



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 412**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
**A61K 38/28** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03815011 .6**  
96 Fecha de presentación : **31.12.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1578325**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Composiciones estables para el suministro tópico de fármacos.**

30 Prioridad: **31.12.2002 US 437279 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.07.2011**

73 Titular/es: **TRANSDERMAL BIOTECHNOLOGY, Inc.**  
**639 Research Parkway**  
**Meriden, Connecticut 06450, US**

72 Inventor/es: **Perricone, Nicholas, V. y**  
**Potini, Chim**

74 Agente: **García Peiro, Ana Adela**

ES 2 362 412 T3

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

## DESCRIPCION

Composiciones estables para el suministro topico de fármacos.

### Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de suministro tópico de fármacos y métodos de administración transdérmica de fármacos. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones estables para la liberación de fármacos para su administración tópica.

### Antecedentes de la Invención

10 Son conocidos los sistemas de administración tópica de fármacos. Estos sistemas liberan fármacos, agentes terapéuticos y otras sustancias deseadas de manera transdérmica y se pueden diseñar para actuar localmente en el punto de aplicación o para actuar sistémicamente una vez que entran a la circulación de la sangre del cuerpo. En estos sistemas, la liberación se puede lograr por medios tales como aplicación tópica directa de una sustancia o fármaco en la forma de un ungüento o similar, o mediante adhesión de un parche con un depósito o similar que retenga el fármaco y lo libere a la piel en una manera controlada en el tiempo.

15 Los sistemas de suministro transdérmico para agentes tales como fármacos, compuestos que alivian el dolor, vitaminas, y compuestos que mejoran la piel han estado en uso durante muchos años. Estos sistemas de administración transdérmica que utilizan cremas han sido desarrollados para el uso con analgésicos y compuestos que refinan la piel. Se han desarrollado sistemas transdérmicos que utilizan un parche para tratamientos con nicotina y estrógenos, por ejemplo, la tecnología de estradiol descrita en la Patente Norteamericana Número 6,521,250 para Meconi, et al.

20 Aunque son efectivos para su propósito, estos sistemas típicamente sólo han sido útiles para la administración transdérmica de moléculas relativamente pequeñas. La estructura porosa de la piel permite que tales moléculas pequeñas pasen de la epidermis a la dermis por medio de difusión. Sin embargo, las moléculas grandes, como la insulina, no pueden difundir a través de la piel y no se pueden suministrar por esta manera conocida.

25 Mientras que ha sido abordado el suministro de moléculas grandes tales como la insulina, tales sistemas no se ocupan del almacenamiento y la retención de la efectividad del fármaco a ser suministrado. Muchos fármacos y compuestos biológicamente activos, tales como la insulina, se deben mantener fríos y lejos del calor para permanecer efectivos y prevenir la desnaturalización en temperaturas ambiente. Tales sustancias no se pueden almacenar o transportar (sin refrigeración) por el usuario. A menudo los fármacos como la insulina se deben administrar durante todo el día y deben estar disponibles para un acceso rápido o ser transportados por el usuario, lo que puede exponer el compuesto a altas temperaturas. Como tal, aún existe una necesidad de estabilizar composiciones, incluyendo la de la insulina, de modo que sean resistentes a temperaturas más altas y tengan una vida más larga en estas temperaturas sin necesidad de refrigeración

### Sumario de la Invención

35 Una composición para el suministro transdérmico de una macromolécula comprende un componente portador de fosfatidilcolina que atrapa la macromolécula, en donde el componente portador estabiliza la macromolécula a temperatura ambiente.

Un método para administrar un fármaco comprende aplicar a la composición para la piel que contiene una cantidad efectiva del fármaco, un portador que tiene un componente de fosfatidilcolina que atrapa el fármaco.

### Descripción Detallada de la Invención

40 La fosfatidilcolina se utiliza como un portador para el suministro tópico de fármacos de polipéptidos y macromoléculas en la práctica de esta invención. La fosfatidilcolina es un componente básico de las bicapas de la membrana celular y el fosfolípido principal que circula en el plasma. La fosfatidilcolina es altamente absorbible y suministra colina la cual se necesita para facilitar el movimiento de las grasas y aceites a través de y para mantener las membranas celulares de los animales.

45 Las composiciones de administración tópica de fármacos de la presente invención, son no polares y se formulan para contener polipéptidos y macromoléculas solubles en fosfatidilcolina, que posteriormente se aplican a la piel para la liberación transdérmica de la macromolécula. Las composiciones de suministro tópico de fármacos de la invención son eficaces en la suministro de fármacos macromoleculares que convencionalmente se administran intramuscularmente, por vía intravenosa u oralmente, incluyendo, pero no limitado a polipéptidos tales como insulina y somatropina, prostaglandinas,

glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, y similares.

Es una ventaja de la invención que la administración tópica de una composición y el suministro transdérmico del fármaco ahí, sea más sencilla y más agradable como una vía de administración que las inyecciones, particularmente para fármacos tales como la insulina que se deben administrar a los pacientes durante un periodo de tiempo, o durante toda la vida. Además, a diferencia de la administración oral donde se puede destruir una cantidad sustancial del fármaco en el proceso digestivo, los fármacos en aplicación tópica no se desperdician. La aplicación tópica permite una difusión estable del fármaco al área objetivo deseada sin las dosificaciones cíclicas típicas de fármacos administrados por vía oral o parenteral.

El término "fosfatidilcolina" como se utiliza aquí significa una mezcla de diglicéridos de ácido esteárico, palmítico, y oleico unidos al éster de colina del ácido fosfórico, comúnmente llamada lecitina. Están disponibles muchos productos comerciales de lecitina, tales como, por ejemplo, Lecithol®, Vitelin®, Kelecine®, y Granulestin® debido a que la lecitina es ampliamente utilizada en la industria alimenticia. Las composiciones de la invención pueden contener lecitina sintética o natural, o mezclas de las mismas. Las preparaciones naturales son preferidas debido a que exhiben características físicas deseables y son tanto económicas como no tóxicas.

Las composiciones para administración tópica de fármacos preferidas de la presente invención contienen adicionalmente polienilfosfatidilcolina (abreviada aquí "PPC") para mejorar la penetración epidérmica. El término "polienilfosfatidilcolina" como se utiliza aquí significa cualquier fosfatidilcolina que albergue dos sustituyentes ácidos grasos, en donde al menos uno es un ácido graso no saturado con al menos dos enlaces dobles tales como el ácido linoleico. Ciertos tipos de lecitina de soja y fracciones de soja, por ejemplo, contienen niveles más altos de polienilfosfatidilcolina, siendo la dilinoleoilfosfatidilcolina (18:2-18:2 fosfatidilcolina) la especie de fosfatidilcolina más abundante, que la lecitina convencional de grado alimenticio, y son útiles en la formulación de las composiciones para administración tópica de fármacos de la invención. Alternativamente, la lecitina de soja convencional se enriquece con polienilfosfatidilcolina mediante la adición de extractos de soja que contienen niveles altos de polienilfosfatidilcolina. Como se utiliza aquí, este tipo de fosfatidilcolina se denomina fosfatidilcolina "enriquecida con polienilfosfatidilcolina" (a partir de ahora referida como fosfatidilcolina enriquecida con PPC), incluso donde el término abarque la lecitina obtenida a partir de fuentes naturales que exhiben niveles de polienilfosfatidilcolina más altos que las variedades de soja ordinarias. Estos productos están disponibles comercialmente a partir de American Lecithin Company, Rhône-Poulenc y otros vendedores de lecitina. La American Lecithin Company comercializa sus productos con una designación "U", que indica niveles altos de insaturación; el producto de Rhône-Poulenc es un extracto de soja que contiene aproximadamente 42% de dilinoleoilfosfatidilcolina y aproximadamente 24% de palmitoilinoleilfosfatidilcolina (16:0-18:2 PC) como los componentes principales de la fosfatidilcolina.

Aunque no hay ninguna teoría segura, se cree que la fosfatidilcolina enriquecida con PPC forma una bicapa que envuelve el polipéptido o macromolécula para crear la composición para liberación tópica de fármacos, contribuyendo a la estabilidad de la molécula activa y mejorando la penetración. Adicionalmente, la composición de liberación tópica de fármacos puede estar en fase de cristal líquido, con la fosfatidilcolina enriquecida con PPC holgadamente dispuesta en manera multi-laminar, con el polipéptido o macromolécula estando unida y atrapada dentro de las bicapas de lípido formadas ahí, como se describe en la Solicitud de Patente Norteamericana Número 10/448,632 para Perricone. Esto forma un complejo de fármaco de fosfatidilcolina enriquecida con PPC holgadamente dispuesta, pero estable, que adicionalmente incrementa la penetración y la suministro del polipéptido o la macromolécula a la vasculatura dérmica.

Las composiciones de suministro tópico de fármacos de la presente invención proporcionan una ruta de administración que es una mejora marcada sobre las inyecciones de insulina convencionales, considerablemente más sencilla y más agradable. Es una ventaja adicional que las composiciones de la invención sean también estables a temperatura ambiente, proporcionando una conveniencia considerable para los usuarios de insulina quienes, en el pasado, han tenido que tratar con los productos de insulina refrigerados comercialmente disponibles. También, las composiciones de insulina de acuerdo con la presente invención tienen vidas útiles más largas (si se almacenan a temperatura ambiente o si se refrigeran) y no se desnaturalizarán en temperatura ambiente como lo harían los tratamientos de insulina tradicionales.

La insulina útil en las composiciones de suministro tópico de fármacos de la presente invención está comercialmente disponible a partir de una variedad de fuentes, comercializadas bajo los nombre de marca Humulin®, Novolin®, Humalog®, Inutral®, entre otros. Algunos de estos productos contienen secuencias porcinas. Las composiciones de la invención se formulan preferiblemente con polipéptidos humanos recombinantes tales como aquellos obtenidos a partir de Sigma Co., Spectrum Chemicals and Laboratories, y vendedores variables y empleados en los ejemplos que siguen. Es una ventaja de la invención que las composiciones de suministro tópico de fármacos que transportan insulina se formulen con ingredientes comercialmente disponibles.

Las composiciones de suministro tópico de fármacos en general se formulan con un portador que comprende un

material de fosfatidilcolina enriquecida con PPC con el nombre de marca NAT 8729 (comercialmente disponible a partir de vendedores tales como Rhône-Poulenc y American Lecithin Company) y al menos un poliglicol (alcohol polihídrico de un glicol monomérico tal como Polietilenglicol (PEG) 200, 300, 400, 600, 1000, 1450, 3350, 4000, 6000, 8000 y 20000). Adicionalmente, este portador puede comprender un surfactante tal como un poliéter siloxilado que comprende dimetil, metil(óxido de propilpolietileno óxido de propileno, acetato) siloxano comercialmente disponible a partir de vendedores tales como Dow Corning (surfactante Dow Corning 190) y un lubricante tal como los fluidos de silicona que contienen polímeros de polidimetilsiloxano de baja viscosidad, metilparabeno (metil éster del ácido p-hidroxi-benzoico) comercialmente disponible a partir de vendedores tales como Dow Corning (fluido de silicona Dow Corning 200). Adicionalmente, se puede agregar agua purificada al portador. El portador posteriormente se mezcla con una preparación de los polipéptidos o macromoléculas particulares en una cantidad para obtener la concentración deseada en la composición final. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar y explicar adicionalmente la presente invención y no se deben tomar como limitantes en forma alguna.

#### Preparación de Composiciones Estables de Insulina: Ejemplo 1

Las preparaciones tópicas estables de insulina se formularon preparando primero una solución base. Un material de polienilfosfatidilcolina denotado NAT 8729 que contenía 80.6% de fosfatidilcolina enriquecida con PPC y 4.9% de lisofosfatidilcolina se obtuvo de Rhône-Poulenc. El NAT 8729 (45% peso/peso) se rebanó y se agregó a una mezcla de poliglicol E200 (50% peso/peso) y poliglicol E400 (5% peso/peso) ambos obtenidos de Dow Corning. La solución base posteriormente se cubrió bien y se mezcló rápidamente con un impulsor de cabeza de desintegración especial lentamente a 800 rpm con ligero calentamiento. La temperatura no incrementó por encima de 40°C. Los tiempos típicos de mezclado fueron 5 horas. La solución final es una solución ámbar viscosa, cristal claro, sin sedimentos o separaciones.

En esta solución base (97.25% peso/peso) posteriormente se mezcló un Fluido 190 de Dow Corning (1.00% peso/peso) [un poliéter siloxilado que comprende dimetil, metil(óxido de propilpolietileno óxido de propileno, acetato) siloxano]; un fluido de silicona de Dow Corning denotado 200-5 o 10cst (1.00% peso/peso) [fluidos de silicona que contienen polímeros de polidimetilsiloxano de baja viscosidad], y metilparabeno [metil éster del ácido p-hidroxi-benzoico) obtenido a partir de Mallinckrodt (0.75% peso/peso). Los ingredientes se homogenizaron con 3850 rpm con una rejilla de 0.45 micras como sigue. El metilparabeno se agregó primero a la solución base y se mezcló por al menos una hora hasta que se formó una solución completa. Posteriormente, se agregó lentamente el Dow Corning 200-5 o 10cst y se mezcló hasta que se formó una solución clara. Después, el Fluido 190 de Dow Corning se agregó lentamente y se mezcló en la solución para formar el portador.

Las preparaciones de insulina de la invención se hicieron a continuación utilizando el portador en dos concentraciones: 50 unidades y 100 unidades, simplemente disolviendo la insulina humana recombinante derivada del ARN obtenida a partir de Sigma en el portador. Fue fácilmente soluble en el portador.

En la prueba de la estabilidad de la composición de insulina estable, se prepararon estándares de insulina en 1 mg/ml en HCl 0.01 N utilizando la insulina de Sigma. (Un mg de este material exhibe una actividad de 28 unidades de insulina). Se prepararon muestras de las composiciones de insulina estables en 1 mg/1 ml de base mezclando a temperatura ambiente durante 60 minutos. Esta mezcla se dividió posteriormente en dos mitades, una mitad de las cuales se almacenó en 4°C, y la otra mitad se almacenó a temperatura ambiente. Se realizaron análisis de separación, Cromatografía de Líquidos de Alto Desempeño (RP-HPLC) y Electroforesis Capilar de Alto Desempeño (HPCE), de los estándares de insulina y las composiciones de insulina de la invención que se almacenaron en diferentes temperaturas durante diferentes periodos de tiempo.

Los análisis RP-HPLC y HPCE indicaron que los estándares de insulina que se almacenaron en 4°C o - 20°C fueron estables después de 65 días, pero los estándares de insulina almacenados en temperatura ambiente comenzaron a desnaturalizarse dentro de un plazo de 7 días. Los perfiles de RP-HPLC y HPCE de las composiciones de insulina de la invención, por otra parte, fueron estables tanto en temperatura ambiente como en 4°C, y no cambiaron después de 65 días. Los resultados mostraron claramente que el portador previno la desnaturalización de la insulina almacenada a temperatura ambiente.

#### Preparación de Composiciones Estables de Insulina: Ejemplo 2

Las composiciones estables de insulina se formularon preparando primero una solución base. Se pesó poliglicol E200 (PEG-200) (50% peso/peso) y se agregó poliglicol E400 (PEG-400) (5% peso/peso) al mismo recipiente para obtener el peso deseado, (ambos obtenidos de Dow Corning). El PEG-200 y el PEG-400 fueron mezclados rápidamente a 38-40°C con RW20 modelo IKA utilizando un impulsor de cabeza de desintegración lentamente en 800 rpm (velocidad 1), produciendo la solución PEG-200/PEG-400. Un material de fosfatidilcolina enriquecida con PPC denotada NAT 8729 que contiene 80.6% de fosfatidilcolina enriquecida con PPC y 4.9% de lisofosfatidilcolina se obtuvo a partir de Rhône-Poulenc. El

5 NAT 8729 (45% peso/peso) se rebanó y se agregó a la solución PEG-200/PEG-400, se cubrió y mezcló, con una temperatura que no excedió los 40°C, hasta que resultó una solución ámbar viscosa, clara, sin sedimentos o separaciones. El tiempo de mezclado fue aproximadamente cinco horas. Una mezcla alternativa se puede preparar cubriendo y mezclando la solución toda la noche sin calor para un rendimiento del 95-96%. La solución se removió del calor y se transfirió al Homogeneizador Ross (Modelo HSM100LC) utilizando la pantalla de malla más pequeña.

Posteriormente, se preparó un Fluido de Dow Corning. El Fluido de Dow Corning denominado 190 (1.00% peso/peso) [un poliéter siloxilado que comprende dimetil, metil(óxido de propilpolietileno óxido de propileno, acetato) siloxano]; y el Fluido de Dow Corning denotado 200-5 o 10 cst (1.00% peso/peso) [fluidos de silicona que contienen polímeros de polidimetilsiloxano de baja viscosidad] se mezclaron conjuntamente en un recipiente con una espátula limpia.

10 La solución (53.25% peso/peso) se calentó a 40°C y se mezcló a 800 rpm. Los tiempos típicos de mezclado fueron aproximadamente 5 horas. Posteriormente se mezcló la solución por agitación a 3800 rpm y se agregó muy lentamente la mezcla de Fluidos de Dow Corning hasta que se consiguió una solución clara. El metilparabeno (metil éster del ácido p-hidroxibenzoico) obtenido a partir de Mallinckrodt (0.75% peso/peso) se agregó de una vez y se mezcló hasta que resultó una solución completa. Se agregó agua purificada calentada a 40°C muy lentamente a la solución mientras que se mezclaba por agitación a 7500 rpm durante aproximadamente tres minutos.

15 Al final del mezclado por agitación, la velocidad se incrementó a 10,000 rpm durante pocos segundos antes de detenerse. La solución se removió y barrió con la cabeza de la paleta utilizando RW-20 Modelo IKA hasta que se enfrió a temperatura ambiente. Esta etapa es muy crítica y si no se realiza correctamente generará un producto final bifásico. La regla general es utilizar un recipiente que tenga un volumen dos veces de aquel de la solución de modo que la cabeza del homogeneizador esté bien embebida o impregnada en la solución. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente.

20 La insulina recombinante humana USP obtenida de Spectrum Chemicals and Laboratories (Producto #11247) se preparó en HCl 0,01 N en 50 mg/ml, y se mezcló gentilmente, pero adecuadamente. Esta preparación de insulina posteriormente se agregó muy lentamente a la solución anterior para obtener una concentración final de 500 unidades/ml o 20 mg/ml. El mezclado se continuó a temperatura ambiente durante al menos una hora. La composición de insulina estable final se almacenó en 4°C en un recipiente ámbar hermético al aire.

25 Se realizaron análisis RP-HPLC y HPCE de los estándares de insulina (preparados en 5 mg/ml en HCl 0,01 N) y las composiciones de insulina estables de la invención que se almacenaron en diferentes temperaturas durante diferentes periodos de tiempo.

30 Los resultados indicaron que los estándares de insulina almacenados a 4°C fueron estables hasta 22 semanas y comenzaron a desnaturalizarse después de 34 semanas, mientras que cuando se almacenaron a temperatura ambiente comenzaron a desnaturalizarse dentro de un plazo de sólo 1 semana. Sin embargo, las composiciones de insulina estables preparadas de conformidad con las descripciones anteriores que se almacenaron a temperatura ambiente fueron estables hasta al menos 22 semanas, lo cual es 21 semanas más que el estándar. Los resultados no mostraron cambios en la vida útil del estándar para las composiciones de insulina estables almacenadas a 4°C (ningún cambio después de 34 semanas).

35 Las composiciones para administración tópica de fármacos, estables, de la presente invención se pueden emplear para suministrar y estabilizar polipéptidos de manera transdérmica, incluyendo pero no limitado a insulina, oxitocina, vasopresina, insulina, somatotropina, calcitonina, gonadotropina coriónica, menotropinas, folitropinas, somatostatinas, progestinas, y combinaciones de cualesquiera de éstas. Estos fármacos están fácilmente disponibles a partir de una variedad de fuentes comerciales. La somatotropina (hormona del crecimiento hipofisaria) es comercializada bajo los nombres de maca Gentropin®, Humatrope®, Nutropin®, y Serostim®.

40 Una composición para liberación de fármacos formulada con somatotropina se formuló en una prueba con fosfatidilcolina al 85% a la cual se agregó ácido lipoico y palmitato de ascorbilo. La somatotropina se dispersó con facilidad en la fosfatidilcolina y permaneció estable en ésta. La hormona del crecimiento parecía penetrar la piel adecuadamente cuando se aplicó tópicamente la composición.

45 La presente invención también se puede utilizar para proporcionar el suministro tópico de agentes activos aparte de los fármacos, por ejemplo, agentes para el cuidado de la piel. La invención es particularmente útil con moléculas grandes que se utilizan en algunas formulaciones cosméticas, incluyendo polímeros y péptidos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición estable de insulina transdérmica, caracterizada en que comprende un componente de fosfatidilcolina, dicha fosfatidilcolina que comprende fosfatidilcolina enriquecida con polienilfosfatidilcolina y al menos un poliglicol, y que atrapa dicha insulina para el suministro transdérmico a la vasculatura dérmica, en donde dicho componente de fosfatidilcolina estabiliza la insulina a temperatura ambiente.
2. La composición transdérmica de la reivindicación 1, caracterizada en que dicho poliglicol comprende un poliglicol que tiene un peso molecular de 200 y un poliglicol que tiene un peso molecular de 400.
- 10 3. La composición transdérmica de la reivindicación 1 o 2, caracterizada en que dicho componente de fosfatidilcolina comprende 45% peso/peso de fosfatidilcolina, 50% peso/peso de poliglicol que tiene un peso molecular de 200 y 5% peso/peso de poliglicol que tiene un peso molecular de 400.
4. La composición transdérmica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que comprende además un surfactante, y un lubricante, y metilparabeno.
5. La composición transdérmica de la reivindicación 4, caracterizada en que dicho surfactante es un poliéter siloxilado; dicho lubricante es fluido de silicona.
- 15 6. La composición transdérmica de la reivindicación 5, caracterizada en que dicho poliéter siloxilado es dimetil, metil(óxido de propilpolietileno óxido de propileno, acetato) siloxano; y  
dicho fluido de silicona contiene polímeros de polidimetilsiloxano de baja viscosidad.
- 20 7. La composición transdérmica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada en que dicha insulina es insulina recombinante humana preparada en HCl 0.01 N en 50 mg/ml para obtener una concentración de insulina de 20 mg/ml en la composición estable de insulina transdérmica.
8. Un método para formular una composición de insulina transdérmica, estable, para el suministro transdérmico de insulina a la vasculatura dérmica caracterizado en que comprende:  
preparar un portador a partir de un componente de fosfatidilcolina, dicho componente de fosfatidilcolina que comprende fosfatidilcolina enriquecida con polienilfosfatidilcolina y al menos un poliglicol, y  
25 atrapar la insulina en el portador tal que el portador estabilice la insulina a temperatura ambiente.
9. El método de la reivindicación 8, caracterizado en que preparar dicho portador comprende:  
combinar un poliglicol que tiene un peso molecular de 200 y un poliglicol que tiene un peso molecular de 400 para formar una mezcla de poliglicoles;  
30 rebanar dicho componente de fosfatidilcolina en dicha mezcla de poliglicoles para formar una mezcla de fosfatidilcolina; y  
mezclar dicha mezcla de fosfatidilcolina hasta que dicha mezcla de fosfatidilcolina esté clara.
10. El método de la reivindicación 8 o 9, caracterizado en que preparar dicho portador comprende además calentar dicha mezcla de fosfatidilcolina a 40°C y mezclar por agitación dicha solución calentada; combinar un surfactante y un lubricante para formar un fluido;  
35 agregar dicho fluido a dicha mezcla de fosfatidilcolina calentada y mezclar por agitación hasta que dicha solución esté clara;  
agregar metilparabeno a dicha mezcla de fosfatidilcolina y mezclar por agitación hasta que dicho metilparabeno se disuelva en dicha solución;
- 40 calentar agua a 40°C y agregar lentamente dicha agua calentada a dicha solución; y dejar de mezclar por agitación dicha solución y barrer dicha solución para enfriar a temperatura ambiente.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado en que dicha insulina es insulina recombinante humana preparada en una solución de HCl 0.01 N en 50 mg/ml y dicha solución de insulina se mezcla en dicho portador a temperatura ambiente durante al menos una hora.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado en que dicha composición estable de insulina transdérmica contiene insulina en una concentración de 20 mg/ml.