

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 224**

51 Int. Cl.:

A45D 34/04	(2006.01)
B65D 83/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61M 35/00	(2006.01)
B65D 47/42	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2012 PCT/EP2012/061784**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13000778**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2012 E 12728562 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2723439**

54 Título: **Sistema aplicador para la aplicación de un líquido viscoso en la piel humana**

30 Prioridad:

27.06.2011 EP 11171533
27.06.2011 US 201161501292 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2019

73 Titular/es:

FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

CARRARA, DARIO;
BURKE, JOHN, EDWARD;
ROBINSON, DAVID, GEORGE y
FERNALL, ROBERT, PETER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 717 224 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema aplicador para la aplicación de un líquido viscoso en la piel humana

5 La invención se refiere a un sistema aplicador para la aplicación de un líquido viscoso, en particular, una formulación farmacéutica transdérmica, en la piel humana que comprende,

un dispensador medidor que comprende a su vez un recipiente que contiene el líquido viscoso y una bomba para medir el líquido y

10 un aplicador conectado de manera separable al dispensador y que comprende una superficie de aplicación para recibir una cantidad medida (dosis) del líquido del dispensador.

Como se explica en el documento WO 2008/083423, los líquidos tópicos tales como protectores solares o líquidos que contienen medicamentos han sido proporcionados previamente en recipientes comprimibles o en recipientes con una bomba operada con los dedos, por lo cual una porción del líquido se deposita sobre la superficie de tratamiento o sobre una mano libre para la aplicación subsecuente en la superficie de tratamiento. En cualquier caso, el líquido se esparce sobre la superficie de tratamiento con la mano libre, lo cual da por resultado que el líquido se aplique a una superficie diferente de la superficie de tratamiento. No siempre es aceptable que la mano libre sea tratada con un líquido que contiene medicamentos, ya que el volumen dispensado del recipiente puede ser una dosis prescrita. Este es particularmente el caso en el que el líquido está destinado a tener un efecto terapéutico a la dosis prescrita.

Frecuentemente, es deseable proporcionar un implemento que retenga temporalmente el líquido para la aplicación en la superficie de tratamiento. Los implementos tienden a someterse a la tensión entre la retención temporal del líquido y tener que liberar el líquido sobre la superficie de tratamiento. Los implementos tales como cepillos y esponjas son efectivos en el esparcimiento del líquido sobre la superficie de tratamiento; sin embargo tienden a retener un volumen de líquido residual después de la aplicación del implemento en la superficie de tratamiento. El volumen retenido puede variar de aplicación a aplicación, y como tal, es difícil aplicar de manera exacta una dosis medida en una superficie de tratamiento usando un implemento tal como un cepillo o una esponja.

En el documento WO 2008/083423, se considera deseable proporcionar un implemento que sea capaz de aplicar un líquido a una superficie de tratamiento mientras que se minimiza la retención de líquido residual y también un implemento que sea fácil de limpiar después del uso. En el documento WO 2008/083423, se proporciona un implemento para aplicar un volumen de líquido en una superficie de tratamiento que incluye un medio de soporte sobre el cual se monta un receptáculo que define un espacio de depósito el cual recibe el volumen de líquido, el receptáculo tiene una base y una pared. La pared es esencialmente transversal a la base y tiene una superficie de trabajo que se usa para esparcir el líquido sobre la superficie de tratamiento. Por lo menos la pared es deformable de manera flexible, de modo que, en el uso, la superficie de trabajo mantiene contacto con la superficie de tratamiento cuando esparce el líquido.

El aplicador de acuerdo con el documento WO 2008/083423 está destinado a aplicar líquidos de baja viscosidad, que normalmente tienen una viscosidad de "menos de 300 mPa.s (300 centipoise) y, con frecuencia, de aproximadamente 150 mPa.s (150 centipoise)".

45 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema aplicador mejorado que permita la transferencia exacta de cantidades medidas de líquidos viscosos, por ejemplo, geles, de la superficie de aplicación a la piel.

Para este fin, en el sistema aplicador de acuerdo con la presente invención, la superficie de aplicación es convexa y continua, y se proporciona un tapón higiénico para cubrir la superficie de aplicación.

En una realización, la superficie de aplicación no comprende aberturas ni regiones porosas para medir el líquido para la superficie de un suministro.

En una realización adicional, la superficie de aplicación es rígida, es decir, no es deformable. Más específicamente, se prefiere que el material que forma la superficie tenga un módulo de Young de por lo menos 1,5 GPa, preferentemente en el intervalo de 2 a 4 GPa.

La superficie de aplicación de acuerdo con la presente invención hace posible una transferencia esencialmente completa del líquido viscoso medido a la piel.

Para aumentar adicionalmente la transferencia del líquido viscoso de la superficie de aplicación a la piel, se prefiere que la superficie de aplicación sea lisa, preferentemente que tenga una textura de etapa 21 (medida de acuerdo con la norma VDI 3400) o más lisa.

65 El aplicador de acuerdo con la presente invención se puede usar en combinación con bombas medidoras convencionales, que están hechas en grandes cantidades y, de esta manera, proporcionan una buena exactitud a

costos relativamente bajos. Como la superficie del aplicador proporciona una transferencia esencialmente completa de un líquido viscoso medido, la exactitud de la bomba medidora se extiende a la aplicación real.

5 En una realización, el dispensador tiene una exactitud de medición de +/- 15 %, preferentemente +/- 10 % de la cantidad establecida y/o está configurado para proporcionar una cantidad medida por suministro en un intervalo de 0,5 a 2,5 ml. En una realización, el dispensador proporciona una cantidad medida por suministro en un intervalo de 1,0 a 2,0 ml. En otra realización, el dispensador proporciona una cantidad medida por suministro de 1,25 ml.

10 En una realización particularmente práctica, el aplicador funciona también como un tapón para el dispensador y/o comprende un manguito para recibir y asegurar el dispensador, por ejemplo, a través de la sujeción o por medio de una conexión de rosca o bayoneta.

15 En una realización adicional, el aplicador tiene una longitud total de por lo menos 6,5 centímetros, preferentemente por lo menos 9 centímetros y es preferentemente no mayor que 15 centímetros y/o por lo menos el 50 % de la longitud del aplicador es adecuada como un asidero. De esta manera, el aplicador es suficientemente largo para envolver y asegurar el dispensador y para permitir un manejo efectivo y cómodo por parte de un usuario. En una realización, el aplicador tiene una longitud total de aproximadamente 12 centímetros.

20 En otra realización, el dispensador contiene un líquido viscoso que tiene una viscosidad de por lo menos 3.000 mPa.s (3.000 centipoise) (a 25 °C), preferentemente en un intervalo de 5.000 a 50.000 mPa.s (5.000 a 50.000 centipoise), más preferentemente en un intervalo de 17.000 a 24.000 mPa.s (17.000 a 24.000 centipoise). De esta manera, el líquido viscoso, por ejemplo, un gel, se adherirá a la superficie de aplicación, reduciendo el riesgo de que el gel medido sobre la superficie caiga, por ejemplo, como resultado de movimientos por parte del usuario.

25 El sistema es especialmente adecuado para aplicar un líquido viscoso que comprende testosterona o un derivado de la misma.

30 Cuando se hace referencia a la testosterona, se debe entender que se hace referencia a la hormona esteroidea andrógena 17-β-hidroxiandrostenona también llamada (8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-17-hidroxi-10,13-dimetil-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-3-ona (Número de Registro de CAS 58-22-0).

35 Los ejemplos de otros andrógenos que se pueden administrar con el sistema aplicador de la invención incluyen, pero no están limitados a, cualquier éster de testosterona (tal como ésteres de enantato, propionato, cipionato, fenilacetato, acetato, isobutirato, buclato, heptanoato, decanoato, undecanoato, caprato e isocaprato de testosterona), 4-dihidrotestosterona y cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de testosterona tal como, por ejemplo, testosterona de metilo, testolactona, oximetolona y fluoximesterona. Estos andrógenos se pueden usar solos o en combinaciones de dos o más de los mismos.

40 El sistema también es adecuado para aplicar formulaciones farmacéuticas, transdérmicas, que comprendan por lo menos un agente activo y un sistema de disolventes que esté presente en una cantidad suficiente para solubilizar por lo menos un principio activo.

45 En una realización, el líquido viscoso es una formulación que comprende un agente activo y un sistema de disolventes como se especifica en la patente de EE.UU. n.º 7.198.801. En una realización específica, el agente activo de la formulación es testosterona o un derivado de la misma.

Los ejemplos de formulaciones de testosterona preferidas para ser administradas con un aplicador de la invención se especifican en la solicitud del PCT n.º PCT/EP2012/050695.

50 En una realización, el líquido viscoso es una formulación que comprende alcohol C2-C4 en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y 50 % en peso, polialcohol en una cantidad de entre aproximadamente el 1 y 30 % en peso, éter monoalquílico de dietilenglicol en una cantidad de entre aproximadamente el 0,2 y 25 % en peso, agente gelificante en una cantidad de entre aproximadamente el 0,05 y 4 % en peso, agente neutralizante en una cantidad de entre aproximadamente el 0,05 y 1 % en peso y agente quelante en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 y 5,0 % en peso.

55 A menos que se especifique expresamente de otra manera, la expresión "que comprende" se usa en el contexto de la presente solicitud para indicar que miembros adicionales pueden estar presentes opcionalmente además de los miembros mencionados explícitamente. Sin embargo, se contempla como una realización específica de la presente invención que la expresión "que comprende" incluya la posibilidad de que ningún miembro adicional esté presente. En otras palabras, con el fin de esta realización, "que comprende" se debe entender como que tiene el significado de "que consiste en".

65 La siguiente descripción detallada desvela variantes específicas y/o preferidas de características individuales de la invención. La presente invención también contempla como realizaciones particularmente preferidas aquellas realizaciones que se generan al combinar dos o más de las variantes específicas y/o preferidas que se describen

para dos o más de las características de la presente invención.

A menos que se especifique expresamente de otra manera, todas las indicaciones de cantidades relativas de la presente solicitud se hacen en una base en peso/peso. Las indicaciones de cantidades relativas de un componente caracterizado por un término genérico tienen como fin referirse a la cantidad total de todas las variantes o miembros específicos que están cubiertos por el término genérico. Si un cierto componente definido por un término genérico se especifica que está presente en una cierta cantidad relativa y si este componente se caracteriza adicionalmente que es una variante o un miembro específico que está cubierto por el término genérico, se pretende que ninguna otra variante o miembro cubierto por el término genérico esté presente adicionalmente, de tal manera que la cantidad relativa total de componentes cubiertos por el término genérico exceda la cantidad relativa especificada, más preferentemente, en este caso, que ninguna otra variante o miembro cubierto por el término genérico esté presente en absoluto.

Se debe entender que el término "alcohol C2-C4" como se usa en el presente documento comprende uno o más alcoholes C2-C4 sustituidos con un grupo hidroxilo (-OH). En una realización, un alcohol comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es uno o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, isopropanol y n-propanol. En otra realización, dicho alcohol es etanol. En una realización adicional, dicho alcohol es etanol presente en una cantidad de aproximadamente del 44,0 % en peso.

Se debe entender que el término "polialcohol" como se usa en el presente documento comprende uno o más de un alcohol C2-C6 o alqueno C2-C6, sustituido con dos o más grupos hidroxilo.

En algunas realizaciones, un polialcohol comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es uno o más seleccionado del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol y hexilenglicol. En una realización, el polialcohol es propilenglicol. En otra realización, el polialcohol es propilenglicol presente en una cantidad de aproximadamente 20,0 % en peso.

Se debe entender que el término "éter monoalquílico de dietilenglicol" como se usa en el presente documento comprende uno o más dietilenglicoles sustituidos con un éter alquílico C1-C6.

En una realización, el éter monoalquílico de dietilenglicol comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es uno o ambos de éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) y éter monometílico de dietilenglicol. En otra realización, el éter monoalquílico de dietilenglicol es éter monoetílico de dietilenglicol. En otra realización más, el éter monoalquílico de dietilenglicol es éter monoetílico de dietilenglicol en una cantidad del aproximadamente 5,0 % en peso.

Se debe entender que la expresión "agente gelificante" como se usa en el presente documento comprende cualquier agente capaz de alterar la viscosidad de una formulación. Un agente gelificante usado en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención puede ser uno o más seleccionados del grupo que incluye: carbómero, carboxietileno o ácido poliacrílico tal como carbómero o carbopol 980NF (CARBOPOL 980 NF) o 940 NF, 981 o 941 NF, 1382 o 1342 NF, 5984 o 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF y Noveon AA-1 USP, derivados de celulosa tales como etilcelulosa (EC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) (diferentes grados de Klucel), hidroxietilcelulosa (HEC) (grados de Natrosol), HPMCP 55 y grados de Methocel, gomas naturales tales como goma arábiga, xantano, guar y alginatos, derivados de polivinilpirrolidona tales como grados de Kollidon, copolímeros de polioxitileno-polioxiopropileno tales como Lutrol F grados 68 y 127, quitosán, alcoholes polivinílicos, pectinas y grados de Veegum. Una amina terciaria, tal como trietanolamina o trolamina, también se puede incluir en la formulación para espesar y neutralizar el sistema.

En una realización, el agente gelificante comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es un carbómero. Un carbómero se refiere a una clase de homopolímeros de ácido acrílico con un peso molecular alto, que son reticulados con cualquiera de varios éteres alílicos de polialcohol. Los ejemplos no limitantes de carbómeros son el carbómero 940, carbómero 973, carbómero 980NF, carbómero C980NF (en los que el dígito indica el peso molecular medio de las cadenas de polímeros). En una realización particular, el agente gelificante comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es el carbómero C980NF. En otra realización más, el agente gelificante es el carbómero C980NF en una cantidad del 1,20 % en peso.

Se debe entender que la expresión "agente neutralizante" como se usa en el presente documento comprende uno o más agentes capaces de neutralizar un componente ácido o básico de una formulación que es administrada por un aplicador de la invención con el fin de lograr una formulación estable y homogénea. Los ejemplos no limitantes de un agente neutralizante incluyen: dietilamina, diisopropilamina, una amina terciaria tal como trietanolamina o trometamina, tetrahidroxipropilendiamina y álcalis tales como una solución de KOH o NaOH.

En una realización, un agente neutralizante comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es trietanolamina (también denominada indistintamente trolamina). En otra realización, el agente neutralizante es trietanolamina en una cantidad del aproximadamente 0,35 % en peso.

Se debe entender que la expresión “agente quelante” como se usa en el presente documento comprende uno o más agentes que forman complejos y segregan trazas residuales de cationes multivalentes libres que son susceptibles a causar la degradación física de una matriz de gel (causando de ese modo la pérdida de viscosidad y descomposición de la formulación).

5 En una realización, un agente quelante comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es edetato disódico. En una realización adicional, el agente quelante es edetato disódico en una cantidad del aproximadamente 0,06 % en peso.

10 Como se usa en el presente documento, el término “disolvente” puede comprender cualquier tipo de disolvente que sea adecuado para el uso en formulaciones transdérmicas y puede ser el mismo o diferente de cualquier otro componente de una formulación que es administrada por un aplicador de la invención, como se detalla anteriormente en el presente documento. En una realización, un disolvente comprendido en una formulación que es administrada por un aplicador de la invención es el agua.

15 En una realización, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención comprende el 2 % en peso de testosterona, alcohol C2-C4, polialcohol y éter monoalquílico de dietilenglicol, estando la formulación esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

20 La omisión de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga proporciona formulaciones que no tienen un olor desagradable, irritación y/o textura grasa que es causada por formulaciones que incluyen uno o más de estos compuestos, dando lugar a una mayor aceptación del paciente.

25 Se debe entender que los “alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga” como se usa en el presente documento comprenden alcoholes grasos y ácidos grasos que tienen un cuerpo de carbono ramificado o lineal que tiene 8 o más átomos de carbono, y ésteres de los mismos, es decir, ésteres grasos que tienen una fracción de ácido ramificada o lineal que tiene 8 o más átomos de carbono o que tiene una fracción de alcohol ramificada o lineal que tiene 8 o más átomos de carbono.

30 Se debe entender que “esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga” como se usa en el presente documento significa que comprende alcoholes grasos, ácidos grasos y/o ésteres grasos en una cantidad total inferior al aproximadamente 0,1 % en peso.

35 En una realización, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención comprende 2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol y 5,0 % en peso de éter monoalílico de dietilenglicol, estando la formulación esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

40 En una realización adicional, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención comprende 2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoalílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua (c.s.) estando la formulación esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

45 En una realización adicional, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención consiste en 2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoalílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua (c.s.).

50 En una realización adicional más, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención comprende 1 % en peso de testosterona, alcohol C2-C4, polialcohol y éter monoalquílico de dietilenglicol, estando la formulación esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

55 En otra realización, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención comprende 1 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol y 5,0 % en peso de éter monoalílico de dietilenglicol, estando la formulación esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

60 En una realización adicional, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención comprende 1 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoalílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua (c.s.), estando la formulación esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

65

En una realización adicional, una formulación que es administrada por un aplicador de la invención consiste en 1 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua (c.s.).

5 En algunas realizaciones, una formulación que es administrada por un sistema aplicador de la invención comprende además por lo menos uno de un agente de tamponamiento, agente hidratante, humectante, tensioactivo, antioxidante, emoliente o tampón.

10 En una realización específica, la invención proporciona un sistema aplicador para administrar por vía transdérmica testosterona o un derivado de la misma a un paciente que la necesita, por ejemplo, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con una producción endógena reducida de testosterona.

15 Se debe entender que "enfermedades y trastornos asociados con una producción endógena reducida de testosterona" comprende cualquier enfermedad o trastorno que está relacionado directa o indirectamente con una afección de un sujeto mamífero en la que la producción endógena de testosterona bien es reducida o esencialmente no existe o se terminó. Las enfermedades y los trastornos asociados con una producción endógena reducida de testosterona se refieren a trastornos hormonales tales como, pero no limitadas a, por ejemplo, hipogonadismo, trastorno sexual femenino, trastorno sexual hipoactivo e insuficiencia suprarrenal.

20 Un líquido viscoso, en particular, una formulación farmacéutica transdérmica, se puede aplicar por vía tópica por medio de un sistema aplicador de la invención en cualquier parte del cuerpo, tal como, pero no limitado a, el pecho, muslo, entrepierna, abdomen, hombro, brazo superior, torso superior, espalda, cuello, pies, manos, axilas o escroto. En una realización, una formulación en forma de un gel se aplica en una superficie de piel de aproximadamente 100 cm² hasta aproximadamente 1.500 cm².

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit que comprende por lo menos un sistema aplicador de la invención que comprende una formulación que comprende testosterona como se ha detallado anteriormente e instrucciones para el uso del mismo. En una realización, las instrucciones incluyen por lo menos las etapas que consisten en que el aplicador sea retirado del dispensador, una dosis de gel sea medida sobre la superficie de aplicación y la dosis sea aplicada sobre la piel.

30 En una realización, un kit de la invención comprende un sistema aplicador que está adaptado para suministrar una cantidad medida predeterminada de la formulación de testosterona. En una realización específica, la cantidad predeterminada es de 1,25 ml por suministro.

35 En otra realización específica más, el sistema aplicador de la invención suministra 1,25 ml por suministro de una formulación que consiste en el 2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua (c.s.).

Para proporcionar una mayor comprensión en los antecedentes de la presente invención, la atención se atrae a las siguientes publicaciones de patente.

45 El documento US 2005/0054991 se refiere a un dispositivo dosificador para administrar por vía tópica una formulación farmacéutica directamente en la piel de un mamífero. El dispositivo comprende un alojamiento capaz de almacenar por lo menos una dosis unitaria de una formulación farmacéutica; un aplicador adaptado para administrar por vía tópica una dosis unitaria de la formulación farmacéutica directamente sobre la piel; y un accionador capaz de medir una dosis unitaria individual de la formulación farmacéutica de una primera posición en la que la dosis unitaria se almacena en el alojamiento a una segunda posición en la cual la dosis unitaria individual se encuentra en el exterior del dispositivo sobre el aplicador de modo que la dosis unitaria individual puede ser administrada por vía tópica.

50 El documento US 2007/0000946 se refiere a un dispensador para la dosificación medida de medicinas basadas en crema que comprende un tambor, una base que tiene una varilla roscada que se extiende desde el mismo, un elevador que tiene por lo menos un sello flexible que se acopla con el tambor y un tapón aplicador que tiene aberturas en la misma para esparcir la crema suministrada sobre la piel de un usuario.

55 El documento EP 1 514 492 se refiere a un dispositivo para almacenar y suministrar un producto cosmético, que comprende una unidad recargable con un producto suministrado desde un recipiente. La unidad recargable tiene una unidad de aplicación, por ejemplo, una esponja.

60 El documento US 2007/0166361 se refiere a formulaciones para la administración transdérmica o transmucosa de un agente activo tal como estradiol.

65

El documento WO 2009/064762 desvela un dispensador que incluye un cuerpo que define una cámara de suministro en el mismo para retener un suministro de una composición. El dispensador incluye además una porción de aplicación que tiene un lado frontal con una superficie de aplicación cóncava que está dispuesta en el exterior y que es suficientemente grande para recibir la piel de un paciente para la aplicación de la composición en la misma y un conducto en comunicación fluida con la cámara de suministro con la superficie de aplicación para suministrar la composición en la superficie de aplicación de la cámara de suministro.

El documento WO 2006/005135 desvela un recipiente que incluye un receptáculo (número 6 en las Figuras del documento WO 2006/005135) para contener una sustancia, un fármaco o un líquido, y que tiene una abertura (7) para el receptáculo (6) a través de la que se puede suministrar la sustancia y que tiene una superficie de esparcimiento circular y abovedada (15) que es adyacente a la abertura para el esparcimiento y el suministro exacto de una capa delgada de líquido sobre una superficie de piel. En la realización mostrada en la Figura 15, la superficie de esparcimiento (15) tiene una forma ligeramente convexa con bordes redondeados y forma circular. El receptáculo (6) contiene preferentemente entre 50 μ l y 500 μ l de líquido que tiene una viscosidad de aproximadamente 2,5 mPa.s (2,5 centipoise) a una temperatura ambiente de 20 °C.

El documento WO 2007/140542 desvela un aplicador (número 2 en las Figuras del documento WO 2007/140542) para suministrar una loción desde un dispositivo de suministro (1). El aplicador incluye un receptáculo (13) para recibir un volumen medido de loción suministrado desde el dispositivo de suministro (1). El receptáculo (13) incluye un espacio de depósito colapsable (15). El colapso del espacio de depósito (15) hace que la loción se desplace a través de un pasaje formado por aberturas (18) en un miembro exterior (14). Una superficie exterior (21) del miembro exterior (14) proporciona una superficie de esparcimiento, preferentemente esencialmente convexa, para esparcir la loción sobre la superficie de tratamiento (20) de un usuario.

El documento US 2010/217176 se refiere a un dispensador de una composición dérmica fluida que incluye un cuerpo para retener un suministro de la composición, una parte de aplicación que tiene una superficie de aplicación y un conducto que conecta la cámara de suministro con la superficie de aplicación para facilitar la administración reproducible de una dosis predeterminada de la composición en la superficie de aplicación. La superficie de aplicación incluye una superficie de aplicación cóncava y un lado frontal que tiene un borde superior que encierra la superficie de aplicación y que forma una depresión que tiene un volumen que es superior o igual al volumen de la dosis predeterminada.

El documento US 6.648.538 se refiere a un dispositivo para dispensar un producto, dispositivo que comprende un primer reservorio que contiene el producto que se va a dispensar y un segundo reservorio en comunicación fluida con el primer reservorio a través de al menos un pasaje que tiene una sección transversal que es inferior a la sección transversal del primer reservorio. El dispositivo comprende además un elemento de aplicación configurado para alojarse en el segundo reservorio. Un mecanismo de accionamiento es una parte del dispositivo distinta del elemento de cierre, y está configurado para moverse con respecto al primer reservorio.

Dentro del marco de la presente invención, la expresión "líquido viscoso" incluye, pero no está limitado a, geles, emulsiones, cremas, lociones y pastas.

La invención ahora se explicará con mayor detalle con referencia a los dibujos, los cuales muestran esquemáticamente una realización preferida de acuerdo con la presente invención.

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un aplicador y un dispensador de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 es una vista detallada del aplicador mostrado en la Figura 1.

Las Figuras 3A a 3D ilustran las etapas de un método para aplicar un líquido viscoso en la piel de un ser humano.

Las Figuras 1 y 2 muestran un sistema aplicador 1 para la aplicación de una formulación farmacéutica transdérmica en la piel de un ser humano, de acuerdo con la presente invención. El sistema comprende un dispensador medidor 2 y un aplicador 3 sujetado sobre el dispensador.

El dispensador 2 es un comúnmente llamado dispensador medidor sin aire que comprende un alojamiento cilíndrico 4 y una bomba medidora 5. El alojamiento contiene una bolsita (no mostrada), por ejemplo hecha de una hoja delgada de aluminio o múltiples capas de polietileno, para asegurar la protección del líquido en el interior contra el oxígeno y los rayos ultravioleta. La bomba medidora es accionada por medio de la impulsión y suministra una dosis constante y precisa de, por ejemplo, 1,25 ml +/- 5 % con cada accionamiento. Las bombas medidoras, sin aire, adecuadas están disponibles en el mercado, por ejemplo, de Lablabo.

El aplicador comprende una superficie de aplicación continua, convexa 6 para recibir una cantidad medida del líquido viscoso del dispensador 2. En este ejemplo, la superficie es parte de un inserto 7 que se ajusta por sujeción y/o se suelda en el extremo distal de un manguito 8. El inserto se hace de un plástico, por ejemplo, acrilonitrilobutadieno-estireno (ABS), que tiene un módulo de Young de, por ejemplo, 3 GPa. La superficie de aplicación es lisa,

con una textura de etapa 21 (medida de acuerdo con el estándar VDI 3400) o más lisa.

La superficie 6 está provista de un símbolo 9 para indicar la ubicación óptima para medir el líquido viscoso sobre la misma. En este ejemplo, el símbolo comprende una gota y un círculo que rodea la gota para indicar el límite de la ubicación óptima.

Como se muestra en la Figura 1, el aplicador funciona también como un tapón para el dispensador. Para este fin, el manguito 8, con su extremo próximo, se ajusta por sujeción alrededor del dispensador 2.

En este ejemplo, el aplicador tiene una longitud de 118 milímetros y aproximadamente 90 % de la longitud del manguito está provista de un asidero elastomérico 10. El asidero termina a alguna distancia de la superficie de aplicación para proporcionar una barrera entre los dos.

Para impedir el frotamiento de cualquier residuo sobre otras superficies, por ejemplo, toallas o personas, tales como miembros de la familia del usuario del sistema aplicador, se proporciona un tapón higiénico 11, hecho, por ejemplo, de policarbonato, para cubrir la superficie de aplicación después del uso.

Las Figuras 3A a 3D ilustran las etapas típicas de un método para aplicar un gel en la piel humana con el presente aplicador. Se retira el tapón higiénico de la superficie de aplicación (Figura 3A) y se retira el aplicador del dispensador (Figura 3B), sin un orden específico. Se mide una dosis individual de gel sobre la superficie de aplicación (Figura 3C) y la dosis se aplica sobre la piel, esparciendo preferentemente el gel sobre una superficie más amplia (Figura 3D) para facilitar la absorción. Si se indica una cantidad doble o triple, se pueden repetir correspondientemente estas dos últimas etapas.

El sistema aplicador de acuerdo con la presente invención permite el uso de bombas medidoras convencionales, fabricadas en grandes cantidades y, de esta manera, proporcionan una buena exactitud a costos relativamente bajos, y hace posible una transferencia esencialmente completa de la cantidad de líquido viscoso medido sobre la superficie de aplicación de esa superficie en la piel.

Experimentos

Se llevó a cabo un estudio de escalamiento secuencial de dosis, sin enmascaramiento, en fase 2 en 18 varones hipogonádicos adultos, es decir, varones que tenían una concentración de testosterona en suero por la mañana de línea de referencia <300 ng/dl, para evaluar la farmacocinética de tres volúmenes (1,25, 2,50 y 3,75 ml) de una formulación de gel de testosterona. La formulación de gel consistió en 2 % en peso de testosterona, 44 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5 % en peso de éter monoétilico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua (en lo sucesivo "el gel"). Se administró en el hombro/brazo superior, ya sea con el aplicador mostrado en las Figuras y como se ha descrito anteriormente o por medio de la aplicación manual.

Los objetivos del estudio en varones hipogonádicos adultos eran:

1. investigar la farmacocinética en estado estacionario de la testosterona total (y dihidrotestosterona (DHT)) después de 7 días de tratamiento con cada uno de los tres volúmenes (1,25, 2,50 y 3,75 ml) del gel aplicado con el aplicador de la invención en el hombro/brazo superior;
2. investigar la farmacocinética en estado estacionario de la testosterona total (y DHT) después de 7 días de tratamiento con un volumen (2,50 ml) del gel aplicado manualmente en el hombro/brazo superior.

El gel, cuando se administró mediante un aplicador de la invención, se suministró en alícuotas de 1,25 ml (23 mg/accionamiento de la bomba). Un total de 1,25 ml (23 mg, 1 accionamiento de la bomba), 2,50 ml (46 mg, 2 accionamientos de la bomba) o 3,75 ml (70 mg, 3 accionamientos de la bomba) se administraron por aplicación.

Se aplicaron en los sujetos 2,50 ml del gel manualmente durante 7 días, seguido por un período de lavado de 7 días. Después del lavado, se aplicaron a los sujetos tres volúmenes del gel (1,25, 2,50 y 3,75 ml) en una forma de escalamiento secuencial con un aplicador de la invención, sin período de lavado entre fases de tratamiento (cada siete días). Los niveles de testosterona total y DHT en sangre se determinaron antes de la aplicación y en 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la aplicación en las Visitas 4 (2,50 ml, manual), 7 (1,25 ml, aplicador), 9 (2,50 ml, aplicador) y 11 (3,75 ml, aplicador) para la determinación del AUC_τ (Área Bajo la Curva), C_{máx} (concentración máxima), C_{media} (concentración promedio) y Tasa Estimada de Pacientes que Responden (porcentaje de pacientes que tenían una concentración de testosterona total en el intervalo terapéutico, de 300 a 1.050 ng/dl). También se preguntó al paciente para establecer su preferencia por un método particular de aplicación.

La duración del período de tratamiento para cada sujeto desde la visita de selección hasta la última visita fue de aproximadamente 70 días.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Dosis de tratamiento	AUC _τ [ng.h/dl] (Media ± DT)	Cmedia [ng/dl] (Media ± DT)	Cmáx [ng/dl] (Media e intervalo)
1,25 ml	5.785 ± 1.236	241 ± 52	398 225 - 690
2,50 ml	7.714 ± 2.664	321 ± 111	641 233 - 1410
3,75 ml	10.353 ± 3.820	431 ± 159	1.025 215 - 3150

Tratamiento	AUC _τ [ng.h/dl] (Media ± DT)	Cmedia [ng/dl] (Media ± DT)	Cmáx [ng/dl] (Media e intervalo)	Tasa Estimada de Pacientes que Responde
2,50 ml con aplicador	7.714 ± 2.664	321 ± 111	641 233 - 1.410	55,6
2,50 ml con la mano	7.829 ± 2.759	326 ± 115	520 231 - 2.020	50,0

5 La Tabla 1 muestra un aumento esencialmente proporcional de AUC_τ, Cmáx y Cmedia con una dosis aumentada, confirmando que el aplicador proporciona una transferencia exacta de las cantidades medidas del gel desde la superficie de aplicación en la piel. Esta proporcionalidad se puede emplear para establecer de manera relativamente rápida la dosificación correcta para un paciente particular.

10 La Tabla 2 muestra una variabilidad reducida de AUC_τ, Cmáx y Cmedia, cuando el gel se administra con el aplicador en lugar de con la mano. Esto también confirma una transferencia más exacta. Además, la Tabla 2 muestra una tasa de pacientes que responden más alta, lo que indica una mayor eficacia del gel cuando se administra con el aplicador de acuerdo con la presente invención.

15 Además, 15 de los 18 sujetos prefirieron el uso del aplicador frente a la aplicación manual, es decir, el aplicador proporciona un incentivo para la administración correcta y eficaz del gel.

La invención no está restringida a las realizaciones descritas anteriormente, que se pueden variar de una serie de maneras dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Sistema aplicador (1) para la aplicación de un líquido viscoso, en particular, una formulación farmacéutica transdérmica, en la piel humana que comprende:
- 5 un dispensador medidor (2) que, a su vez, comprende un recipiente que contiene el líquido viscoso y una bomba (5) para medir el líquido y un aplicador (3) conectado de manera separable al dispensador (2) y que comprende una superficie de aplicación (6) para recibir una cantidad medida del líquido del dispensador (2),
- 10 **caracterizado por que** la superficie de aplicación (6) es convexa y continua, y por que se proporciona un tapón higiénico (11) para cubrir la superficie de aplicación (6).
2. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la superficie de aplicación (6) es rígida.
- 15 3. Sistema aplicador (6) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material que forma la superficie de aplicación (6) tiene un módulo de Young de por lo menos 1,5 GPa.
4. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la superficie de aplicación (1) tiene una textura de etapa 21 o más lisa.
- 20 5. Sistema aplicador (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispensador (2) tiene una exactitud de medición de +/- 15 % y/o está configurado para proporcionar una cantidad medida por suministro en el intervalo de 0,5 a 2,5 ml.
- 25 6. Sistema aplicador (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aplicador (3) funciona también como un tapón para el dispensador (2).
7. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el aplicador (3) comprende un manguito (8) para recibir y asegurar el dispensador (2).
- 30 8. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el aplicador (3) tiene una longitud total de por lo menos 6,5 centímetros y/o por lo menos el 50 % de la longitud del aplicador (3) es adecuada como un asidero (10).
- 35 9. Sistema aplicador (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie de aplicación (6) comprende un símbolo (9) para marcar la ubicación óptima para medir el líquido viscoso.
10. Sistema aplicador (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el líquido viscoso tiene una viscosidad de por lo menos 3.000 mPa.s (3.000 centipoise) (a 25 °C).
- 40 11. Sistema aplicador (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el líquido viscoso contiene testosterona o un derivado de la misma.
- 45 12. Sistema aplicador (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la formulación farmacéutica comprende por lo menos un agente activo y un sistema de disolventes presente en una cantidad suficiente para solubilizar por lo menos un agente activo.
- 50 13. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el por lo menos un agente activo es testosterona o un derivado de la misma.
14. Sistema aplicador (1) de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en el que la formulación comprende alcohol en una cantidad de entre aproximadamente 5-50 % en peso, un polialcohol en una cantidad entre aproximadamente 1-30 % en peso, un potenciador de la permeación en una cantidad de entre aproximadamente 0,2-25 % en peso, un agente gelificante en una cantidad de entre aproximadamente 0,05-4 % en peso, un agente neutralizante en una cantidad de entre aproximadamente 0,05-1 % en peso y un agente quelante en una cantidad de entre aproximadamente 0,001-5,0 % en peso.
- 55 15. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la formulación comprende 1 % en peso-2 % en peso de testosterona, alcohol C2-C4, polialcohol y éter monoalquílico de dietilenglicol, en el que dicha formulación está esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.
- 60 16. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la formulación comprende 1 % en peso-2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol y 5,0 % en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, en el que dicha formulación está esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena
- 65

larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

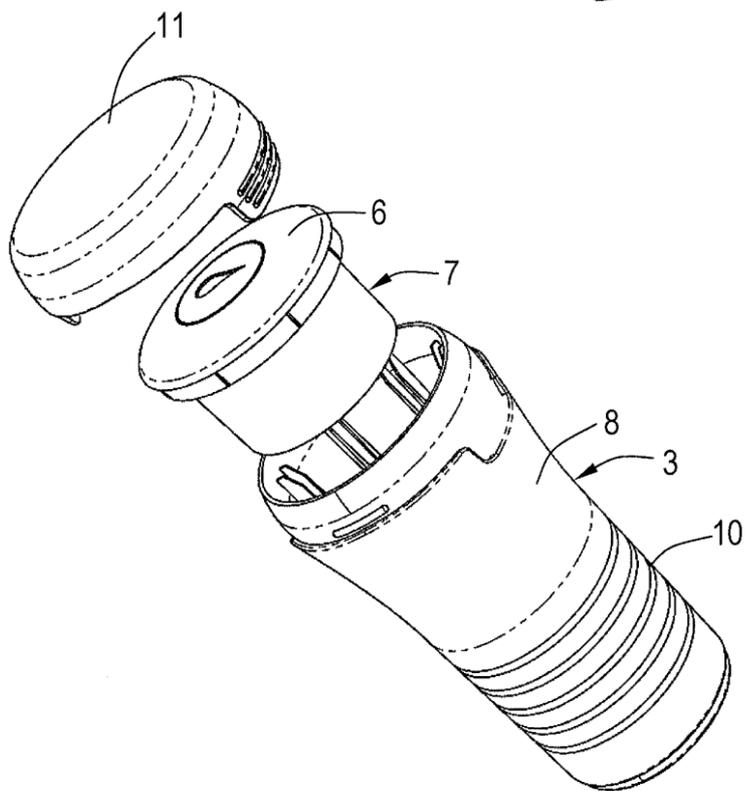
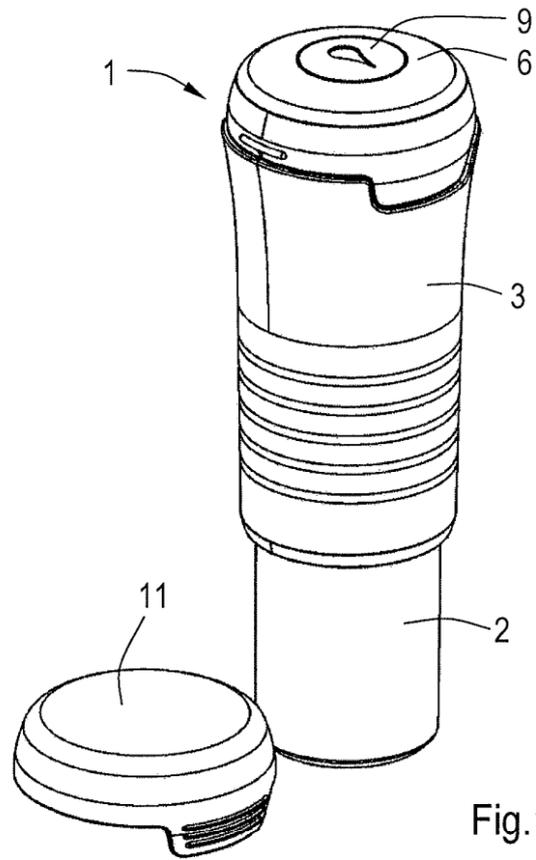
5 17. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la formulación comprende 1 % en peso-2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua, en el que la formulación está esencialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

10 18. Sistema aplicador (1) de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la formulación consiste en 1 % en peso-2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua.

15 19. Sistema aplicador (1) de acuerdo con las reivindicaciones 15-18, en el que la formulación comprende 2 % en peso de testosterona.

20. Un kit que comprende un sistema aplicador (1) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores e instrucciones para el uso del mismo.

20 21. Un kit de acuerdo con la reivindicación 20 adaptado para suministrar 1,25 ml por suministro de una formulación que consiste en 2 % en peso de testosterona, 44,0 % en peso de etanol, 20,0 % en peso de propilenglicol, 5,0 % en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20 % en peso de carbómero, 0,35 % en peso de trietanolamina, 0,06 % en peso de edetato disódico y agua.



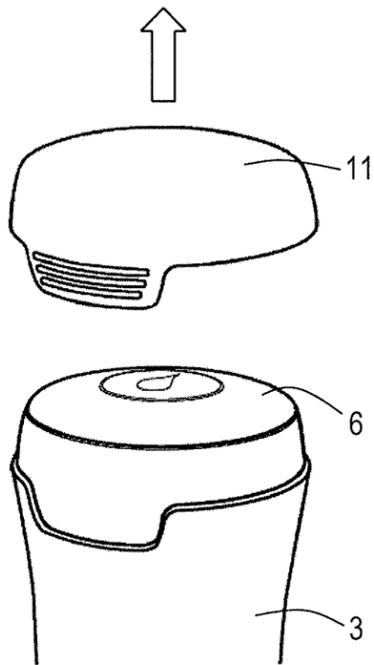


Fig.3A

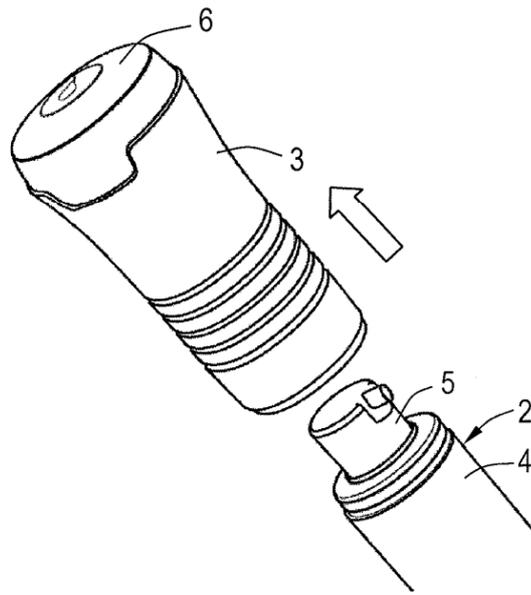


Fig.3B

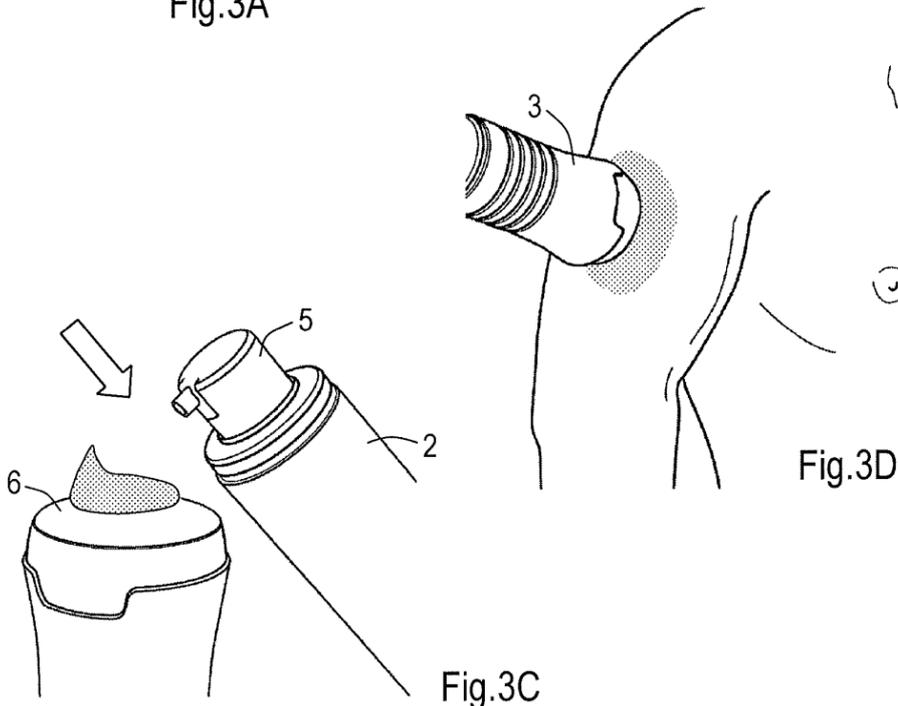


Fig.3C

Fig.3D