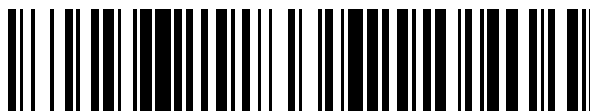


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 676**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2008 E 08845547 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2214643**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica para hormonas y esteroides**

30 Prioridad:

02.11.2007 US 984787 P

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

10.06.2014

73 Titular/es:

**ACRUX DDS PTY LTD (100.0%)
103-113 STANLEY STREET
WEST MELBOURNE, VICTORIA 3003, AU**

72 Inventor/es:

**SETIAWAN, KERRIE y
WATKINSON, ADAM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 466 676 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de administración transdérmica para hormonas y esteroides

Campo

Esta invención se refiere a un sistema de administración transdérmica y a una administración transdérmica de hormonas y esteroides.

Antecedentes

Los esteroides y las hormonas incluyen las hormonas sexuales y ciertas hormonas de la corteza suprarrenal (corticosteroides). Los corticosteroides tienen numerosas y diversificadas funciones fisiológicas y efectos farmacológicos. Influyen sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas, las grasas y las purinas; sobre el equilibrio de los electrolitos y el agua; y sobre las funciones del sistema cardiovascular, el riñón, el músculo esquelético, el sistema nervioso y otros órganos y tejidos. Terapéuticamente, los corticosteroides se usan para el tratamiento de insuficiencias hormonales, inflamación y otras afecciones, mientras que las hormonas sexuales se emplean en general para la anticoncepción e insuficiencias hormonales, así como para el tratamiento de otras afecciones.

Las dos clases principales de esteroides sexuales son los andrógenos y los estrógenos, de los cuales los derivados humanos más importantes son la testosterona y el estradiol (17 β -estradiol), respectivamente. Otros contextos incluirán progestágeno como una tercera clase de esteroides sexuales, distinta de los andrógenos y estrógenos. La progesterona es el único progestágeno humano de origen natural. Las progestinas son hormonas sexuales sintéticas utilizadas en la anticoncepción ya sea solas o con estradiol. Los andrógenos se denominan frecuentemente "hormonas sexuales masculinas", ya que tienen efectos masculinizantes, mientras que los estrógenos y los progestágenos son considerados "hormonas sexuales femeninas" a pesar de que todos los tipos están presentes en cada género, aunque con niveles diferentes. Los andrógenos se pueden utilizar en el tratamiento de una libido reducida o en el tratamiento de la depresión tanto en los hombres como en las mujeres.

La administración de hormonas y esteroides a través de la piel ("administración transdérmica") ha recibido una atención creciente, ya que no solo proporciona un régimen de dosificación potencialmente simple, sino que también proporciona una ruta relativamente controlada para la liberación de una hormona en la circulación sistémica. Sin embargo, la administración transdérmica de fármacos se complica por el hecho de que la piel se comporta como una barrera natural y, por lo tanto, el transporte de agentes a través de la piel es un mecanismo complejo.

Estructuralmente, la piel se compone de dos partes principales, una capa más externa relativamente delgada (la "epidermis") y una región interior más gruesa (la "dermis"). La capa más externa de la epidermis (la "capa córnea") se compone de células muertas aplanadas que están llenas de queratina. La región entre las células muertas aplanadas de la capa córnea se rellena con lípidos que forman fases laminares que son responsables de las propiedades de barrera natural de la piel.

Para una administración transdérmica eficaz de un agente farmacológico que se aplica en la superficie de la piel ("aplicación tópica"), en primer lugar, el agente se tiene que separar del vehículo en la capa córnea, a continuación normalmente tiene que difundir dentro de la capa córnea antes de que se distribuya desde la capa córnea a la epidermis viable.

Un "parche" transdérmico consiste típicamente en una matriz o un depósito que contiene el fármaco que se va a administrar, junto con una capa de soporte, un adhesivo y un papel antiadherente protector. También se pueden incorporar membranas de liberación. La administración de fármacos a través de estos sistemas es mediante difusión pasiva, controlada por una membrana de liberación semipermeable, o está controlada por la matriz de adhesivo/adhesivo. El sistema también puede incorporar potenciadores de la penetración de fármacos para aumentar el flujo del fármaco a través de la piel.

Uno de los inconvenientes de las metodologías actuales para la administración de hormonas y esteroides es que las formulaciones están típicamente en contacto continuo con la piel. Las cremas y los ungüentos o los adhesivos utilizados en los parches pueden causar irritación y sensibilización de la piel. Una proporción significativa de los usuarios de parches padecen irritación y sensibilización de la piel debido a los adhesivos utilizados en el parche. Los esteroides y las hormonas, en particular las hormonas esteroides sexuales tienen una permeación a través de la piel relativamente pobre y muchos parches requieren grandes cantidades de fármaco o un área de gran superficie con el fin de proporcionar niveles eficaces en sangre.

La tasa de administración de fármacos a través de una superficie dérmica se puede incrementar mediante potenciadores de la penetración dérmica. El problema con la mayoría de los potenciadores conocidos de la penetración dérmica es que a menudo son tóxicos, irritantes o alergénicos. Estos potenciadores tienden a ser disolventes aceptores de protones, tales como dimetilsulfóxido y dimetilacetamida. Más recientemente, 2-pirrolidina, *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET), 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona (Azona), *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidina y tioglicolato de calcio han sido presentados como potenciadores eficaces. Sin embargo, sigue habiendo dificultades

debido al problema de la irritación en el sitio de aplicación y/o una dificultad en la prestación de una mejora suficiente de la absorción transdérmica.

El documento WO 94/06452 da a conocer una suspensión de proteína o péptido en triacetina o polietilenglicol.

5 El documento WO 93/10201 da a conocer una composición adhesiva a base de poli(N-vinil lactama) sensible a la presión.

EP documento 0 409 383 da a conocer una composición a base de estradiol u otro estrógeno para la aplicación tópica.

El documento EP 0 328 806 describe un sistema de administración transdérmica para estrógeno o sus derivados.

10 El documento WO 2007/016766 da a conocer una formulación para administración transdérmica que incluye un sulfóxido orgánico y un compuesto adicional seleccionado a partir de éster de ácido graso, ácido graso, compuesto relacionado con azona y mezclas de los mismos.

El documento WO 00/44347 se refiere a una composición farmacéutica para administración tópica en forma de varilla con medicación.

15 La exposición de documentos, documentaciones, materiales, dispositivos, artículos y similares se incluye en esta memoria descriptiva exclusivamente con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No se sugiere o se muestra que alguna o todas estas cuestiones formen parte de la base de la técnica anterior o que sean de conocimiento general común en el campo correspondiente a la presente invención, ya que existían antes de la fecha de prioridad de cada una de las reivindicaciones de esta solicitud.

Compendio

20 La invención proporciona un sistema de administración transdérmica que comprende una composición que comprende al menos un agente seleccionado a partir de hormonas y esteroides, un potenciador de la penetración que comprende un polietilenglicol de peso molecular promedio-ponderado no superior a 300, y un disolvente seleccionado a partir de alcohol C₂ a C₄ y mezclas de los mismos en una cantidad en el intervalo de 70% a 95% en peso de la composición total.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de preparación de un sistema de administración transdérmica que comprende una composición para la administración en un área de superficie dérmica de un sujeto, comprendiendo el método combinar al menos un agente farmacológico seleccionado a partir de hormonas y esteroides, un potenciador de la penetración que comprende polietilenglicol con un peso molecular promedio no superior a 300 y 70% a 95% en peso de la composición de disolvente seleccionada a partir de alcoholes C₂ a C₄ y mezclas de los mismos.

30 El sistema de administración transdérmica se aplicará preferiblemente en una dosis suficiente para proporcionar una cantidad eficaz de al menos un agente farmacológico en el torrente sanguíneo de un animal.

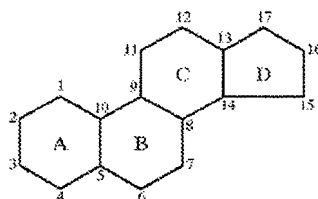
Preferiblemente, el animal es un ser humano, pero la invención también se extiende al tratamiento de animales no humanos.

35 Definiciones

Los expertos en la técnica entenderán que el término polietilenglicol no incluye dietilenglicol (aunque dietilenglicol puede estar presente si se desea, como un componente adicional). El polietilenglicol de peso molecular promedio no superior a 300 incluye polietilenglicol de peso molecular promedio nominal 200 y 300 en el que el peso molecular promedio no es superior al 110% y no es menor del 90% (preferiblemente no es superior al 105% y no es menor del 95%) del valor designado. El polietilenglicol tiene la fórmula H-[OCH₂CH₂]_n-OH. Un peso molecular promedio que no es superior a 300 significa que el valor promedio de n es al menos 3 y es generalmente de 3 a 6, tal como 3, 4, 5 o 6 (aunque el promedio no tiene que ser un número entero) y más preferiblemente de 3 a 5. El polietileno glicol (PEG) está ampliamente disponible a partir de proveedores comerciales, en grados farmacéuticos y se vende en pesos moleculares nominales especificados, lo que generalmente significa que el peso molecular promedio no es superior al 105% y no es menor del 95% del valor designado. Las viscosidades y los métodos para la determinación del peso molecular se describen en el Compendio Oficial de Normas USP NF Volumen 1180-1182 [Edición de 2007].

45 La expresión "agente farmacológico" se utiliza en esta memoria para referirse a una amplia clase de agentes químicos y terapéuticos útiles.

50 El término "farmacológico" en la descripción de los agentes contemplados en esta memoria se usa en un sentido amplio para abarcar no solo agentes que tienen un efecto farmacológico directo sobre el hospedador, sino también los que tienen un efecto indirecto u observable que es útil en las técnicas médicas. La expresión agente farmacológico incluye profármacos del agente que *in vivo* ejercen el efecto fisiológico. Los esteroides abarcan compuestos que tienen el sistema de anillo de ciclopentanperhidrofenantreno general de fórmula:



Los esteroides varían según los grupos funcionales fijados a estos anillos y el estado de oxidación de los anillos. El esteroide puede estar en forma de fármaco activo o puede ser un esteroide profármaco que *in vivo* constituye una forma más activa del esteroide. Los esteroides incluyen fármacos y profármacos que proporcionan una actividad eutrogénica, androgénica, de glucocorticoide, adrenocorticoide, anabólica o de control de la natalidad. Ejemplos de esteroides incluyen, por ejemplo, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, prednisona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, pivalato de prednisolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, flunisolida, dipropionato de beclometasona, fosfato sódico de betametasona, betametasona, fosfato disódico de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, acetato de betametasona, fosfato disódico de betametasona, acetato cloroprednisolona, corticosterona, desoxicorticosterona, acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, desoximetasona, estradiol, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, acetato de diclorisona, fluorohidrocortisona, fluorometolona, fluprednisolona, parametasona, acetato de parametasona, androsterona, fluoximesterona, aldosterona, metandrostenolona, metilandrosteronolona, metilt testosterona, noretandrolona, testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, equilenina, equilina, benzoato de estradiol, dipropionato de estradiol, estriol, estrona, benzoato de estrona, acetoxipregnenolona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, acetato de fluogestona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de melengestrol, normetisterona, pregnenolona, progesterona, etinil estradiol, mestranol, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolona, succinato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de metilprednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetónido de triamcinolona, hidroxidiona sódica, espironolactona, oxandrolona, oximetolona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona, cipionato de estradiol y noretinodrel.

Un "profármaco" es un fármaco farmacológico que se administra en una forma inactiva o menos activa y se metaboliza en una forma activa. El propio profármaco puede tener poco o nada de la actividad deseada hasta que interacciona con los sistemas corporales tales como la piel o los sistemas circulatorios. No obstante, las hormonas y los esteroides utilizados en el sistema de administración transdérmica de la invención incluyen hormonas y esteroides que son profármacos, los cuales forman durante la administración una hormona o un esteroide más activo *in vivo* durante o después del proceso de administración transdérmica.

En aún otra realización preferida, un profármaco o una composición de profármaco mezclada con la composición original tiene una tasa de permeación que es más rápida o más lenta que una composición idéntica que tiene una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original. En todavía otra realización preferida, la composición tiene una duración del efecto terapéutico que es más larga o más corta que una composición que tiene una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco original solo. En otra realización preferida, el profármaco es más lipófilo que el fármaco original y el profármaco tiene una tasa de permeación mayor a través de la piel. Generalmente las prohormonas y los proesteroides son variaciones o derivados de las hormonas o los esteroides originales que tienen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se convierten en los fármacos originales que son farmacéuticamente activos *in vivo*, cuando experimentan solvolisis en condiciones fisiológicas o experimentan una degradación enzimática. Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen ésteres de ácido preparados por reacción de los ácidos o el alcohol original con un alcohol o un ácido adecuado, respectivamente, o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido o amina original con una amina o un ácido, respectivamente, o grupos básicos que reaccionaron para formar un derivado con base acilada. Ejemplos de profármacos se exponen en Bundgard, Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985, Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, págs. 352-401, Academic Press, San Diego, California, 1992 y Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Quinta Ed., vol. 1, págs. 172-178, 949-982 (1995). El otro método para controlar el perfil en plasma sanguíneo de sujetos es la selección del profármaco, como el basado en su peso molecular o polaridad. Al aumentar el peso molecular del profármaco, el tiempo hasta el inicio de la permeación de cantidades eficaces del profármaco aumentará con relación al fármaco original. Un ejemplo de este efecto es el uso de noretindrona y acetato de noretindrona. La tasa de permeación de la noretindrona alcanza un pico rápidamente después de la aplicación, mientras que el acetato de noretindrona que tiene un peso molecular más elevado, alcanza un máximo después de que la tasa de permeación de la noretindrona comienza a disminuir. Los esteroides tienen un grupo hidroxilo libre en una posición en el anillo esteroideo, tal como la posición 17, la posición 3 o la posición 11 en el anillo fusionado. Son particularmente preferidas hormonas esteroides tales como estrógenos, progestinas y andrógenos. El profármaco esteroide correspondiente (proesteroide) se define como una

estructura correspondiente a la del esteroide en donde el hidroxilo libre en la posición de 3, 11 o 17 ha reaccionado con un resto reactivo de alcohol. Se prefieren particularmente los derivados esteroides acilados en el hidroxilo de la posición 17, por ejemplo, mediante un grupo alcanilo C_1-C_{12} . Independientemente de si el esteroide o el correspondiente derivado proesteroide se incorpora en la composición del vehículo como el fármaco dominante, cada uno proporciona una fuente de esteroides en el torrente sanguíneo para lograr el efecto fisiológico deseado que, en el caso del proesteroide correspondiente, se produce a través de una conversión metabólica del derivado. Un éster esteroide es la estructura correspondiente al esteroide, en la que se ha esterificado el grupo hidroxilo libre en el anillo. Ejemplos de un esteroide y su correspondiente éster 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 correspondiente éster de testosterona tal como 17-beta cipionato, enantato de testosterona, nicotinato de testosterona, fenilacetato de testosterona, propionato de testosterona, etc. También se incluyen sustancias diferentes de los ésteres que tienen grupos en la posición 17 tal como 17-cloral hemiacetal de testosterona o éteres que tienen grupos en la posición 3 tal como 3-metil éter de estradiol.

Los términos "percutáneo" y "transdérmico" se usan en esta memoria en su sentido más amplio para referirse a la capacidad de pasar a través de la piel intacta.

La expresión "potenciador de la penetración dérmica" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a un agente que mejora la tasa de transporte percutáneo de agentes activos a través de la piel para el uso y la administración de agentes activos a organismos tales como animales, ya sea para una aplicación local o una administración sistémica.

La expresión "no oclusivo" se usa en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a la falta de retención o bloqueo entre la piel y la atmósfera a través de un dispositivo de parche, un depósito fijo, una cámara de aplicación, una cinta adhesiva, un apósito, un esparadrapo o similares que permanecen sobre la piel en el sitio de la aplicación durante un período de tiempo prolongado. Se prefiere particularmente que el sistema de administración transdérmica de la invención no sea oclusivo.

La expresión "capa córnea" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a la capa más externa de la piel, que se compone de (aproximadamente 15) capas de queratinocitos diferenciados de forma terminal, formados principalmente por material proteínico de queratina dispuesto en forma de "ladrillo y cemento", estando compuesto por una matriz lipídica a base principalmente de colesterol, ceramidas y ácidos grasos de cadena larga. La capa córnea crea la barrera limitante de la velocidad para la difusión del agente activo a través de la piel.

La expresión "depósito cutáneo" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a un reservorio o un depósito de agente activo y potenciador de la penetración dérmica dentro de la capa córnea, ya sea de forma intracelular (dentro de los queratinocitos) o intercelular.

La expresión "vehículo líquido volátil:no volátil" se utiliza en la técnica para referirse a un vehículo farmacéutico líquido que comprende un líquido volátil mezclado con un vehículo líquido no volátil, tal como un potenciador de la penetración dérmica. Un sistema o un vehículo que comprende un líquido volátil mezclado con un potenciador de la penetración dérmica no volátil, cuando se describe en esta memoria, se usa en su sentido más amplio para incluir los sistemas conocidos como vehículos líquidos volátiles:no volátiles.

El término "alifático" incluye una cadena lineal, una cadena ramificada y alifática cíclica y pueden ser grupos alquilo saturados o grupos alifáticos insaturados que contienen de 1 a 3 grupos insaturados, particularmente de 1 a 3 dobles enlaces.

El sistema de administración transdérmica de fármacos de la presente invención permite administrar una amplia gama de agentes farmacológicos seleccionados entre hormonas y esteroides, para que se administren a través de la piel para conseguir un efecto sistémico deseado. El sistema de administración de fármacos comprende preferiblemente al menos un agente activo mezclado a fondo con un potenciador de la penetración dérmica no volátil y un líquido volátil. Cuando se aplica el sistema de administración de fármacos sobre la piel, al menos un agente activo seleccionado entre hormonas y esteroides y el líquido no volátil son llevados termodinámicamente dentro de la piel, mientras que el líquido volátil se evapora. Una vez dentro de la piel, el líquido no volátil puede romper la matriz lipídica y/o actuar como un agente solubilizante para permitir una tasa de penetración mejorada de al menos un agente activo a través de la piel y dentro del sujeto que se va a tratar. De esta manera, el potenciador de la penetración dérmica actúa como un vehículo y muchos agentes activos sistémicos se pueden administrar de forma transdérmica a un animal.

El sujeto que se va a tratar con el sistema de administración transdérmica es generalmente un mamífero, preferentemente un ser humano, hombre o mujer. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica que se desea de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y

variaciones de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende" no pretenden excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

Descripción detallada

5 Los presentes inventores han encontrado que el uso de polietilenglicol (de peso molecular no superior a 300) como un potenciador de la penetración, muestra un incremento significativo en la mejora de la penetración del agente activo.

10 Típicamente, el PEG de peso molecular promedio de menos de 300 estará presente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 20%, tal como 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% o 20%. Preferiblemente, el PEG de peso molecular promedio menor de 300 está presente en una cantidad en el intervalo de 0,5 a 15% y lo más preferiblemente de 0,5 a 10% en peso de la composición.

La composición de la invención comprende preferiblemente PEG 200 en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 40% en peso de la composición total y preferiblemente de 0,5 a 20%, tal como 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18 %, 19%, 20%.

15 Preferiblemente, el disolvente volátil tiene una presión de vapor superior a 35 mm Hg a presión atmosférica y una temperatura normal de la piel de 32 grados Celsius. En una forma particularmente preferida de la invención, el disolvente es preferiblemente etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos.

El disolvente volátil está presente preferiblemente en la composición de la invención en una cantidad en el intervalo de 70 a 90% o de 75 a 90% en peso de la composición total.

20 La composición de la invención puede contener, si se desea, uno o más adyuvantes adicionales, tales como los seleccionados a partir del grupo que consiste en potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, espesantes y disolventes. Ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen poli(ácidos acrílicos); y copolímeros de ácido acrílico, agar, carragenina, almidón alimenticio, gelatinas, goma arábiga, guorgem, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, proteína y polivinilpirrolidona. El contenido en agentes espesante puede ser de 0 a 5%.

25 En una realización, el componente potenciador de la penetración de la composición puede comprender uno o más potenciadores de la penetración adicionales. Son de particular interés los ésteres de ácido salicílico, preferiblemente seleccionados entre el éster alifático de C₈ a C₃₀ de ácido salicílico y más preferiblemente salicilato de alquilo C₈ a C₁₂ y lo más preferible salicilato de octilo, particularmente salicilato de 2-etilhexilo. Cuando un éster de ácido salicílico está presente en combinación con polietilenglicol, la relación en peso entre el éster de ácido salicílico y el polietilenglicol (peso molecular promedio no superior a 300) está preferiblemente en el intervalo de 95:5 a 5:95 y preferiblemente desde 1:10 hasta 10:1, tal como de 1:10 a 5:1 y de 1:5 a 2:1. La relación óptima puede variar dependiendo de la naturaleza y la concentración del agente activo y de la concentración de la combinación de potenciadores de la penetración.

35 Potenciadores de la penetración dérmica conocidos se pueden incluir además de PEG de peso molecular no superior a 300. Ejemplos de potenciadores de la penetración conocidos son laurocapram y derivados de laurocapram, tales como las 1-alkilazacicloheptan-2-onas especificadas en el documento de patente de EE.UU. n° 5.196.410, y ácido oleico y sus derivados de éster, tales como monooleato de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo y glicerilo, y los proporcionados en el documento de patente de EE.UU. n° 5.082.866, particularmente acetato de dodecil(N,N-dimetilamino) y propionato de dodecil(N,N-dimetilamino) y en el documento de patente de EE.UU. n° 4.861.764, particularmente 2-n-nonil-1-3-dioxolano. Los potenciadores de la penetración dérmica conocidos más preferidos son el ácido oleico y sus derivados de éster, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo y glicerilmonooleato, y los proporcionados en el documento de patente de EE.UU. n° 5.082.866, particularmente acetato de dodecil(N,N-dimetilamino) y propionato de dodecil(N,N-dimetilamino) y en el documento de patente de EE.UU. n° 4.861.764, particularmente 2-n-nonil-1-3-dioxolano.

45 Preferiblemente, la composición comprenderá no más de 5% en peso de otro potenciador de la penetración no volátil, más preferiblemente no más de 1% y lo más preferible no más de 0,5% en peso de la composición de potenciadores de la penetración no volátiles distintos de PEG de peso molecular no superior a 300.

En una realización preferida de la invención, la composición consiste esencialmente en:

- 50
- (i) al menos un agente activo seleccionado a partir de hormonas y esteroides y más preferiblemente hormonas sexuales esteroideas;
 - (ii) un componente potenciador de la penetración que consiste esencialmente en un polietilenglicol de peso molecular promedio no superior a 300;
 - (iii) un disolvente volátil que consiste en uno o varios entre etanol e isopropanol;
 - (iv) opcionalmente un gas propulsor.

Los expertos en la técnica entenderán que los alcoholes y los polioles contienen una cierta cantidad de agua. Típicamente, el contenido total en agua de la composición es inferior al 20% en peso y preferiblemente menos de 10% en peso de la composición total.

5 La composición de la invención puede estar en una gama de formas, tales como líquido, crema, pasta, gel, loción, parche (matriz y depósito), cinta adhesiva, apósito o formador de película. En la realización más preferida, el sistema de administración transdérmica está en forma de un líquido para aplicar sobre un área definida de la piel.

10 Las composiciones de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para una aplicación tópica sobre la piel. Las formas adecuadas incluyen líquidos pulverizables; geles; líquidos que se pueden aplicar utilizando un dispositivo giratorio; lacas; y matrices de liberación sostenida de dispositivos de administración transdérmica tal como parches. Las composiciones se suelen administrar solas pero en algunas circunstancias la administración se puede modificar adicionalmente mediante el uso de otros mecanismos de administración, tales como iontoforesis, ultrasonidos y microagujas para mejorar la penetración. Se prefiere la aplicación no oclusiva y en particular, la aplicación mediante pulverización.

Las hormonas y esteroides activos, adecuados farmacológicamente se pueden seleccionar a partir de:

15 Estrógenos tales como estradiol, estriol, benzoato de estradiol, 17. beta-cipionato de estradiol, enantato de estradiol, propionato de estradiol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, dienestrol, mestranol, estilbestrol, dienestrol, epioestriol, estropipato dietilestilbestrol, clorotrianiseno, hormonas estrogénicas conjugadas, fosfato de poliestradiol y zeranol y mezclas de los mismos;

20 Progesterona y progestinas tales como noretisterona, acetato de noretisterona, gestodeno, levonorgestrel, alilestrenol, anagestona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etisterona, etinodiol, diacetato de etinodiol, etonogestrel, gestodeno, etinilestradiol, haloprogesterona, 17-hidroxi-16-metilen-progesterona, 17.alfa-hidroxiprogesterona, linestrenol, medroxiprogesterona, melengestrol, noretindrona, noretinodrel, norgesterona, gestonorona, noretisterona, norgestimato, norgestrel, levonorgestrel, norgestrienona, norvinisterona, pentagestrona, MENT (7-metil-19-testosterona); norelgestromina y trimigestona drospironona, tibolona y megestrol, y mezclas de los mismos;

Moduladores de receptores de progesterona selectivos tales como asoprisnil, CDB-4124 y mezclas de los mismos;

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como bazedoxifeno, clomifeno, fulvestrant, lasofoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno y mezclas de los mismos;

Antiprogestágeno tal como mifepristona y mezclas de los mismos;

30 Antigonadotropinas tales como danazol y gestrinona y mezclas de las mismas;

Antiandrógenos tales como acetato de ciproterona y danazol y mezclas de los mismos;

Antiestrógenos tales como tamoxifeno y epitioestanol y los inhibidores de aromatasa, exemestano y 4-hidroxi-androstenediona y sus derivados y mezclas de los mismos.

35 Andrógenos y agentes anabólicos tales como androisoxazol, androstenediol, bolandiol, bolasterona, clostebol, etilestrenol, formildienolona, 4-hidroxi-19-nortestosterona, metandriol, metenolona, metiltienolona, nandrolona, norboletona, oximesterona, estenbolona y trembolona. Los esteroides androgénicos pueden incluir boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, metandrostenolona, 17-metiltestosterona, 17. alfa-metiltestosterona, 3-ciclopentil éter de enol, noretandrolona, normetandrolona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, estanlolona, estanozolol, testosterona, testosterona 17-cloral hemiacetal, propionato de testosterona, enantato de testosterona, tiomesterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona (Andro): androstendiol, androsterona, dihidrotestosterona (DHT) y androstanolona y derivados de los mismos;

Inhibidores de 5-alfa reductasa, tales como finasterida, turosterida, LY-191704 y MK-306 y mezclas de los mismos;

45 Corticosteroides tales como betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, desónido de fluocinonida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, flucortolona, halcinonida, halopredona, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona y mezclas de los mismos;

50 Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos para uso en las presentes composiciones incluyen cortodoxona, fluoracetónido, fludrocortisona, diacetato de difluorsona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus otros ésteres, cloroprednisona, clorcortelona, descinolona, desónido, diclorisona, difluprednato, fluclosonida, flumetasona, flunisolida, flucortolona, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, meprednisona, metilmeprednisolona, parametasona, acetato de cortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, cortodoxona, flucetonida, acetato de fludrocortisona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona, benzoato de betametasona, acetato de cloroprednisona, acetato de

clocortolona, acetónido de descinolona, desoximetasona, acetato de diclorisona, difluprednato, flucoronida, pivalato de flumetasona, acetato de flunisolida, acetato de fluperolona, valerato de fluprednisolona, acetato de parametasona, prednisolamato, prednival, hexacetónido de triamcinolona, cortivazol, formocortal y nivazol y mezclas de los mismos;

5 Inhibidores de aromatasa, tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol y vorozol;

Gonadotropinas tales como clomifeno y urofollitropina;

Agonistas de GnRH (receptor) tales como buserelina, goserelina, histrelina, leuprorelina, nafarelina y triptorelina;

Antagonistas de GnRH: abarelix, cetrorelix y ganirelix;

10 Hormonas pituitarias y sus derivados o análogos activos tales como corticotropina, tiotropina, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH);

Hormonas tiroideas tales como calcitonina, tiroxina y liotironina y agentes antitiroideos tales como carbimazol y propiltiouracilo; y

Otros agentes hormonales diversos, tales asoctreotida; y mezclas de dos o más de los grupos.

15 La relación óptima de potenciador de la penetración frente a principio activo variará dependiendo de la naturaleza del principio activo y el potenciador de la penetración. Típicamente, la relación en peso de potenciador de la penetración frente a principio activo estará en el intervalo de 1000:1 a 1:1000 y preferiblemente de 500:1 a 1:10 y lo más preferible de 20:1 a 1:1.

20 El potenciador de la penetración utilizado según la invención es particularmente útil en la administración transdérmica de hormonas. Las hormonas que se pueden utilizar en el sistema de administración de fármacos de la presente invención incluyen hormonas sistémicamente activas que se pueden administrar a través de la piel con la ayuda de un potenciador de la penetración dérmica para alcanzar un efecto deseado.

Las composiciones de la invención pueden incluir una pluralidad de hormonas procedentes de uno o varios de estos grupos. Por ejemplo, puede ser deseable para formulaciones de anticonceptivos que comprendan uno o varios estrógenos y una o varias progestinas.

25 El sistema de administración transdérmica se puede utilizar para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la hormona y/o del esteroide a un área local o a la circulación sistémica. En una realización, el sistema proporciona un nivel farmacéuticamente eficaz del agente farmacológico en la circulación sistémica, por ejemplo, un nivel en sangre farmacéuticamente eficaz. En una forma preferida de la invención, el sistema de administración del fármaco comprende sobre una base en peso, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% de al menos un agente farmacológico seleccionado a partir de la hormona y los esteroides en una cantidad desde aproximadamente 0,1 a 12% del potenciador de la penetración dérmica y a partir desde aproximadamente 78 a 95% de etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos.

35 Las enfermedades o las afecciones que se pueden tratar utilizando el sistema de administración de fármacos y los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, reemplazo de hormonas masculinas en hombres hipogonadales carentes de testosterona, terapia de reemplazo de hormonas femeninas para mujeres posmenopáusicas usando, por ejemplo, estradiol, terapia de reemplazo de andrógenos para mujeres que carecen de libido utilizando un andrógeno tal como testosterona, anticoncepción masculina (por ejemplo, usando una progestina tal como etonogestrel, opcionalmente con testosterona) y anticoncepción femenina (por ejemplo, usando una progestina opcionalmente en combinación con un estrógeno).

40 En una realización, el sistema de administración transdérmica comprende además un dispositivo de pulverización que comprende un recipiente para una composición transdérmica, una boquilla de pulverización y un accionador para administrar una dosis medida de aerosol desde el recipiente a través de la boquilla.

El sistema de administración transdérmica se aplica preferiblemente en una dosis suficiente para proporcionar una cantidad eficaz de al menos un agente farmacológico en el torrente sanguíneo del animal.

45 Preferiblemente, el aplicador proporciona una aplicación de dosis medida, tal como un aerosol de dosis medida, una bomba de dosis medida con energía almacenada o una bomba manual de dosis medidas. Preferiblemente, el sistema de administración del fármaco se aplica sobre la piel del animal cubriendo un área de superficie de suministro de entre aproximadamente 10 y 800 cm², más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 400 cm², y lo más preferible entre aproximadamente 10 y 200 cm². La aplicación se realiza lo más preferiblemente por medio de un aerosol de dosis medida, tópico combinado con una cubierta de la boquilla de accionamiento que juntos controlan con precisión la cantidad y/o la uniformidad de la dosis aplicada. Una función de la cubierta es mantener la boquilla a una altura predeterminada, y perpendicular a la piel, sobre la que se está aplicando el sistema de administración de fármacos. Esta función también se puede lograr por medio de una barra espaciadora o similar. Otra función de la cubierta es incluir el área por encima de la piel con el fin de prevenir o limitar el rebote y/o la pérdida del sistema de

administración de fármacos en el entorno circundante. Preferiblemente, el área de aplicación definida por la cubierta es sustancialmente de forma circular.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan a modo de ilustración de la invención y que no limitan de ninguna manera el alcance de la invención.

5 Ejemplos

Las composiciones de los Ejemplos y su rendimiento se comparan con referencia a los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

10 La Figura 1 es un diagrama de columnas que compara la permeación de una progestina + un estrógeno con un testigo con una composición de administración transdérmica de progestina de la invención que contiene PEG-200 de conformidad con el Ejemplo 1.

Las Figuras 2a y 2b son diagramas de columnas que muestran el efecto sobre la permeación de progestina de composiciones transdérmicas comparativas que contienen diferentes progestinas y PEG400 en lugar de PEG 200 como se describe en el Ejemplo 2.

15 La Figura 3 es un diagrama de columnas que muestra el efecto de PEG 200 sobre la permeación de un andrógeno a partir de composiciones de administración transdérmica descritas en el Ejemplo 3.

La Figura 4 y la Figura 5 son diagramas de columnas que comparan el efecto de PEG 200 y PEG 400, respectivamente, sobre la permeación de un andrógeno a partir de composiciones de administración transdérmica descritas en el Ejemplo 4.

20 La Figura 6 es un diagrama de columnas que examina el efecto de PEG 200 sobre la permeación de un andrógeno a partir de composiciones del Ejemplo 5.

La Figura 7 es un diagrama de columnas que examina el efecto de PEG 200 sobre la permeación de un estrógeno a partir de composiciones de administración transdérmica descritas en el Ejemplo 6.

25 La Figura 8 es un diagrama de columnas que muestra el efecto de PEG 200 sobre la permeación del andrógeno testosterona en presencia de otro potenciador de la permeación tal y como se describe en el Ejemplo 7.

Ejemplo 1

Investigación del efecto de PEG200 sobre la permeación acumulada de la progestina acetato de noretisterona y el estrógeno estradiol a través de piel humana *in vitro*.

Métodos:

30 Se realizaron estudio de difusión con dosis limitada *in vitro* utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500 µm).

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de tipo Franz. Membranas de piel cortadas previamente se montaron como una barrera entre las dos mitades de las celdas de permeación de tipo Franz engrasadas (grasa de alto vacío, BDH) horizontales en el medio de la cámara receptora de la celda con la capa córnea orientada hacia la cámara donante. El área disponible para permeación era de aproximadamente 0,925 cm². Las cámaras receptoras de las celdas de permeación se llenaron con la fase receptora (solución salina tamponada con fosfato pH 7,4) y se taparon. Las celdas de permeación se sumergieron en un baño de agua a temperatura constante de tal manera que las cámaras receptoras se mantuvieron a 35°C. El contenido de las cámaras receptoras se agitó continuamente con pequeñas barras agitadoras magnéticas recubiertas con PTFE, impulsadas por agitadores magnéticos sumergibles. Se permitió que la piel se equilibrara a la temperatura con solución receptora durante 1 h en el baño de agua antes de la dosificación.

40 Las formulaciones se aplicaron sobre la piel a una dosis de 3,6 µl/cm². La formulación aplicada se dispersó sobre el área de la piel usando una punta de pipeta de desplazamiento positivo Eppendorf sin romper la membrana de la piel.

Las formulaciones consistían en:

- 45
- Composición de comparación 1: 2,8% de acetato de noretisterona (NETA), 0,55% de estradiol (E2), 5% de salicilato de octilo (OS)
 - Composición 2: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 5% de polietilenglicol 200 (PEG200)
 - Composición 3: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 5% de OS, 5% de PEG200

- Composición 4: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 10% de PEG200
- Composición 5: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 5% de OS, 10% de PEG200

La cantidad de principios activos que permeaban a través de la piel se cuantificó usando métodos validados de HPLC.

- 5 La Figura 1 compara la penetración de la composición comparativa 1 con las composiciones 2-5 relacionadas con la invención. Se observó que PEG200 en combinación con OS mejoraba significativamente la permeación tanto de acetato de noretisterona como de estradiol a través de la epidermis humana *in vitro*. La permeación de NETA se compara en la Figura 1.

Ejemplo 2

- 10 Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación acumulada de nestorona y etinilestradiol a través de piel humana *in vitro*

Métodos:

Se realizaron estudios de difusión con dosis limitada *in vitro* utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500 µm).

- 15 Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de difusión de acero inoxidable, de flujo continuo basadas en las previamente descritas (Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156), excepto que la celda se modificó para aumentar el área de difusión a 1,0 cm². Las formulaciones se aplicaron utilizando una técnica de dosis limitada (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de una dosificación clínica con un volumen de dosis aplicada de 3,6 µl/cm². Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron con un caudal de aproximadamente 0,5 ml/h mediante una bomba peristáltica con microcasete (Watson Marlow 505S UK). Las celdas se mantuvieron a 32 ± 0,5°C mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 horas. Las soluciones receptoras (solución salina tamponada con fosfato pH 7,4) mantuvieron las condiciones de sedimentación por debajo de la piel.

Las formulaciones consistían en:

- Composición (Comp) 1 (testigo): 1,35% de nestorona (NES), 0,35% de etinilestradiol (EE) en alcohol isopropílico (IPA)
- Comp 2: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de polietilenglicol 400 (PEG400) en IPA
- 30 ○ Comp 3: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 0,5% de polietilenglicol (PEG200) en IPA

La cantidad de principios activos que permeaban a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

- 35 El efecto de PEG400 sobre la permeación de NES y EE se muestra en las Figuras 2a y 2b, respectivamente. Figuras 2a y 2b: muestran, por lo tanto, la permeación de nestorona y etinilestradiol, obtenidas respectivamente a partir de la aplicación de la Composición 2 (no es de la invención) en comparación con la aplicación de una composición testigo 1.

Se observó que PEG200 en combinación con OS mejoraba la permeación tanto de nestorona como de etinilestradiol a través de la epidermis humana *in vitro*.

- 40 La adición de PEG400 a la formulación no tuvo un efecto significativo (mejorando o inhibiendo) sobre la permeación de nestorona a través de la epidermis humana *in vitro*. Se observó que PEG400 inhibía la permeación de etinilestradiol a través de la epidermis humana *in vitro*.

Ejemplo 3

Investigación del efecto de PEG200 sobre la permeación acumulada de testosterona a través de la piel humana *in vitro*

Métodos:

Se realizaron estudio de difusión con dosis limitada *in vitro* utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500 µm).

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de difusión de acero inoxidable, de flujo continuo basadas en las descritas previamente (Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156), excepto que la

celda se modificó para aumentar el área de difusión a 1,0 cm². Las formulaciones se aplicaron utilizando una técnica de dosis limitada (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de una dosificación clínica con un volumen de dosis aplicada de 3,6 µl/cm². Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron con un caudal de aproximadamente 1,0 ml/h mediante una bomba peristáltica con microcasete (Watson Marlow 505S UK). Las celdas se mantuvieron a 32 ± 0,5°C mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 horas. Las soluciones receptoras (0,002% p/v de NaN₃) mantuvieron las condiciones de sedimentación por debajo de la piel.

10 Las formulaciones consistían en:

- Comp 1: 5% de testosterona (TES), en etanol (95%)
- Comp 2: 5% de TES, 1,0% de polietilenglicol 200 (PEG200) en etanol (95%)
- Comp 3: 5% de TES, 2,5% de PEG200 en etanol (95%)

15 La cantidad de principios activos que permeaban a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

El efecto de la combinación de PEG200 en las Composiciones 2 y 3 se compara con una Composición testigo 1 en la Figura 3. Tal y como se muestra en la Figura 3, se encontró que PEG200 mejoraba de manera significativa la penetración de testosterona a través de la epidermis humana *in vitro*.

Ejemplo 4

20 Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación acumulada del andrógeno testosterona de una loción a través de piel humana *in vitro*.

Métodos:

25 Los estudios de la permeación de dosis limitada *in vitro* se llevaron a cabo usando piel cortada con dermatomo (equipo de dermatomo eléctrico modelo B o S de Padgett, ajustado a 500 µm) preparada a partir de tejido abdominal femenino extirpado.

30 Estos experimentos se llevaron durante 24 horas (h) utilizando sistemas de flujo continuo con un área de administración de 1 cm². Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó en la cámara receptora de cada celda de permeación para sujetar la piel y mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. La solución receptora se mantuvo con un caudal de aproximadamente 0,5 ml/h mediante una bomba peristáltica (Bomba peristáltica de Watson Marlow 520S con adaptador 313A y cabezal de bomba de rodillo 308MC 8; Stauff Corporation, Australia). Las celdas se colocaron sobre una barra calentadora para mantener la temperatura de la piel a 32 ± 1°C.

35 Después de equilibrar la piel durante 2 h con la solución receptora (RS; 0,002% de azida de sodio), la superficie de la capa córnea fue dosificada con 15 o 30 µl/cm² de una formulación de loción MD empleando una pipeta de desplazamiento positivo. La formulación se extendió uniformemente sobre el área de la piel empleando la punta de la pipeta. Se recogieron muestras de la permeación en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 h.

40 Se investigó el efecto de la adición de polietilenglicol 200 (PEG200) o polietilenglicol 400 (PEG400) sobre la permeación de testosterona. Se añadió 0,5-5% p/v de PEG 200 o PEG 400 a la siguiente formulación de loción de testosterona (TES):

- Formulación: 2% p/v de TES, 2% p/v de polivinilpirrolidona (PVP) en alcohol isopropílico (IPA).

La cantidad de principio activo que permeaba a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados. Los resultados para PEG200 se muestran en la Figura 4 y los resultados de PEG400 se muestran en la Figura 5.

Resultados:

45 PEG200 mejoraba significativamente la permeación de TES a través de la piel humana *in vitro*. PEG400 no tenía ningún efecto sobre la permeación de TES a través de la piel humana *in vitro*.

Ejemplo 5

Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación acumulada del andrógeno testosterona a través de piel humana de una composición transdérmica de testosterona aplicada por pulverización *in vitro*

50 *Métodos:*

Los estudios de la permeación de dosis limitada *in vitro* se llevaron a cabo usando piel cortada con dermatomo (equipo de dermatomo eléctrico modelo B o S de Padgett, ajustado a 500 µm) preparada a partir de tejido abdominal femenino extirpado.

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas (h) utilizando sistemas de flujo continuo con un área de administración de 1 cm². Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó en la cámara receptora de cada celda de permeación para sujetar la piel y mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. La solución receptora se mantuvo con un caudal nominal de 0,5 ml/h mediante una bomba peristáltica (Bomba peristáltica de Watson Marlow 520S con adaptador 313A y cabezal de bomba de rodillo 308MC 8; Stauff Corporation, Australia). Las celdas se colocaron sobre una barra calentadora para mantener la temperatura de la piel a 32 ± 1°C.

Después de equilibrar la piel durante 2 h con la solución receptora (RS; 0,002% de azida de sodio), la superficie de la capa córnea fue dosificada con 3,6 µl/cm² de una formulación transdérmica de dosis medida en aerosol (MDTS) empleando una pipeta de desplazamiento positivo. La formulación se extendió uniformemente sobre el área de la piel empleando la punta de la pipeta. Se recogieron muestras de la permeación en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 h.

Las formulaciones transdérmicas de dosis medida en aerosol contenían:

- testosterona (TES), polietilenglicol 200 (PEG 200) o polietilenglicol 400 (PEG 400) en alcohol isopropílico (IPA).

La cantidad de principio activo que permeaba a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados y los resultados para PEG 200 se muestran en la Figura 6.

Resultados:

PEG200 aumentaba la permeación de TES a través de la piel humana *in vitro*. La adición de PEG 400 a la formulación no produjo ninguna diferencia significativa en la permeación de TES cuando se comparó con la formulación testigo.

Ejemplo 6

Rociado de estradiol: Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación de estradiol a través de piel humana *in vitro*

Métodos:

Los estudios de la permeación de dosis limitada *in vitro* se llevaron a cabo usando piel cortada con dermatomo (equipo de dermatomo eléctrico modelo B o S de Padgett, ajustado a 500 µm) preparada a partir de tejido abdominal femenino extirpado.

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas (h) utilizando sistemas de flujo continuo con un área de administración de 1 cm². Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó en la cámara receptora de cada celda de permeación para sujetar la piel y mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. La solución receptora se mantuvo con un caudal nominal de 0,5 ml/h mediante una bomba peristáltica (Bomba peristáltica de Watson Marlow 520S con adaptador 313A y cabezal de bomba de rodillo 308MC 8; Stauff Corporation, Australia). Las celdas se colocaron sobre una barra calentadora para mantener la temperatura de la piel a 32 ± 1°C.

Después de equilibrar durante 2 h la piel con la solución receptora (RS; 0,002% de azida de sodio), la superficie de la capa córnea fue dosificada con 3,6 µl/cm² de una formulación transdérmica en aerosol de estradiol empleando una pipeta de desplazamiento positivo. La formulación se extendió uniformemente sobre el área de la piel empleando la punta de la pipeta. Se recogieron muestras de la permeación en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 h.

Las formulaciones transdérmicas en aerosol de estradiol contenían:

- Testosterona (TES), polietilenglicol 200 (PEG 200) o polietileno glicol 400 (PEG 400) en alcohol isopropílico (IPA)

La cantidad de principio activo que permeaba a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados y los resultados se representan en la Figura 7.

Resultados:

Se encontró que tanto las formulaciones al 0,25% como al 0,50% de PEG200 mejoraban la permeación de estradiol a través de piel humana *in vitro*.

Ejemplo 7

Investigación del efecto de PEG200 sobre la permeación acumulada de testosterona a través de piel humana *in vitro*

Métodos:

Se realizaron estudios de difusión con dosis limitada *in vitro* utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500 µm).

- 5 Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de difusión de acero inoxidable, de flujo continuo basadas en las descritas previamente (Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156), excepto que la celda se modificó para aumentar el área de difusión a 1,0 cm². Las formulaciones se aplicaron utilizando una técnica de dosis limitada (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de dosificación clínica con un volumen de dosis aplicada de 15 µl/cm². Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron con un caudal de aproximadamente 1,0 ml/h mediante una bomba peristáltica con microcasete (Watson Marlow 505S UK). Las celdas se mantuvieron a 32 ± 0,5°C mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 h. Las soluciones receptoras (0,002% p/v de NaN₃) mantuvieron las condiciones de sedimentación por debajo de la piel.

Las formulaciones consistían en:

- Comp 1: 2% de testosterona (TES), 5% de salicilato de octilo (OS), 2% de polivinilpirrolidina (PVP), 30% de alcohol isopropílico (IPA) en etanol (95%)
- Comp 2: 2% de TES, 5% de OS, 2% de PVP, 30% de IPA, 0,5% de polietilenglicol 200 (PEG 200) en etanol (95%)
- 20 ○ Comp 3: 2% de TES, 5% de OS, 2% de PVP, 30% de IPA, 1,0% de PEG200 en etanol (95%)
- Comp 4: 2% de TES, 5% de OS, 2% de PVP, 30% de IPA, 2,5% de PEG200 en etanol (95%)

La cantidad de principio activo que permeaba a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

- 25 El efecto sobre la permeación de TES por el uso de la composición se muestra en la Figura 8. Se encontró que PEG200 mejoraba significativamente la permeación de la testosterona en combinación con el potenciador de la permeación salicilato de octilo (OS) a través de la epidermis humana *in vitro*.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración transdérmica que comprende una composición que comprende al menos un agente farmacológico seleccionado a partir de hormonas y esteroides; un potenciador de la penetración que comprende un polietilenglicol (PEG) de peso molecular promedio no superior a 300; y un disolvente seleccionado entre alcohol C₂ a C₄ y mezclas de los mismos en una cantidad en el intervalo de 70% a 95% en peso de la composición total.
2. Un sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el PEG de peso molecular promedio no superior a 300 está presente en una cantidad de al menos 0,1% en peso de la composición total.
3. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polietilenglicol con un peso promedio no superior a 300 se presenta en una cantidad en el intervalo de 0,5% a 20% en peso de la composición total.
4. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición consiste esencialmente en:
 - (i) al menos un agente farmacológico seleccionado a partir de hormonas y esteroides;
 - (ii) un componente potenciador de la penetración que consiste en un polietilenglicol de peso molecular promedio no superior a 300;
 - (iii) un disolvente volátil que consiste en uno o varios entre etanol e isopropanol; y
 - (iv) opcionalmente un gas propulsor.
5. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenido total en agua de la composición es menor del 10% en peso de la composición total.
6. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no es oclusivo.
7. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación en peso de potenciador de la penetración frente a agente farmacológico está en el intervalo de 20:1 a 1:1.
8. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos un agente farmacológico comprende uno o varios seleccionados a partir del grupo que consiste en hormonas esteroides.
9. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos un agente farmacológico comprende uno o varios esteroides que proporcionan una actividad eutrogénica, androgénica, de glucocorticoide, adrenocorticoide, anabólica o de control de la natalidad.
10. Un sistema de administración transdérmica según la reivindicación 9, en el que el agente farmacológico comprende uno o varios esteroides seleccionados a partir del grupo que consiste en dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, prednisona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, pivalato de prednisolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, flunisolida, dipropionato de beclometasona, fosfato sódico de betametasona, betametasona, fosfato disódico de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, acetato de betametasona, fosfato disódico de betametasona, acetato de desoxicorticosterona, corticosterona, desoxicorticosterona, acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, desoximetasona, estradiol, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, acetato de diclorisona, fluorohidrocortisona, fluorometolona, fluprednisolona, parametasona, acetato de parametasona, androsterona, fluoximesterona, aldosterona, metandrostenolona, metilandrosteniol, metil testosterona, noretandrolona, testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, equilenina, equilina, benzoato de estradiol, dipropionato de estradiol, estriol, estrona, benzoato de estrona, acetoxipregnenolona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, acetato de fluogestona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de melengestrol, normetisterona, pregnenolona, progesterona, etinil estradiol, mestranol, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolona, succinato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de metilprednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetónido de triamcinolona, hidroxidiona sódica, espironolactona, oxandrolona, oximetolona, prometolona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona, cipionato de estradiol y noretinodrel y las sales y profármacos de los mismos.

11. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la anticoncepción femenina que comprende uno o varios estrógenos y una o varias progestinas.
12. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de administración de fármacos comprende sobre una base en peso, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% del esteroide o la hormona, desde aproximadamente 0,1 a 12% del potenciador de la penetración y desde aproximadamente 70 a 95% de etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos.
13. Un sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, que comprende además un aparato de pulverización que comprende un recipiente que contiene la composición transdérmica, una boquilla de pulverización y un accionador para administrar una dosis medida de aerosol desde el recipiente a través de la boquilla de pulverización.
14. Un sistema de administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la administración transdérmica de al menos un agente farmacológico seleccionado a partir de hormonas y esteroides.
15. El sistema de administración transdérmica según la reivindicación 14, en el que la administración transdérmica es mediante la aplicación del medicamento sobre un área de la superficie dérmica de un sujeto.
16. El sistema de administración transdérmica según la reivindicación 15, en el que el sujeto requiere un reemplazo de hormona masculina en hombres hipogonadales carentes de testosterona, una terapia de reemplazo de hormona femenina para mujeres posmenopáusicas o una terapia de reemplazo de andrógeno en mujeres que carecen de libido o que padecen depresión empleando un andrógeno, una anticoncepción masculina o una anticoncepción femenina.
17. Un método para la preparación de un sistema de administración transdérmica, que comprende una composición para la administración sobre un área de superficie dérmica de un sujeto, comprendiendo el método combinar al menos un agente farmacológico seleccionado entre hormonas y esteroides, un potenciador de la penetración que comprende polietilenglicol con un peso molecular promedio no superior a 300 y 70% a 95% en peso de la composición de disolvente seleccionada a partir de alcoholes C₂ a C₄ y mezclas de los mismos.
18. Un sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el PEG de peso molecular promedio no superior a 300 es PEG 200 en una cantidad de 0,1 a 40% en peso de la composición total.
19. Un sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el PEG de peso molecular promedio no superior a 300 tiene la fórmula $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$ en la que n es 4.

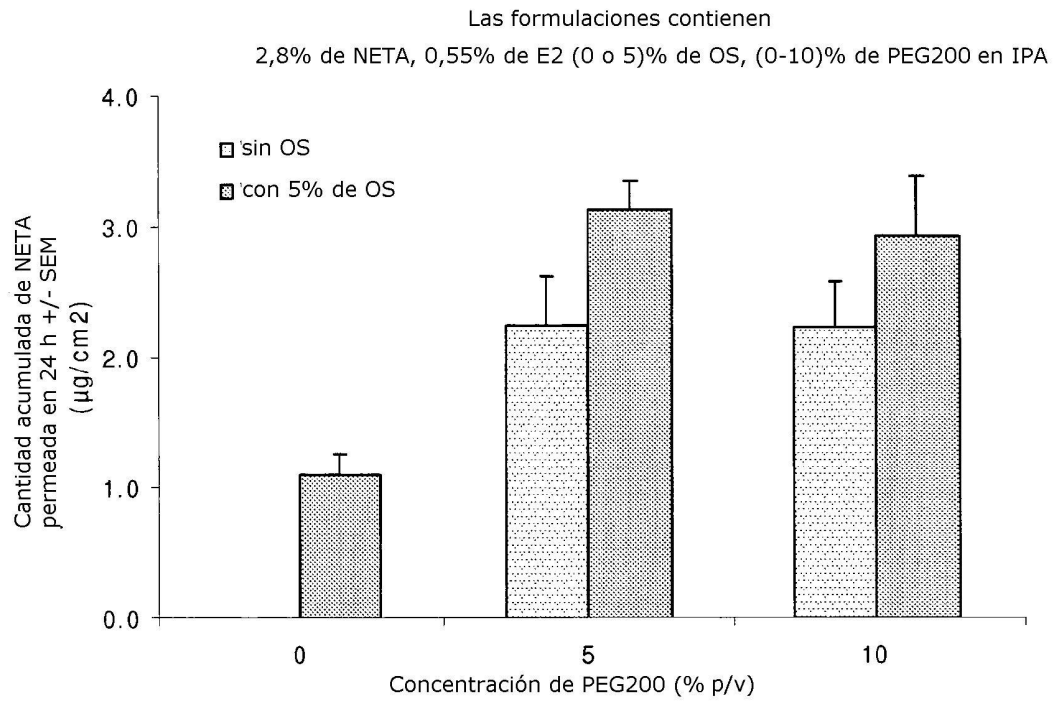


Figura 1: Permeación de acetato de noretisterona obtenida a partir de la aplicación de las Composiciones 2-5 en comparación con la aplicación de un testigo.

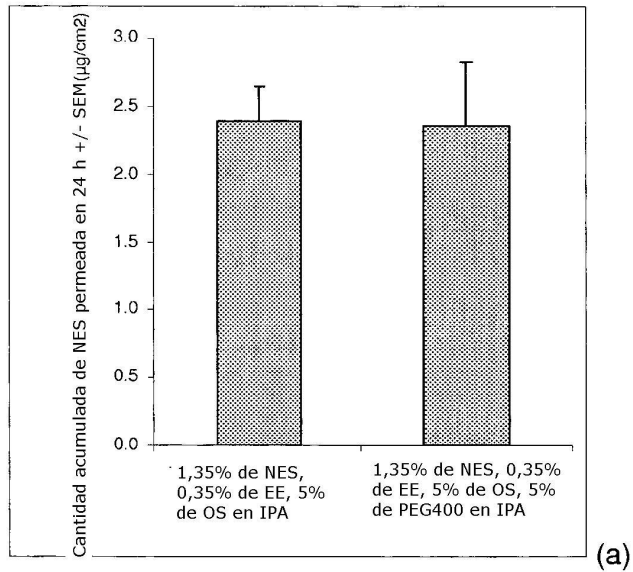


Figura 2a: Permeación de etinilestradiol obtenida a partir de la aplicación de la Composición 2 (no de la invención) en comparación con la aplicación de una composición testigo 1.

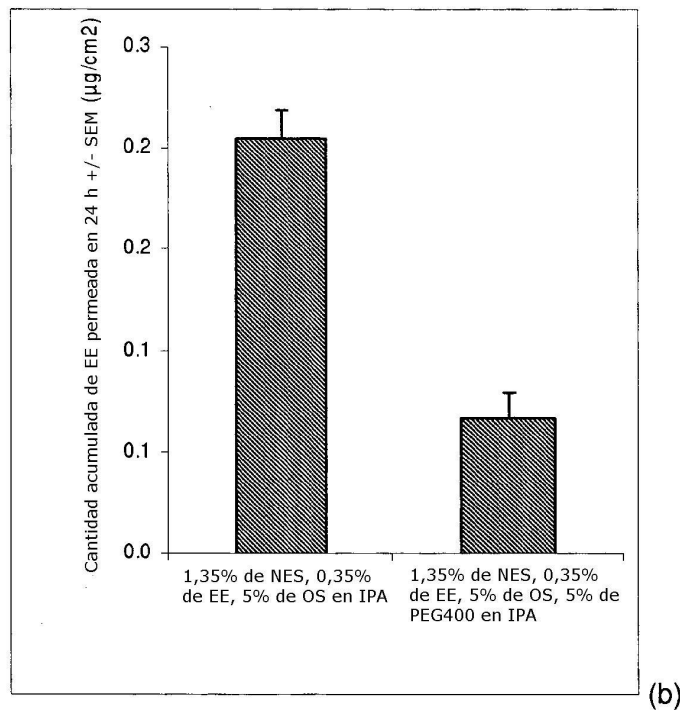


Figura 2b: Permeación de nesterona obtenida a partir de la aplicación del Ejemplo 2 en comparación con la aplicación de un testigo.

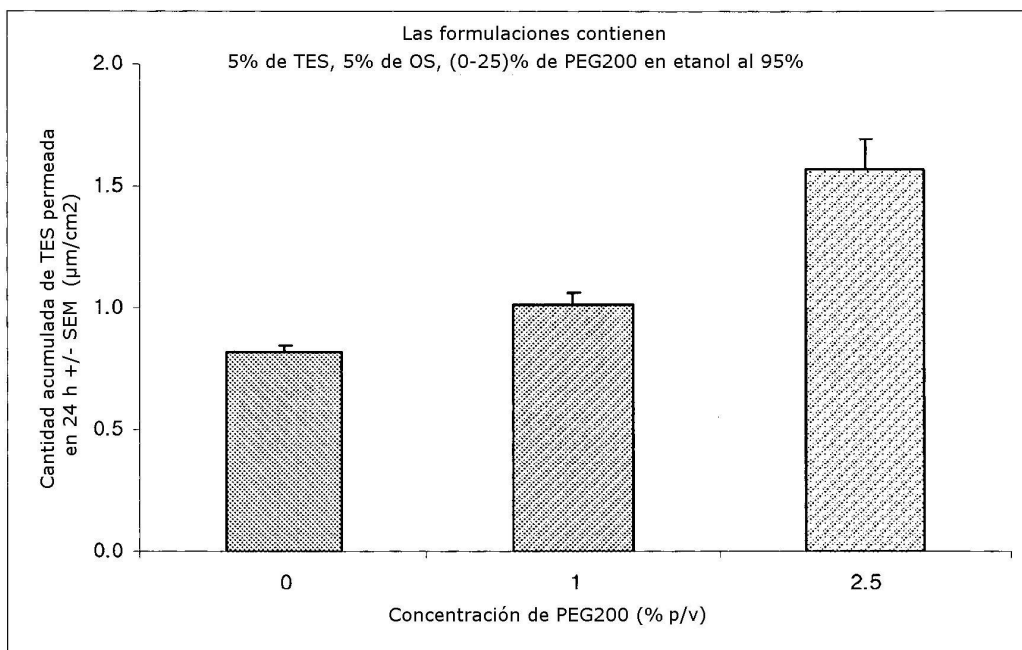


Figura 3: Permeación de la testosterona obtenida a partir de la aplicación de las Composiciones 2-3 en comparación con la aplicación de un testigo.

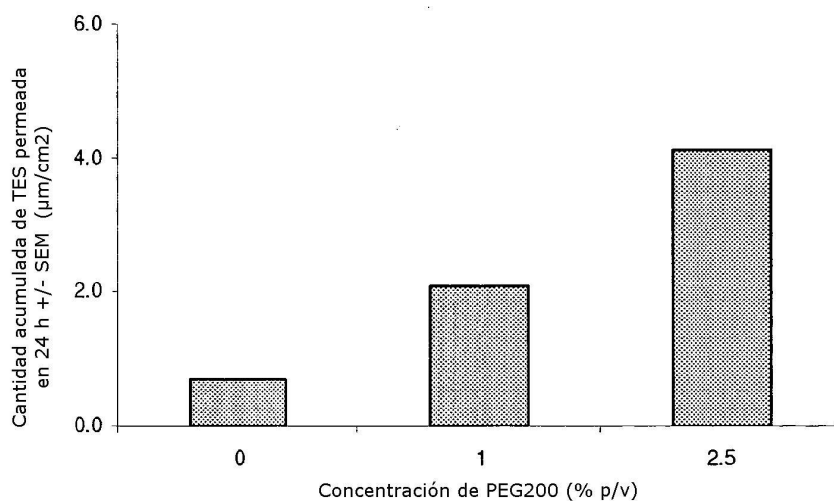


Figura 4: Efecto de PEG200 sobre la permeación de TES. Las formulaciones contienen 2% de TES, (0,2,5)% de PEG200, 2% de PVP en IPA.

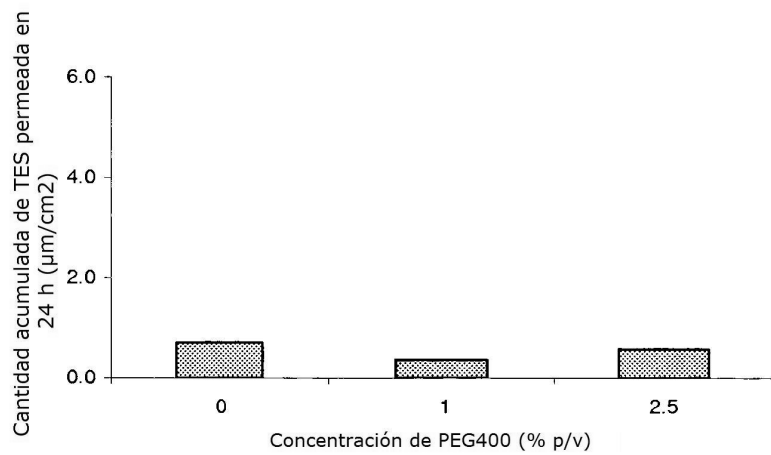


Figura 5: Efecto de PEG400 sobre la permeación de TES. Las formulaciones contienen 2% de TES, (0-2,5)% de PEG400, 2% de PVP en IPA.

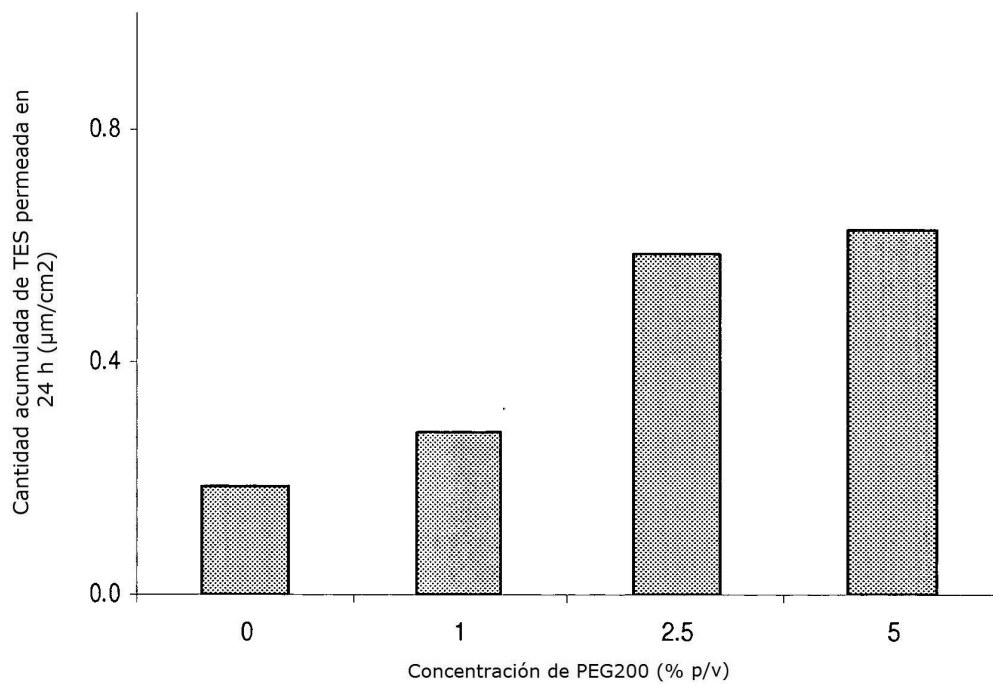


Figura 6: Efecto de PEG200 sobre la permeación de TES. Las formulaciones contienen 1% de TES, (0-5)% de PEG200 en IPA.

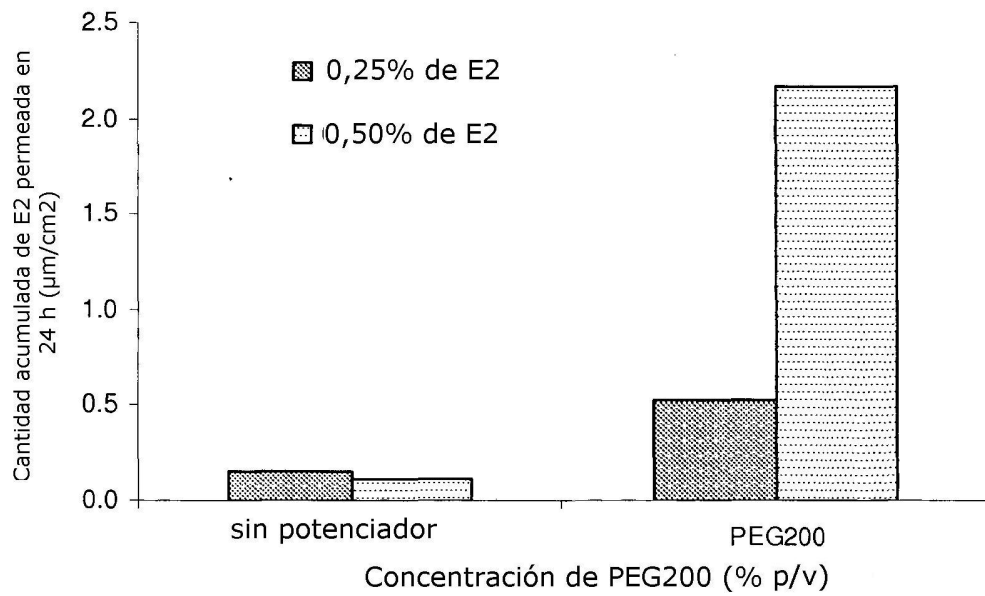


Figura 7: Efecto de PEG200 sobre la permeación de E2. Las formulaciones contienen (0,25 o 0,50)% de E2, (0 o 5)% de PEG200 en IPA.

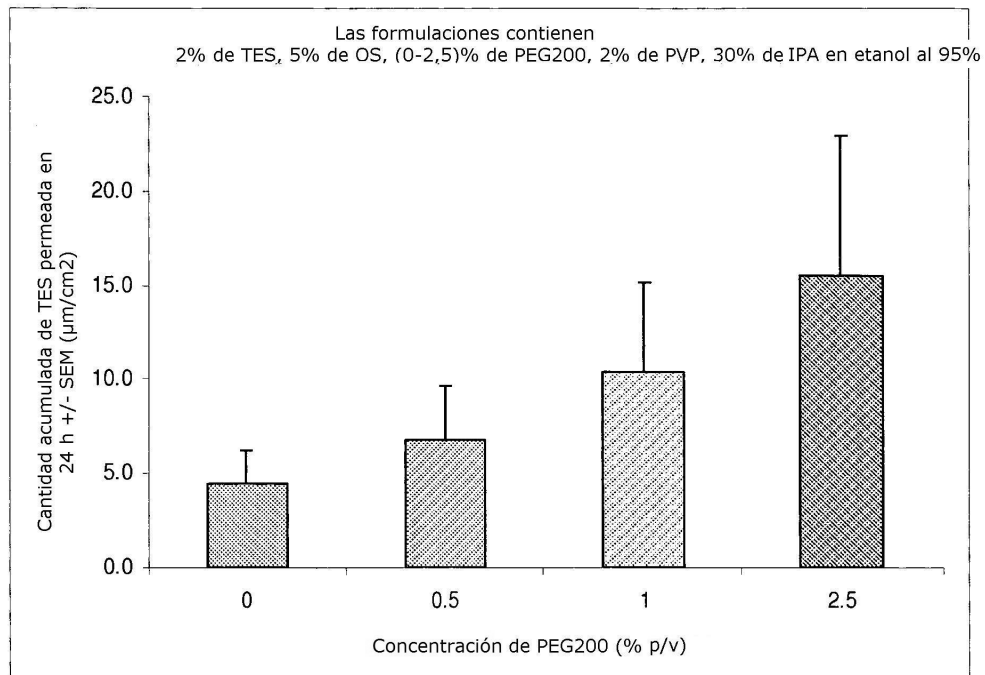


Figura 8 (Comp 1): Permeación de la testosterona obtenida a partir de la aplicación las Composiciones 2-4 en comparación con la aplicación de un testigo.