(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 375 105**

(51) Int. CI.:

A61K 31/56	(2006.01)	***A61K 31/575***	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	***A61K 31/58***	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	***A61K 31/585***	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	***A61K 38/55***	(2006.01)
A61K 31/566	(2006.01)		
A61K 31/568	(2006.01)		
A61K 31/5685	(2006.01)		
A61K 31/569	(2006.01)		
A61K 31/57	(2006.01)		
A61K 31/573	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **02749537 .3**

(96) Fecha de presentación: **18.06.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1406633**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

(54) Título: **ADMINISTRACIÓN MEJORADA DE MEDICAMENTOS EN LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS.**

(30) Prioridad:
18.06.2001 US 298381 P
07.09.2001 US 948107

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

(73) Titular/es:
NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.
11960 S.W. 144TH STREET
MIAMI, FL 33186, US

(72) Inventor/es:
HOUZE, David y
NGUYEN, Viet

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Administración mejorada de medicamentos en los sistemas transdérmicos.

La presente invención se refiere a sistemas de administración transdérmica de fármacos. En particular, la presente invención se refiere a sistemas de administración transdérmica de fármacos para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco que incluye un fármaco original y un profármaco. La presente invención se refiere a sistemas de administración transdérmica de fármacos para administrar esteroides, y a métodos para fabricar y utilizar los mismos.

El uso de un sistema de administración transdérmica de fármacos, por ejemplo un adhesivo sensible a la presión que contiene un fármaco, como un medio para administrar cantidades terapéuticamente efectivas del medicamento es bien conocido. Dichos sistemas de administración conocidos incluyen la incorporación de un fármaco en un vehículo tal como una formulación polimérica y/o formulación adhesiva sensible a la presión u otras formas de vehículos. El adhesivo sensible a la presión debe adherirse efectivamente a la piel y permite la migración del fármaco desde el vehículo a través de la piel y al flujo sanguíneo del paciente.

En particular, los esteroides tales como estradiol y noretindrona son especialmente bien conocidos para el uso en sistemas de administración transdérmica de fármacos, en particular, como terapia de reemplazo hormonal. Estos esteroides pueden administrarse en forma singular, tal como el sistema de administración transdérmica de fármaco estradiol vendido bajo la marca comercial Vivellee® y Vivelle-Dot™ fabricado por - Noven Pharmaceuticals, Inc. de Miami, Florida. Véase también la Patente Estadounidense N° 6.221.383. Alternativamente, pueden administrarse juntos dos o más esteroides, tales como el sistema de administración transdérmica de fármacos de acetato de noretindrona/estradiol vendido bajo la marca comercial CombiPatch™ también fabricado por Noven Pharmaceuticals. Véase también la Patente Estadounidense N° 6.221.383. Véase también la Patente Estadounidense N° 5.474.783.

Sistemas de administración transdérmica de fármacos con más de un fármaco son en general más difíciles de formular en vistas de las diferentes interacciones con cada fármaco y el vehículo, excipientes, etc., aún el otro fármaco presente. Además, las agencias gubernamentales que regulan los productos farmacéuticos, tales como la FDA en Estados Unidos, requieren más ensayo de múltiples fármacos, individualmente así como juntos para establecer la eficacia. De ese modo, cuando se administra un fármaco, tal como un esteroide, en general se administra en una forma solamente (por ejemplo, noretindrona o acetato de noretindrona). Véase, por ejemplo, la Patente Estadounidense N° 6.149.935.

El uso de un esteroide como un aditivo para actuar como un inhibidor de cristalización en dispositivos de administración transdérmica de fármacos donde el fármaco es una hormona se describe en el documento WO 99/15156. El documento WO 99/15156 enseña que el esteroide está presente en el dispositivo en una cantidad suficiente para proporcionar efecto fisiológico o farmacéutico significativo. Otras patentes incluyen las Patentes Estadounidenses N°. 5.633.242; 4.906.169; 5.711.962; 6.153.216; 5.898.032; 5.811.117; y 6.024.974.

Un problema en la administración de fármacos, tales como esteroides de sistemas de administración transdérmica de fármacos yace en la velocidad de liberación del fármaco (comúnmente denominada "flujo" o "tasa de permeación") desde el sistema transdérmico. Específicamente, hay muchas aplicaciones en las que sería deseable tener un mayor flujo de fármaco (por ejemplo, esteroide) desde el sistema. También hay muchas aplicaciones en las que sería deseable tener un flujo reducido de fármaco (por ejemplo, esteroide) desde el sistema. En otras palabras, un problema en la administración transdérmica de fármacos yace en controlar la transferencia del fármaco de la composición, a través de la piel y al flujo sanguíneo del sujeto, de ese modo, controlando el nivel de perfil sanguíneo del fármaco.

Un método conocido para controlar selectivamente la tasa de permeación de un fármaco de una composición transdérmica se describe en la Patente Estadounidense N° 5,474,783, asignada al cesionario de la presente invención. En esta patente, se utilizan dos o más polímeros en combinación para ajustar la solubilidad del fármaco en el sistema vehículo. Si bien este método para controlar la tasa de permeación en general funciona bien, no siempre es fácilmente posible controlar la tasa de permeación del fármaco en la manera deseada, tal como para lograr una duración mas larga o más corta de la administración del fármaco e incrementar o retrasar la aparición de un efecto terapéutico.

Otro problema en la administración de fármacos, en particular esteroides, es la tendencia de los fármacos (por ejemplo, esteroides) a cristalizarse en el vehículo del sistema transdérmico. Esto da como resultado que menos esteroide esté disponible para la administración transdérmica. Aunque la adición de agentes solubilizantes, tales como PVP, ayudan a inhibir la cristalización, hay algunas aplicaciones donde es deseable tener un mayor efecto inhibidor de cristales.

La Patente Estadounidense N° 6.368,616 B1 divulga composiciones líquidas de dos fases (acuosa y aceitosa) que

comprenden al menos: (A) un NSAID; (R) un alcohol (definido como agente reductor del punto de fusión, columna 4, línea 60); (C) agua; y opcionalmente (D) un segundo agente reductor del punto de fusión. Las composiciones se describen como que poseen dos fases, con sólidos sustancialmente fundidos a 25°C. Los "segundos agentes reductores del punto de fusión," referidos en la patente '616 se definen como disolventes, potenciadores, adyuvantes o fármacos, tales como anestésicos o NSAIDs.

La Patente Estadounidense N° 4.529.601 divulga la combinación de dos fármacos de base anestésica locales diferentes que se funden juntos a temperatura ambiente. Los puntos de fusión preferibles son debajo de 40°C, más preferiblemente, debajo de 25°C.

La Patente Estadounidense N° 4.906.169 divulga una unidad de dosificación de absorción transdérmica de estrógeno/progestina que comprende una capa de refuerzo, unida a la misma una capa de polímero que comprende uno o más estrógenos, y en contacto íntimo con la capa de polímero, una capa de adhesivo que comprende una o más progestinas. El estrógeno puede ser una combinación de 17-beta-estradiol y un éster de 17-beta-estradiol, que sea biológicamente compatible, que pueda ser absorbido efectivamente transdérmicamente y que sea bioconvertible por componentes de la piel u otras partes del cuerpo.

La Patente Estadounidense N° 5.958.446 está dirigida a una composición dérmica que comprende una mezcla de poliacrilato y un segundo polímero seleccionado de un polisiloxano y un polímero de hidrocarburo y un fármaco para la administración transdérmica, en la que la composición es un adhesivo sensible a la presión y el poliacrilato y el segundo polímero modulan la tasa de permeación del fármaco a través de la dermis. El fármaco puede ser un estrógeno que puede ser 17-beta-estradiol y puede incluir otro fármaco que puede ser un fármaco progestacional que puede ser noretindrona o acetato de noretindrona.

Un objeto de la invención es superar las desventajas de la técnica conocida descrita más arriba. Otro objeto de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica de fármacos que tenga control incrementado sobre la tasa de permeación del fármaco, aparición de efecto y/o duración de administración y/o efecto del fármaco. Aún otro objeto de la invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica de fármacos que tenga un flujo mejorado de esteroide en comparación con un sistema de igual tamaño. Aún otro objeto de la invención es proporcionar una composición que no posea ninguna formación de cristales o que posea formación de cristales en el sistema de administración transdérmica de fármacos.

Al lograr lo anterior y otros objetos, se ha proporcionado en conformidad con un aspecto de la presente invención una composición, preferiblemente una composición dérmica, que da como resultado una mezcla que comprende

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco que incluye un fármaco original que es un esteroide y un profármaco correspondiente que es un derivado de esteroide correspondiente; y

(ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el fármaco original y el profármaco correspondiente están presentes individualmente en una cantidad suficiente para un efecto farmacológico, y en el que:

(a) el fármaco original es un esteroide seleccionado del grupo que consiste en esteroides anabólicos; esteroides androgénicos; glucocorticoides; corticoides minerales; progestinas seleccionadas del grupo que consiste en alilestrenol, anagestona, desogestel, dimetisterona, didrogesterona, etisterona, etinodiol, gestodeno, haloprogesterona, 17-hidroxi-16-metilen-progesterona, 17.alfa-hidroxiprogesterona, linestrenol, medroxiprogesterona, melengestrol, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, norvinisterona, pentagestrona, y trimigestona; y estrógenos seleccionados del grupo que consiste en hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estriol, estrona, y estradiol etinílico; o

(b) el fármaco original es estradiol y el profármaco correspondiente se selecciona del grupo que consiste en enantato de estradiol, propionato de estradiol, hemisuccinato de estradiol (eutocol), undecilato de estradiol, y éteres de estradiol con un grupo en la posición 3 del anillo esteroide.

En una realización preferible, la composición posee una aparición del efecto terapéutico que es más larga o más corta que una composición idéntica que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original o profármaco solos. En otra realización preferible, la composición posee un perfil de nivel en sangre que es diferente de una composición idéntica que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original o profármaco solos. Aún en otra realización preferible, la composición posee una tasa de permeación que es más rápida o más lenta que una composición idéntica que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original o profármaco solo. En aún otra realización preferible, la composición posee una duración del efecto terapéutico que es más larga o más corta que una composición que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original solo. En otra realización preferible, el profármaco es más lipofílico que el fármaco original y el profármaco posee una mayor tasa de permeación a través de la piel. En aún otra realización preferible, el punto de fusión del fármaco original y profármaco combinados es menor que el punto de fusión del fármaco

original o profármaco solos. En conformidad con otra realización preferible, el vehículo comprende un adhesivo sensible a la presión que incluye dos o más polímeros, y en el que la permeación del fármaco se ajusta mediante el cambio del tipo y/o proporciones de los dos o más polímeros.

En conformidad con un aspecto preferible de la invención, se ha proporcionado una composición, preferiblemente una composición dérmica, que da como resultado una mezcla que incluye: una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéuticamente activo que es un esteroide tal como se especifica más arriba y un derivado de esteroide correspondiente que proporciona una fuente de esteroide terapéuticamente activo; y un vehículo para el agente farmacéuticamente activo, en el que el esteroide y derivado de esteroide están presentes en una relación en peso de 10:1 a 1:10 de esteroide: derivado de esteroide. En una realización preferible, el derivado de esteroide; es un éster de esteroide. En otra realización preferible el vehículo es un polímero que incluye un adhesivo sensible a la presión.

En conformidad con otro aspecto de la invención, se ha proporcionado un método para fabricar una composición descrita más arriba que incluye formar una mezcla del fármaco original y profármaco (un esteroide y derivado de esteroide correspondiente) y vehículo. Preferiblemente, el vehículo es un polímero y el método además incluye: formar la mezcla en una matriz polimérica; y secar la matriz polimérica para eliminar los disolventes volátiles para formar la composición.

En conformidad con otro aspecto de la invención, se ha proporcionado una composición que comprende un esteroide según lo especificado más arriba y un derivado de esteroide correspondiente para el uso en un método para potenciar la administración transdérmica de un fármaco esteroide, en el que el esteroide y el derivado de esteroide correspondiente están presentes en una relación peso/peso de 10:1 a 1:10 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente.

Además, se ha proporcionado una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un esteroide según lo especificado más arriba y un derivado de esteroide correspondiente para el uso en un método para tratar un ser humano o un animal, el método que comprende las etapas de: aplicar a la piel de un animal o ser humano, la composición descrita más arriba; y mantener la composición en contacto con la piel durante una longitud de tiempo predeterminada para administrar la cantidad terapéuticamente efectiva del agente farmacéuticamente activo.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de las realizaciones preferibles a continuación.

La FIGURA 1 es un gráfico que ilustra el flujo del fármaco desde una composición que contiene acetato de noretindrona y estradiol, y una composición que contiene noretindrona/acetato de noretindrona y estradiol combinados.

La FIGURA 2 es un gráfico que ilustra el flujo de acetato de noretindrona desde una composición que contiene acetato de noretindrona y estradiol, noretindrona/acetato de noretindrona combinados desde una composición que contiene noretindrona/acetato de noretindrona y estradiol, y noretindrona desde una composición que contiene noretindrona y estradiol.

La FIGURA 3 es un gráfico que ilustra el flujo del fármaco de testosterona/acetato de testosterona desde una composición que contiene testosterona/acetato de testosterona, el flujo de acetato de testosterona desde la misma composición, el flujo de testosterona desde la misma composición y el flujo de testosterona desde un sistema de administración transdérmica de fármacos denominado Testoderm® vendido por Alza, inc.

La FIGURA 4 es un gráfico que ilustra la permeación teórica de fármaco y profármaco desde una única composición transdérmica que contiene un fármaco original y dos profármacos.

La FIGURA 5 muestra la permeación acumulada para noretindrona para diversas combinaciones de fármaco original/profármaco.

La FIGURA 6 muestra la permeación acumulada para acetato de noretindrona para diversas combinaciones de fármaco original/profármaco.

La FIGURA 7 muestra la permeación acumulada combinada para noretindrona y acetato de noretindrona para diversas combinaciones de fármaco original/profármaco.

La Figura 8 muestra la permeación acumulada para ramipril y sus profármacos.

La Figura 9 muestra la permeación acumulada para profármacos de ramipril, con y sin potenciadores.

La presente invención proporciona, inter alia, una composición de administración transdérmica de fármacos para la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco, mediante la administración de un fármaco original y profármaco combinados, en el que el fármaco original es un esteroide según lo definido más arriba, en particular, las composiciones transdérmicas poseen un mayor flujo que las composiciones conocidas.

Según lo utilizado en la presente memoria, administración "transdérmica" quiere decir tanto administración transdérmica (o "percutánea" o "dérmica") y transmucosal, es decir, administración mediante el pasaje de un fármaco a través de la piel o tejido mucosal y al flujo sanguíneo.

Según lo utilizado en la presente memoria, el término, "flujo" (también denominado "tasa de permeación") se define como la absorción del fármaco a través de la piel o mucosa, y se describe mediante la primera ley de difusión de Fick:

J = - D(dCmld x),

donde J es el flujo en g/cm^2/seg. D es el coeficiente de difusión del fármaco a través de la piel o mucosa en cm^2/seg y dCm/dx es el gradiente de concentración del fármaco a través de la piel o mucosa.

Según lo utilizado en la presente memoria, un "fármaco" se define como cualquier sustancia terapéuticamente, profilácticamente y/o farmacológicamente o fisiológicamente beneficiosa, o mezcla de la misma. Que es administrada a un organismo viviente para producir un efecto deseado, usualmente beneficioso. Más específicamente, el fármaco es capaz de producir una respuesta farmacológica, localizada o sistémica, independientemente de si es terapéutica, diagnóstica o profiláctica en su naturaleza, en plantas o animales. El fármaco puede ser farmacológicamente activo o puede requerir otra biotransformación. El término "fármaco" abarca tanto el "fármaco original" como el "profármaco" según lo que se define más abajo. El fármaco debe utilizarse en cantidades suficientes para prevenir, curar, diagnosticar o tratar una enfermedad u otra afección, según sea el caso. En la presente invención, el fármaco es un esteroide, según lo que se define más arriba, y el profármaco es un derivado de esteroide correspondiente.

Según lo utilizado en la presente memoria, un "fármaco original" se define igual que un "fármaco" excepto que no pasa por una biotransformación para convertirlo farmacológicamente más activo.

Según lo utilizado en la presente memoria, un "profármaco" se define como un derivado farmacológicamente menos activo de una molécula de fármaco original que requiere biotransformación, espontánea o enzimática, dentro del organismo para liberar el fármaco original más activo. Los profármacos son variaciones o derivados de profármacos originales que poseen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se vuelven los fármacos originales que son farmacéuticamente activos in vivo, cuando pasan por solvolisis en condiciones fisiológicas o pasan por degradación enzimática. Los profármacos pueden denominarse simples, dobles, triples, etc., dependiendo del número de etapas de biotransformación requeridas para liberar el fármaco original activo dentro del organismo, e indicando el número de funcionalidades presentes en una forma de tipo precursora. Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen derivados ácidos bien conocidos para los profesionales de la técnica, tales como, por ejemplo. GEM preparado mediante la reacción de los ácidos originales con un alcohol, apropiado, o amidas preparadas mediante la reacción del compuesto de ácido original con una amina, o grupos básicos reaccionados para formar un derivado base acilado. Véase, Bundgard, Design of Prodrugs, páginas. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985; Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. páginas 352-401, Academic Press, San Diego. Calif., 1992; y Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, 5° edición. Vol. 1, páginas 172-178, 949-982 (1995).

Según lo utilizado en la presente memoria, "cantidad farmacológicamente equivalente" se define como una cantidad del fármaco original o profármaco que posee un efecto terapéutico equivalente como una cantidad combinada seleccionada del fármaco original y profármaco.

Según lo utilizado en la presente memoria "nivel de perfil en sangre" se define como la concentración en el nivel sanguíneo del fármaco original o profármaco durante un período de tiempo seleccionado, usualmente desde el comienzo de la administración.

Según lo utilizado en la presente memoria, un esteroide se define como una familia de compuesto de lípidos que incluye los esteroles, ácidos biliares, glicósidos cardíacos, saponinas, esteroides corticoides y hormonas. La estructura básica del esteroide es una estructura fusionada de 4 anillos bien conocida.

En conformidad con un aspecto de la invención, el inventor ha descubierto que la tasa de permeación del nivel de perfil en sangre de un sujeto al que se le administra un fármaco por vía transdérmica puede controlarse más fácilmente mediante el uso de un profármaco en combinación con el fármaco original. Al administrar un combinación de fármaco original y profármaco, el nivel de perfil en sangre puede ser afectado por dos aspectos significativos: (1)

solubilidad general del fármaco original/profármaco en el vehículo; y (2) selección del profármaco para afectar su traslado a través de la piel y metabolismo en el fármaco original en el cuerpo del sujeto.

Al controlar la solubilidad general del fármaco original/profármaco dentro del vehículo, la concentración de saturación general del fármaco original/profármaco y por consiguiente la velocidad de liberación del fármaco desde el vehículo será incrementada y/o disminuida. La solubilidad general del fármaco original/profármaco en el vehículo puede controlarse mediante el ajuste de la concentración del fármaco original y profármaco uno respecto de otro. Este método se basa en las diferentes solubilidades que el fármaco original y profármaco tendrán en la composición, debido a la diferente polaridad del fármaco original y profármaco y otros factores tales como unión al hidrógeno. Los cambios en los sustituyentes en la molécula pueden afectar significativamente la solubilidad. También, puede utilizarse el uso de co-disolventes y otros agentes solubilizantes para ajustar las solubilidades del fármaco original y profármaco en la composición.

Otro método relacionado para controlar la solubilidad general de la concentración de fármaco original/profármaco es utilizar una selección basada en la solubilidad de los polímeros que conforman el vehículo. Una selección basada en la solubilidad de los polímeros para optimizar la tasa de permeación de un fármaco original o profármaco sin su profármaco o fármaco original se describe en la patente ‘783 descrita más arriba. Los mismos principios con respecto a la solubilidad de un fármaco en una mezcla polimérica también se aplicarán a un vehículo con una combinación de fármaco original/profármaco.

El término "mezcla" se utiliza en la presente memoria para significar que no existe ninguna, o sustancialmente ninguna reacción química o reticulación (distinta de la simple unión de H) entre los polímeros en el vehículo adhesivo polimérico.

Los polímeros que comprenden el vehículo adhesivo de múltiples polímeros son inertes al fármaco, y son preferiblemente inmiscibles uno con otro. La formación de una mezcla de múltiples polímeros da como resultado un vehículo adhesivo que posee un característico "parámetro de solubilidad neto," cuya selección permite favorablemente una modulación selectiva de la velocidad de administración del fármaco mediante el ajuste de la solubilidad del fármaco en el vehículo adhesivo de múltiples polímeros.

El parámetro de solubilidad, también denominado en la presente memoria como "SP", se ha definido como la suma de todas las fuerzas intermoleculares atractivas, que están empíricamente relacionadas con el grado de solubilidad mutua de muchas especies químicas. Un debate general de parámetros de solubilidad se encuentra en un artículo de Vaughan, "Using Solublity Parametres in Cosmetics Formulation," J. Soc. Cosmet. Chem., Volumen 36, páginas 319-333 (1985). Se han desarrollado muchos métodos para la determinación de parámetros de solubilidad, que varían de cálculos teóricos a correlaciones totalmente empíricas. El método más conveniente es el método de Hildebrand, que computa el parámetro de solubilidad a partir de los datos de peso molecular, punto de ebullición y densidad, que están comúnmente disponibles para muchos materiales y que producen valores que usualmente están dentro del intervalo de otros métodos de cálculo:

$SP= (\Delta Ev/V)^{½}$,

donde V =peso molecular/densidad y ΔEv= energía de evaporación.

Alternativamente escrito, $SP=(\Delta Hv/V-RT/V)^{½}$

donde ΔHv =calor de evaporación, R= constante de gas, y T es la temperatura absoluta, °K. Para materiales, tales como polímeros de alto peso molecular, que tienen presiones de vapor demasiado bajas para detectar, y de ese modo para el que ΔHv no está disponible, se han desarrollado varios métodos que utilizan la suma de las contribuciones atómicas y de grupo a ΔHv.

$\Delta Hv= \sum i\Delta hi$,

donde Δhi es la contribución del átomo o grupo i° al calor molar de evaporación. Un método conveniente ha sido propuesto por R. F. Fedors, Polymer Engineering and Science, Volumen 14, página 147 (1974). In En este método ΔEv y V se obtienen simplemente suponiendo que

$\Delta Ev = \sum i\Delta ei$ y $V = \sum ivi$; donde ΔEi y vi son las contribuciones atómicas y de grupo del aditivo para la energía de evaporación y volumen molar, respectivamente.

Aún otro método de cálculo del parámetro de solubilidad de un material es descrito por Small, J. Applied Chem. Volumen 3, página 71 (1953).

Los parámetros de solubilidad de algunos polímeros adhesivos ejemplares se exponen en la patente '783.

La tasa de permeación transdérmica de la combinación de fármaco original/profármaco se controla mediante la variación de los componentes poliméricos del vehículo adhesivo polimérico para alterar la diferencia en el parámetro de solubilidad del vehículo adhesivo de múltiples polímeros respecto de aquel de la combinación de fármaco original/profármaco.

La tasa de permeación transdérmica también puede controlarse mediante la variación de las proporciones relativas de los polímeros que comprenden el vehículo adhesivo polimérico.

El vehículo adhesivo polimérico preferiblemente se formula de manera que sea un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y posea otras características deseables para adhesivos utilizados en la técnica de administración transdérmica de fármacos; dichas características incluyen buena adherencia a la piel, capacidad de ser retirado o de otra manera eliminado sin trauma sustancial a la piel, retención de adhesión sin envejecimiento, etc. En general, el vehículo adhesivo de múltiples polímeros debe tener una temperatura de transición vítrea (Tg), medida mediante la utilización de un calorímetro de barrido diferencial, de entre aproximadamente -70° C. y 0° C.

La selección de la composición polimérica particular está gobernada en gran parte por el fármaco original/profármaco que debe ser incorporado en el dispositivo, así como la velocidad deseada de administración del fármaco original/profármaco. Aquellos expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la velocidad de administración de fármacos a partir del vehículo adhesivo transdérmico polimérico para seleccionar las combinaciones apropiadas de polímeros y fármaco para una aplicación particular. Pueden utilizarse diversas técnicas para determinar la velocidad de administración del fármaco desde el polímero. En forma ilustrativa, la velocidad de administración puede determinarse mediante la medición de la transferencia del fármaco desde una cámara a otra a través de la piel de cadáver en el tiempo, y mediante el cálculo, a partir de los datos obtenidos, de la velocidad de administración de fármaco o flujo. Los polímeros específicos, tales como polímeros a base de acrílico y a base de silicona preferibles se describen más abajo.

El otro método para controlar el perfil de plasma en sangre del sujeto está en la selección del profármaco, tal como en base a su peso molecular o polaridad. Al incrementar el peso molecular del profármaco, el tiempo hasta la aparición de la permeación de cantidades efectivas del profármaco aumentará respecto del fármaco original. Un ejemplo de este efecto está en el uso de noretindrona y acetato de noretindrona. La tasa de permeación de noretindrona rápidamente alcanza el máximo después de la aplicación, mientras que el acetato de noretindrona que posee un mayor peso molecular alcanza un máximo después de que la tasa de permeación de noretindrona de comienza a disminuir. Véase, por ejemplo, la Figura 2. Aunque la noretindrona y un profármaco de la misma no están comprendidos por el esteroide y profármaco del mismo, respectivamente, según lo especificado más arriba, las referencias a las mismas se mantienen para fines ilustrativos.

En una forma relacionada, a medida que el peso molecular del profármaco aumenta, la tasa de permeación del profármaco será menor que el fármaco original. En consecuencia, puede utilizarse el incremento de las concentraciones de profármacos de mayor peso molecular para equilibrar la disminución de las velocidades de permeación de los fármacos originales donde se desea la administración continua del fármaco en el tiempo.

Por supuesto, debe entenderse que hay un cierto grado de interrelación entre los dos conceptos amplios descritos más arriba. Por ejemplo, el peso molecular afectará tanto la cantidad de profármaco que puede solubilizarse en el vehículo así como su traslado a través de la piel.

Otro método de combinación de fármaco original/profármaco para controlar el nivel de perfil en sangre es mediante la selección de un profármaco en base a su polaridad diferente. Tal como se explica en la solicitud copendiente N° de serie 10/014.785, se cree que el profármaco más lipofílico facilita el ingreso del profármaco en la capa córnea de la piel intacta de un sujeto donde es finalmente hidrolizada generando el fármaco original más polar y farmacológicamente activo. La hidrólisis del grupo funcional bloqueado en el profármaco a los grupos funcionales en el fármaco original, a su vez, acelera la difusión del fármaco a través de la piel y en la sangre del sujeto. Es decir, el profármaco más lipofílico inicialmente es llevado a la capa córnea lipofílica a una velocidad más rápida que el correspondiente fármaco original. Durante el traslado a través de la piel, el profármaco al menos es parcialmente hidrolizado generando de nuevo el fármaco original. Como se produce la hidrólisis, el fármaco original más polar es expulsado desde la piel lipofílica en el torrente sanguíneo relativamente polar. De ese modo, mediante la selección del profármaco en base a su polaridad, la tasa de permeación a través de la piel puede aumentarse en forma controlable respecto del fármaco original correspondiente. De ese modo, al utilizar un profármaco además del fármaco original, la composición proporcionará una tasa de permeación y aparición más rápidas.

También, la aparición y duración también pueden controlarse mediante el uso de profármacos, debido al hecho de que el metabolismo sistémico del fármaco original puede reducirse mediante el uso de profármacos. Véase en general, Bundgaard. Es decir, la selección del profármaco apropiado permite una duración aún mayor de la terapia efectiva cuando se tienen en cuenta las velocidades de conversión in vivo respecto de la entidad farmacológica original activa. La dosis inicial puede introducirse como la entidad farmacológica original activa mientras se produce la administración concomitante de un profármaco de larga acción. El profármaco de larga acción será metabolizado,

por ejemplo, en el transcurso de los días a semanas para mantener los niveles terapéuticos del fármaco original activo. Los ejemplos de ésteres de larga duración comercialmente disponibles son decanoato de haloperidol (Haldol®) y enantato de testosterona (Delatestryl®). La administración parenteral de estas moléculas da como resultado niveles terapéuticos de fármaco original que son sostenidos durante 2-4 semanas. Un efecto de larga acción similar se esperaría en la administración transdérmica de fármacos.

El inventor también ha descubierto que la combinación inventiva de un fármaco original y profármaco puede afectar el punto de fusión y en consecuencia la cristalización de la combinación de fármaco original/profármaco en el vehículo. La cantidad de carga de fármaco posible, sin cristalización, en plataformas transdérmicas está determinada por muchos factores. Entre estos están la funcionalidad del fármaco (ácido, básico), polaridad del fármaco o falta de polaridad, disolventes, polímeros matriz y otras selecciones de excipientes. Típicamente, los disolventes, polímeros y excipientes se utilizan en una plétora de combinaciones para optimizar la administración transdérmica de fármacos para un fármaco dado.

El punto de fusión de un fármaco puro es constante en STP y debe ser consistente lote a lote para ser farmacéuticamente aceptable como materia prima. El inventor ha descubierto una manera farmacéuticamente aceptable para reducir la pureza (de ese modo el punto de fusión) de un fármaco dado aún manteniendo al mismo tiempo un efecto farmacológicamente equivalente, mediante la utilización de la combinación de fármaco original/profármaco. Los dos compuestos interactúan para producir una mezcla que exhibe un punto de fusión inicial inferior que cualquier compuesto individual. Esta combinación de fármaco original/profármaco de punto de fusión inferior da como resultado aumento sustancial de la tasa de permeación cuando se incorpora adecuadamente en las plataformas transdérmicas, Esta potenciación se debe básicamente al incremento en la posible carga de fármaco no cristalizado con estas mezclas. Las observaciones muestran (a) flujo incrementado de fármaco con el flujo de las mezclas de fármaco original/profármaco sobre cada uno individualmente (Fig. 7) y (b) la permeación del fármaco original incrementada se logra mediante el incremento de la carga del profármaco (Figs. 5 y 6).

El uso de un profármaco para la potenciación de la permeación del fármaco es preferible a incorporar potenciadores de moléculas pequeñas tales como etanol, alcoholes polihídricos o terpenos debido a que dichos profármacos también contribuyen a lograr la administración de una dosis terapéuticamente efectiva. Además, el uso de profármacos en vez de potenciadores de moléculas pequeñas puede reducir o eliminar la irritación, estabilidad y temas de procesamiento asociados a dichos potenciadores al fabricar un sistema transdérmico.

La depresión del punto de fusión para varias combinaciones de noretindrona y acetato de noretindrona y estradiol y un profármaco de estradiol se muestran en las Tablas I y II. Las cantidades indicadas de fármaco original y profármaco se mezclaron mediante el tamizado de polvos cristalinos de los fármacos a través de un tamiz de 250 micrones. Una muestra de cada mezcla se colocó en un tubo capilar y se llevaron a cabo las mediciones del punto de fusión en conformidad con las Normas de Referencia USP mediante la utilización de un equipo de punto de fusión Haake. Todas las relaciones demuestran puntos de fusión reducidos en comparación con las muestras de los compuestos individuales aunque se observa reducción óptima de intervalos de puntos de fusión cuando la cantidad de profármaco excede el fármaco original. Aunque la noretindrona y un profármaco de la misma no están comprendidos por el esteroide y profármaco del mismo, respectivamente, según lo que se especifica más arriba, se mantienen las referencias a los mismos para fines ilustrativos.

Tabla I: Intervalos de Puntos de Fusión

Noretindrona	Acetato de Noretindrona	Punto de Fusión Inicial °C	Punto de Fusión Final °C
40 mg	40 mg	146	183
20 mg	40 mg	147	174
20 mg	60 mg	146	171
20 mg	80 mg	146	155
10 mg	90 mg	147	154

(continuación)

Noretindrona	Acetato de Noretindrona	Punto de Fusión Inicial °C	Punto de Fusión Final °C
40 mg	20 mg	147	191
80 mg	20 mg	148	197
90 mg	10 mg	152	202
50 mg	0 mg	206	209
0 mg	50 mg	163	166

Se llevó a cabo un ensayo similar con estradiol y alguno de su profármaco correspondiente en una relación 1:1. Los resultados, que se muestran en la Tabla II, también demuestran un intervalo de punto de fusión reducido. Utilizar un punto de fusión bajo el profármaco de estradiol parece ser mejor en la reducción del punto de fusión del estradiol.

Tabla II

Compuesto	Intervalo de Punto de Fusión °C
Estradiol	177
17-Enantato de estradiol	94-95
17-Acetato de estradiol	220-222
Estradiol: 17-enantato de estradiol	88-129
Estradiol: 17-acetato de estradiol	162-200

Parece que una reducción del punto de fusión se logra al combinar un fármaco original y un profármaco, y este fenómeno posiblemente se debe a la inhibición de cristales en dichas plataformas de combinación transdérmicas. El examen de las interacciones del punto de fusión de dos o más entidades farmacológicas combinadas proporciona un método mejorado para predecir y lograr la inhibición de cristales del fármaco. Las interacciones de puntos de fusión también son una metodología más simple que las observaciones de cristalización del parámetro de solubilidad ya que los factores que determinan el parámetro de solubilidad son mucho más numerosos y a menudo algo más difíciles de definir. Por consiguiente, las mediciones de reducción del punto de fusión proporcionarán otra herramienta por la que las combinaciones deseables de fármaco pueden determinarse, y posteriormente ensayarse para el desempeño de permeación en piel en plataformas de matriz apropiadas.

Los profármacos que serían mucho mas útiles son aquellos que más reducen el punto de fusión de la combinación de fármaco original/profármaco. Las combinaciones de fármaco original/profármaco que exhibieron puntos de fusión más altos (que el punto de fusión más bajo individualmente) serían particularmente útiles en el control de las velocidades de permeación que de otra manera serían demasiado altas o rápidas, o exhibieron depleción del fármaco previo a la finalización del período de tiempo deseado.

Esto se vuelve particularmente importante en la formulación de la próxima generación de sistemas de administración transdérmica de fármacos (particularmente para la terapia de reemplazo hormonal) que se requerirá que administren una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco en el transcurso de hasta una semana o más. Para lograr una administración extendida, típicamente se requieren creciente concentración de fármaco pero a su vez aumentan los problemas de cristalización. La determinación del punto de fusión de las combinaciones de fármaco original/profármaco proporcionará un método y un medio para optimizar y controlar las velocidades de permeación.

Los resultados de los efectos del punto de fusión en la combinación farmacológica cristalina (es decir, fármaco original y profármaco) sugieren que las realizaciones preferibles de la presente invención utilizarán profármacos con

puntos de fusión más bajos que el fármaco original.

Las combinaciones farmacológicas de la presente invención incluyen esteroides y sus profármacos correspondientes, según lo que se define más arriba. Se ha descubierto que el enantato de estradiol y propionato de estradiol son preferibles en combinación con estradiol versus acetato de estradiol. Con testosterona, es preferible el enantato de testosterona sobre el propionato de testosterona. Para la invención general, la relación en peso del fármaco original: profármaco es preferiblemente 10:1 a 1:10. Una relación más preferible es 6:1 a 1:6 y más preferible 1:3 a 3:1.

En la invención, el fármaco original es un esteroide y el profármaco es un derivado de esteroide correspondiente, según lo que se define más arriba. Son útiles para este aspecto de la invención los esteroides que poseen un grupo hidroxi libre en una posición en el anillo esteroide, tal como la posición 17, la posición 3, o en la posición 11 en el anillo fusionado. Particularmente preferibles son las hormonas tales como estrógenos, progestinas, y andrógenos. El correspondiente profármaco esteroide (en esta realización denominado derivado de esteroide) está definido como una estructura correspondiente al esteroide donde el hidroxi libre en la posición 3, 11 o 17 se hizo reaccionar con un resto reactivo de alcohol. Particularmente preferibles son los derivados de esteroide que reaccionaron en la posición 17. Sin importar si el esteroide o derivado de esteroide correspondiente se incorpora en la composición vehículo como el fármaco dominante, cada uno proporciona una fuente de esteroide en el torrente sanguíneo para lograr el efecto fisiológico esperado que, en el caso del derivado de esteroide correspondiente, se produce a través de la conversión metabólica del derivado.

Un éster de esteroide es la estructura correspondiente al esteroide donde el grupo hidroxi libre en el anillo ha sido esterificado. Los ejemplos de un esteroide y su éster correspondiente incluyen estradiol y benzoato de estradiol, 17-beta cipionato de estradiol, 17 propionato de estradiol, hemisuccinato de estradiol (eutocol), enantato de estradiol, undecilato de estradiol, acetato de estradiol, y propionato de estradiol, etc. Otro ejemplo es la testosterona y su éter correspondiente de testosterona tal como 17 beta-cipionato, enantato de testosterona, nicotinato de testosterona, fenilacetato de testosterona, propionato de testosterona, etc. También están incluidos los no ésteres que poseen grupos en la posición 17 tales como 17-cloral hemiacetal de testosterona, o éteres que poseen grupos en la posición 3 tales como 3-metil éter de estradiol.

Otros esteroides que pueden utilizarse incluyen progestinas tales como alilestrenol, anagestona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etisterona, etinodiol, gestodeno, haloprogesterona. 17-hidroxi-16-metileno-progesterona, 17.alfa.-hidroxiprogesterona, linestrenol, medroxiprogesterona, melengestrol, noretindrona, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, norvinisterona, pentagestrona, y trimigestona.

Los esteroides anabólicos pueden incluir androisoxazol, androstenediol, bolandiol, bolasterona, clastebol, etilestrenol. formildienolona, 4-hidroxi-19-nortestosterona, metandriol, metenolona, metiltrienolona, nandrolona, norboletona, oximesterona, estenbolona y trenbolona. Los esteroides androgénicos pueden incluir boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mestenolona, metandrostenolona, 1'1-metiltestosterona, 17alfa- metiltestosterona 3-ciclopentil enol éter, noretandrolona, normentadrona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, estanlolona, estanozolol, testosterona, 17-cloral hemiacetal testosterona y tiomesterona.

Los estrógenos pueden incluir hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estradiol, benzoato de estradiol, 17.beta-cipionato de estradiol, estriol, esterona, estradiol etinílico y sus mezclas.

Otros esteroides pueden incluir glucocorticoides tales como 21-acetoxiprefnenolona, Aalclometasona, Algestona, Amicinonida, Beclometasona, Betametasona, Budesonide, Cloroprednisona, Clobetasol, Blovetasona, Clocortolona, Cloprednol, Corticosterona, Cortisona, Cortivazol, Deflazacort, Desonide, Desoxunetasona, Dexantetasona, Diflorasona, Difiucurtolona, Difluprednato, Enoxolona, Fluazacort, Flucloronida, Flumetasona, Flunisolida, Fluocinolona Acetonida, Fluocinonida, Fluocortin Butil, Fluocortolona, Fluorometolona, Fluperolona, Fluprednideno, Fluprednisolona, Flurandrenolida, Formocortal, Halcinonida, Halometasona, Halopredona, Hidrocortarnato, Hidrocortisona, Mazipredona, Medrisone, Meprednisona, Metiolprednisolona, Furoato de Mometasona, Parametasona, Prednicarbato, Prednisolona, Prednisona, Prednival, Prednilideno, Tixocortal, y Triamcinolona.

También están incluidos los corticoides minerales tales como Aldosterona, Desoxicorticosterona y Fludrocortisona.

En los dispositivos típicos conocidos el derivado de esteroide correspondiente se administra en vistas de los problemas de cristalización que se producen con el uso del esteroide no derivado. Los presentes inventores han descubierto que cuando se administra esteroide junto con su derivado de esteroide correspondiente, se observa un sinergismo en el flujo así como una reducción en la cristalización. Es decir, el flujo de la combinación de esteroide y derivado de esteroide es mayor que el flujo de una cantidad igual de esteroide o derivado de esteroide solo. Por ejemplo, en un sistema que contiene estradiol y acetato de noretindrona, la adición de noretindrona y una reducción en la cantidad de acetato de noretindrona tal que la cantidad combinada iguala la cantidad original de acetato de noretindrona da como resultado administración incrementada de noretindrona/acetato de noretindrona.

Otras ventaja inesperada de la presente invención es que la cantidad total de esteroide/derivado de esteroide correspondiente administrado desde el sistema es significativamente mayor que la cantidad de fármaco de una composición que contiene el esteroide o derivado de esteroide correspondiente solo. Por ejemplo, los solicitantes han descubierto que para las composiciones que contienen tanto acetato de noretindrona como noretindrona, la cantidad total de esteroide administrado desde el sistema fue 65% mayor que un sistema que contenía una cantidad comparable de acetato de noretindrona solo.

Para lograr este efecto sinergístico, la relación en peso de esteroide/derivado de esteroide correspondiente es importante. La relación preferiblemente está en el intervalo de 10:1 a 1:10 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente. Una relación más preferible está en el intervalo de 6:1 a 1:6 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente. Las relaciones que proporcionan el mayor sinergismo dependen de los agentes farmacéuticamente activos en el sistema. Por ejemplo, para la administración del esteroide correspondiente y derivado de esteroide solo, una mayor cantidad de esteroide respecto del derivado de esteroide correspondiente produce la mayor sinergia. En esta realización, una relación preferible es 1:1 a 3:1, más preferiblemente 3:2 a 5:2, aún más preferiblemente aproximadamente 2:1. Sin embargo, cuando un esteroide adicional está presente (tal como estradiol) la relación opuesta da la mayor sinergia. En esta realización, una realización preferible es 1:1 a 1:3, más preferiblemente 2:3 a 2:5, aún más preferiblemente 1:2 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente. Cualquier relación que proporciona un flujo sinergístico está dentro del ámbito de la presente invención.

Además, también se ha descubierto que las combinaciones de derivados de esteroide también dan como resultado la inhibición de la cristalización de las especies farmacológicas de las composiciones vehículo transdérmicas, donde ciertos derivados nuevamente funcionan mejor que otros. Según lo que se muestra en la Tabla III, la adición de metil éter de estradiol al acetato de estradiol en una composición vehículo transdérmica mejora significativamente la inhibición de cristales, mientras que la combinación de acetato de estradiol y propionato de estradiol no muestra ninguna mejora, en las concentraciones ensayadas. Se observaron los ejemplos a través de un microscopio en cuanto a la formación de cristal después de dos semanas mantenidos a 25°C y una humedad relativa de 65% a 70%, utilizando un campo de visión de 38,5 mm^2.

TABLA III

% DE COMPONENTE	**EJEMPLO A**	**EJEMPLO B**	**EJEMPLO C**	**EJEMPLO D**	**EJEMPLO E**
Acetato de estradiol	3		-	3	3
Propionato de estradiol		3		3	
Metil éter de estradiol	-		3		3
Adhesivo acrílico (GMS 788)	5	5	5	5	5
Alcohol oleílico	6	6	6	6	6
Dipropilenglicol	9	9	9	9	9
Adhesivo de silicona (BIO-PSA 7-4603)	75	75	75	72	72
Polivinilpirrolidona (KOLLIDON.30)	2	2	2	2	2
Formación de cristal	≥100	Cristales ramificados largos en todas partes	Ninguna	Cristales ramificados en todas partes	≤2

La determinación de qué derivados de esteroides funcionan mejor que otros en combinación con esteroides u otros derivados de esteroides puede determinarse a través de experimentación de rutina mediante la utilización de la presente especificación como guía.

La siguiente descripción se describe con respecto a los fármacos originales/profármacos en general, pero se aplica igualmente a la realización preferible de esteroide/derivados de esteroides descrita más arriba.

La cantidad combinada de fármaco original/profármaco presente en la composición puede variar ampliamente y depende de muchos factores tales como el vehículo, la longitud de administración, efecto terapéutico deseado, etc. La cantidad mínima de fármaco original/profármaco en el sistema se selecciona en base a la cantidad de fármaco original/profármaco que pasa a través de la piel en el intervalo de tiempo para el que la composición debe proporcionar terapia. Normalmente, la cantidad de fármaco original/profármaco en la composición puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso, y preferiblemente, para las dosis inferiores de esteroide /derivado de esteroide correspondiente permitidas por esta invención, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 20%. Otros intervalos posibles pueden incluir 0,1% a 10%, o 0,1% a 6% en peso.

El fármaco está presente en un vehículo. El “vehículo” o “portador” según lo utilizado en la presente memoria se refiere a materiales vehículo apropiados para la administración farmacológica transdérmica, e incluyen cualquiera de dichos materiales conocidos en la técnica, por ejemplo, cualquier líquido, gel, diluyente líquido, solubilizante, polímero o similares, que es no tóxico y que no interactúa significativamente con otros componentes de la composición o la piel en una manera perjudicial. El vehículo está presente en una cantidad suficiente para lograr su función de transportar el fármaco original/profármaco. Preferiblemente, el vehículo está presente en una cantidad que varía de 2 a 99 % en peso, más preferiblemente 30 a 90 % en peso, aún más preferiblemente 40 a 80% en peso. El vehículo está preferiblemente sustancialmente libre de agua y más preferiblemente no contiene agua.

Los vehículos particularmente preferibles son composiciones flexibles, finitas. La frase “sistema flexible, finito” quiere significar una forma sólida capaz de amoldarse a la superficie con la que entra en contacto, y que es capaz de mantener el contacto en dicha forma sólida para facilitar la aplicación tópica sin respuesta fisiológica adversa, y sin ser apreciablemente descompuesta por el contacto acuoso durante la administración a un paciente. Los sistemas flexibles, finitos particularmente preferibles son vehículos poliméricos tales como tipo matriz adhesiva sensible a la presión en la que el fármaco original/profármaco es dispersado directamente en los vehículos de tipo reserva o adhesivo sensible a la presión.

Los ejemplos ilustrativos de adhesivos apropiados como sistemas de administración flexibles, finitos de tipo matriz incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses N° 5.474.783, y 5.656.386 ambas asignadas a Noven Pharmaceuticals, inc, Miami, Fla. (incorporadas a la presente memoria por referencia en su totalidad). Otros sistemas flexibles, finitos conocidos en la técnica incluyen películas, emplastos, apósitos, y vendas, así como sistemas de administración de múltiples capas en los que el fármaco original/profármaco está solubilizado o contenido en una o más capas separadas y sistemas de administración de tipo reserva en los que el fármaco original/profármaco está solubilizado o contenido en una reserva o depósito separado del adhesivo que se une directamente a la piel o mucosa.

Según lo observado más arriba, los vehículos particularmente preferibles son vehículos flexibles, finitos adhesivos sensibles a la presión. Estos pueden incluir cualquier material viscoelástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de los sustratos con la aplicación de presión muy leve y permanece permanentemente pegajoso. Un polímero es un adhesivo sensible a la presión dentro del significado del término según lo utilizado en la presente memoria si posee las propiedades de un adhesivo sensible a la presión per se o funciona como un adhesivo sensible a la presión mediante la mezcla con fijadores, plastificantes u otros aditivos. El término adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de diferentes polímeros y mezclas de polímeros, tales como poliisobutilenos (PIB), de diferentes pesos moleculares, en los que cada mezcla resultante es sensible a la presión. Otros adhesivos sensibles a la presión basados en goma útiles incluyen polímeros de hidrocarburo tales como poliisopreno natural y sintético, polibutileno y poliisobutileno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloqueo de estireno-isopreno-estireno, polímeros de hidrocarburos tales como goma de butilo, polímeros que contienen halógeno tales como nitrilo poliacrílico, politetrafluoroetileno, polivinilcloruro, cloruro de polivinilideno, y policlorodieno, y otros copolímeros de los mismos.

Otros adhesivos sensibles a la presión útiles ("PSA") pueden incluir adhesivos sensibles a la presión a base de acrílico y adhesivos sensibles a la presión a base de silicona según lo que se describe en las Patentes Estadounidenses N° 5.474.783, y 5.656.386. Los polímeros a base de acrílico comercialmente disponibles apropiados pueden incluir adhesivos que están comercialmente disponibles e incluyen los adhesivos de poliacrilato vendidos bajo las marcas comerciales Duro-Tak por National Starch y Chemical Corporation, Bridgewater, N.J., tales como Duro-Tak 87-2194, Duro-Tak 87-2196, Duro-Tak 87-1197. 87-4194, 87-2510, 87-2097 y 87-2852. Otros adhesivos a base de acrílico apropiados son aquellos vendidos bajo las marcas comerciales Gelva-Multipolyrner Solution (GMS) (Monsanto; St. Louis, Mo.), tales como GMS 737, 788, 1151, 3087 y 7882.

Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona apropiados pueden incluir aquellos descritos en Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2° edición., páginas 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold. Nueva York (1989), incorporado por referencia en su totalidad. Otros adhesivos sensibles a la presión a base de silicona útiles se describen en las siguientes Patentes Estadounidenses: Patentes Estadounidenses N° 4.591.622; 4.584.355; 4.585.836; y 4.655.767. Los adhesivos sensibles a la presión a base de silicona apropiados son comercialmente disponibles e incluyen los adhesivos de silicona vendidos bajo las marcas comerciales BIO-PSA 7-4503, BIO-PSA 7-4603, BIO-PSA 7-4301, 7-4202, 7-4102. 7-4106, y BIO-PSA 7-4303 por Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Mich.

La cantidad del vehículo polimérico puede variar de 2 a 99 % en peso, preferiblemente, 30 a 90 % en peso, aún más preferiblemente 40 a 80 % en peso.

Los adhesivos sensibles a la presión pueden mezclarse para modular la solubilidad del fármaco en el sistema vehículo tal como se describe en la patente '783. En una realización particularmente preferible de la invención, el sistema adhesivo de múltiples polímeros comprende una mezcla adhesiva sensible a la presión de un polímero a base de acrílico, un polímero a base de silicona, y un PVP soluble (descrito más abajo). El polímero a base de acrílico y polímero a base de silicona están preferiblemente en una relación en peso, respectivamente, de aproximadamente 2:98 a aproximadamente 96;4, más preferiblemente de aproximadamente 2:98 a aproximadamente 90:10, y aún más preferiblemente aproximadamente 2:98 a aproximadamente 86:14 La cantidad de polímero a base de acrílico (también denominado ampliamente un poliacrilato) y polímero a base de silicona (también denominado ampliamente un polisiloxano) se ajusta para modificar la concentración de saturación del fármaco original/profármaco en el sistema adhesivo de múltiples polímeros ternario para afectar la velocidad de administración del fármaco original/profármaco desde el sistema y a través de la piel. Otros intervalos útiles incluyen aproximadamente 5-85% en peso del polímero a base de acrilato, 10-90 % en peso de poliisobutileno 5-95 % en peso de polímero a base de silicona.

El sistema de administración transdérmica de fármacos también puede contener agentes conocidos para acelerar la administración del fármaco original/profármaco a través de la piel. Estos agentes se han denominado potenciadores de penetración en piel, aceleradores, adyuvantes, y promotores de sorción, y son conjuntamente denominados en la presente memoria "potenciadores" y se describen en la Patente Estadounidense N° 6.221.383. Los mismos pueden incluir alcoholes polihidricos tales como dipropilenglicol, propilenglicol, y polietilenglicol que potencian la solubilidad del fármaco original/profármaco; aceites tales como aceite de oliva, escualeno, y lanolina; éteres grasos tales como cetil éter y oleil eter; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo que potencia la difusibilidad del fármaco original/profármaco; urea y derivados de urea tales como alantoína que afecta la capacidad de la queratina de retener humedad; disolventes polares tales como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetillaurilamida, dodecilpirrolidona, isosorbitol, dimetilacetonida, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, y dimetilformamida que afectan la permeabilidad de la queratina; ácido salicílico que suaviza la queratina; aminoácidos que son ayudantes de penetración; nicotinato de bencilo que es un abridor de folículos capilares; y tensioacticos alifáticos de peso molecular superior tales como sales de sulfato de laurilo que cambian el estado superficial de la piel y fármacos administrados. Otros agentes incluyen ácidos oleicos y linoleicos, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de propilo, y palmitato de isopropilo. Particularmente preferibles son las combinaciones de alcoholes polihídricos tales como glicerina, dipropilenglicol, butilenglicol, propilenglicol y uno o más de alcohol oleílico y ácido oleico.

En algunas realizaciones, la invención también puede incluir un agente plastificante o fijador que se incorpora a la formulación para mejorar las características adhesivas de la composición adhesiva sensible a la presión. Dichos agentes plastificantes o fijadores incluyen: (1) hidrocarburos alifáticos: (2) hidrocarburos alifáticos y aromáticos mixtos; (3) hidrocarburos aromáticos; (4) hidrocarburos aromáticos sustituidos; (5) ésteres hidrogenados; (6) politerpenos; y (7) colofonias de madera hidrogenadas.

El agente fijador empleado es preferiblemente compatible con la mezcla de polímeros. En realizaciones preferibles, el agente fijador es fluido de silicona (por ejemplo, 360 Medical Fluid, disponible en Dow Corning Corporation, Midland, Mich.) o aceite mineral. El fluido de silicona es útil para las mezclas que comprenden polisiloxano como componente principal. En otras realizaciones, donde una goma sintética, por ejemplo, es un componente principal, el aceite mineral es un agente fijador preferible.

Para las moléculas de fármaco original/profármaco que no son fácilmente solubles en el sistema polimérico, puede añadirse un co-disolvente para el fármaco original/profármaco y polímero. Los co-disolventes, tales como lecitina, derivados retinales, tocoferol, dipropilenglicol, triacetina, propilenglicol, ácidos grasos saturados y insaturados, aceite mineral, fluido de silicona, alcoholes, bencil ftalato de butilo, y similares son útiles en la práctica de la presente invención dependiendo de la solubilidad del fármaco original/profármaco en el sistema adhesivo de múltiples polímeros.

Además del uso de las combinaciones de fármaco original/profármaco para inhibir la cristalización, pueden utilizarse otros agentes de inhibición de cristalización, Un agente conocido es polivinilpirrolidona (PVP), preferiblemente PVP

soluble según lo que se describe en detalle en la Patente Estadounidense N° 6.221.383. El término "polivinilpirrolidona," o "PVP" se refiere a un polímero, un homopolímero o copolímero, que contiene N-vinilpirrolidona como unidad monomérica, Los polímeros PVP tópicos son PVPs homopoliméricos y el copolímero acetato de vinilo vinilpirrolidona. Los PVPs homopoliméricos son conocidos para la industria farmacéutica bajo una variedad de designaciones que incluyen Povidona, Polividona, Polividonum. Polividonum soluble, y Poli(l-vinil-2-pirrolidona). El copolímero acetato de vinilo vinilpirrolidona es conocido para la industria farmacéutica como Copolyvidon, Copolyvidone, y Copolyvidonum. El término "soluble" cuando se utiliza con referencia a PVP significa que el polímero es soluble en agua y en general no está sustancialmente reticulado, y posee un peso molecular menor que aproximadamente 2.000.000. El PVP utilizable con la presente invención, preferiblemente posee un peso molecular de aproximadamente 2.000 a 1.100.000, más preferiblemente 5.000 a 100.000, y mucho más preferiblemente 7.000 a 54.000.

La cantidad y tipo de PVP requerida en la realización preferible anterior dependerá de la cantidad y tipo del fármaco original/profármaco presentes en el adhesivo, así como el tipo de adhesivo, pero puede determinarse fácilmente a través de experimentación de rutina. Típicamente, el PVP está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 3% a aproximadamente 15% en peso. Sin embargo, la cantidad de PVP puede ser mayor que 20% por ejemplo, hasta 40%, dependiendo del fármaco original/profármaco particular utilizado y de las propiedades deseadas de la mezcla. Un PVP comercialmente útil se denomina "Kollidon," tal como "Kollidon 10," "Kollidon 17PF," "Kollidon 25," "Kollidon 90," "Kollidon 30," y "VA 64" una marca comercial de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania. Otro PVP útil se vende bajo Kollidon CL-M también una marca comercial de BASF AG.

Las composiciones de la presente invención además pueden proporcionarse con diversos agentes espesantes, agentes de relleno y otros aditivos conocidos para el uso con sistemas de administración transdérmica de fármacos. Donde la composición tiende a absorber agua, por ejemplo, cuando se utiliza lecitina como un co-disolvente, las sustancias hidrofílicas son especialmente útiles. Un tipo de sustancia hidrofílica que se ha empleado exitosamente es arcilla. Se ha descubierto que la adición de arcilla mejora la adhesividad en las formulaciones transdérmicas sin reducir la velocidad de administración de fármaco original/profármaco. Las arcillas apropiadas incluyen arcilla de silicato de aluminio, caolinita, montmorillonita, atapulgita, ilita, bentonita, haloisita y similares.

Un dispositivo, o unidad de dosificación individual, de la presente invención puede producirse de cualquier manera conocida por aquellos con experiencia en la técnica. Después de que se forma la composición dérmica, se puede poner en contacto con la capa de apoyo de cualquier manera conocida por aquellos con experiencia en la técnica. Dichas técnicas incluyen recubrimiento por calandrado, recubrimiento por fusión en caliente, recubrimiento por solución, etc. Por supuesto, los materiales de apoyo son bien conocidos en la técnica y pueden comprender películas plásticas de polietileno, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliuretano, y similares, láminas de metal, tela no tejida, tela y laminados comercialmente disponibles. El material de apoyo en general posee un espesor en el intervalo de 2 a 1000 micrómetros y la composición dérmica en general está dispuesta en sobre el material de apoyo en un espesor que varía de aproximadamente 12 a 250 micrómetros de espesor.

Los revestidores de liberación apropiados son también bien conocidos en la técnica e incluyen los productos comercialmente disponibles de Dow Corning Corporation denominados revestimiento Rio-Release® y revestimiento Syl-off® 7610. Para las realizaciones preferibles en las que un polisiloxano es parte del vehículo adhesivo polimérico múltiple, el revestimiento de liberación debe ser compatible con el adhesivo de silicona. Un ejemplo de un revestimiento comercialmente disponible apropiado es 1022 Scotch Pak® De 3M. La configuración del sistema de administración transdérmica de la presente invención puede estar en cualquier forma o tamaño según sea necesario o deseable. En forma ilustrativa, una única unidad de dosificación puede tener una superficie en el intervalo de 1 a 200 cm^2. Los tamaños preferibles son de 5 a 60 cm^2.

En una aspecto del método preferible de la invención donde el vehículo es un polímero flexible, finito, se mezclan uno o más polímeros, opcionalmente con PVP para dar como resultado una composición adhesiva sensible a la presión, o sistema de administración transdérmica de fármacos, sistema adhesivo (con fármaco original/profármaco incorporados), que controla la administración de un fármaco original/profármaco incorporado y a través de la epidermis. En una realización preferible de la invención, un sistema de administración transdérmica de fármacos se prepara mediante el mezclado de un PVP soluble, poliacrilato, polisiloxano, fármaco original/profármaco, potenciador/es opcional/es, co-disolvente/s, y agentes fijadores, si es necesario en disolvente/s volátil/es apropiado/s, después la colada de la mezcla y eliminación del disolvente/s por evaporación para formar una película. Los disolventes volátiles apropiados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes tales como isopropanol y etanol; aromáticos tales como xilenos y tolueno; alifáticos tales como hexano, ciclohexano, y heptano; y ésteres de ácido alcanoico tales como acetato de etilo y acetato de butilo.

Un método general ejemplar para la preparación de una realización es el siguiente:

1. Se combinan cantidades apropiadas de disolvente/s, potenciador/es opcionales, PVP opcional y disolvente/s

orgánicos (por ejemplo tolueno) y se mezclan completamente en un recipiente.

2. El fármaco original/profármaco después se añade a la mezcla y se lleva a cabo agitación hasta que el fármaco original/profármaco está uniformemente mezclado.

3. Después se añaden cantidades apropiadas de polímero a la mezcla de fármaco original/profármaco, y se mezclan completamente.

4. La formulación después se transfiere a una operación de revestimiento en la que es revestida en un revestimiento de liberación protector en un espesor especificado controlado. El producto revestido después se pasa a través de un horno para sacar todos los disolventes de procesamiento volátiles.

5. El producto seco sobre el revestimiento de liberación después se une al material de apoyo y se enrolla en rollos para almacenamiento.

6. Los “sistemas” de tamaño y forma apropiados se cortan por matriz del material del rollo y después se embolsan.

El orden de las etapas, la cantidad de los componentes, y la cantidad y tiempo de agitación o mezclado pueden ser variables de proceso de importancia que dependerán de los polímeros específicos, fármaco original/profármaco, co-disolventes, y potenciadores utilizados en la formulación. Estos factores pueden ser ajustados por aquellos expertos en la técnica, teniendo en mente al mismo tiempo el objeto de proporcionar un producto uniforme. Se cree que puede llevarse a cabo un número de otros métodos, que incluyen el cambio de algún orden de las etapas, y darán resultados deseables. Además de tener diversas formas, los productos de unidades de dosificación pueden tener diversos tamaños. Se contempla una superficie en el intervalo de 1 a 200 centímetros cuadrados, y los tamaños actualmente preferibles son: 5, 10, 15, 20, 30, 40, y 60 centímetros.

Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustrativos de los sistemas y composiciones de administración transdérmica dentro de la contemplación de la invención. Estos ejemplos de ninguna manera tienen como objeto limitar el ámbito de la invención. Los porcentajes en pesos en los ejemplos se basan en un peso en seco del sistema, a menos que se indique lo contrario. En las figuras, "NET" significa noretindrona, y "NETA" significa acetato de noretindrona. Aunque la noretindrona y un profármaco de la misma no están comprendidos por el esteroide y profármaco del mismo, respectivamente, según lo especificado más arriba, se mantienen las referencias a los mismos para fines ilustrativos.

Se utilizaron los siguientes adhesivos comercialmente disponibles en los ejemplos: “Duro-Tak 87-2287” es una marca comercial de NATIONAL STARCH AND CHEMICAL CORPORATION, Bridgewater, NJ. Para los adhesivos de poliacrilato en soluciones orgánicas.

"Bio-PSA 7-4603" es una marca comercial de DOW CORNING CORPORATION. MEDICAL PRODUCTS, Midland, Mich. Para adhesivos de polisiloxano en soluciones orgánicas.

"Gelva-Multipolymer Solution (GMS) 737 y 788" son marcas comerciales de Monsanto Company, Saint Louis. Mo. Para adhesivos de poliacrilato en solución orgánica.

"KOLLIDON 30 y VA 64” son marcas comerciales de BASF Aktiengesellschaft. Ludwigschaften, Alemania para polímeros de polivnilpirrolidona y el copolímero de acetato de vinilo/vinilpirrolidona.

Ejemplo 1 y Ejemplo Comparativo 1

Se preparó una composición de administración transdérmica con los siguientes componentes:

noretindrona	1,2%
estradiol	0,9
acetato de noretindrona	2,5
copolímero de PVP/ VA (VA64)	15,0
PSA acrílico (GMS737)	5,0
ácido oleico	3,0

dipropilenglicol	9,0
PSA de silicona (7-4603)	63,4

El flujo de los esteroides a través de la piel de cadáver in vitro de la formulación del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1 como triángulos (Δ y ▲). También se muestra como un ejemplo comparativo ("CE") el flujo para el producto de CombiPatchTM comercialmente disponible que contiene solamente estradiol y acetato de noretindrona, que se muestran como círculos (○ o ●), Talo como indica la Figura 1, e l flujo para la noretindrona/acetato de noretindrona combinados del Ejemplo 1 fue significativamente más alto que el acetato de noretindrona solo del producto de CombiPatchTM, mientras que el flujo de estradiol no se afectó. El flujo de estradiol fue aproximadamente el mismo.

Ejemplo 2 y Ejemplo Comparativo (CE) 2

Las composiciones de administración transdérmica de esteroide/derivado de esteroide correspondiente se prepararon con los siguientes componentes.

Formulación	CE 2-1	CE 2-2	Ej. 2
noretindrona	1,2%	0 %	1,2%
estradiol	0,4	0,9	0,9
acetato de noretindrona	0	2,5	2,5
copolímero de PVP/ VA (VAb4)	15,0	15,0	15,0
PSA acrílico (GM578S)	5,0	5,0	5,0
ácido oleico	3,0	10	10
dipropilenglicol	9,0	9,0	9,0
PSA de silicona (7-4603)	65,9	64,6	63,4

El flujo de noretindrona/acetato de noretindrona combinados a través de la piel de cadáver in vitro de la formulación del Ejemplo 2 se muestra en la Figura 2 como círculos (●). También se muestran ejemplos comparativos que contenían solamente noretindrona y acetato de noretindrona, que se muestran como cuadrados (■) y triángulos (▲), respectivamente. Tal como indica la Figura 2, el flujo para la noretindrona/acetato de noretindrona combinados fue significativamente más alto que noretindrona o acetato de noretindrona solos, en esencialmente la misma composición vehículo.

Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativos 3

Se preparó una composición de administración transdérmica de esteroide/derivado de esteroide correspondiente con los siguientes componentes:

testosterona	6,0%
acetato de testosterona	3,03
PVP Kollidon 30	12,0
PSA acrílico (GMS788)	5,0
ácido oleico	3,0
dipropilenglicol	9,0
PSA de silicona (7-4603)	63,4

El flujo de testosterona/acetato de testosterona combinados a través de la piel de cadáver in vitro desde la formulación del Ejemplo 3 se muestra en la Figura 3 como cuadrados (■). También se muestra el flujo separado de

testosterona y acetato de testosterona desde la formulación del Ejemplo 3, que se muestra como círculos (●) triángulos oscuros (▲), respectivamente También se muestra el flujo de una composición de testosterona comercialmente disponible vendida bajo la marca comercial Testoderm® vendida por Alxa. Inc., que se muestra como triángulos abiertos (Δ). Tal como indica la Figura 3, el flujo para testosterona/acetato de testostero na combinados del Ejemplo 3 fue significativamente más alto que la composición Testoderm®. También, los flujos individuales de testosterona y acetato de testosterona del Ejemplo 3 fueron cada uno mayor que el flujo de Testoderm® y por consiguiente demuestran que cada entidad farmacológica está siendo administrada en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto fisiológico.

Ejemplo 4 y Ejemplos Comparativos 4

Las composiciones de administración de esteroide/derivado de esteroide se prepararon con los siguientes componentes:

	Ej. 4-1	Ej. 4-2	Ej. 4-3	Ej. 4-4
Estradiol	4 %	4 %	4 %	4 %
Acetato de estradiol	-	2,5	-	-
Enantato de estradiol	-	-	2,5	-
Propionato de estradiol	-	-	-	2,5
Kollidon 30	3	3	3	3
Alcohol oleílico	6	6	6	6
Dipropilenglicol	9	9	9	9
Duro-Tak 87-2287	7	7	7	7
PSA de silicona 7-4603	71	68,5	68,5	68,5

Los ejemplos 4-1 y 4-2 tenían cristales después de 3 días. Los ejemplos 4-3 y 4-4 no tenían cristales los días 13. A partir de estos resultados el éster acetato de estradiol no es tan efectivo en la inhibición de cristales, mientras que, el propionato y enantanato son efectivos en la inhibición de cristales.

Ejemplos 5-9

Las composiciones de administración transdérmica de fármaco original/profármaco se prepararon con los siguientes componentes:

Componentes (% p/p)	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
PSA Polesiloxano (BJO-PSA® 7-4603)	52	49	46	43	46
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 30)	25	25	25	25	25
Ácido oleico	5	5	5	5	5
Dipropilenglicol	15	15	15	15	15
Noretindrona	3	3	3	3	0
Acetato de noretindrona	0	3	6	9	9

Los ejemplos 5 y 9 son comparativos. La tasa de permeación de noretindrona/acetato de noretindrona se muestra en las Figuras 5-7. La Figura 5 muestra la permeación acumulativa promedio para noretindrona para los Ejemplos 5-8. La Figure 6 muestra la permeación acumulativa promedio para acetato de noretindrona para los ejemplos 6-9. La

Figura 7 muestra la permeación acumulativa promedio para noretindrona y acetato de noretindrona combinados para los ejemplos 5-9. Todas las figuras muestran permeación incrementada para las combinaciones de fármaco original/profármaco en comparación con el profármaco (en este caso acetato de noretindrona) o fármaco original.

Las formulaciones de los Ejemplos 6-8 también se ensayaron en cuanto a la formación de cristal. Cada mezcla se coló sobre un revestimiento de liberación de poliéster (ScotchPak® 1022; 3M, Minneapolis, Michigan) con un aplicador de abertura húmeda de 15 ml. Las caídas de colada se secaron con aire durante cinco minutos a temperatura ambiente humedad bajo una tapa, y durante cinco minutos adicionales en un horno de convección por aire a 92°C para sacar cualquier disolvente volátil. Con la finalización, el revestimiento de liberación revestido con la composición de mezcla farmacológica seca se laminó del lado de poliéster de un material de apoyo de vinil acetato de etileno/poliéster (ScotchPak® 9732; 3M, Minneapolis, Michigan). Las unidades individuales de 10cm^2 se cortaron con matriz y se colocaron bajo un microscopio para la inspección visual en una ampliación de 25x. Las mezclas no exhibieron ninguna formación de cristal después de 60 días.

Parece que se logra una reducción del punto de fusión mediante la combinación de un fármaco original y un profármaco, y este fenómeno posiblemente se deba a la inhibición de cristales en dichas plataformas transdérmicas.

Ejemplo 10

Los efectos del profármaco en el flujo también se estudiaron mediante la utilización de un fármaco inhibidor excelente, ramipril. Las velocidad de flujo de dos profármacos correspondientes - ramipril metil éster y ramipril etil éster – se compararon previo a la combinación con el fármaco original. Según lo que se muestra en la Fig. 9, sin potenciadores de permeación, el profármaco metil éster logró un flujo 73% más alto que el profármaco etil éster en las formulaciones vehículo que contenían 20% de fármaco, 20% de adhesivo de poliacrilato (DURO-TAK® 87-90880, y 60% de adhesivo de polisiloxano (BIO-PSA® 7-4102). Con la adición de 3% de alcohol oleílico y 5% de dipropilenglicol a las formulaciones (reduciendo el adhesivo de polisiloxano a 52%), el flujo casi se duplicó. En cualquier evento, el uso de un profármaco de éster en lugar del fármaco original puede lograr, como mínimo, un incremento 10 veces superior en el flujo (véase flujo de ramipril (▲) en la Fig. 8 – solamente el 15% de ramipril pudo solubilizarse sin formar cristales - versus flujo de ramipril etil éster sin potenciadores (A) en la Fig. 9). También es preferible el uso de adhesivos hidroxi funcionales o no funcionales.

Sin embargo, cuando se combinan tanto ramipril como un profármaco correspondiente en las formulaciones que contienen potenciadores, puede obtenerse un flujo aún mayor. Según lo que se muestra en la Fig. 8, se descubrió que las combinaciones de ramipril/profármaco mejoraron significativamente el flujo con la combinación del profármaco metil éster, casi duplicando el flujo. En todas las formulaciones que incorporan las combinaciones de ramipril/ profármaco metil éster, se descubrió que el flujo mejoró respecto del fármaco solo con la adición del profármaco. Se encontró el flujo óptimo en 20% de concentración farmacológica cuando la relación de ramipril y profármaco metil éster era aproximadamente 1:2,33, sin mejora significativa más allá de una relación de 1:3.

Sin las combinaciones de ramipril/profármaco etil éster, el flujo óptimo en 20% de concentración farmacológica se logró en una relación de aproximadamente 1:3 de ramipril/profármaco y tenía aproximadamente 20% de incremento de flujo sobre ramipril etil éster solo. Sin embargo, en la relación de aproximadamente 1:1, se descubrió que el flujo realmente disminuyó aproximadamente 19% cuando se comparó con el flujo de ramipril etil éster solo. Sin embargo, la combinación de ramipril/ profármaco etil éster logró un incremento de flujo significativo respecto de ramipril solo. Por consiguiente, si bien se descubrió que las combinaciones de ramipril/profármaco proporcionaron flujo mejorado sobre cualquier entidad farmacológica sola, el profármaco ramipril metil éster tuvo un flujo mayor que el derivado de etil éster.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración transdérmica de un fármaco que da como resultado una mezcla que comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco que incluye un fármaco original que es un esteroide y un profármaco correspondiente que es un derivado de esteroide correspondiente; y

(ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el fármaco original y el profármaco correspondiente están presentes individualmente en una cantidad suficiente para un efecto farmacológico, y en el que:

a) el fármaco original es un esteroide seleccionado del grupo que consiste en esteroides anabólicos; esteroides androgénicos; glucocorticoides; corticoides minerales; progestinas seleccionadas del grupo que consiste en alilestrenol, anagestona, desogestrel, dimetisterna, didragesterona, etisterona, etinodiol, gestodeno, haloprogesterona, 17-hidroxi-16-metileno-progesterona, 17alfa-hidroxiprogesterona, linestrenol, medroxiprogesterona, rnelengestrol, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, nergestrel, norgestrienona, norvinisterona, pentagestrona, y trimigestona; y estrógenos seleccionados del grupo que consiste en hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estriol, estrona, y estradiol etinílico; o

b) el fármaco original es estradiol y el profármaco correspondiente se selecciona del grupo que consiste en enantato de estradiol, propionato de estradiol, hemisuccinato de estradiol (eutocol), undecilato de estradiol, y éteres de estradiol con un grupo en la posición 3 del anillo esteroide.

2. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición posee una aparición del efecto terapéutico que es más larga o más corta que una composición idéntica que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original o profármaco sólo.

3. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición posee un perfil de nivel en sangre que es diferente de una composición idéntica que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original o profármaco sólo.

4. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición posee una tasa de permeación que es más rápida o más lenta que una composición idéntica que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original o profármaco solo.

5. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición posee una duración del efecto terapéutico que es más larga o más corta que una composición que posee una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original solo.

6. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el profármaco correspondiente es más lipofílico que el fármaco original y el profármaco correspondiente posee una mayor tasa de permeación a través de la piel.

7. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el fármaco original es un esteroide que comprende un anillo esteroide con un grupo hidroxi libre en la posición 3, 11, o 17, y el profármaco correspondiente es un derivado de esteroide correspondiente donde el grupo hidroxi libre en la posición 3, 11 o 17 se hizo reaccionar con un resto reactivo de alcohol.

8. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 7, en la que el fármaco original es un esteroide que comprende un anillo esteroide con un grupo hidroxi libre en la posición 17, y el profármaco correspondiente es un derivado de esteroide correspondiente donde el grupo hidroxi libre en la posición 17 se hizo reaccionar con un resto reactivo de alcohol.

9. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el punto de fusión del fármaco original y profármaco combinados es menor que el punto de fusión del fármaco original o profármaco solo.

10. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 9, en la que el fármaco original es un esteroide que comprende un anillo esteroide con un grupo hidroxi libre en la posición 3, 11, o 17, y el profármaco correspondiente es un derivado de esteroide correspondiente donde el grupo hidroxi libre en la posición 3, 11 o 17 se hizo reaccionar con un resto reactivo de alcohol.

11. Una composición según lo que se reivindica en la reivindicación 9, en la que el fármaco original es estradiol y el

profármaco correspondiente es estradiol 17-enantato.

12. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el vehículo comprende un adhesivo sensible a la presión que incluye dos o más polímeros, y en la que la permeación del fármaco se ajusta mediante el cambio del tipo y/o proporciones de dos o más polímeros.

13. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la que el esteroide y el derivado de esteroide correspondiente están presentes en una relación peso/peso de 10:1 a 1:10 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente.

14. Una composición en conformidad con la reivindicación 13 en la que la relación es 6:1 a 1:6.

15. Una composición en conformidad con la reivindicación 13 o reivindicación 14, en la que el derivado de esteroide correspondiente es un éster de esteroide.

16. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la forma de dosificación es una composición flexible, finita que incluye al menos un polímero.

17. Una composición en conformidad con la reivindicación 16, en la que la composición flexible, finita comprende al menos uno de un polímero a base de acrílico y un polímero a base de silicona,

18. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en la que la composición flexible, finita es un adhesivo sensible a la presión.

19. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la composición además comprende un potenciador.

20. Una composición en conformidad con la reivindicación 19, en la que el potenciador comprende dipropilenglicol y uno o más de alcohol oleílico o ácido oleico.

21. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que el esteroide y el derivado de esteroide correspondiente están presentes en una cantidad de hasta 20 % en peso, en base a la composición total.

22. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en la que el esteroide y el derivado de esteroide correspondiente están presentes en una cantidad de hasta 10 % en peso, en base a la composición total.

23. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en la que el esteroide comprende una o más progestinas seleccionadas del grupo que consiste en alilestrenol, anagestona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etisterona, etinodiol, gestodeno, haloprogesterona, 17-hidroxi-16-metileno-progesterona, 17afa-hidroxiprogesterona, linestrenol, medroxiprogesterona, melengestrol, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, norvinisterona, pentagestrona, y trimigestona.

24. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en la que la relación es 1:1 a 3:1.

25. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en la que la relación es 3:2 a 5:2.

26. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en la que la relación es aproximadamente 2:1.

27. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o 24-26, en la que el esteroide comprende uno o más esteroides anabólicos y esteroides androgénicos.

28. Una composición en conformidad con la reivindicación 27, en la que el esteroide comprende un esteroide anabólico seleccionado del grupo que consiste en androisoxazol, androstenediol, bolandiol, bolasterona, clostebol, etilestrenol, formildienolona, 4-hidroxi-19-nortestosterona, metandriol, metenolona, metiltrienolona, nandrolona, norboletona, oximesterona, estenbolona y trenbolona.

29. Una composición en conformidad con la reivindicación 27, en la que el esteroide comprende un esteroide androgénico seleccionado del grupo que consiste en boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona,

metandrostenolona. 17-metiltestosterona, 17.alfa.-metiltestosterona 3-ciclopentil enol éter, noretandrolona, normetandrona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, estanlolona, estanozolol, testosterona, testosterona 17-cloral hemiacetal y tiomesterona.

30. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en la que la composición además comprende un esteroide adicional.

31. Una composición en conformidad con la reivindicación 30, en la que el esteroide adicional es un estrógeno.

32. Una composición en conformidad con la reivindicación 31, en la que el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estradiol, benzoato de estradiol, estradiol 17.beta-cipionato, estriol, estrona, etinil estradiol y sus mezclas.

33. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 12-32, en la que el adhesivo sensible a la presión comprende al menos uno de un polímero a base de acrílico y un polímero a base de silicona, y la composición además comprende un potenciador y un agente inhibidor de cristales.

34. Una composición en conformidad con la reivindicación 33, en la que el potenciador incluye dipropilenglicol y alcohol oleílico, y el agente inhibidor de cristales incluye PVP.

35. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, que comprende un esteroide y un derivado de esteroide correspondiente para el uso en un método para potenciar la administración transdérmica de un fármaco esteroide, en la que el esteroide y el derivado de esteroide correspondiente están presentes en una relación peso/peso de 10:1 a 1:10 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente.

36. Un método para fabricar una composición dérmica en conformidad con la reivindicación 15, que comprende formar una mezcla del esteroide, éster del derivado de esteroide y vehículo.

37. Una composición en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-34 formada mediante un proceso que comprende mezclar:

una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho fármaco que comprende un esteroide y un derivado de esteroide correspondiente, en la que el esteroide y el derivado de esteroide correspondiente están presentes en una relación peso/peso de 10:1 a 1:10 de esteroide: derivado de esteroide correspondiente.

38. Una composición en conformidad con la reivindicación 1 para el uso como un producto farmacéutico.

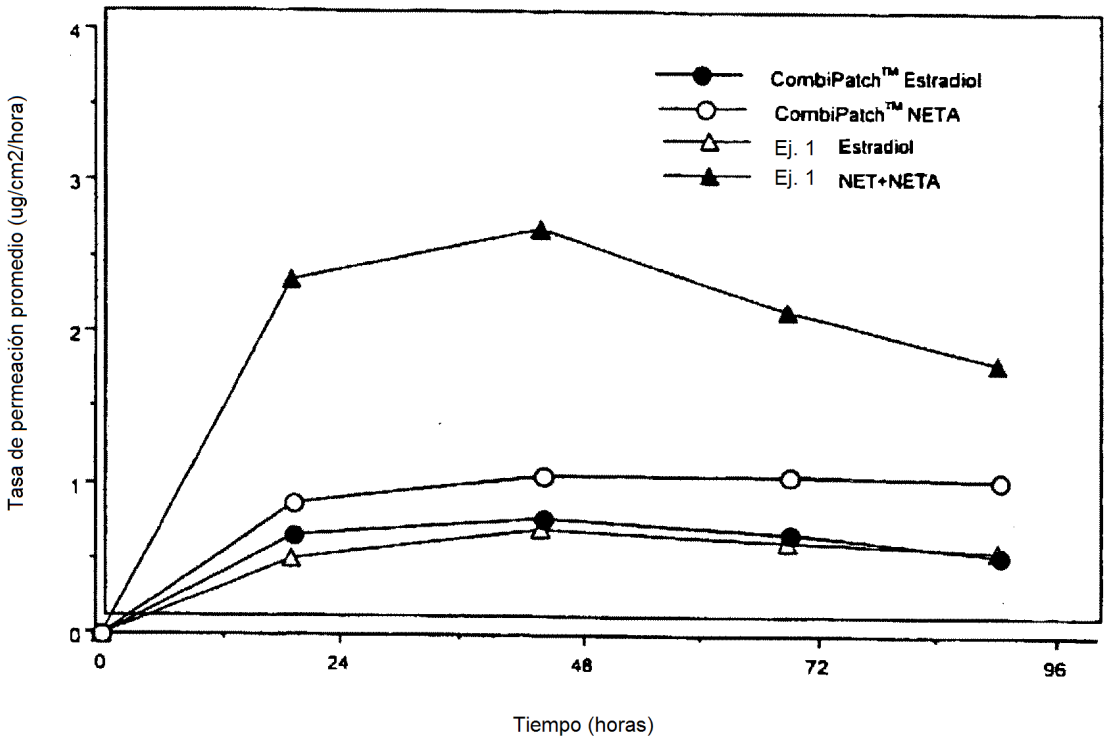

CombiPatch™ Estradiol
CombiPatch™ NETA
Ej. 1 Estradiol
Ej. 1 NET+NETA
Tasa de permeación promedio (ug/cm2/hora)
0
1
2
3
4
0
24
48
72
96
Tiempo (horas)

FIGURA 1

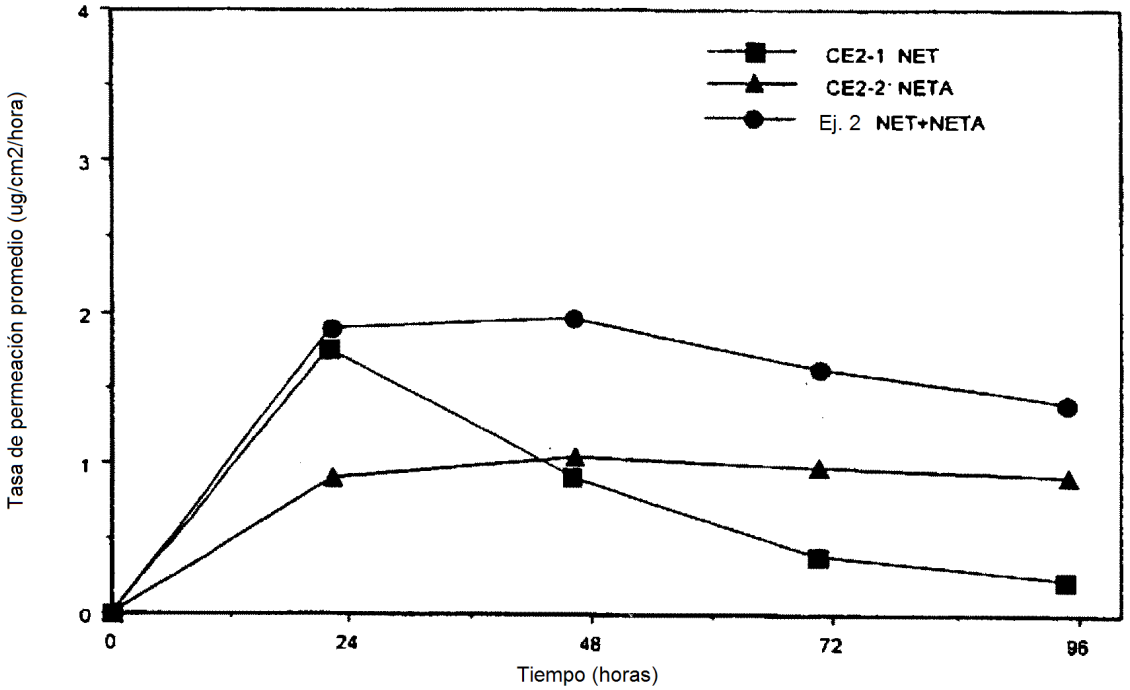

CE2-1 NET
CE2-2 NETA
Ej. 2 NET+NETA
Tasa de permeación promedio (ug/cm2/hora)
Tiempo (horas)
0
1
2
3
4
0
24
48
72
96

FIGURA 2

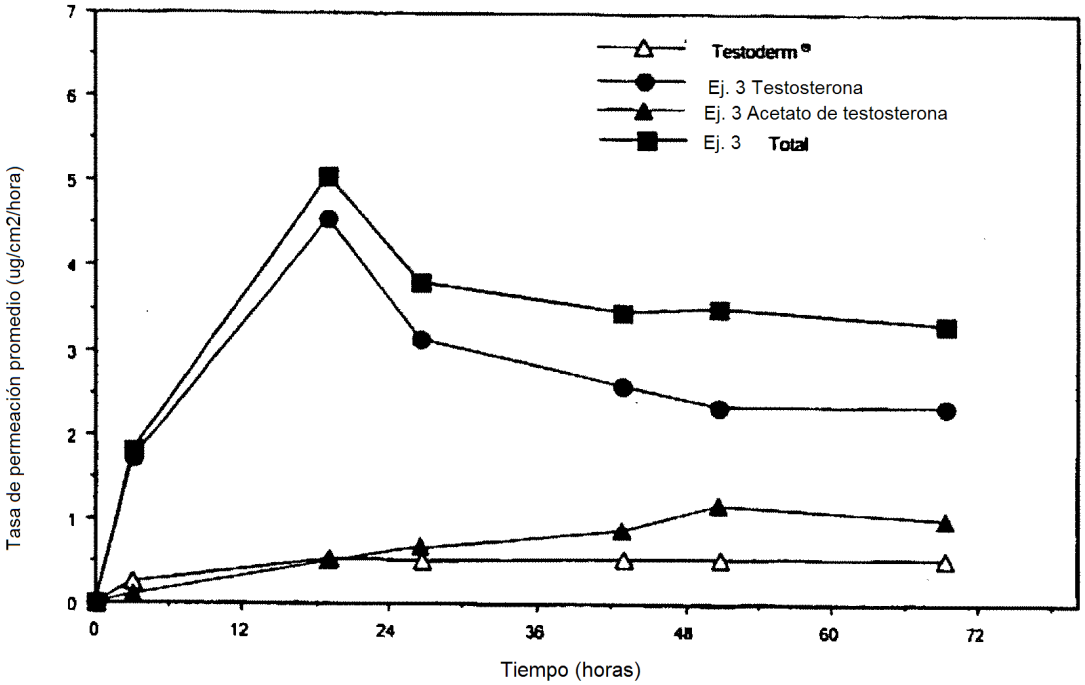

Testoderm®
Ej. 3 Testosterona
Ej. 3 Acetato de testosterona
Ej. 3 Total
Tasa de permeación promedio (ug/cm2/hora)
Tiempo (horas)
0
1
2
3
4
5
6
7
0
12
24
36
48
60
72

FIGURA 3

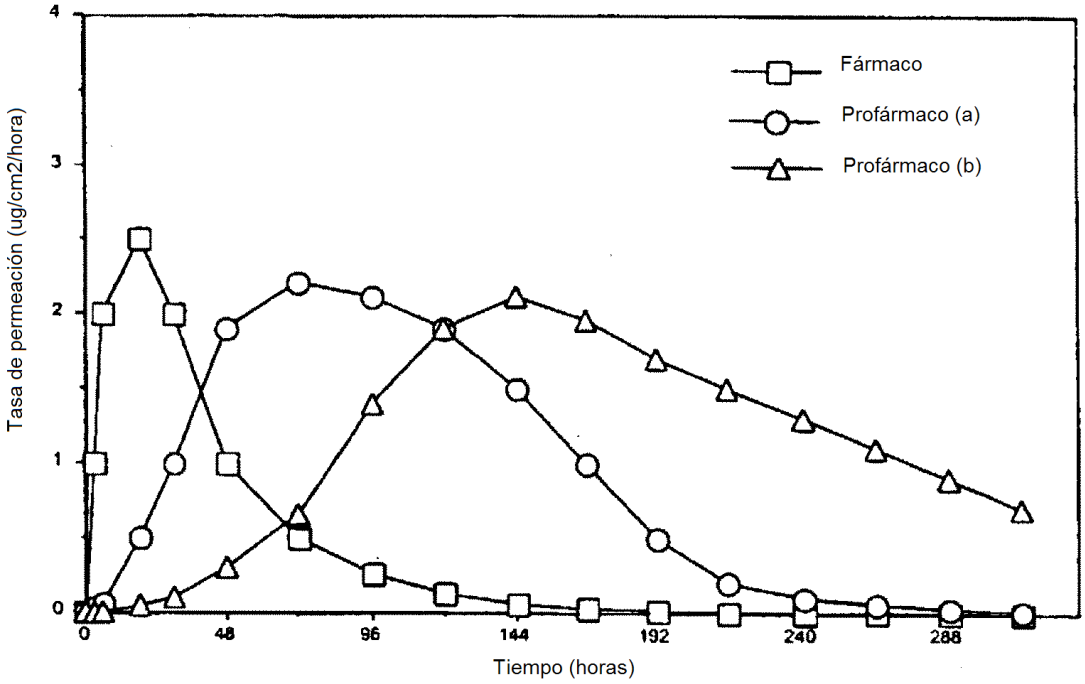

Fármaco
Profármaco (a)
Profármaco (b)
Tasa de permeación (ug/cm2/hora)
Tiempo (horas)
0
1
2
3
4
0
48
96
144
192
240
288

FIGURA 4

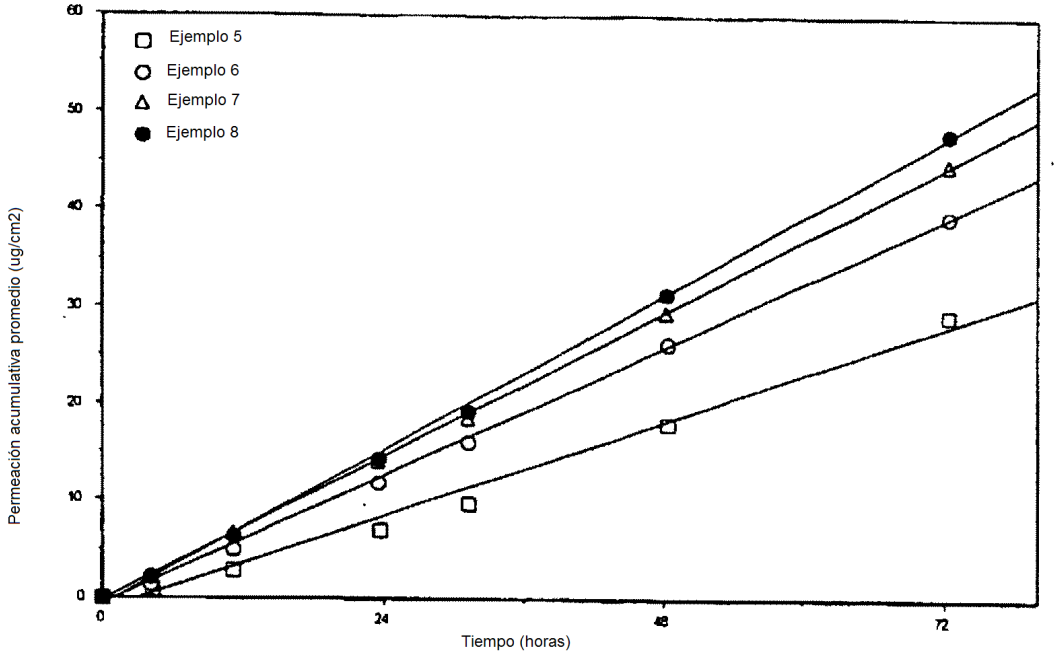

Ejemplo 5
Ejemplo 6
Ejemplo 7
Ejemplo 8
Permeación acumulativa promedio (ug/cm2)
Tiempo (horas)
0
24
48
72

FIGURA 5

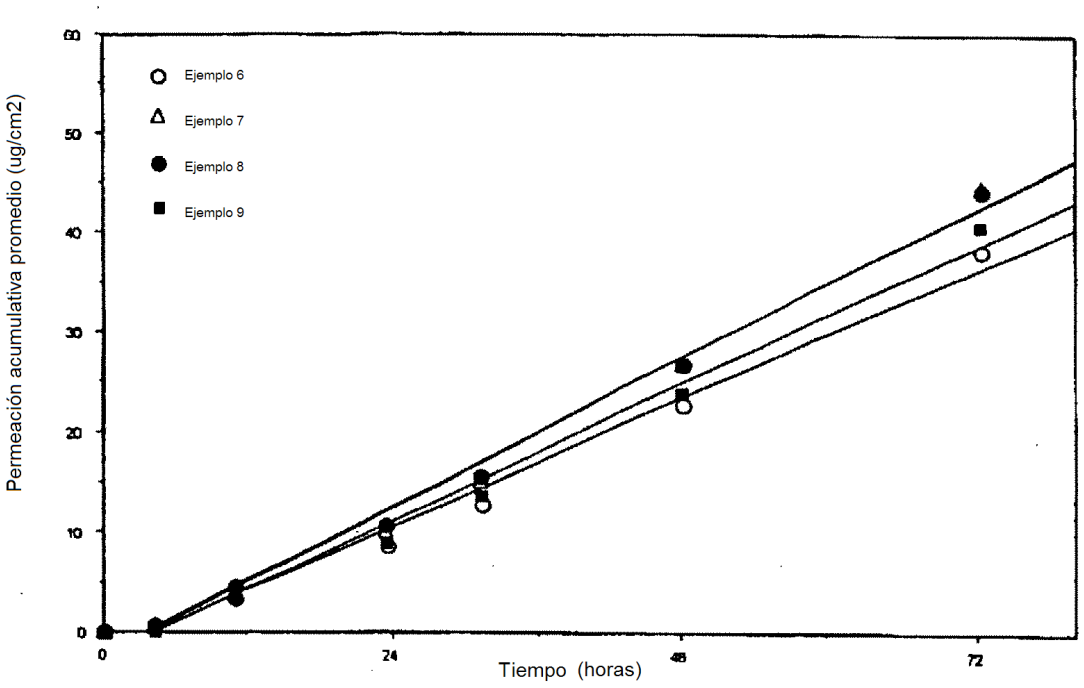

Ejemplo 6
Ejemplo 7
Ejemplo 8
Ejemplo 9
Permeación acumulativa promedio (ug/cm2)
Tiempo (horas)
0
24
48
72

FIGURA 6

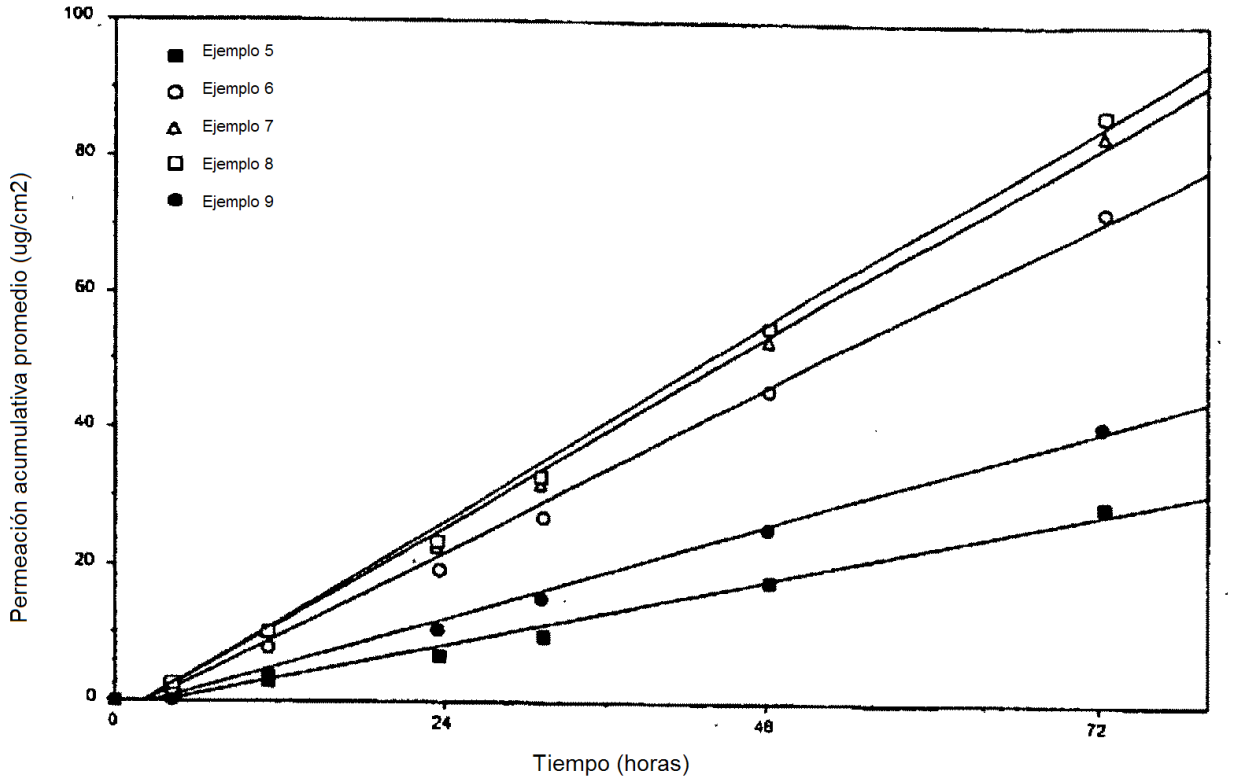

Ejemplo 5
Ejemplo 6
Ejemplo 7
Ejemplo 8
Ejemplo 9
Permeación acumulativa promedio (ug/cm2)
Tiempo (horas)
0
20
40
60
80
100
0
24
48
72

FIGURA 7

FIGURA 8

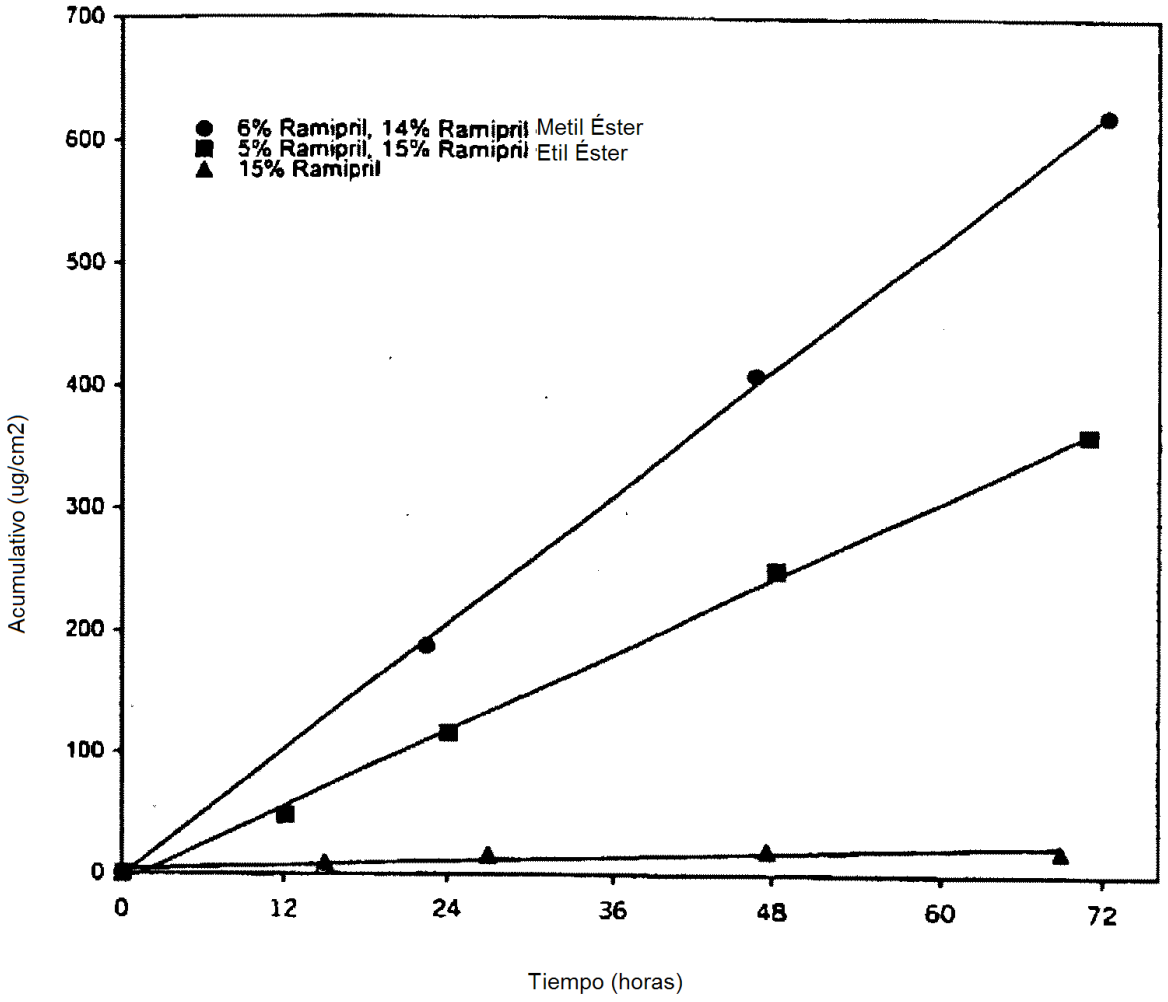
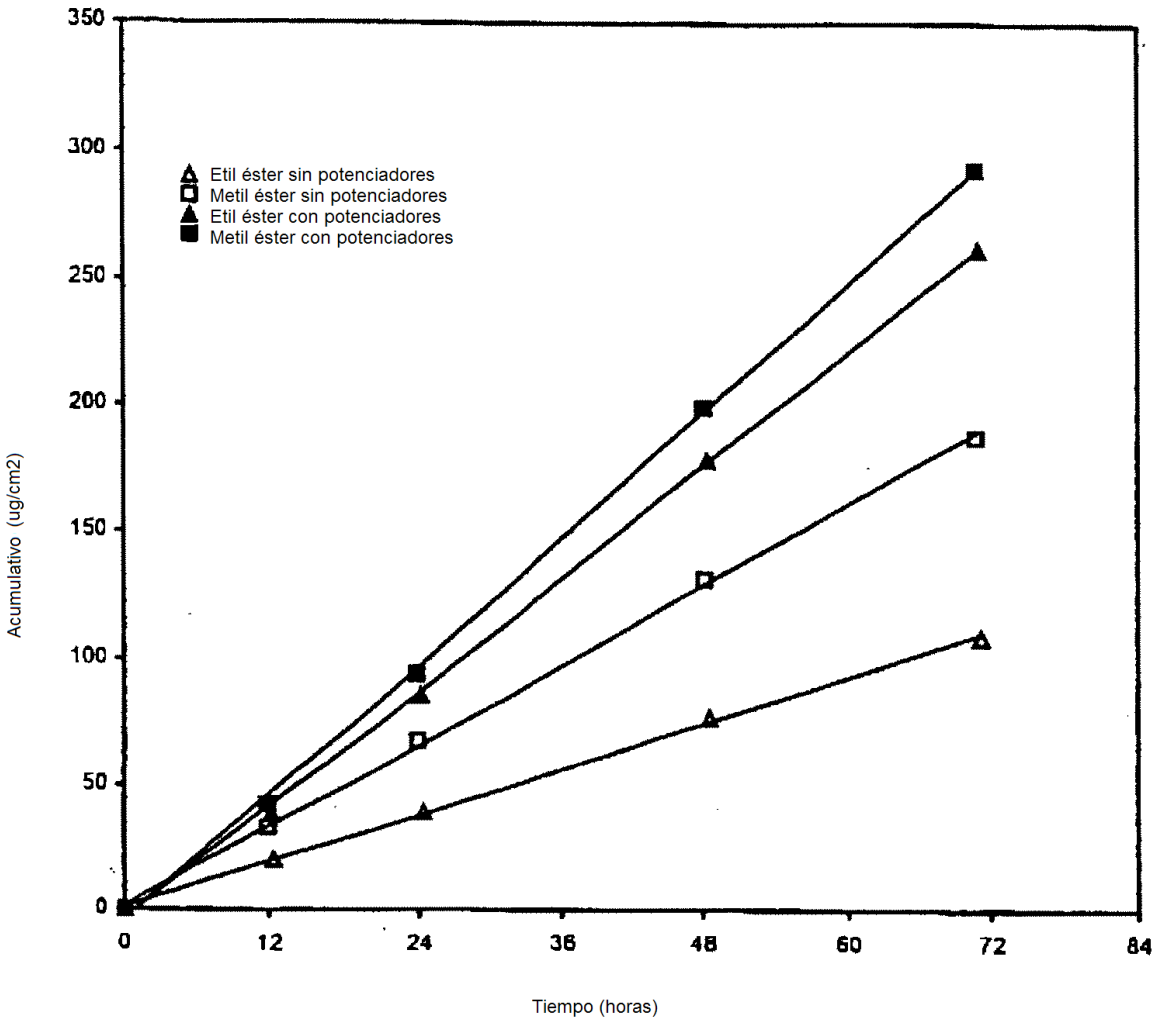

700
600
500
400
300
200
100
0
0
12
24
36
48
60
72
6% Ramipril, 14% Ramipril Metil Éster
5% Ramipril, 15% Ramipril Etil Éster
15% Ramipril
Acumulativo (ug/cm2)
Tiempo (horas)

FIGURA 9


350
300
250
200
150
100
50
0
Acumulativo (ug/cm2)
Etil éster sin potenciadores
Metil éster sin potenciadores
Etil éster con potenciadores
Metil éster con potenciadores
0
12
24
36
48
60
72
84
Tiempo (horas)