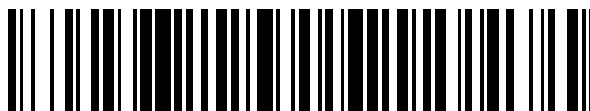


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 256**

51 Int. Cl.:

B09B 3/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2010 PCT/EP2010/004641**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11015308**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2010 E 10744870 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2461920**

54 Título: **Eliminación destructiva de principios activos medicinales en sistemas terapéuticos transdérmicos**

30 Prioridad:

07.08.2009 DE 102009036485

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

10.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WIRZ, MARGIT y
HILLE, THOMAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 798 256 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

Eliminación destructiva de principios activos medicinales en sistemas terapéuticos transdérmicos

5 La invención se refiere a un medio y a un procedimiento para la eliminación destructiva de principios activos medicinales, en adelante también denominados formas galénicas de manera abreviada, que están contenidos en sistemas terapéuticos (= TTS), en caso dado también como apósitos transdérmicos. El medio según la invención se pone en contacto con el TTS después de su empleo, con lo cual la forma galénica se destruye o se descompone en una reacción química, en cualquier caso queda privada de su acción medicinal. El propio TTS contiene normalmente un principio activo terapéutico como forma galénica, preferentemente uno del grupo de los analgésicos, que se dispone en la piel a partir del sistema mediante difusión, y entonces se aplica transdérmicamente con fines terapéuticos.

15 Las aplicaciones transdérmicas con los principios activos medicinales buprenorfina y fentanilo son las formas galénicas de selección para el tratamiento de dolores crónicos en la terapia prolongada. Mediante la liberación continua de tales analgésicos altamente eficaces a través de la piel se abastece continuamente con una dosis constante de analgésico a un paciente con dolor crónico a largo plazo, de modo que se evitan picos de plasma y valles de plasma. Esto tiene la ventaja de que, mediante una concentración de plasma baja, pero suficiente, del principio activo, no se producen efectos secundarios debidos a sobredosificaciones, pero tampoco estados de dolor evitables debidos a abastecimientos insuficientes. A modo de ejemplo, son conocidos por el especialista los productos comerciales Transtec®, pero también Durogesic® o Durogesic® Smat, que han demostrado perfectamente su eficacia en la terapia del dolor ya desde hace tiempo.

20 Sin embargo, el inconveniente de los TTS en la terapia del dolor consiste en que, para el mantenimiento de los denominados gradientes de concentración, y con ello del nivel de plasma del principio activo medicinal deseado para la terapia durante el tiempo total de aplicación de TTS, en el TTS siempre tiene que estar contenida una cantidad de reserva de principio activo mayor que la que se libera de hecho en los pacientes. Esto tiene por consecuencia que TTS gastados o usados representan un potencial de abuso, por ejemplo para miembros de escenarios de drogadicción. Estos grupos de personas son absolutamente capaces de recoger TTS gastados y extraer el principio activo medicinal restante aún presente, y tomar este indebidamente para la satisfacción de la drogodependencia.

30 Análogamente, tales consideraciones son válidas también para la hormona testosterona o el simpatomimético metilfenidato. Ambos medicamentos se aplican ventajosamente por vía transdérmica para evitar picos y valles de plasma, y contienen un cierto potencial de abuso, por lo cual, por ejemplo, el metilfenidato se considera un narcótico a nivel mundial. En los Estados Unidos, la testosterona está sujeta a legislaciones similares a las de narcóticos.

35 Por lo tanto, en el pasado no han faltado intentos de suprimir este abuso incontrolado aconsejándose a los pacientes trocear los apósitos gastados y tirarlos a la canalización por el inodoro. En este procedimiento es desfavorable que la eliminación masiva de medicamentos por la canalización representa un problema medioambiental nada desdeñable. Además, existe el peligro de que los tubos de desagüe se obstruyan con los materiales soporte poco solubles de los TTS.

40 En consecuencia se desarrollaron TTS que, además del principio activo, también contenían simultáneamente un antagonista (por ejemplo WO 2004/098576, WO 90/04965, WO 2004/037259). De este modo se debía impedir, o por lo menos dificultar claramente la obtención, o bien la extracción indebida del principio activo medicinal del TTS usado, descrita anteriormente. No obstante, estas medidas de protección han demostrado ser insuficientes para evitar el abuso de medicamentos, ya que, ahora como antes, el verdadero principio activo medicinal se puede separar del antagonista mediante precipitación fraccionada de manera teórica, e incluso con medios relativamente sencillos.

45 El documento WO 2007/137732 describe un TTS que, además de un principio activo, contiene aún, separado del mismo, un medio que inutiliza el principio activo en una disolución. Adicionalmente, aún está presente un medio que, tras uso del TTS, deja el camino libre para que el agente entre en contacto con el principio activo e inutilice éste. No obstante, el inconveniente de esta solución, perfecta por lo demás, consiste en que el agente en disolución, debido a su elevada reactividad, limita la capacidad de almacenamiento, y en parte también está presente el peligro de deterioro debido a la salida de líquido en el transporte.

50 El documento no prepublicado DE 10 2008 016 804 propone ya un TTS que se destruye a sí mismo tras el uso, es decir, tras su desprendimiento de la superficie de la piel del paciente por el paciente. En el sentido de este desarrollo anterior, TTS que se destruye a sí mismo significa que el principio activo medicinal residual contenido en el TTS se destruye directa o indirectamente, se descompone químicamente y/o se inutiliza tras el uso. En la forma de realización propuesta se garantizó también en lo posible que el proceso de destrucción no comenzara ya antes o ya durante la aplicación transdérmica del TTS. No obstante, en esta forma de realización es desfavorable el modo de producción costoso técnicamente, que representa un problema desde el punto de vista económico.

El documento WO-A1-03/103673 da a conocer un medio y un procedimiento para la eliminación destructiva de principios activos medicinales, que están contenidos en sistemas terapéuticos transdérmicos, según el concepto genérico de la reivindicación 1, o bien de la reivindicación 7.

5 Por lo tanto, la presente invención tomaba como base la tarea de poner a disposición un medio con el que, tras uso conveniente de un TTS, se impidiera de manera fiable y completa una extracción indebida de principio activo medicinal residual. Adicionalmente, el medio debía ser fácil de producir y estable al almacenamiento sin problema durante un tiempo más largo. Además, el medio debía ser también fácil de manejar por el usuario del TTS, con elevada fiabilidad de su efecto.

Esta tarea se soluciona mediante el medio según la reivindicación 1 y el procedimiento según la reivindicación 7.

10 En una forma de realización preferente, el medio según la invención contiene adicionalmente una capa protectora. Este se conserva por separado de la forma galénica. Tras el uso de la forma galénica, el medio según la invención, conservado por separado de la forma galénica, se pone en contacto con esta.

15 En el caso del agente, que está almacenado en la capa del medio según la invención, se puede tratar de una sustancia o de una mezcla de sustancias, que se puede presentar como producto sólido o como pasta según la invención. El agente es preferentemente una sustancia que reacciona químicamente con el principio activo medicinal, la forma galénica, y lo destruye de este modo. Consiguen este efecto en especial agentes oxidantes químicos, como por ejemplo reactivos inorgánicos, como permanganatos, por ejemplo permanganato potásico, dióxido de manganeso, dióxido de plomo, tetraacetato de plomo, sales de cerio (IV), cromatos, tetróxido de osmio, nitritos, como nitrito potásico, dióxido de selenio, peroxocompuestos, hipohalogenuros o azufre; de estos son preferentes permanganato potásico y nitrito potásico. Se pueden emplear igualmente oxidantes orgánicos, como dimetilsulfóxido, N-bromosuccinimida, quinonas, compuestos de yodo hipervalentes, perácidos y perésteres, pero también enzimas. En el caso de un principio activo medicinal dado, el agente se selecciona preferentemente en base a su reactividad química con el principio activo. En general es conocido por el especialista qué agente es el más apropiado para cual forma galénica en el sentido según la invención. Según la invención, el agente es permanganato potásico o nitrito potásico, que se presenta en forma sólida o pastosa.

20

25

30 En el caso del principio activo medicinal se trata preferentemente de un principio activo del grupo de analgésicos, como por ejemplo narcóticos. Se deben citar preferentemente derivados de morfina, heroína y buprenorfina, o fentanilo y sus derivados sufentanilo y alfentanilo. En principio, también son empleables otras combinaciones de principio activo y agente, para las que una forma galénica apropiada es una aplicación transdérmica a través de un TTS, por ejemplo testosterona y metilfenidato.

35 El medio con estructura multicapa según la invención contiene al menos una capa en la que está almacenado el agente. Según la invención, en este caso se trata de una capa polimérica o de una capa adhesiva. A tal efecto se pueden emplear como polímeros polímeros estándar, como por ejemplo poliamida, poliimida, politetrafluoretileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliacrilatos o polimetacrilatos, poliestireno o poliéster. El almacenamiento se efectúa de modo que el agente se pueda separar fácilmente de nuevo de la capa polimérica para cumplir su objetivo conveniente, la eliminación destructiva de la forma galénica.

40 Como capa adhesiva se emplean pegamentos que son permanentemente pegajosos o siguen siendo adherentes sin disolvente a temperatura ambiente, y se adhieren sobre prácticamente todos los sustratos con una ligera presión de contacto. La base de pegamentos apropiados son preferentemente cauchos naturales o sintéticos, poliacrilatos, poliésteres, policloroprenos, polisobutenos, poliviniléteres o poliuretanos, que se emplean normalmente en combinación con resinas naturales o sintéticas y con estabilizadores de oxidación para su fin conveniente. En el caso de la capa adhesiva, el almacenamiento del agente se efectúa mediante distribución. De este modo, el agente se puede separar fácilmente de nuevo de la capa adhesiva.

45 El medio con estructura multicapa según la invención contiene además un tejido, un género de punto o un vellón de fibras minerales, como por ejemplo vidrio, lana mineral, basalto, fibras animales, como por ejemplo seda o lana, fibras vegetales, como por ejemplo algodón, o fibras químicas de polímeros naturales (por ejemplo celulosa) y/o sintéticos. A tal efecto, como plásticos sintéticos también se pueden emplear polímeros estándar como para la capa polimérica, concretamente poliamida, poliimida, politetrafluoretileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliacrilatos o polimetacrilatos, poliestireno o poliéster.

50 En una forma de realización preferente, el medio según la invención contiene adicionalmente una capa protectora. En este caso, la capa protectora está dispuesta sobre la superficie descubierta de la capa polimérica, este es el lado opuesto a la capa de fibras. Según la invención, como capa protectora se emplean en especial láminas de material sintético, por ejemplo de polietileno, de polipropileno o de poliéster.

El medio según la invención puede contener adicionalmente una capa de pegamento adicional para la fijación de la capa protectora, lo que es conveniente en especial cuando la capa en la que está almacenado el agente no es una capa adhesiva en sí misma.

5 El medio según la invención con estructura multicapa, conservado por separado de la forma galénica, se pone en contacto con la forma galénica para su fin de empleo conveniente, la eliminación destructiva del principio activo medicinal. Esto se efectúa de modo que, después de retirar el apósito transdérmico/TTS de la piel del paciente, la capa de fibras del medio según la invención se humedece con una pequeña cantidad de líquido. El TTS gastado se pega entonces sobre la capa de fibras humedecida del medio con estructura multicapa según la invención. El líquido se aproxima a través de la capa de fibras al agente que está almacenado en la capa polimérica, disuelve éste y provoca
10 de este modo que el agente se difunda de vuelta a través de la capa de fibras y entre así en contacto directo con el principio activo medicinal y lo destruya químicamente en este caso.

15 El medio según la invención para la eliminación destructiva de principios activos medicinales en TTS con estructura multicapa es apropiado para todos los TTS conocidos, para cuya producción el especialista recurre a los materiales, procedimientos de producción y la estructura de TTS, o bien apósitos transdérmicos, conocidos por el estado de la técnica (véase a tal efecto: Transdermale Pflaster; Spektrum der Wissenschaft 10/2003, 42; Transdermal Controlled Systemic Medications, Y.W. Chien, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 31; Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems, S. Kandavilli et. al., Pharmaceutical Technology, mayo 2002, 62-80).

20 La invención se explica más detalladamente mediante el siguiente ejemplo de realización sin estar limitada a la forma de realización individual y a la selección de sustancias descritas en el mismo. Sin embargo, las configuraciones especiales, descritas en los ejemplos, del medio según la invención para la eliminación destructiva de principios activos medicinales en TTS se pueden generalizar como tales, por separado o en combinación, como características preferentes para la invención.

Ejemplo 1

25 Se disolvió en acetato de etilo una proporción de polimetacrilato neutro (Plastoid B) tal que se produjo una disolución polimérica con 40 % en peso de proporción en producto sólido. Tras disolución completa del polímero se suspendió la misma proporción ponderal de permanganato potásico finamente granulado a temperatura ambiente bajo agitación. La disolución polimérica obtenida de este modo se aplicó con una raqueta sobre una lámina de poliéster siliconizada. Después se eliminó el disolvente en un armario secador de laboratorio conocido a una temperatura de 60 °C. Tras la eliminación del disolvente, el peso por superficie ascendía a 180 g/m².

30 En un proceso mecánico se troquelaron segmentos individuales a partir de la banda de laminado desecada, que presentaban aproximadamente el tamaño de Transtec® TTS comercial (70 veces 70 mm). Finalmente se cubrió la capa polimérica con permanganato potásico almacenado con un tejido de fibra rizada de fibras de celulosa.

35 Como ensayo se probaron respectivamente tres medios según la invención producidos de este modo con estructura multicapa en TTS que contenían buprenorfina como principio activo medicinal, durante diferentes tiempos de acción. A tal efecto se humedeció el vellón con 4,5 ml de agua y se pegó el TTS sobre el vellón humedecido. Tras el tiempo de acción indicado en la siguiente tabla se efectuó la separación del TTS del vellón y se disolvió la buprenorfina residual con isopropanol y 0,1 % de ácido ascórbico. La determinación de la cantidad de principio activo residual se efectuó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

Los resultados se reúnen en la siguiente tabla.

Muestra	Tiempo de acción	Contenido [mg/TTS]	Recuperación [%]
Bph20 como comparación	./.	20,3	101,3
Bph20	0,5 h	17,3	86,3
	1 h	16,1	80,7
	2 h	10,5	52,5
	3 h	2,7	13,3
	5 h	0,2	1,0
	6 h	0,2	1,0

40

Se mostró claramente que, tras un tiempo de acción de 3 a 4 horas, ya no se podía identificar una cantidad significativa de principio activo medicinal. Por consiguiente, el medio según la invención ha conseguido completamente su objetivo de eliminación destructiva y, por lo tanto, se impide eficazmente una reutilización abusiva e inadecuada.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Medio para la eliminación destructiva de principios activos medicinales que están contenidos en sistemas terapéuticos transdérmicos TTS, que se puede conservar por separado del principio activo medicinal previsto para la eliminación destructiva, y se pone en contacto con este tras el uso del TTS, poseyendo el medio una estructura multicapa y al menos una capa con agente almacenado en esta, siendo la capa con agente almacenado en esta una capa polimérica con agente almacenado en esta o una capa adhesiva con agente almacenado en esta, caracterizado por que el medio contiene al menos un tejido, un género de punto o un vellón de fibras minerales, en especial vidrio, lana mineral, basalto, de fibras animales, como seda o lana, de fibras vegetales, en especial algodón, o de fibras químicas de polímeros naturales o sintéticos, en especial poliamida, poliimida, politetrafluoretileno, polietileno, 10 polipropileno, cloruro de polivinilo, poliacrilato o polimetacrilato, poliestireno o poliéster, siendo el agente permanganato potásico o nitrito potásico, que se presenta en forma sólida o pastosa.
- 2.- Medio según la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente una capa protectora.
- 3.- Medio según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que la capa con agente almacenado en esta es una capa polimérica y contiene polímeros estándar, en especial poliamida, poliimida, politetrafluoretileno, polietileno 15 polipropileno, cloruro de polivinilo, poliacrilatos o polimetacrilatos, poliestireno o poliéster.
- 4.- Medio según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la capa con agente almacenado en esta es una capa adhesiva y contiene pegamento a base de caucho natural o sintético, de poliacrilato, de poliéster, de policloropreno, de poliisobuteno, de poliviniléter o de poliuretano, que se emplean preferentemente en combinación con resinas naturales o sintéticas y con estabilizadores de oxidación.
- 20 5.- Medio según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que contiene una capa protectora que está dispuesta en la superficie descubierta de la capa con agente almacenado en esta, que se opone a la capa de fibras.
- 6.- Medio según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que contiene como capa protectora láminas de material sintético, en especial polietileno, polipropileno o poliéster.
- 25 7.- Procedimiento para la eliminación destructiva de principios activos medicinales que están contenidos en sistemas terapéuticos transdérmicos, caracterizado por que se retira un sistema terapéutico transdérmico de la piel del paciente, se humedece con líquido la capa de fibras del medio para la eliminación destructiva de principios activos medicinales según una de las reivindicaciones 1 a 6, y el sistema terapéutico transdérmico retirado se pega sobre la capa de fibras del medio para la eliminación destructiva de principios activos medicinales.