

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 454**

51 Int. Cl.:

A61P 15/00	(2006.01)
A61K 31/568	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01)
A61K 8/63	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61Q 15/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2006 PCT/AU2006/000763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2006 WO06128255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2006 E 06741180 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 1896038**

54 Título: **Método y composición para el suministro transdérmico de testosterona**

30 Prioridad:

03.06.2005 AU 2005902902
23.12.2005 US 752884 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DI PIETRO, TONY;
HUMBERSTONE, ANDREW;
GONDA, IGOR;
WATKINSON, ADAM;
ROBINSON, MONIQUE;
SETIAWAN, KERRIE;
STONE, CAROLYN y
WILKINS, NINA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 607 454 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

Método y composición para el suministro transdérmico de testosterona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de suministro transdérmico de fármacos para usar en el tratamiento de la deficiencia de testosterona.

Antecedentes de la invención

El suministro transdérmico eficaz de un agente fisiológicamente activo ofrece varias ventajas clínicas y para el paciente en el tratamiento de una enfermedad.

10 El suministro de fármaco por inyección tradicionalmente es la vía de administración más rápida a la circulación general, sin embargo, la duración de la acción a menudo tiene vida corta y el modo de suministro es invasivo y doloroso. El suministro transdérmico de fármacos está recibiendo una mayor atención debido a la capacidad del régimen de administración de proporcionar una vía controlada para la liberación de un agente activo a la circulación general.

15 Sin embargo, el suministro transdérmico de fármacos es complicado por el hecho de que la piel se comporta como una barrera natural. Como resultado, el éxito del sistema de suministro transdérmico a menudo se basa en la capacidad de una composición para poder penetrar el estrato córneo de la piel y transportar así un agente activo a través de la piel.

20 Los problemas con el suministro transdérmico surgen en particular en casos donde un fármaco es absorbido lentamente a través de la piel, o donde es necesario que sea absorbida una dosis relativamente alta de fármaco. En estas circunstancias, a menudo es necesario aplicar una composición transdérmica a una gran zona de la piel con el fin de lograr la dosis requerida.

25 Un ejemplo de este problema se encuentra en la administración de andrógenos tales como la testosterona. Cálculos recientes muestran que aproximadamente 13 millones de hombres en Estados Unidos experimentan deficiencia de testosterona y menos de 10% reciben tratamiento para la afección. La dosis diaria requerida para mantener los niveles de testosterona dentro del intervalo normal es relativamente alta (típicamente 5-10 mg/día), y por lo tanto es un reto para el suministro transdérmico. Se encuentran problemas similares con la progesterona. La administración tópica de testosterona previamente usada, por ejemplo, en el tratamiento del hipogonadismo, requiere la aplicación de gel o crema en una zona amplia del cuerpo y la zona de la aplicación permanece cubierta. La aplicación de la composición sobre una zona amplia aumenta gravemente el riesgo de transferencia del paciente a la pareja o niño, de modo que personas tales como los miembros de la familia pueden estar sometidos a la administración accidental del fármaco. Esto puede tener consecuencias graves.

30 La administración transdérmica de algunos fármacos también puede estar acompañada de efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, la testosterona es responsable del aumento de transpiración y de producir olor relacionado con la transpiración en presencia de la enzima 5-alfa-reductasa que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT). La piel del escroto tiene un nivel relativamente alto de 5-alfa-reductasa y el suministro transescrotal continuo de testosterona produce niveles de DHT y DHT/testosterona en proporciones de 4 a 5 veces mayores que el normal. Dichos niveles y proporciones anómalas pueden dar lugar a efectos secundarios indeseables.

40 También surgen problemas con el sitio de la aplicación, y efectos secundarios asociados con el sitio. Ahmed, S. R., et al. (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1988) 66:546-557) y Findlay, J.C. (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1989) 68:369-373) describen que el sistema transescrotal de 60 cm² de ALZA suministra aproximadamente 3,7 mg/día y produce niveles de testosterona bajos-normales en hombres hipogonadales. Se cree que dichas dosis son algo menos de la cantidad necesaria para imitar la producción endógena (5-10 mg/día).

45 El suministro transescrotal de testosterona también está asociado con niveles altos de relación de dihidrotestosterona (DHT) y DHT/testosterona y no proporciona un nivel de suministro de testosterona que imite la producción endógena. Además, la piel del escroto es sensible y como se ha indicado antes, de área limitada, lo que puede producir incomodidad y poca aceptación por el paciente de esta modalidad de suministro.

50 Muchas composiciones transdérmicas usan potenciadores de la penetración para ayudar al suministro del agente activo farmacéutico a través de la piel. También se ha descrito que ayudan el mayor flujo sanguíneo cutáneo y la posterior producción de calor. El documento US2004028725 describe composiciones de suministro transdérmico de fármacos que comprenden testosterona, un disolvente volátil, un potenciador de la penetración seleccionado de para-diemtil-aminobenzoato de octilo o salicilato de octilo y un agente modulador de la viscosidad para usar en el tratamiento de la deficiencia de testosterona mediante aplicación no oclusiva en una zona no específica de la piel.

La patente de EE.UU. 6.743.448 describe una formulación tópica de testosterona que comprende arginina que se

dice que facilita la producción de óxido nitroso y potencia la vasodilatación.

Sin embargo, la vasodilatación inducida localmente y el posterior calentamiento, en particular en zonas que tienen mayor flujo sanguíneo cutáneo tales como la axila, es probable que produzcan un exceso de transpiración e incomodidad, debido al mayor número de glándulas sudoríparas presentes en dichas zonas. Esto puede ser problemático para el sujeto, a causa de que el suministro transdérmico de algunos agentes activos farmacéuticos puede estar impedido por el uso de antitranspirantes y/o desodorantes. Esto no es deseable porque el suministro puede estar comprometido debido a la transpiración, produciendo el suministro no constante y/o la aceptabilidad y observancia del paciente están dificultadas por las instrucciones de no usar antitranspirante o desodorante con el suministro de fármaco que promueve la transpiración.

Por lo tanto, hay una necesidad de un método y composición para la administración transdérmica que proporcionen el suministro rápido, uniforme y permitan minimizar la zona de aplicación, así como que sean convenientes para que los sujetos lo usen convenientemente con menos efectos secundarios para los sujetos y otros con los que se ponen en contacto.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición de suministro transdérmico de fármacos, que comprende (a) testosterona; (b) al menos un disolvente volátil; (c) un potenciador de la penetración que es uno o una mezcla de para-dimetil-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo y salicilato de octilo; y (d) al menos un agente modulador de la viscosidad, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la deficiencia de testosterona en un sujeto, por aplicación en al menos una axila para suministrar testosterona de forma sistémica; y en donde la composición para el suministro transdérmico de fármacos es para la aplicación sin cubrir con adhesivos, parches adheridos, vendajes adheridos o películas.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición para el suministro transdérmico de fármacos, que comprende (a) testosterona; (b) al menos un disolvente volátil; (c) un potenciador de la penetración que es uno o una mezcla de para-dimetil-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo y salicilato de octilo; y (d) al menos un agente modulador de la viscosidad, para usar en el tratamiento de la deficiencia de testosterona en un sujeto, por aplicación de la composición en al menos una axila para suministrar testosterona de forma sistémica; en donde la composición de suministro transdérmico de fármacos es para la aplicación sin cubrir con adhesivos, parches adheridos, vendajes adheridos o películas.

En una realización del primer y segundo aspectos, la composición es para el tratamiento de la deficiencia de testosterona en hombres, tal como para el tratamiento de la deficiencia de andrógenos en varones adultos. En una realización del primer y segundo aspectos, el potenciador de la penetración está presente en una cantidad de 0,01 a 15% de la composición total. En una realización del primer y segundo aspectos, el disolvente volátil es un alcohol de alquilo inferior o mezcla de dichos productos. En particular, el disolvente volátil puede tener una presión de vapor superior a 35 mm de Hg a presión atmosférica y a una temperatura de 32°C. Por ejemplo, el disolvente volátil se puede seleccionar del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, acetato de metilo, etilmetilcetona, pentano y cloroformo o mezclas de los mismos, en el intervalo de 40 a 99% en v/v de la composición. En una realización del primer y segundo aspectos, el disolvente volátil está presente en 80% en p/p o más. En una realización del primer y segundo aspectos, la composición comprende más de 80% de alcohol y el agente modulador de la viscosidad es polivinilpirrolidona (PVP) en una cantidad de 1 a 3%. En una realización del primer y segundo aspectos, la composición se aplica no más de una vez al día. En una realización del primer y segundo aspectos, la composición tiene una viscosidad menor de 300 centipoise. En una realización del primer y segundo aspectos, la composición es para conseguir un nivel de testosterona en la sangre de al menos 200 ng/dl.

Los autores de la invención han desarrollado un método y una composición para la administración transdérmica, que permite el suministro rápido de agentes activos y reduce el riesgo de efectos secundarios indeseados en el paciente. El suministro es "rápido" en el sentido de que requiere poco tiempo del paciente. Por ejemplo, en una realización, la composición transdérmica está seca en 3 minutos. Desde el punto de vista farmacodinámico, el suministro del agente activo es sustancialmente en "estado de equilibrio", una vez que se ha establecido en la piel el depósito del agente activo. El depósito se mantiene (es decir, "se repone") por las dosis diarias de la composición. El estado de equilibrio es la descripción práctica del perfil de suministro, hay alguna variación, pero sorprendentemente poco importante, de las velocidades de suministro entre dosis. Por lo tanto, la composición permite el suministro rápido de los agentes activos y minimiza el riesgo de efectos secundarios en el paciente.

Los autores de la invención han observado sorprendentemente que la composición transdérmica usada en la presente invención tiene propiedades antitranspirantes y/o desodorantes. Por lo tanto, la composición permite que el agente activo sea suministrado rápidamente a la vez que también permite reducir la transpiración y/o el olor. Por lo tanto, el uso de la invención permite usar la axila para el suministro transdérmico del fármaco, sin inconveniente para el paciente de no usar productos antitranspirantes/desodorantes normales (importante para la observancia del paciente) que de otra forma pueden interferir con el suministro del agente activo.

Preferiblemente, el agente modulador de la viscosidad es un agente gelificante o espesante. El agente modulador de

la viscosidad puede ser un agente espesante y los agentes espesantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, el agente espesante es un antitranspirante o la composición incluye además un antitranspirante y/o un desodorante.

5 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión “agente modulador de la viscosidad” se usa para referirse a un componente de la composición que altera la viscosidad de la composición resultante total. La naturaleza del agente modulador de la viscosidad depende no solo del propio agente, sino también de la proporción en la que está presente y la presencia o ausencia de otros componentes. Por ejemplo, un agente gelificante puede actuar como un agente modulador de la viscosidad, siempre que esté presente un activador para el agente gelificante. Por ejemplo, se puede usar hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una composición con un activador, en 10 la que el disolvente volátil es un alcohol de alquilo inferior en una concentración de aproximadamente 2% en p/p. Un activador adecuado sería el cloruro sódico. La concentración puede ser importante ya que, en este ejemplo, la HPMC al 0,1% en p/p puede tener diferentes efectos. Un agente espesante es uno que aumenta la viscosidad y a menudo es anhidro. Los agentes moduladores de la viscosidad se describen con más detalle más adelante.

15 Además, el término “transdérmico” se usa conjuntamente con el término “tópico” al describir la aplicación de agentes en la piel. Tanto el término “tópico” como “transdérmico” se usan en la presente memoria en su sentido más amplio para referirse a la administración de un fármaco en la superficie de la piel de un animal, incluyendo seres humanos, de modo que el fármaco pase a través del tejido de la piel. Salvo que se exponga o este implícita otra cosa, las expresiones suministro tópico de fármaco y suministro transdérmico de fármaco se usan de forma intercambiable. Desde una estricta perspectiva de suministro de fármaco, “transdérmico” se usa a veces para referirse solo al 20 suministro sistémico a través de la piel, mientras que “tópico” requiere solo el suministro en o sobre la piel para efecto local. La invención descrita en esta memoria descriptiva se puede aplicar igualmente tanto a modos de suministro transdérmicos como tópicos, y se describe en la presente memoria como “transdérmico” solo por conveniencia.

25 Típicamente, la composición aparece como una loción. En este contexto, “loción” se usa en su sentido descriptivo más amplio, más que en el sentido de formulación específico que se refiere a una fase mixta o suspensión del agente activo. La composición usada en la invención a menudo es una disolución verdadera, pero con mayor viscosidad de modo que su viscosidad es más parecida a la que se asocia normalmente con una loción. La viscosidad de la composición preferiblemente es mayor que la del agua pero menor de 300 centipoise. La viscosidad en diferentes realizaciones está en el intervalo de 10 a 200, 20 a 100 o de 30 a 50 centipoise.

30 El potenciador de la penetración ayuda a la absorción del agente fisiológicamente activo al menos a través de las capas exteriores de la piel, típicamente para formar un depósito del agente activo dentro de la piel.

35 El disolvente volátil (también llamado a veces “vehículo volátil” o “vehículo”) típicamente estará presente en una concentración más alta, tal como 80% o más en p/p. El disolvente volátil puede ser cualquier disolvente que sea farmacológicamente adecuado y se conocen muchos de dichos disolventes en la técnica. Una de las ventajas de la inclusión de un disolvente volátil o vehículo volátil es que facilita que la composición seque rápidamente, permite la absorción del agente activo y evita los problemas de la administración accidental a otros al confinar la administración a una zona pequeña de la piel, preferiblemente la axila. Preferiblemente, el disolvente volátil tiene una presión de vapor mayor de 35 mm de Hg a presión atmosférica y temperatura normal de la piel de 32 grados Celsius.

40 Preferiblemente, el disolvente es un alcohol de alquilo inferior o una mezcla de dichos alcoholes. Los disolventes adecuados incluyen etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, acetato de etilo, etilmetilcetona, pentano y cloroforma o sus mezclas en el intervalo de 40 a 99% en v/v de la composición, preferiblemente más de 50%, 60%, 70% u 80%. Un propulsor de aerosol, tal como éter dimetílico o R134a también puede constituir un disolvente volátil para los fines de la presente invención.

45 Preferiblemente, las composiciones usadas en la invención no son oclusivas, en cuanto que en el sentido más amplio, la composición no está atrapada en la piel, o la piel no está cerrada a la atmósfera mediante un dispositivo de parche, depósito fijo, cámara de aplicación, esparadrapo, vendaje, tirita, o similares, que permanecen en la piel en el sitio de aplicación durante un periodo de tiempo prolongado. Dichos dispositivos tienden a ser incómodos para el que los lleva o pueden ser embarazosos o antiestéticos.

50 El agente modulador de la viscosidad habitualmente será un agente espesante o un agente gelificante. A menudo se usará para aumentar la viscosidad de la composición que contiene una disolución del agente fisiológicamente activo en el disolvente volátil. Dada la naturaleza de los disolventes volátiles, la disolución típicamente tendrá una viscosidad muy baja. El propósito del agente modulador de la viscosidad es aumentar la viscosidad de la solución de modo que la composición sea retenida en la proximidad de la zona de aplicación durante un periodo de tiempo breve, para permitir así aumentar la absorción del agente fisiológicamente activo en ese sitio. El agente modulador de la viscosidad típicamente aumentará la viscosidad a aproximadamente la de una loción típica (p. ej., protector solar), pero no hasta el punto en que la composición se convierte en un gel. Típicamente, la viscosidad de una 55 composición de suministro transdérmico de fármacos de acuerdo con la invención tendrá menos de 300 centipoise y a menudo aproximadamente 150 centipoise.

El agente modulador de la viscosidad debe retener su actividad en el contexto de los otros componentes de la composición usados en la invención. En particular, el agente espesante deben permanecer activo y estable en su entorno. Por ejemplo, cuando la composición tiene un contenido de alcohol alto (por ejemplo, donde el disolvente volátil comprende principalmente más de 80% en v/v), el agente espesante debe ser eficaz en un entorno de alto contenido en alcohol. Teniendo en mente estos requisitos, un experto en la técnica puede seleccionar varios agentes espesantes de los conocidos en la técnica. De forma conveniente, un agente espesante también inhibe la velocidad de evaporación del disolvente para así potenciar la llamada "descarga del disolvente" del agente activo en la piel en el sitio de aplicación.

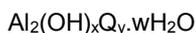
El experto en la técnica apreciará que la cantidad de agente espesante requerida es una cuestión de grado y compromiso con otros parámetros. También se sabe que muchos agentes espesantes tienen actividad máxima en una concentración particular, y que la actividad puede disminuir sustancialmente con concentraciones en porcentajes ligeramente superiores y ligeramente inferiores. Por ejemplo, en una realización preferida donde la composición comprende más de 80% de alcohol y el agente espesante usado es PVP, la concentración conveniente de PVP es entre 1 y 3%, y su actividad se reduce sustancialmente fuera de este intervalo.

Los agentes gelificantes son agentes formadores de matrices que, una vez activados, actúan formando una matriz dentro y alrededor de la composición en la que están. Los agentes espesantes normalmente son agentes anhidros que aumentan la viscosidad de la composición. En una realización, se usa un agente espesante. El agente espesante puede ser un antitranspirante y/o un agente oclusivo para la composición de suministro de fármaco. En otra realización, están tanto un desodorante como un antitranspirante en una composición con el al menos un agente activo y potenciador de la penetración dérmica. Los agentes espesantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona o PVP (Povidone™). El antitranspirante puede ser un agente oclusivo también, y un agente oclusivo, espesante, puede tener efectos antitranspirantes.

A pesar de las propiedades antitranspirantes y/o desodorantes inherentes de las composiciones usadas en la invención, la composición se puede administrar opcionalmente con aditivos desodorantes y antitranspirantes que no interfieran con el agente activo.

El agente antitranspirante puede ser cualquier sustancia adecuada que reduce o inhibe la producción de transpiración. En algunos casos, un agente antitranspirante también puede proporcionar beneficios desodorantes. Preferiblemente, el agente antitranspirante se selecciona del grupo que consiste en sales orgánicas o inorgánicas de aluminio, circonio, cinc o sus mezclas.

En una realización, el agente antitranspirante es una sal de aluminio que tiene la fórmula general:



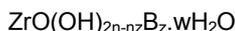
donde Q es cloro, bromo o yodo;

x es de 2 a 5;

x+y = 6, donde x e y no es necesario que sean números enteros; y

wH₂O representa una cantidad variable de hidratación.

En otra realización, el agente antitranspirante es una sal de circonio de la siguiente fórmula general:



donde

Z es una variable en el intervalo de 0,9 a 2,0, de modo que el valor de 2n-nz es cero o un valor positivo;

n es la valencia de B;

B se selecciona del grupo que consiste en cloruro, otro haluro, sulfamato, sulfato y sus mezclas; y

wH₂O representa una cantidad variable de hidratación.

En una realización preferida, el agente antitranspirante se selecciona del grupo que consiste en cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, hidroxiclورو de aluminio-polietilenglicol, hidroxiclورو de aluminio-propilenglicol, diclorhidrato de aluminio, dihidroxiclورو de aluminio-polietilenglicol, dihidroxiclورو de aluminio-propilenglicol, sesquiclوروhidrato de aluminio, sesquihidroxiclورو de aluminio-polietilenglicol, sesquihidroxiclورو de aluminio-prpopilenglicol, octaclorhidrato de aluminio y circonio, octahidroxiclورو de aluminio y circonio-glicina, pentaclorhidrato de aluminio y circonio, pentahidroxiclورو de aluminio y circonio-glicina, tetraclorhidrato de aluminio y circonio, tetrahidroxiclورو de aluminio y circonio-glicina, triclorhidrato de aluminio y circonio y trihidroxiclورو de aluminio y circonio-glicina. Estos antitranspirantes están en la lista aprobada en el Registro Federal de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos.

La presente invención también contempla que también se puede usar otros antitranspirantes. Los ejemplos de estos agentes antitranspirantes incluyen bromohidrato de aluminio, cloruro de aluminio, citrato de aluminio, sulfato de aluminio, sulfato de aluminio y amonio, acetilmetonato de cobalto, sulfato de aluminio y potasio, sulfato de aluminio y sodio y clorohidroxilactato de aluminio y sodio.

- 5 En otra realización, la composición usada en la invención comprende un agente desodorante. El agente desodorante puede ser cualquier sustancia adecuada que proporcione beneficios desodorantes enmascarando o neutralizando olores que se producen por acción de bacterias. En general, los agentes desodorantes no interfieren con la producción de transpiración. Los ejemplos representativos de agentes desodorantes incluyen, pero no se limitan, a uno o más de bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de cetil-piridinio, cloruro de bencetonio, cloruro de diisobutil-fenoxi-etoxi-etil-dimetil-bencilamonio, N-lauril-sarcosina de sodio, N-palmitoil-sarcosina de sodio, lauroil-sarcosina, N-miristoil-glicina, N-lauril-sarcosina de potasio, cloruro de estearil-trimetilamonio, clorohidroxilactato de aluminio y sodio, cloruro de tricetilmetilamonio, éter de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenilo, diaminoalquilamidas tales como L-lisina-hexadecilamida, sales de citrato de metales pesados, salicilato y piroctaso, en especial sales de cinc, y ácidos de los mismos, sales de metales pesados de piritiona, en especial piritiona de cinc y fenolsulfato de cinc. Otros agentes desodorantes incluyen, sin limitación, materiales que absorben el olor tales como sales de carbonato y bicarbonato, p. ej., carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de amonio y tetraalquilamonio, en especial las sales de sodio y potasio, o cualquier combinación de los anteriores.

En una realización preferida, la composición comprende una combinación de agentes antitranspirantes y desodorantes.

- 20 Los agentes antitranspirantes y desodorantes pueden estar presentes en la composición en cualquier cantidad que proporcione efectos antitranspirantes y/o desodorantes beneficiosos. El agente antitranspirante o agente desodorante puede estar presentes en una cantidad de 0,05 a 60%, y preferiblemente es de 1 a 40%, más preferiblemente de 5 a 30% e incluso más preferiblemente de 8 a 15% en peso de la composición. Cuando la composición usada en la invención comprende una combinación de agentes antitranspirantes y desodorantes, las cantidades combinadas de estos agentes están preferiblemente dentro del intervalo preferido expuesto antes.

- La composición se va a aplicar al menos en una axila. Preferiblemente se aplica a otras zonas de la piel que tienen mayor flujo sanguíneo cutáneo, tales como el escroto, entre los dedos de los pies, ingle, arco plantar del pie o palma de la mano. Otras zonas adecuadas incluyen donde hay piel adecuadamente permeable. En particular, es conveniente aplicarla solo en una o más de esas zonas mientras que todavía suministre eficazmente la dosis requerida de agente activo. También se sabe que algunas zonas de la piel son relativamente más permeables a los agentes activos que otras. La invención se usa convenientemente para suministrar el agente activo a través de esas zonas solo, limitando así la zona total de piel a la que se debe aplicar la composición con el fin de suministrar una dosis eficaz del agente activo.

- 35 Se describe en la presente memoria un método para el suministro transdérmico de un agente activo a zonas de la piel propensas a la transpiración, en particular tasas mayores de transpiración con respecto a otras zonas. Dichas zonas de la piel típicamente no se han preferido para el suministro transdérmico por el deseo de los paciente de poder mantener el uso de antitranspirantes y desodorantes. En una forma preferida, el método proporciona la administración de una composición que incluye el agente activo, a esas zonas de la piel que proporcionan máxima absorción sistémica. Se cree que esto se debe, al menos en parte, al mayor flujo sanguíneo y calor cutáneo. Estas zonas pueden ser una o más de la axila, escroto, ingle, arco plantar del pie, palma de la mano o frente. Preferiblemente, la zona es al menos una axila. Estas zonas en particular se pueden beneficiar mucho de los efectos antitranspirantes y/o desodorantes de la composición cuando se aplica.

- 45 En otra forma, se describe en la presente memoria un método de suministro sistémico de un agente activo a un paciente por aplicación del agente activo a una o más axilas. El agente activo preferiblemente está en una composición para el suministro transdérmico de fármaco como se describe en esta memoria descriptiva. Preferiblemente, la administración es esencialmente solo en la axila. En otra forma, la administración es en zonas seleccionadas del grupo que consiste en la axila, escroto, ingle, arco plantar del pie, palma de la mano y frente. En una forma, el método evita la aplicación o administración de la composición en la parte superior de los brazos, hombros o abdomen de un sujeto. La composición de suministro transdérmico de fármacos usada en la presente invención tras aplicación en una zona de la piel, es capaz de suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo a la circulación general.

- 55 La composición se puede aplicar a cualquier zona de la piel de un sujeto, seleccionada de una o más de arco plantar del pie, lateral del tobillo, palma, parte superior del brazo, región anterior del antebrazo, región posterior del antebrazo, espalda, pecho, muslo, abdomen, ingle, cuero cabelludo, axila, frente, parte baja de la espalda, glúteos o escroto. La composición se aplica preferiblemente a esas zonas de la piel que proporcionan máxima absorción sistémica debido al mayor flujo sanguíneo y calor cutáneo. Estas zonas pueden ser una o más de la axila, escroto, ingle, arco plantar del pie, palma de la mano o frente. Preferiblemente la zona es al menos una axila. Estas áreas en particular se pueden beneficiar mucho de los efectos antitranspirantes y/o desodorantes de la composición cuando se aplica.

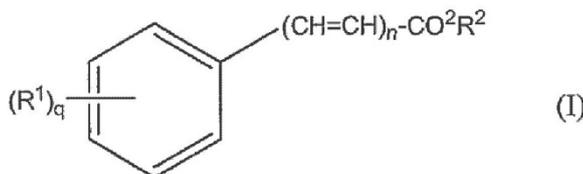
Otra ventaja de las composiciones usadas de acuerdo con la invención es que se puede aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz a un área superficial mínima, minimizando así los efectos secundarios desagradables y la incomodidad del paciente asociada con aplicar grandes cantidades de una composición a un área superficial grande. Preferiblemente, la zona de la piel a la que se aplica la composición es de menos de 500 cm². Convenientemente, la zona es de menos de 300 cm², 100 cm², 50 cm², 20 cm² 10 cm² y 5 cm².

Una ventaja clave que se puede lograr con algunas realizaciones de la invención es mayor flujo del agente activo, permitiendo así suministrar una mayor proporción del agente activo en una dosis al paciente y usando una zona de la piel más pequeña. En algunos casos, se requiere una zona mucho menor de la que se usa hasta ahora, mejorando por consiguiente, la aceptabilidad y observancia del paciente. Esto es particularmente aplicable cuando el agente activo de otro modo tiene flujo malo o poco, se desea una dosis sistémica grande y/o se desea un inicio de la acción más rápido.

El potenciador de la penetración se llama a veces también un potenciador de la "absorción". Se conocen una serie de potenciadores de la penetración que incluyen ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, glicoles y ésteres glicólicos, 1,3-dioxolanos y 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas que contienen al menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas y derivados de oxazolidinonas, ésteres de 2-(N,N-amino disustituido)-alcanoato de alquilo, alcanoatos de (N,N-amino disustituido)-alcohol, ésteres protectores solares y mezclas de los mismos, tales como los que incluyen ácido oleico, alcohol oleílico, ciclopentadecanona (CPE-218™), monooleato de sorbitán, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, 2-n-nonil-1,3-dioxolano (SEPA™), 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) o sus derivados de sales, 2-etilhexanoato de 2-etilhexilo, miristato de isopropilo, dimetil-isosorbida, 4-deciloazolidinon-2-ona (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-metil-4-deciloazolidinon-2-ona, para-dimetil-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo, octisalato y mezclas de los mismos.

Algunos potenciadores de la penetración son ésteres protectores solares tales como los compuestos descritos en la patente de EE.UU. nº 6.299.900, de los autores de la invención.

Estos incluyen los compuestos que son protectores solares de tipo éster tolerantes para la piel y seguros de fórmula:



en donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haluro, hidroxilo o NR³R⁴;

R² es alquilo de cadena larga;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

n es 0 o 1; y

q es 1 o 2.

El potenciador de la penetración usado en la presente invención es uno o una mezcla de para-dimetil-aminobenzoato de octilo ("Padimato O"), para-metoxicinamato de octilo y salicilato de octilo ("octisalato" por USP).

La concentración del potenciador de la absorción/penetración puede estar en el intervalo de 10-10.000 por ciento en peso del potenciador de la absorción/penetración basado en el peso del principio activo. La relación del potenciador de la penetración al principio activo puede variar considerablemente y vendrá dada, tanto como cualquier cosa, por los resultados farmacológicos que se necesitan conseguir. En principio, es conveniente que se use tan poco potenciador de la absorción como sea posible. Sin embargo, normalmente el potenciador de la penetración está en el intervalo de 0,01-15% de la composición total.

El calor también puede actuar para potenciar la penetración del agente activo, junto con o independientemente de dicho potenciador de la penetración. El calor no se considera por sí mismo como "potenciador de la penetración". Sin querer estar limitados por la teoría o el modo de acción, se cree que el calor puede alterar y/o fluidizar las estructuras lipídicas en la piel para potenciar la penetración.

El calor puede ser resultado de que el paciente use el propio cuerpo para calentar la piel a la temperatura central del cuerpo (estando las capas exteriores de la piel a menudo por debajo de esa temperatura) y/o el calor puede ser de una fuente externa. Dichas fuentes externas incluyen bolsas de calor convencionales (p. ej., para usos terapéuticos o fisioterapéuticos), calor por radiación (p. ej., lámparas de calor), radiaciones químicas exotérmicas o la generación in situ de calor.

- Se sugiere que el calor potencia el suministro transdérmico de diferentes fármacos aumentando la permeabilidad de la piel, la circulación de fluidos corporales, permeabilidad de las paredes de vasos sanguíneos, permeabilidad de membranas limitantes de la velocidad y solubilidad del fármaco. Por consiguiente, se aplique o no calor alrededor del tiempo de aplicación de la composición, la aplicación de una composición transdérmica preferiblemente es en zonas del cuerpo que tienen mayor flujo sanguíneo cutáneo, y por lo tanto, más calientes. Dichas zonas incluyen, pero no se limitan al arco plantar del pie, palma de la mano, axila y escroto. Sin embargo, las zonas de mayor calor están asociadas con la mayor transpiración y el olor corporal relacionado con la transpiración. Por lo tanto, es conveniente que la composición transdérmica sea también antitranspirante y/o desodorante. Un antitranspirante reduce la cantidad de transpiración producida por el bloqueo de las glándulas sudoríparas. Un desodorante enmascara o cubre el olor asociado con la transpiración usando fragancia o un ingrediente antibacteriano para reducir las bacterias que producen olor en la piel. Los antitranspirantes pueden tener un efecto desodorante indirecto en la zona bajo el brazo, pero un desodorante no puede actuar como un antitranspirante. Es además conveniente si se pueden añadir antitranspirantes y/o desodorantes conocidos a la composición sin inhibir el suministro de fármaco.
- Sin estar limitados por ninguna teoría, los autores de la invención creen que el agente modulador de la viscosidad y/o potenciador de la penetración en la composición funciona para minimizar la transpiración y que el vehículo volátil funciona para inhibir las bacterias y por lo tanto el olor por una actividad bactericida del vehículo.
- En una realización, la composición consiste esencialmente en un agente fisiológicamente activo (es decir, testosterona); un disolvente volátil; el potenciador de la penetración; y un agente modulador de la viscosidad, cada uno como se ha descrito anteriormente. En una realización, el agente modulador de la viscosidad es un antitranspirante y la composición opcionalmente también incluye un desodorante. Cada una de estas realizaciones puede incluir también o no, agua.
- En otra realización de la invención, la composición puede incluir al menos un agente activo adicional y/o al menos un agente inactivo adicional. En una realización diferente, la composición no incluye un extracto de hierbas (o componente similar) sea como un principio fisiológicamente activo o de otra forma.
- La composición de suministro transdérmico de fármacos usada en la presente invención, tras aplicación en una zona de la piel, es capaz de suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo a la circulación general, p. ej., de suministrar una cantidad predeterminada de agente activo y/o suficiente agente activo para lograr un nivel o concentración del agente activo en el torrente sanguíneo predeterminado. Para algunos agentes activos (p. ej., los que tienen una semivida corta), serán adecuadas otras medidas de la cantidad del agente activo suministrado.
- La composición también se puede administrar por otras técnicas tópicas conocidas que incluyen una loción, gel, pulverizador, etc. Estas se pueden formular por adición de vehículos, excipientes y agentes tixotrópicos adecuados que son inertes para el agente activo, para facilitar retener la composición en la piel suficientemente para suministrar el agente activo como se contempla en la invención.
- La composición transdérmica usada en la invención se puede aplicar, incluyendo la axila, a un sujeto en cualquiera de una variedad de formas. Las formas adecuadas incluyen, por ejemplo, lociones, geles, espumas, pastas, sólidos blandos, barras consistentes, soluciones, pulverizadores, aerosoles, aplicadores de tipo bola y similares, cada uno de los cuales representa formas de la invención. La composición se puede aplicar de una forma oclusiva o no oclusiva. Se prefiere que la composición se aplique de una forma no oclusiva y en la realización más preferida, la composición se aplica como una loción, aerosol o pulverización.
- La composición transdérmica usada en la invención puede comprender además componentes adicionales que facilitarán su preparación en formas adecuadas para aplicar a la axila de un sujeto. Los ejemplos de componentes adicionales incluyen, pero no se limitan a tensioactivos, tampones, disolventes y propulsores.
- La composición usada en la invención se aplica sin cubrir con adhesivos, parches adheridos, vendajes adheridos o películas. Dichos dispositivos tienden a ser incómodos para el que los lleva o pueden ser embarazosos o antiestéticos. La invención permite la administración no oclusiva de agentes fisiológicamente activos mediante las composiciones transdérmicas en la axila bajo la ropa del sujeto.
- Al aplicar la composición usada en la invención, se puede aplicar un antitranspirante y/o desodorante aproximadamente al mismo tiempo que la composición. Preferiblemente, el antitranspirante y/o desodorante se aplica después de la aplicación de la composición. Como se ha indicado antes, en algunas realizaciones de la invención, se puede incorporar un antitranspirante y/o desodorante dentro de la composición, requiriendo así que el paciente se aplique solo una sustancia. El antitranspirante y/o desodorante se seleccionará de los que no interfieren con el mecanismo de suministro del fármaco. Preferiblemente, el antitranspirante y desodorante añadidos complementan las propiedades antitranspirante y desodorante naturales de la propia composición de suministro transdérmico de fármacos, como se ha descrito anteriormente.
- En una realización, se aplica un antitranspirante y/o desodorante en la región de la axila aproximadamente al mismo tiempo que se aplica la composición de suministro transdérmico de fármacos. Preferiblemente, el antitranspirante y/o desodorante se aplica después de que la composición de suministro transdérmico de fármacos se aplique a al menos la región de una axila.

Las composiciones se administran preferiblemente sin cubrir mediante un vendaje adhesivo, parche u otra barrera física unida a la zona de administración. Preferiblemente, la composición transdérmica está seca al tacto a los tres minutos de aplicación en la zona de la piel, más preferiblemente en aproximadamente un minuto.

5 Las propiedades antitranspirantes y/o desodorantes de la composición son particularmente ventajosas cuando el agente fisiológicamente activo es testosterona o sus derivados, para tratar la deficiencia de testosterona en un sujeto. La testosterona es responsable del aumento de transpiración y producción de transpiración y el olor relacionado con la transpiración en presencia de 5-alfa-reductasa, debido a la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Por consiguiente, se describe en la presente memoria una composición como se ha descrito anteriormente, en la que el agente fisiológicamente activo se selecciona de al menos uno o más de un compuesto andrógeno, tal como testosterona o sus derivados. Por lo tanto, el agente fisiológicamente activo se puede seleccionar de compuestos andrógenos que se obtienen sintéticamente a partir de testosterona y se sabe que proporcionan la misma o similar actividad fisiológica. Dichos compuestos incluyen, sin limitación, testosterona, sales tales como acetato, enantato, cipionato, isobutirato, deshidro-epiandrosterona, propionato, ésteres de undecanoato y acetato de ciproterona. En otras realizaciones, están incluidos uno o más de los siguientes: inhibidores de 5-alfa-reductasa (tales como as finasterida, turosterida, LY-191704 y MK-386). Otros compuestos adecuados incluyen metiltestosterona, acetato de clostebol, drostanolona, furazabol, nandrolona, oxandrolona, estanozolol, acetato de trenbolona, dihidrotestosterona, 17-alfa-metil-19-nortestosterona y fluoximesterona.

20 Al contrario de lo que se podría esperar de la actividad de la testosterona, los autores de la invención han encontrado que la testosterona se puede administrar de acuerdo con la invención para proporcionar el suministro rápido sin inducir sudoración y olor que angustian a un sujeto. Los niveles inaceptables de estos efectos secundarios en la técnica se han atribuido a la presencia de la testosterona elevada.

En una realización, el vehículo volátil es alcohol isopropílico, el potenciador de la penetración es octisalato, y el agente espesante es polivinilpirrolidona. Estos pueden estar en los siguientes porcentajes:

- 30% en v/v de vehículo volátil;
- 25 8% en p/v de potenciador de la penetración;
- 1% en p/v de agente activo (es decir, testosterona);
- 2% en p/v de espesante;
- 10% en v/v de agua estéril; y
- el resto etanol.

30 En otra realización, la composición de suministro transdérmico de fármacos consiste esencialmente en los 6 componentes anteriores en esas proporciones. En otra forma de la invención, se usan esos 6 componentes en esas proporciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto, en particular un sujeto que padece de niveles disminuidos de testosterona en la sangre.

35 En una realización, la composición que contiene testosterona como el agente activo se aplica a la axila de un paciente para suministrar testosterona que da como resultado un nivel en la sangre de al menos una cantidad predeterminada. En una realización, la cantidad predeterminada es el intervalo normal. En el caso de la testosterona, el nivel en la sangre conseguido es al menos 200 ng/dl, preferiblemente 300-1000 ng/dl. Preferiblemente, la composición solo se aplica en la axila.

40 En otra realización, la composición puede incluir además un segundo agente activo para proporcionar a la composición beneficios de uso adicionales. El segundo agente activo puede ser uno cualquiera de los citados más adelante, o extractos de hierbas y/o agentes cosméticos (tales como, agentes para eliminar manchas de la edad y queratosa, agentes antiedad, antioxidantes e hidroxiácidos).

45 Los agentes fisiológicamente activos que se pueden usar en las composiciones de suministro transdérmico de fármacos usadas en la presente invención incluyen cualesquiera agentes activos local o sistémicamente, que sean compatibles con los potenciadores de la penetración usados en la presente invención y que se puedan suministrar a través de la piel, en particular con ayuda del potenciador de la penetración dérmica para lograr un efecto deseado. Estos agentes activos son preferiblemente agentes terapéuticos, e incluyen (agrupados por clase terapéutica):

(a) Agentes del sistema alimentario que incluyen antidiarreicos tales como difenoxilato, loperamida e hiosciamina.

(b) Agentes del sistema cardiovascular que incluyen:

50 (i) antihipertensivos tales como hidralazina, minoxidil, captopril, enalapril, clonidina, prazosin, debrisoquina, diazóxido, guanetidina, metildopa, reserpina, trimetafán;

(ii) bloqueantes de canales de calcio tales como diltiazem, felodopina, amlodipina, nitrendipina, nifedipina y

verapamilo;

(iii) antiarrítmicos tales como amiodarona, flecainida, disopiramida, procainamida, mexiletano y quinidina;

(iv) agentes antiangina tales como trinitrato de glicerilo, tetranitrato de eritritol, tetranitrato de pentaeritritol, hexanitrato de manitol, perhexileno, dinitrato de isosorbida y nicorandil;

5 (v) agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tales como alprenolol, atenolol, bupranolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nadoxolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol y maleato de timolol;

(vi) glucósidos cardiotónicos tales como digoxina y otros glucósidos cardiacos y derivados de teofilina;

10 (vii) estimulantes adrenérgicos tales como adrenalina, efedrina, fenoterol, isoprenalina, orciprenalina, rimeterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, dobutamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina y dopamina;

(viii) vasodilatadores tales como ciclandelato, isoxsuprina, papaverina, dipirimidol, dinitrato de isosorbida, fentolamina, alcohol nicotínico, codergocrina, ácido nicotínico, trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol y xantolol; y

15 (ix) preparaciones antimigraña tales como ergotamina, dihidroergotamina, metisergida, pizotifeno y sumatriptán.

(c) Fármacos que afectan a la sangre y tejidos hematopoyéticos, que incluyen:

(i) agentes anticoagulantes y trombolíticos tales como warfarina, dicumarol, heparinas de bajo peso molecular tales como enoxaparina; estreptoquinasa y sus derivados activos; y

(ii) agentes hemostáticos tales como aprotinina, ácido tranexámico y protamina.

20 (d) Fármacos que afectan al sistema nervioso central, que incluyen:

(i) analgésicos;

(ii) antipiréticos que incluyen analgésicos opiáceos tales como buprenorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxiconona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenoperidina, codeína y dihidrocodeína; y

25 (iii) otros que incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol y fenazona.

(e) Hipnóticos y sedantes tales como barbituratos, amilobarbitona, butobarbitona y pentobarbitona y otros hipnóticos y sedantes tales como hidrato de cloral, clormetiazol, hidroxizina y meprobamato.

(f) Agentes ansiolíticos tales como benzodiazepinas, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam y triazolam.

30 (g) Fármacos neurolépticos y antipsicóticos tales como fenotiazinas, clorpromazina, flufenazina, periciazina, perfenazina, promazina, tiopropazato, tioridazina y trifluoperazina y las butirofenonas, droperidol y haloperidol y otros fármacos antipsicóticos tales como pimozida, tiotixeno y litio.

35 (h) Antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina y trimipramina y los antidepresivos tetracíclicos tales como mianserina y los inhibidores de monoaminoxidasa tales como isocarboxazida, fenelizina, tranilcipromina y moclobemida e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina y sertralina.

(i) Estimulantes del SNC tales como cafeína.

(j) Agentes anti-Alzheimer tales como tacrina.

40 (k) Agentes anti-Parkinson tales como amantadina, benserazida, carbidopá, levodopa, bengtropina, biperideno, benzhexol, prociclidina y agonistas de dopamina-2 tales como S(-)-2-(N-propil-N-2-tieniletilamino)-5-hidroxitetralina (N-0923).

(l) Anticonvulsivos tales como fenitoína, ácido valproico, primidona, fenobarbitona, metilfenobarbitona y carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, sultiamo y clonazepam.

45 (m) Antieméticos, antinaúseas tales como fenotiazinas, procloperazina, tietilperazina y antagonistas de receptores de 5HT-3 tales como ondansetrón y granisetron y otros tales como dimenhidrinato, difenhidramina, metoclopramida, domperidona, hioscina, hidrobromuro de hioscina, hidroclicloruro de hioscina, cleboprida y bromprida.

(n) Sistema musculoesquelético que incluye:

(i) agentes antiinflamatorios no esteroideos que incluyen sus mezclas racémicas o enantiómeros individuales, cuando sea aplicable, tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprina, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindaco, desoxisulindaco, tenoxicam, tramadol y ketoralaco;

(ii) agentes antiinflamatorios no esteroideos adicionales que se pueden formular en combinación con los potenciadores de la penetración dérmica, incluyen salicilamida, ácido salicílico, flufenisal, salsalato, salicilato de trietanolamina, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenámico, clonixerilo, clonixina, ácido meclofenámico, flunixina, colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, hidrocorturo de bencidamina, dimefadano, indoxol, intrazol, hidrocorturo de mimbane, hidrocorturo de paranileno, tetridamina, hidrocorturo de bencindopirina, fluprofeno, ibufenaco, naproxol, fenbufeno, cincofeno, diflumidona sódica, fenamol, flutiazina, metazamida, hidrocorturo de letimida, hidrocorturo de nexeridina, octazamida, molinazol, neocincofeno, nimazol, citrato de proxazol, tesicam, tesimida, tolmetina y triflumidato;

(iii) agentes antirreumatoides tales como penicilamina, aurotioglucosa, aurotiomalato sódico, metotrexato y auranofina;

(iv) relajantes musculares tales como baclofeno, diazepam, hidrocorturo de ciclobenzaprina, dantroleno, metocarbamol, orfenadrina y quinina; y

(v) agentes usados en la gota e hiperuricemia tales como alopurinol, colchicina, probenecida y sulfinpirazona.

(o) Hormonas y esteroides, que incluyen:

(i) estrógenos tales como estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, mestranol, estilbestrol, dienestrol, epiestriol, estropipato y zeranol;

(ii) progesterona y otros progestágenos tales como alilestrenol, didrogesterona, linestrenol, norgestrel, noretindrel, eclometrina, noretisterona, acetato de noretisterona, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona y megestrol;

(iii) antiandrógenos tales como acetato de ciproterona y danazol;

(iv) antiestrógenos tales como tamoxifeno y epitioestanol y los inhibidores de aromatasa, exemestano y 4-hidroxi-androstenodiona y sus derivados. Andrógenos y agentes anabólicos tales como metiltestosterona, acetato de clostebol, drostanolona, furazabol, nandrolona, oxandrolona, estanozolol, acetato de trenbolona, dihidrotestosterona, 17-alfa-metil-19-nortestosterona y fluoximesterona;

(v) inhibidores de la 5-alfa-reductasa tales como finasterida, turosterida, LY-191704 y MK-386;

(vi) corticosteroides tales como betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, fluocinonida desonida, fluocinolona, acetonido 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;

(vii) agentes antiinflamatorios esteroideos adicionales tales como cortodoxona, fluoracetónido, fludrocortisona, diacetato de difluorsona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus otros ésteres, cloroprednisona, clorcortelona, descinolona, desónido, diclorisona, difluprednato, fluclorónido, flumetasona, flunisolido, flucortolona, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, meprednisona, metilmeprednisolona, parametasona, acetato de cortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, cortodoxona, flucetónido, acetato de fludrocortisona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafal, amcinafida, betametasona, benzoato de betametasona, acetato de cloroprednisona, acetato de clorcortolona, acetónido de descinolona, desoximetasona, acetato de diclorisona, difluprednato, fluclorónido, pivalato de flumetasona, acetato de flunisolido, acetato de fluperolona, valerato de fluprednisolona, acetato de parametasona, prednisolamato, prednival, hexacetónido de triamcinolona, cortivazol, formocortal y nivazol;

(viii) hormonas hipofisarias y sus derivados o análogos activos tales como corticotropina, tirotropina, hormona estimulante del foliculo (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH);

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

(x) otros agentes hormonales diversos tales como octreotida.

(q) Inhibidores hipofisarios tales como bromocriptina.

- (r) Inductores de la ovulación tales como clomifeno.
- (s) Agentes hipoglucémicos tales como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida, rosiglitazona y metformina.
- (t) Agentes del sistema genitourinario.
- 5 (u) Diuréticos tales como tiazidas, diuréticos relacionados y diuréticos del asa, bendrofluazida, clorotiazida, clortalidona, dopamina, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, indapamida, mefrusida, meticolitiazida, metolazona, quinetazona, bumetanida, ácido etacrínico y frusemida y diuréticos ahorradores de potasio, espironolactona, amilorida y triamtereno.
- (v) Antidiuréticos tales como desmopresina, lipresina y vasopresina incluyendo sus derivados o análogos activos.
- 10 (w) Fármacos obstétricos que incluyen agentes que actúan en el útero tales como la ergometrina, oxitocina y gemeprost.
- (x) Prostaglandinas tales como alprostadil (PGE1), prostaciclina (PGI2), dinoprost (prostaglandina F2-alfa) y misoprostol.
- (y) Antimicrobianos que incluyen:
- 15 (i) cefalosporinas tales como cefalexina, cefoxitina y cefalotina;
- (ii) penicilinas tales como amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, bacampicilina, benzatina penicilina, bencilpenicilina, carbenicilina, cloxacilina, meticilina, feneticilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina y aziocilina;
- (iii) tetraciclinas tales como minociclina, clortetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, metaciclina
20 y oxitetraciclina y otros antibióticos de tipo tetraciclina;
- (iv) aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina y tobramicina. Antifúngicos tales como amorolfina, isoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, nistatina, terbinafina, bifonazol, amfotericina, griseofulvina, ketoconazol, fluconazol y flucitosina, ácido salicílico, fezationa, ticlatona, tolnaftato, triacetina, cinc, piritona y piritona de cinc;
- 25 (v) quinolonas tales como ácido nalidíxico, cinoxacina, ciprofloxacina, enoxacina y norfloxacina. Sulfonamidas tales como ftalilsulfiazol, sulfadoxina, sulfadiazina, sulfametizol y sulfametoxazol;
- (vi) sulfonas tales como as dapsona; y
- (vii) otros antibióticos variados tales como cloramfenicol, clindamicina, eritromicina, carbonato de etilo y eritromicina, estolato de eritromicina, gluceptato de eritromicina, succinato de etilo y eritromicina, lactobionato de
30 eritromicina, roxitromicina, lincomicina, natamicina, nitrofurantoína, espectinomicina, vancomicina, aztreonam, colistina IV, metronidazol, tinidazol, ácido fusídico y trimetoprim; N-óxido de 2-tiopiridina; compuestos halogenados, en particular yodo y compuestos de yodo tales como complejo de yodo-PVP y diyodohidroxiquina; hexaclorofeno; clorhexidina; compuestos de cloroamina; peróxido de benzoilo
- (z) Fármacos antituberculosis tales como etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina y clofazimina. Antimaláricos tales como primaquina, pirimetamina, cloroquina, hidroxicloroquina, quinina, mefloquina y halofantrina.
- 35 (aa) Agentes antivíricos tales como aciclovir y profármacos de aciclovir, famciclovir, zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, saquinavir, indinavir, ritonavir, n-docosanol, tromantadina y idoxuridina.
- (ab) Antihelmínticos tales como mebendazol, tiabendazol, niclosamida, praziquantel, embronato de pirantel y dietilcarbamazina.
- 40 (ac) Agentes citotóxicos tales como plicamicina, ciclofosfamida, dacarbazina, fluorouracilo y sus profármacos [descritos, por ejemplo, en *International Journal of Pharmaceutics* 111, 223-233 (1994)], metotrexato, procarbazona, 6-mercaptopurina y ácido mucofenólico.
- (ad) Agentes del metabolismo que incluyen agentes anorexígenos y reductores de peso tales como dexfenfluramina, fenfluramina, dietilpropión, mazindol y fentermina.
- 45 (ae) Agentes usados en hipercalcemia tales como calcitriol, dihidrotaquisterol y sus derivados o análogos activos.
- (af) Agentes del sistema respiratorio, que incluyen:
- (i) antitusivos tales como etilmorfina, dextrometorfano y folcodina;

(ii) expectorantes tales como acetilcisteína, bromhexina, emetina, guaifenesina, ipecacuana y saponinas;

(iii) descongestionantes tales como fenilefrina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina; y

(iv) relajantes de broncoespasmos tales como efedrina, fenoterol, orciprenalina, rimiterol, salbutamol, tulobuterol, cromoglicato sódico, ácido cromoglicico y sus análogos [descritos, por ejemplo, en *International Journal of Pharmaceutics* 7, 63-75 (1980)], terbutalina, bromuro de ipratropio, salmeterol y teofilina y derivados de teofilina.

5

(ag) Agentes para la alergia y sistema inmunitario, que incluyen:

(i) antihistaminas tales como meclozina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, difenhidramina, difenilamina, doxilamina, mebhidrolina, feniramina, tripolidina, azatadina, difenilpiralina, metdilazina, terfenadina, astemizol, loratidina y cetirizina.

10 (ah) Anestésicos locales tales como bupivacaína, ametocaína, lignocaína, cincocaína, dibucaína, mepivacaína, prilocaína y etidocaína.

(ai) Lípidos del estrato córneo, tales como ceramidas, colesterol y ácidos grasos para la mejor reparación de la barrera de la piel [Man, et al. *J. Invest. Dermatol.*, 106(5), 1096, 1996].

15 (aj) Agentes de bloqueo neuromuscular tales como suxametonio, alcuronio, pancuronio, atracurio, galamina, tubocurarina y vecuronio.

(ak) Agentes para dejar de fumar tales como nicotina, bupropión e ibogaína.

(al) Insecticidas y otros plaguicidas que son adecuados para aplicación local o sistémica.

(am) Agentes dermatológicos, tales como vitaminas A y E, acetato de vitamina E y sorbato de vitamina E.

(an) Alérgenos para la desensibilización tales como alérgeno de ácaros del polvo domésticos.

20 (ao) Agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y grasas esenciales.

(ap) Quratolíticos tales como alfa-hidroxiácidos, ácido glicólico y ácido salicílico.

(aq) Energizantes psíquicos, tales como 3-(2-aminopropil)indol, 3-(2-aminobutil)indol, y similares.

(ar) Agentes antiacné tales como los que contienen isotretinoína, tretinoína y peróxido de benzoilo.

(as) Agentes antipsoriasis tales como los que contienen etretinato, ciclosporina y calcipotriol.

25 (at) Agentes antipruriginosos tales como capsaicina y sus derivados tales como nonivamida [Tsai, et al. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20(4), 719, 1994].

(au) Agentes anticolinérgicos, que son eficaces para la inhibición del sudor axilar y para el control de la fiebre miliaria. La actividad antitranspirante de agentes tales como nitrato de metatropina, bromuro de propantelina, escopolamina, bromuro de metoscopolamina, y la nueva clase de antitranspirantes blandos, sales de aciloximetilamonio cuaternario [descrito, por ejemplo, por Bodor et al, *J. Med. chem.* 23, 474 (1980) y también en la memoria descriptiva del Reino Unido N° 2010270, publicado el 27 de enero, 1979],

30

(av) Otros péptidos y proteínas fisiológicamente activos, péptidos de tamaño medio, p. ej., vasopresina y hormona de crecimiento humano.

35 Preferiblemente los agentes activos son andrógenos, estrógenos, preferiblemente estradiol; progesterona y otros progestágenos; broncodilatadores; agentes ansiolíticos, preferiblemente buspirona; y agentes del sistema nervioso central, preferiblemente fentanilo.

Preferiblemente, el segundo agente activo es un agentes antifúngico. Las infecciones fúngicas son comunes en zonas del cuerpo que tienen mayor producción de calor y transpiración.

40 En otra realización más, la composición puede comprender además uno o más agentes inactivos. Dichos ingredientes inactivos se pueden denominar como "aditivos". Los ejemplos de dichos aditivos incluyen, pero no se limitan a humectantes, agentes desodorantes, antitranspirantes, agentes de ajuste del pH, conservantes, emulsionantes, agentes oclusivos (que incluyen sin limitación parches y formadores de película), agentes solubilizantes, colorantes y tensioactivos (que incluyen sin limitación tensioactivos aniónicos).

45 La composición se usa para tratar la deficiencia de testosterona en hombres y mujeres y las afecciones y enfermedades que resultan de la misma.

Hay cantidad de compuestos andrógenos estrechamente relacionados que se obtienen sintéticamente a partir de

testosterona que se sabe que proporcionan la misma o similar actividad fisiológica, como se ha descrito anteriormente.

5 La producción de testosterona tanto en hombres como en mujeres disminuye naturalmente con la edad. La deficiencia de testosterona puede ser resultado de enfermedad o daño en el hipotálamo, glándula hipofisaria o testículos, que inhiben la secreción hormonal y la producción de testosterona, y también se conoce como hipogonadismo. Dependiendo de la edad, la insuficiente producción de testosterona puede conducir a anomalías en el desarrollo de músculos y huesos, genitales subdesarrollados, y menor virilidad, libido y/o deseo.

10 La deficiencia de testosterona en hombres (hipogonadismo) puede estar presente en el nacimiento (congénita) o se puede desarrollar más tarde (adquirida). Se clasifica por el sitio de su causa a lo largo del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal:

- Primaria, alteración en los testículos
- Secundaria, alteración en la hipófisis
- Terciaria, alteración en el hipotálamo.

15 La causa congénita más común es el síndrome de Klinefelter. Esta afección, que es causada por un cromosoma X extra, produce infertilidad, vello facial y corporal escaso, aumento anormal de mamas (ginecomastia), y testículos pequeños.

Los trastornos hormonales congénitos tales como deficiencia de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (p. ej., síndrome de Kallmann) también pueden producir deficiencia de testosterona.

20 Otras causas congénitas incluyen ausencia de testículos (anorquia; también puede ser adquirida) y fallo en el descenso de los testículos en el escroto (criptotquida).

25 Las causas adquiridas de deficiencia de testosterona incluyen la quimioterapia; daño que se produce durante la cirugía que implica la glándula hipofisaria, hipotálamo o testículos; malformación glandular; traumatismo craneal que afecta al hipotálamo; infección (p. ej., meningitis, sífilis, paperas); deficiencia aislada de LH (p. ej., síndrome del eunuco fértil); radiación; traumatismo testicular; y tumores de la glándula hipofisaria, hipotálamo o testículos.

30 La deficiencia de andrógenos en mujeres se ha asociado con una mayor tasa de problemas y quejas sexuales en una serie de estudios. Estos problemas se encuentran con frecuencia en mujeres ovariectomizadas y aquellas con deficiencia de andrógenos por otras causas. El trastorno de deseo sexual hipoactivo (TDSH) en mujeres es la deficiencia (o ausencia) persistente o recurrente de fantasías, pensamientos y/o deseos sexuales de, o receptividad para la actividad sexual, que produce angustia personal. La causa puede ser bien fisiológica o psicológica o una combinación de ambas. Las etiologías fisiológicas comunes incluyen las deficiencias hormonales, medicaciones e intervenciones quirúrgicas. Cualquier alteración del medio hormonal femenino causado por estas etiologías puede producir el menor deseo sexual. La falta de, o una disminución del deseo sexual también puede ser secundario a la excitación o respuesta sexual baja, o al dolor asociado con la actividad sexual. Otro factor puede ser la dificultad con

35 incapacidad para lograr o mantener suficiente excitación sexual, una afección conocida como trastorno de excitación sexual femenina (TESF).

La composición descrita en la presente memoria también se puede usar en el tratamiento de la disfunción sexual en hombres y mujeres.

40 La producción diaria normal de testosterona en hombres jóvenes normales está en el intervalo de 3-10 mg por día con variación diurna (máxima a las ~7 am disminuyendo a lo largo del día). El objetivo de la terapia con testosterona en los hombres es suministrar cantidades fisiológicas de testosterona a la circulación general produciendo niveles de testosterona en el suero dentro del intervalo normal para hombres sanos (p. ej., 300-1000 ng/dl o 10-35 nM).

45 Varios estudios clínicos han demostrado que en afecciones tales como la disfunción sexual femenina, la administración de testosterona, que está dirigida a restablecer los niveles de testosterona a los niveles reproductivos normales, es eficaz en la mejora de la función sexual. Los estudios hasta la fecha sugieren que la administración sistémica de dosis en el intervalo de 150 µg a 300 µg al día sería suficientes para devolver los niveles de testosterona a niveles premenopáusicos de medios a altos en mujeres deficientes en andrógenos.

50 La invención se puede usar en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones que responden a la terapia con testosterona tales como el hipogonadismo (primario y secundario), síndrome consuntivo relacionado con SIDA, micropene, somatopausia, andropausia, viropausia o deficiencia de andrógenos en adultos (ADAM), anemia por diálisis renal o enfermedad renal crónica, hiperplasia prostática benigna, acné, diabetes, infertilidad, libido, enfermedad periodontal, tras el abuso de esteroides anabólico, ojos secos, retinopatía diabética, retinopatía, y menor densidad ósea (es decir, osteoporosis) en el lupus eritematoso, hiperlipemia, predisposición al cáncer de próstata, enfermedades del corazón, angina e hipertensión.

5 La composición usada en la invención incluye un disolvente volátil; por lo tanto, una de las ventajas significativas de la composición es que se seca rápidamente, permite la absorción del agente activo (es decir, testosterona), y evita los problemas de administración accidental a otros al limitar la administración a la axila. La composición transdérmica usada de acuerdo con la invención, no interfiere con la aplicación y uso de otras sustancias o productos sobre la piel de un sujeto.

10 En la realización más preferida, la composición transdérmica usada en la invención se aplica como una loción, pulverización o aerosol que se formula para que seque sobre la piel en tres minutos desde la aplicación. De esta forma se ha encontrado que la composición se dirige a la piel y la composición de testosterona forma un depósito en la piel, que se ha encontrado que es particularmente activo para potenciar los niveles sanguíneos a través de la axila, sin los efectos indeseables asociados con los altos niveles de testosterona subcutánea localizada en esta región.

15 La composición usada en la invención preferiblemente tiene un tiempo de secado de menos de tres minutos. El tiempo de secado se puede determinar por ensayos in vitro o in vivo. Un ensayo in vitro adecuado implica poner una muestra de 10 µl en un portaobjetos de vidrio limpio a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) y usando una balanza analítica de cuatro cifras decimales, se mide el tiempo que tarda el vehículo en dejar de evaporarse. Los tiempos de secado resultante de tres repeticiones del ensayo se pueden promediar.

20 Para las mediciones de tiempo de secado in vivo, se aplican 10 µl en las caras anteriores de los antebrazos de tres sujetos y se mide el tiempo de secado por el tacto y por verificación visual (no hay vehículo visible en la superficie o brillo).

La invención ahora se describirá con referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan a modo de ilustración de la invención y no son de ninguna forma limitantes de la invención.

Ejemplos

Los ejemplos se describen con referencia a los dibujos. En los dibujos:

25 La figura 1 es una gráfica que muestra la variación del nivel de testosterona en la sangre con el tiempo después de aplicación transdérmica;

La figura 2 es una gráfica de perfiles de permeación de testosterona obtenidos después de aplicación de una pulverización de desodorante a una composición de acuerdo con una realización de la invención;

La figura 3 es una gráfica de perfiles de permeación de testosterona obtenidos después de aplicación de etanol (3 µl) en la misma realización de la invención que en la figura 2;

30 La figura 4 es una gráfica de perfiles de permeación de testosterona obtenidos de la aplicación de una realización diferente de la invención comparada con la aplicación de un control;

La figura 5 es una gráfica del perfil de permeación de estradiol obtenido después de la aplicación de otra realización de la invención comparada con la aplicación de un control.

Ejemplo 1

35 Este ejemplo compara la farmacocinética de administración de una sola dosis de testosterona después de la aplicación de una sola dosis de una dosis medida de loción de testosterona en (a) la parte interior del brazo y (b) la axila, en mujeres sanas.

En este ejemplo, la composición (denominada aquí "composición 1") contenía los siguientes componentes en las cantidades en peso especificadas.

40 Tabla 1

Componente	Uso	Concentración
Testosterona USP	Agente activo	1% p/v
Octisalato USP	Potenciador de la penetración	8% p/v
Povidona USP	Espesante	1-5% p/v
Agua purificada USP	Vehículo	10% v/v
Alcohol isopropílico USP	Vehículo	30% v/v
Alcohol USP	Vehículo	resto

Se llevó a cabo un estudio de dos periodos, sin ocultación, en 12 mujeres premenopáusicas sanas.

En cada periodo, se aplicó 1 ml de una loción de testosterona dosificada como una sola dosis bien en la parte interior del brazo o en la axila de acuerdo con el programa de aleatorización. Las muestras se recogieron a las 72

horas para cada sujeto y posteriormente se analizó el contenido de testosterona.

Dos mujeres se retiraron del estudio antes del primer periodo de administración. Diez mujeres completaron el estudio y los resultados se presentan en la gráfica mostrada en la figura 1. Los datos corregidos respecto a los valores iniciales comparando la absorción de testosterona de la axila y de la parte interior del brazo, muestran que la axila tiene aproximadamente una absorción dos veces mayor frente a la parte interior del brazo (AUC_{0-72} era 5610,34 ng/dl/h para la axila comparado con 2975,08 ng/dl/h para la parte interior del brazo). No se informó de sudoración u olor adversos.

Ejemplo 2

Este ejemplo investigaba la penetración de testosterona acumulativa a través de la piel humana in vitro después de aplicación de pulverizador desodorante.

Se llevaron a cabo estudios de difusión in vitro de dosis finitas usando piel abdominal de hombre extirpada, en los que el desodorante se aplicó en la superficie de la piel en tiempos predeterminados después de aplicación tópica de una dosis de 5 μ l de una loción de testosterona, formulada de acuerdo con el ejemplo 1. Estos experimentos se llevaron a cabo a lo largo de 24 horas usando celdas de difusión de paso de flujo de acero inoxidable 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 cm^2 . Las formulaciones se aplicaron usando una técnica de dosis finita (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de administración clínica con un volumen de dosis aplicado de 5 μ l/ cm^2 . Se puso un trozo de malla de alambre de acero inoxidable directamente debajo de la piel de la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de solución receptora debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron con un caudal de aproximadamente 1,0 ml/ cm^2 /h mediante una bomba peristáltica de microcasete (Watson Marlow 505S, Reino Unido). Las celdas se mantuvieron a $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de plástico de tamaño adecuado en un colector de fracciones automático (Isco Retriever II, Lincoln, NE) en los intervalos especificados. La solución receptora (EtOH al 20% v/v con NaN_3 al 0,002% p/v) se mantuvo en condiciones de hundimiento bajo la piel.

En los tiempos de medición predeterminados designados, después de aplicar la loción de testosterona, se aplicaron los siguientes:

- se aplicó una pulverización de un desodorante (que contiene isobutano, alcohol desnaturalizado, propano, citrato de trietilo, perfume, butano y agua) a la superficie de la piel durante aproximadamente 1 segundo desde una distancia constante de ~ 10 cm desde la parte superior del compartimento donador de la celda; o

- 3 μ l de etanol (la cantidad calculada de etanol presente en una pulverización de 1 segundo de desodorante).

La cantidad de testosterona que permeaba la piel se cuantificó usando un método de HPLC validado.

La aplicación de una pulverización de desodorante en diferentes tiempos de medición después de la aplicación tópica de la loción de testosterona no tenía un efecto significativo (potenciador o inhibidor) en la permeación de la testosterona a través de la epidermis humana in vitro. La aplicación de etanol solo (EtOH) después de la administración de la loción de testosterona también puso de manifiesto que no había efecto significativo en la permeación de la loción de testosterona a través de la epidermis humana in vitro.

La figura 2 muestra los perfiles de permeación de la testosterona obtenidos después de aplicación de la pulverización de desodorante a la formulación. La figura 3 muestra los perfiles de permeación de testosterona obtenidos después de aplicación de etanol (3 μ l) a la formulación de la composición 1. En ambos casos, se puede ver que la línea de control no difiere significativamente a lo largo del periodo de tiempo examinado.

La aplicación bien de una pulverización de desodorante o una dosis finita de EtOH solo no parecía tener un efecto en la permeación de testosterona en la piel de una dosis de 5 μ l de loción. Por lo tanto, se concluyó que la aplicación de desodorante a la piel después de la aplicación de la loción de testosterona no impedirá la penetración transdérmica de testosterona.

Ejemplo 3

Este ejemplo investiga la testosterona acumulativa y la permeación de estradiol a través de piel humana in vitro cuando se incluía en un desodorante comercial.

Se llevaron a cabo estudios de difusión in vitro de dosis finitas usando epidermis abdominal de mujer, separada por calor. Estos experimentos se llevaron a cabo a lo largo de 24 horas usando celdas de difusión de paso de flujo de acero inoxidable 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 cm^2 . Las formulaciones se aplicaron usando una técnica de dosis finita (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de administración clínica con un volumen de dosis aplicado de 5 μ l/ cm^2 . Se puso un trozo de malla de alambre de acero inoxidable directamente debajo de la piel de la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo

5 turbulento de solución receptora debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron con un caudal de aproximadamente $1,0 \text{ ml/cm}^2/\text{h}$ mediante una bomba peristáltica de microcasete (Watson Marlow 505S, Reino Unido). Las celdas se mantuvieron a $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de plástico de tamaño adecuado en un colector de fracciones automático (Isco Retriever II, Lincoln, NE) en los intervalos especificados. La solución receptora (EtOH al 20% v/v con NaN_3 al 0,002% p/v) se mantuvo en condiciones de hundimiento bajo la piel.

Se usaron dos formulaciones que consistían en:

- Composición 2: testosterona al 1% p/v, octisalato al 5% p/v, EtOH al 32% v/v, hasta 100% v/v de desodorante (Rexona, Pulverizador de desodorante antitranspirante *Essentials for Men 'Dry'*, Unilever, Australia, BN: 6030 10793)
- 10 - Composición 3; E2 estradiol al 0,5% p/v, octisalato al 5% p/v, EtOH al 52% v/v, hasta 100% v/v de desodorante (Rexona, Pulverizador desodorante antitranspirante *Activreserve 'Classic Silk'*, Unilever, Australia, BN: 6054 11280)

Nota: Fue necesario etanol extra en cada una de las formulaciones con el fin de que el octisalato permaneciera miscible. La cantidad de etanol difería entre formulaciones puesto que diferían los desodorantes usados.

La cantidad de testosterona (TES) y estradiol (E2) que permeaba la piel se cuantificó usando un método de HPLC.

15 La permeación de la TES a través de la epidermis humana in vitro no se alteró cuando el fármaco con octisalato (OS) en una solución de etanol, se añadió a una desodorante comercial, comparado con su permeación de una solución etanólica sin potenciador de la penetración. La figura 4 muestra los perfiles de permeación de TES obtenidos de la aplicación de la composición 2 comparada con la aplicación de un control. No hay diferencia significativa en las curvas producidas. Con la composición 3, la permeación de E2 a través de la epidermis humana

20 in vitro mejoraba significativamente, cuando el fármaco con OS en una solución de EtOH, se añadía a un desodorante comercial comparado con su permeación de una solución etanólica sin potenciador de la permeación. La figura 5 muestra los perfiles de permeación de E2 obtenidos de la aplicación de la composición 3, comparado con la aplicación de un control.

25 La mejor permeación es evidente después de solo 4 horas, y la diferencia se hace más significativa con el tiempo, en particular después de 16 horas desde la dosis.

La permeación en la piel in vitro de TES o E2 de una solución etanólica compuesta de OS y un desodorante comercial era, por lo tanto, comparable, si no mayor que su permeación de soluciones etanólicas compuestas por el fármaco solo. Esto demuestra que la adición de ingredientes que se encuentran típicamente en desodorantes comerciales a las formulaciones no inhibía la permeación transdérmica de la testosterona o estradiol.

30 Ejemplo 4

Se llevó a cabo un estudio para evaluar las características antitranspirantes y desodorantes de la composición 1 sin antitranspirante o desodorante añadidos. En este estudio, se pidió a 16 hombres voluntarios que se aplicaran la composición 1 en su(s) axila(s) de una forma similar al ejemplo 1, y también que se abstuvieran de usar otros desodorantes o antitranspirantes en la axila (sobaco) que recibía la composición 1. Sin embargo, se pidió a los

35 sujetos que se aplicaran desodorante si estaban angustiados con síntomas de sudor y que informaran de dicha aplicación. Es interesante que ninguno de los sujetos informó de la necesidad de usar desodorante o antitranspirante cuando se había aplicado la composición 1 en la axila.

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de una composición de suministro transdérmico de fármacos que comprende:
- (a) testosterona;
 - (b) al menos un disolvente volátil;
 - 5 (c) un potenciador de la penetración que es uno o una mezcla de para-dimetil-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo y salicilato de octilo; y
 - (d) al menos un agente modulador de la viscosidad;
- 10 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la deficiencia de testosterona en un sujeto, por aplicación en al menos una axila, para suministrar testosterona de forma sistémica; y en donde la composición de suministro transdérmico de fármacos es para la aplicación sin cubrir con adhesivos, parches adheridos, vendajes adheridos o películas.
- 2.- Una composición de suministro transdérmico de fármacos, que comprende:
- (a) testosterona;
 - (b) al menos un disolvente volátil;
 - 15 (c) un potenciador de la penetración que es uno o una mezcla de para-dimetil-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo y salicilato de octilo; y
 - (d) al menos un agente modulador de la viscosidad,
- 20 para usar en el tratamiento de la deficiencia de testosterona en un sujeto, por aplicación de la composición en al menos una axila, para suministrar testosterona de forma sistémica; en donde la composición de suministro transdérmico de fármacos es para la aplicación sin cubrir con adhesivos, parches adheridos, vendajes adheridos o películas.
- 3.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 2, en donde la composición es para el tratamiento de la deficiencia de testosterona en hombres.
- 25 4.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 2, en donde la composición de suministro transdérmico de fármacos es para el tratamiento de la deficiencia de andrógenos en varones adultos.
- 5.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico según la reivindicación 2, en donde el potenciador de la penetración está presente en una cantidad de 0,01 a 15% de la composición total.
- 30 6.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico según la reivindicación 2, en donde el disolvente volátil es un alcohol de alquilo inferior o mezcla de dichos alcoholes.
- 7.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico según la reivindicación 2, en donde el disolvente volátil tiene una presión de vapor superior a 35 mm de Hg a presión atmosférica y a una temperatura de 32°C.
- 35 8.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico según la reivindicación 2, en donde el disolvente volátil se selecciona del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, acetato de metilo, etilmetilcetona, pentano y cloroformo o mezclas de los mismos, en el intervalo de 40 a 99% en v/v de la composición.
- 9.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico según la reivindicación 2, en donde el disolvente volátil está presente en 80% en p/p o más.
- 40 10.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 2, en donde la composición comprende más de 80% de alcohol y el agente modulador de la viscosidad es polivinilpirrolidona (PVP) en una cantidad de 1 a 3%.
- 11.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 2, en donde la composición se aplica no más de una vez al día.
- 45 12.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 2, que tiene una viscosidad menor de 300 centipoise.

13.- El uso según la reivindicación 1 o la composición de suministro transdérmico según la reivindicación 2, en donde la composición es para conseguir un nivel de testosterona en la sangre de al menos 200 ng/dl.

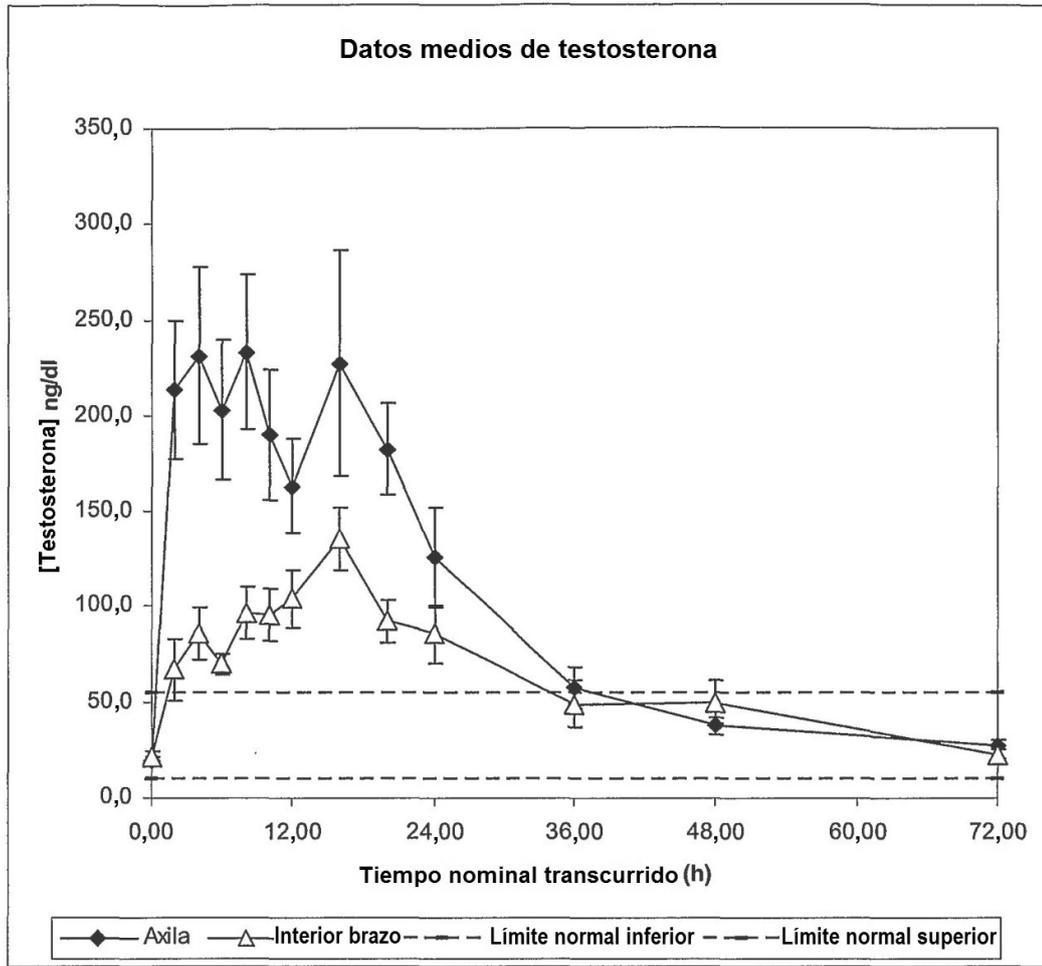


FIGURA 1

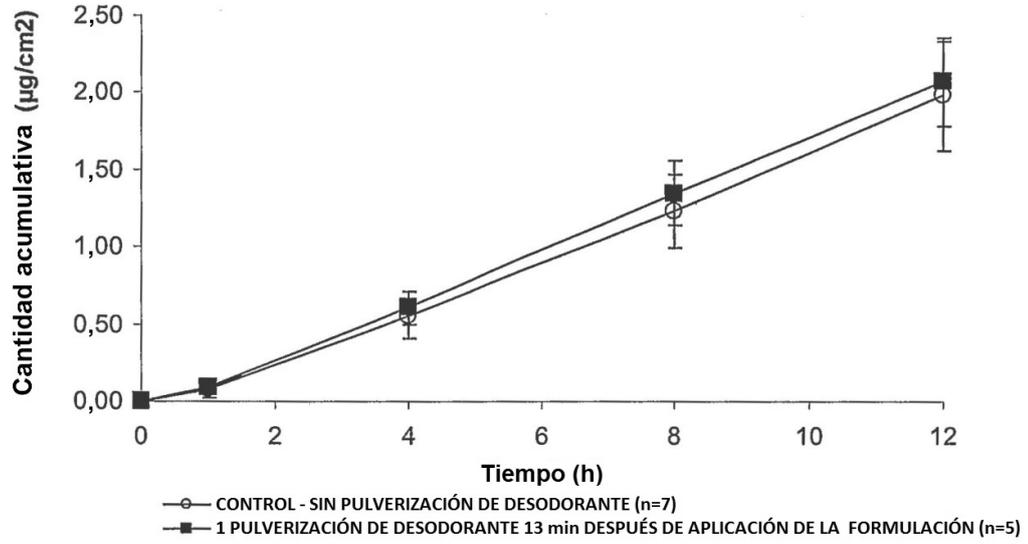


FIGURA 2

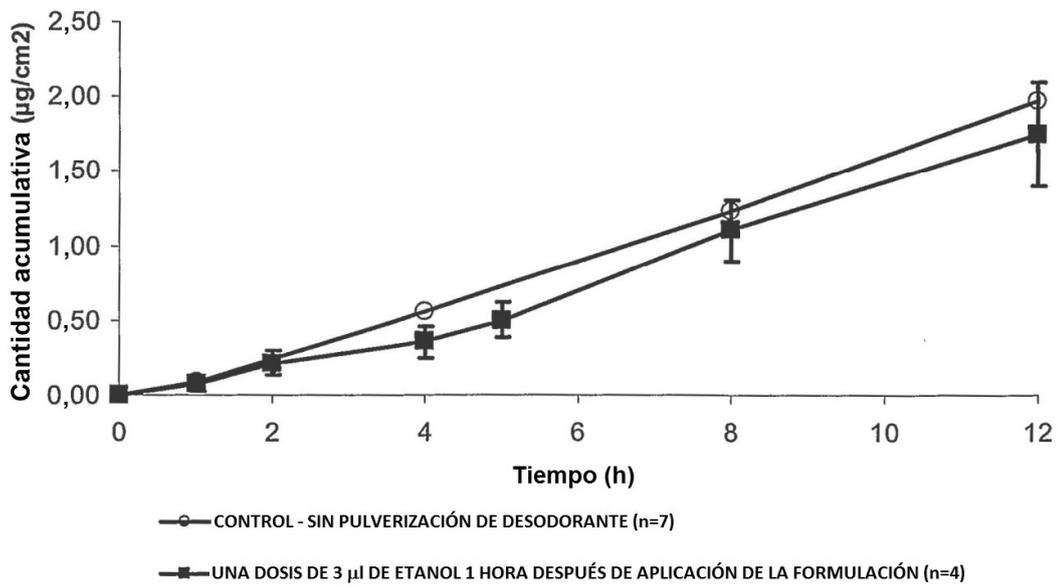


FIGURA 3

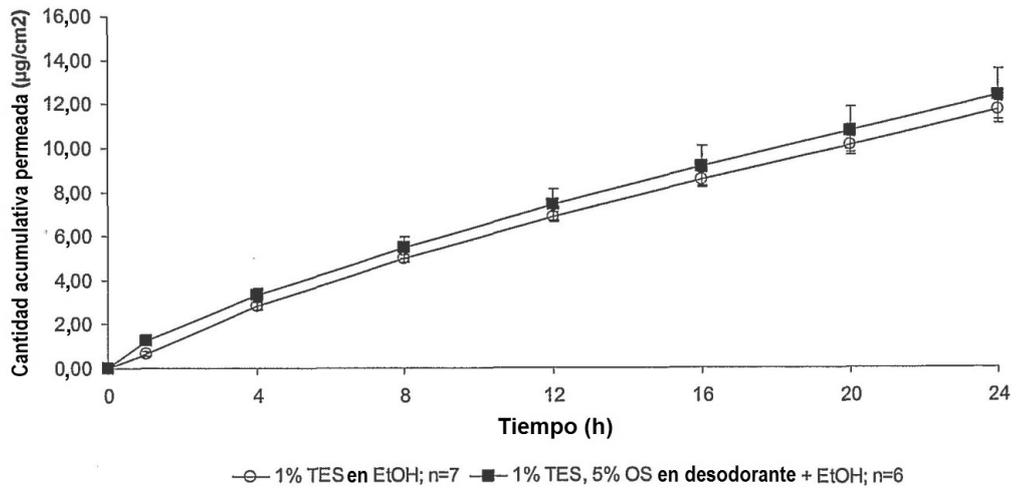


FIGURA 4

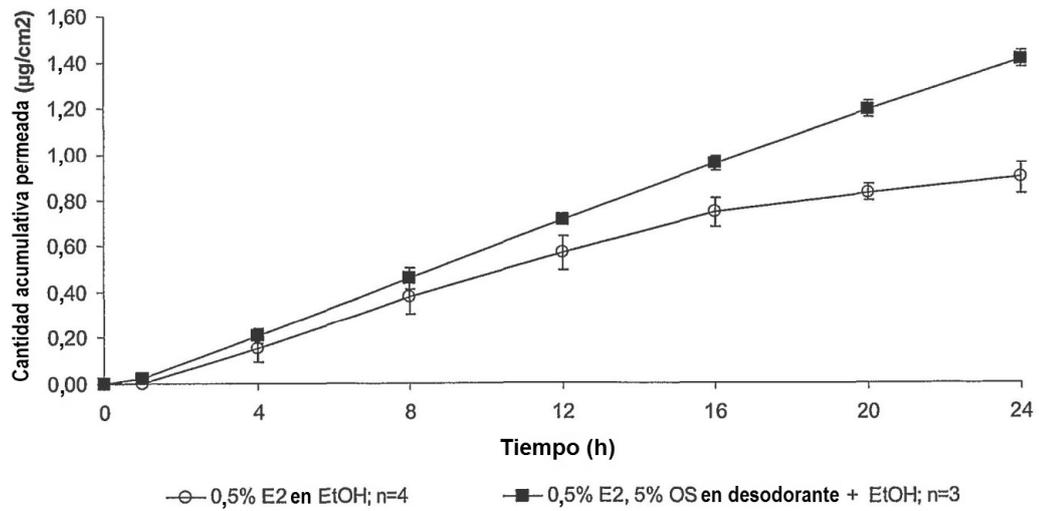


FIGURA 5