

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 932**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06

(2006.01)

A61K 47/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04790156 .6**

96 Fecha de presentación: **06.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1670433**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Formulación farmacéutica transdérmica para minimizar los residuos sobre la piel**

30 Prioridad:
10.10.2003 US 510613 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

73 Titular/es:
Ferring BV
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:
R. CARRARA, Dario, Norberto;
GRENIER, Arnaud y
BESSE, Celine

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

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).

ES 2 377 932 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica transdérmica para minimizar los residuos sobre la piel

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa novedosa que comprende un principio activo y un sistema de disolventes. El sistema de disolventes incluye un monoalquil éter, y un glicol en razones específicas, así como una mezcla de alcohol y agua. La invención también se refiere a un método de retardo o inhibición de la cristalización de un agente activo en una formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa.

Antecedentes de la invención

- 10 Se sabe que las formas de dosificación transdérmicas o transmucosas suministran de manera conveniente fármacos a través de una zona localizada de la piel o la mucosa. Una manera de este tipo de administración de fármacos a través de la piel o mucosa es a modo de una forma de dosificación no oclusiva, transdérmica y/o tópica. Algunos ejemplos no limitativos de formas de dosificación semisólidas, no oclusivas, transdérmicas y tópicas incluyen cremas, pomadas, geles, espumas, aerosoles, disoluciones y lociones (es decir, emulsiones o suspensiones).
- 15 Normalmente las formas de dosificación no oclusivas se aplican a la piel o mucosa y se dejan sin cubrir y abiertas a la atmósfera. Debido a que la forma de dosificación no oclusiva se deja sin cubrir, es inevitable la transferencia no deseada de la formulación farmacéutica a las prendas de ropa del usuario o incluso a otros individuos en estrecha proximidad con el usuario. Otros inconvenientes de la forma de dosificación no oclusiva incluyen evaporación de la formulación, eliminación de la formulación de la piel o mucosa, por ejemplo, al bañarse o por otras actividades, y la
- 20 no absorción de la formulación a través de la piel, lo que se comenta a continuación.

- Se conocen las ineficacias de permeación de fármaco a través de las barreras mucosas o la piel. También se conoce que la permeación de un fármaco en una forma de dosificación no oclusiva, transdérmica o transmucosa puede ser de tan sólo el 1% y habitualmente no es superior al 15%. Por tanto, una amplia mayoría del fármaco activo permanece sin absorber sobre la superficie mucosa o de la piel. Debido a que la amplia mayoría del fármaco
- 25 permanece sobre la piel y no penetra en las superficies mucosas o de la piel, la biodisponibilidad del fármaco particular no es óptima, y también se presenta un alto riesgo de contaminación de otros individuos en estrecha proximidad con el usuario por la transferencia no deseada de la formulación farmacéutica en la forma de dosificación no oclusiva.

- Están bien documentados los problemas asociados con la transferencia no deseada de una formulación farmacéutica concreta a otras personas. Por ejemplo, Delanoe *et al.* notificaron la androgenización de parejas femeninas de voluntarios que se aplicaron una preparación en gel de testosterona durante estudios anticonceptivos. (Delanoe, D., Fougeryrollas, B., Meyer, L. y Thonneau, P. (1984): "Androgenisation of female partners of men on medroxyprogesterone acetate/percutaneous testosterone contraception", *Lancet* 1, 276-277). De manera similar, Yu
- 30 *et al.* notificaron la virilización de un niño de dos años tras la exposición dérmica accidental e involuntaria a una crema con testosterona aplicada en el brazo y la espalda de su padre (Yu, Y.M., Punyasavatsu, N., Elder, D. y D'Ercole, A.J. (1999): "Sexual development in a two-year old boy induced by topical exposure to testosterone", *Pediatrics*, 104, 23).

- Además, la hoja de información al paciente para ANDROGEL® (gel de testosterona al 1% de Unimed Pharmaceuticals Inc.) pone énfasis en el potencial de transferencia de testosterona a otras personas y/o las prendas de ropa y la hoja incluye medidas de seguridad que han de tomarse por el individuo que usa la forma de dosificación
- 40 no oclusiva.

- Una manera de superar o minimizar este problema de contaminación es proteger físicamente la forma de dosificación transdérmica cubriendo la piel con la formulación farmacéutica aplicada por medio de un dispositivo de parche, un receptáculo fijado, una cámara de aplicación, una cinta adhesiva, un vendaje, una tirita, o similar, que
- 45 permanecen sobre la piel en el sitio de aplicación de la formulación durante una duración de tiempo prolongada. Esto se logra habitualmente con formas de dosificación oclusivas.

- Las formas de dosificación oclusivas presentan algunas ventajas con respecto a las formas de dosificación no oclusivas tales como que ayudan a la tasa de penetración de fármacos a través de la piel manteniendo la actividad termodinámica del fármaco cerca de su máximo (la actividad termodinámica de un fármaco en una formulación
- 50 dérmica es proporcional a la concentración del fármaco y la selección del vehículo, y según las leyes de la Termodinámica, la actividad máxima de un fármaco se refiere a la del cristal de fármaco puro). Sin embargo, las formas de dosificación oclusivas también muestran varios inconvenientes importantes. Por ejemplo, las formas de dosificación oclusivas presentan un alto potencial de irritación local de la piel provocada por el contacto prolongado con la piel del fármaco, productos volátiles, excipientes de vehículo y el adhesivo usado para unir el dispositivo
- 55 oclusivo, por ejemplo, el parche, a la piel. Además, la naturaleza oclusiva de determinadas formas de dosificación oclusivas, tales como el dispositivo de parche, también limitan la capacidad natural de la piel de "respirar", y aumenta de ese modo el riesgo de irritación.

Además de los inconvenientes mencionados anteriormente de las formas de dosificación oclusivas, se han documentado graves peligros importantes referentes a la alta carga de fármaco que es específica de los parches. Por ejemplo, se han notificado varios casos de abuso con el fentanilo restante en parches de fentanilo. Véanse, Marquardt K.A., Tharratt R.S., "Inhalation abuse of fentanyl patch.", *J Toxicol Clin. Toxicol.* 1994;32(1):75-8.; Marquardt K.A., Tharratt R.S., Musallam N.A., "Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use.", *Ann Pharmacother.* 1995 Oct;29(10):969-71.; Flannagan LM, Butts JD, Anderson WH., "Fentanyl patches left on dead bodies -- potential source of drug for abusers.", *J Forensic Sci.* 1996 Mar; 41(2):320-1. También se han documentado casos graves de intoxicación accidental. Véase Hardwick Jr., W, King, W., Palmisano, P., "Respiratory Depression in a Child Unintentionally Exposed to Transdermal Fentanyl Patch", *Southern Medical Journal*, septiembre de 1997.

Los productos de parche contienen normalmente información para el paciente, que indica claramente los riesgos comentados anteriormente. Por ejemplo, OXYTROL™ (un parche de oxibutinina comercializado por WATSON Pharmaceuticals, Inc. EE.UU.) contiene información para el paciente que indica la siguiente advertencia: "Puesto que el parche contendrá todavía cierta cantidad de oxibutinina, tírelo de modo que no pueda tragarse o ponerse de manera accidental por otra persona, especialmente un niño." El alto nivel de residuos de fármaco activo es por tanto un inconveniente crítico de los parches. Tales accidentes no se producirían con el uso de formulaciones en gel.

Aunque se han hecho intentos para superar los inconvenientes asociados con formas farmacéuticas tanto oclusivas como no oclusivas, tales intentos han sido inútiles. Por ejemplo, tal como se indicó anteriormente, un inconveniente de las formas de dosificación no oclusivas es la evaporación de la formulación, que se deja abierta a la atmósfera. La formulación de sistemas sobresaturados no oclusivos podría haber logrado una fusión ideal pero las formulaciones transdérmicas, que se basan en tecnologías de sobresaturación, presentan un inconveniente importante de inestabilidad de la formulación, tanto antes de como durante la aplicación a la piel debido a la evaporación del disolvente. Davis A F y Hadgraft J - *Supersaturated solutions as topical drug delivery systems*, Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, Marcel Dekker Inc, Nueva York (1993) 243-267 ISBN 0 8247 9017 0.

De manera notable, se producen cambios fisicoquímicos extraordinarios con la evaporación del sistema de disolventes, que dan como resultado modificaciones de la concentración del agente activo, que pueden conducir incluso a la precipitación del fármaco, alterando de ese modo la fuerza impulsora difusional de la formulación. Véase, Ma *et al*, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 22 (1995). Por consiguiente, la absorción percutánea del agente activo puede ser bastante diferente de cuándo está presente el disolvente.

Además, el control de la cristalización del fármaco es de particular interés para sistemas transdérmicos no oclusivos. Campbell *et al*. recurrieron a un método de calentamiento de un hidrato cristalino hasta una temperatura superior al punto de fusión para impedir la cristalización de la formulación. Véase, la patente estadounidense n.º 4.832.953. Ma *et al* hallaron que PVP añadida a la matriz actúa como un inhibidor eficaz de la cristalización para sistemas de administración transdérmica de acetato de noretindrona. Véase, *Int. J. of Pharm.* 142 (1996) págs. 115-119). El documento DE-A-4210711 afirma que el colesterol y SiO₂ son inhibidores de la cristalización para un sistema de administración transdérmica de 17-beta-estradiol. El documento WO 95/18603 describe PVP soluble como inhibidor de cristales para dispositivos de parche y afirma que PVP soluble aumenta la solubilidad de un fármaco sin afectar negativamente a la adhesividad o tasa de administración de fármacos desde la composición adhesiva sensible a la presión.

Adicionalmente, se notificó la inhibición de la cristalización en dispositivos transdérmicos por Biali *et al*. Véase, la patente estadounidense 6.465.005 en la que se describe que el uso de un esteroide (estradiol, por ejemplo) como aditivo en un procedimiento de fabricación o almacenamiento de un dispositivo transdérmico actúa como inhibidor de la cristalización durante el almacenamiento del dispositivo.

Además, la administración transdérmica de formulaciones semisólidas se enfrenta a requisitos antinómicos. El sistema de administración de fármacos debe permitir la absorción de una cantidad extensa de fármaco activo a través de la piel dentro del periodo de tiempo más corto para impedir la contaminación de individuos, la transferencia a prendas de ropa o la eliminación accidental. El sistema de administración de fármacos también debe proporcionar la liberación sostenida del fármaco activo a lo largo de 24 horas de forma ideal, de modo que sólo se requiere la aplicación una vez al día. Este sistema de administración de fármacos también debe impedir la cristalización del fármaco en el área superficial de aplicación.

Pueden obtenerse sistemas de administración de fármacos que tienen tales propiedades combinando diversos disolventes. Un disolvente volátil puede definirse como un disolvente que cambia fácilmente de sólido o líquido a vapor, que se evapora fácilmente a las temperaturas y presiones normales. A continuación en el presente documento se presentan datos para algunos disolventes habituales, en los que se refleja la volatilidad por la entalpía molar de vaporización $\Delta_{\text{vap}}H$, definida como el cambio de entalpía en la conversión de un mol de líquido en gas a temperatura constante. Se facilitan los valores, cuando están disponibles, tanto en el punto de ebullición normal t_e , referido a una presión de 101,325 kPa (760 mmHg), y a 25°C (del "Handbook of Chemistry and Physics, David R. Lide, 79ª edición (1998-1999) - Enthalpy of vaporization (6-100 a 6-115). Stanislaus *et al*. (patente estadounidense n.º 4.704.406 del 9 de octubre de 2001) definieron como disolvente volátil un disolvente cuya presión de vapor es

superior a 35 mm Mg cuando la temperatura de la piel es de 32°C, y como disolvente no volátil un disolvente cuya presión de vapor es inferior a 10 mm Mg a una temperatura de la piel de 32°C. Los ejemplos de disolventes no volátiles incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos o polioxialquilenglicoles. Los ejemplos de disolventes volátiles incluyen, pero no se limitan a, etanol, propanol o isopropanol.

5

Tabla 1 - Entalpía de vaporización de determinados disolventes

	te	$\Delta_{\text{vap}}H$ (te)	$\Delta_{\text{vap}}H$ (25°C)
Etanol	78,3	38,6	42,3
Propan-2-ol (isopropanol)	82,3	39,9	45,4
Propanol	97,2	41,4	47,5
Butan-2-ol	99,5	40,8	49,7
Butan-1-ol	117,7	43,3	52,4
Monometil éter de etilenglicol	124,1	37,5	45,2
Monoetil éter de etilenglicol	135,0	39,2	48,2
Monopropil éter de etilenglicol	149,8	41,4	52,1
1,2-Propilenglicol	187,6	52,4	No disponible
Monometil éter de dietilenglicol	193,0	46,6	No disponible
Monoetil éter de dietilenglicol	196,0	47,5	No disponible
1,3-Propilenglicol	214,4	57,9	No disponible
Glicerina	290,0	61,0	No disponible

10

Numerosos autores han investigado la evaporación y penetración transdérmica de sistemas de disolventes. Por ejemplo, Spencer *et al.* (Thomas S. Spencer, "Effect of volatile penetrants on in vitro skin permeability", seminario de la AAPS celebrado en Washington D.C. el 31 de octubre – 1 de noviembre de 1986) establecieron que la relación entre volatilidad y penetración no es absoluta y depende de muchos parámetros tales como, por ejemplo, la hidratación del tejido o la solubilidad del agente penetrante en el tejido. Stinchcomb *et al.* notificaron que la captación inicial de un producto químico (hidrocortisona, flurbiprofeno) desde un sistema de disolventes volátiles (acetona) es más rápida que desde un sistema de disolventes no volátiles (disolución acuosa). Con una disolución acuosa, cerca de la solubilidad de saturación del producto químico, la fuerza impulsora para la captación permanece más o menos constante en la totalidad del periodo de exposición. A la inversa, para un vehículo volátil que comienza a evaporarse desde el momento de la aplicación, la concentración superficial del producto químico aumenta con el tiempo hasta el punto en el que el disolvente ha desaparecido; queda ahora una película sólida del producto químico a partir de la cual la captación continuada en el estrato córneo puede ser muy lenta y limitada por la disolución.

15

20

La evaluación de riesgos tras la exposición dérmica a vehículos volátiles debe prestar una atención particular, por tanto, a la duración del contacto entre el disolvente que se evapora y la piel (Audra L. Stinchcomb, Fabrice Pirot, Gilles D. Touraille, Annette L. Bunge, y Richard H. Guy, "Chemical uptake into human stratum corneum in vivo from volatile and non-volatile solvents", *Pharmaceutical Research*, Vol. 16, N.º 8, 1999). Kondo *et al.* estudiaron la biodisponibilidad de nifedipino por vía percutánea en ratas a partir de sistemas de disolventes binarios (acetona y propilenglicol PG o miristato de isopropilo IPM) o ternarios (acetona-PG-IPM), en comparación con los resultados de sistemas de disolventes sencillos de PG o IPM saturados con el fármaco. (Kondo *et al.* S, Yamanaka C, Sugimoto I., "Enhancement of transdermal delivery by superfluous thermodynamic potential. III. Percutaneous absorption of nifedipine in rats", *J Pharmacol Biodyn.* diciembre de 1987;10(12):743-9).

25

30

La patente estadounidense 6.299.900 concedida a Reed *et al.* da a conocer un sistema de administración de fármacos no oclusivo, percutáneo o transdérmico que tiene agente activo, filtro solar seguro y aprobado como potenciador de la penetración, y líquido volátil opcional. La invención describe un sistema de administración de fármacos transdérmico, que comprende al menos un agente fisiológicamente activo o profármaco del mismo y al menos un potenciador de la penetración de baja toxicidad que es un filtro solar de éster con tolerancia cutánea. La composición comprende una cantidad eficaz de al menos un agente fisiológicamente activo, al menos un potenciador de la penetración dérmica no volátil; y al menos un líquido volátil.

35

La patente estadounidense 5.891.462 concedida a Carrara da a conocer una formulación farmacéutica en forma de un gel adecuado para la administración transdérmica de un agente activo de la clase de los estrógenos o de la clase de la progestina o de una mezcla de ambos, que comprende alcohol laurílico, monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol como potenciadores de la permeación.

Mura *et al.* describen la combinación de monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol como una composición

potenciadora de la permeación transdérmica para clonazepam (Mura P., Faucci M.T., Bramanti G., Corti P., "Evaluation of transcutol as a clonazepam transdermal permeation enhancer from hydrophilic gel formulations", Eur. J. Pharm. Sci., 2000 Feb; 9(4): 365-72)

- 5 Williams *et al.* notifican los efectos de monoetil éter de dietilenglicol (TRANSCUTOL™) en sistemas de codisolventes binarios con agua sobre la permeación de un fármaco lipófilo modelo a través de membranas de Silastic y epidérmicas humanas (A.C. Williams, N.A. Megrab y B. W. Barry, "Permeation of oestradiol through human epidermal and silastic membranes from saturated TRANSCUTOL®/water systems", en Prediction of Percutaneous Penetration, Vol. 4B, 1996). Muchas referencias pueden ilustrar también el efecto de TRANSCUTOL™ como elemento de creación de depósitos de fármaco intracutáneos que conoce bien un experto en la técnica.

- 10 La patente estadounidense 5.658.587 concedida a Santus *et al.* da a conocer sistemas terapéuticos transdérmicos para la administración de agentes de bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos usando un sistema potenciador de disolvente que comprende monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol.

- 15 La patente estadounidense 5.662.890 concedida a Punto *et al.* da a conocer una composición cosmética libre de alcohol para broncear artificialmente la piel que contiene una combinación de monoetil éter de dietilenglicol y dimetil-isorbida como potenciador de la permeación.

La patente estadounidense 5.932.243 concedida a Fricker *et al.* da a conocer un preconcentrado de emulsión o microemulsión farmacéutica para la administración oral de macróido que contiene un medio portador hidrófilo que consiste en monoetil éter de dietilenglicol, glicofurolo, 1,2-propilenglicol o mezclas de los mismos.

- 20 Las patentes estadounidenses 6.267.985 y 6.383.471 concedidas a Chen *et al.* dan a conocer composiciones farmacéuticas y métodos para la solubilización mejorada de triglicéridos y la administración mejorada de agentes terapéuticos que contienen monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol como solubilizantes de agentes terapéuticos hidrófobos ionizables.

La patente estadounidense 6.426.078 concedida a Bauer *et al.* da a conocer una microemulsión de aceite en agua que contiene monoetil éter de dietilenglicol o propilenglicol como coemulsionante de vitaminas lipófilas.

- 25 Se han llevado a cabo muchos experimentos de investigación sobre monoetil éter de dietilenglicol (comercializado con la marca comercial TRANSCUTOL™ por Gattefossé) como elemento de creación de depósitos de fármaco intracutáneos. Por ejemplo, Ritschel, W.A., Panchagnula, R., Stemmer, K., Ashraf, M., "Development of an intracutaneous depot for drugs. Binding, drug accumulation and retention studies, and mechanism depot for drugs", Skin Pharmacol, 1991; 4: 235-245; Panchagnula, R. y Ritschel, W.A., "Development and evaluation of an intracutaneous depot formulation of corticosteroids using TRANSCUTOL® as a cosolvent, in vitro, ex vivo and in-vivo rat studies", J. Pharm. Pharmacology. 1991; 43: 609-614; Yazdani, M. y Chen, E., "The effect of diethylene glycol monoethyl ether as a vehicle for topical delivery of ivermectin", Veterinary Research Com. 1995; 19: 309-319; Pavliv, L., Freebem, K., Wilke, T., Chiang, C.-C., Shetty, B., Tile, P., "Topical formulation development of a novel thymidilate synthase inhibitor for the treatment of psoriasis", Int. J. Pharm., 1994; 105: 227-233; Ritschel, W.A., Hussain, A.S., "In vitro skin permeation of griseofulvin in rat and human skin from an ointment dosage form", Arzneimittelforsch/Drug Res. 1988; 38: 1630-1632; Toutou, E., Levi-Schaffer, F., Shaco-Ezra, N., Ben-Yossef, R. y Fabin, B., "Enhanced permeation of theophylline through the skin and its effect on fibroblast proliferation", Int. J. Pharm., 1991; 70: 159-166; Watkinson, A.C., Hadgraft, J. y Bye, A., "Enhanced permeation of prostaglandin E2 through human skin in vitro", Int. j. Pharm., 1991; 74: 229-236; Rojas, J., Falson, F., Courraze, G., Francis, A., y Puisieux, F., "Optimization of binary and ternary solvent systems in the percutaneous absorption of morphine base", STP Pharma Sciences, 1991; 1: 71-75; Ritschel, W.A., Barkhaus, JK., "Use of absorption promoters to increase systemic absorption of coumarin from transdermal drug delivery systems", Arzneimittelforsch/Drug Res. 1988; 38: 1774-1777.

- 45 La patente estadounidense 5.580.574 concedida a C.R. Behl *et al.* da a conocer una composición farmacéutica para la administración transdérmica que comprende un sistema de disolventes compuesto por isopropanol, propilenglicol, ácido oleico, agua y, opcionalmente un componente adicional como diacetina, ácido caprílico o transcutol. La composición puede existir como un gel o como una disolución espesada. Se limita, sin embargo, a la administración transdérmica de benzodiazepinas o antagonistas de benzodiazepinas a un huésped que lo necesita, preferiblemente como un parche transdérmico de un tipo de receptáculo fijado, es decir como una formulación oclusiva.

- 50 Por tanto, sigue habiendo la necesidad de proporcionar un sistema de administración de fármacos o una formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa farmacéuticamente aceptable que presente las ventajas tanto de los sistemas oclusivos (alta actividad termodinámica) como de los sistemas no oclusivos (bajo potencial de sensibilización e irritación, y excelente tolerancia cutánea) a la vez que supera las desventajas de estos sistemas. La formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa novedosa de la presente invención satisface esta necesidad.

55 Sumario de la invención

La formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa de la presente invención comprende testosterona como agente activo; y un sistema de disolventes presente en una cantidad suficiente para solubilizar el al menos un

principio activo e inhibe la cristalización del al menos un principio activo sobre una superficie mucosa o de la piel de un mamífero. Otras ventajas de la formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa de la invención incluyen reducir o impedir la transferencia de la formulación a prendas de ropa u otros, minimizando la contaminación de prendas de ropa por la formulación, modular la biodistribución del agente activo dentro de diferentes capas de la piel y facilitar la absorción del agente activo por la superficie mucosa o de la piel, por nombrar algunas.

El sistema de disolventes novedoso de la presente invención incluye un monoalquil éter, presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes, un glicol, presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes. El monoalquil éter y el glicol están presentes en una razón en peso de 1:4 a 1:10. El sistema de disolventes incluye además una mezcla de un alcohol y agua. La mezcla está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 40% y el 98% del sistema de disolventes, en la que el alcohol está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% al 80% de la mezcla, y el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 20% al 95% de la mezcla.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso combinatorio de un monoalquil éter de dietilenglicol y un glicol a razones especificadas, preferiblemente en formulaciones hidroalcohólicas, impide o reduce significativamente la transferencia de fármaco(s) activo(s) desde formulaciones semisólidas transdérmicas a prendas de ropa u otras superficies, reduce significativamente la transferencia a individuos; y también impide o reduce significativamente la pérdida de fármaco(s) activo(s), y por tanto la pérdida de eficacia terapéutica, de forma posterior a una eliminación accidental debida a actividades diarias tales como lavarse, nadar o similar.

Otras ventajas de la presente invención incluyen el descubrimiento de que la asociación de un monoalquil éter y un glicol a razones especificadas presenta un efecto sinérgico e inhibe la cristalización del/de los principio(s) activo(s) en formulaciones semisólidas transdérmicas. Además, se ha descubierto, en contra de los antecedentes descritos anteriormente, se logra un control totalmente inesperado de la distribución del/de los fármaco(s) activo(s) en las diferentes capas de la piel cuando se modifica el intervalo de la razón de monoalquil éter : glicol descrita en la presente invención, simultánea pero independientemente del efecto inhibitor de la cristalización mencionado anteriormente.

Además, también se ha encontrado que el glicol actúa como modulador de la capacidad del monoalquil éter para crear un depósito de fármaco en las diferentes capas de la piel. También, la reducción significativa de fármaco(s) activo(s) no absorbido(s) que queda(n) en el área superficial de aplicación resulta de la inhibición de la cristalización y penetración transdérmica de fármaco simultáneas aunque independientes, potenciadas o no por potenciador(es) de la permeación adicional(es).

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra esquemáticamente una cámara de difusión usada para una celda de difusión vertical usada para pruebas *in vitro* de formulaciones transdérmicas de oxibutinina;

la figura 2 es un gráfico que ilustra la biodistribución durante 24 horas *in vitro* de testosterona de ejemplos de formulación seleccionados dados a conocer en el presente documento;

la figura 3 es un perfil cinético de la permeación *in vitro* de testosterona de ejemplos de formulación seleccionados dados a conocer en el presente documento;

la figura 4 es un gráfico que ilustra la biodistribución durante 24 horas *in vitro* de testosterona de ejemplos de formulación mostrados en la figura 4;

las figuras 5A a 5H ilustran los resultados de estudios cinéticos de cristalización de composiciones de la técnica anterior en comparación con formulaciones según la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa novedosa. La formulación farmacéutica no oclusiva, transdérmica o transmucosa comprende: testosterona como principio activo; y un sistema de disolventes presente en una cantidad suficiente para solubilizar el principio activo y caracterizado porque incluye: (i) un monoalquil éter de dietilenglicol farmacéuticamente aceptable presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes; (ii) un glicol farmacéuticamente aceptable presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes, estando presentes el monoalquil éter de dietilenglicol y el glicol en una razón en peso de 1:4 a 1:10; (iii) una mezcla de un alcohol C₂ a C₄ y agua, estando presente la mezcla en una cantidad de entre aproximadamente el 40% y el 98% del sistema de disolventes, en la que el alcohol C₂ a C₄ está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% al 80% de la mezcla, y el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 20% al 95% de la mezcla; y (iv) en la que el monoalquil éter de dietilenglicol y el glicol en combinación están presentes en una cantidad de al menos el 15% y no superior al 60% de la formulación, de modo que, en comparación con formulaciones que contienen los mismos componentes pero en diferentes cantidades y razones, el presente sistema de disolventes (a) inhibe la cristalización del al menos un principio activo sobre una superficie mucosa o de la piel de un mamífero, (b)

- reduce o impide la transferencia de la formulación a prendas de ropa o a otro ser, (c) modula la biodistribución del al menos un principio activo dentro de diferentes capas de la piel, (d) facilita la absorción del al menos un principio activo por una superficie mucosa o de la piel de un mamífero o (e) proporciona una combinación de uno o más de (a) a (d). Según la presente invención, la formulación de administración de fármacos transdérmica o transmucosa está en forma de una formulación semisólida, un gel, una crema, una pomada, una loción (es decir, una emulsión o una dispersión), una disolución, una espuma o un aerosol. Aunque también se encuentran alternativas en el alcance de las reivindicaciones.
- La expresión formulación "semisólida" significa un sistema heterogéneo en el que se dispersa una fase sólida en una segunda fase líquida.
- La expresión administración "transdérmica", los solicitantes pretenden incluir la administración tanto transdérmica (o "percutánea") como transmucosa, es decir, la administración mediante el paso de un fármaco a través de la piel o tejido de la mucosa y al torrente sanguíneo.
- La expresión "farmacológicamente activo" o "fisiológicamente activo" para describir "principio" o "agente" tal como se usa en el presente documento significa cualquier material o compuesto químico adecuado para la administración transdérmica o transmucosa que induce un efecto sistémico deseado.
- La expresión cantidad "terapéuticamente eficaz" de un agente farmacológicamente activo significa una cantidad no tóxica pero suficiente de un compuesto para proporcionar el efecto terapéutico deseado.
- La expresión sistema "no oclusivo" tal como se usa en el presente documento significa un sistema que ni atrapa ni mantiene separada la piel de la atmósfera por medio de, por ejemplo, un dispositivo de parche, un receptáculo fijado, una cámara de aplicación, una cinta adhesiva, un vendaje, una tirita, o similar que permanece sobre la piel en el sitio de aplicación durante un periodo de tiempo prolongado.
- La expresión "contaminación" o "transferencia" tal como se usa en el presente documento significa la presencia no planeada de sustancias nocivas en individuos o superficies por contacto directo entre individuos, entre superficies o entre individuos y superficies (y de forma recíproca).
- La expresión "sinergia", "sinergismo", "efecto sinérgico" o "acción sinérgica" tal como se usa en el presente documento significa un efecto de la interacción de las acciones de dos agentes de manera que el resultado de la acción combinada es mayor de lo esperado como combinación aditiva simple de los dos agentes actuando por separado.
- La expresión "modular", "regular" o "controlar" tal como se usa en el presente documento significa ajustar, o mantener, con respecto a una tasa, grado o condición deseados, con respecto a ajustar una tasa de permeación, velocidad de cristalización, reparto de un principio activo farmacéutico en las capas de la piel.
- La expresión potenciador de la permeación o combinación "eficaz" o "adecuado/adecuada" tal como se usa en el presente documento significa un potenciador de la permeación o una combinación que proporcionará el aumento deseado en la permeabilidad de la piel y en la misma medida, la profundidad de penetración, tasa de administración y cantidad de fármaco suministrada deseadas.
- La expresión "monoalquiléter de dietilenglicol" significa un producto químico que tiene la fórmula general $C_4H_{10}O_3(C_nH_{2n+1})$ en la que $n = 1-4$. Además, el término "glicol" engloba una amplia gama de productos químicos que incluye pero no se limita a propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, y polietilenglicoles que tienen la fórmula general $HOCH_2(CH_2OH)_nCH_2OH$ en la que n (número de grupos oxietileno) = 4-200.
- La expresión "actividad termodinámica" de una sustancia significa la forma de energía implicada en la permeación en la piel de esta sustancia. El potencial químico de una sustancia se define en la Termodinámica como la energía libre molar parcial de la sustancia. La diferencia entre los potenciales químicos de un fármaco dentro y fuera de la piel es la fuente de energía para el proceso de permeación en la piel.
- La expresión "potenciador de la permeación" tal como se usa en el presente documento significa un agente que mejora la tasa de transporte percutáneo de agentes activos a través de la piel o el uso y la administración de agentes activos a organismos tales como animales, ya sea para aplicación local o administración sistémica.
- La expresión "estrato córneo" tal como se usa en el presente documento significa la capa externa de la piel, que se compone de aproximadamente 15 capas de queratinocitos diferenciados terminalmente compuestos principalmente por el material proteico queratina dispuesto a modo de ladrillos y mortero componiéndose el mortero de una matriz lipídica compuesta principalmente por colesterol, ceramidas y ácidos grasos de cadena larga. El estrato córneo crea la barrera limitante de la velocidad para la difusión del agente activo a través de la piel.
- La expresión "depósito en la piel" tal como se usa en el presente documento significa un receptáculo o depósito de agente activo y potenciador de la penetración dérmica dentro del estrato córneo, ya sea intracelular (dentro de los queratinocitos) o intercelular.

Tal como se estableció anteriormente, la presente invención se refiere a una formulación de administración de fármacos transdérmica o transmucosa. La invención se refiere más específicamente a una formulación transdérmica o transmucosa, no oclusiva, preferiblemente en forma de un gel, para su uso en la administración de al menos un principio activo farmacéutico a un animal de sangre caliente. Pueden usarse las formulaciones de la presente invención para la administración local o sistémica.

La formulación puede incluir un potenciador de la permeación, agente gelificante, conservante, antioxidante, tampón, humectante, agente secuestrante, hidratante, tensioactivo, emoliente o cualquier combinación de los mismos. El agente activo es testosterona.

En una realización, la formulación farmacéutica incluye testosterona como agente activo y el monoalquil éter de dietilenglicol y el glicol están en una razón en peso de 1:4 a 1:10.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para retardar o inhibir la cristalización de un agente activo en una formulación transdérmica o transmucosa. Se ha encontrado sorprendentemente que la presente invención inhibe o retarda, durante un periodo de tiempo significativo, la cristalización del agente activo sobre la superficie mucosa o de la piel. Un problema asociado con la cristalización del fármaco sobre la piel es que los cristales tienen dificultades para atravesar la piel o la barrera mucosa. Por tanto, el agente activo queda sobre la superficie de la piel durante un periodo de tiempo prolongado. Como tal, hay un aumento en la probabilidad de que el agente activo se transfiera a prendas de ropa o contamine a otro ser que entre en contacto con el usuario de la formulación farmacéutica. La presente invención, al inhibir o retardar la cristalización del agente activo, tiene al menos tres ventajas. El retardo o la inhibición del agente activo aumentarán la absorción del fármaco a través de la piel o la barrera mucosa. Por consiguiente, existe una minimización de la transferencia de la formulación farmacéutica a prendas de ropa. Además, existe una minimización de contaminación de agente activo a otras personas.

Según la presente invención, la formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa es una formulación de administración de fármacos que comprende un principio activo y un sistema de disolventes. El sistema de disolventes de la invención incluye un monoalquil éter farmacéuticamente aceptable, un glicol farmacéuticamente aceptable, y una mezcla de un alcohol y agua.

Por ejemplo, el monoalquil éter es monometil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol o mezclas de los mismos. Además, por ejemplo, el glicol es propilenglicol, dipropilenglicol o mezclas de los mismos. El monoalquil éter y el glicol están presentes en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% p/p cada uno, y están presentes en una razón que oscila entre 1:4 y 1:10. En una realización preferida, el monoalquil éter farmacéuticamente aceptable es monoetil éter de dietilenglicol y el glicol es propilenglicol.

Preferiblemente, el sistema de disolventes incluye una combinación de disolventes volátiles y no volátiles. Los ejemplos de disolventes no volátiles incluyen pero no se limitan a propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles líquidos, o polioxialquilenglicoles. Los ejemplos de disolventes volátiles incluyen pero no se limitan a etanol, propanol o isopropanol. Preferiblemente, el disolvente volátil es un alcohol C₂-C₄. Por ejemplo, el alcohol C₂-C₄ es preferiblemente etanol, isopropanol o mezclas de los mismos. El alcohol C₂-C₄ está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y el 80% p/p, y preferiblemente entre el 15 y el 65%, y más preferiblemente entre el 20 y el 50%.

Ha de entenderse que el "agente activo" se pretende que signifique un único agente activo o una combinación de más de un agente activo. La cantidad del agente activo de manera sistémica y/o tópica incluida en la formulación está sujeta al grado en el que se logra la potenciación de la penetración.

También según la invención, los potenciadores de la permeación pueden incorporarse adicionalmente a la formulación farmacéutica. Los potenciadores de la permeación incluyen pero no se limitan a sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y decilmetilsulfóxido; tensioactivos tales como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, poloxámero (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) y lecitina; las azacicloheptano-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptano-2-ona; alcoholes grasos tales como alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico y similares; ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo y oleato de etilo; polioles y ésteres de los mismos tales como propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol y monolaurato de polietilenglicol, amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, terpenos; alcanonas y ácidos orgánicos, particularmente ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico. Tal como se indicó anteriormente en el presente documento, "Percutaneous Penetration Enhancers", eds. Smith *et al.* (CRC Press, 1995) proporciona una excelente revisión del campo y además información referente a posibles potenciadores secundarios para su uso junto con la presente invención. Los expertos en la técnica pueden conocer más potenciador(es) de la permeación adecuado(s) para usarse con la presente invención. El potenciador de la permeación está presente en desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 30,0% p/p dependiendo del tipo de compuesto. Preferiblemente, los potenciadores de la permeación son alcoholes grasos y ácidos grasos, y más preferiblemente alcoholes grasos. Preferiblemente, los

alcoholes grasos tienen la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n(\text{CH})_m\text{CH}_2\text{OH}$ en la que n oscila entre (8- m) y (16- m) y $m = 0-2$.

La formulación farmacéutica de la invención puede incluir además un agente gelificante o espesante, por ejemplo carbómero, carboxietileno o poli(ácido acrílico) tal como carbómero 980 o 940 NF, 981 o 941 NF, 1382 o 1342 NF, 5984 o 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF y derivados de carbómero; derivados de celulosa tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etil-hidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), etc.; gomas naturales tales como goma arábica, goma xantana, gomas guar, alginatos, etc.; derivados de polivinilpirrolidona; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, etc.; otros como quitosano, poli(alcoholes vinílicos), pectinas, calidades Veegum, y similares. Otros agentes gelificantes adecuados para aplicar la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carbómeros. Alternativamente, también pueden usarse otros agentes gelificantes o viscosificantes conocidos por los expertos en la técnica. El agente gelificante o espesante está presente en desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 30% p/p dependiendo del tipo de polímero, tal como conoce un experto en la técnica.

La formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa puede incluir además conservantes tales como cloruro de benzalconio y derivados, ácido benzoico, alcohol bencílico y derivados, bronopol, parabenos, cetrimida, clorhexidina, cresol y derivados, imidourea, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilético, sales fenilmercúricas, timerosal, ácido sórbico y derivados. El conservante está presente en desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 10% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

La formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa puede comprender además un antioxidante tal como pero no se limita a tocoferol y derivados, ácido ascórbico y derivados, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido fumárico, ácido málico, galato de propilo, metabisulfatos y derivados. El antioxidante está presente en desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 5,0% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

También según la invención, la formulación puede comprender además tampones tales como tampones carbonato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones acetato, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido tartárico, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, aminometilamina. Aunque pueden incluirse otros tampones tal como se conoce en la técnica. El tampón puede sustituir hasta el 100% de la cantidad de agua dentro de la formulación.

En una realización, la formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa comprende además humectante tal como glicerina, propileno, glicol, sorbitol, triacetina. El humectante está presente en desde aproximadamente el 1 hasta el 10% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

La presente formulación puede comprender además agente secuestrante tal como ácido edético. El agente secuestrante está presente en desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 5% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

También según la invención, la formulación incluye un hidratante tal como docusato de sodio, alquil éteres de polioxietileno, derivados de polioxietileno de aceite de ricino, estearatos de polioxietileno, ésteres polioxietileno-sorbitano de ácidos grasos, laurilsulfato de sodio. El hidratante está presente en desde aproximadamente el 1,0 hasta aproximadamente el 5% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

La formulación puede comprender además tensioactivos aniónicos, no iónicos o catiónicos. El tensioactivo está presente en desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 30% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

También según la presente invención, la formulación comprende emolientes tales como pero no se limita a alcohol cetosteárico, cera de ésteres cetílicos, colesterol, glicerina, ésteres grasos de glicerol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lecitinas, aceite mineral ligero, aceite mineral, vaselina, lanolinas y combinaciones de los mismos. El emoliente está presente en desde aproximadamente el 1,0 hasta aproximadamente el 30,0% p/p dependiendo del tipo de compuesto.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para retardar o inhibir la cristalización de un agente activo en una formulación farmacéutica transdérmica o transmucosa. El método incluye preparar una formulación que comprende al menos un agente activo y un sistema de disolventes, que incluye un monoalquil éter de dietilenglicol y un glicol farmacéuticamente aceptables presentes en una razón en peso de 1:4 a 1:10.

Preferiblemente, el monoalquil éter de dietilenglicol y el glicol en combinación están presentes en una cantidad de al menos el 15% y no superior al 60% de la formulación.

Ventajosamente, el método disminuye o inhibe la cristalización del agente activo de manera que se facilita o aumenta la absorción y permeación a través de la superficie mucosa o de la piel a la que se aplica. Preferiblemente, la formulación incluye un potenciador de la permeación para aumentar la permeabilidad del agente activo a través de una superficie dérmica o mucosa. Por ejemplo, la formulación puede incluir además alcohol laurílico o alcohol miristílico en una cantidad de entre el 0,5 y el 2% en peso de la formulación total.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, y no deben interpretarse como limitaciones a la invención.

Ejemplo 1

Se preparó un gel que contenía el 1,00% de peso en peso (p/p) de testosterona, el 5,00% p/p de monoetil éter de dietilenglicol, el 6,00% p/p de propilenglicol, el 46,28% p/p de etanol, el 38,11% p/p de agua purificada, el 1,20% p/p de carbómero (CARBOPOL™ 980 NF), el 0,35% p/p de trietanolamina, el 0,06% p/p de ácido edético de disodio (EDTA), el 2,00% p/p de alcohol laurílico, disolviendo el principio activo (si no era hidrosoluble) en la mezcla de etanol/propilenglicol/monoetil éter de dietilenglicol/alcohol laurílico. Entonces se añadió la disolución de EDTA de disodio y se dispersó el carbómero meticulosamente en la disolución hidroalcohólica con agitación mecánica a temperatura ambiente a una velocidad adecuada garantizando una buena homogenización de la formulación a la vez que se evitaban la formación de grumos y el atrapamiento de aire. Finalmente se añadió trietanolamina con agitación para formar el gel.

Ejemplo 2

Se preparó un gel compuesto por el 1,00% p/p de testosterona, el 5,00% p/p de monoetil éter de dietilenglicol, el 30,00% p/p de propilenglicol, el 34,31% p/p de etanol, el 28,07% p/p de agua purificada, el 1,20% p/p de carbómero (CARBOPOL™ 980 NF), el 0,35% p/p de trietanolamina, el 0,06% p/p de EDTA de disodio, según la técnica de fabricación descrita en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se preparó un gel compuesto por el 1,00% p/p de testosterona, el 0,10% p/p de estradiol, el 5,00% p/p de monoetil éter de dietilenglicol (TRANSCUTOL™ P), el 30,00% p/p de propilenglicol, el 38,00% p/p de etanol, el 25,40% p/p de agua purificada, el 0,50% p/p de hidroxipropilcelulosa (KLUCEL™ MF Pharm), disolviendo el principio activo (si no era hidrosoluble) en la mezcla de etanol/propilenglicol/monoetil éter de dietilenglicol/alcohol laurílico. Entonces se añadió agua purificada y se dispersó la hidroxipropilcelulosa meticulosamente en la disolución hidroalcohólica con agitación mecánica a temperatura ambiente a una velocidad adecuada garantizando una buena homogenización de la formulación a la vez que se evitaban la formación de grumos y el atrapamiento de aire hasta su hinchamiento completo.

Ejemplos comparativos de estudios de permeación y biodistribución de fármaco *in vivo*

Ejemplo 4

Se realizaron experimentos de permeación y biodistribución de fármaco *in vivo* a través de piel de oreja de cerdo usando la cámara de difusión que se muestra esquemáticamente en la figura 1 (celda de difusión vertical de Franz). Los estudios de permeación cutánea *in vitro* a través de piel humana son limitados debido a la falta de disponibilidad de piel humana. Se describe ampliamente en la bibliografía que puede usarse piel de oreja de cerdo como el modelo más próximo a la piel humana en la evaluación de la absorción percutánea de productos químicos.

Se procesó piel de oreja de cerdo de cadáver reciente obtenida de mataderos según procedimientos operativos convencionales. Se evaluaron las orejas con respecto a su integridad (sin mordeduras, arañazos o enrojecimiento) y condición. Se escindió la piel de las orejas con ayuda de bisturíes, evitando perforaciones o cualquier daño. Se aclararon las muestras de piel escindida con disolución PBS y se pusieron sobre una superficie para la perforación sucesiva de discos de piel. Se montaron los trozos de discos de piel entre las secciones de una celda de difusión vertical que tenía 1,77 cm² de área superficial, con la capa epidérmica orientada hacia arriba. Se aplicaron 50 mg de los dispositivos transdérmicos puestos como ejemplo previamente sobre la capa epidérmica mientras que la capa dérmica estaba en contacto con la disolución receptora: oleil éter de polioxietileno 20 al 2,0% de peso en volumen (Oleth 20), con disolución de tampón fosfato PBS 10 mM, pH 7,4. Se mantuvo la cámara receptora a 35°C y se llevaron a cabo los estudios en condiciones no oclusivas y a 600 rpm de velocidad de agitación. En puntos de tiempo dados, se retiraron muestras de la disolución receptora y volvió a llenarse inmediatamente la cámara receptora con disolución nueva. Se analizaron todas las muestras tomadas de la disolución receptora (fármaco que ha permeado) usando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Tras la finalización del estudio de permeación, y utilizando una formulación de disolventes apropiada, se analizaron todos los trozos de discos de piel en cuanto a la distribución de fármaco dentro de las capas de la piel: dermis, epidermis y estrato córneo. También se evaluó la formulación no absorbida. Entonces, se realizó un balance de masa para evaluar la recuperación total/distribución de fármaco después de un tiempo determinado tras la administración/aplicación del producto farmacológico, considerando la formulación no absorbida, la cantidad de fármaco en el estrato córneo y la cantidad de fármaco dentro de las capas más internas de la piel (epidermis, dermis, y disolución receptora que representa el torrente sanguíneo). Se analizaron los diferentes compartimentos usando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

Determinación del flujo de fármaco y fármaco que ha permeado acumulado (estudio de permeación *in vitro*)

Se determinaron la cantidad total de fármaco que había permeado (mcg/cm^2) en la duración del estudio y el flujo transdérmico ($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{h}$) para cada estudio.

Estudio de biodistribución

- Tras la finalización del estudio de permeación *in vitro*, se evaluó la distribución del compuesto activo para los diferentes compartimentos tal como se explicó anteriormente. Para demostrar las mejoras en el rendimiento de permeación aplicando la invención dada a conocer en el presente documento, así como las mejoras en la minimización de la cantidad de fármaco que puede transferirse potencialmente a ropas o parejas, se compararon estudios de permeación *in vitro* y estudios de biodistribución de fármaco de ejemplos que usaron los medios de la invención con ejemplos realizados sin usar esta invención. Era un objetivo demostrar los resultados obtenidos aplicando la invención dada a conocer en el presente documento. Llevando a cabo estudios de biodistribución de fármaco *in vitro* y sin embargo, evaluando la cantidad de fármaco que queda sobre la superficie de la piel que puede transmitirse o transferirse potencialmente a otras superficies o parejas cuando se usa la formulación "*in vivo*".

Ejemplo 5 --Comparación entre una formulación de la presente invención y una formulación de la técnica anterior

- Véanse los "Ejemplos" anteriormente para las formulaciones cuali-cuantitativas de los ejemplos citados a continuación.

Biodistribución durante 24 horas de testosterona

Recuperación normalizada (% de recuperación relativa total)

Compartimentos	(control)			Ejemplo 2 (razón TC:PG 1:6)			(razón TC:PG 5:1)		
	Media %	D.E. %	N	Media %	D.E. %	N	Media %	D.E. %	N
Formulación no absorbida	92,5	20,1	4	66,5	32,2	4	82,4	15,9	4
Estrato córneo	5,7	3,0	4	12,6	8,3	4	6,6	4,0	4
Epidermis	1,8	0,5	4	20,9	4,8	4	11,1	5,5	4
Dermis									
Receptor									
TOTAL	100,0			100,0		100,0	100,0		

Tabla I: Biodistribución durante 24 horas *in vitro* de testosterona

- La tabla 1 anterior muestra claramente una disminución significativa en la cantidad de fármaco que no se absorbe cuando se usa una formulación transdérmica o transmucosa de la presente invención en comparación con una formulación transdérmica o transmucosa que no incluye la razón novedosa de monoalquil éster y glicol. Tal como se muestra, después de 24 h, una enorme cantidad de testosterona (92,5%) permanece sin absorber desde la composición control, que no incluye la novedad de la presente invención, a la inversa, el ejemplo 2 de la presente invención tenía significativamente menos fármaco no absorbido, el 66,5%. La figura 2 ilustra estos resultados en formato gráfico.

- La tabla 1 anterior y la figura 2 muestran que está presente una mayor cantidad de testosterona (el 12,6% frente al 6,6%) en el estrato córneo en el ejemplo 2 en el que la invención está presente en una razón de 1:6. Este resultado muestra que la acumulación de fármaco activo en la capa más externa de la piel o la mucosa no resulta de la combinación de monoetil éter de dietilenglicol : propilenglicol en razones definidas, y no sólo depende de la concentración de monoetil éter de dietilenglicol tal como se esperaba por los antecedentes descritos previamente.

- Este estudio de biodistribución demuestra la utilidad de la presente invención (es decir, una combinación de monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol sometida a prueba en este caso a dos razones extremas: 1:6 y 5:1) y que la presente invención reduce significativamente los residuos de formulación sobre la piel.

Ejemplo 6—Comparación entre una formulación que contiene la invención descrita en el presente documento a diferentes razones

- Se prepararon tres formulaciones diferentes, que contenía cada una, una concentración fijada de monoetil éter de dietilenglicol (5% p/p) y una concentración variable de propilenglicol (el 6, el 15 o el 30% p/p), y se compararon en una permeación de fármaco y una biodistribución de fármaco después de 24 horas; ejemplos, 3, 5 y 9 anteriores. Los resultados del estudio de permeación se encuentran en la tabla III a continuación.

Permeación durante 24 horas *in vitro* de testosterona

Tiempo (h)	Cantidad acumulada de testosterona - 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Media $\pm$ D.E.		
	control	Ejemplo 1	Ejemplo 2
0	0	0	0
6	$3,9 \pm 3,1$	$2,1 \pm 1,7$	$1,5 \pm 1,0$
12	$10,9 \pm 6,1$	$9,9 \pm 8,3$	$7,2 \pm 5,6$
18	$16,9 \pm 6,5$	$21,4 \pm 13,4$	$18,1 \pm 12,0$
24	$20,7 \pm 6,7$	$31,0 \pm 14,5$	$29,5 \pm 14,6$

Tabla III: Permeación durante 24 horas *in vitro* de testosterona

- 5 La tabla III muestra que tres composiciones diferentes, que tienen cada una diferentes razones que oscilan entre 1:1,2 y 1:6 de monoetil éter de dietilenglicol: propilenglicol, dan como resultado cantidades acumuladas significativamente similares de testosterona que ha permeado. La figura 3 ilustra el perfil cinético relativo de cada una de estas tres composiciones.

Los cambios en la formulación cuantitativa no dan como resultado ninguna variación de la permeación significativa.

10 Biodistribución durante 24 horas de testosterona

Recuperación normalizada (% de recuperación relativa total)

Compartimentos	(control)			Ejemplo 2 (razón TC:PG 1:6)			(razón TC:PG 5:1)		
	Media %	D.E. %	N	Media %	D.E. %	N	Media %	D.E. %	N
Formulación no absorbida	88,6	4,1	4	79,0	18,5	4	75,1	16,0	4
Estrato córneo	2,6	1,5	4	4,8	2,2	4	8,1	3,1	4
Epidermis	8,8	2,3	4	16,2	4,8	4	16,8	3,5	4
Dermis									
Receptor									
TOTAL	100,0			100,0			100,0		

Tabla IV: Biodistribución durante 24 horas de testosterona

- 15 Tal como se muestra en la tabla IV anterior, y en la figura 4, el aumento de la razón de la presente formulación desde 1:3 (5% p/p de monoetil éter de dietilenglicol/15% p/p de propilenglicol) hasta 1:6 en el ejemplo 2 (5% p/p de monoetil éter de dietilenglicol/30% p/p de propilenglicol) sólo dio como resultado una disminución del 5% de fármaco no absorbido, pero dio como resultado un aumento de aproximadamente el 66% de fármaco distribuido en el estrato córneo. El fármaco distribuido de manera más profunda en las capas de la piel puede considerarse como inalterado. Este estudio demuestra que es posible modificar la distribución del fármaco activo dentro de las capas más externas de la piel o la mucosa a la vez que simultáneamente no afecta significativamente a la distribución de fármaco en las
- 20 capas más internas de la piel o la mucosa.

- Este conjunto de estudios de biodistribución y permeación *in vitro* demuestran claramente que la distribución de fármaco está modulada por la razón de la formulación. Estos estudios de biodistribución y permeación *in vitro* también demuestran claramente que los cambios de la razón en la que la formulación novedosa no dan como resultado rendimientos de permeación significativamente diferentes. Adicionalmente, estos estudios de
- 25 biodistribución y permeación *in vitro* demuestran claramente que la formulación novedosa tiene un efecto independiente.

Ejemplo 7 –Estudio de cristalización

- También se llevaron a cabo investigaciones sobre la cinética de cristalización del fármaco para la presente invención en las que se comparó la formulación novedosa de la presente invención con formulaciones que no tienen la razón
- 30 especificada novedosa. El objetivo era establecer una correlación entre la cinética de cristalización de las formulaciones novedosas de la presente invención (velocidad de cristalización “lenta” o “rápida”) con los resultados de biodistribución y permeación *in vitro*, y por tanto determinar el potencial de transferencia a la pareja/superficies de las formulaciones (potencial “bajo” o “alto”).

- Se evaluaron diferentes compuestos activos en formulaciones que contenían la invención dada a conocer en el presente documento en comparación con formulaciones que no contenían la invención. La invención se refiere al
- 35 uso de una determinada combinación de vehículos que potencian o promueven la captación de fármaco desde la piel a la vez que minimizan las cantidades de residuos sobre la piel tras la aplicación del producto farmacológico sobre la piel.

Se realizó un examen microscópico con varias formulaciones en gel que contenían la invención dada a conocer en el presente documento y un compuesto activo, en comparación con formulaciones que no contienen la invención y el mismo compuesto activo. Se usaron formulaciones de placebo para la comparación también con un blanco.

- 5 Se usaron un compuesto androgénico, testosterona (coeficiente de reparto en octanol:agua, o Log P de aproximadamente 3,3) y minoxidil (Log P de aproximadamente 1,2, por tanto menos lipófilo que testosterona) como modelos de fármaco para ejemplificar la invención.

- 10 Se puso una alícuota (1 ml) de las formulaciones sometidas a prueba sobre una placa de vidrio y se extendieron inmediatamente con la ayuda de un cubreobjetos para formar una capa homogénea de gel. Se dejaron evaporar, en todos los casos, las placas de vidrio que contenían la muestra a temperatura ambiente controlada (25°C) y se realizaron observaciones y fotografías a diferentes tiempos de exposición.

- 15 Se tomaron las fotografías ilustradas en el presente documento como las figuras 5a a 5h en las mismas condiciones, es decir, los mismos puntos de tiempo (normalmente menos de 5 minutos; 30 minutos; 2 horas para formulaciones de cristalización rápida o 4 horas para formulaciones de cristalización lenta; más de 8 horas en algún caso), el mismo aumento (total X 6,5), la misma ubicación: se colocó la placa de vidrio una vez cuando se inició el estudio, y luego no se movió más hasta la finalización del estudio. Algunas ligeras diferencias de contraste y textura pueden imputarse a la evaporación de disolvente.

Las figuras 5a a 5h muestran el estado de cristalización de algunas formulaciones que no contienen la presente invención 30 minutos después de extender las formulaciones sobre la placa de vidrio.

Cristalización de formulaciones de testosterona

- 20 Se emprendió un estudio comparativo que se centraba en la velocidad de cristalización de formulaciones de testosterona en las que se comparó la velocidad de cristalización de las formulaciones de testosterona de la presente invención con otras formulaciones de testosterona que no comprendían la presente invención. A este respecto, se extendieron las formulaciones (disoluciones o semisólidas) sobre un portaobjetos y se observaron bajo un microscopio para determinar la aparición de formación de cristales. En el primer estudio, se comparó la
- 25 formulación en gel del ejemplo A con la formulación en gel del ejemplo B para determinar la velocidad de cristalización. El ejemplo A era el gel de testosterona al 1% ANDROGEL® comercializado en los EE.UU. para hipogonadismo masculino. La composición de ANDROGEL® es tal como sigue:

Componente	%p/p
Testosterona	1,00
Carbómero C980 NF	0,90
Miristato de isopropilo	0,50
Etanol al 96%	71,4
Hidróxido de sodio	4,72
Agua purificada	c.s.p.

Ejemplo A: Composición de ANDROGEL®

- 30 Se comparó Androgel® (ejemplo A), que no comprende la presente invención con el ejemplo B, que tampoco comprende la presente invención. Tal como se indica a continuación, el ejemplo B es un gel de testosterona que comprende un monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol en una razón en peso (TC:PG) de 1:1,2. El ejemplo A no comprende ni un monoetil éter de dietilenglicol ni propilenglicol.

Componente	% p/p
Testosterona	1,00
Carbómero C980 NF	1,20
Monoetil éter de dietilenglicol (TRANSCUTOL®, "TC")	5,00
Propilenglicol ("PG")	6,00
Edetato de disodio	0,06
Etanol al 96%	47,5
Trietanolamina	0,35
Agua purificada	c.s.p.

Resultados del ejemplo A en comparación con el ejemplo B.

- 35 Se observó cristalización en el ejemplo A después de 10 minutos desde la aplicación de la formulación en gel al portaobjetos. Asimismo, también se observó cristalización en el ejemplo B a los 10 minutos. Por tanto, no se observó una diferencia significativa en la velocidad de cristalización entre el ejemplo A, ANDROGEL®, y la formulación en gel del ejemplo B, que comprende monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol en una razón en peso de 1:1,2.

También se emprendió un estudio de comparación para los ejemplos C y D de formulaciones en disolución,

representados a continuación.

Ejemplo C

Componente	% p/p
Testosterona	1,00
Miristato de isopropilo	0,50
Etanol al 96%	71,4
Agua purificada	c.s.p.

Ejemplo D

Componente	% p/p
Testosterona	1,00
Monoetil éter de dietilenglicol (TRANSCUTOL®, "TC")	5,00
Propilenglicol ("PG")	6,00
Edetato de disodio	0,06
Etanol al 96%	47,5
Agua purificada	c.s.p.

5 Se observó cristalización en el ejemplo C después de sólo un minuto, y en el ejemplo D después de cuatro minutos. Por tanto, las formulaciones que contienen monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol en una razón en peso de 1:1,2 no difieren significativamente del ejemplo A de referencia, o bien como una formulación en gel o bien como una formulación en disolución. Se emprendió un tercer estudio comparativo en el que se aumentó el propilenglicol desde 10 aproximadamente el 6,00%p/p hasta el 20%p/p en los ejemplos E y F. (Se ajustó la viscosidad a la de ANDROGEL®; de aproximadamente 8000 cP).

EJEMPLO E	
Componente	% p/p
Testosterona	1,00
Carbómero C980 NF	0,60
Monoetil éter de dietilenglicol (TRANSCUTOL®, "TC")	5,00
Propilenglicol ("PG")	20,0
Edetato de disodio	0,06
Etanol al 96%	47,5
Trietanolamina	0,35
Agua purificada	c.s.p.

EJEMPLO F: Disolución	
Componente	% p/p
Testosterona	1,00
Monoetil éter de dietilenglicol (TRANSCUTOL®, "TC")	5,00
Propilenglicol ("PG")	20,0
Edetato de disodio	0,06
Etanol al 96%	47,5
Agua purificada	c.s.p.

15 No se observó cristalización en el ejemplo E después de cuatro horas de aplicación de la formulación a un portaobjetos. Se observó cristalización después de 30 minutos en el ejemplo F. Por tanto, cuando tanto la formulación en gel como la formulación en disolución comprenden monoetil éter de dietilenglicol y propilenglicol en una razón de 1:4, la velocidad de cristalización de ambas formulaciones era significativamente menor en comparación con otros ejemplos sometidos a prueba.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica no oclusiva, transd3rmica o transmucosa que comprende:

testosterona como principio activo; y un sistema de disolventes presente en una cantidad suficiente para solubilizar el principio activo y caracterizado porque incluye:

5 (i) un monoalquil 3ter de dietilenglicol farmac3uticamente aceptable presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes;

(ii) un glicol farmac3uticamente aceptable presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes, estando presentes el monoalquil 3ter de dietilenglicol y el glicol en una raz3n en peso de 1:4 a 1:10;

10 (iii) una mezcla de un alcohol C₂ a C₄ y agua, estando presente la mezcla en una cantidad de entre aproximadamente el 40% y el 98% del sistema de disolventes, en la que el alcohol C₂ a C₄ est3 presente en una cantidad de aproximadamente el 5% al 80% de la mezcla, y el agua est3 presente en una cantidad de aproximadamente el 20% al 95% de la mezcla; y

(iv) en la que el monoalquil 3ter de dietilenglicol y el glicol en combinaci3n est3n presentes en una cantidad de al menos el 15% y no superior al 60% de la formulaci3n,

15 de modo que, en comparaci3n con formulaciones que contienen los mismos componentes pero en diferentes cantidades y razones, el presente sistema de disolventes (a) inhibe la cristalizaci3n del al menos un principio activo sobre una superficie mucosa o de la piel de un mam3fero, (b) reduce o impide la transferencia de la formulaci3n a prendas de ropa o a otro ser, (c) modula la biodistribuci3n del al menos un principio activo dentro de diferentes capas de la piel, (d) facilita la absorci3n del al menos un principio activo por una superficie mucosa o de la piel de un mam3fero o (e) proporciona una combinaci3n de uno o m3s de (a) a (d).

2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el monoalquil 3ter de dietilenglicol se selecciona del grupo que consiste en monometil 3ter de dietilenglicol y monoetil 3ter de dietilenglicol o mezclas de los mismos.

25 3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dipropilenglicol o mezclas de los mismos.

4. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el alcohol C₂ a C₄ se selecciona del grupo que consiste en etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol o mezclas de los mismos.

30 5. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, que incluye adem3s un potenciador de la permeaci3n presente en una cantidad suficiente para aumentar la permeabilidad del principio activo a trav3s de una superficie d3rmica o mucosa de un mam3fero.

6. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende adem3s un agente seleccionado del grupo que consiste en agentes gelificantes, conservantes, antioxidantes, tampones, humectantes, agentes secuestrantes, hidratantes, tensioactivos, emolientes y cualquier combinaci3n de los mismos.

35 7. M3todo de retardo o inhibici3n de la cristalizaci3n de un principio activo en una formulaci3n farmac3utica no oclusiva, transd3rmica o transmucosa, caracterizado porque la formulaci3n comprende testosterona como principio activo y un sistema de disolventes presente en una cantidad suficiente para solubilizar el al menos un principio activo y caracterizado porque incluye:

(i) un monoalquil 3ter de dietilenglicol farmac3uticamente aceptable presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes;

40 (ii) un glicol farmac3uticamente aceptable presente en una cantidad de entre aproximadamente el 1% y el 30% en peso del sistema de disolventes, estando presentes el monoalquil 3ter de dietilenglicol y el glicol en una raz3n en peso de 1:4 a 1:10;

45 (iii) una mezcla de un alcohol C₂ a C₄ y agua, estando presente la mezcla en una cantidad de entre aproximadamente el 40% y el 98% del sistema de disolventes, en la que el alcohol C₂ a C₄ est3 presente en una cantidad de aproximadamente el 5% al 80% de la mezcla, y el agua est3 presente en una cantidad de aproximadamente el 20% al 95% de la mezcla; y

(iv) en la que el monoalquil 3ter de dietilenglicol y el glicol en combinaci3n est3n presentes en una cantidad de al menos el 15% y no superior al 60% de la formulaci3n.

50 8. M3todo seg3n la reivindicaci3n 7, en el que el monoalquil 3ter de dietilenglicol se selecciona del grupo que consiste en monometil 3ter de dietilenglicol y monoetil 3ter de dietilenglicol o mezclas de los mismos.

9. Método según la reivindicación 7, en el que el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dipropilenglicol o mezclas de los mismos.
10. Método según la reivindicación 7, en el que el alcohol C₂ a C₄ se selecciona del grupo que consiste en etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol o mezclas de los mismos.
- 5 11. Método según la reivindicación 7, que incluye además un potenciador de la permeación presente en una cantidad suficiente para aumentar la permeabilidad del principio activo a través de una superficie dérmica o mucosa de un mamífero.
12. Método según la reivindicación 7, que comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste en agentes gelificantes, conservantes, antioxidantes, tampones, humectantes, agentes secuestrantes, hidratantes, 10 tensioactivos, emolientes y cualquier combinación de los mismos.

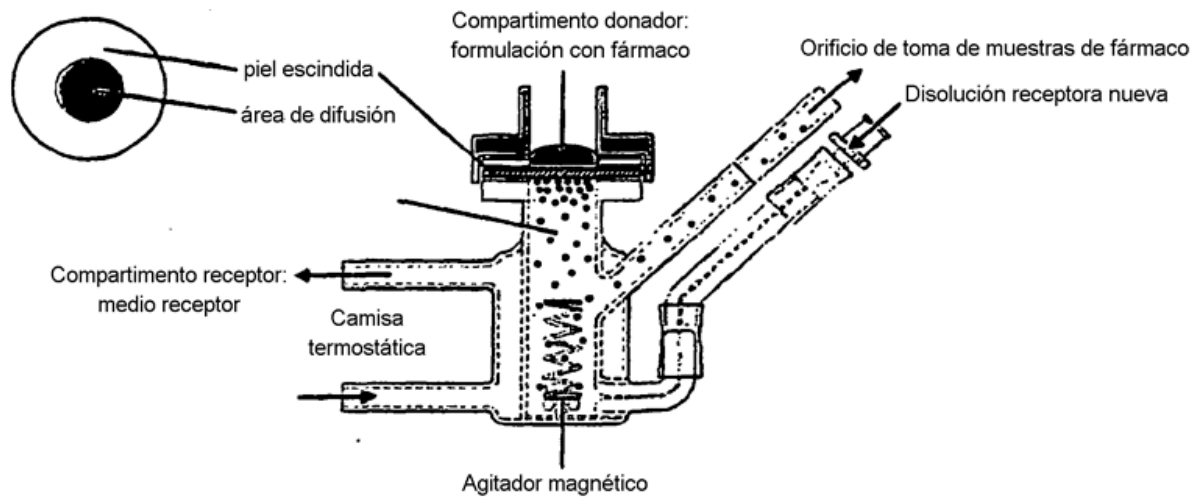


FIGURA 1

Cámara de difusión

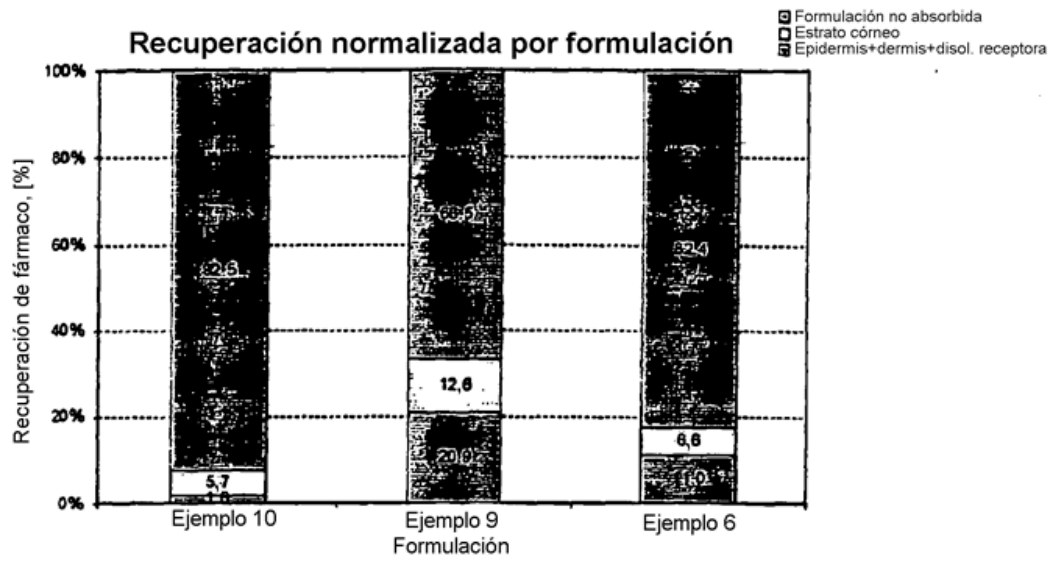


FIGURA 2

Biodistribución durante 24 horas *in vitro* de testosterona

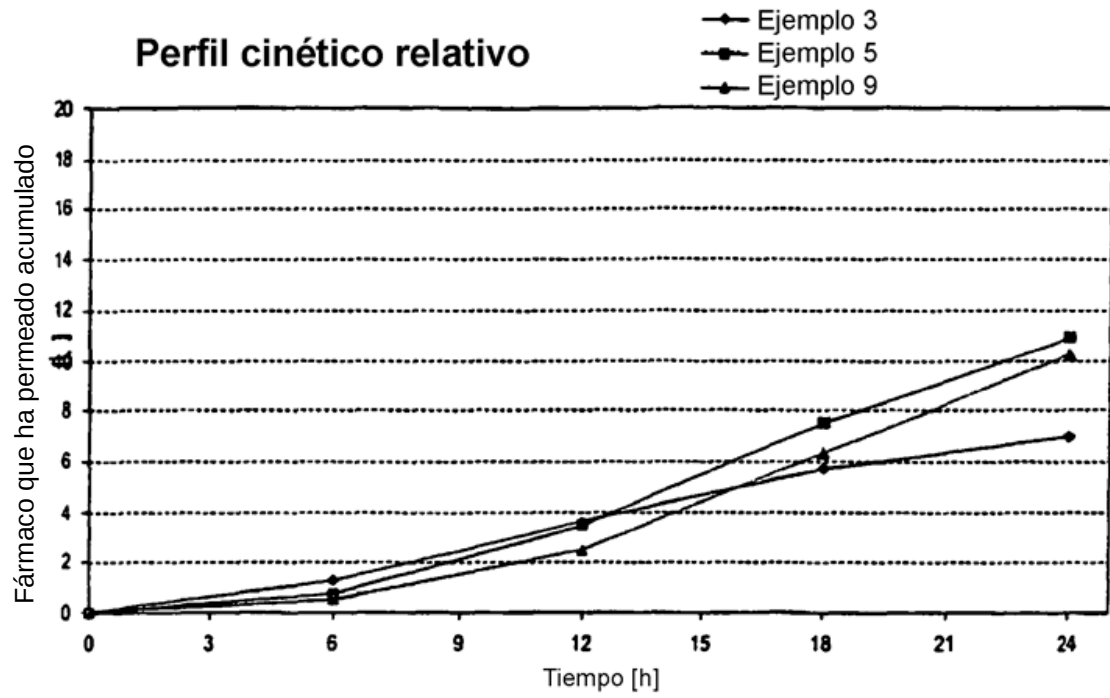


FIGURA 3

Permeación *in vitro* de testosterona

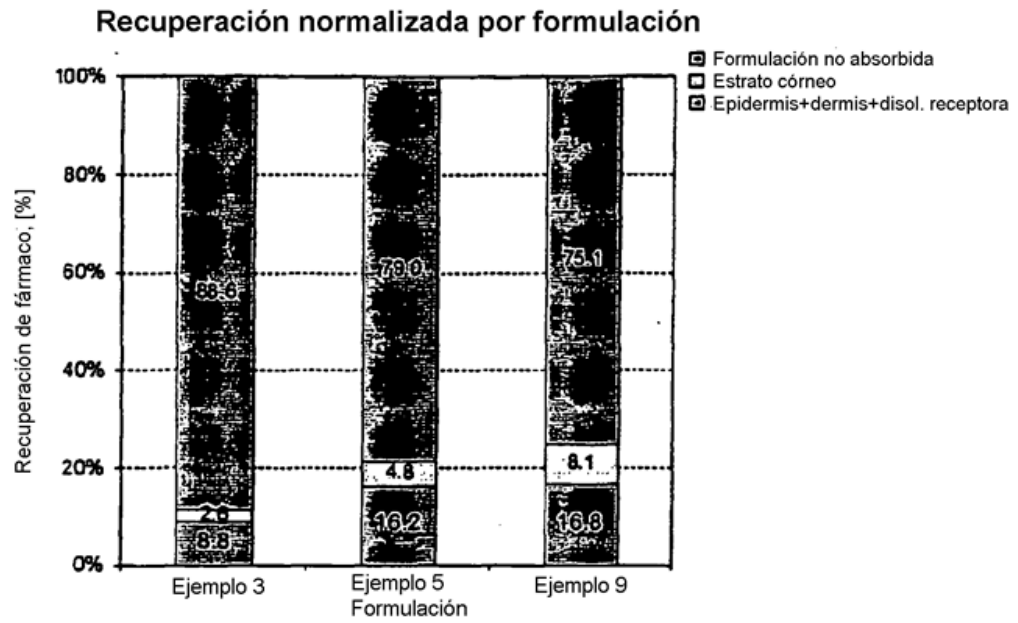
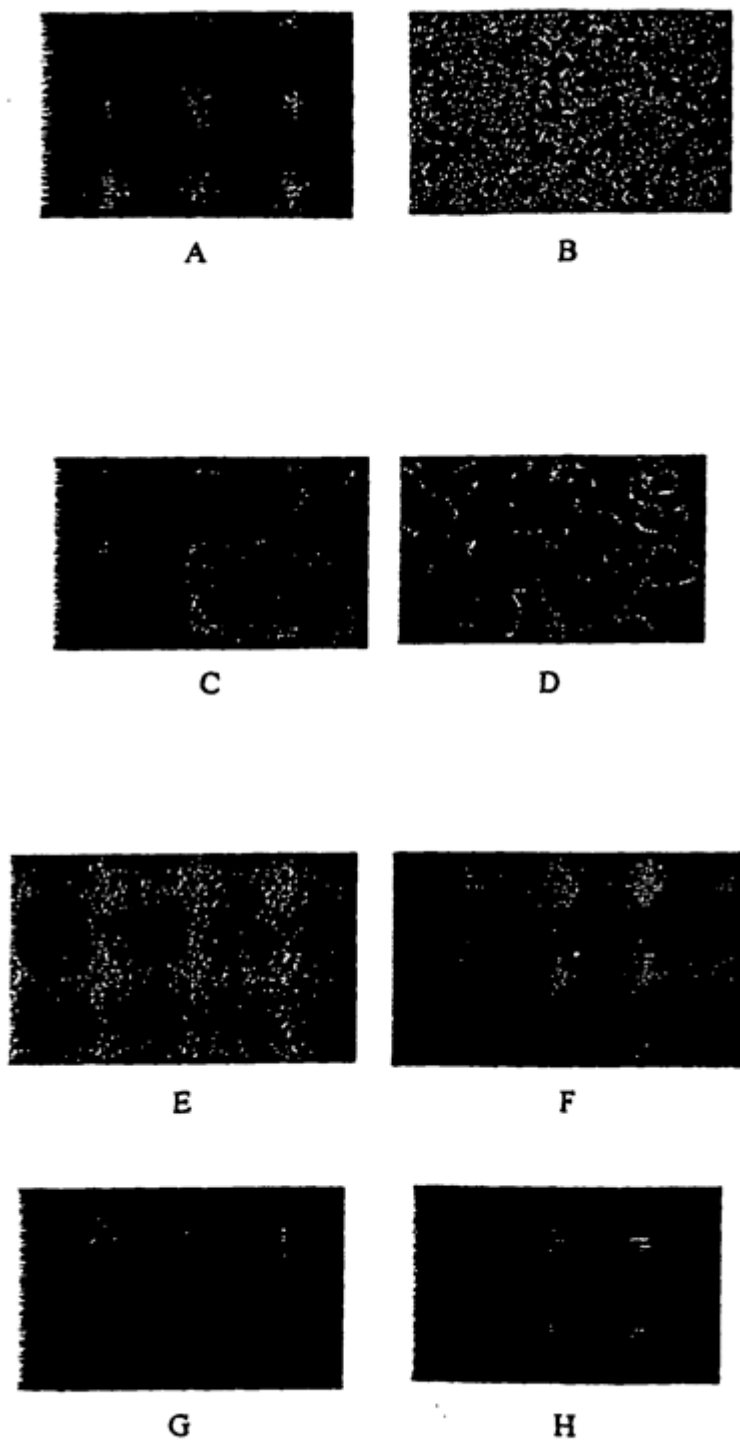


FIGURA 4

Biodistribución durante 24 horas de testosterona



Figuras 5A - 5H Estudios cinéticos comparativos de cristalización