



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 763**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04728563 .0**

86 Fecha de presentación : **21.04.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1617827**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54 Título: **Composición farmacéutica en forma de un hidrogel para la administración por vía transdérmica de sustancias activas.**

30 Prioridad: **28.04.2003 EP 03008856**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Franke, Patrick**

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

Composición farmacéutica en forma de un hidrogel para la administración por vía transdérmica de sustancias activas.

El invento se refiere a una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, con cuya ayuda se pueden administrar por vía transdérmica sustancias activas (medicamentos), en particular hormonas esteroides y sus derivados. En una forma preferida de realización, el hidrogel contiene carbonato de propileno, etanol y 7 α -metil-11 β -flúor-19-nortestosterona (eF-MENT). El invento se refiere asimismo a una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, que tiene propiedades físicas especiales, en particular una resistencia aumentada al sudor, y por lo tanto se puede aplicar especialmente bien sobre la piel.

La administración por vía sistémica de hormonas esteroides se puede efectuar fundamentalmente por vía oral con ayuda de formas medicamentosas apropiadas. Sin embargo, con frecuencia se disminuye la biodisponibilidad en el caso de una administración oral, puesto que las sustancias activas son metabolizadas en el hígado, antes de que lleguen a la circulación sanguínea sistémica (el denominado metabolismo de la primera pasada, en inglés "first-pass-Metabolismus"). Además, por regla general, a las formas medicamentosas, en el caso de una administración oral se les plantean unos requisitos especiales, puesto que la entrega de las hormonas esteroides debería efectuarse del modo más uniforme que sea posible durante un prolongado período de tiempo. Con el fin de evitar la administración oral de las hormonas esteroides, se desarrollaron determinados derivados de esteroides, que son apropiados en particular para la inyección. A este respecto, se puede remitir por ejemplo a los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 99/67270 y WO 99/67271. Otra posibilidad de administrar las hormonas esteroides de un modo continuo y evitando el efecto de la primera pasada, consiste en la utilización de implantes apropiados. Ciertos implantes para la administración de andrógenos y sus derivados se divulgan por ejemplo en los siguientes documentos: de solicitud de patente europea EP-A 970.704, de solicitudes de patentes internacionales WO 97/30656, WO 99/13883, WO 00/28967, de patente de los EE.UU. US 5.733.565, y las citas de K. Sundaram y colaboradores, *Annals of Medicine*, 1993, 25 (2), 199; R. A. Anderson y colaboradores *J. Clin. Endocrin. & Metab.*, 1999, 84(10) 3556 y J. Suvisaari y colaboradores, *Contraception*, 1999, 60(5), 299. Estos implantes tienen, sin embargo, la desventaja de que se deben introducir en el paciente y sacar de nuevo desde éste por un médico mediante una intervención quirúrgica. Tales intervenciones quirúrgicas traen consigo siempre un cierto riesgo de infecciones.

Además existe la población un rechazo fundamental contra tales métodos de administración, en particular cuando están a disposición procedimientos alternativos para la administración por vía sistémica.

Con el fin de evitar las desventajas farmacológicas de la administración por vía oral, por una parte, y las desventajas de la penetración invasiva puramente mecánica a través de la piel con ayuda de instrumentos médicos (agujas de inyección, escalpelos), por otra parte, se desarrollaron unos procedimientos con cuya ayuda la sustancia activa se difunde de una manera continua a lo largo de un determinado intervalo de tiempo a través de la piel y de esta manera llega a la circulación sanguínea sistémica.

La piel, con un área de superficie de aproximadamente 20.000 cm² constituye el órgano más grande del cuerpo humano y recibe aproximadamente una tercera parte de todo el abastecimiento de sangre en el organismo (compárese Y. W. Chien, *Logics of transdermal controlled drug administration* [Lógica de la administración de fármacos controlada por vía transdérmica]. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1983, 9, 497). En primer término, ella ejerce funciones protectoras: Impide la penetración de sustancias ajenas y de microorganismos y la pérdida de sustancias endógenas importantes para la vida tales como agua y electrolitos. La piel, sin embargo, no forma ninguna barrera totalmente impermeable para sustancias exógenas, de manera tal que las sustancias activas pueden ser recogidas por diferentes rutas por administración por vía transcutánea en el organismo. De una manera decisiva se influye sobre la permeabilidad cutánea por el sitio de aplicación y por el grosor de la capa córnea, que constituye la barrera principal para las sustancias ajenas. Mientras que la hidrocloridona como sustancia modelo se recoge y absorbe de manera disminuida junto a superficies de las manos y las plantas de los pies, la tasa de recogida y absorción a través de la piel de la región trasera de las orejas y del escroto se aumenta hasta en 40 veces en comparación con el antebrazo (compárese la cita de H. Asche, *Konzept und Aufbau transdermaler therapeutischer Systeme* [Concepto y estructura de los sistemas terapéuticos transdérmico]. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, 1985, 74, 3).

Para que una sustancia activa pueda actuar por vía transdérmica, ella, en una cantidad suficiente, se debe de difundir a través de la epidermis de la piel y se debe de recoger y absorber por la circulación sanguínea. La epidermis ejerce en tal caso una intensa función de barrera, que, por una parte, se ha de atribuir al hecho de que la correspondiente sustancia activa debe de pasar consecutivamente a través de capas hidrófilas, lipófilas y luego de nuevo hidrófilas, pero, por otra parte, también el pequeño contenido de agua en el estrato córneo dificulta la difusión de sustancias activas.

La permeación a través de la capa córnea, que es necesaria para un efecto sistémico y también para el efecto de la mayor parte de las sustancias activas que se han de aplicar externamente, se efectúa, en el caso de una piel ileso e intacta, por vía transepidérmica (por vía intercelular o transcelular) y a través de los poros (por vía transglandular o transfolicular) (compárese la cita de K. Karzel y colaboradores, *Mechanismen transkutaner Resorption - Pharmakologische und biochemische Aspekte* [Mecanismos de la resorción transcutánea - aspectos farmacológicos y bioquímicos]. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 1989, 39, 1487).

De un modo abstracto y conceptual, la *penetración* de una sustancia activa ha de diferenciarse de la *permeación* de una sustancia activa: una penetración significa que la sustancia activa llega hasta el interior de la piel, mientras que, en el caso de la permeación, la sustancia activa llega a través de la piel hasta el torrente sanguíneo. Para la administración por vía sistémica de sustancias activas a través de la circulación sanguínea, se necesita por lo tanto una permeación.

Para la administración por vía transdérmica se desarrollaron unos parches (emplastos) que contenían sustancias activas, con cuya ayuda las sustancias activas pueden llegar a la circulación sanguínea sistémica. La sustancia activa llega por difusión al tejido situado por debajo de la piel y se entrega a los vasos sanguíneos, de manera tal que ella puede desarrollar sistémicamente su actividad.

Los parches que contienen sustancias activas tienen, sin embargo, la desventaja de que ellos son aplicados de manera perceptible y visible sobre la piel por toda la duración de la administración de la sustancia activa. Además, la lámina de cubrimiento del parche proporciona condiciones de oclusión. El hinchamiento de la piel, producido de esta manera, puede conducir a unas condiciones modificadas de difusión para la sustancia activa. La sustancia activa se entrega incompletamente a la piel en los casos de la mayor parte de los tipos de parches. La retirada de los parches proporciona al paciente a veces dolores, dado que la velloidad del cuerpo se adhiere a las superficies adhesivas del parche y por consiguiente los pelos son arrancados con las raíces capilares al retirar el parche. Además, los parches transdérmicos tienen la desventaja de que los pegamentos adhesivos por contacto utilizados provocan en los pacientes con frecuencia alergias e irritaciones cutáneas. También las operaciones repetidas de pegar y arrancar los parches que contienen sustancias activas conducen en el caso de una aplicación múltiple a las mismas partes de la piel puede conducir con el tiempo a eritemas e irritaciones de la piel.

Una desventaja esencial de los parches que contienen sustancias activas, consiste también en que ellos están limitados en el área de su superficie de contacto con la piel. Puesto que, sin embargo, para la actividad y eficacia de muchas sustancias activas son necesarias unas concentraciones en plasma comparativamente altas, pero éstas, sin embargo, sólo se pueden alcanzar en el caso de la administración por un gran área de superficie de la sustancia activa a través de la piel, los parches que contienen sustancias activas se tropiezan rápidamente con sus límites. Éste es el caso, en particular, cuando una determinada sustancia activa muestra un desfavorable comportamiento de permeación, que solamente puede ser compensado mediante un contacto con la piel en un área de superficie correspondientemente grande. Por lo general se puede partir del hecho de que los parches con un tamaño de más de 50 cm² son apropiados solamente de una manera condicionada para su aplicación. Puesto que en el caso de los parches que contienen sustancias activas está limitada el área de superficie del sistema, se pueden pasar a emplear solamente sustancias activas muy potentes, cuyos niveles eficaces en plasma están situados en la región de los ng/ml (nanogramos por mililitro). En lo que se refiere a otros detalles se puede remitir, por ejemplo, a la obra de K. H. Bauer y colaboradores, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Manual de la tecnología farmacéutica], editorial Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, 6ª edición.

Como una alternativa a los parches que contienen sustancias activas se desarrollaron unos geles que contenían sustancias activas, los cuales se aplican sobre la piel y se concentran por desecación en el transcurso de un breve período de tiempo sobre la superficie de la piel. La desecación se efectúa, por una parte, mediante evaporación del disolvente, pero, según sea el tipo del disolvente utilizado, es también posible que por lo menos una cierta proporción del disolvente, inmediatamente después de la aplicación del gel, penetre selectivamente en la piel a partir del gel.

Los geles con un cierto contenido de una sustancia activa, que contienen una matriz polimérica, se distinguen por el hecho de que, después de la desecación queda atrás sobre la piel una delgada película procedente de la matriz polimérica, en la que se embeben la sustancia activa y los otros componentes no volátiles del gel. En el estado seco, la matriz polimérica controla la difusión de la sustancia activa a través de la piel y por consiguiente hace posible una entrega regulada al organismo durante un intervalo de tiempo prolongado. Una entrega de la sustancia activa controlada de tal manera, regulada en el tiempo y continua de la sustancia activa a la circulación sanguínea es deseable en particular en los casos de hormonas y derivados de hormonas, por lo que estos geles que contienen sustancias activas son apropiados en particular para la administración de tales sustancias activas. Mediante la evitación del tracto gastrointestinal en el caso de una administración por vía transdérmica se evita también el desventajoso metabolismo de la primera pasada.

La dosificación de la sustancia activa se puede regular bien mediante una variación de la cantidad del gel y del área de la superficie, sobre la que se aplica el gel. La duración de la acción de unas sustancias activas con un corto período de tiempo de semidescomposición biológica se puede prolongar de esta manera. En el caso de sustancias activas con una pequeña amplitud terapéutica se llega a una disminución de los efectos colaterales y con frecuencia es mejor también la compliancia (capacidad de distensión) del paciente.

Los geles con un cierto contenido de sustancias activas constituyen verdaderos sistemas monofásicos. Se trata de sistemas semisólidos en los cuales los líquidos son consolidados mediante agentes formadores de la estructura del gel. Se establece diferencia, según que el líquido que forma el gel sea agua o un aceite, entre hidrogeles y oleogeles. Los hidrogeles se componen de una solución acuosa de una sustancia activa, que se consolida predominantemente con sustancias hidrófilas macromoleculares para formar un gel. Como agentes formadores de la estructura del gel se pueden emplear polímeros orgánicos, pero también sustancias inorgánicas, tales como p.ej. bentonita y dióxido de silicio altamente disperso. Los oleogeles son unos aceites, que han sido reforzados con agentes formadores de la estructura del gel.

Los hidrogeles se diferencian de las pomadas, entre otros factores, por el hecho de que las pomadas son unas formulaciones que no contienen ninguna fase acuosa. Los hidrogeles se diferencian de las cremas en el hecho de que no contienen ninguna fase lipídica. En lo que se refiere a otras particularidades para el deslinde de los hidrogeles con respecto de otras formas medicamentosas semisólidas, se puede remitir por ejemplo a la mencionada obra de K. H. Bauer y colaboradores, *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, 6ª edición.

Frente a los parches que contienen sustancias activas, los geles tienen la ventaja de que, después de la desecación sobre la piel, solamente queda atrás una delgada película a base de los componentes del gel, que no pueden evaporarse inmediatamente o respectivamente no pueden penetrar en la piel. Mediante la desecación resulta un contacto muy estrecho entre la capa cutánea externa y el residuo del gel, también unos poros y unas finísimas irregularidades sobre la piel son alcanzadas por el gel fluido, lo cual se puede realizar solamente con dificultades con parches que contienen sustancias activas. Las dilataciones de la piel, que son provocadas por movimientos del paciente, carecen de problemas a causa de la elasticidad y de la adhesión del residuo de gel a lo largo de toda la superficie de contacto.

Por el contrario, tales dilataciones de la piel conducen, en el caso de los parches que contienen sustancias activas, con frecuencia a un desplazamiento lateral indeseado de la superficie de contacto del parche y de la capa cutánea exterior. El paciente no percibe la recogida ni la absorción de la sustancia activa y también, por lo demás, no es perjudicado de ninguna manera en sus movimientos corporales. Además, los geles pueden ser aplicados sobre la piel en una gran superficie, de manera tal que se pueden administrar por vía transdérmica unas sustancias activas que son inapropiadas para los parches que contienen sustancias activas. Esto constituye una ventaja esencial de los geles frente a los parches. Después de haberse terminado la entrega de la sustancia activa, el delgado residuo de película, que ha permanecido sobre la piel, se puede separar por lavado con agua. Las irritaciones de la piel son ciertamente por regla general menores que en el caso de los parches transdérmicos, pero a pesar de todo ellas constituyen un problema en los casos de muchos hidrogeles, en particular puesto que estos geles, con el fin de mejorar la permeación, contienen considerables cantidades (en los hidrogeles actualmente utilizados, aproximadamente un 70%) de etanol. El alto contenido de etanol es necesario, con el fin de garantizar una buena permeación, pero conduce a irritaciones de la piel.

Junto a la compatibilidad y a la buena permeación se plantean a los geles que contienen sustancias activas también determinados requisitos físicos. Su consistencia debe estar constituida de tal manera que ellos se puedan aplicar bien sobre la piel y posean una suficiente resistencia de gel, para que la estructura del gel se conserve, mientras que los componentes volátiles se evaporan o respectivamente se introducen en la piel. Usualmente, la cantidad del gel, que se debe de aplicar por unidad de dosis sobre la piel, es de 1-5 ml. En el estado de la técnica se conocen geles que se basan en poli(ácidos acrílicos), los cuales al entrar en contacto con la piel, experimentan una inmediata licuación parcial. La razón de esto es la falta de tolerancia a los electrolitos de estos sistemas de geles. Este efecto conduce, de una manera condicionada por sales en la película de hidrolípido sobre la piel, a un rápido resbalamiento o respectivamente escurrimiento por goteo de los productos. Resultan problemas especiales cuando la superficie de la piel, como consecuencia de una transpiración, contiene grandes concentraciones de sales y está húmeda. El comportamiento problemático de aplicación es especialmente desventajoso por el motivo de que en el caso de la administración de hormonas esteroides muy potentes se necesita una aplicación deliberada en el sitio estipulado. Junto a la efectividad, también en este caso desempeña un cierto cometido la seguridad (riesgo de contaminaciones).

El empleo de derivados de celulosa como agentes formadores de hidrogeles, asimismo conocido en el estado de la técnica, posee, en comparación con los geles que se basan en poli(ácidos acrílicos), la desventaja de una falta de propiedades sensoriales así como de que quedan mayores residuos del agente formador de geles sobre la piel. Las concentraciones, necesarias para la formación de una estructura del gel, están situadas en unos valores 2-3 veces mayores en comparación con los poliacrilatos y causan un denominado “efecto de goma de borrar” (formación de estrías) después de su aplicación sobre la piel. Estos residuos son asimismo indeseados para la aplicación de acuerdo con las estipulaciones de un hidrogel destinado a la administración por vía transdérmica de sustancias activas.

El documento US 6.010.716 divulga una composición farmacéutica destinada a la administración por vía transdérmica, que comprende una matriz polimérica, la cual después de la desecación forma una película flexible. La matriz polimérica se selecciona entre polímeros de celulosa y respectivamente copolímeros de celulosa, o copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

Con las propiedades físicas y químicas de las sustancias activas, que entran en cuestión para una terapia por vía transdérmica con ayuda de geles, están vinculados determinados requisitos. El peso molecular debería estar situado por debajo de 1.000 g mol^{-1} . La sustancia debería ser soluble en lípidos, pero debería tener también una cierta solubilidad en medios acuosos. Como sustancias activas, que a causa de sus propiedades físicas y químicas son apropiadas fundamentalmente para la administración por vía transdérmica, son especialmente ventajosos ciertos esteroides desde un punto de vista farmacológico. Se trata en tal caso en particular de esteroides con un efecto andrógeno (andrógenos).

En muchos casos, para alcanzar la concentración en plasma que sea suficiente para el efecto, se necesita la adición de un agente mediador (intensificador) de la permeación. Muchos agentes mediadores de la permeación se investigaron para esta finalidad y se puede remitir por ejemplo a la obra de E. W. Smith y colaboradores *Percutaneous Penetration Enhancers* [Intensificadores de la penetración percutánea], CRC Press, 1995.

ES 2 300 763 T3

Diferentes composiciones para la administración por vía transdérmica de hormonas esteroides, entre otras, de determinados andrógenos (en particular de testosterona) se conocen en estado de la técnica y se han divulgado por ejemplo en los documentos EP-A-0.573.133, WO 88/09185, WO 96/08255, WO 97/03698, WO 97/43989, WO 98/37871, WO 99/13812, WO 00/71133, WO 02/066018 y en la cita de A. W. Meikle y colaboradores J. Clin. Endocrin. & Metab. 1992, 74, 623. Las composiciones destinadas a la administración por vía transdérmica, descritas en los documentos precedentes, tienen en común el hecho de que la hormona esteroide se administra en combinación con por lo menos un agente mediador de la permeación, con el fin de garantizar por primera vez en resumidas cuentas la permeación de la sustancia activa a través de la piel. Como ejemplos de conocidos agentes mediadores de la permeación que se han descrito para la testosterona, se pueden mencionar ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos con alcoholes simples, monoésteres de ácidos grasos con alcoholes plurivalentes, alcoholes grasos y terpenos.

Existe una diferencia esencial entre los parches que contienen sustancias activas y los geles que contienen sustancias activas, de manera tal que no se puede sacar la conclusión de que un agente mediador de la permeación que es apropiado para un parche que contiene una sustancia activa sea apropiado también para un gel que contiene una sustancia activa. Esto depende, entre otras cosas, también del hecho de que los geles, después de la aplicación sobre la piel, se concentran por desecación, mientras que en los parches que contienen sustancias activas, por regla general una capa trasera impermeable para los disolventes impide una desecación total.

Los parches con un cierto contenido de sustancias activas contienen ocasionalmente en su interior un núcleo gelificado, en el que están embebidas la sustancia activa y algunas sustancias coadyuvantes. A este respecto se puede remitir por ejemplo al documento EP-A 208.395. Tales núcleos gelificados de parches que contienen sustancias activas no se pueden comparar en sus propiedades, por los motivos arriba mencionados, con los geles que contienen sustancias activas, los cuales están destinados a ser aplicados sobre la piel.

Actualmente en la práctica pasan a emplearse solamente los geles con un contenido sustancias activas que contienen grandes cantidades de etanol (70% en peso y más), puesto que se supone que con menores cantidades de etanol no se pueden alcanzar las necesarias tasas de permeación. Ciertamente se han descrito geles con un menor contenido de etanol, pero a causa de sus pequeñas tasas de permeación no se encuentran en la aplicación práctica. Son tolerados los problemas que van acompañados con el alto contenido de etanol, tales como enrojecimientos, hinchazones así como daños duraderos y grietas en la piel. En el estado de la técnica se parte del hecho de que los alcoholes alifáticos de bajo peso molecular, tales como p.ej. el etanol, elevan la fluidez de los líquidos en el estrato córneo o extraen los lípidos desde el estrato córneo y por consiguiente favorecen la permeación de la sustancia activa a través de la piel.

El documento EP-A 811.381 divulga un gel, que contiene un estrógeno y/o una progestina, un alcohol primario alifático y lineal con 11-19 átomos de carbono, un monoalquil-éter de di(etilenglicol), un alcohol con 2-4 átomos de carbono, un glicol, agua, un polímero o copolímero de ácido acrílico y una amina terciaria. Tales geles, sin embargo, tienen en particular la desventaja de que las propiedades de permeación no son totalmente satisfactorias para muchas sustancias activas. Las propiedades de permeación de estas formulaciones se pueden mejorar ciertamente, mediante disminución del contenido del agua y aumento del contenido de alcohol, pero esto conduce necesariamente a una compatibilidad disminuida.

Un problema, que asimismo aparece en el caso de la utilización de geles transdérmicos, consiste en que las composiciones farmacéuticas en forma de hidrogeles, con frecuencia, después de la aplicación sobre la piel, se deshacen, con lo cual se destruye la estructura (consistencia) del gel que es necesaria para la entrega controlada de la sustancia activa y mediante el posible escurrimiento por goteo del producto, tanto se empeora la compliancia del paciente como también se aumenta la probabilidad de una contaminación de zonas o respectivamente de objetos que no son de acuerdo con las estipulaciones. Este problema aparece en el caso de un estado normal de la piel. En un grado especialmente fuerte, éste aparece cuando los hidrogeles son aplicados sobre una piel "sudorosa", de manera tal que en el caso de los geles conocidos y usuales en el comercio se exige que la piel, antes de la aplicación del gel, sea limpiada a fondo. De manera preferida, un hidrogel debería permanecer también intacto, cuando se aplica sobre una piel, que no ha sido liberada totalmente de sudor.

Un tratamiento con geles transdérmicos es con frecuencia una terapia a largo plazo, en particular en el caso de la administración de esteroides. Para el éxito de tales tratamientos, junto a la administración efectiva de la sustancia activa (con una alta tasa de permeación) es decisiva la compliancia de los pacientes. En el caso de que un paciente interrumpa el tratamiento o no lo lleve a cabo de una manera regular, puesto que la administración del gel se considera como demasiado costosa (p.ej. puesto que la piel debe ser limpiada de una manera especial o la ropa se puede ensuciar) o puesto que se llega a incompatibilidades, se pone en cuestión el éxito total del tratamiento.

Para un tratamiento con geles transdérmicos, junto a una alta tasa de permeación es ventajosa también una permeación lo más lineal que sea posible, con el fin de conservar durante un prolongado período de tiempo un nivel lo más constante que sea posible de sustancias activas en la sangre.

Existe por lo tanto una necesidad de composiciones farmacéuticas, que sean apropiadas para la administración por vía transdérmica de sustancias activas y que presenten ventajas frente a las composiciones del estado de la técnica, en particular una necesidad de hidrogeles para la administración por vía transdérmica de sustancias activas (los denominados "geles transdérmicos"), que reúnan una excelente compatibilidad con unas muy buenas propiedades de permeación.

Conforme al invento se pone a disposición un hidrogel, como se define en las reivindicaciones y que combina una excelente compatibilidad con una sobresaliente permeabilidad. En una forma preferida de realización, el hidrogel puede ser aplicado también sobre una piel con una pronunciada película de hidrolípidos, sin que se llegue al deshacimiento y al escurrimiento rápidos del hidrogel.

Se encontró de manera sorprendente que, con ayuda de una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, que contiene un diéster de ácido carbónico, un alcohol alquílico de C₂-C₄, una sustancia activa y una matriz polimérica, se pueden disminuir de una manera eficaz las irritaciones de la piel y otros efectos colaterales. Al mismo tiempo, con estas composiciones se consiguen muy buenos resultados en lo referente al comportamiento de permeación de diferentes sustancias activas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen diésteres de ácido carbónico, en particular el carbonato de propileno, son conocidas en el estado de la técnica.

El documento WO 98/10742 divulga una formulación anhidra monofásica para la administración por vía tópica, que contiene carbonato de propileno, por lo menos un alcohol, un glicol, glicerol y una sustancia ingrediente eficaz terapéutica o cosméticamente. La composición es totalmente anhidra y las sustancias activas pueden penetrar rápidamente en la piel. No obstante, no está prevista una permeación.

El documento WO 00/41702 divulga una formulación destinada a la aplicación externa, que contiene un 21-alcoxi-esteroide, el carbonato de propileno y una mezcla de un poli(oxietileno) y de un aceite de ricino endurecido. La composición es apropiada para la administración por vía tópica de esteroides con la finalidad de efectuar el tratamiento de enfermedades cutáneas, tales como p.ej. eccemas crónicos o agudos, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y psoriasis.

El documento de patente japonesa JP 590.70.612 divulga una base gelificada para pomadas, que contiene un polímero carboxi-vinílico, carbonato de propileno, propilenglicol, un poli(etilenglicol) y etanol. La base para pomadas puede contener el adipato de isopropilo, con el fin de favorecer la penetración de la sustancia activa en la piel. Tampoco en este caso debe tener lugar ninguna permeación.

El documento JP 91.94.396 divulga una composición que comprende un agente antihistamínico, un polímero sobre la base de un amino-acrilato, un polímero soluble en ácidos, y un éster o éter de cadena corta, que tiene en total 4-20 átomos de carbono, tal como p.ej. miristato de isopropilo, un monoéter de butilo normal de triacetina y etilenglicol, o carbonato de propileno. La composición se puede utilizar como matriz para un parche.

El documento US 3.924.004 divulga una composición destinada a la aplicación por vía tópica, que contiene un alcohol graso saturado con 16-24 átomos de carbono, carbonato de propileno, un glicol, un agente tensioactivo, un agente plastificante y agua. La composición se puede utilizar para la administración por vía tópica de todos los tipos de sustancias activas, en particular de corticosteroides que inhiben las inflamaciones. La estabilidad de la composición es mejorada cuando la composición no contiene nada de agua.

El documento EP-A 319.555 divulga una formulación farmacéutica que actúa terapéuticamente por vía transdérmica, que puede ser aplicada como una atomización (spray) sobre la piel. La formulación contiene una matriz líquida polimérica, que se endurece para formar una película flexible, una sustancia activa, un disolvente que regula la liberación de la sustancia activa, en el cual la sustancia activa es por lo menos parcialmente soluble, y un disolvente para la matriz, que se evapora sobre la piel. Como disolvente que regula la liberación de la sustancia activa se divulgan un laurato de sorbitán y un Macrogol y/o una parafina y/o di- y/o triglicéridos de ácidos grasos de cadena intermedia y/o carbonato de propileno. La formulación es anhidra.

Ninguno de estos documentos divulga una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, que contiene un diéster de ácido carbónico, un alcohol alquílico de C₂-C₄, una sustancia activa y una matriz polimérica. Todavía no se ha descrito en el estado de la técnica la utilización de diésteres de ácido carbónico (p.ej. del carbonato de propileno) como agente mediador de la permeación para sustancias activas en composiciones farmacéuticas en forma de hidrogeles, que contengan una matriz polimérica y un alcohol alquílico de C₂-C₄.

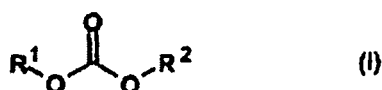
Se encontró, de un modo sorprendente, que en el caso de la utilización de un diéster de ácido carbónico como agente mediador de la permeación para la sustancia activa, se puede mantener relativamente pequeño el contenido del alcohol alquílico de C₂-C₄ en la composición, sin tener en tal caso repercusiones negativas sobre el comportamiento de permeación. Al diéster de ácido carbónico le corresponde una importancia especial dentro de la composición, puesto que inmediatamente después de la aplicación de la composición farmacéutica, el agua y el alcohol alquílico de C₂-C₄ se evaporan ampliamente o respectivamente se arrastran e introducen en la piel, mientras que el diéster de ácido carbónico, menos volátil, queda atrás juntamente con la sustancia activa en la matriz polimérica, y por consiguiente influye decisivamente sobre el comportamiento farmacocinético de la sustancia activa.

Se encontró que ciertos diésteres de ácido carbónico son especialmente compatibles y químicamente estables, por regla general no provocan ninguna reacción alérgica y cooperan bien con las sustancias ingredientes adicionales que están contenidas en la formulación farmacéutica, en particular con el agua y el alcohol alquílico C₂-C₄ que están contenidos en el hidrogel. Las proporciones en peso del diéster de ácido carbónico, del agua que está contenida en la

ES 2 300 763 T3

composición y del alcohol alquílico de C₂-C₄ se pueden escoger de tal manera que se reduzca al mínimo la cantidad del alcohol alquílico de C₂-C₄ y los efectos colaterales causados por éste, pero al mismo tiempo se consigan unas muy buenas eficiencias de permeación para la sustancia activa.

- 5 Si en el caso del diéster de ácido carbónico conforme al invento se trata de un compuesto quirál, entonces éste se presenta preferentemente en una forma racémica. Sin embargo, también es posible que la composición conforme al invento contenga el diéster de ácido carbónico en una forma enriquecida de un enantiómero o respectivamente de un diastereoisómero.
- 10 De manera preferida, el diéster de ácido carbónico tiene un peso molecular de menos que 750 g mol⁻¹, preferiblemente de menos que 500 g mol⁻¹, en particular de menos que 250 g mol⁻¹. De manera preferida, el diéster de ácido carbónico no contiene más de 12, de manera más preferida, no contiene más de 10, de manera aún más preferida no contiene más de 7, y en particular no contiene más de 5 átomos de carbono.
- 15 En una forma preferida de realización conforme al invento, el diéster de ácido carbónico es un compuesto de la fórmula general (I)



- 25 en la que o bien R¹ y R², independientemente uno de otro, son alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₄-C₆, heterocicloalquilo de C₁-C₆, fenilo, heteroarilo de C₁-C₆, fenil-alquilo de C₁-C₄, o heteroarilalquilo de C₂-C₁₀, pudiendo los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo estar interrumpidos eventualmente en cada caso hasta tres veces por átomos de oxígeno y/o por átomos de azufre, o R¹ y R², independientemente uno de otro, tienen uno de los significados arriba mencionados y están unidos entre sí a través de un enlace C-C. Si R¹ y R² están unidos entre sí por medio de un enlace C-C, en el caso del compuesto de la fórmula general (I) se trata de un diéster cíclico de ácido carbónico. Los grupos heterocicloalquilo de C₁-C₆, heteroarilo de C₁-C₆ y heteroarilalquilo de C₂-C₁₀ pueden contener en el heterociclo de 1 a 4 átomos de carbono, que independientemente unos de otros están seleccionados entre N, O y S.

35 Radicales R¹ y R² preferidos (en los cuales los grupos alquilo están interrumpidos eventualmente hasta tres veces por átomos de oxígeno y/o por átomos de azufre) se exponen a continuación:

- 40 Alquilo de C₁-C₆: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CH₂SCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₃ y -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₃;
- Alquenilo de C₂-C₆: -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CHCH₃, -CH(CH₃)CH=CH₂, y -CH=C(CH₃)₂;
- 45 Alquinilo de C₂-C₆: -C≡CH, -CH₂C≡CH y -CH₂C≡CCH₃;
- Cicloalquilo de C₄-C₆: -ciclopentilo y -ciclohexilo;
- 50 Heterocicloalquilo de C₁-C₆: -piperidilo, -morfolinilo, -tetrahidropiranilo y furanilo
- Heteroarilo de C₁-C₆: -piridilo, -pirrolilo y imidazolilo;
- Fenil-alquilo de C₁-C₄: -CH₂-fenilo, -CH₂CH₂-fenilo, -CH₂CH₂O-fenilo, -CH₂CH₂OCH₂-fenilo y -CH₂CH₂OCH₂CH₂O-fenilo;
- 55 Heteroarilalquilo de C₂-C₁₀: -CH₂-piridilo, -CH₂CH₂-piridilo, -CH₂CH₂OCH₂-piridilo, -CH₂CH₂-imidazolilo, -CH₂CH₂O-imidazolilo y -CH₂CH₂OCH₂-imidazolilo.

- 60 Como radicales R¹ y R² preferidos que están unidos entre sí a través de un enlace de C-C se pueden mencionar los siguientes grupos bivalentes:

-CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH(OCH₂CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH(OCH₃)CH(OCH₃)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)- y -CH₂CH₂OCH₂-CH₂-.

ES 2 300 763 T3

Como agente mediador de la permeación se prefiere especialmente que el diéster de ácido carbónico sea un compuesto de la fórmula general (II),



en que el índice m es un número de 1 a 3 y R^3 es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 .

Conforme al invento se prefiere especialmente un diéster de ácido carbónico de la fórmula general (II), en que el índice m es 1 y R^3 es o bien metilo (carbonato de propileno) o hidrógeno (carbonato de etileno).

El carbonato de propileno [(±)-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona] tiene un peso molecular de 102 g mol^{-1} y un punto de ebullición de 242°C . Se presenta en dos formas enantiómeras. Fundamentalmente, la composición conforme al invento puede contener carbonato de propileno en la forma pura del enantiómero R o del enantiómero S o puede contener uno de ambos enantiómeros en una forma enriquecida. Conforme al invento, se prefiere que el carbonato de propileno esté contenido como racemato en la composición.

De manera preferida, la proporción en peso del diéster de ácido carbónico en la composición farmacéutica es de 1,0-40,0% en peso, de manera más preferida de 2,5-30,0% en peso, de manera todavía más preferida de 5,0-20,0% en peso, y en particular de 7,5-12,5% en peso.

Los diésteres de ácido carbónico son conocidos en el estado de la técnica. Ellos se pueden obtener, por ejemplo, mediante la reacción de alcoholes con fosgeno o con derivados de fosgeno. El carbonato de propileno se puede obtener a escala técnica, por ejemplo, por reacción de 1,2-propilenglicol con fosgeno. Numerosos diésteres de ácido carbónico son obtenibles comercialmente en el mercado.

Conforme al invento, la composición contiene de manera preferida un alcohol alquílico de C_2 - C_4 , seleccionado entre el conjunto que se compone de etanol, n-propanol e iso-propanol. Se prefiere especialmente el etanol.

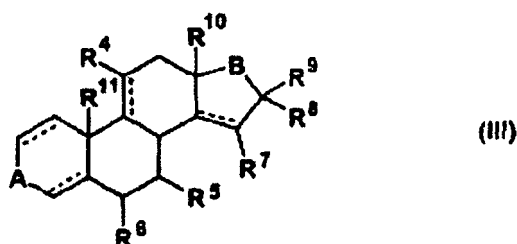
De manera preferida, la proporción en peso del alcohol alquílico de C_2 - C_4 en la composición farmacéutica es de 25,0-70,0% en peso, de manera más preferida de 30,0-65,0% en peso, de manera todavía más preferida de 30,0-60,0% en peso, y en particular de 40,0-60,0% en peso.

En una forma preferida de realización, la relación ponderal relativa entre el diéster de ácido carbónico y el alcohol alquílico de C_2 - C_4 es de 0,01-1,50, de manera más preferida de 0,08-0,80, y en particular de 0,10-0,30.

En una forma de realización especialmente preferida, la composición conforme al invento contiene etanol en combinación con carbonato de etileno o carbonato de propileno, siendo más preferida la combinación de etanol con carbonato de propileno.

La composición conforme al invento es apropiada fundamentalmente para la administración por vía transdérmica de las más diferentes sustancias activas, de manera preferida la composición contiene esteroides como sustancia activa.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa un compuesto de la fórmula general (III)



en que

R^4 es hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo de C_1 - C_3 , o un grupo hidroxilo eventualmente acetilado,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} , independientemente unos de otros son hidrógeno o alquilo de C_1 - C_3 ,

las líneas de trazos, independientemente unas de otras, son un enlace opcional, y

A y B independientemente uno de otro, son un grupo carbonilo o un grupo

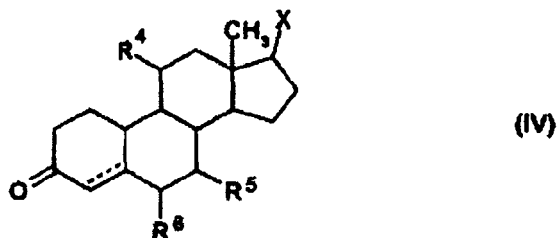
5



10 en el que X es un grupo hidroxilo o uno de sus ésteres con un ácido carboxílico de 1-8 átomos de carbono e Y es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃. Se prefieren conforme al invento unos compuestos de la fórmula general (III), en que R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno. Los compuestos de la fórmula general (III) son conocidos en el estado de la técnica. Se puede remitir por ejemplo al documento de patente alemana DE 1.182.229 y a los documentos US 3.341.557, US 4.000.273, WO 99/26962, WO 02/48169, y a las citas de Hill y colaboradores, Dictionary of Steroids [Diccionario de esteroides], de Chapman y Hall, 1991, Fieser & Fieser, Steroide [Esteroides], VCH Weinheim, 1961, de J.F. Griffin y colaboradores, Atlas of Steroid Structure [Atlas de estructuras de esteroides], Plenum Pub Corp, 1984 y de G.W.A. Milne, Ashgate Handbook of Endocrine Agents and Steroids [manual de Ashgate de agentes endocrinos y esteroides], Ashgate Publishing Company, 2000.

20 En una forma especialmente preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa un compuesto de la fórmula general (IV)

25



30

35 en la que X es un grupo hidroxilo o uno de sus ésteres con un ácido carboxílico de 1-4 átomos de carbono, R⁴ es hidrógeno, fluoro o un grupo hidroxilo, R⁵ y R⁶ independientemente uno de otro, son hidrógeno, metilo o etilo, y la línea de trazos es un enlace opcional. En los casos de los compuestos de la fórmula general (IV) se trata de derivados de 19-nor-andrógenos, es decir en los que el grupo metilo usualmente contenido en el átomo de carbono 19 ha sido reemplazado por hidrógeno. Estos esteroides se distinguen frecuentemente por una actividad farmacológica especial.

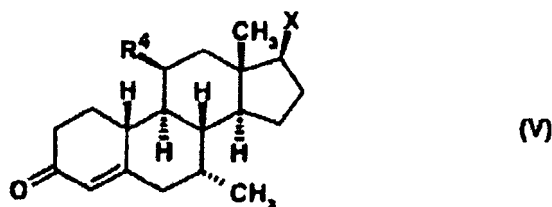
40

Los compuestos de la fórmula general (III) o respectivamente (IV) pueden presentarse en una forma pura o como una mezcla de varios estereoisómeros. De manera preferida, los compuestos de la fórmula general (III) o respectivamente (IV) se presentan en forma de los estereoisómeros esencialmente puros, es decir que los valores de "ee" (exceso enantiomérico) o respectivamente de "de" (exceso diastereoisomérico) están situados preferiblemente por encima de 90%, de manera más preferida por encima de 95%, y en particular por encima de 99%.

45

Se prefiere especialmente conforme al invento que la composición contenga como sustancia activa un compuesto de la fórmula general (V),

50



55

60 en la que R⁴ es hidrógeno y X es un grupo hidroxilo o su éster con ácido acético. De manera especialmente preferida X es un grupo hidroxilo.

Si R⁴ es hidrógeno y X es un grupo hidroxilo, entonces, en el caso del compuesto, se trata de la 7α-metil-19-nor-testosterona (MENT). Si R⁴ es hidrógeno y el radical X es el éster con ácido acético con un grupo hidroxilo, entonces en el caso del compuesto se trata del correspondiente acetato (MENTAc). Si R⁴ es fluoro y X es un grupo hidroxilo, entonces en el caso del compuesto se trata de la 7α-metil-11β-fluoro-19-nor-testosterona (eF-MENT). Si R⁴ es fluoro y el radical X es el éster con ácido acético de un grupo hidroxilo, entonces en el caso del compuesto se trata del correspondiente acetato (eF-MENTAc).

65

ES 2 300 763 T3

Estos compuestos son conocidos en el estado de la técnica, se puede remitir a la cita de Sundaram y colaboradores, Annals in Medicine, 1993, 25, 199, y al documento WO 2002/59139 A1.

De manera preferida, la proporción en peso del compuesto de la fórmula general (III), (IV) o respectivamente (V) en la composición farmacéutica es de 0,001-10,0% en peso, de manera más preferida de 0,01-5,0% en peso, aún mas preferiblemente 0,1-2,5% en peso, y en particular de 0,5-1,0% en peso.

La relación ponderal relativa de los compuestos de la fórmula general (III), (IV) o respectivamente (V) a los diésteres de ácido carbónico es de manera preferida de 0,0001-10, de manera más preferida de 0,005-1, y en particular de 0,05-0,1.

En una forma de realización especialmente preferida del invento, la composición farmacéutica contiene como sustancia activa un compuesto de la fórmula general (V), como alcohol alquílico de C₂-C₄ etanol y como diéster de ácido carbónico carbonato de etileno o carbonato de propileno, siendo especialmente preferida la combinación de eF-MENT con etanol y carbonato de propileno.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa una combinación de dos o más compuestos de las fórmulas generales (III), (IV) o (V).

Asimismo es posible que la composición conforme al invento contenga como sustancia activa una o varias sustancias activas, que son diferentes de los compuestos de las fórmulas (III), (IV) o (V). Como ejemplos de tales sustancias se pueden mencionar andrógenos, antiandrógenos, inhibidores de 5 α -reductasas, moduladores de receptores de estrógenos, estrógenos, antiestrógenos, gestágenos, antigestágenos, sustancias eficaces en el útero, antagonistas de m-colinoceptores, prostaglandinas o respectivamente derivados de prostaglandinas, y/o nicotina.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene una combinación de una o varias sustancias activas de las fórmulas generales (III), (IV) o (V) y una o varias sustancias activas, que son diferentes de los compuestos de las fórmulas (III), (IV) o (V). Como ejemplos de tales sustancias activas, que son diferentes de los compuestos de las fórmulas (III), (IV) o (V), se pueden mencionar andrógenos, antiandrógenos, inhibidores de 5 α -reductasas, moduladores de receptores de estrógenos, estrógenos, antiestrógenos, gestágenos, antigestágenos, sustancias eficaces en el útero, antagonistas de m-colinoceptores, prostaglandinas o respectivamente derivados de prostaglandinas, y/o nicotina.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios andrógenos. Como ejemplos se pueden mencionar MENT, MENTAc, eF-MENT, eF-MENTAc, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, mesterolona, decanoato de nandrolona, acetato de clostebol o acetato de metenolona.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios antiandrógenos, tales como p.ej. acetato de ciproterona, flutamida o bicalutamida.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios inhibidores de 5 α -reductasas, tales como p.ej. finasterida o 17 α -estradiol.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como p.ej. raloxifeno.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios estrógenos, tales como p.ej. estradiol, valerato de estradiol o estriol.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios estrógenos conjugados, sulfamatos de estrógenos o antiestrógenos tales como p.ej. clomifeno o taxol, o antiestrógenos parciales tales como p.ej. raloxifeno.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios gestágenos, tales como p.ej. progesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, medrogestona, dihidrogesterona, noretisterona, acetato de noretisterona, enantato de noretisterona, levonorgestrel, gestodeno, etonogestrel, dienogest, danazol, noregestimato, linestrenol, desogestrel o drospirenona.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios antigestágenos, tales como p.ej. mifepristona o mesoprogestina.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa una o varias sustancias eficaces en el útero, tal como p.ej. oxitocina.

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa uno o varios antagonistas de m-colinoceptores tales como p.ej. escopolamina.

ES 2 300 763 T3

En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa una o varias prostaglandinas o respectivamente derivados de prostaglandinas, tales como p.ej. alprostadil, gemeprost, dinoprostona, sulprostona, dinoprost, latanoprost o misoprostol.

5 En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene como sustancia activa nicotina.

También es preferida una combinación dos o más de las precedentes sustancias activas.

10 La necesaria dosificación de los andrógenos, antiandrógenos, de los inhibidores de 5α -reductasas, de los moduladores de receptores de estrógenos, de los estrógenos, de los antiestrógenos, de los gestágenos, de las sustancias eficaces en el útero, de los antagonistas de m-colinoceptores, de las prostaglandinas o respectivamente de los derivados de prostaglandinas y de la nicotina, es conocida para un experto en la especialidad. En este contexto se puede remitir por ejemplo a las citas de Mutschler, Arzneimittelwirkungen [Efectos de medicamentos] - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie [Manual de farmacología y toxicología], 2001 y W. Forth y colaboradores, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie [Farmacología y toxicología generales y especiales], BI Wissenschaftsverlag 1992, 6ª edición.

20 En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene una combinación de varias sustancias activas, seleccionadas entre el conjunto que se compone de andrógenos y/o antiandrógenos y/o inhibidores de 5α -reductasas y/o moduladores de receptores de estrógenos y/o estrógenos y/o antiestrógenos y/o gestágenos, y/o antigestágenos y/o sustancias eficaces en el útero y/o agentes antagonistas de m-colinoceptores y/o prostaglandinas o respectivamente derivados de prostaglandinas y/o nicotina y/o compuestos de las fórmulas generales (III), (IV) y/o (V).

25 De manera preferida, la composición conforme al invento contiene otras sustancias ingredientes como sustancias coadyuvantes.

30 En una forma preferida de realización, la composición contiene como sustancias coadyuvantes ciclometicona y/o miristato de isopropilo. En el hidrogel, la ciclometicona y el miristato de isopropilo sirven para conseguir una buena diseminación y para el cuidado y el aseo de la piel. En una forma preferida de realización, la composición contiene como sustancia coadyuvante glicerol. El glicerol sirve como mantenedor de la humedad para la composición y la piel.

35 En una forma preferida de realización, la composición contiene como sustancias coadyuvantes ciclometicona, miristato de isopropilo y glicerol. La proporción de agua en la composición y en las sustancias coadyuvantes proporcionan en su combinación una mejor compatibilidad de la composición. La concentración de las sustancias coadyuvantes para el cuidado y el aseo (ciclometicona y miristato de isopropilo), así como la volatilidad de la ciclometicona, tienen importancia, puesto que se deben evitar ampliamente residuos de la composición sobre la piel - por medio de un contacto de la piel del paciente con otra persona, ésta se podría contaminar en caso contrario.

40 Como otras sustancias coadyuvantes pueden estar contenidos poli(etilenglicoles) y/o aceites de siliconas volátiles, tales como p.ej. hexametil-ciclotrisiloxano, octametil-ciclotetrasiloxano y/o decametil-ciclopentasiloxano en la composición conforme al invento. Como sustancias coadyuvantes se pueden utilizar, junto al agua y al alcohol alquílico de C_2 - C_4 , por ejemplo también los disolventes alcohol bencílico, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

45 Son preferidos también alcoholes plurivalentes tales como etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol o hexilenglicol. Con el fin de impedir una desecación de la composición, junto al, o en lugar del, glicerol se pueden añadir sorbita, manita, un poli(etilenglicol) y/o un poli(propilenglicol) o respectivamente un copolímero de etilenglicol y propilenglicol. El glicerol se ha manifestado como especialmente apropiado. Además, la composición farmacéutica puede contener por ejemplo colorantes, sustancias odorantes (perfumes), antioxidantes, agentes tensioactivos, bactericidas, fungicidas, agentes formadores de complejos, ciclodextrinas, electrólitos y/o mejoradores de la viscosidad. Tales sustancias coadyuvantes son conocidas para un experto en la especialidad. En lo que se refiere a informaciones adicionales, se puede remitir por ejemplo a las citas de Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe [Diccionario de la sustancias coadyuvantes], ECU Aulendorf 1996, 4ª edición, y de Hunnius Studienausgabe, de Gruyter 1993, 7ª edición.

55 Las sustancias coadyuvantes mejoran la compatibilidad de la composición sobre la piel. De manera preferida, la proporción relativa de las sustancias coadyuvantes en la composición farmacéutica es de 0,001-15,0% en peso, de manera más preferida de 0,01-10,0% en peso, de manera todavía más preferida de 0,5 a 5,0% en peso, y en particular de 1,0 a 4,0% en peso. Es especialmente preferida una proporción de 1,0-2,0% en peso de ciclometicona y/o de 0,3-0,8% en peso de miristato de isopropilo y/o de 0,5-1,5% en peso de glicerol.

60 En el caso de la composición farmacéutica conforme al invento se trata de un hidrogel. El contenido de agua del hidrogel es de manera preferida de 5,0-90,0% en peso, de manera más preferida de 10,0-70,0% en peso, de manera todavía más preferida de 20,0-50,0% en peso, y en particular de 25,0-40,0% en peso.

65 La relación ponderal relativa del alcohol alquílico de C_2 - C_4 al agua es de manera preferida de 0,1-10,0, de manera más preferida de 0,5-5,0, de manera todavía más preferida de 1,0-3,0, y en particular de 1,8-2,2.

En una forma preferida de realización del invento, la composición farmacéutica contiene, como diésteres de ácido carbónico o bien carbonato de propileno o carbonato de etileno, y como alcohol alquílico de C₂-C₄ etanol. Para este caso, la composición farmacéutica contiene, de manera preferida, 29,0-73,0% en peso de etanol y 5,0-50,0% en peso de agua, de manera más preferida, 34,0-68,0% en peso de etanol y 10,0-45,0% en peso de agua, de manera todavía más preferida, 39,0-63,0% de etanol y 15,0-40,0% en peso de agua, de manera especialmente preferida, 44,0-58,0% de etanol y 20,0-35,0% en peso de agua, y en particular 54,8-57,5% de etanol y 27,2-30,8% en peso de agua.

El valor del pH de la composición farmacéutica conforme al invento se ajusta de manera preferida a un valor comprendido entre 4,5 y 7,5, de manera más preferida entre 5,0 y 7,0, y en particular entre 5,5 y 6,5. Para esto, son idóneos ciertos tampones, tales como p.ej. tris-(hidroximetil)aminometano, trietanolamina, o bases tales como p.ej. diisopropilamina o hidróxido de potasio. También son conocidas para un experto en la especialidad otras apropiadas sustancias tamponadoras y bases. En lo que se refiere a informaciones adicionales se puede remitir a las citas de Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, ECU Aulendorf 1996, 4ª edición y de Hunnius Studienausgabe, de Gruyter 1993, 7ª edición.

La composición farmacéutica conforme al invento contiene además una matriz polimérica. Esta matriz polimérica comprende por lo menos un agente formador de la estructura del gel y eventualmente uno o varios agentes espesantes, con lo que se mejoran las propiedades reológicas de la composición. Mediante la estructura del gel aumenta manifestamente la compliancia de los pacientes, lo cual es una ventaja esencial de las composiciones conformes al invento. Es importante un equilibrio de las propiedades del gel, que se garantiza mediante la composición conforme al invento. Por regla general se efectúa una utilización continua de la composición conforme al invento por los pacientes, lo cual sin embargo no plantea ninguna dificultad especialmente a causa de la sencilla capacidad de aplicación renovada del hidrogel sobre la piel.

Apropiados agentes formadores de la estructura de los geles son conocidos en el estado de la técnica. De un modo preferido conforme al invento, la matriz polimérica comprende como agente formador de la estructura del gel un polímero acrílico. El polímero acrílico puede ser un homopolímero o un copolímero.

Si en el caso del polímero acrílico se trata de un homopolímero, éste se deriva preferentemente de un éster alquílico de C₁-C₃₀ con ácido acrílico o de un éster alquílico de C₁-C₃₀ con ácido metacrílico.

Si en el caso del polímero acrílico se trata de un copolímero, éste se deriva preferiblemente de ácido acrílico, de ácido metacrílico, de ésteres alquílicos de C₁-C₃₀ con ácido acrílico o de ésteres alquílicos de C₁-C₃₀ con ácido metacrílico en combinación con uno o varios monómeros vinílicos. El o los monómero(s) vinílico(s) puede(n) ser o bien asimismo ácido acrílico, ácido metacrílico, un éster alquílico de C₁-C₃₀ con ácido acrílico o un éster alquílico de C₁-C₃₀ con ácido metacrílico, pero también pueden estar contenidos en el copolímero, por ejemplo, estireno, etileno, propileno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, tetrafluoroetileno, acetato de vinilo, éteres vinílicos o vinilpirrolidona.

Como polímeros acrílicos se prefieren en particular los homopolímeros o copolímeros, que se obtienen por polimerización de ácido acrílico, de ácido metacrílico, de ésteres alquílicos de C₁-C₃₀ con ácido acrílico y/o de ésteres alquílicos de C₁-C₃₀ con ácido metacrílico.

Los polímeros acrílicos contenidos en la composición conforme al invento pueden ser no reticulados o reticulados. En una forma preferida de realización, la composición conforme al invento contiene un polímero acrílico reticulado.

Si en el caso del polímero acrílico se trata de un polímero no reticulado, entonces el peso molecular medio ponderado M_w del polímero acrílico está situado preferiblemente en el intervalo de 50.000 a 2.500.000 g/mol, de manera preferida en el intervalo de 100.000 a 2.000.000 g/mol, y en particular en el intervalo de 500.000 a 1.500.000 g/mol.

De manera especialmente preferida, la composición conforme al invento contiene, como agente formador de la estructura del gel, unos polímeros acrílicos, que son copolímeros, y que se derivan de una mezcla de ácido acrílico y de ésteres alquílicos de C₁₀-C₃₀ con ácido acrílico. En una forma de realización especialmente preferida, estos copolímeros están reticulados, y en particular con alil-pentaeritritol. Tales polímeros reticulados son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo un acrilato - acrilato de alquilo de C₁₀-C₃₀ es obtenible comercialmente bajo la denominación de Pemulen® TR1. Se trata de un copolímero cruzado de un acrilato y un acrilato de alquilo de C₁₀-C₃₀. La estructura química general del Pemulen® TR1 se puede representar simplificada de la siguiente manera:



con k = 10-30.

ES 2 300 763 T3

De manera preferida, la proporción en peso del agente formador de la estructura del gel en la composición farmacéutica es de 0,001-20,0% en peso, de manera más preferida, de 0,005-10,0% en peso, de manera todavía más preferida, de 0,01-5,0% en peso, y en particular de 0,5-1,0% en peso.

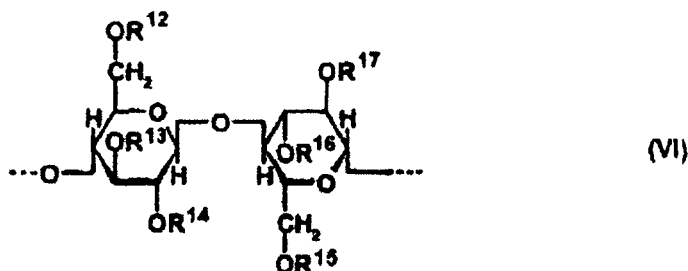
Junto al agente formador de la estructura del gel, la matriz polimérica de la composición conforme al invento puede contener otros polímeros. Éstos pueden actuar como agentes espesantes. De manera preferida conforme al invento, la composición contiene, como agente espesante, un poli(ácido acrílico). Un poli(ácido acrílico) se comercializa por ejemplo bajo la denominación de Carbopol®. Es especialmente preferido conforme al invento el Carbopol® 980.

De manera preferida, la proporción en peso del poli(ácido acrílico) en la composición farmacéutica es de 0-5,0% en peso, de manera preferida de 0,01-2,5% en peso, de manera todavía más preferida de 0,1-1,0% en peso, y en particular de 0,3-0,5% en peso. En una forma preferida de realización del invento, la composición no contiene ningún poli(ácido acrílico).

En una forma preferida de realización del invento, la matriz polimérica, junto al agente formador de la estructura del gel, contiene como agente espesante un derivado de celulosa, pero también es posible que no esté presente ningún derivado de celulosa.

Como preferidos derivados de celulosa se pueden mencionar metil-celulosas, etil-celulosas, propil-celulosas, hidroxietil-celulosas, hidroxipropil-celulosas, carboximetil-celulosas, hidroxipropil-metil-celulosas, acetato-butirato de celulosas, acetato-propionato de celulosas, acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosas y ftalato de metil-hidroxipropil-celulosas o mezclas de ellas. Se prefieren especialmente etil-celulosas, hidroxipropil-celulosas e hidroxipropil-metil-celulosas, en particular etil-celulosas e hidroxipropil-celulosas, siendo la más preferida una hidroxipropil-celulosa.

Derivados de celulosas, preferidos conforme al invento, son compuestos que tienen subunidades de la fórmula general (VI),



en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} en cada caso independientemente unos de otros, son hidrógeno o un radical alquilo de C_1 - C_{61} lineal o ramificado, cuya cadena de carbonos puede estar interrumpida hasta 20 veces por átomos de oxígeno, y que eventualmente puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, grupos carboxilo o grupos aciloxi, derivándose los grupos aciloxi eventualmente de un ácido carboxílico de C_1 - C_7 o de un ácido dicarboxílico de C_1 - C_7 . De manera preferida R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son, en cada caso independientemente unos de otros, hidrógeno o un radical alquilo de C_1 - C_{19} lineal o ramificado, cuya cadena de carbonos puede estar interrumpida hasta 6 veces por átomos de oxígeno, y que eventualmente puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo.

Las subunidades individuales de la fórmula general (VI) pueden estar sustituidas diversamente dentro del derivado de celulosa. Así, por ejemplo, es posible que en el caso de una primera subunidad R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} sean $-CH_2CH_3$ y R^{17} sea H, mientras que en el caso de otra subunidad R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} sean $-CH_2CH_3$ y R^{12} sea H.

Los derivados de celulosa preferidos conforme al invento tienen de manera preferida un alto grado de sustitución, referido a los grupos hidroxilo de la celulosa. El grado de sustitución, expresado como sustitución molar (MS) es de manera preferida de 2,0 a 6,0, de manera más grandemente preferida de 3,0 a 6,0, de manera todavía más grandemente preferida de 3,0 a 5,0, y en particular de 3,4 a 4,4.

Sustituyentes R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} que se prefieren especialmente, son -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-[CH_2CH(CH_3)O]_xH$, $-CH_2CH(CH_3)OCH_3$ y $-[CH_2(CH_3)O]_xCH_3$, en los que x puede ser en cada caso un número de 2 a 20, de manera preferida de 2 a 6, y en particular de 2, 3 ó 4.

De manera preferida conforme al invento, en el caso de la subunidad de la fórmula general (VI) se trata de subunidades de hidroxipropil-celulosas, es decir que los radicales R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son de manera preferida, independientemente unos de otros, -H, $-CH_2CH(CH_3)OH$ o $-[CH_2CH(CH_3)O]_xH$, en que x puede ser en cada caso un número de 2 a 20, de manera preferida de 2 a 6. Una hidroxipropil-celulosa se puede obtener por reacción de sales de metales alcalinos de celulosa con óxido de propileno y por subsiguiente neutralización de los grupos alcoxi. Si uno

ES 2 300 763 T3

de los grupos hidroxilo de la celulosa, durante esta conversión, no reacciona con óxido de propileno, entonces R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} o respectivamente R^{17} es -H. Si uno de los grupos hidroxilo de la celulosa, durante esta conversión, reacciona un equivalente de óxido de propileno, entonces R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} o respectivamente R^{17} es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. Si uno de los grupos hidroxilo de la celulosa reacciona, en el caso de esta conversión química, con un equivalente de óxido de propileno y el alcóxido procedente de éste reacciona con otros equivalentes de óxido de propileno, entonces R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} o respectivamente R^{17} es $-\text{[CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_x\text{H}$. Teóricamente, en este caso el índice x puede ser un número arbitrario, dependiendo de cuántos equivalentes de óxido de propileno se oligomerizan. De manera preferida el índice x es un número de 2 a 20, de manera más preferida de 2 a 6, y en particular de 2, 3 ó 4.

De manera especialmente preferida R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} , en cada caso independientemente unos de otros, tienen uno de los siguientes significados:

-H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{[CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_2\text{H}$ o $-\text{[CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_3\text{H}$.

Se prefiere especialmente conforme al invento una metil-celulosa, una hidroxipropil-metil-celulosa, una etil-celulosa y en particular una hidroxipropil-celulosa, en cada caso con una sustitución molar (MS) de 3,0 a 6,0, de manera más grandemente preferida de 3,0 a 5,0, y en particular de 3,4 a 4,4.

Preferidos derivados de celulosas son conocidos para un experto en la especialidad. Etil-celulosas, hidroxipropil-celulosas y hidroxipropil-metil-celulosas son obtenibles en el comercio por ejemplo bajo las denominaciones Klucel[®], Klucel[®] EXF (Aqualon[®]), Lucel[®] HF y Tylopur[®] MH 1000. El Klucel[®] HF es especialmente preferido conforme al invento. En lo que se refiere a más informaciones se puede remitir por ejemplo a las citas de Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, ECU Aulendorf 1996, 4ª edición y de Hunnius Studienausgabe, de Gruyter 1993, 7ª edición. En lo que se refiere a más informaciones acerca de hidroxipropil-celulosas del tipo Klucel[®] se puede remitir a la cita de Hercules, Aqualon, Klucel[®] - Physical and Chemical Properties, Produktspezifikation [Propiedades físicas y químicas, especificaciones de productos], Hercules Incorporated 2001.

El peso molecular medio ponderado M_w del derivado de celulosa está situado de manera preferida en el intervalo de 50.000 a 2.000.000 g mol^{-1} , de manera más preferida en el intervalo de 300.000 a 1.500.000 g mol^{-1} , de manera todavía más preferida en el intervalo de 750.000 a 1.250.000 g mol^{-1} , en particular en el intervalo de 850.000 a 1.150.000 g mol^{-1} .

La viscosidad Brookfield del derivado de celulosa en agua a 25°C en una concentración de 1% es, de manera preferida, de 1.000 a 4.000 mPas, de manera más preferida, de 1.275 a 3.500 mPas, y en particular de 1.500 a 3.000 mPas. La medición se lleva a cabo con un viscosímetro Brookfield, modelo LVF, con 4 husillos y 4 velocidades, con el que se puede cubrir el intervalo de 0 a 100.000 mPas.

De manera preferida, la proporción en peso del derivado de celulosa en la composición farmacéutica es de 0-5,0% en peso, de manera más preferida de 0,01-2,5% en peso, de manera todavía más preferida de 0,1-1,5% en peso, y en particular de 0,3-1,0% en peso.

De modo preferido conforme al invento, la matriz polimérica, junto al polímero acrílico, como agente formador de la estructura del gel comprende alternativamente como agente espesante o bien un poli(ácido acrílico) o un derivado de celulosa. La combinación de un polímero acrílico, como agente formador de la estructura del gel, con una hidroxipropil-celulosa como agente espesante es especialmente preferida.

Las composiciones farmacéuticas conformes al invento pueden contener ácidos grasos con más de 12 átomos de carbono o sus ésteres o respectivamente los alcoholes grasos que se derivan de estos ácidos grasos, o aminas primarias y/o éteres alquílicos de C_1 - C_{18} de mono-, di-, tri- o tetra(etilenglicol), en particular el éter monoetílico de di(etilenglicol), y/o terpenos. Estos compuestos sin embargo no constituyen ningún componente necesario de las composiciones farmacéuticas conformes al invento, y las composiciones farmacéuticas conformes al invento no contienen preferiblemente ninguno de estos compuestos.

En una forma de realización especialmente preferida, la composición farmacéutica contiene los siguientes componentes en las siguientes proporciones en peso:

TABLA 1

Componente	Proporción [% en peso]
eF-MENT	0,01-5,0
Polímero cruzado de acrilato y de un acrilato de alquilo C10-30	0,1-1,5
Poli(ácido acrílico)	0-1,0
Derivado de celulosa	0-2,0
Carbonato de propileno	5,0-20,0
Glicerol al 86 %	0,01-5,0
Ciclometicona	0,01-5,0
Miristato de isopropilo	0,01-5,0
Agua purificada	20,0-50,0
Etanol	30,0-60,0
Tris-(hidroximetil) aminometano	hasta un pH de 5-7

Las composiciones farmacéuticas conformes al invento son apropiadas como medicamentos. La indicación que se ha de tratar determina a la sustancia activa que se ha de administrar. Las formulaciones conformes al invento, que contienen esteroides, se pueden utilizar por ejemplo para la prevención y/o el tratamiento de diferentes estados de deficiencia de esteroides. Como utilizaciones dadas a modo de ejemplo se pueden mencionar la terapia por reemplazo de andrógenos, la contracepción, los hipogonadismos primario y secundario, función testicular defectuosa, caída de pelo, envejecimiento, pérdida de sustancia de los huesos, contracción muscular, disfunción eréctil, hipertrofia benigna de próstata y cáncer de próstata. En particular, las composiciones conformes al invento, que contienen MENT, eF-MENT, MENTAc o eF-MENTAc, se adecuan para la terapia o respectivamente la prevención de los hipogonadismos primario y secundario. En lo que se refiere a la farmacología, la biología y las aplicaciones clínicas de los andrógenos, se puede remitir a las citas de Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie [Efectos de medicamentos- Manual de la farmacología y toxicología], 2001, de S. Bhasin y colaboradores, Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens: Current Status and Future Prospects [Farmacología, biología y aplicaciones clínicas de andrógenos: Estado actual y perspectivas futuras], John Wiley & Sons, 1ª edición, 1996, de Ch. Chawnsang, Androgens and Androgen Receptor. Mechanisms, Functions, and Clinical Applications [Andrógenos y receptores de andrógenos. Mecanismos, funciones, y aplicaciones clínicas, Kluwer Academic Publishers, 2002, y de M. Carruthers, Androgen Deficiency in the Aging Male [Deficiencia de andrógenos en un varón Viejo], CRC Press-Parthenon Publishers, 1ª edición, 2002.

Las composiciones farmacéuticas conformes se confeccionan para la administración sistémica de la sustancia activa por medio de una aplicación local sobre la piel. Las composiciones se pueden aplicar por extensión sobre la piel o bien con la mano o con un medio auxiliar apropiado, tal como p.ej. una espátula, pero también es posible aplicar las composiciones en forma de atomizaciones (sprays) sobre la piel.

El invento se refiere también a la utilización de un diéster de ácido carbónico con el fin de mejorar la permeación transdérmica de una sustancia activa en una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, comprendiendo la composición además de manera preferida un alcohol alquílico de C₂-C₄, de manera más preferida etanol, y una matriz polimérica. En lo que se refiere a los componentes preferidos (es decir, lo que se refiere a las sustancias activas, los alcoholes alquílicos de C₂-C₄, los diésteres de ácido carbónico, la matriz polimérica, las sustancias coadyuvantes, las sustancias tamponadoras, etc.) y en lo que se refiere a las relaciones cuantitativas preferidas de estos componentes en la composición farmacéutica, se puede remitir a las explicaciones precedentes. Por consiguiente, el invento se refiere a la utilización de un diéster de ácido carbónico, de manera preferida de un compuesto de la fórmula general (I), de una manera más preferida de un compuesto de la fórmula general (II), y en particular a la utilización del carbonato de propileno, para el mejoramiento de la permeación transdérmica de una o varias sustancia(s) activa(s) en una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, comprendiendo el hidrogel, de manera preferida, una matriz polimérica y un alcohol alquílico de C₂-C₄, y estando definido de manera preferida del modo precedente.

Conforme al invento se encontró asimismo, de una manera sorprendente, que una composición farmacéutica en forma de un hidrogel, que comprende un polímero acrílico en combinación con un derivado de celulosa, ya no presenta el problema de que se destruye la estructura del gel y se deshace el gel, cuando este gel es aplicado sobre una piel humedecida con sudor (composición resistente al sudor). Para conseguir este efecto, ya no se necesita la presencia de un diéster de ácido carbónico en la formulación.

ES 2 300 763 T3

Conforme al invento, una composición farmacéutica de este tipo (composición resistente al sudor) comprende un polímero acrílico en combinación con un derivado de celulosa.

Como derivado de celulosa, una composición farmacéutica de este tipo (composición resistente al sudor) contiene de manera preferida un derivado de celulosa, tal como se definió precedentemente, en particular un compuesto seleccionado entre el conjunto que se compone de una etil-celulosa, una hidroxipropil-celulosa y una hidroxipropil-metil-celulosa. Una etil-celulosa y una hidroxipropil-celulosa son especialmente preferidas, siendo la más preferida una hidroxipropil-celulosa. La sustitución molar del derivado de celulosa es de manera preferida de 2 a 6, de manera mas grandemente preferida de 3 a 6, y en particular de 3 a 5, p.ej. de 3,4 a 4,4.

Como polímero acrílico, una composición farmacéutica de este tipo (composición resistente al sudor) contiene de manera preferida un polímero acrílico, tal como se definió precedentemente, en particular un homopolímero o copolímero, que se deriva de ácido acrílico, de ácido metacrílico, de ésteres alquílicos de C_1 - C_{30} con ácido acrílico y/o de ésteres alquílicos de C_1 - C_{30} con ácido metacrílico. Es especialmente preferido un copolímero, que se deriva de una mezcla de ácido acrílico y de ésteres alquílicos de C_{10} - C_{30} con ácido acrílico. En una forma de realización especialmente preferida, se trata de un copolímero cruzado de un acrilato y de un acrilato de alquilo de C_{10} -30.

La relación ponderal relativa entre el polímero acrílico y el derivado de celulosa en la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) es de manera preferida de 0,1-10,0, de manera más preferida de 0,2-5,0, de manera todavía más preferida de 0,5-2,0, y en particular de 0,75-1,75.

La proporción total del polímero acrílico y del derivado de celulosa en la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) es de manera preferida de 0,01-20,0% en peso, de manera más preferida de 0,1-10,0% en peso, de manera todavía más preferida de 0,3-5,0% en peso, y en particular de 1,0-2,0% en peso.

En una forma preferida de realización, la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) contiene 0,5-1,0% de un polímero cruzado de acrilato y de un acrilato de alquilo de C_{10} -30 en combinación con 0,2-0,8% en peso de una hidroxipropil-celulosa.

De manera preferida, en el caso de la composición farmacéutica conforme al invento (composición resistente al sudor), se trata de un hidrogel. El contenido de agua del hidrogel es de manera preferida de 5,0-90,0% en peso, de manera más preferida de 10,0-70,0% en peso, de manera todavía más preferida de 20,0-50,0% en peso, y en particular de 25,0-40,0% en peso.

De manera preferida, la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) contiene un alcohol alquílico de C_2 - C_4 , siendo especialmente preferido el etanol. Para este caso, la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) contiene de manera preferida 29,0-73,0% en peso de etanol y 5,0-50,0% en peso de agua, de manera más preferida 34,0-68,0% en peso de etanol y 10,0-45,0% en peso de agua, de manera todavía más preferida 39,0-63,0% en peso de etanol y 15,0-40,0% en peso de agua, de manera especialmente preferida 44,0-58,0% en peso de etanol y 20,0-35,0% en peso de agua, y en particular 54,8-57,5% en peso de etanol y 27,2-30,8% en peso de agua.

La composición farmacéutica (composición resistente al sudor), junto al polímero acrílico y el derivado de celulosa, contiene eventualmente por lo menos una sustancia activa y otras sustancias ingredientes, tales como p.ej. agentes para el cuidado y el aseo de la piel sustancias coadyuvantes, disolventes, agentes mediadores de la permeación, etc. La sustancia, activa, las otras sustancias ingredientes eventualmente presentes, y sus proporciones porcentuales preferidas en la composición, son como precedentemente se han definido.

Por consiguiente, la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) en forma de un hidrogel comprende de manera preferida una sustancia activa y/o un diéster de ácido carbónico y/o un alcohol alquílico de C_2 - C_4 y/o una matriz polimérica, como precedentemente se han definido. Tanto las preferidas proporciones ponderales porcentuales en la composición y las relaciones ponderales relativas de los componentes individuales entre sí, así como también las preferidas sustancias activas, los preferidos diésteres de ácido carbónico y los preferidos alcoholes alquílicos de C_2 - C_4 son como precedentemente se han definido.

La composición farmacéutica (composición resistente al sudor), en vez del diéster de ácido carbónico o como complemento con respecto al diéster de ácido carbónico, puede contener un agente mediador de la permeación, que está seleccionado entre el conjunto que se compone de:

(i) ésteres de ácidos grasos alifáticos, que contienen 10-30 átomos de carbono y que eventualmente están sustituidos con 1-2 grupos hidroxilo, grupos carboxilo o grupos aciloxi de C_1 - C_4 ;

(ii) alcoholes de ácidos grasos alifáticos, que contienen 10-30 átomos de carbono y que eventualmente están sustituidos con 1-2 grupos hidroxilo, grupos carboxilo o grupos aciloxi C_1 - C_4 ; o

(iii) un compuesto de la fórmula general (VII)



ES 2 300 763 T3

en la que R^{18} es alquilo de C_1-C_{12} , alquenilo de C_1-C_{12} , alcanofilo de C_1-C_{12} o alquenofilo de C_1-C_{12} , y el índice n es un número de 1 a 10.

De manera preferida, la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) contiene un compuesto de la fórmula general (VII), en la que R^{18} es alquilo de C_1-C_4 y el índice n es un número de 1 a 3.

Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general (VII) son:

HO-CH₂CH₂O-CH₃, HO-CH₂CH₂OCH₂CH₃, HO-CH₂CH₂O-CH₂CH₂CH₃, HO-CH₂CH₂O-CH₂CH₂CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₂-CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₃-CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₃-CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₃-CH₂CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₃-CH₂CH₂CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₄-CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₃, HO-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂CH₃ y HO-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂CH₂CH₃.

Para la composición farmacéutica (composición resistente al sudor) se prefiere especialmente una forma de realización que contiene un compuesto de la fórmula general (VII), en la que R^{18} es etilo y el índice n es = 2, es decir el éter monoetilico de di(etilenglicol).

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación adicional del invento.

Ejemplo 1

Dos composiciones farmacéuticas conformes al invento (de los tipos A y B) se prepararon de un modo usual. Los componentes de las composiciones se exponen en la Tabla 2:

TABLA 2

Componente	Cantidad [% en peso]	
	Tipo A	Tipo B
Carbonato de propileno	10,0	10,0
Etanol	55,0	55,0
Agua purificada	aprox. 30	aprox. 30
eF-MENT	0,8	0,8
Polímero cruzado de un acrilato y de un acrilato de alquilo C10-30 (Pemulen TR-1)	0,8	0,8
Poli(ácido acrílico)	-	0,4
Hidroxipropil-celulosa (Klucel HF)	0,35	-
Glicerol al 86 %	1,0	1,0
Ciclometicona	1,5	1,5
Miristato de isopropilo	0,5	0,5
Tris-(hidroximetil)aminometano	hasta un pH de 5,8	hasta un pH de 5,8

Ejemplo 2

(Mejor modo)

Una composición farmacéutica (composición resistente al sudor, del tipo C) en forma de un hidrogel, que comprende un polímero acrílico en combinación con un derivado de celulosa, se preparó sin ninguna sustancia activa. Los componentes de las composiciones se exponen en la Tabla 3:

ES 2 300 763 T3

TABLA 3

Componente	Cantidad [% en peso] Tipo C
Carbonato de propileno	10,0
Etanol	55,0
Agua purificada	aprox. 30
Polímero cruzado de un acrilato y de un acrilato de alquilo C10-30 (Pemulen TR-1)	0,8
Hidroxipropil-celulosa (Klucel HF)	0,35
Glicerol al 86 %	1,0
Ciclometicona	1,5
Miristato de isopropilo	0,5
Tris- (hidroximetil) aminometano (trometamina)	hasta un pH de 5,8

Se llevó a cabo el siguiente procedimiento de preparación:

El Pemulen TR-1 y la HPC (Klucel HF) se hincharon en etanol al 96%. Se añadió carbonato de propileno y se mezcló mediando agitación. A continuación se añadió el miristato de isopropilo y se mezcló de nuevo. El agente formador del gel y la sustancia de hinchamiento comenzaron a hincharse en la mezcla de disolventes. La mezcla total se introdujo a través de un embudo en un sistema de mezclador y homogeneizador (Becomix RW 2,5) (se introdujo con aspiración en el Becomix RW 2,5) y se agitó brevemente con 20 rpm (revoluciones por minuto). Después de esto se homogeneizó durante 1 minuto con 2.000-3.500 rpm (p.ej. con un homogeneizador de rotor y estator). Se obtuvo un gel transparente y homogéneo libre de aglomerados, que todavía no se había hinchado totalmente. El glicerol al 86%, y la cantidad total del agua purificada se añadieron (se introdujeron con aspiración) en varias etapas parciales como una mezcla libre de vetas, y el gel se hinchó posteriormente todavía de un modo manifiesto. Se agitó durante tanto tiempo (durante aproximadamente 5 minutos), hasta que se hizo visible una manifiesta clarificación del gel. Con cada adición de agua y glicerol se configuró mejor la estructura del gel y al mismo tiempo se hizo también cada vez más transparente. El número de revoluciones fue de 50 rpm. A continuación se incorporó la ciclometicona mediando agitación en la mezcla. Para que se garantice una distribución uniforme de la mezcla de agua y glicerol así como de la ciclometicona, al final de la incorporación se homogeneizó de nuevo durante 1 minuto con 4.000 rpm. A continuación, mediando agitación a 50 rpm se añadió en 3 etapas parciales una solución acuosa al 10% de trometamina para realizar la neutralización. El gel se clarificaba en tal caso de nuevo manifiestamente, y la estructura del gel se configuraba adicionalmente. Al final de la incorporación se homogeneizó de nuevo durante 2 minutos con 2.700 rpm.

Ejemplo 3

En una serie de ensayos se investigaron 3 diferentes composiciones farmacéuticas en forma de hidrogeles en lo que se refería a su compatibilidad con la piel. Las formulaciones eran como sigue:

Formulación comparativa 1 (VB1)

(Ejemplo correspondiente a la divulgación del documento EP-A 817 621):

- Etanol 70,2%,
- etil-hexanoato de etil-hexilo 20%,
- octanoato de cetearilo 1%;
- hidroxipropil-celulosa 1,5%;
- agua 3,6%

ES 2 300 763 T3

Formulación comparativa 2 (VB2); Androgel (producto comercial)

68,9% de etanol; miristato de isopropilo,
un poli(ácido acrílico), agua, NaOH

Formulación 3 conforme al invento (EB3), preparada de modo correspondiente al procedimiento del Ejemplo 2

Etanol 45%, carbonato de propileno 10%,
PEG 400 2,0%, polímero acrílico 0,6%,
glicerol 4,0%, agua 37,25%,
diisopropil-amina q.s. (cantidad suficiente)

La compatibilidad local en un conejo se investigó después de una aplicación una vez por día por vía dérmica de 0,25 g por cada sitio de aplicación a lo largo de 2 semanas (en total 14 aplicaciones) sobre la piel intacta. La investigación se efectuó de acuerdo con las reglas de la EMEA Guideline (CPMP/SWP/2145/00). La investigación se efectuó en 6 animales masculinos (conejos blancos de Nueva Zelanda / conv.).

Como testigo negativo sirvió agua de grifo, como testigo positivo sirvió Testogel / Androgel. El período de tiempo de exposición fue de 4 h. Los residuos del tratamiento se eliminaron con agua templada. La lectura y la valoración de la reacción se efectuaron en cada caso al final del período de tiempo de exposición, antes de la eliminación del resto de la sustancia. Los animales, en el día después del último tratamiento (día 15), se sacrificaron y disecaron. La toma de muestras así como el tratamiento histológico se efectuaron de acuerdo con los datos de la SOP TX ME n°. 382.4.

Los resultados se muestran en la Figura 1, indicando el eje de las X el número de las indicaciones, y se exponen en el eje de las Y las formulaciones.

Tal como se desprende de los experimentos comparativos, la composición conforme al invento es superior a las demás composiciones del estado de la técnica. Tal como se desprende de las formulaciones comparativas 1 y 2 (VB1 y VB2), los geles, que tienen un alto contenido de etanol, muestran manifestos efectos colaterales. En este contexto llama la atención de que los efectos colaterales no son provocados exclusivamente por el etanol, sino que también son dependientes manifiestamente del tipo del agente mediador de la permeación que se utiliza. En el caso de un contenido de etanol de 70% en peso, el producto comercializado (Androgel) muestra manifiestamente menos efectos colaterales que la formulación comparativa 1 (VB1) en la cual se utilizaba etil-hexanoato de etil-hexilo como agente mediador de la permeación (compárese el producto según el documento EP-A 817 621).

Ejemplo 4

Caracterización reológica de la tolerancia a los electrólitos de los sistemas de geles sobre la base de un poli(ácido acrílico) (p.ej. un Carbopol) en comparación con sistemas de geles sobre la base de una combinación de una hidroxipropil-celulosa y Pemulen TR-1 (composición resistente al sudor).

La disposición de ensayo simula la “resistencia al sudor” de los descritos sistemas de geles sobre la piel. Para esto, se añadieron a la composición unas formulaciones seleccionadas de electrólitos y se determinaron los parámetros reológicos. La tolerancia a los electrólitos es caracterizada mediante una comparación de la muestra sin tratar con la muestra cargada con electrólitos.

Las formulaciones se mezclaron con NaCl al 0,01% en una forma cristalina y la sal se incorporó mediando una moderada agitación. A continuación se efectuó inmediatamente la medición reológica. El equipo de medición se componía de un viscosímetro rotatorio RC 20 de la entidad Europhysics con un termostato de Peltier. La temperatura de medición era de 25°C, el valor preestablecido del esfuerzo cortante (τ) fue de 150 Pascal. Se utilizó el cono de medición C50-1.

1. Androgel sobre la base de un poli(ácido acrílico) (Carbopol) (producto comercial Androgel)
2. Vehículo conforme al invento sobre la base de una hidroxipropil-celulosa ((Klucel HF) / Pemulen TR-1, hidrogel según el Ejemplo 2

El límite de fluidez del Androgel disminuyó, mediante la carga con electrólitos, a aproximadamente un 17% del valor de partida. El límite de fluidez de la variante conforme al invento sobre la base de una hidroxipropil-celulosa y Pemulen TR-1 se redujo, por el contrario, solamente a aproximadamente 89% del valor de partida.

TABLA 4

Carga	Límite de fluidez (Pa)	Límite de fluidez restante (en tanto por ciento del valor de partida)
Androgel sin electrólito	15,3	16,7
Androgel con NaCl al 0,01 %	2,5	
Vehículo conforme al invento sin electrólito	22,9	89,5
Vehículo conforme al invento con NaCl al 0,01 %	20,3	

Los resultados muestran para el sistema conforme al invento sobre la base de una hidroxipropil-celulosa y Pemulen TR-1 una tolerancia manifiestamente más alta a los electrólitos. Este comportamiento se correlaciona con las experiencias de utilización en la práctica. La formulación conforme al invento se puede aplicar sin deshacerse y escurrirse desde la piel. Por el contrario, se llega al deshacimiento y al escurrimiento del producto comercial Androgel, lo cual es debido a la fuerte reducción del límite de fluidez.

Ejemplo 5

El comportamiento de permeación en relación con la sustancia activa eF-MENT de una composición conforme al invento, que contenía 55% en peso de etanol y 10% en peso de carbonato de propileno y que se había preparado como precedentemente según el Ejemplo 2, se comparó con el comportamiento de permeación a partir de una composición que correspondía aproximadamente a la composición del producto comercial Androgel.

Los experimentos se llevaron a cabo con ayuda de una celda de difusión de Franz (compárese T.J. Franz, Invest. Dermatol. 1975, 64, 191). Este modelo se compone de una celda de difusión, que puede ser dividida en un compartimiento con un donante y un compartimiento con un aceptor. En este sistema, la piel actúa como una barrera entre estos compartimientos. En este caso la piel es incorporada entre los compartimientos de tal manera que el lado dérmico es barrido por la solución del compartimiento con un aceptor. El compartimiento con un aceptor de la celda de difusión está conectado con una instalación para HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento), con lo cual es posible un análisis automático de partes alícuotas de la solución.

La composición concreta del hidrogel conforme al invento investigado se representa en la Tabla 5:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 300 763 T3

TABLA 5

Componente	[% en peso]
Carbonato de propileno	10,0
Etanol	55,0
Agua purificada	-29,0
eF-MENT	0,8
Polímero cruzado de un acrilato y de un acrilato de alquilo C10-30 (Pemulen TR-1)	0,8
Metil-celulosa (Tylopur MH 1000, obtenible de la entidad Clariant)	0,5
Glicerol al 86 %	1,0
Ciclometicona	1,5
Miristato de isopropilo	0,5
Tris-(hidroximetil)aminometano	hasta un pH de 5,8

Se investigó la piel de ratones depilados desprovistos de inmunidad (HsdCpb NMRI-nu/nu, Harlan Bioservice, Walsrode).

La solución en el compartimiento con un aceptor tenía la siguiente composición:

- Cloruro de potasio 0,4 g
- Dihidrógeno-fosfato de potasio 0,06 g
- Cloruro de sodio 7,27 g
- Hidrógeno-fosfato de sodio dihidrato 0,06 g
- HEPES 5,96 g
- Sulfato de gentamicina 0,05 g
- γ -ciclodextrina 5,0 g
- Agua purificada hasta 1.000 g.

En los casos de los experimentos se aplicaron unas partes alícuotas de 250 μ l de la muestra sobre la superficie de la cara epidérmica de la piel (45 cm²) con ayuda de una jeringa. Con las puntas de los dedos, que habían sido protegidas mediante guantes, las muestras se extendieron frotando ligeramente sobre la superficie de la piel. A los 5 minutos después de la aplicación del gel, una parte de la piel se introdujo en la celda de difusión. La solución de aceptor en la celda de Franz se homogeneizó continuamente. El área de la superficie de permeación puesta a disposición fue de 1,5 cm². Después de unos intervalos de tiempo fijamente establecidos (3, 6, 9, 12, 15 y 18 h) se sacaron partes alícuotas de la solución de aceptor, se inyectaron en la instalación de HPLC y se analizaron automáticamente. El contenido de eF-MENT en las muestras fue cuantificado con ayuda de soluciones patrones, siendo medidas las soluciones paralelamente y en las mismas condiciones de la HPLC.

ES 2 300 763 T3

HPLC:

Columna: Vertex con columna preliminar,

Nucleosil - 100 C18, 5 μ m, 125 x 3 mm

Fase móvil: mezcla de acetonitrilo y agua (39/61)

Velocidad de flujo: 0,700 ml/min

Temperatura: 40°C

Volumen de inyección: 200 μ l

Longitud de onda de detección: 244 nm

Período de tiempo de retención: eF-MENT 4,8 min.

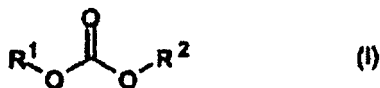
Los resultados de las investigaciones se reproducen en la Figura 2 (el gel transdérmico #09W-140 sirve como ejemplo comparativo, el gel transdérmico #09W-141 es el ejemplo conforme al invento).

Los experimentos demuestran que la composición conforme al invento (#09W-141) con una compatibilidad mejorada y con una propiedad de aplicación mejorada presenta muy buenas eficiencias de permeación en lo que se refiere a la sustancia activa que se ha de administrar por vía transdérmica.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en forma de un hidrogel, que contiene un diéster de ácido carbónico, un alcohol alquílico de C₂-C₄, por lo menos una sustancia activa y una matriz polimérica.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el diéster de ácido carbónico es un compuesto de la fórmula general (I)



en la cual o bien

(i) R¹ y R², independientemente uno de otro, son alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₄-C₆, heterocicloalquilo de C₁-C₆, fenilo, heteroarilo de C₁-C₆, fenil-alquilo de C₁-C₄, o heteroarilalquilo de C₂-C₁₀, pudiendo los grupos alquilo, alqueno y alquino estar interrumpidos eventualmente en cada caso hasta tres veces por átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, o

(ii) R¹ y R², independientemente uno de otro, tienen uno de los significados arriba mencionados y están unidos entre sí a través de un enlace de C-C.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque el diéster de ácido carbónico es un compuesto de la fórmula general (II)



en la que el índice m es un número de 1 a 3 y R³ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄.

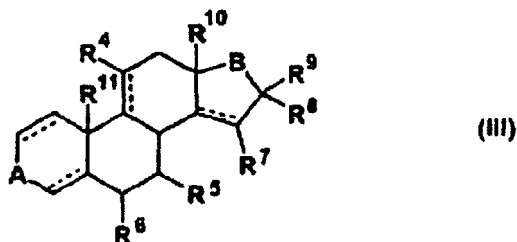
4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque m es 1 y R³ es metilo.

5. Composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, **caracterizada** porque el alcohol alquílico de C₂-C₄ es etanol.

6. Composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, **caracterizada** porque la sustancia activa es un esteroide.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque el esteroide es un andrógeno.

8. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque el esteroide es un compuesto de la fórmula general (III)



en la que

R⁴ es hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo de C₁-C₃, o un grupo hidroxilo eventualmente acetilado,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, independientemente unos de otros, son hidrógeno o alquilo de C₁-C₃, las líneas de trazos son, independientemente unas de otras, un enlace opcional, y

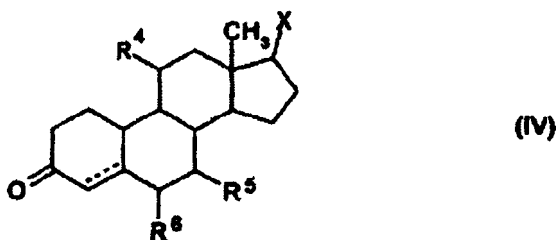
A y B, independientemente uno de otro, son un grupo carbonilo o un grupo



en el que X es un grupo hidroxilo o uno de sus ésteres con un ácido carboxílico de 1-8 átomos de carbono e Y es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃.

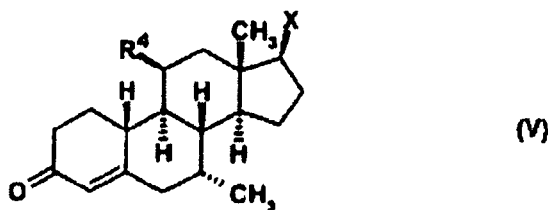
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

10. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque el esteroide es un compuesto de la fórmula general (IV)



en la que X es un grupo hidroxilo o uno de sus ésteres con un ácido carboxílico de 1-4 átomos de carbono, R⁴ es hidrógeno, fluoro o un grupo hidroxilo, R⁵ y R⁶, independientemente uno de otro, son hidrógeno, metilo o etilo, y la línea de trazos es un enlace opcional.

11. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque el esteroide es un compuesto de la fórmula general (V)



en la que R⁴ es fluoro o hidrógeno y X es un grupo hidroxilo o su éster de ácido acético.

12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada** porque X es un grupo hidroxilo.

13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizada** porque el esteroide se presenta en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional.

14. Composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, **caracterizada** porque la matriz polimérica comprende un polímero acrílico.

15. Composición de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizada** porque el polímero acrílico es un polímero cruzado de un acrilato y de un acrilato de alquilo de C₁₀-30.

16. Composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, **caracterizada** porque la matriz polimérica comprende un derivado de celulosa.

17. Composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, **caracterizada** porque ella contiene 0,01-5,0% en peso de eF-MENT, 0,1-1,5% en peso de un polímero cruzado de un acrilato y de un acrilato de alquilo C₁₀-30, 0-1,0% en peso de un poli(ácido acrílico), 0-2,0% en peso de un derivado de celulosa, 5,0-20,0% en peso de carbonato de propileno, 0,01-5,0% en peso de glicerol, 0,01-5,0% en peso de ciclometicona, 0,01-5,0% en peso de miristato de isopropilo, 20,0-50,0% en peso de agua purificada, 30,0-60,0% en peso de etanol y tris-(hidroximetil)aminometano hasta un pH de 5-7 (% en peso).

ES 2 300 763 T3

18. Utilización de un hidrogel tal como se define en una de las reivindicaciones 6 a 17, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento fenómenos de deficiencia de esteroides.

5 19. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18 para la prevención y/o el tratamiento de un hipogonadismo primario o secundario.

20. Utilización de un diéster de ácido carbónico para el mejoramiento de la permeación transdérmica de un medicamento en un hidrogel.

10 21. Utilización de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizada** porque el hidrogel está definido como en una de las reivindicaciones 1 a 17.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

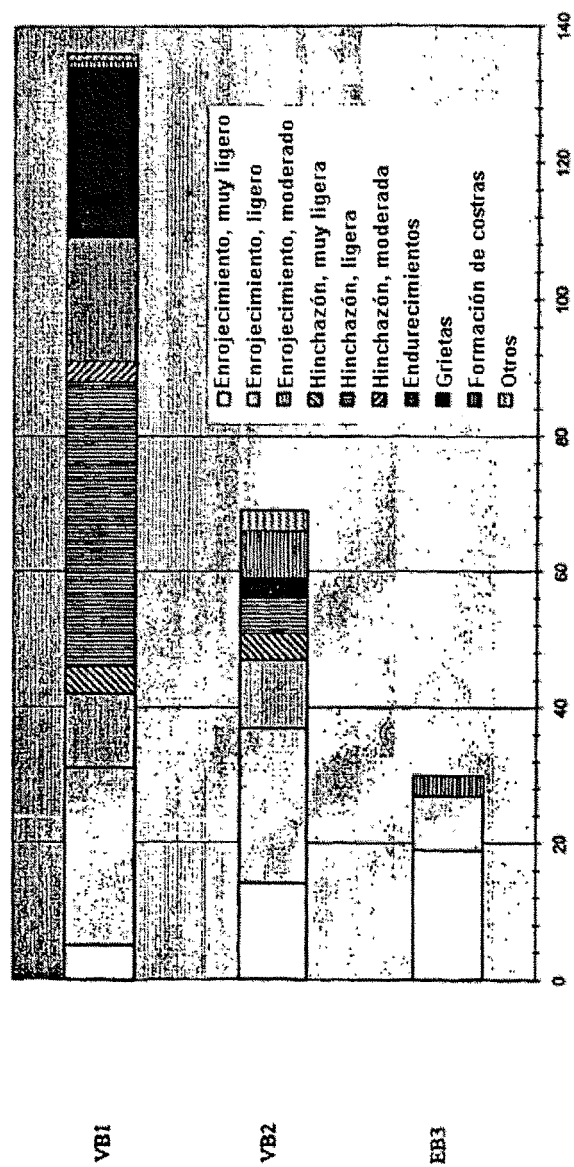


Figura 2

Permeación de eF-MENT [0.8 %] a través de la piel de un ratón a partir de geles transdérmicos

