



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 866**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)	A61K 31/57 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)	A61P 3/06 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04732726 .7**

86 Fecha de presentación : **13.05.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1623711**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Parque externo que contiene estrógeno y/o progestógeno.**

30 Prioridad: **14.05.2003 JP 2003-136218**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **TEIKOKU SEIYAKU Co., Ltd.**
567, Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP
FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.

72 Inventor/es: **Matsushita, Kunihiko;**
Hattori, Kenichi y
Yamaji, Masahiro

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Parche externo que contiene estrógeno y/o progestógeno.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche externo que contiene estrógeno y/o progestógeno que son útiles para prevención o tratamiento de enfermedades tales como el síndrome menopáusico (v.g., dolores de cabeza, bochornos, sudoración, etc) que se presenta a menudo en las mujeres climatéricas o post-menopáusicas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, arterioesclerosis, hiperlipemia, y otras enfermedades.

De modo más específico, la presente invención se refiere a un parche transdérmico que utiliza una base adhesiva que comprende como componentes efectivos un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), una resina adhesiva, un suavizante, y polivinilpirrolidona (PVP) y en el cual la capa adhesiva contiene como ingredientes activos las hormonas estrógeno y/o progestógeno.

Técnica anterior

Las mujeres post-menopáusicas experimentan una pérdida rápida de la función ovárica. La pérdida asociada de estrógeno produce a menudo sensación de calor, bochornos, sudoración, y otros síntomas vasomotores, que son las molestias principales del síndrome menopáusico. Se considera también que la secreción reducida de la hormona causa trastornos cardiovasculares y osteoporosis. Con objeto de evitar o tratar estos síntomas, se administran preparaciones orales e inyecciones de estrógeno a las mujeres que padecen el síndrome menopáusico. Sin embargo, la administración oral da como resultado que gran parte del fármaco se metabolice en el tracto digestivo y el hígado, y por tanto requiere una dosis elevada para alcanzar el efecto deseado. La administración por inyección no sólo va acompañada del dolor causado por la aguja, sino que causa también que el nivel de estrógenos en sangre aumente rápidamente. Además, la eficacia del fármaco disminuye en un periodo de tiempo breve. Cuando se administra por estas rutas de administración, el estrógeno puede causar trombosis, endometriosis, cáncer de útero, y otros efectos secundarios. Por estas razones, es necesario encontrar una vía para mantener el nivel de fármaco en el cuerpo en el mínimo requerido durante un periodo de tiempo prolongado.

Una vía para proporcionar una liberación de fármaco sostenida consiste en una preparación de absorción transdérmica. Dado que la administración por esta ruta es diferente de la administración por la vía del tracto digestivo o del hígado y que las preparaciones de absorción transdérmica son fáciles de manipular, esta ruta de administración ha captado mucha atención y se han realizado varios intentos hasta la fecha para proporcionar preparaciones de absorción transdérmica ideales.

Un ejemplo es una preparación de tipo depósito en la cual el estradiol se disuelve en un gel constituido por hidroxipropilcelulosa y etanol. Esta preparación de tipo depósito controla la liberación de estradiol por el uso de una película etileno-acetato de vinilo (Publicación de Patente Japonesa Expuesta al Público No. Sho 57-154122). Sin embargo, dado que estas preparaciones contienen un ingrediente volátil, existe el riesgo de que se altere la capacidad de liberación del fármaco. Además, el etanol contenido es irritante para la piel, causando frecuentemente enrojecimiento en los puntos en los que se aplica la preparación a la piel.

Otro ejemplo propuesto es una preparación de absorción transdérmica que contiene estrógeno complejo (Publicación de Patente Japonés Expuesta al Público No. Sho 60-152413). Esta preparación contiene también mentol como intensificador de la absorción transdérmica. El problema de esta preparación es que el mentol volátil se evapora durante el almacenamiento o la utilización, con lo cual la velocidad de liberación del fármaco cambia a lo largo del tiempo.

Otra preparación de absorción transdérmica utiliza un adhesivo acrílico en la capa adhesiva (Publicaciones de Patente Japonesa Expuestas al Público Núms. Hei 4-342532 y Hei 8-27003). La preparación contiene como componentes activos noretisterona, estradiol, y ésteres de los mismos. El adhesivo acrílico utilizado en esta preparación tiene una capacidad baja de liberación de fármaco y es irritante para la piel. El adhesivo acrílico es por tanto inadecuado para preparaciones de absorción transdérmica con el propósito de aplicación continuada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Se ha propuesto otro parche de absorción transdérmica que contiene estrógenos que utiliza copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), en el cual se utiliza un éster de ácido graso para servir como componente para disolver el estrógeno (Publicaciones de Patente Japonesa Expuestas al Público No. Hei 5-148145). El éster de ácido graso utilizado en esta preparación no sólo reduce la cohesión del adhesivo, dando como resultado que el adhesivo se mantenga en el punto en que se aplica, sino que es además irritante para la piel.

Considerando ejemplos adicionales, el documento US 6.007.835 describe una formulación para un sistema matriz transdérmico para suministro percutáneo de hormonas que contiene una matriz de un copolímero estireno-isopreno-estireno (SIS) y un copolímero acetato de vinilo/N-vinilpirrolidona. En el documento EP 1197212, se describe una preparación adhesiva para absorción percutánea que utiliza una preparación adhesiva que comprende una base que comprende un copolímero de bloques SIS y noretisterona contenida en la base. El documento EP 0674901 describe un sistema transdérmico autoadhesivo para la administración de una hormona por ruta percutánea, que comprende un copolímero SIS tribloque, una resina adherente, un agente plastificante y una hormona en una matriz auto-adhesiva.

El tejido de la piel de un cuerpo vivo sirve como función de defensa para prevenir la entrada de sustancias extrañas en el cuerpo vivo. Así, el suministro de dosis eficaces de un fármaco a través de la piel se considera generalmente difícil. Para resolver este problema, se añaden intensificadores de absorción a las preparaciones transdérmicas. Sin embargo, la adición de estos intensificadores aumenta en muchos casos la irritación de la piel.

La preparación externa utilizada en terapias de reemplazamiento hormonal debe dejarse sobre la piel durante un periodo de tiempo prolongado a fin de mantener el nivel eficaz de un fármaco en sangre. A fin de permitir que la preparación externa se aplique durante un periodo de tiempo largo, es necesario mejorar la fuerza de adhesión de un material base de la preparación externa. Además, es particularmente necesario mejorar el efecto de anclaje de un adhesivo en las irregularidades de la superficie de la piel a fin de aumentar el poder de retención. Para mejorar el efecto de anclaje del adhesivo sobre las irregularidades de la superficie de la piel, debe incrementarse la actividad del polímero que sirve como el material base adhesivo. Esto, sin embargo, reduce la fuerza de cohesión del adhesivo, lo que conduce a apariciones de fracturas cohesivas y da como resultado que el adhesivo se mantenga en la piel después de la exfoliación de la preparación externa. Así pues, la aplicación a largo plazo de la preparación externa requiere un control sobre el efecto de anclaje del adhesivo y su fuerza de cohesión.

Muchos artículos sugieren actualmente que la flexibilidad de un respaldo utilizado en los parches externos es un factor fundamental en la consecución de una absorción transdérmica elevada del fármaco. Si bien un respaldo flexible de este tipo que tiene propiedades físicas adecuadas para dicho propósito puede fabricarse de materiales diferentes tales como películas de polímero de baja densidad, telas no tejidas, y telas tejidas, cada uno de ellos requiere un volumen libre sustancial para asegurar la flexibilidad del respaldo. Sin embargo, un respaldo que tenga un volumen libre grande tiende a adsorber mucho fármaco y, como resultado, la tasa de liberación de fármaco disminuye al cabo de un periodo de almacenamiento a largo plazo, dando como resultado un comportamiento insatisfactorio del parche externo.

Teniendo en cuenta los problemas anteriores, es un objeto de la presente invención proporcionar un parche externo que puede asegurar la absorción transdérmica de estrógeno y/o progestógeno y tiene poco carácter irritante de la piel.

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han realizado investigaciones extensas para resolver los problemas arriba descritos y han descubierto que un parche externo con una capa adhesiva que tiene una composición particular ofrece una solución para todos los problemas arriba descritos. Específicamente, la capa adhesiva contiene como componentes esenciales un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), una resina adhesiva, un suavizante, una polivinilpirrolidona (PVP), y estrógeno y/o progestógeno.

La presente invención proporciona por tanto un parche externo que comprende un respaldo y una capa adhesiva estratificada sobre el respaldo, conteniendo la capa adhesiva como componentes esenciales un 5 a 50% en peso de copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), un 20 a 70% en peso de resina adhesiva, un 10 a 60% en peso de suavizante y un 1 a 20% de polivinilpirrolidona (PVP), junto con estrógeno y/o progestógeno como ingredientes activos.

Como se ha descrito arriba, una característica de la presente invención es que el material base adhesivo del parche externo contiene, junto con el SIS, la resina adhesiva, y la PVP, el suavizante para disolver estrógeno y/o progestógeno y mejorar la capacidad siguiente del parche con las irregularidades de la superficie de la piel. La cristalización del fármaco en el material base del parche se reduce por tanto en el parche externo de la presente invención. Adicionalmente, el parche externo asegura una liberación estable del fármaco y causa poca irritación de la piel. Estos son otros rasgos característicos del parche externo de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de permeabilidad *in vitro* en la rata conducido en el Ejemplo de Ensayo 2.

La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de permeabilidad *in vitro* en la rata conducido en el Ejemplo de Ensayo 3.

Modo óptimo de realización de la invención

En el parche externo de la presente invención, el SIS se utiliza en el material base adhesivo en una cantidad de preferiblemente 5 a 50% en peso, y más preferiblemente 10 a 30% en peso. Si esta cantidad es menor que 5% en peso, entonces la fuerza de cohesión del material base se reduce y el material base puede permanecer por tanto sobre la superficie de la piel. Si esta cantidad es mayor que 50% en peso, entonces la fuerza de cohesión del material base llega a ser excesivamente alta, CON lo que la adhesión del material base puede reducirse o la mezcla del material base puede llegar a ser difícil.

La resina adhesiva utilizada con el SIS sirve para fabricar el adhesivo base por mezcla con el SIS. Si bien la resina adhesiva puede ser una resina tal como resina basada en trementina, resina basada en aceite, y resina terpénica, las

resinas basadas en trementina son particularmente preferidas para uso en la presente invención. Ejemplos de la resina basada en trementina incluyen ésteres de trementina, trementinas hidrogenadas, glicéridos de trementina, glicéridos de trementina hidrogenados, ácidos resínicos, y polímeros de trementina. De éstos, son particularmente preferidos los glicéridos de trementina hidrogenados.

5 Las resinas basadas en trementina pueden disolver más progestógeno que otros tipos de resinas adhesivas y pueden por tanto prevenir eficazmente la cristalización del fármaco en la preparación. La cantidad de la resina basada en trementina es preferiblemente 7 veces mayor o más, y más preferiblemente 10 veces mayor o más, que la cantidad de progestógeno. Para asegurar una adhesión favorable del parche, la cantidad de la resina basada en trementina en la preparación está comprendida preferiblemente en el intervalo de 20 a 70% en peso, y más preferiblemente en el intervalo de 40 a 50% en peso. Si esta cantidad es menor que 20% en peso, el parche pierde adhesión. Si está presente en cantidades mayores que 70% en peso, la resina basada en trementina puede hacer que el parche sea demasiado pegajoso para desprenderlo de la piel sin causar irritación de la piel.

15 El suavizante se añade para reblandecer el adhesivo y mejorar con ello la idoneidad siguiente del adhesivo para con la piel. El mismo tiene también por objeto ajustar la adhesión del adhesivo, reduciendo con ello la irritación de la piel después de la retirada del parche. Ejemplos del suavizante incluyen aceites de base parafínica, aceites de silicona, ácidos grasos superiores, aceites vegetales, y polibutenos. De éstos, son particularmente preferidas las parafinas líquidas. La cantidad del suavizante está comprendida típicamente en el intervalo de 10 a 60% en peso, y preferiblemente en el intervalo de 20 a 40% en peso. Si esta cantidad es menor que 10% en peso, la idoneidad subsiguiente del adhesivo para con la piel se resiente y el parche puede desprenderse fácilmente de la piel. Si esta cantidad es mayor que 60% en peso, la fuerza cohesiva del adhesivo se resiente, de tal modo que el pegamento puede quedar donde se aplica el parche.

25 La PVP utilizada en la capa adhesiva sirve como componente en el cual se disuelve el estrógeno. Si bien la PVP para uso en la presente invención puede ser de cualquier peso molecular, la misma tiene preferiblemente un peso molecular de 1.000.000 o menos. La cantidad de PVP es preferiblemente dos veces o más, y más preferiblemente 5 veces la cantidad de estrógeno. La cantidad de PVP en la preparación está comprendida preferiblemente en el intervalo de 1 a 20% en peso, y más preferiblemente en el intervalo de 2 a 10% en peso. La PVP, si está presente en cantidades menores que 1% en peso, no puede disolver cantidades suficientes de estrógeno. Como resultado, el estrógeno puede cristalizar durante el almacenamiento si está presente en cantidades excesivas o bien el estrógeno puede no liberarse en cantidades suficientes para mantener el nivel eficaz de hormona en sangre si se añade en menores cantidades que las requeridas para formar cristales. Si está presente en cantidades mayores que 20% en peso, la PVP causa una disminución en la fuerza de cohesión del material base y el pegamento puede quedar donde se aplica el parche.

35 De acuerdo con la presente invención, el estrógeno se utiliza típicamente en una cantidad de 0,5 a 5% en peso, y preferiblemente en una cantidad de 1 a 3% en peso. El progestógeno se utiliza típicamente en una cantidad de 1 a 10% en peso, y preferiblemente en una cantidad de 2 a 5% en peso.

40 Además de los componentes arriba descritos, el parche proporcionado de acuerdo con la presente invención puede contener otros componentes utilizados comúnmente en la producción de preparaciones de parche y seleccionados adecuadamente para adaptarse al propósito deseado. Ejemplos de un componente de este tipo incluyen antioxidantes, tales como dibutilhidroxitolueno (BHT), y cargas, tales como óxido de titanio y dióxido de silicio.

45 Si bien la capa adhesiva en el parche de la presente invención puede tener cualquier espesor, la misma tiene preferiblemente un espesor de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 μm . Una capa demasiado delgada tiene una adhesión reducida, mientras que una capa demasiado gruesa lleva consigo una cantidad incrementada de fármaco que queda sin ser utilizado, conduciendo a un aumento en el coste de producción. Adicionalmente, una capa demasiado gruesa puede desprenderse fácilmente cuando se frota contra las prendas de vestir.

50 Se ha demostrado que la flexibilidad y extensibilidad del respaldo utilizado en el parche externo de la presente invención afectan a lo íntimamente que se adaptará el parche a la piel y se ha comprobado que son factores importantes en la consecución de una elevada absorción transdérmica del fármaco. Si bien el respaldo altamente flexible y altamente susceptible de estirado puede fabricarse de materiales diferentes tales como películas de polímero de baja densidad, telas no tejidas, y telas tejidas, la cantidad del fármaco adsorbida por el respaldo aumenta a medida que se incrementa el volumen libre del respaldo, asegurando su flexibilidad y susceptibilidad de estirado. Así pues, un respaldo con un volumen libre grande causa una reducción a lo largo del tiempo en la tasa de liberación del fármaco del parche. Como resultado, la eficiencia del parche externo puede llegar a ser insuficiente.

60 Para abordar este problema, los autores de la presente invención han ideado un respaldo que es un estratificado de una capa muy delgada y densa de fármaco no adsorbente y una película flexible que puede adaptarse estrechamente a las irregularidades de la superficie de la piel así como al movimiento de la piel. Se ha comprobado que este respaldo no adsorbe el fármaco y asegura una alta absorción transdérmica del mismo. Preferiblemente, la capa no adsorbente de fármaco está hecha de un material que tiene una estructura densa, puede formar una película delgada, y no interacciona con el fármaco. Ejemplos de tales materiales incluyen películas metálicas, películas con metal depositado, y películas de polímero de alta densidad. De estos materiales, se prefieren las películas de polímero de alta densidad debido a su versatilidad y eficiencia en costes. Un material particularmente preferido es una película de poli(tereftalato de etileno). La película tiene preferiblemente un espesor de 0,1 a 20 μm . La película de poli(tereftalato de etileno) más gruesa

que 20 μm es demasiado rígida para adaptarse estrechamente a las irregularidades de la superficie de la piel o al movimiento de la piel, dando como resultado una absorción transdérmica de fármaco reducida.

La película flexible estratificada a la capa de fármaco no adsorbente puede ser cualquier película flexible que pueda adaptarse estrechamente a las irregularidades de la superficie de la piel así como al movimiento de la piel. Ejemplos incluyen telas tejidas, telas no tejidas, y películas de polímero hechas de materiales polímeros tales como polietileno, polipropileno, poliurea, poliuretano, poliéster, poli(alcohol vinílico), y poli(cloruro de vinilo). Estas películas tienen típicamente un espesor de 1 a 200 μm , y preferiblemente 20 a 100 μm de espesor. Una película más delgada que 1 μm no es suficientemente rígida y por tanto es difícil de manipular, mientras que una película más gruesa que 200 μm no puede adaptarse estrechamente a las irregularidades de la superficie de la piel o al movimiento de la piel, conduciendo a una disminución en la absorción transdérmica de fármaco. Los bordes de las películas gruesas tienden a pegarse a las prendas de vestir y llegan a desprenderse de la piel.

En el parche proporcionado de acuerdo con la presente invención, un revestimiento de liberación está estratificado a la capa adhesiva. Tales revestimientos de liberación están hechos de materiales tales como poli(tereftalato de etileno), polipropileno, y papel. En caso necesario, el revestimiento de liberación puede estar tratado con silicona, a fin de que el mismo pueda desprenderse con una fuerza apropiada.

El parche externo de la presente invención puede fabricarse de la manera siguiente. El SIS, el suavizante, el agente adhesivo, el antioxidante, la carga, y otros componentes se disuelven en un volumen apropiado de tolueno. La hormona y la PVP, los ingredientes principales, se disuelven en un volumen apropiado de N-metil-2-pirrolidona y la solución resultante se mezcla con la solución adhesiva. Después de un tratamiento de desgasificación, la mixtura se aplica a una película de poli(tereftalato de etileno) tratada con silicona, y el revestimiento se seca a 100°C durante 10 min para formar una capa adhesiva de 50 a 100 μm de espesor. La capa adhesiva se estratifica con el respaldo, que es un estratificado de una película de poli(tereftalato de etileno) y una película de polietileno de baja densidad, estando orientado el lado de poli(tereftalato de etileno) a la capa adhesiva. El estratificado resultante se corta a un tamaño y forma deseados para obtener la preparación de la solución transdérmica de la presente invención.

El parche externo así producido es ventajoso en el sentido de que los ingredientes activos estrógeno y/o progestógeno se disuelven bien en la capa adhesiva y no son adsorbidos por el respaldo, y el parche puede adaptarse estrechamente a las irregularidades de la superficie de la piel o al movimiento de la piel. El parche asegura una elevada absorción transdérmica de los ingredientes activos y puede mantenerse efectivo durante un tiempo de uso prolongado. Así pues, el parche de la presente invención es útil en la prevención y el tratamiento del síndrome climatérico o menopáusico, con inclusión de dolores de cabeza, bochornos y sudoración, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis arterial, hiperlipidemia, y otras enfermedades.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con referencia a ejemplos. A no ser que se especifique otra cosa, las composiciones de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se dan en porcentajes en peso.

Ejemplos 1 a 4

De acuerdo con las fórmulas que se muestran a continuación en la Tabla 1, se prepararon los parches externos de la presente invención de los ejemplos respectivos.

TABLA 1

Composición	Ejemplos			
	1	2	3	4
SIS	30	10	15	10
Resina basada en trementina	30	40	50	50
Polibuteno	0	10	10	0
Aceite de parafina	32,5	31	15	26
BHT	1	1	1	1
PVP	3	3	3	6
Estradiol	0,5	1	1	2
Acetato de noretisterona	3	4	5	5

ES 2 295 866 T3

Ejemplos Comparativos 1 a 4

De acuerdo con las fórmulas que se muestran a continuación en la Tabla 2, se prepararon los parches externos de la presente invención de los Ejemplos Comparativos respectivos.

TABLA 2

Composición	Ejemplos Comparativos			
	1	2	3	4
SIS	15	15	15	15
Resina basada en trementina	50	15	40	15
Polibuteno	0	15	0	15
Aceite de parafina	28	45	37	42
BHT	1	1	1	1
PVP	0	3	0	3
Estradiol	1	1	3	1
Acetato de noretisterona	5	5	4	8

Ejemplo de Ensayo 1

Cada una de las preparaciones de hormona de los Ejemplos 1 a 4 y Ejemplos Comparativos 1 a 4 se cortaron en una hoja cuadrada de 10 cm². Cada hoja se empaquetó en una envoltura revestida de aluminio. Las envolturas estratificadas de aluminio se guardaron en condiciones diferentes de temperatura y se observaron a lo largo del tiempo tanto visualmente como con un microscopio (aumento = x 400) para ver si se habían formado cristales en la capa adhesiva. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3.

TABLA 3

Muestras	4°C		25°C		40°C		60°C	
	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
Ejemplo 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 2	-	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 3	-	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo 4	-	-	-	-	-	-	-	-
Ejemplo Comparativo 1	-	●	-	●	-	-	-	-
Ejemplo Comparativo 2	-	-	-	-	-	●	●	●○
Ejemplo Comparativo 3	●	●○	-	-	-	-	-	-
Ejemplo Comparativo 4	-	-	-	●	●	●○	●○	●○
Nota: Un guión significa que no se observó cristalización alguna bajo el microscopio o inspección visual.								

Un círculo negro significa que se observó cristalización al microscopio.

Un círculo blanco significa que se observó cristalización visualmente.

ES 2 295 866 T3

Como puede verse por los resultados anteriores, no se observó cristalización alguna en la capa de adhesivo en ninguno de los parches de los Ejemplos 1 a 4 a ninguna de las temperaturas ensayadas. En contraste, se observó cristalización en las capas adhesivas de los parches de los Ejemplos Comparativos 1 y 3 durante el almacenamiento a 4°C mientras que no se formaban cristales en estos parches durante el almacenamiento a 40°C y 60°C. En el parte del Ejemplo Comparativo 2, se formaron cristales en la capa adhesiva durante el almacenamiento a 40°C y 60°C, pero no a 4°C y 25°C. En el parche del Ejemplo Comparativo 4, se formaban cristales en la capa adhesiva durante el almacenamiento a 25°C, 40°C y 60°C, pero no a 4°C.

Ejemplo de Ensayo 2

La capacidad del parche de la presente invención para liberar estradiol se examinó en un ensayo de permeabilidad *in vitro* con piel de rata utilizando los parches de muestra del Ejemplo 3 y el Ejemplo Comparativo 1. Se utilizaron dos parches de cada ejemplo después de guardarlos a 4°C y 25°C durante 2 meses. Específicamente, se montó piel abdominal afeitada de ratas en una celdilla Franz con la cámara de recepción llena con solución salina tamponada con fosfato y se hizo circular agua caliente que tenía una temperatura de 37°C a través de la camisa de agua. Se aplicó a la piel de la rata una pieza circular (1,77 cm²) cortada a punzón de cada uno de los parches del Ejemplo 3 y el Ejemplo Comparativo 1. La solución de recepción se muestreó a intervalos y se determinó por cromatografía líquida la cantidad de estradiol permeada en cada solución de muestra.

Los resultados se exponen en la Tabla 1.

Como se aprecia, no se observó diferencia significativa alguna en la permeabilidad del fármaco entre los parches del Ejemplo 3 guardados a 4°C y 25°C durante 2 meses. El parche del Ejemplo Comparativo 1 guardado a 4°C durante 2 meses se volvió menos permeable en comparación con el parche del Ejemplo Comparativo 1 guardado a 25°C (durante 2 meses).

Ejemplo de Ensayo 3

La aptitud del parche de la presente invención para liberar noretisterona se examinó en un ensayo de permeabilidad *in vitro* con piel de rata utilizando los parches de muestra del Ejemplo 3 y el Ejemplo Comparativo 2. Se utilizaron dos parches de cada ejemplo después de guardarlos a 25°C y 60°C durante 2 meses. El ensayo se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2 para determinar la capacidad de liberación de estradiol. Los resultados se muestran en Fig. 2.

Como se aprecia, no se observó diferencia significativa alguna en la permeabilidad del fármaco entre los parches del Ejemplo 3 guardados a 25°C y 60°C durante 2 meses. El parche del Ejemplo Comparativo 2 guardado a 60°C durante 2 meses se hizo menos permeable en comparación con el parche del Ejemplo Comparativo 2 guardado a 25°C durante 2 meses.

Ejemplo de Ensayo 4

Se realizó un ensayo primario de irritación utilizando piel de conejo. En el ensayo, se realizó una comparación entre el parche del Ejemplo 3, un producto comercial A (control, una preparación de cinta que contenía hormona utilizando un adhesivo acrílico) y un producto comercial B (control, un parche de tipo depósito en el cual la hormona está disuelta en etanol). Cada parche se aplicó a la piel afeitada del lomo de conejos durante 24 horas, y se observó la piel 1 hora y 24 horas después de la retirada del parche. Cada parche se aplicó a un grupo de 5 conejos.

Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 4.

TABLA 4

Muestra	1 hora después de la retirada	24 horas después de la retirada
Ejemplo 3	Eritema menor	Prácticamente no se observó Síntoma alguno de irritación
Producto comercial A	Eritema y edema menor en algunos animales	Persistía un eritema menor
Producto comercial B	Eritema y edema en todos los animales	Persistía el eritema

Como se puede ver por los resultados anteriores, los parches del Ejemplo 3 eran significativamente menos irritantes que los productos comerciales A y B.

Aplicabilidad industrial

Como se ha indicado, el parche proporcionado de acuerdo con la presente invención incluye una capa adhesiva que contiene como componentes esenciales un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), una resina adhesiva, un suavizante y una polivinilpirrolidona (PVP), junto con un estrógeno y/o un progestógeno como ingredientes activos. El parche puede retener mucho fármaco en su disolvente y asegurar la estabilidad del fármaco. En el parche de la presente invención, apenas ocurre cristalización del fármaco en el material base del parche. Como resultado, el parche puede asegurar una liberación estable de fármaco y absorción transdérmica del fármaco. El parche de la presente invención es también menos irritante para la piel.

Adicionalmente, el parche de la presente invención emplea un estratificado de una capa de fármaco no adsorbente y una película flexible que sirve como respaldo. Esta construcción permite que el parche se adapte estrechamente a la superficie rugosa de la piel así como al movimiento de la piel. Por tanto el parche puede asegurar una absorción estable del fármaco a través de la piel durante un uso prolongado.

REIVINDICACIONES

1. Un parche externo que comprende un respaldo y una capa adhesiva estratificada sobre el respaldo, conteniendo la capa adhesiva como componentes esenciales un 5 a 50% en peso de copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), un 20 a 70% en peso de resina adhesiva, un 10 a 60% en peso de suavizante, y 1 a 20% en peso de polivinilpirrolidona, junto con estrógeno y/o progestógeno como ingredientes activos.

2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el estrógeno es 17- β -estradiol.

3. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el progestógeno es acetato de noretisterona.

4. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el respaldo es un estratificado que comprende una película de poli(tereftalato de etileno) de 0,1 a 20 μm de espesor y una película de polímero flexible, tela no tejida o tela tejida de 1 a 200 μm de espesor.

Fig. 1

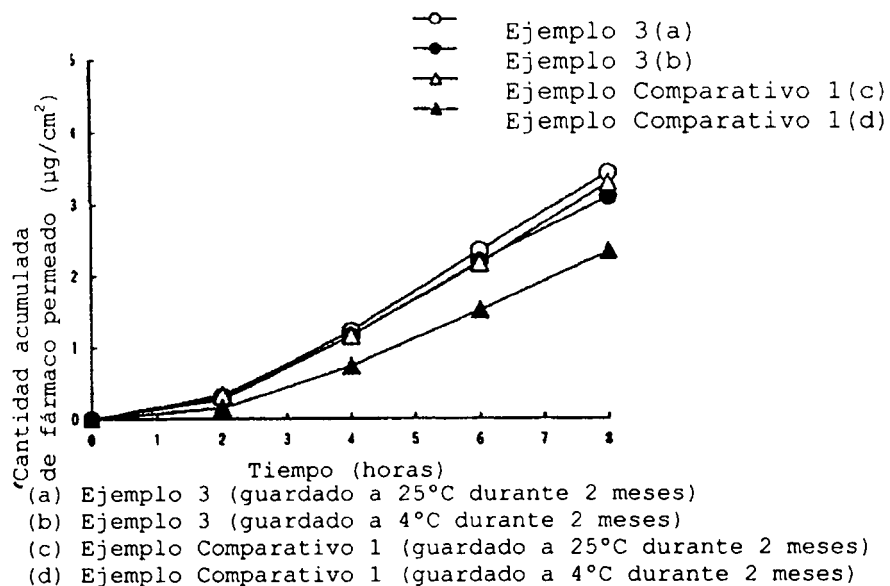


Fig. 2

