



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 023**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02719920 .7**

86 Fecha de presentación : **26.02.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1368008**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54 Título: **Sistema terapéutico percutáneo para la administración de aripiprazol, agonista parcial de D2 de dopamina.**

30 Prioridad: **07.03.2001 DE 101 10 953**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es: **Selzer, Thorsten**

74 Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

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 percutáneo para la administración de aripiprazol, agonista parcial de D2 de dopamina.

5 La presente invención se refiere a Sistemas Terapéuticos Percutáneos (TTS) para la administración de principios activos elegidos dentro del grupo de los agonistas parciales de D2 de Dopamina, en particular Aripiprazol, a la piel de los pacientes. Se refiere además a la utilización de un TTS de este tipo para el tratamiento medicamentoso de pacientes que padecen psicosis esquizofrénicas.

10 La idea que se tiene en general de las psicosis esquizofrénicas es que se trata de la manifestación clínica de un desequilibrio en la compleja red de los neurotransmisores en las diversas regiones del cerebro. Se otorga por lo tanto un papel central al neurotransmisor Dopamina como modulador en la interacción. Los neurolépticos clásicos producen un bloqueo casi completo e inespecífico de los receptores de D2 de Dopamina. Está demostrado que resultan muy eficaces en la sintomática positiva productiva, aunque estos principios activos presentan simultáneamente reacciones secundarias motoras extrapiramidales inaceptables.

15 Por lo tanto, resulta preferible conseguir una normalización -en lugar de un bloqueo- del conducto de excitación neuronal. La actividad de la Dopamina debe reducirse en aquellas áreas del cerebro en las que es demasiado fuerte aunque no en aquellas en las que es normal. Este requisito queda ampliamente satisfecho por el grupo de principios activos del agonista parcial de D2.

20 Los agonistas parciales de D2 de Dopamin, entre los que se encuentra, por ejemplo, el principio activo que pertenece a la clase de sustancia general de las fenil piperacínil quinolinonas, aripiprazol, se caracteriza porque bloquea los receptores de D2 de Dopamin post-sinápticos y al mismo tiempo estimula los auto receptores pre-sinápticos. De este modo, se reduce la actividad excesiva de la dopamina y al mismo tiempo disminuye el riesgo de efectos secundarios motores extrapiramidales.

25 La eficacia y compatibilidad terapéutica del aripiprazol ha sido comprobada y confirmada en los Estados Unidos en un estudio doble ciego multicéntrico aleatorizado en comparación con haloperidol y un placebo.

30 El agonista parcial de D2 de Dopamina, aripiprazol, presenta en particular algunas desventajas derivadas de la farmacocinética. El aripiprazol experimenta, en el caso de la administración oral, una notable metabolización durante el primer paso por el intestino-hígado (efecto de primer paso) y posee un semitiempo de plasma reducido. Para mantener un nivel de plasma terapéuticamente eficaz es por lo tanto necesario una frecuencia de aplicación relativamente elevada en la administración oral.

35 MALLIKAARJUM ST AL: "Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following single and multiple oral dose administration" (Farmacocinética, tolerabilidad y seguridad del aripiprazol tras la administración de dosis oral sencilla y múltiple) EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, Tomo 10, Suplemento 13, septiembre de 2000 (2000-09); páginas S306-S307, Décimo tercer Congreso del Colegio Europeo de Neuro-psicofarmacología, Munich, Alemania, 09-13 de septiembre de 2000; ISSN: 0924-977X, publica los resultados de una administración oral de aripiprazol en el marco de un estudio clínico multicentros en pacientes esquizofrénicos.

40 Lo que se pretende por lo tanto con la presente invención es ofrecer el principio activo aripiprazol (7-(4-(4(2,3-diclorofenil)-1-piperacínil)butoxi)-3,4-dihidro-2(1H)quinolinona u otro principio activo del grupo de los agonistas parciales de D2 en una forma de administración que permita evitar los inconvenientes mencionados anteriormente y que resulte adecuado, de modo ventajoso, para el tratamiento terapéutico de psicóticos esquizofrénicos.

45 Este problema se resuelve con sistemas terapéuticos percutáneos (TTS) en forma de parches según las reivindicaciones 1 a 13. Estos permiten un flujo de principio activo suficiente para fines terapéuticos *in vivo* y pueden producirse utilizando métodos de fabricación habituales.

50 Los TTS que contienen aripiprazol según la invención emiten, después de la aplicación, la sustancia activa contenida a la piel del paciente de modo que el principio activo se encuentra sistémicamente disponible. Mediante la administración directa del principio activo en el sistema vascular se evita la rápida metabolización que se produce en caso de administración oral como consecuencia del efecto de primer paso. Además, con los TTS según la invención, se garantiza una emisión constante del/de los agonistas parciales de D2 contenidos durante el período de aplicación. De este modo, con una frecuencia de aplicación reducida, se logra mantener un nivel de plasma relativamente constante. La rápida eliminación del agonista parcial de D2 de Dopamina (por ejemplo aripiprazol) queda compensada con la aportación constante de principio activo desde el depósito de principio activo del TTS.

60 Con la administración percutánea se evitan además problemas como por ejemplo los de intolerancia gastro-intestinal, absorción enteral reducida o disponibilidad peroral reducida.

65 El objeto de la primera invención es por lo tanto un sistema terapéutico percutáneo (TTS) en forma de parche, que presenta las características de un TTS mencionado en el término genérico de la reivindicación 1, y cuyo depósito de principio activo contiene por lo menos un principio activo del grupo de los agonistas parciales de D2 de Dopamina,

donde por lo menos uno de los agonistas parciales de D2 de Dopamina es el aripiprazol. En las subreivindicaciones se describen otras formas de realización preferidas de la invención.

La estructura del TTS según la invención comprende una capa posterior, impermeable al principio activo, un depósito de principio activo y una capa protectora separable. El depósito que contiene principio activo puede tener propiedades auto-adhesivas o se ha previsto una capa adhesiva por contacto que permite sujetar el TTS sobre la piel. La capa posterior unida al depósito de principio activo recubre el TTS sobre la cara que no da a la piel. La capa protectora separable e impermeable al fármaco recubre durante el almacenamiento la superficie autoadhesiva, del lado de la piel, del TTS y se separa antes de la aplicación.

Los TTS según la invención pueden utilizarse en forma de sistemas de matriz o en forma de sistemas de bolsa o membrana. En el caso de un sistema de matriz, la matriz de principio activo puede ser por ejemplo una matriz de plástico o de resina sintética, que hace las veces de depósito de principio activo y contiene el principio activo en forma disuelta o en dispersión. Es de preferencia autoadhesiva y puede constar de una, de dos o de varias capas. El nombre de “sistemas de matriz” incluye también aquellas formas de realización en las cuales el depósito de principio activo contiene un material fibroso, por ejemplo un tejido o napa de algodón, en el que está adsorbido el principio activo, por ejemplo aripiprazol. Este material fibroso puede estar incrustado en una matriz de plástico o de resina sintética.

En principio, para la fabricación de la matriz o de la capas de la matriz que contienen principio activo se puede utilizar toda una serie de polímeros, resinas y aditivos, que conoce el experto en la materia, debiéndose procurar que estas sustancias -siempre que puedan entrar en contacto con la piel- sean inocuas para la misma y que la formulación sea la adecuada para emitir a la piel el principio activo aripiprazol u otro agonista de D2 de Dopamina.

Como polímeros básicos adecuados para la fabricación de la matriz de principio activo o de la capa autoadhesiva del TTS según la invención, se pueden citar los polímeros a base de ácido acrílico y sus esteres, isobutileno, copolímeros de etilen-vinilacetato, cauchos naturales, cauchos sintéticos como copolímeros de estirolo-dieno, en particular copolímeros en bloque de estirolo-butadieno, polímeros en bloque de isopreno, caucho de acril nitril-butadieno, caucho butílico o caucho de neopreno, así como autoadhesivos a base de silicona y adhesivos de fusión en caliente. Reciben el nombre de “adhesivos de fusión en caliente” todos los adhesivos que no se licuan con disolventes sino por fusión a temperaturas elevadas, de preferencia comprendidas entre 60 y 200°C. Como adhesivos de fusión en caliente resultan particularmente adecuadas las mezclas de ésteres de colofonia hidrogenada con derivados de celulosa. Los polímeros básicos mencionados se pueden utilizar también en forma de mezclas adecuadas.

Aparte de los polímeros mencionados, se pueden utilizar también otros polímeros básicos, bien conocidos por todo experto en la materia, para la producción de la matriz o de la capa autoadhesiva, siempre que sean compatibles con el principio activo aripiprazol o el agonista parcial de D2 de Dopamina utilizado en cada caso.

El principio activo aripiprazol y eventualmente otro agonista parcial de D2 de Dopamina está en dispersión gruesa, coloidal o molecular, en el caso más sencillo, en una solución o una colada de polímeros básicos. La producción ulterior del TTS se puede realizar de modo que esta mezcla, que contiene principio activo, se aplique sobre un soporte adecuado, por ejemplo sobre una lámina termoplástica provista de una capa de silicona y -eventualmente después de evaporar los componentes del disolvente- se recubre con otra lámina que constituye la cara posterior ulterior del TTS. Troquelando configuraciones planas en la forma geométrica deseada, se obtienen TTS a partir de un laminado de este tipo. Las sustancias auxiliares adecuadas, como plastificantes, adhesivos, solubilizadores, estabilizadores, materiales de relleno, de soporte y aceleradores de permeación, farmacéuticamente inocuas son bien conocidas por el experto en la materia.

Según otra forma de realización, se ha previsto que el principio activo se encuentre en un depósito en forma de bolsa del TTS según la invención. Dicho depósito está lleno de una matriz de plástico fluida, por ejemplo viscosa o muy viscosa o semisólida o de una solución que contiene el principio activo. Resulta particularmente ventajoso que el depósito de principio activo contenga un agente filmógeno. La cara posterior de la bolsa alejada de la piel debe ser impermeable al principio activo, y la cara orientada hacia la piel debe ser permeable al principio activo. Para controlar la liberación de principio activo se puede aplicar sobre la cara de la bolsa orientada hacia la piel una membrana permeable al principio activo (“sistema de membrana”). El experto en la materia conoce los materiales adecuados para la producción de la bolsa y para la membrana así como los filmógenos.

Una forma de realización preferida de la invención consiste en que el principio activo aripiprazol u otro principio activo del grupo de los agonistas parciales de D2 de Dopamina se encuentre en el depósito de TTS en estado disuelto; la formulación debería contener a ser posible un solubilizador. Como ejemplos preferidos de solubilizadores se pueden citar los alcoholes polivalentes, en particular 1,2-propandiol, butandioles, glicerina, polietilen glicol 400, tetra hidro furfural alcohol, dietilen glicol monoeter, dietil toluamida y mono isopropiliden-glicerina; se utiliza de preferencia 1,2-propandiol. Se ha comprobado que resulta ventajoso que la proporción del solubilizador sea de 1 a 50% en peso, de preferencia de 5 a 35% en peso, referido al peso total del depósito de principio activo. Hay que tener en cuenta que algunos de los solubilizadores mencionados, como por ejemplo 1,2-propandiol pueden actuar también como sustancias que favorecen la permeación.

Para conseguir un flujo elevado de principio activo a través de la piel, se ha visto que resulta ventajoso, particularmente en los sistemas de matriz, que se añada a la matriz que contiene principio activo sustancias que favorecen la

permeación en una cantidad de 0,1 a 25% peso, de preferencia de 1 a 10% en peso, referido en cada caso al peso total de la matriz de principio activo. Como ejemplos preferidos de sustancias adicionales que favorecen la permeación, se pueden citar los alcoholes grasos como el decanol y dodecanol, así como ácidos grasos como por ejemplo ácido oleico o ácido mirístico, así como éteres de ácidos grasos de poli oxietileno, de preferencia poli oxi laurel eter (por ejemplo Brij®), así como esteres de ácido graso de poli oxietileno, éteres de ácidos grasos de sorbitan monolaurato, esteres de ácidos grasos de cadena larga con alcohol metílico, etílico o isopropílico, esteres de alcoholes grasos con ácido oleico o ácido láctico, así como dietanol amina de ácido oleico. Las sustancias mencionadas, que favorecen la permeación, se pueden añadir solas o en forma de mezcla.

Para obtener una elevada tasa de liberación de sustancia activa, resulta preferible una concentración lo más alta posible en la matriz de principio activo o en las capas que contienen principio activo. En este caso, hay que tener en cuenta que con concentraciones muy elevadas se puede perjudicar la estabilidad física del principio activo. En los TTS según la invención, se utilizan por lo tanto concentraciones de principio activo que oscilan entre 0,1 y 50% en peso, en particular entre 1 y 10% en peso, referido en cada caso a la masa total del depósito de principio activo.

Se ha previsto además, según la invención, que el principio activo aripiprazol u otro agonista parcial de D2 de Dopamina se encuentre en combinación con por lo menos otro principio activo. En este caso, se trata de preferencia de uno o varios principios activos de la clase de sustancias de las fenotiacinas y/o sus análogos y/o de la clase de las butiro fenonas y/o de la clase de las difenil butil piperidinas.

Además, la matriz de principio activo o algunas capas individuales de la matriz pueden contener plastificantes, que conocen bien los expertos en la materia. La concentración de estos plastificantes puede ser de hasta 30% en peso y de preferencia de 5 a 20% en peso, referido en cada caso a la matriz de principio activo. Los plastificantes pueden elegirse por ejemplo dentro de los grupos de hidrocarburos, alcoholes, ácidos carbónicos y sus derivados, éteres, ésteres o aminas.

Para permitir un control de la liberación de principio activo, siempre que esto no se consiga mediante otros mecanismos, el depósito de principio activo puede llevar también en la cara emisora de principio activo, cercana a la piel, una membrana de control que controla la emisión de principio activo a la piel ("sistema de membrana").

La invención comprende también aquellas formas de realización en las cuales la matriz de principio activo presenta una estructura de dos o varias capas. Por ejemplo, las diversas capas de la matriz pueden contener componentes polímeros del grupo de las celulosas sustituidas, de preferencia de metil y etil celulosas.

Las capas individuales de la matriz pueden configurarse de modo que difieran en cuanto a su composición de polímeros o autoadhesivos, concentración de principio activo, concentración de sustancias adicionales que favorecen la permeación o solubilizadores. Según la aplicación prevista, las mencionadas concentraciones en las diversas capas de la matriz se pueden establecer de forma diferente de modo que las concentraciones de la capa lejana a la piel vayan disminuyendo o aumentando hacia la capa de la matriz cercana a la piel según se pretenda obtener un efecto particularmente largo o un efecto inicial.

La sujeción del TTS según la invención sobre la piel se puede conseguir de varias formas. Existe, por ejemplo, la posibilidad de que la matriz de principio activo esté formada ella misma por un autoadhesivo o por una mezcla de polímeros autoadhesivos. También es posible la fijación del TTS sobre la piel utilizando una capa autoadhesiva adicional, libre de principio activo. Además, también es posible que en estos TTS según la invención que van equipados con una membrana de control, la sujeción sobre la piel se realice por medio de una cinta adhesiva. Esta cinta adhesiva no está en contacto con la superficie que emite el principio activo y por lo tanto no está en comunicación con la membrana de control.

Los TTS según la invención presentan además del depósito de principio activo una capa posterior impermeable al principio activo así como una lámina separable o una capa protectora que se puede separar, impermeable también al principio activo.

Los materiales adecuados para la capa posterior son principalmente poliésteres que se caracterizan por una resistencia particular, como por ejemplo poli etilen tereftalato y poli butilen tereftalato; aunque también se puede utilizar cualquier otro plástico compatible con la piel, como policloruro de vinilo, copolímeros de etilen-vinil acetato, polivinil acetato, polietileno, polipropileno, poliuretano, derivados de celulosa y otros muchos más. En algún caso particular, la capa posterior puede llevar una capa adicional, por ejemplo por vaporización con metales, en particular aluminio.

Para la capa protectora separable, se pueden utilizar en principio los mismos materiales que para la capa posterior, siempre y cuando estén provistos de un tratamiento de superficie adecuado como por ejemplo la siliconización. No obstante, también se pueden utilizar otras capas protectoras separables como por ejemplo papel tratado con poli tetra fluor etileno o Cellophane® (hidrato de celulosa).

Los TTS según la invención resultan particularmente adecuados para la terapia aguda y de larga duración en las psicosis esquizofrénicas. En este caso, se aplica el TTS que contiene el principio activo aripiprazol y eventualmente otro agonista parcial de D2 de Dopamina sobre la piel del paciente manteniéndolo sobre la misma durante un período de tiempo de por lo menos 8 horas. El período de aplicación puede llegar a durar tres días.

ES 2 274 023 T3

Los TTS según la invención se pueden obtener por ejemplo de la forma indicada a continuación:

Ejemplo

- 5 Se disuelven 50 g del principio activo aripiprazol así como 20 g de una sustancia adecuada que favorece la permeación (por ejemplo Brij[®] 30) en 200 g de 1,2-propandiol. Esta solución se introduce utilizando un aparato agitador adecuado en un adhesivo de silicona (n° 4301, Firma Dow Corning, USA) como polímero básico y se dispersa en el mismo de forma que se obtiene una dispersión líquido-líquido lo más homogénea posible. Esta dispersión se aplica con un dispositivo adecuado de modo uniforme sobre una lámina de soporte (por ejemplo de poli etilen tereftalato).
- 10 Seguidamente, mediante secado controlado se elimina el disolvente del adhesivo de silicona así como las posibles partes de propandiol. El laminado así obtenido se recubre seguidamente con otra lámina de poli etilen tereftalato. Finalmente se cortan TTS de una superficie determinada y se introducen en un envase adecuado.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico percutáneo (TTS) para la administración de por lo menos un agonista parcial de D2 de Dopamina, que presenta una capa posterior impermeable al principio activo, un depósito de principio activo y una capa protectora separable, donde el depósito de principio activo es un adhesivo por contacto o el TTS presenta por lo menos una capa adhesiva por contacto, y donde el depósito de principio activo está configurado como un sistema de matriz o de membrana, **caracterizado** porque por lo menos uno de los agonistas parciales de D2 de Dopamina contenidos en el depósito de principio activo es aripiprazol.
- 10 2. TTS según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el depósito de principio activo está configurado como una matriz de principio activo monocapa, bicapa o multicapa.
- 15 3. TTS según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la matriz de principio activo es una matriz de resina sintética o de plástico, de preferencia una matriz adhesiva por contacto, donde el/los polímeros) básico(s) de esta matriz se elige(n) dentro del grupo que comprende los polímeros a base de ácido acrílico y sus esteres, y su isobutileno, copolímeros de etileno-vinil acetato, cauchos naturales, cauchos sintéticos, como copolímero de estirolo-dieno, en particular copolímeros en bloque de estirolo-butadieno, polímeros en bloque de isopreno, caucho de acril nitrilo-butadieno, caucho butílico o caucho de neopreno, así como adhesivo de contacto a base de silicona así como adhesivos de fusión en caliente, de preferencia mezclas de esteres de colofonia hidrogenada con derivados de celulosa.
- 20 4. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el depósito de principio activo contiene un material fibroso, tejido o napa en el que se adsorbe el principio activo.
- 25 5. TTS según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el depósito de principio activo está configurado como un depósito en forma de bolsa que contiene el principio activo en una preparación o solución fluida, viscosa, semisólida, similar a un gel o líquida y que, del lado de la piel está limitada por una capa permeable al principio activo y del lado contrario a la piel está limitada por una capa impermeable al principio activo.
- 30 6. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque presenta además una membrana permeable al principio activo que modifica o controla la velocidad de emisión del principio activo.
- 35 7. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque contiene aripiprazol en una concentración que oscila entre 0,1 y 50% en peso, de preferencia 1 y 10% en peso, referido a la masa total del depósito de principio activo.
- 40 8. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el aripiprazol se encuentra en estado disuelto en el depósito de principio activo.
- 45 9. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el depósito de principio activo contiene por lo menos un solubilizante, de preferencia en una cantidad comprendida entre 1 y 50% en peso, de preferencia entre 5 y 35% en peso, referido en cada caso al peso total del depósito de principio activo.
- 50 10. TTS según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el/los solubilizante(s) se elige(n) dentro del grupo que comprende alcoholes polivalentes, de preferencia 1,2-propandiol, butan dioles, glicerina, polietilen glicol 400, tetra hidro furfural alcohol, dietilen glicol monoeter, dietil toluamida y mono isopropiliden-glicerina.
- 55 11. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el depósito de principio activo contiene por lo menos una sustancia que favorece la permeación, de preferencia en una cantidad de 0,1 a 25% en peso, de preferencia de 1 a 10% en peso, referido en cada caso al peso total del depósito de principio activo.
- 60 12. TTS según la reivindicación 8, **caracterizado** porque, la(s) sustancia(s) que favorece(n) la permeación se elige(n) dentro del grupo que comprende los alcoholes grasos, de preferencia decanol y dodecanol, así como ácidos grasos, de preferencia ácido oleico, ácido mirístico, así como éter del alcohol graso polioxi etileno, de preferencia polioxi laurel éter, así como éster del ácido graso de poli oxietileno, éster de ácido graso de sorbitan mono laurato, éster de ácidos grasos de cadena larga con alcohol metílico, etílico o isopropílico, éster de alcoholes grasos con ácido acético o ácido láctico, así como dietanol amina de ácido oléico.
- 65 13. TTS según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque comprende además por lo menos un principio activo elegido dentro del grupo que comprende las fenotiacinas y sus análogos, butiro fenona y difenil butil piperidina.
14. Utilización de aripiprazol para la obtención de un sistema terapéutico percutáneo que presenta una capa posterior impermeable al principio activo, un depósito de principio activo y una capa protectora separable, donde del depósito de principio activo es adhesivo por contacto o el TTS presenta por lo menos una capa adhesiva por contacto.