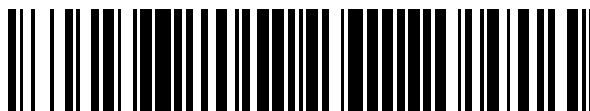


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 457**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2009** **E 09790211 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2310001**

54 Título: **Dispositivo y administración transdérmica de estradiol**

30 Prioridad:

10.07.2008 US 216811

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

16.10.2015

73 Titular/es:

NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
11960 Southwest 144th Street
Miami, FL 33186, US

72 Inventor/es:

MANTELLE, JUAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 548 457 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

Dispositivo y administración transdérmica de estradiol

5 **Campo de la invención**

En el presente documento se describen composiciones y métodos para la administración transdérmica de estrógenos.

10 **Antecedentes**

Esta invención se refiere en general a sistemas de administración transdérmica de fármacos, y más particularmente, a sistemas de administración transdérmica de fármacos para la administración de estrógeno. El uso de un sistema transdérmico, por ejemplo, un parche que comprende un adhesivo sensible a la presión que contiene un fármaco, como un medio para administrar un fármaco a través de la piel se conoce bien. Sin embargo, permanece una necesidad para sistemas de administración transdérmica de fármacos diseñados para la administración de fármacos específicos, tal como estrógenos, y permanece una necesidad particular para sistemas de administración transdérmica de fármacos más pequeños que muestran propiedades farmacocinéticas deseadas.

Los sistemas de administración transdérmica (parches adhesivos) como formas farmacéuticas han sido el objeto de un gran número de solicitudes de patente durante los últimos 25 años, dando muchas patentes pero pocos productos comerciales en comparación. Para los que trabajan en el campo, el número relativamente pequeño de productos comerciales no es sorprendente. Aunque los obstáculos reguladores, económicos y de mercado desempeñan un papel en limitar el número de productos en el mercado, la tarea de desarrollar un sistema de administración transdérmica que logre parámetros físicos y farmacocinéticos deseados para satisfacer las demandas del médico y el paciente es más desalentadora. Los parámetros que se van a considerar durante el desarrollo del producto comercial pueden incluir solubilidad del fármaco, estabilidad del fármaco (por ejemplo, como puede surgir de la interacción con otros materiales componentes y/o el entorno), administración de una cantidad terapéutica del fármaco a la velocidad de administración deseada a lo largo de la duración pretendida de uso, adhesión adecuada en el sitio anatómico de aplicación, integridad (por ejemplo, curvado, arrugas, delaminación y deslizamiento mínimos) con el mínimo malestar, irritación y sensibilización tanto durante el uso como durante y después de la eliminación, y adhesivo (u otros componentes) residual mínimo después de la eliminación. El tamaño también puede ser importante desde un punto de vista de fabricación y del paciente, y el aspecto puede ser importante desde el punto de vista del paciente. Los aspectos físicos de la fabricación y producción del desarrollo del producto comercial (por ejemplo, la identidad y costes de los materiales, equipo y trabajo) y métodos analíticos de apoyo requeridos para la conformidad reguladora también pueden ser significativos.

De los parámetros físicos que se consideran cuando se desarrolla un sistema de administración transdérmica de fármacos comercial, el tamaño, por ejemplo, área de superficie en el sitio de aplicación, con frecuencia está dictado y limitado por otros requisitos físicos y farmacocinéticos, tal como las velocidades de administración de fármaco y las dosis diarias deseadas. En general, es más fácil desarrollar un sistema de administración transdérmica de fármacos relativamente "grande" que alcanzará administración de fármacos a niveles terapéuticos diana a lo largo de una duración pretendida de terapia, que lo es desarrollar un sistema de administración transdérmica de fármacos más pequeño que aún muestre propiedades farmacocinéticas aceptables. Sin embargo, puesto que el tamaño directamente afecta los costes (por ejemplo, costes de materiales componentes, costes de materiales de embalaje, costes para equipo de producción y fabricación, costes laborales relativos al rendimiento del producto por tiempo de carrera, etc.), y los pacientes generalmente prefieren sistemas más pequeños a los más grandes (tanto por razones estéticas como comodidad, ya que una superficie menor puede permitir el uso de adhesivos menos agresivos), hay una necesidad para sistemas de administración transdérmica de fármacos más pequeños.

El documento US 2005/202073 A1 se refiere a un parche de matriz transdérmica que comprende 0,175 mg/cm² de estradiol. El parche no es monolítico y no incluye un potenciador de penetración.

El documento US 2003/099695 A1 se refiere a un sistema transdérmico monolítico que comprende 0,175 mg/cm² de estradiol, adhesivos de silicona y poliácrlato y un potenciador de penetración.

El documento US 2006/078602 A1 se refiere a un parche transdérmico que comprende estradiol al 2%, polímeros acrílico y basados en silicona y un potenciador de penetración.

Vivelle-Dot (sistema transdérmico de estradiol). Administración continua para aplicación dos veces a la semana, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ 07936 se refiere a un parche transdérmico monolítico que comprende 0,156 mg/cm² de estradiol, adhesivos acrílico y de silicona y un potenciador de penetración.

60 **Compendio**

- Según una forma de realización, se proporciona un sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos que comprende una capa que contiene el fármaco que comprende una matriz polimérica que comprende estradiol como el único fármaco, en donde el sistema monolítico comprende una única capa de matriz polimérica que comprende el 2-25% en peso de adhesivo acrílico, el 45-70% en peso de adhesivo de silicona, el 2-25% en peso de PVP soluble, el 5-15% en peso de potenciador de penetración, y el 0,1-10% en peso de estradiol, todos basados en el peso seco total de la matriz polimérica, y el sistema incluye más de 0,156 mg/cm² de estradiol y alcanza un flujo de estradiol que es mayor de 0,01 mg/cm²/día, basado en el área de superficie activa de dicha capa que contiene el fármaco, cuando se mide usando un estudio de penetración en piel usando piel de cadáver crioconservada, de espesor parcial, sobre células de difusión de Franz modificadas con el receptor lleno con 7,5 ml de NaCl al 0,9% y Na₃N al 0,01% en agua desionizada, mantenida a una constante de 32°C y agitada magnéticamente a aproximadamente 300 rpm, con muestras, en puntos temporales especificados, de la fase receptor (con sustitución completa de la fase receptor) y cuantificada por cromatografía líquida de alta resolución.
- En algunas formas de realización, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 20% en peso de adhesivo acrílico, aproximadamente el 56,9% en peso de adhesivo de silicona, aproximadamente el 7,5% en peso de PVP soluble, aproximadamente el 6,0% en peso de alcohol oleílico, aproximadamente el 8,0% en peso de dipropilenglicol, y aproximadamente el 1,6% en peso de estradiol. En algunas formas de realización, el adhesivo acrílico y el adhesivo de silicona están presentes en una proporción desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:6, basado en el peso total de los adhesivos acrílico y de silicona.
- En algunas formas de realización, el potenciador de penetración comprende alcohol oleílico o dipropilenglicol, o ambos.
- En algunas formas de realización, la matriz polimérica comprende una cantidad de estradiol eficaz para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de estradiol a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 7 días. En algunas formas de realización, la matriz polimérica comprende una cantidad de estradiol eficaz para administrar una cantidad de estradiol seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día.
- En algunas formas de realización, la matriz polimérica tiene un peso de cubierta de más de aproximadamente 10 mg/cm². En algunas formas de realización, la matriz polimérica tiene un peso de cubierta seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 12,5 y aproximadamente 15 mg/cm².
- En algunas formas de realización, el sistema tiene un área de superficie activa que es aproximadamente el 60% de un tamaño seleccionado del grupo que consiste en 2,5, 3,75, 5,0, 7,5 y 10,0 cm² y es eficaz para administrar una cantidad de estradiol al día de aproximadamente 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día, respectivamente.
- Según algunas formas de realización, se proporciona un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende una matriz polimérica que comprende estradiol, en donde el sistema tiene un área de superficie activa que aproximadamente el 60% de un tamaño seleccionado del grupo que consiste en 2,5, 3,75, 5,0, 7,5 y 10,0 cm² y es eficaz para administrar una cantidad de estradiol al día de aproximadamente 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día, respectivamente.
- El sistema de administración de la invención se puede usar en un método para administrar estradiol, que comprende aplicar a la piel o mucosa de un sujeto en necesidad de ello un sistema de administración transdérmica de fármacos como se describe en el presente documento, tal como un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende una capa que contiene el fármaco que define un área de superficie activa y que comprende una matriz polimérica que comprende estradiol, en donde el sistema incluye más de 0,156 mg/cm² de estradiol y alcanza un flujo de estradiol que es mayor de 0,01 mg/cm²/día, basado en el área de superficie activa. El sistema puede tener un área de superficie activa de aproximadamente el 60% de un tamaño seleccionado del grupo que consiste en 2,5, 3,75, 5,0, 7,5 y 10,0 cm² y es eficaz para administrar una cantidad de estradiol al día de aproximadamente 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día, respectivamente.
- Según algunas formas de realización, se proporciona un método de hacer un sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos para administrar estradiol, en donde el sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos comprende una única capa de matriz polimérica que comprende el 2-25% en peso de adhesivo acrílico, el 45-70% en peso de adhesivo de silicona, el 2-25% en peso de PVP soluble, el 5-15% de potenciador de penetración, y el 0,1-10% en peso de estradiol como el único fármaco, todos basados en el peso seco total de la matriz polimérica, y aplicar la matriz polimérica a una capa soporte de modo que el sistema incluye más de 0,156 mg/cm² de estradiol. En algunas formas de realización, el sistema tiene un área de superficie activa que aproximadamente el 60% de un tamaño seleccionado del grupo que consiste en 2,5, 3,75, 5,0, 7,5 y 10,0 cm². En algunas formas de realización, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 20% en peso de adhesivo acrílico, aproximadamente el 56,9% en peso de adhesivo de silicona, aproximadamente el 7,5% en peso de PVP soluble, aproximadamente el 6,0% en peso de alcohol oleílico, aproximadamente el 8,0% en peso de dipropilenglicol, y aproximadamente el 1,6% en peso de estradiol. En algunas formas de realización, la matriz

polimérica se aplica a la capa soporte a un peso de cubierta de más de aproximadamente 10 mg/cm². En algunas formas de realización, el peso de cubierta de la matriz polimérica se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 12,5 y aproximadamente 15 mg/cm².

5 Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra el flujo de estradiol (µg/cm²/hr) a lo largo del tiempo (0-81 horas) de sistemas de administración transdérmica según la invención (▲ & ●) comparados con Vivelle-Dot® (◆).

10 Descripción detallada

El campo de los sistemas de administración transdérmica padece problemas de necesitar equilibrar muchos factores competidores diferentes para desarrollar un producto comercial que muestre, por ejemplo, tanto eficacia clínica como propiedades de uso satisfactorias al tiempo que permanece aceptable para los pacientes. Por ejemplo, cuando se selecciona el tamaño de un sistema de administración transdérmica, es necesario equilibrar factores que favorecen un tamaño menor (tal como menor coste, mejor rendimiento adhesivo y estética mejorada) contra factores que favorecen un tamaño mayor (tal como la velocidad de administración diaria (flujo) y dosis diaria). El producto de estradiol transdérmico Vivelle-Dot® (fabricado por Noven Pharmaceuticals Inc.) está disponible en cinco áreas de superficie diferentes (2,5, 3,75, 5,0, 7,5 y 10,0 cm²) que administra cada una diferentes cantidades de fármaco al día (0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día, respectivamente). Cada uno de los productos Vivelle-Dot® incluye 0,156 mg/cm² de estradiol.

Según algunas formas de realización, la presente invención proporciona sistemas de administración transdérmica de fármacos para la administración transdérmica de estrógenos que tienen un área de superficie activa menor que Vivelle-Dot® pero alcanzan dosis diarias que son aproximadamente iguales a o mayores que los productos Vivelle-Dot®. Por ejemplo, la presente invención incluye sistemas de administración transdérmica de fármacos que alcanzan dosis diarias que son aproximadamente igual a un producto Vivelle-Dot®, en un sistema de menor tamaño. La capacidad de proporcionar un sistema menor sin sacrificar la dosis diaria representa un avance significativo.

El solicitante descubrió sorprendentemente que aumentar el peso de la cubierta de la capa adhesiva que contiene fármaco producía un flujo aumentado por área unidad, y por tanto permitía el desarrollo de sistemas de administración transdérmica de fármacos menores que alcanzan dosis diarias comparables. Este resultado era sorprendente porque el peso de la cubierta típicamente se selecciona para controlar la duración de la administración, pero generalmente no se entiende que afecte a la velocidad de administración. Por tanto, mientras que se sabe en la técnica aumentar el peso de la cubierta para proporcionar administración a lo largo de un periodo de tiempo más largo, no se sabía que aumentar el peso de la cubierta podría aumentar la velocidad de administración o flujo, y por tanto permite el desarrollo de un sistema más pequeño mientras que se mantiene la dosis diaria.

Según algunos aspectos, se proporciona un sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos y un método de hacer tal sistema monolítico de administración transdérmica para estradiol. El sistema muestra flujo aumentado respecto a otros dispositivos de estradiol conocidos (tal como Vivelle-Dot®, fabricado por Noven Pharmaceuticals Inc.) y, por tanto, muestra administración de fármaco aumentada por área unidad. En particular, el sistema muestra un flujo mayor de los 0,01 mg/cm²/día mostrado por los productos Vivelle-Dot®, tal como un flujo que es aproximadamente 1,25 (incluyendo de 1,125 a 1,375, tal como 1,25), aproximadamente 1,33 (incluyendo de 1,197 a 1,463, tal como 1,33), aproximadamente 1,5 (incluyendo de 1,35 a 1,65, tal como 1,5), aproximadamente 1,67 (incluyendo de 1,503 a 1,837, tal como 1,67), aproximadamente 1,75 (incluyendo de 1,575 a 1,925, tal como 1,75), aproximadamente 2 (incluyendo de 1,8 a 2,2, tal como 2), aproximadamente 3 (incluyendo de 2,7 a 3,3, tal como 3), aproximadamente 4 (incluyendo de 3,6 a 4,4, tal como 4), o aproximadamente 5 (incluyendo de 4,5 a 5,5, tal como 5) veces el flujo de los productos Vivelle-Dot®. Los sistemas tienen un peso de cubierta mayor que otros dispositivos de estradiol conocidos, es decir, los sistemas tienen un peso de cubierta tal que la cantidad de estradiol por área unidad es mayor que los 0,156 mg/cm² de estradiol de los productos Vivelle-Dot®, tal como un peso de cubierta que es aproximadamente 1,25 (incluyendo de 1,125 a 1,375, tal como 1,25), aproximadamente 1,33 (incluyendo de 1,197 a 1,463, tal como 1,33), aproximadamente 1,5 (incluyendo de 1,35 a 1,65, tal como 1,5), aproximadamente 1,67 (incluyendo de 1,503 a 1,837, tal como 1,67), aproximadamente 1,75 (incluyendo de 1,575 a 1,925, tal como 1,75), aproximadamente 2 (incluyendo de 1,8 a 2,2, tal como 2), o aproximadamente 3 (incluyendo de 2,7 a 3,3, tal como 3) veces el peso de cubierta de los productos Vivelle-Dot®, o mayor. Por tanto, según algunos aspectos, la invención permite el uso de dispositivos menores para alcanzar administración de fármaco comparable.

Definiciones

Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por el experto en la materia a la pertenece la presente invención, a menos que se definan de otra manera. Se hace referencia en el presente documento a varias metodologías que conocen los expertos en la materia. Se puede utilizar cualquier material y/o método adecuado que conozcan los expertos en la materia al llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos específicos. Los materiales, reactivos y similares a los

que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos son obtenibles de fuentes comerciales, a menos que se indique de otra manera.

5 Como se usa en el presente documento, las formas singulares, “un”, “una”, “el” y “la” designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designan el singular solo.

10 El término “aproximadamente” y el uso de intervalos en general, estén o no calificados por el término aproximadamente, significa que el número comprendido no está limitado al número exacto mostrado en el presente documento, y se pretende que se refiera a intervalos sustancialmente en el intervalo citado mientras que no se separe del ámbito de la invención. Como se usa en el presente documento, “aproximadamente” lo entenderán los expertos en la materia y variará en algún grado en el contexto en que se usa. Si hay usos del término que no estén claros para los expertos en la materia dado el contexto en el que se usa, “aproximadamente” significará hasta más o menos el 10% del término particular.

15 La frase “sustancialmente libre” como se usa en el presente documento generalmente significa que la composición descrita (por ejemplo, sistema de administración transdérmica de fármacos, matriz polimérica, etc.) comprende menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 3%, o menos de aproximadamente el 1% en peso, basado en el peso total de la composición en cuestión, del componente excluido.

20 Como se usa en el presente documento “sujeto” indica cualquier animal en necesidad de terapia farmacéutica, incluyendo seres humanos. Por ejemplo, un sujeto puede padecer o estar en riesgo de desarrollar una afección que se puede tratar o prevenir con estrógeno, o puede estar tomando estrógeno para fines de mantenimiento de salud.

25 Como se usa en el presente documento, las frases “cantidad terapéuticamente eficaz” y “nivel terapéutico” significan esa dosis de fármaco o la concentración en plasma en un sujeto, respectivamente, que proporciona la respuesta farmacológica específica para la que el fármaco se administra en un sujeto en necesidad de tal tratamiento. Se enfatiza que una cantidad terapéuticamente eficaz o nivel terapéutico de un fármaco no será siempre eficaz en tratar las afecciones/enfermedades descritas en el presente documento, incluso aunque tal dosis se juzgue que es una cantidad terapéuticamente eficaz por los expertos en la materia. Por conveniencia solo, las dosis ejemplares, cantidad de administración de fármacos, cantidades terapéuticamente eficaces y niveles terapéuticos se proporcionan posteriormente con referencia a sujetos humanos adultos. Los expertos en la materia pueden ajustar tales cantidades según prácticas estándar para tratar un sujeto y/o afección/enfermedad específicos.

30 Como se usa en el presente documento, “área de superficie activa” se refiere al área de superficie de la capa que contiene el fármaco del sistema de administración transdérmica de fármacos.

35 Como se usa en el presente documento, “peso de la cubierta” se refiere al peso de la capa que contiene fármaco por área unidad del área superficie activa del sistema de administración transdérmica de fármaco.

40 Como se usa en el presente documento, “estrógeno” incluye esteroides estrogénicos tal como estradiol (17-β-estradiol), benzoato de estradiol, 17β-cipionato de estradiol, estropipato, equilenina, equilina, estriol, estrona, etinil estradiol, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, y mezclas de los mismos.

45 Como se usa en el presente documento, “flujo” (también llamado “velocidad de penetración”) se define como la absorción de un fármaco a través de la piel o tejido mucoso, y se describe mediante la primera ley de Fick de difusión:

$$J = -D (dC/dx)$$

50 donde J es el flujo en g/cm²/s, D es el coeficiente de difusión del fármaco a través de la piel o mucosa en cm²/s y dC/dx es el gradiente de concentración del fármaco a través de la piel o mucosa.

55 Como se usa en el presente documento, el término “transdérmica” se refiere a la distribución, administración o aplicación de un fármaco por medio de contacto directo con la piel o mucosa. Tal distribución, administración o aplicación también se conoce como dérmica, percutánea, transmucosa y yugal. Como se usa en el presente documento, “dérmico” incluye piel y mucosa, que incluye mucosa oral, yugal, nasal, rectal y vaginal.

60 Como se usa en el presente documento, “sistema de administración transdérmica de fármacos” se refiere a un sistema (por ejemplo, un dispositivo) que comprende una composición que libera estrógeno tras la aplicación a la piel (o cualquier otra superficie indicada anteriormente). Un sistema de administración transdérmica de fármacos puede comprender una capa de refuerzo, una capa que contiene el fármaco, y una capa de revestimiento antiadherente. En algunas formas de realización, el sistema de administración transdérmica de fármacos es una forma sólida sustancialmente no acuosa, capaz de ajustarse a la superficie con la que entra en contacto, y capaz de mantener tal contacto para facilitar la aplicación tópica sin respuesta fisiológica adversa, y sin descomponerse apreciablemente por el contacto acuoso durante la aplicación tópica a un sujeto. Se conocen muchos de tales sistemas en la técnica y están comercialmente disponibles, tal como los parches de administración transdérmica de

fármacos. Como se describe posteriormente, el sistema de administración transdérmica de fármacos comprende una matriz polimérica que contiene el fármaco que comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión, y se adopta para la aplicación directa a la piel de un usuario (por ejemplo, un sujeto). En otras formas de realización, la matriz polimérica no es adhesiva y se puede proporcionar con medios de adhesión separados (tal como una capa adhesiva separada) para la aplicación y adherencia a la piel del usuario.

Como se usa en el presente documento, "matriz polimérica" se refiere a una composición polimérica que contiene uno o más fármacos. La matriz comprende un polímero adhesivo o un polímero bioadhesivo sensible a la presión. En otras formas de realización, la matriz no comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión. Como se usa en el presente documento, un polímero es un "adhesivo" si tiene las propiedades de un adhesivo por sí, o si funciona como un adhesivo por la adición de agentes fijadores, plastificantes, agentes entrecruzadores u otros aditivos. Por tanto, la matriz polimérica comprende un polímero adhesivo o un polímero bioadhesivo sensible a la presión, con estradiol disuelto o disperso en el mismo. La matriz polimérica también puede comprender uno o más de cualquier agente fijador, plastificante, agente entrecruzador u otros aditivos descritos en el presente documento. La patente en EE UU 6.024.976 describe mezclas de polímeros que son útiles según los sistemas transdérmicos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "adhesivo sensible a la presión" se refiere a un material viscoelástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de los sustratos con la aplicación de presión muy ligera y permanece permanentemente pegajoso. Un polímero es un adhesivo sensible a la presión en el significado del término como se usa en el presente documento si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión por sí o funciona como un adhesivo sensible a la presión por mezcla con agentes fijadores, plastificantes u otros aditivos.

El término adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de diferentes polímeros y mezclas de polímeros, tal como poliisobutilenos (PIB), de diferentes pesos moleculares, en donde cada mezcla resultante es un adhesivo sensible a la presión. En el último caso, no se considera que los polímeros de menor peso molecular en la mezcla sean "agentes fijadores", dicho término se reserva para aditivos que se diferencian más que en peso molecular de los polímeros a los que se añaden.

La matriz polimérica es un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y tiene otras características deseables para adhesivos usados en la técnica de la administración transdérmica de fármacos. Tales características incluyen buena adherencia a la piel, capacidad de ser separada o eliminada de otra manera sin traumatismo sustancial a la piel, retención de pegajosidad con el envejecimiento, etc. En algunas formas de realización, la matriz polimérica tiene una temperatura de transición vítrea (T_g), medida usando un calorímetro diferencial de barrido, de entre aproximadamente -70°C y 0°C .

Como se usa en el presente documento, el término "adhesivo sensible a la presión basado en goma" se refiere a un material viscoelástico que tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión y que contiene al menos un polímero elastomérico natural o sintético.

El sistema de administración transdérmica de fármacos es monolítico, que significa que comprende una única capa de matriz polimérica que comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión con el fármaco disuelto o dispersado en la misma, y sin membrana de control de velocidad.

El sistema de administración transdérmica de fármacos puede incluir una capa o película de refuerzo impermeable al fármaco. En algunas formas de realización, la capa de refuerzo es adyacente a una cara de la capa de matriz polimérica. Cuando está presente, la capa de refuerzo protege la capa de matriz polimérica (y cualquier otra capa presente) del medio ambiente y previene la pérdida del fármaco y/o la liberación de otros componentes al medio durante el uso. Los materiales adecuados para el uso como capas de refuerzo se conocen bien en la técnica y pueden comprender películas de poliéster, polietileno, resinas de acetato de vinilo, copolímeros etileno/acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliuretano, y similares, hojas metálicas, textil no tejido, tela y laminados comercialmente disponibles. Un material de refuerzo típico tiene un espesor en el intervalo de 2 a 1000 micrómetros.

El sistema de administración transdérmica de fármacos puede incluir un revestimiento antiadherente, típicamente localizado adyacente a la cara opuesta del sistema comparado con la capa de refuerzo. Cuando está presente, el revestimiento antiadherente se elimina del sistema antes de usar para exponer la capa de matriz polimérica y/o una capa adhesiva antes de la aplicación tópica. Los materiales adecuados para su uso como revestimientos antiadherentes se conocen bien en la técnica e incluyen los productos comercialmente disponibles de Dow Corning Corporation designados revestimiento Bio-Realese® y Syl-off® 7610 y 1022 Scotch Pak de 3M.

Como se usa en el presente documento, un sistema de administración transdérmica de fármacos "monolítico" puede incluir una capa de refuerzo y/o revestimiento antiadherente.

Polímeros acrílicos

El término "polímero acrílico" se usa aquí como en la técnica intercambiamente con "poliacrilato", "polímero poliacrílico" y "adhesivo acrílico". Los polímeros acrílicos pueden ser cualquiera de los homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, y similares de varios ácidos o ésteres acrílicos. En algunas formas de realización, los polímeros acrílicos son polímeros adhesivos. En otras formas de realización, los polímeros acrílicos funcionan como un adhesivo por la adición de agentes fijadores, plastificantes, agentes de entrecruzamiento u otros aditivos. El término "polímero acrílico" puede incluir una combinación de uno cualquiera o más polímeros acrílicos como se describe en el presente documento, tal como uno o más homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y/o multipolímeros.

El polímero acrílico puede incluir homopolímeros y/o puede incluir copolímeros, terpolímeros y/o multipolímeros. Por ejemplo, el polímero acrílico puede ser cualquiera de los homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, y similares de varios ácidos acrílicos. En algunas formas de realización, el polímero acrílico constituye desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 95% en peso del contenido de polímero de la matriz polimérica, incluyendo de aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 90% y de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 85%, tal como del 2% al 95%, del 3% al 90% y del 5% al 85%. En algunas formas de realización, la cantidad y tipo de polímero acrílico depende del tipo y cantidad del estradiol usado.

Los polímeros acrílicos útiles en la práctica de la invención incluyen polímeros de uno o más monómeros de ácidos acrílicos y otros monómeros copolimerizables. Los polímeros acrílicos también incluyen copolímeros de acrilatos de alquilo y/o metacrilatos y/o monómeros secundarios copolimerizables o monómeros con grupos funcionales. También se contemplan combinaciones de polímeros acrílicos basados en sus grupos funcionales. Los polímeros acrílicos que tienen grupos funcionales incluyen copolímeros y terpolímeros que contienen, además de unidades monoméricas no funcionales, unidades monoméricas adicionales que tienen grupos funcionales libres. Los monómeros pueden ser monofuncionales o polifuncionales. Variando la cantidad de cada tipo de monómero añadido, las propiedades cohesivas del polímero acrílico resultante se pueden cambiar como se sabe en la técnica. En algunas formas de realización, el polímero acrílico está compuesto de al menos el 50% en peso de un monómero de acrilato o acrilato de alquilo, del 0 al 20% de un monómero funcional copolimerizable con el acrilato, y del 0 al 40% de otros monómeros.

Los monómeros de acrilato que se pueden usar incluyen uno cualquiera o más de ácido acrílico y ácido metacrílico y ésteres acrílicos o metacrílicos de alquilo tal como acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de amilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de heptilo, acrilato de octilo, acrilato de nonilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo, acrilato de glicidilo, y ésteres metacrílicos correspondientes.

Los polímeros acrílicos no funcionales pueden incluir uno cualquiera o más de polímero(s) acrílico(s) que no tiene(n) o sustancialmente sin grupos funcionales libres.

Los monómeros funcionales, copolimerizables con los acrilatos o metacrilatos de alquilo anteriores, que se pueden usar incluyen uno cualquiera o más de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, anhídrido maleico, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato dimetilaminoetilo, acrilato de tert-butilaminoetilo, metacrilato de tert-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo y metacrilato de metoxietilo.

Como se usa en el presente documento, "monómeros o grupos funcionales", son unidades monoméricas típicamente en polímeros acrílicos que tienen grupos químicos reactivos que modifican los polímeros acrílicos o que proporcionan sitios para reacciones adicionales. Los ejemplos de grupos funcionales incluyen grupos carboxilo, epoxi, hidroxilo, sulfoxilo y amino. Los polímeros acrílicos que tienen grupos funcionales contienen, además de las unidades monoméricas no funcionales descritas anteriormente, unidades monoméricas adicionales que tienen grupos funcionales libres. Los monómeros pueden ser monofuncionales o polifuncionales. Los grupos funcionales típicos incluyen grupos carboxilo, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos amido, grupos epoxi, etc. Los monómeros carboxilo funcionales típicos incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico, y ácido crotonico. Los monómeros hidroxilo funcionales típicos incluyen metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroximetilo, metacrilato de hidroximetilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxibutilo, acrilato de hidroxiamilo, metacrilato de hidroxiamilo, acrilato de hidroxihexilo, metacrilato de hidroxihexilo. Como se ha indicado anteriormente, en algunas formas de realización, el uno cualquiera o más polímeros acrílicos no incluyen tales grupos funcionales.

Se describen detalles y ejemplos adicionales de adhesivos acrílicos que son adecuados en la práctica de la invención en Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers", Polymer Science and Engineering, Vol. 1, 2ª ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984); patente en EE UU No. 4.390.520; y patente en EE UU No. 4.994.267.

Los polímeros acrílicos adecuados también incluyen adhesivos sensibles a presión que están comercialmente disponibles, tal como uno cualquiera o más de los adhesivos acrílicos vendidos bajo las marcas comerciales DURO-TAK® por National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J. (tal como DURO-TAK® 87-2287, -4098, -2852, -2196, -2296, -2194, -2516, -2070, -2353, -2154, -2510, -9085, -9088 y 73-9301). Otros adhesivos acrílicos adecuados incluyen los vendidos bajo la marca comercial EUDRAGIT® por Roehm Pharma GmbH, Darmstadt, Alemania, los vendidos por Cytec Surface Specialties, St. Louis, Mo., bajo las marcas comerciales GELVA® Multipolymer Solution (tal como GELVA® 2480, 788, 737, 263, 1430, 1753, 1151, 2450, 2495, 3067, 3071, 3087 y 3235). Por ejemplo, se pueden usar adhesivos hidroxí funcionales con un grupo OH funcional reactivo en la cadena polimérica. Los ejemplos comerciales no limitantes de este tipo de adhesivos incluyen tanto GELVA® 737, 788 y 1151, como DURO-TAK® 87-2287, -4287, -2510 y -2516. Como se ha indicado anteriormente, se puede usar uno cualquiera o más polímeros acrílicos.

Polímeros de silicio

El término polímero “basado en silicona” se usa intercambiamente con los términos siloxano, polisiloxano, y siliconas como se usa en el presente documento y como se sabe en la técnica. Un polímero basado en silicona adecuado también puede ser un adhesivo sensible a la presión. Por tanto, el polímero basado en silicona es un polímero adhesivo. Se puede usar cualquier polímero basado en silicio descrito en el presente documento, o cualquier combinación de dos o más.

Los polisiloxanos adecuados incluyen adhesivos sensibles a la presión de silicona que se basan en dos componentes principales: (i) un polímero o goma y (ii) una resina fijadora. Un adhesivo de polisiloxano se puede preparar por entrecruzamiento de una goma, típicamente un polidiorganosiloxano de alto peso molecular, con una resina, para producir una estructura de silicato tridimensional, a través de una reacción de condensación en un solvente orgánico, volátil adecuado, tal como acetato de etilo o heptano. La proporción de resina respecto al polímero se puede ajustar para modificar las propiedades físicas de los adhesivos de polisiloxano. Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2ª ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989).

Los polímeros basados en silicona ejemplares son adhesivos (por ejemplo, capaces de pegarse al sitio de la aplicación tópica), incluyendo adhesivos sensibles a la presión. Los ejemplos ilustrativos de polímeros basados en silicona que tienen concentraciones reducidas de silanol incluyen adhesivos basados en silicona (y adhesivos de polisiloxano protegidos) tal como los descritos en la patente en EE UU No. Re. 35.474 y No. 6.337.086 que están comercialmente disponibles Dow Corning Corporation (Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan) como las series de productos BIO-PSA® 7-4100, -4200 y -4300, y adhesivos sensibles a la presión no sensibilizantes producidos con solventes orgánicos volátiles compatibles (tal como acetato de etilo o heptano) y disponibles comercialmente bajo su serie BIO-PAS® 7-4400, serie -4500 y serie -4600.

Se mencionan detalles y ejemplos adicionales de los adhesivos sensibles a la presión de silicona que son útiles en las matrices poliméricas y composiciones y métodos descritos en el presente documento en las siguientes patentes en EE UU No: 4.591.622; 4.584.355; 4.585.836 y 4.655.767. También se debe entender que los líquidos de silicona también se contemplan para uso en las matrices poliméricas y métodos descritos en el presente documento.

En algunas formas de realización, el polisiloxano constituye desde aproximadamente el 9% hasta aproximadamente el 97% del contenido de polímero de la matriz polimérica, incluyendo desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 97% y de aproximadamente el 14% hasta aproximadamente el 94%, tal como del 9% al 97%, del 8% al 97%, y del 14% al 94%.

PVP soluble

La matriz polimérica incluye PVP soluble. Se ha encontrado que la PVP soluble es muy eficaz en prevenir la cristalización de fármacos, tal como estradiol, en sistemas de administración transdérmica de fármacos de tipo adhesivo. La PVP soluble también puede modular la velocidad de penetración transdérmica del fármaco. Se puede usar cualquier PVP soluble descrita en el presente documento, o cualquier combinación de dos o más.

El término “PVP” o “polivinilpirrolidona” se refiere a un polímero, típicamente un homopolímero o copolímero, que contiene N-vinilpirrolidona como la unidad monomérica. Los polímeros de PVP típicos son PVP homopoliméricas y el copolímero acetato de vinilo y vinilpirrolidona. Las PVP homopoliméricas se concen en la industria farmacéutica bajo una variedad de designaciones incluyendo povidona, polividona, polividonum, polividonum soluble y poli(1-vinil-2-pirrolidona). El copolímero acetato de vinilo y vinilpirrolidona se conoce en la industria farmacéutica como copovidón, copovidona y coplividonum. El término “soluble” cuando se usa con referencia a PVP significa que el polímero es soluble en agua y generalmente no está sustancialmente entrecruzado, y tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 2.000.000. Véase, en general, Buhler, KOLLIDON.RTM.: POLYVINYLPIRROLIDONE FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY, BASF Aktiengesellschaft (1992).

La cantidad y tipo de PVP soluble usada puede depender de la cantidad y tipo de estradiol presente, así como el tipo de adhesivo, pero se puede determinar fácilmente mediante experimentación rutinaria.

La PVP soluble puede tener un peso molecular de aproximadamente 2.000 a 1.100.00, incluyendo de 5.000 a 100.000, y de 7.000 a 54.000. En algunas formas de realización, la PVP soluble tiene un peso molecular desde aproximadamente 17.000 hasta aproximadamente 90.000, tal como desde aproximadamente 17.000 hasta aproximadamente 60.000, incluyendo desde 17.00 hasta 90.000 y desde 17.000 hasta 60.000.

En algunas formas de realización, la matriz polimérica comprende una PVP soluble con un adhesivo sensible a la presión basado en goma y un polímero de poliácrlato, tal como una mezcla de un polímero acrílico, un polisiloxano y una PVP soluble. En algunas formas de realización, la mezcla se elige para que afecte a la velocidad de administración del fármaco. Más específicamente, una pluralidad de polímeros incluyendo una polivinilpirrolidona soluble, que puede tener diferentes parámetros de solubilidad para el fármaco y que pueden ser inmiscibles entre sí, se pueden seleccionar para ajustar la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica, controlando de esta manera la concentración máxima del fármaco en el sistema, y modulando la administración de fármaco a través de la dermis.

La cantidad de cada componente polimérico, tal como la cantidad de polímero acrílico y polímero basado en silicona se puede ajustar para modificar la concentración de saturación del fármaco en la matriz polimérica para afectar la velocidad de administración del fármaco desde el sistema y a través de la piel. En algunas formas de realización, el polímero acrílico y el polímero basado en silicona se usan en una proporción en peso desde aproximadamente 2:98 hasta aproximadamente 96:4, incluyendo desde aproximadamente 2:98 hasta aproximadamente 90:10 y desde 2:98 hasta aproximadamente 86:14, tal como de 2:98 a 96:4, de 2:98 a 90:10 y de 2:98 a 86:14.

El estradiol en el sistema de administración transdérmica de fármacos típicamente está presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,1 al 10%, incluyendo desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5%, tal como desde el 0,1 al 10% y del 0,1 al 5%, todos basados en el peso total de la matriz polimérica. Independientemente de si hay una carga alta o una carga baja del estrógeno en el sistema de administración transdérmica de fármacos, la composición adhesiva sensible a la presión se puede formular para mantener cizalla, sujeción y propiedades adhesivas de separación aceptables.

Otros componentes

El sistema de administración transdérmica de fármacos comprende uno cualquiera o más de los siguientes componentes.

La matriz polimérica comprende uno o más potenciadores de penetración. Un "potenciador de penetración" es un agente que se sabe acelera la administración del fármaco a través de la piel. Estos agentes también se han denominado aceleradores, adyuvantes y promotores de sorción, y se denominan colectivamente en el presente documento "potenciadores". Esta clase de agente incluye esos con diversos mecanismos de acción, incluyendo los que tienen la función de mejorar la absorción percutánea, por ejemplo, cambiando la capacidad de la capa córnea para retener humedad, ablandando la piel, mejorando la permeabilidad de la piel, actuando como ayudantes de penetración o abridores de folículos pilosos o cambiando el estado de piel incluyendo la capa límite.

Los potenciadores de penetración ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, alcoholes polihídricos tal como dipropilenglicol, propilenglicol, y polietilenglicol; aceites tal como aceite de oliva, escualeno, y lanolina; éteres grasos tal como éter cetílico y éter oleílico; ésteres de ácidos grasos tal como miristato de isopropilo; urea y derivados de urea tal como alantoina que afecta la capacidad de la queratina de retener humedad; solventes polares tal como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetillaurilamida, dodecilpirrolidona, isosorbitol, dimetilacetona, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, y dimetilformamida que afectan la permeabilidad de la queratina; ácido salicílico que ablanda la queratina; aminoácidos que son ayudantes de penetración; nicotinato de bencilo que es un abridor de folículos pilosos; y tensioactivos alifáticos de mayor peso molecular tal como sales de lauril sulfato que cambian el estado de la superficie de la piel y fármacos administrados. Otros agentes incluyen ácidos oleico y linoleico, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de propilo, y palmitato de isopropilo.

En una forma de realización, el potenciador de penetración es alcohol oleílico. En otra forma de realización, el potenciador de penetración es un glicol, tal como dipropilenglicol, propilenglicol, butilenglicol o polietilenglicol. En otras formas de realización, el potenciador de penetración comprende una mezcla de al menos dos potenciadores de penetración. Por ejemplo, un potenciador de penetración puede comprender alcohol oleílico y uno o más alcoholes polihídricos, tal como glicerina, dipropilenglicol, butilenglicol, propilenglicol. Por ejemplo, el potenciador de penetración puede incluir alcohol oleílico y dipropilenglicol.

El potenciador de penetración se usa en una cantidad del 5% al 15%. En formas de realización específicas, el potenciador de penetración comprende una mezcla de alcohol oleílico y dipropilenglicol que juntos suman hasta aproximadamente el 14%, incluyendo del 12,6% al 15,4%, tal como el 14% en peso de la matriz polimérica. La

matriz polimérica puede comprender además varios espesantes, rellenos y otros aditivos o componentes conocidos para su uso en sistemas de administración transdérmica de fármacos.

La cantidad de estradiol que se va a incorporar en la matriz polimérica varía dependiendo del fármaco particular, el efecto terapéutico deseado, y el intervalo de tiempo durante el cual el sistema va a proporcionar terapia. Para la mayoría de los fármacos, el paso de los fármacos a través de la piel será el paso limitante de la velocidad en la administración. Se selecciona una cantidad mínima de fármaco en el sistema basado en la cantidad de fármaco que pasa a través de la piel en el intervalo de tiempo para el que el sistema va a proporcionar terapia. En algunas formas de realización, un sistema para la administración transdérmica de estradiol se usa a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 día, aproximadamente 3 días, aproximadamente 7 días o más largo. Por tanto, en una forma de realización, el sistema comprende una cantidad de estradiol suficiente para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco a lo largo de un periodo desde 1 día hasta 3 días, 7 días, o más largo, incluyendo durante 1 día, durante 2 días, durante 3 días, durante 4 días, durante 5 días, durante 6 días, durante 7 días, o durante más. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de estradiol es desde aproximadamente 0,025-0,1 mg/día (incluyendo de 0,0225 a 0,11 mg/día, tal como de 0,025 a 0,1 mg/día), tal como aproximadamente 0,025 (incluyendo de 0,0225 a 0,0275, tal como 0,025); aproximadamente 0,0375 (incluyendo de 0,03375 a 0,04125, tal como 0,0375); aproximadamente 0,05 (incluyendo de 0,045 a 0,055, tal como 0,05); aproximadamente 0,075 (incluyendo de 0,0675 a 0,0825, tal como 0,075); y aproximadamente 0,1 (incluyendo de 0,09 a 0,11, tal como 0,1) mg/día. Por tanto, en algunas formas de realización, el sistema de administración transdérmica de fármacos comprende una cantidad de estradiol eficaz para alcanzar una administración desde al menos aproximadamente 0,025 mg hasta al menos aproximadamente 0,1 mg de estradiol al día (incluyendo de 0,0225 a 0,11 mg/día, tal como de 0,025 a 0,1 mg/día). En algunas formas de realización, el sistema comprende una cantidad de estradiol eficaz para alcanzar una administración desde aproximadamente 0,025 mg hasta aproximadamente 0,1 mg de estradiol al día (incluyendo de 0,0225 a 0,11 mg/día, tal como de 0,025 a 0,1 mg/día), tal como aproximadamente 0,025 (incluyendo de 0,0225 a 0,0275, tal como 0,025); aproximadamente 0,0375 (incluyendo de 0,03375 a 0,04125, tal como 0,0375); aproximadamente 0,05 (incluyendo de 0,045 a 0,055, tal como 0,05); aproximadamente 0,075 (incluyendo de 0,0675 a 0,0825, tal como 0,075); y aproximadamente 0,1 (incluyendo de 0,09 a 0,11, tal como 0,1) mg/día. Como se ha indicado anteriormente, en algunas formas de realización, estas velocidades se alcanzan a lo largo de una duración de aplicación de al menos aproximadamente 1 día, incluyendo al menos aproximadamente 3 días y al menos aproximadamente 7 días, tal como al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 7 días. Por tanto, por ejemplo, el sistema de administración transdérmica de fármacos puede comprender desde al menos aproximadamente 0,39 mg hasta al menos aproximadamente 1,56 mg de estradiol (incluyendo de 0,351 a 1,7716 mg, tal como de 0,39 a 1,56), tal como aproximadamente 0,39 mg (incluyendo de 0,351 a 0,429, tal como 0,39 mg), aproximadamente 0,585 mg (incluyendo de 0,5265 a 0,6435 mg, tal como 0,585 mg), aproximadamente 0,78 (incluyendo de 0,702 a 0,858 mg, tal como 0,78), aproximadamente 1,17 mg (incluyendo de 1,053 a 1,287 mg, tal como 1,17 mg); y aproximadamente 1,56 mg (incluyendo de 1,404 a 1,716 mg, tal como 1,56 mg). En algunas formas de realización, el sistema de administración transdérmica de fármacos comprende una cantidad menor de estradiol que un producto Vivelle-Dot®, pero alcanza administración de fármaco comparable. Por ejemplo, en algunas formas de realización un sistema de administración transdérmica de fármacos según la invención puede contener aproximadamente 1,44 mg (incluyendo de 1,296 a 1,584 mg, tal como 1,44 mg), o aproximadamente 1,2 mg (incluyendo de 1,08 a 1,32 mg, tal como 1,2 mg) de estradiol en un dispositivo de 6 cm², y alcanzar una administración de fármaco comparable a un producto Vivelle-Dot® que contiene aproximadamente 1,56 mg de estradiol en un dispositivo de 10 cm².

En algunas formas de realización, el sistema comprende una matriz polimérica que comprende una cantidad de polímero acrílico desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 70% en peso, incluyendo desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 25% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica, tal como el 2-25% en peso de polímero acrílico.

El sistema comprende una matriz polimérica que comprende una cantidad de adhesivo de silicona del 45 al 70% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica.

El sistema comprende una matriz polimérica que comprende una cantidad de PVP soluble del 2 al 25% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica.

En algunas formas de realización, el sistema comprende una matriz polimérica que comprende una cantidad de alcohol oleílico desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 10% en peso, incluyendo desde aproximadamente el 4 hasta aproximadamente el 8% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica, tal como el 4-8% en peso de alcohol oleílico.

En algunas formas de realización, el sistema comprende una matriz polimérica que comprende una cantidad de dipropilenglicol desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 10% en peso, incluyendo desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 10% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica, tal como el 5-10% en peso de dipropilenglicol.

La matriz polimérica comprende el 2-25% en peso de adhesivo acrílico, aproximadamente el 45-70% en peso de adhesivo de silicona, el 2-25% en peso de PVP soluble, el 5-15% de potenciador de penetración, y el 0,1-10% en peso de estradiol, todos basados en el peso seco total de la matriz polimérica. En formas de realización específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 20% (incluyendo del 18% al 22%, tal como el 20%) en peso de adhesivo acrílico; aproximadamente el 56,9% (incluyendo del 51,21% al 62,59%, tal como el 56,9%) en peso de adhesivo de silicona; aproximadamente el 7,5% (incluyendo del 6,75% al 8,25%, tal como el 7,5%) en peso de PVP soluble; aproximadamente el 6,0% (incluyendo del 5,4% al 6,6%, tal como el 6,0%) en peso de alcohol oleílico; aproximadamente el 8,0% (incluyendo del 7,2% al 8,8%, tal como el 8,0%) en peso de dipropilenglicol; y aproximadamente el 1,6% (incluyendo del 1,44% al 1,76%, tal como el 1,6%) en peso de estradiol.

En algunas de realización, el adhesivo acrílico y el adhesivo de silicona están presentes en una proporción desde aproximadamente 1:2 hasta menos de aproximadamente 1:7, tal como hasta aproximadamente 1:6, basado en el peso de los adhesivos acrílico y de silicona. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el adhesivo acrílico y el adhesivo de silicona están presentes en una proporción de aproximadamente 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6, basado en el peso de los adhesivos acrílico y de silicona. En formas de realización específicas, el adhesivo acrílico y el adhesivo de silicona están presentes en una proporción de 1:2,8, basado en el peso de los adhesivos acrílico y de silicona.

Como se ha indicado anteriormente, una matriz polimérica que comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión con un fármaco disuelto o dispersado en la misma puede constituir un dispositivo monolítico.

El sistema consiste esencialmente en la capa de matriz polimérica. Mediante "consiste esencialmente en la capa de matriz polimérica" se quiere decir que el sistema no contiene ninguna otra capa que afecte a la administración del fármaco, tal como una capa de polímero adicional que controla la velocidad, membrana que controla la velocidad, o capa depósito de fármaco. Sin embargo, se entenderá que el sistema que consiste esencialmente en la capa de matriz polimérica puede comprender una capa de refuerzo y/o revestimiento antiadherente.

Como se ha comentado anteriormente, los sistemas tienen un flujo mayor que otros dispositivos de estrógenos conocidos (tal como Vivelle-Dot®, fabricado por Noven Pharmaceuticals Inc.) y, por tanto, muestran administración de fármaco aumentada por área unidad del área de superficie activa. Por ejemplo, en algunas formas de realización, los sistemas muestran un flujo mayor de los 0,01 mg/cm²/día mostrado por los productos Vivelle-Dot®, tal como un flujo que es aproximadamente 1,25 (incluyendo de 1,125 a 1,375, tal como 1,25), aproximadamente 1,33 (incluyendo de 1,197 a 1,463, tal como 1,33), aproximadamente 1,5 (incluyendo de 1,35 a 1,65, tal como 1,5), aproximadamente 1,67 (incluyendo de 1,503 a 1,837, tal como 1,67), aproximadamente 1,75 (incluyendo de 1,575 a 1,925, tal como 1,75), aproximadamente 2 (incluyendo de 1,8 a 2,2, tal como 2), aproximadamente 3 (incluyendo de 2,7 a 3,3, tal como 3), aproximadamente 4 (incluyendo de 3,6 a 4,4, tal como 4), o aproximadamente 5 (incluyendo de 4,5 a 5,5, tal como 5) veces el flujo de los productos Vivelle-Dot®. En formas de realización específicas, los sistemas muestran un flujo que es aproximadamente 1,67 veces (incluyendo de 1,503 a 1,837, tal como 1,67) el flujo de los productos Vivelle-Dot®, por ejemplo, un flujo que es aproximadamente 0,0167 mg/cm²/día (incluyendo de 0,01503 a 0,01837 mg/cm²/día, tal como 0,0167 mg/cm²/día).

El sistema tiene un peso de cubierta mayor que otros dispositivos de estrógenos conocidos, es decir, el sistema tiene un peso de cubierta tal que la cantidad de estradiol por área unidad del área de superficie activa es mayor que los 0,156 mg/cm² de estradiol de los productos Vivelle-Dot®, tal como un peso de cubierta que es aproximadamente 1,25 (incluyendo de 1,125 a 1,375, tal como 1,25), aproximadamente 1,33 (incluyendo de 1,197 a 1,463, tal como 1,33), aproximadamente 1,5 (incluyendo de 1,35 a 1,65, tal como 1,5), aproximadamente 1,67 (incluyendo de 1,503 a 1,837, tal como 1,67), aproximadamente 1,75 (incluyendo de 1,575 a 1,925, tal como 1,75), aproximadamente 2 (incluyendo de 1,8 a 2,2, tal como 2), o aproximadamente 3 (incluyendo de 2,7 a 3,3, tal como 3) veces el peso de cubierta de los productos Vivelle-Dot®, o mayor. En formas de realización específicas, los sistemas tienen un peso de cubierta que es aproximadamente 1,25 veces el peso de cubierta de los productos Vivelle-Dot®, por ejemplo, un peso de cubierta de aproximadamente 12,5 mg/cm² (incluyendo de 11,25 a 13,75 mg/cm², tal como 12,5 mg/cm²). En otras formas de realización específicas, los sistemas tienen un peso de cubierta que es aproximadamente 1,5 veces el peso de cubierta de los productos Vivelle-Dot®, por ejemplo, un peso de cubierta de aproximadamente 15 mg/cm² (incluyendo de 13,5 a 16,5 mg/cm², tal como 15 mg/cm²).

El sistema puede tener cualquier forma o tamaño adecuado para la aplicación transdérmica. En algunas formas de realización, los sistemas son más pequeños que los productos Vivelle-Dot®, pero alcanzan dosis diarias comparables. Por ejemplo, los sistemas pueden tener un área de superficie activa de 0,9, 0,8, 0,7, 0,75, 0,66, 0,6, 0,5, 0,4, 0,33, 0,3, 0,25, 0,2 o 0,1 veces el área de superficie activa de un producto Vivelle-Dot®. En algunas formas de realización, el sistema tiene un área de superficie activa que es aproximadamente el 60% (incluyendo del 54% al 66%, tal como el 60%) el tamaño de un producto Vivelle-Dot®, tal como aproximadamente el 60% (incluyendo del 54% al 66%, tal como el 60%) de 2,5, 3,75, 5,0, 7,5 o 10,0 cm², y administra una dosis diaria de estradiol comparable a esa del producto Vivelle-Dot® correspondiente. En una forma de realización, el sistema tiene un área de superficie activa de aproximadamente 6 cm² (incluyendo de 5,4 a 6,6 cm², tal como 6 cm²) y administra una dosis diaria de estradiol comparable al producto Vivelle-Dot® de 10 cm², por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día (incluyendo de 0,09 a 1,1 mg/día, tal como 1 mg/día).

Las matrices poliméricas descritas en el presente documento se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Las matrices poliméricas se pueden formar en sistemas por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el material de matriz polimérica se puede aplicar a una capa de refuerzo y revestimiento antiadherente por métodos conocidos en la técnica, y dar forma en tamaños y formas adecuados para uso.

Por ejemplo, después de formar la matriz polimérica, se puede poner en contacto con una capa soporte, tal como una capa de revestimiento antiadherente o capa de refuerzo, de cualquier manera que conocen los expertos en la materia. Tales técnicas incluyen recubrimiento con calandria, recubrimiento por fusión caliente, recubrimiento en solución, etc.

Por ejemplo, se puede preparar una matriz polimérica mezclando los componentes de la matriz polimérica, aplicando el material de la matriz a una capa soporte tal como una capa de refuerzo o un revestimiento antiadherente, y eliminando cualquier solvente restante. El estrógeno se puede añadir en cualquier fase. En una forma de realización, todos los componentes de la matriz polimérica, incluyendo el estrógeno, se mezclan. En otra forma de realización, los componentes de la matriz polimérica diferentes del estrógeno se mezclan, y después el estrógeno se disuelve o dispersa en la misma. El orden de los pasos, cantidad de ingredientes y la cantidad y tiempo de agitación o mezcla la puede determinar y optimizar el experto en la materia. Un método general ejemplar ilustrado en el contexto de una forma de realización específica que comprende un polímero acrílico, polisiloxano y PVP soluble, es como sigue:

Se combinan cantidades apropiadas de PVP soluble, solvente(s), potenciador(es), y solvente(s) orgánico(s) (por ejemplo, tolueno) y se mezclan por completo en un recipiente.

Después se añade el estrógeno a la mezcla y la agitación se lleva a cabo hasta que el fármaco está uniformemente mezclado.

Se añaden después cantidades apropiadas de polisiloxano y polímero acrílico a la mezcla del fármaco, y se mezcla por completo.

La formulación se transfiere después a una operación de recubrimiento donde se recubre en un revestimiento antiadherente protector a un espesor específico controlado. El producto recubierto se pasa después a través de un horno para eliminar todos los solventes de procesamiento volátiles.

El producto seco sobre el revestimiento antiadherente se junta después al material de refuerzo y se enrolla en rollos para almacenamiento.

Los "sistemas" de tamaño y forma apropiados se cortan con troqueles del material del rollo y se embolsan.

Se pueden seguir métodos similares para hacer sistemas que comprenden diferentes componentes como se describe en el presente documento. Se conocen en la técnica otros métodos de fabricación que son adecuados para hacer los sistemas descritos en el presente documento.

El sistema de administración transdérmica de fármacos se puede aplicar a la piel o mucosa de un sujeto en necesidad de ello. Por ejemplo, el sistema se aplica a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, o al menos aproximadamente 7 días, tal como durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días. El método es eficaz para alcanzar niveles terapéuticos de estrógeno en el sujeto durante el periodo de aplicación. Como se ha indicado anteriormente, una dosis típica varía desde al menos aproximadamente 0,025 mg hasta al menos aproximadamente 0,1 mg de estradiol al día, tal como desde aproximadamente 0,025 mg hasta aproximadamente 0,1 mg de estradiol al día incluyendo de 0,0225 a 0,11 mg/día, tal como de 0,025 a 0,1 mg/día, tal como aproximadamente 0,025 (incluyendo de 0,0225 a 0,0275, tal como 0,025); aproximadamente 0,0375 (incluyendo de 0,03375 a 0,04125, tal como 0,0375); aproximadamente 0,05 (incluyendo de 0,045 a 0,055, tal como 0,05); aproximadamente 0,075 (incluyendo de 0,0675 a 0,0825, tal como 0,075); y aproximadamente 0,1 (incluyendo de 0,09 a 0,11, tal como 0,1) mg/día.

Cualquier aspecto, característica o componente de las formas de realización específicamente descritas se puede combinar con uno o más cualquier otro aspecto, característica o componente también específicamente descrito.

Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustrativos de los sistemas de administración transdérmica de fármacos y matrices poliméricas descritos en el presente documento.

Ejemplo 1

Se prepara una matriz polimérica con la siguiente composición:

Adhesivo acrílico	20%
Adhesivo de silicona	56,9%

Povidona (PVP)	7,5%
Alcohol oleílico	6,0%
Dipropilenglicol, USP	8,0%
Estradiol	1,6%

5

(todos los % son % en peso basados en el peso seco de la matriz polimérica total)

La matriz polimérica se aplica a un revestimiento antiadherente a un peso de cubierta de 12,5 (●) o 15 (▲) mg/cm².

- 10 Se realizaron ensayos de penetración en piel de cadáver humano para determinar cuantitativamente la penetración eficaz a través de la capa córnea. Se obtuvo la capa córnea de piel de cadáver criopreservada de espesor parcial mediante la técnica de separación por calor. Se cortaron muestras de 0,79 cm (5/16") de diámetro del laminado, en cuádruplicado y se montaron sobre piezas cortadas de 1,27 cm (1/2") de la capa córnea. Estas muestras se colocaron después en células de difusión de Franz modificadas. El receptor se llenó con 7,5 ml de NaCl al 0,9% y
- 15 NaN₃ al 0,01% en agua desionizada. Las células se mantuvieron a una constante de 32°C y se agitaron magnéticamente a aproximadamente 300 rpm. En puntos temporales especificados, se tomaron muestras de la fase receptora con sustitución completa de la fase receptora. Estas muestras se cuantificaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando instrumentos de HPLC de Waters. Se usaron columnas C-8 (15 cm x 4,6 mm) de tamaño de partícula de 5 µm (HYPERASIL hechas por MetaChem Technologies, Inc., Torrance, Calif.) a 50°C
- 20 (temperatura de la columna).

La figura 1 ilustra el flujo de estradiol (µg/cm²/hr) a lo largo del tiempo (0-81 horas) de sistemas de administración transdérmica según la invención (▲ & ●) comparados con Vivelle-Dot® (◆).

- 25 Los resultados muestran que los sistemas según la invención tienen un mayor flujo que el producto Vivelle-Dot® y son capaces de alcanzar dosis terapéuticas diarias a pesar de su tamaño significativamente menor.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos que comprende una capa que contiene un fármaco que comprende una matriz polimérica que comprende estradiol como el único fármaco, en donde el sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos comprende una única capa de matriz polimérica que comprende el 2-25% en peso de adhesivo acrílico, el 45-70% en peso de adhesivo de silicona, el 2-25% en peso de PVP soluble, el 5-15% de potenciador de penetración, y el 0,1-10% en peso de estradiol, todos basados en el peso seco total de la matriz polimérica, y el sistema incluye más de 0,156 mg/cm² de estradiol y alcanza un flujo de estradiol que es mayor de 0,01 mg/cm²/día, basado en el área de superficie de dicha capa que contienen el fármaco, cuando se mide usando un estudio de penetración en piel usando piel de cadáver criopreservada, de espesor parcial en células de difusión de Franz modificadas con el receptor lleno con 7,5 ml de NaCl al 0,9% y NaN₃ al 0,01% en agua desionizada, mantenido a una constante de 32°C y agitado magnéticamente a aproximadamente 300 rpm, con muestras, en puntos temporales especificados, de la fase receptor (con sustitución completa de la fase receptor) y cuantificado por cromatografía líquida de alta resolución.
2. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de la reivindicación 1, en donde el potenciador de penetración comprende alcohol oleílico.
3. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el potenciador de penetración comprende dipropilenglicol.
4. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de la reivindicación 1, en donde el potenciador de penetración comprende alcohol oleílico y dipropilenglicol.
5. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el adhesivo acrílico y el adhesivo de silicona están presentes en una proporción desde 1:2 a 1:6, basado en el peso total de los adhesivos acrílicos y de silicona.
6. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la matriz polimérica comprende una cantidad de estradiol eficaz para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de estradiol a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días y al menos 7 días.
7. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la matriz polimérica comprende una cantidad de estradiol eficaz para administrar una cantidad de estradiol seleccionada del grupo que consiste en 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día.
8. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la matriz polimérica tiene un peso de cubierta mayor de 10 mg/cm².
9. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de la reivindicación 8, en donde la matriz polimérica tiene un peso de cubierta seleccionado del grupo que consiste en 12,5 y 15 mg/cm².
10. El sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el área de superficie de la capa que contiene el fármaco es el 60% de un tamaño seleccionado del grupo que consiste en 2,5, 3,75, 5,0, 7,5 y 10,0 cm² y es eficaz para administrar una cantidad de estradiol al día de 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 y 0,1 mg/día, respectivamente.
11. Un sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso en un método para administrar estradiol como el único fármaco, en donde dicho sistema transdérmico de administración de fármacos se aplica a la piel o mucosa de un sujeto en necesidad de ello.
12. Un método de hacer un sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos para administrar estradiol, en donde el sistema monolítico de administración transdérmica de fármacos comprende una única capa de matriz polimérica que comprende el 2-25% en peso de adhesivo acrílico, el 45-70% en peso de adhesivo de silicona, el 2-25% en peso de PVP soluble, el 5-15% de potenciador de penetración, y el 0,1-10% en peso de estradiol como el único fármaco, todos basados en el peso seco total de la matriz polimérica, y aplicar la matriz polimérica a una capa soporte de modo que el sistema incluye más de 0,156 mg/cm² de estradiol.

Figura 1

