonas.

30 Esto significa en cuanto a los requisitos de compatibilidad de la sustancia portadora, que al incrustar el péptido en la sustancia portadora no puede aparecer ninguna interacción con el péptido, que conduzca a una variación de este tipo de la estructura del péptido o a un empeoramiento basada en otros motivos de sus propiedades farmacológicas.

35 La sustancia portadora provoca que el al menos un péptido en la capa que contiene principio activo esté distribuido de manera uniforme. Preferiblemente, la sustancia portadora provoca que las moléculas peptídicas se encuentren individualmente, es decir en forma una "disolución" real.

40 Se ha descubierto que son adecuadas en particular aquellas sustancias portadoras, que son "hidrófilas". Por hidrófila se entiende la capacidad de unirse a agua o de penetrar en agua y en un sentido adicional "humectarse bien por el agua".

45 La sustancia portadora puede encontrarse en la capa que contiene principio activo en forma de fibras, polvo o como película. Preferiblemente, la sustancia portadora forma una película con un grosor de capa constante. Este grosor de capa puede encontrarse entre 20 y 200 μm , preferiblemente entre 30 y 80 μm .

En una forma de realización preferida adicional, la sustancia portadora se encuentra como producto planiforme textil, preferiblemente como tejido no tejido de fibras individuales, pero también en forma de un tejido, de un tejido de punto o de un tejido tricotado de hilo. En estos casos, la sustancia portadora no es soluble en agua.

50 La capa que contiene principio activo puede contener "tampones", para mantener en la misma un valor de pH definido y aumentar la estabilidad del principio activo. El experto en la técnica conoce sistemas de tampones y los valores de pH que pueden ajustarse con los mismos. Para FSH se prefiere un tampón, que garantiza un valor de pH de aproximadamente 7.

55 Como "capa trasera" se tienen en cuenta capas oclusivas y no oclusivas, prefiriéndose las oclusivas. Estas capas están compuestas por láminas, tejidos y/o tejidos tricotados, prefiriéndose láminas. En el caso de los materiales se trata de metales y polímeros naturales o sintéticos. Se prefieren especialmente materiales de trabajo compuestos a partir de metales y polímeros sintéticos en forma de laminados. La capa trasera es preferiblemente flexible y es impermeable para el principio activo.

60 La "capa que contiene principio activo" contiene – tal como ya se ha dicho – al menos un péptido y al menos una sustancia portadora para el péptido. Puede presentar una superficie de desde 1 hasta 100 cm^2 , preferiblemente desde 2 hasta 80 cm^2 y de manera especialmente preferible entre 4 y 20 cm^2 . El grosor de capa de la capa que contiene principio activo puede encontrarse entre 10 y 200 μm , preferiblemente entre 15 y 90 μm , de manera especialmente preferible entre 20 y 80 μm .

La “concentración” del al menos un péptido en la capa que contiene principio activo depende enormemente de la indicación terapéutica, de la actividad del respectivo péptido y de su peso molecular. Por tanto, la concentración puede variar en intervalos amplios y encontrarse en la capa que contiene principio activo entre el 0,1 y el 99% en peso, preferiblemente entre el 30 y el 70% en peso.

5 Para que la capa que contiene principio activo, que contiene un péptido y una sustancia portadora para el péptido, esté equipada “de manera adhesiva”, puede añadirse a la misma al menos un “adhesivo”. Los adhesivos adecuados se indican más adelante. Otra posibilidad consiste en, mediante la adición de plastificantes, agentes de pegajosidad, etc., equipar la capa que contiene principio activo de manera adhesiva. En particular, cuando la sustancia portadora es muy hidrófila, resulta ventajoso el uso de agentes de pegajosidad hidrófilos, tales como alcohol pantotenílico, miel, hidratos de carbono de bajo peso molecular (tales como sacarosa, glucosa, fructosa) y sus derivados (tal como, por ejemplo, acetatoisobutirato de sacarosa) y sus combinaciones.

15 La capa que contiene principio activo puede contener en una forma de realización especial agua. Sin embargo, el contenido en agua (contenido en humedad residual) es preferiblemente reducido, para no poner en peligro la estabilidad mecánica de la capa que contiene principio activo y minimizar otros riesgos – en particular microbiológicos – debido a la presencia de agua. Preferiblemente el “contenido en agua” en la capa que contiene principio activo está por debajo del 20%, preferiblemente por debajo del 10% y de manera especialmente preferible por debajo del 5%.

20 La “capa adhesiva” adicional puede estar constituida a partir de los “adhesivos” conocidos por el experto en la técnica. Los adhesivos pueden, a temperatura ambiente sin una activación mediante disolventes o calor únicamente mediante el apriete contra la superficie del objeto que debe pegarse, provocar una “humectación”, que da como resultado fuerzas de adhesión suficientes.

25 Como “adhesivos” pueden utilizarse “polímeros”, que debido a la composición de sus monómeros presentan propiedades adhesivas. A estos pertenecen caucho sintético y natural, caucho butílico, copolímeros de estireno-butadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de acrilonitrilo, policloropreno, poliisobutileno, polivinil éter, copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliácridatos, poliésteres, poliuretanos y polisiloxanos. Mediante grupos funcionales en los monómeros de estos polímeros pueden modificarse las propiedades de adhesión del polímero obtenido durante la polimerización. Estos polímeros son insolubles en agua.

35 Una posibilidad adicional de modificar las propiedades de adhesión de dichos polímeros la ofrece la adaptación de la formulación de adhesivo a las propiedades deseadas mediante la adición de aditivos tales como resinas, plastificantes, agentes de pegajosidad, cargas y/o estabilizadores.

Polímeros especialmente muy adecuados con propiedades adhesivas son poliácridatos, poliisobutilenos, siliconas.

40 Preferiblemente se usan aquellos adhesivos, que se caracterizan por su buena capacidad de material con respecto a los péptidos y al mismo tiempo no desencadenan ninguna irritación cutánea, alergia o sensibilización durante el empleo.

45 Como “lámina protectora” pueden utilizarse en el sistema terapéutica transdérmica las láminas conocidas por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, láminas de poliéster siliconadas.

El uso del sistema terapéutico transdérmico (STT), que contiene una capa que contiene principio activo con al menos un péptido y al menos una sustancia portadora para el péptido, es una solución según la invención adicional.

50 Con este fin se elimina al menos por secciones antes de la aplicación del STT la capa córnea (el estrato córneo) de la piel, preferiblemente por medio de la técnica de ablación cutánea por medio de láser. En una forma de realización preferida, esta piel tratada de manera ablativa presenta en esta área microcanales dentro del estrato córneo.

55 Mediante la aplicación a continuación del STT se posibilita la resorción transdérmica del péptido. Para ello se coloca el STT directamente sobre la piel tratada de manera ablativa. La capa que contiene principio activo, que contiene el péptido y una sustancia portadora para el péptido, se sitúa a este respecto directamente por encima de la piel tratada de manera ablativa.

60 Debido a la eliminación al menos puntual del estrato córneo, el péptido puede alcanzar las capas de piel que se encuentran debajo y finalmente entrar en la ruta transdérmica en la circulación sanguínea. La humedad, que procede de las capas de piel que se encuentran debajo del estrato córneo, puede facilitar a este respecto el transporte del péptido a través de las secciones eliminadas al menos puntualmente del estrato córneo (es decir mediante los microcanales).

65 Con ayuda de la capa adhesiva adicional puede tener lugar dado el caso una fijación adicional del STT sobre la piel.

En una forma de realización especial, durante el empleo de la “técnica de ablación cutánea” se marca con color el área de piel tratada de manera ablativa, de modo que la colocación posterior del STT pueda ejecutarse de manera exacta y sencilla.

5 La duración de aplicación de un empleo puede tener lugar desde pocas (por ejemplo, de 2 a 6) horas hasta un a varios (por ejemplo, de 3 a 7) días. También son posibles empleos repetidos. Para ello puede colocarse el STT sobre la piel tratada de manera ablativa, sobre la que ya se ha aplicado previamente un STT. Preferiblemente, el STT – en particular en el caso de un empleo terapéutico que dura más – se coloca siempre sobre una superficie de piel tratada de manera ablativa previamente de manera directa.

10 Una forma de realización especial de la invención prevé usar un sistema terapéutico transdérmico (STT), que comprende

15 - una capa trasera, que está equipada con una capa adhesiva,

- una capa que contiene FSH, una sustancia portadora en forma de un producto planiforme textil, y

- una lámina protectora,

20 en el marco de una terapia de fertilidad.

Para ello se trata de manera ablativa en una primera etapa en primer lugar la piel de una paciente mediante una técnica de ablación cutánea por medio de láser. Entonces, en una segunda etapa se aplica un STT con un agonista de GnRH (por ejemplo, leuprolida, busarelina, nafarelina, histrelina, goserelina o deslorelina, pero preferiblemente triptorelinas) al punto de la piel así tratado y se deja durante un periodo de tiempo prolongado (al menos 12 horas, preferiblemente de 24 a 48 horas) sobre este punto de la piel. El agonista de GnRH liberado a este respecto se entrega por vía transdérmica a la paciente y conduce a una disminución del nivel de FSH intrínseco del cuerpo de esta paciente, que se mide preferiblemente de manera regular durante el tratamiento. Cuando el nivel de FSH está todavía por encima del valor objetivo (que se encuentra en general por debajo de 10 mU.I./ml) se repiten estas dos primeras etapas, pero no otro punto de la piel.

35 Cuando se queda por debajo del valor objetivo del nivel de FSH intrínseco del cuerpo de la paciente, en la tercera etapa se trata de manera ablativa un punto de la piel adicional de la paciente mediante una técnica de ablación cutánea por medio de láser. En este punto de aplica ahora en la cuarta etapa el STT según la invención con el péptido FSH. La administración transdérmica de FSH provoca un aumento del nivel de FSH de la paciente y la formación de folículos, lo que puede controlarse preferiblemente mediante estudios ultrasónicos. En etapas de procedimiento finales se extraen estos folículos, se fecundan *in vitro* y se implantan en la paciente o en una “madre de alquiler”.

40 El procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico (STT) para la administración de péptidos, que contiene una capa que contiene principio activo, que contiene al menos un péptido y al menos una sustancia portadora para el péptido, comprende varias etapas.

45 En la primera etapa se disuelve el péptido en agua, preferiblemente en un tampón correspondiente. Como disolventes especialmente muy adecuados se tienen en cuenta solución salina isotónica y disoluciones acuosas de tampón con un valor de pH correspondiente.

50 Pueden añadirse sustancias auxiliares adicionales a esta disolución que contiene principio activo, tales como, por ejemplo, estabilizadores y agentes conservantes (por ejemplo, manitol, ciclodextrinas, poloxámero (= copolímeros de bloque de óxido de etileno-óxido de propileno), metionina, histidina y sus mezclas).

En concreto, a las sustancias auxiliares no poliméricas, adecuadas, pertenecen:

- 55 • alcoholes polivalentes tales como treitol, eritritol, pentaeritritol, arabitol, adonitol, xilitol, sorbitol, manitol, dulcitol
- monosacáridos tales como arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, sorbosa,
- 60 • disacáridos tales como sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa,
- oligosacáridos tales como rafinosa,
- ciclodextrinas

La disolución así obtenida se aplica en forma de dosis individuales sobre la sustancia portadora que se encuentra en forma de un producto planiforme textil. La capa que contiene principio activo así obtenida puede depositarse ahora sobre la capa trasera. Sin embargo, en una forma de realización preferida la sustancia portadora que se encuentra en forma de un producto planiforme textil se coloca antes de aplicar la disolución que contiene principio activo sobre la capa trasera, en particular, cuando esta se encuentra en forma de un "apósito de recubrimiento" (es decir cuando la capa trasera está recubierta en el lado dirigido hacia la capa que contiene principio activo con un polímero adhesivo, insoluble en agua, y presenta una superficie, que es mayor que la superficie de la capa que contiene principio activo).

En una etapa de trabajo adicional se seca el material compuesto así obtenido, preferiblemente a temperaturas por debajo de 40°C, de manera especialmente preferible por debajo de 30°C, para eliminar los disolventes (y también agua), preferiblemente hasta una humedad residual deseada de desde el 0,5 hasta el 20%, preferiblemente entre el 1 y el 10%.

A continuación se envasan los STT dosificados individualmente.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1:

Se mezcla FSH disuelta en agua con una disolución acuosa de tampón fosfato (pH 7,0). A esta disolución se le añade ciclodextrina, metionina, poloxámero 188 y metacresol para la estabilización proteica. Esta disolución se dosifica entonces de manera superficialmente exacta sobre un producto planiforme textil (tejido no tejido), que se coloca sobre un apósito de recubrimiento.

La siguiente tabla reproduce la composición de la capa que contiene principio activo resultante en estado secado:

Capa que contiene principio activo	Cantidad [en mg]	Cantidad [en %]
FSH (900U.I.)	0,111	0,48
Ciclodextrina	20,00	86,54
Metacresol	0,30	1,30
Metionina	0,10	0,43
Poloxámero 188	0,10	0,43
Monohidrogenofosfato de sodio	1,58	6,84
Dihidrogenofosfato de sodio	0,92	3,98
Suma:	23,111	100,00

Como "ciclodextrina" se usa en el caso concreto hidroxipropil-β-ciclodextrina. En el caso del material de la capa adhesiva sobre la capa trasera se trata de un adhesivo a base de silicona con un tamaño de 16,5 cm², mientras que la capa que contiene principio activo presenta una superficie de 5 cm².

Junto con el producto planiforme textil se obtienen las siguientes relaciones de cantidades:

Capa que contiene principio activo	Cantidad [en mg]	Cantidad [en %]
FSH (900U.I.)	0,146	0,46
Ciclodextrina	20,00	63,2
Metacresol	0,30	0,95
Metionina	0,10	0,3
Poloxámero 188	0,10	0,3
Monohidrogenofosfato de sodio	1,58	5,0
Dihidrogenofosfato de sodio	0,92	2,9
Producto planiforme textil	8,5	26,86
Suma:	31,65	100,00

Para cubrir la capa que contiene principio activo y los bordes que sobresalen de la capa adhesiva se usan una lámina de poliéster siliconada.

Ejemplo 2:

Se producen muestras según el ejemplo 1 con la diferencia de que la carga con FSH corresponde a 300 U.I./5 cm², 600 U.I./5 cm² o 1200 U.I./5 cm².

5

Ejemplo 3:

Se estudian muestras de los sistemas terapéuticos transdérmicos producidos en el ejemplo 2 con FSH como principio activo en una célula de Franz en cuanto a su comportamiento de permeación a través de piel de ubre de vaca pretratada por medio de láser. Los resultados de estos estudios se representan en la Fig. 4.

10

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra la estructura esquemática de piel normal, intacta, con un fragmento ampliado de la capa más externa. En la misma significan:

15

- E = epidermis
- D = dermis
- S = hipodermis
- B = vaso sanguíneo
- s.c. = estrato córneo
- s.l. = estrato lúcido
- s.gr. = estrato granuloso
- s.sp. = estrato espinoso
- s.b. = estrato basal

20

25

La figura 2 muestra la estructura esquemática de piel tratada de manera ablativa. En este caso significan A el área de piel tratada de manera ablativa y X las superficies en las que se eliminó el estrato córneo.

30

La figura 3 muestra la estructura esquemática de un sistema terapéutico transdérmico según el ejemplo 1. Significan: 1 = capa trasera, 2 = capa adhesiva, 3 = capa que contiene principio activo, 4 = lámina protectora.

La figura 4 muestra la influencia de la cantidad de FSH sobre la permeación *in vitro* según el ejemplo 2. Como barrera a la permeación para los estudios sirvió una piel humana tratada de manera ablativa.

35

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de al menos un péptido para la producción de un sistema terapéutico transdérmico (STT), que comprende una capa trasera, que está equipada con una capa adhesiva de al menos un polímero insoluble en agua, una capa que contiene principio activo, que contiene al menos este péptido y una sustancia portadora en forma de un producto planiforme textil, y una lámina protectora, tratándose en el caso del péptido de la hormona foliculoestimulante (folitropina, FSH) o la hormona somatotrópica (somatotropina, STH) y presentando la capa que contiene principio activo una superficie de desde 1 hasta 100 cm², preferiblemente desde 2 hasta 80 cm² así como un grosor de entre 10 y 200 μm, preferiblemente entre 15 y 90 μm y de manera especialmente preferible entre 20 y 80 μm, para la administración de este péptido a través de piel tratada de manera ablativa a un paciente.
- 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia portadora no es soluble en agua.
- 3.- Uso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque en el caso del péptido se trata de la hormona foliculoestimulante (folitropina, FSH).
- 4.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el péptido se usa en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 5.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el péptido está contenido en una concentración de desde el 0,01 hasta el 99% en peso (seco), preferiblemente entre el 0,1 y el 50% en peso en la capa que contiene principio activo.
- 6.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el contenido en agua (humedad residual) de la capa que contiene principio activo asciende a menos del 20%, preferiblemente menos del 10% del peso total de esta capa.
- 7.- Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la capa que contiene principio activo contiene al menos una sustancia de una del grupo de las sustancias auxiliares no poliméricas, de los tampones, de los estabilizadores y de los agentes conservantes.
- 8.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el STT se produce según un procedimiento, que comprende las etapas de:
- a. colocar una sustancia portadora que se encuentra en forma de un producto planiforme textil sobre el lado recubierto con un polímero adhesivo, insoluble en agua, de una capa trasera,
 - b. producir una disolución que contiene principio activo mediante el mezclado del péptido con agua y dado el caso al menos una sustancia auxiliar,
 - c. aplicar la disolución que contiene principio activo sobre el producto planiforme textil,
 - d. secar hasta un contenido en agua predeterminado por debajo del 20%, preferiblemente por debajo del 10%, con formación de la capa que contiene principio activo, y
 - e. cubrir el conjunto de capa trasera y capa que contiene principio activo con una lámina protectora y envasar.
- 9.- Uso según la reivindicación 8, caracterizado porque el secado tiene lugar a una temperatura por debajo de 40°C.
- 10.- Uso según la reivindicación 1, en el que en el caso del péptido se trata de folitropina y en el caso del paciente se trata de una persona que necesita una terapia de fertilidad asistencial.
- 11.- Uso según la reivindicación 3 en el marco de una terapia de fertilidad, en el que en una primera etapa se trata de manera ablativa en primer lugar la piel de una paciente mediante una técnica de ablación cutánea por medio de láser, en una segunda etapa se aplica un STT con un agonista de GnRH sobre el punto de la piel así tratado y se deja durante un periodo de tiempo prolongado sobre este punto de la piel y el agonista de GnRH liberado a este respecto se entrega por vía transdérmica a la paciente, en una tercera etapa se trata de manera ablativa un punto de la piel adicional de la paciente mediante una técnica de ablación cutánea por medio de láser y en este punto en la cuarta etapa se aplica el STT con el principio activo FSH, para así administrar por vía transdérmica FSH y provocar la formación de folículos en la paciente.

Fig. 1

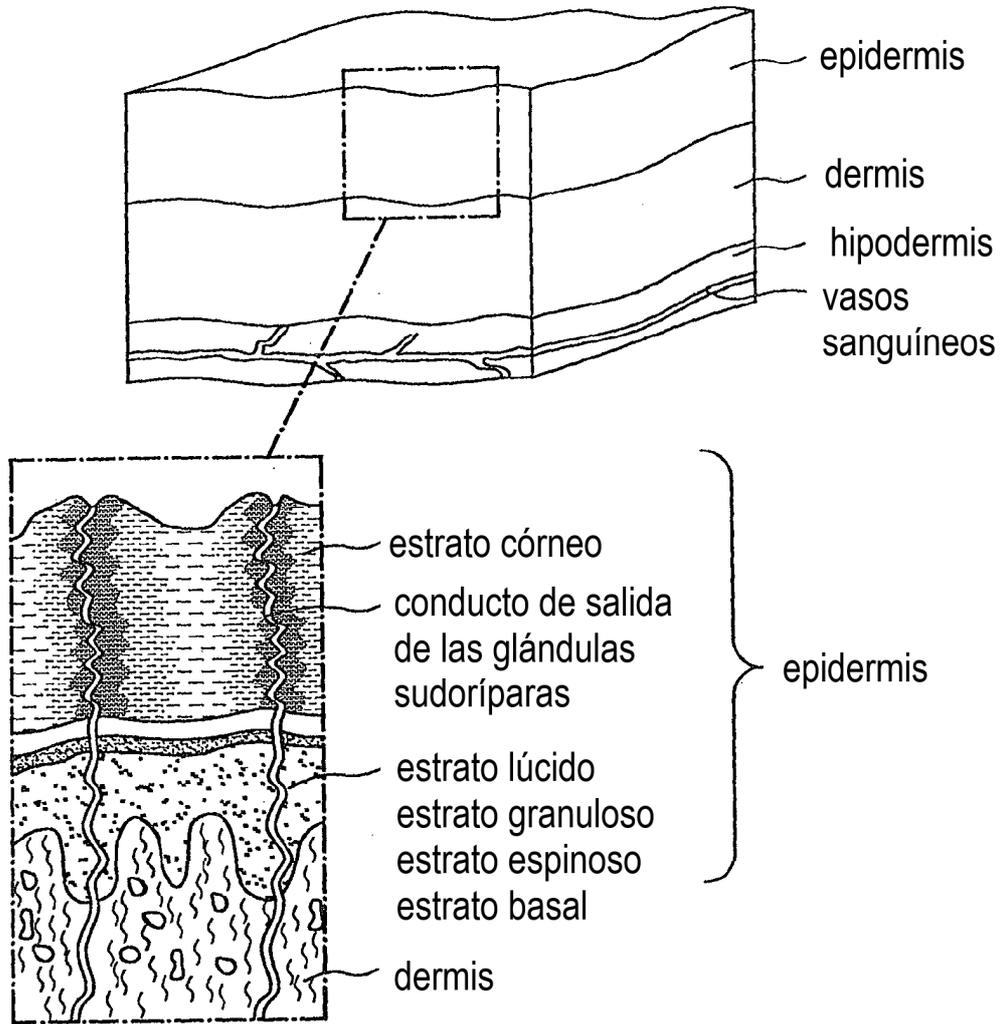


Fig. 2

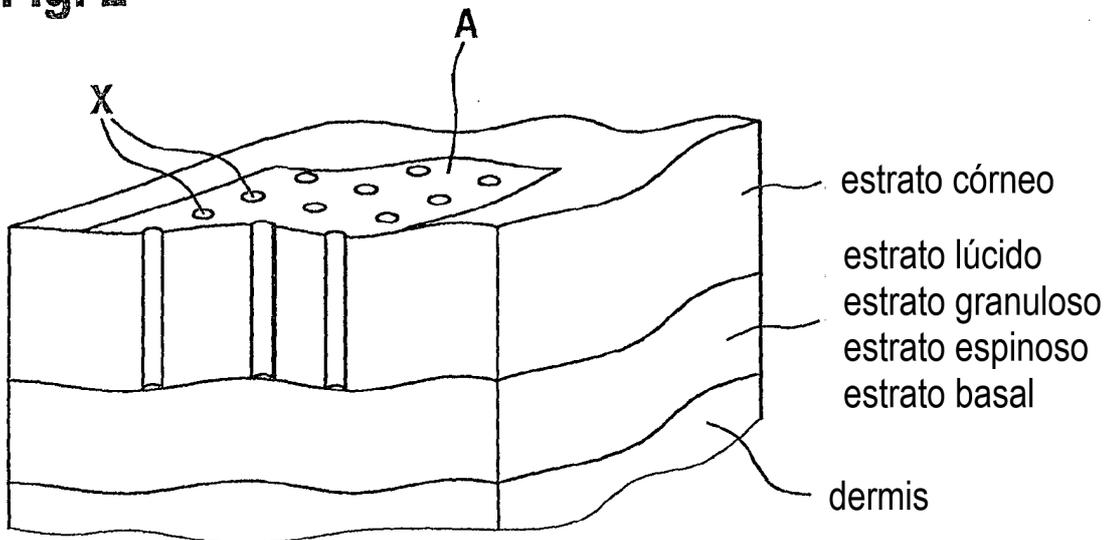


Figura 3: Sistema terapéutico transdérmico:

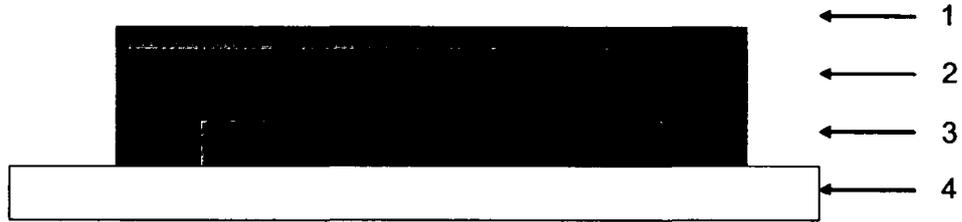


Figura 4: Perfil de permeación de FSH, permeación *in vitro*

