

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 041**

51 Int. Cl.:

A61F 13/02 (2006.01)

A61L 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2005** **E 05713798 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013** **EP 1737406**

54 Título: **Sistemas transdérmicos que contienen matrices adhesivas multicapa para modificar la administración de fármacos**

30 Prioridad:

09.03.2004 US 795584

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

28.10.2013

73 Titular/es:

MYLAN TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
110 LAKE STREET
ST. ALBANS, VT 05478, US

72 Inventor/es:

JACKSON, KRISTIN y
MILLER, II, KENNETH JAMES

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 041 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistemas transdérmicos que contienen matrices adhesivas multicapa para modificar la administración de fármacos

5 La presente invención se refiere sistemas de administración transdérmica, adhesivos, sensibles a presión, para la administración de un agente, tal como un fármaco, a través de la piel. Más específicamente, la presente invención se refiere a dichos sistemas que comprenden matrices adhesivas multicapa.

10 Un método bien conocido para la administración de determinados fármacos de una manera controlada a lo largo del tiempo es mediante el uso de una composición transdérmica, tal como un adhesivo sensible a presión que contiene el fármaco. Los sistemas de administración conocidos implican la incorporación del fármaco deseado en un vehículo, tal como una matriz polimérica y/o una formulación adhesiva sensible a presión. Se han encontrado problemas con dichos sistemas de administración que incluyen control insuficiente sobre la velocidad y duración de la absorción transdérmica y se han desarrollado diversas composiciones en esfuerzos para maximizar el control de la liberación de un fármaco deseado y la eficacia de la unidad de administración.

15 La Patente de Estados Unidos N° 5.023.084 se refiere a unidades de dosificación de adsorción transdérmica de estrógeno/progestina que comprende una capa de refuerzo, una capa polimérica adhesiva adyacente donde se disuelve o microdispersa al menos una dosis mínima eficaz de un estrógeno, y a la misma se adhiere una capa adhesiva donde se disuelven y/o microdispersan al menos dosis mínimas de progestina.

20 La Patente de Estados Unidos N° 4.978.532 se refiere a una forma de dosificación para la administración de deshidroepiandrosterona (DHEA) a un paciente. La forma de dosificación tiene una matriz adhesiva que contiene un adhesivo de silicona sensible a presión de calidad médica, DHEA, y un mejorador de penetración para la DHEA.

25 La Patente de Estados Unidos N° 5.370.924 se refiere a un método para la fabricación de dispositivos transdérmicos multicapa de liberación de fármacos que divide el ensamblaje de los diversos componentes de administración de fármacos del dispositivo en sus funciones unitarias, y trata la unidades prefabricadas como módulos que más tarde se combinan para obtener el dispositivo transdérmico de administración de fármacos acabado.

30 El documento WO 95/24172 se refiere a un método para fabricar un dispositivo transdérmico de administración de fármacos para fármacos volátiles y termosensibles. El dispositivo contiene una capa compuesta de adhesivo que contiene el fármaco que tiene un material de refuerzo impermeable, laminado en su superficie distal, y un material de refuerzo impermeable despegable proximal, adaptado para extraer, para administrar un fármaco en la piel o mucosa, laminado en su superficie proximal. El compuesto adhesivo comprende una capa adhesiva distal, una capa adhesiva proximal y una capa de fármaco en gel dispuesta entre ellas. El dispositivo se produce extruyendo el fármaco en forma de gel sobre al menos una superficie expuesta de un primer o segundo laminado adhesivo de tal manera que las capas adhesivas y el fármaco en gel se combinan para formar la capa compuesta adhesiva que contiene el fármaco que tiene las superficies distal y proximal cubiertas por los materiales de refuerzo respectivos. Este proceso es particularmente adaptable para la formulación de parches que contienen nicotina.

Aunque se han producido diversos sistemas de administración transdérmica comercialmente útiles, se buscan mejoras adicionales.

45 Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, una dosificación que contiene fármacos transdérmicos comprende:

- 50 a) una capa de refuerzo impermeable al fármaco a administrar por vía transdérmica;
- b) una primera matriz polimérica adhesiva que comprende un adhesivo acrílico, en contacto con la capa de refuerzo, que tiene disperso en su interior el fármaco y que tiene una primera velocidad inicial de administración del fármaco;
- 55 c) una segunda matriz polimérica adhesiva que comprende un adhesivo de silicona o un adhesivo de poliisobutileno, en contacto con dicha primera matriz polimérica adhesiva, que tiene disperso en su interior el fármaco y que tiene una segunda velocidad inicial de administración del fármaco, donde dicha segunda velocidad inicial de administración es diferente de dicha primera velocidad inicial de administración, y donde la primera matriz polimérica adhesiva administra dicho fármaco más lentamente que dicha segunda matriz polimérica adhesiva; y
- 60 d) un revestimiento de liberación extraíble en contacto con la segunda matriz polimérica adhesiva, donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en:

un fármaco cardiovascular, un esteroide androgénico, un estrógeno, un agente progestacional, un sedante, un somnífero, un analgésico, un anestésico, un agente anti ansiedad, un agente nutricional, un agente antiinflamatorio, un antihistamínico, un miótico, un agente dermatológico, un antiespasmódico, un antidepresivo, un fármaco anticanceroso, un fármaco antidiabético, un agente antiestrogénico, un fármaco antihormonal, un agente antiinfeccioso, un agente anti alergénico, un agente antipirético, un agente

antimigraña, un tranquilizante y un agente antipsicótico.

Un método para administrar un fármaco por vía transdérmica a un individuo que necesite dicha administración comprende aplicar en la piel del individuo dicha unidad de dosificación transdérmica.

La primera matriz polimérica adhesiva libera el fármaco más lentamente que la segunda matriz polimérica adhesiva. A través de la selección de las dos matrices, el perfil de administración del fármaco a través de la piel puede modificarse y controlarse selectivamente hasta un grado que no es posible con dispositivos de administración que tan sólo comprenden una sola matriz adhesiva.

Si se desea, las composiciones pueden contener o emplear adicionalmente otros ingredientes conocidos para su uso en adhesivos sensibles a presión, que incluyen agentes reticulantes, plastificantes, adherentes, cargas, antioxidantes y excipientes o mejoradores de penetración.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra el flujo transdérmico (velocidad de administración) de tres matrices, incluyendo una matriz bicapa de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la administración acumulativa de las tres matrices de la Figura 1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones dérmicas adecuadas para la administración de un fármaco a través de la piel. Las composiciones permiten la administración muy controlada del fármaco a través de la única combinación de dos o más matrices adhesivas diferentes que pueden seleccionarse y estratificarse para proporcionar un perfil de administración farmacológica deseado.

Específicamente, las composiciones de la presente invención comprenden:

- a) una capa de refuerzo impermeable al fármaco a administrar por vía transdérmica;
- b) una primera matriz polimérica adhesiva, en contacto con la capa de refuerzo, que tiene disperso en su interior el fármaco y que tiene una primera velocidad inicial de administración del fármaco;
- c) una segunda matriz polimérica adhesiva, en contacto con dicha primera matriz polimérica adhesiva, que tiene dispersa en su interior el fármaco y que tiene una segunda velocidad inicial de administración del fármaco; y
- d) un revestimiento de liberación extraíble en contacto con la segunda matriz polimérica adhesiva.

La primera y segunda matriz polimérica adhesiva en una composición de dos matrices también se denominarán capa adhesiva de anclaje y capa adhesiva en contacto con la piel, respectivamente. Estas se seleccionan de tal manera que exista una diferencia significativa en la velocidad de administración del fármaco desde cada capa. Además, las dos capas adhesivas también pueden seleccionarse de tal manera que en cada una de las dos capas exista una diferencia significativa en una o más características físicas distintas, tales como la solubilidad, la miscibilidad o la estabilidad del fármaco o excipientes deseados, que adicionalmente puede influir en la administración del fármaco a partir de la composición y a través de la piel de la persona que lleva puesta la composición. Como se usa en el presente documento, "diferencia significativa" significa una diferencia en la administración del fármaco de al menos aproximadamente 10%-100%, preferentemente al menos aproximadamente 15%-60%, entre las dos matrices o capas adhesivas. La diferencia deseada en las velocidades de administración del fármaco entre las dos capas puede conseguirse simplemente mediante la selección de las dos matrices adhesivas o mediante la selección del adhesivo para cada matriz en combinación con la elección del espesor relativo de cada capa.

La primera y segunda matriz adhesiva se selecciona de tal manera que la velocidad de administración del fármaco sea inicialmente más rápida desde la segunda matriz, o capa en contacto con la piel, de lo que lo es desde la primera matriz, o capa de anclaje. En dichos casos, habrá una ráfaga, o descarga, inicial de fármaco administrado a través de la piel del portador, seguido de una liberación más lenta y más continua del fármaco. Aunque no de acuerdo con la presente invención, las matrices adhesivas pueden seleccionarse de tal manera que la velocidad de administración del fármaco sea inicialmente más rápida desde la primera matriz, o capa de anclaje, de lo que lo es desde la segunda matriz, o capa en contacto con la piel. Dicho sistema permite ajustar el perfil de administración dependiendo del espesor de las dos capas. Especialmente, la capa adhesiva de administración más lenta en contacto con la piel controla la administración a través de la piel y modula la tendencia de la capa adhesiva de administración más rápida para administrar el fármaco rápidamente. En dichos casos, será una administración farmacológica continua, quizá con una "ráfaga" en la administración a una post-aplicación temporal específica, dependiendo del espesor y composición de las matrices y de la concentración del fármaco. Por ejemplo, la ráfaga podría representar una liberación del fármaco y de los componentes por la capa de anclaje que tiene una fuerza conductora tan grande como para superar cualquiera de las propiedades limitantes de velocidad que la capa en contacto con la piel pueda tener. Dicho patrón de liberación es útil, por ejemplo, en la administración de fármacos al

organismo para simular un ritmo circadiano (por ejemplo, testosterona).

La velocidad de liberación desde una matriz adhesiva puede cambiar durante el transcurso de su vida útil funcional. A menudo, esto está producido por la absorción de agua u otros componentes desde la superficie de la piel del portador. Como alternativa, en la matriz en contacto con la piel puede incorporarse un retardante de penetración agotable o cargar la matriz en contacto con la piel con cristales de fármaco sólidos para obstruir la administración inicial del fármaco a través de la piel.

En una realización de la presente invención, la composición comprende más de dos matrices adhesivas, tal como tres o cuatro o cinco matrices adhesivas. Por ejemplo, una composición podría comprender una o más matrices adhesivas adicionales intercaladas entre la matriz adhesiva que está en contacto con la capa de refuerzo, y la matriz adhesiva que está en contacto con el revestimiento de liberación. Una ventaja de incluir tres o más matrices es tener una mayor capacidad para controlar la velocidad de administración bien a través del uso de las diferentes capas o bien añadiendo diferentes excipientes a las diferentes capas para cambiar o controlar la velocidad de administración. Otras ventajas incluyen mayor estabilidad química, ventajas de procesamiento, cosméticas o físicas (de mejora para el usuario). Si en una composición hay más de dos matrices adhesivas, la velocidad inicial de administración del fármaco desde una de las matrices es diferente de la de al menos las otras matrices. En una realización, la velocidad inicial de administración del fármaco en cada matriz es diferente de la de cada una de las otras matrices.

Los adhesivos usados en las composiciones, o formas de dosificación unitaria, de la presente invención son aquellos que son pegajosos o cohesivos al tacto y que típicamente se adhieren a un sustrato, tal como la piel, tras la aplicación de una presión leve. Por lo tanto a menudo reciben el nombre de adhesivos sensibles a presión.

La elección de cada capa de matriz adhesiva puede realizarse a partir de cualquiera de los adhesivos sensibles a presión convencionalmente usados en dispositivos de administración transdérmica, siempre que los dos materiales seleccionados tengan velocidades de administración de fármacos significativamente diferentes. En una realización preferida, la primera matriz comprende un adhesivo acrílico y la segunda matriz comprende un adhesivo de silicona. En esta combinación, el adhesivo acrílico tiene las características de administración relativamente lentas; el adhesivo de silicona tiene las características de administración más rápidas. En una segunda realización preferida, la primera matriz comprende un adhesivo acrílico y la segunda comprende un adhesivo de poliisobutileno. En esta realización, el adhesivo acrílico tiene de nuevo las características de administración relativamente lentas; el adhesivo de poliisobutileno administra el fármaco más rápidamente.

Si la composición comprende tres matrices adhesivas, esta puede comprender, por ejemplo, una capa adhesiva acrílica intercalada entre dos capas adhesivas de silicona, o una capa adhesiva de silicona entre dos capas adhesivas acrílicas. Como alternativa, cada capa podría tener un polímero diferente, tal como un sistema multicapa adhesivo de silicona, poliisobutileno y acrilato. La elección del adhesivo de cada capa se determinará por el perfil de administración deseado para la composición final.

Como adhesivos de silicona adecuados se incluyen adhesivos sensibles a presión fabricados a partir de polímero de silicona y resina. La proporción de polímero con respecto a resina puede variar para conseguir diferentes niveles de adhesión. Como ejemplos específicos de adhesivos de silicona útiles, disponibles en el comercio, se incluyen la serie BIOPSA® convencional (serie 7-4400, 7-4500 y 7-4600) y la serie BIOPSA® (con protección terminal) compatible con aminas (serie 7-4100, 7-4200 y 7-4300) fabricada por Dow Corning. Como adhesivos preferidos se incluyen BIO-PSA® 7-4202, BIO-PSA® 7-4301, BIO-PSA® 7-4302, BIO-PSA® 7-4501, BIO-PSA® 7-4502 y BIO-PSA® 7-4602.

Los adhesivos de poliisobutileno adecuados son aquellos que son sensibles a presión y con adhesión adecuada. El poliisobutileno puede comprender una mezcla de poliisobutilenos de alto y bajo peso molecular. Específicamente, los poliisobutilenos de alto peso molecular son los que tienen un peso molecular de al menos 1.000.000. Los poliisobutilenos de bajo peso molecular son aquellos con un peso molecular de al menos 100 pero menos de 1.000.000. De modo deseable, el poliisobutileno de alto peso molecular comprende entre aproximadamente 20 y 80% en peso del poliisobutileno total, preferentemente entre aproximadamente 40% y 50%, más preferentemente entre 40%, y el poliisobutileno de bajo peso molecular comprende entre aproximadamente 80% y el 20% en peso del poliisobutileno total, preferentemente entre aproximadamente 50% y 60%, más preferentemente aproximadamente 55%. Un ejemplo específico de un poliisobutileno útil es uno que comprende 45% de polímero de alto peso molecular (-1.250.000) y 55% de polímero de bajo peso molecular del 55% (-44.000) a aproximadamente 25% de sólidos en *n*-heptano.

Como polímeros acrílicos útiles se incluyen diversos homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares de ácidos acrílicos. Estos incluyen copolímeros de acrilatos o metacrilatos de alquilo. Los poliácrilatos incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, *n*-butil acrilato, *n*-butil metacrilato, hexil acrilato, 2-etilbutil acrilato, isoocil acrilato, 2-etilhexil acrilato, 2-etilhexil metacrilato, decil acrilato, decil metacrilato, dodecil acrilato, dodecil metacrilato, tridecil acrilato y tridecil metacrilato. Como adhesivos acrílicos útiles se incluyen adhesivos carboxifuncionales reticulados tales como DURO-TAK®87-2194, adhesivos carboxifuncionales no reticulados tales como DURO-TAK®87-2051,

adhesivos hidroxifuncionales reticulados tales como DURO-TAK®87-2516, adhesivos hidroxifuncionales no reticulados tales como DURO-TAK®87-2287, adhesivos injertados tales como DURO-TAK®87-5298 y adhesivos no funcionales tales como DURO-TAK®87-4098. Como adhesivos acrílicos preferidos se incluyen adhesivos acrílicos carboxifuncionales reticulados tales como DURO-TAK®87-2194 fabricados por National Starch and Chemical Co.

5 Además de los adhesivos mencionados anteriormente, otros adhesivos útiles en las composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen otros adhesivos sensibles a presión de acrilato, goma o silicona, basados en termofusión, agua o disolvente.

10 Además de las dos o más capas adhesivas, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden un refuerzo y un revestimiento de liberación, cada uno de los cuales puede comprender materiales convencionalmente usados en composiciones de parches transdérmicos. El material seleccionado para el refuerzo es uno que es flexible, impermeable al fármaco, y, si se desea, puede teñirse o marcarse. El refuerzo proporciona soporte y una cubierta protectora a la unidad de dosificación. Como materiales de refuerzo adecuados se incluyen los conocidos en la técnica para su uso con adhesivos sensibles a presión. Por ejemplo, el refuerzo puede comprender una poliolefina, poliéster, película EVA multicapa, y poliéster, poliuretano o combinación de los mismos. Un material de refuerzo preferido es MEDIFLEX® 1000, una poliolefina fabricada por Mylan Technologies, Inc.

20 El revestimiento de liberación se retira y se excluye de la composición para exponer la capa adhesiva en contacto con la piel que actúa como el medio de aplicación de la composición al paciente y a través de la cual pasa el fármaco tal cual administrado al paciente. Los revestimientos de liberación adecuados incluyen los conocidos en la técnica para su uso con composiciones adhesivas sensibles a presión. Por ejemplo, el revestimiento de liberación puede comprender un poliéster revestido con fluorosilicona o un poliéster revestido con silicona. Un revestimiento de liberación preferido es MEDIRELEASE® 2500, MEDIRELEASE® 2249 y MEDIRELEASE® MR2226, cada uno fabricado por Mylan Technologies, Inc., o Scotchpak® 1022, fabricado por 3M Pharmaceuticals/D.D.S. Sin embargo, el revestimiento de liberación puede comprender otros materiales, incluyendo capas o laminas de papel o que contienen papel, diversos termoplásticos, películas de poliéster, revestimientos metalizados y similares.

25 Una vez que se han preparado las formas unitarias de dosificación, estas se colocan en envases adecuados para su conservación hasta que se apliquen en el tratamiento transdérmico.

30 Las composiciones de la presente invención poseen propiedades adhesivas suficientes de tal manera que cuando el revestimiento de liberación se retira y la composición se aplica a la piel, la composición puede permanecer en su lugar durante un periodo de tiempo suficiente para distribuir la cantidad de fármaco deseada contenida en su interior con una baja frecuencia de desligamiento.

35 Las composiciones de la presente invención pueden fabricarse preparando primero distintas combinaciones adhesivas para cada capa de la unidad de dosificación, disolviendo o suspendiendo después el fármaco de elección en al menos una de las combinaciones, cada una de las cuales se ha preparado mezclando un disolvente adecuado con el adhesivo de elección sensible a presión. La capa de anclaje se aplica primero sobre un revestimiento de liberación, se seca y después se lamina a la película de refuerzo deseada, de acuerdo con parámetros predeterminados, tales como temperatura y tiempo de residencia (velocidad lineal), que producen niveles mínimos de disolvente residual. Después, la capa en contacto con la piel se aplica sobre un revestimiento de liberación distinto y se seca. La capa de liberación se retira de la capa de anclaje y el lado adhesivo de la capa en contacto con la piel se lamina sobre el lado adhesivo de la capa de anclaje de tal manera que la capa de anclaje está entre la capa de refuerzo y la capa en contacto con la piel. Si inicialmente el fármaco se suspende o se disuelve solo en una de las dos capas adhesivas, se equilibrará, con el tiempo, en la otra capa adhesiva hasta conseguir un equilibrio normal. Puede ser deseable preparar la composición con el fármaco inicialmente suspendido o disperso solo en una de las dos capas adhesivas y, por ejemplo, la otra capa adhesiva se preparara con un disolvente que sería perjudicial para el fármaco pero que se evapora durante el procesamiento (revestimiento y secado).

40 Si se proporcionan más de dos capas, la tercera capa (central) se aplica como un líquido sobre un revestimiento de liberación, se seca, se lamina en el lado adhesivo de la capa en contacto con la piel seca o la capa adhesiva de la capa de anclaje seca una vez que el revestimiento de liberación se ha extraído de la última, entonces las dos partes de la unidad de dosificación se laminan entre sí como se ha indicado anteriormente.

45 Como disolventes adecuados para su uso en la preparación de las combinaciones adhesivas se incluyen acetona, heptano, etil acetato, isopropanol, etanol, hexano, tolueno, xileno, 2,4-pentanodiona, metanol y agua.

50 Para los expertos en la técnica pueden ser obvios métodos alternativos para producir o conseguir una unidad de dosificación de administración transdérmica de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, sobre la película de refuerzo puede aplicarse una combinación adhesiva en lugar del revestimiento de liberación. Como alternativa, puede crearse un revestimiento adhesivo sin usar ningún disolvente, tal como calentando el adhesivo a su temperatura de fusión (adhesivo de fundido por calor). Con esta técnica, no se requiere secar el adhesivo, solo enfriarlo.

Existen muchas técnicas de revestimiento para aplicar un revestimiento líquido continuo sobre un sustrato, incluyendo el uso de un rodillo de grabado, rodillo inverso, película de caída, chorro de tinta, etc. Todas estas bien conocidas por expertos habituales en la técnica y pueden usarse para crear capas adhesivas sensibles a presión a partir de una combinación solvatada. Como alternativa, puede conseguirse un revestimiento adhesivo fino por extrusión, donde la combinación adhesiva se hace pasar a través de una matriz a presión sobre el sustrato como un revestimiento continuo o como una plantilla impresa (intermitente).

El espesor de la capa de anclaje y de contacto con la piel de las composiciones de la presente invención puede variar, dependiendo de factores tales como la cantidad del fármaco a administrar a partir de la composición y el periodo de uso deseado. Sin embargo, generalmente la capa en contacto con la piel tiene un espesor de entre aproximadamente 5 y 150 gsm, preferentemente entre aproximadamente 25 y 50 gsm. La capa de anclaje generalmente tiene un espesor de entre aproximadamente 5 y 150 gsm, preferentemente entre aproximadamente 25 y 100 gsm. Los expertos habituales en la técnica pueden determinar variaciones por experimentación rutinaria.

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para la administración transdérmica de una amplia serie de fármacos seleccionados del grupo que consiste en:

1. fármacos cardiovasculares, tales como nitroglicerina, propanolol, isosórbido dinitrato, isosórbido mononitrato, diltiazem, nifedipina, procainamida, clonidina y otros,
2. esteroides androgénicos, tales como testosterona, metiltestosterona y fluoximesterona,
3. estrógenos, tales como estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, etropipato, 17-estradiol, 17 estradiol valerato, equilin, mestranol, estrona, estriol y dietilestilbestrol,
4. agentes progestacionales, tales como progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol cloradinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretinodrel, dimetisterona, etinilestrenol, norgestrel, acetato de megestrol y etinodiol diacetato,
5. fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, incluyendo sedantes, somníferos, analgésicos, anestésicos y agentes anti ansiedad; tales como derivados del ácido salicílico, opiáceos, opioides y similares; incluyendo hidrato de cloral, benzodiacepinas, naloxona, haloperidol, pentobarbitol, fenobarbitol, secobarbital, codeína, lidocaína, dibucaína, benzocaína, fentanilo, análogos de fentanilo y nicotina,
6. agentes nutricionales, incluyendo vitaminas, aminoácidos esenciales y grasas esenciales,
7. agentes antiinflamatorios, incluyendo hidrocortisona, cortisona, dexametasona, prednisolona, prednisona, halcinonida, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, ácido salicílico, metil salicilato, sulindac, ácido mefenámico, piroxicam, indonisolona y tolmetina,
8. antihistamínicos, tales como difenhidramina, triprolidina, clorciclizina, prometazina, ciclizina, clorprenalina, terrenadina, fenilpropanolamina y clorfeniramina,
9. mióticos, tales como, pilocarpina,
10. agentes dermatológicos, tales como, vitaminas A y E,
11. antiespasmódicos, incluyendo atropina, metantelina, papaverina, cinamedrina y metoscopolamina,
12. antidepresivos tales como isocarboxazid, fenelzina, imipramina, amitriptilina, trimepramina, dozepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina y maprotilina,
13. fármacos anticancerosos,
14. antidiabéticos, tales como, insulina,
15. agentes antiestrógenos u hormonales, incluyendo tamoxifeno o la GCH,
16. agentes antiinfecciosos incluyendo antibióticos, antibacterianos y antivirales, tales como, tetraciclina, cloramfenicol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfoxazol, idoxuridina y eritromicina,
17. antialérgicos tales como antazolina, metapirileno y pirilamina,
18. antipiréticos, incluyendo aspirina y salicilamida,
19. antes antimigraña, incluyendo dihidroergotamina y pizotilina,
20. tranquilizantes, incluyendo reserpina, clorpromazina, y benzodiacepinas anti ansiedad, y
21. agentes antipsicóticos, incluyendo haloperidol, loxapina, molindona, tiotixeno, pimozida, risperidona, fumarato de quetiapina, olanzapina y derivados de fenotiazina.

Además, pueden usarse derivados farmacológicamente aceptables de los fármacos, tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, sales y similares, que sean adecuados para la administración transdérmica.

En una realización preferida, una composición de la presente invención comprende estradiol, una combinación de estradiol y acetato de noretindrona o una combinación de estradiol y levonorgestrel u otra progestina. Dichos parches se prescriben a mujeres posmenopáusicas como terapia de sustitución hormonal. Pueden usarse uno o más derivados bioactivos y biocompatibles del estradiol que puedan absorberse por vía transdérmica en lugar de, o en combinación con, estradiol. Como derivados de estradiol se incluyen 13- o 7 monoésteres y diésteres de estradiol, incluyendo estradiol-3,17--diacetato; estradiol-17-acetato; estradiol-3,17-valerato; estradiol-3-valerato; estradiol-17-valerato; 3-mono-17-mono- y 3,17-dipilivato ésteres; 3-mono-, 17-mono- y 3,17-dipropionato ésteres; ésteres de heptanoato y benzoato correspondientes; etanol estradiol; estrona; y otros esteroides estrogénicos y derivados que pueden absorberse por vía transdérmica.

Otras progestinas adecuadas incluyen progesterona, acetato de medroxiprogesterona, diacetato de etinodiol y similares.

5 Cuando se usa estradiol como el único fármaco activo en la unidad de dosificación, cada unidad comprende típicamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4,0% (p/p) de estradiol. Cuando el estradiol se proporciona en combinación con noretindrona o levonorgestrel u otra progestina, cada unidad de dosificación comprende típicamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4,0% (p/p) de estradiol y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de progestina. Estos intervalos solo pretenden ser orientativos; la cantidad real del fármaco proporcionado depende de la elección del adhesivo para las capas en contacto con la piel y de anclaje, de la cantidad de fármaco deseada a administrar al paciente por vía transdérmica en un periodo de tiempo determinado y de la velocidad a la cual el fármaco puede filtrarse a través de la piel de la persona que lleva el parche o unidad de dosificación.

15 En una realización específica de la presente invención, una unidad de dosificación transdérmica comprende una capa en contacto con la piel de silicona de aproximadamente 25 gsm (gramos/m²) y una capa de anclaje de acrilato de aproximadamente 75 gsm y contiene aproximadamente 1,4% (p/p) de estradiol. En una segunda realización específica, una unidad de dosificación transdérmica comprende una capa en contacto con la piel de silicona de aproximadamente 50 gsm y una capa de anclaje de acrilato de aproximadamente 75 gsm y contiene aproximadamente 1,4% de estradiol. En una tercera realización específica, una unidad de dosificación transdérmica comprende una capa en contacto con la piel de silicona de aproximadamente 25 gsm y una capa de anclaje de acrilato de aproximadamente 100 gsm, conteniendo cada una aproximadamente 1,4% de estradiol.

20 En una cuarta realización específica, una unidad de dosificación transdérmica comprende una capa en contacto con la piel de poliisobutileno de aproximadamente 50 gsm que contiene 1,0% (p/p) de estradiol y una capa de anclaje de 50 gsm que contiene aproximadamente 1,4% (p/p) de estradiol en el adhesivo de acrilato.

25 La cantidad de fármaco a incorporar en las composiciones de la presente invención varía, dependiendo del fármaco o combinaciones de fármacos de interés, del efecto terapéutico deseado y del periodo de tiempo sobre el cual la composición liberará el fármaco y proporcionará terapia. Dado que el paso de los fármacos a través de la piel a menudo es una etapa limitante de velocidad, la cantidad de fármaco seleccionada y la velocidad de liberación a partir de los adhesivos se seleccionan típicamente para proporcionar la administración del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, donde la cantidad mínima de fármaco en el sistema se basa en la velocidad a la cual este pasará a través de la piel en el periodo de tiempo para el cual la composición es para proporcionar terapia. La cantidad de fármaco en la composición puede variar típicamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 40% en peso del dispositivo de administración y preferentemente está en el intervalo de 0,1% a aproximadamente 20% en peso, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4,0% en peso.

35 El fármaco (o fármacos) de interés puede proporcionarse en mezcla con otros ingredientes que son compatibles con la administración transdérmica del fármaco deseado a los pacientes. Dichos otros ingredientes incluyen agentes reticulantes, plastificantes, adherentes, cargas, antioxidantes, agentes dispersantes y excipientes, tales como propilenglicol.

40 Adicionalmente la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

50 Preparación de un dispositivo de administración bicapa

55 Se fabricaron combinaciones adhesivas individuales para cada capa de sistema acabado, con el fármaco disuelto o suspendido al menos en una combinación. Las combinaciones se prepararon suspendieron o disolviendo el fármaco en una combinación de disolvente, adhesivo, y, opcionalmente, excipiente. Los restantes componentes deseados de cada combinación pueden dispersarse en una premezcla o añadirse directamente a las combinaciones adhesivas junto con el fármaco. Una vez que se han añadido todos los componentes juntos en su combinación respectiva, las combinaciones se mezclan por separado con una batidora accionada por aire hasta la uniformidad. Véase la siguiente Tabla 1 para cantidades ejemplo de cada combinación de componente:

Tabla 1

Combinación de la Capa de Anclaje		
Componente	% (p/p) en húmedo	Peso (g)
Alcohol Etílico Deshidratado USP-200 con Graduación del 100% de gran pureza (Alcohol Etílico)	4,56	9,50
Hemihidrato de Estradiol, USP, micronizado	0,63	1,32
Povidona USP (Plasdone K-29/32)	1,55	3,23
DURO-TAK® 87-2194	93,25	194,14
Combinación de la Capa en Contacto con la Piel		
Alcohol Etílico Deshidratado USP-200 con Graduación del 100 % de gran pureza (Alcohol Etílico)	5,89	6,00
Hemihidrato de Estradiol, USP, micronizado	0,81	0,83
Povidona USP (Plasdone K-29/32)	2,00	2,04
360 Medical Fluid (100cSt.)	2,94	3,00
BIO-PSA®7-4502	88,36	90,08

5 Después mezclar cuidadosamente, la combinación de la capa de anclaje se aplicó sobre un revestimiento de liberación apropiado del espesor especificado para obtener el gsm deseado. El laminado se secó durante 4 minutos a 41 °C seguido de 4 minutos a 77 °C en un horno de aire, después se laminó a la película de refuerzo deseada. La combinación de la capa en contacto con la piel se aplicó sobre un revestimiento de liberación distinto y se secó, usando las mismas condiciones que las usadas para preparar el laminado de la capa de anclaje.

10 Para ensamblar el producto acabado, el revestimiento de liberación de la capa de anclaje se retiró y el lado adhesivo de la capa seca en contacto con la piel se laminó en el lado adhesivo de la capa de anclaje.

Ejemplo 2

15 Se fabricaron dispositivos de liberación transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 1. Cada dispositivo contenía un total del 0,1 - 4,0% (p/p) de fármaco. La matriz adhesiva de anclaje de cada dispositivo de administración era un adhesivo acrílico sensible a presión e inicialmente contenía del 0,1% - 4,0% de fármaco y entre el 0 - 5,0% (p/p) de povidona. La matriz en contacto con la piel de cada dispositivo de administración comprendía un adhesivo de silicona sensible a presión e inicialmente contenía del 0,1% al 4,0% de fármaco, de 0 - 20 5% (p/p) de povidona y de 0 - 5% de un adherente/plastificante. La capa de silicona en contacto con la piel de cada dispositivo tenía un espesor de 5 - 100 gsm y la capa de anclaje tenía un espesor de 5 - 150 gsm. En una realización, el dispositivo comprendía estradiol al 1,4% en cada una de las capas adhesiva acrílica y la capa en contacto con la piel, povidona al 3,4% en cada una de las capas adhesiva acrílica y la capa en contacto con la piel comprendía el 5% de 360 Medical Fluid (100 cSt) como el adherente/plastificante.

Ejemplo 3

30 Se fabricaron dispositivos de liberación transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 1. Cada dispositivo contenía un total del 0,1 - 4,0% (p/p) de fármaco. La matriz adhesiva de anclaje de cada dispositivo de administración era un adhesivo acrílico sensible a presión e inicialmente contenía 1,4% de fármaco y entre 0 - 5,0% (p/p) de povidona. La capa de anclaje también contenía 0 - 10% (p/p) de propilenglicol. La matriz en contacto con la piel de cada dispositivo de administración comprendía un adhesivo de poliisobutileno sensible a presión e inicialmente contenía 1,0% de fármaco, 0 - 5% (p/p) de povidona y 10 - 50% de un adherente/plastificante. En cada dispositivo, la capa en contacto con la piel tenía un espesor de 5 - 100 gsm y la capa de anclaje tenía un espesor de 35 5 - 100 gsm. En una realización, el dispositivo comprendía povidona al 3,4% en cada una de la capa adhesiva acrílica y la capa en contacto con la piel y la capa en contacto con la piel comprendía aceite mineral al 30% como adherente/plastificante.

Ejemplo 4

40 Se fabricó un dispositivo transdérmico de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 2. La capa de silicona en contacto con la piel tenía un espesor de 25 gsm y la capa de anclaje tenía un espesor de 75 gsm.

Ejemplo 5

Se fabricó un dispositivo transdérmico de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 2. La capa de silicona en contacto con la piel tenía un espesor de 50 gsm y la capa de anclaje tenía un espesor de 75 gsm.

Ejemplo 6

Se preparó un dispositivo de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 3. La capa de poliisobutileno en contacto con la piel tenía un espesor de 50 gsm y la capa de anclaje de acrilato tenía un espesor de 50 gsm.

Ejemplo 7

Se fabricaron dispositivos de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en cada uno de los Ejemplos 2 y 3. En cada dispositivo, el fármaco era estradiol, una combinación de estradiol y acetato de noretindrona o una combinación de estradiol y levonorgestrel.

Ejemplo 8

Se fabricaron dispositivos de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 2. En cada dispositivo, el adhesivo de silicona era BIO-PSA® 7-4202, 7-4301, 7-4302, 7-4501, 7-4502 o 7-4602.

Ejemplo 9

Se fabricaron dispositivos de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 3. En cada dispositivo, el adhesivo de poliisobutileno comprendía del 20-80% de poliisobutileno con un peso molecular de al menos 1.000.000 y 80 - 20% de poliisobutileno con un peso molecular de entre 100 y 1.000.000.

Ejemplo 10

Se fabricaron dispositivos de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 9. En cada dispositivo, el adhesivo de poliisobutileno comprendía 45% de poliisobutileno con un peso molecular de al menos 1.000.000 y 55% de poliisobutileno con un peso molecular de entre 100 y 1.000.000.

Ejemplo 11

Se fabricó un dispositivo de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 2. La capa en contacto con la piel de 50 gsm contenía hemihidrato de estradiol al 1,4%, povidona al 3,4% y 360 Medical Fluid al 5% (100cSt) en un adhesivo de silicona sensible a presión de calidad médica BIO-PSA® 7-4502. La capa de anclaje de 75 gsm contenía hemihidrato de estradiol al 1,4% y povidona al 3,4% en DURO-TAK® 87-2194, un adhesivo de acrilato sensible a presión de calidad médica. El refuerzo consistía en poliolefina (MEDIFLEX® 1000). El revestimiento de liberación era poliéster revestido con fluorosilicona (MEDIRELEASE® 2500 o Scotchpak® 1022). Todos los porcentajes son en p/p.

El sistema de administración, que tenía un tamaño de 30 cm², produjo una descarga de administración de estradiol y administró aproximadamente 0,1 mg/día *in vitro*.

Ejemplo 12

Se fabricó un dispositivo de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 3. La capa en contacto con la piel de 50 gsm contenía hemihidrato de estradiol al 1,0%, povidona al 3,4% y aceite mineral al 30% en un adhesivo de poliisobutileno sensible a presión de calidad médica. La capa de anclaje de 50 gsm contenía hemihidrato de estradiol a 1,37%, propilenglicol al 8,0% y povidona al 3,4% en DURO-TAK® 87-2194, un adhesivo de acrilato sensible a presión de calidad médica. El refuerzo consistió en poliolefina (MEDIFLEX® 1000). El revestimiento de liberación era poliéster siliconizado (MEDIRELEASE® 2249). Todos los porcentajes se proporcionan en función del p/p.

El dispositivo de administración, que tenía un tamaño de 30 cm², produjo una descarga de administración de estradiol y administró 0,1 mg/día *in vitro*.

Ejemplo 13.

Se fabricó un dispositivo de administración transdérmico de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 1. La matriz de la capa de anclaje comprendía DURO-TAK® 87-2194 de 50 gsm al que se laminó una matriz de la capa en contacto con la piel de poliisobutileno de 50 gsm. La matriz de la capa de anclaje contenía hemihidrato de estradiol al 1,37%,

propilenglicol al 4,0%, povidona al 3,4% y dióxido de silicio coloidal al 1,13%. La matriz de la capa en contacto con la piel contenía hemihidrato de estradiol al 1,37%, povidona al 3,4%, propilenglicol al 4,0%, dióxido de silicio coloidal al 1,13% y aceite mineral al 30% en un adhesivo de poliisobutileno. El refuerzo era MEDIFLEX® 1000 y el revestimiento de liberación era MEDIRELEASE® 2226.

5

Ejemplo 14

Se fabricó un dispositivo de administración transdérmica de acuerdo con lo indicado en el Ejemplo 1. La matriz de la capa de anclaje comprendía DURO-TAK® 87-2194 de 75 gsm al que se laminó una matriz de la capa en contacto con la piel de BIOPSA® 7-4502 de 50 gsm. La matriz de la capa de anclaje contenía hemihidrato de estradiol al 1,37% y povidona al 3,4%. La matriz de la capa en contacto con la piel contenía hemihidrato de estradiol al 1,37% y povidona al 3,4% y 360 Medical Fluid al 5% (100cSt). El refuerzo era MEDIFLEX® 1000 y el revestimiento de liberación era MEDIRELEASE® 2500.

10

Ejemplo 15

Se fabricó un dispositivo de administración donde la velocidad de administración del fármaco desde la capa en contacto con la piel era más lenta que la velocidad de liberación desde la capa de anclaje. Los perfiles de administración transdérmica de los dispositivos bicapa y monocapa constitutivos muestran que la bicapa administra los fármacos a través de la piel a la misma velocidad normalizada que la de la matriz de administración rápida (silicona), pero a una velocidad continua característica de la matriz de administración lenta (acrílica).

20

Se prepararon películas adhesivas de administración rápida aplicando una combinación adhesiva de silicona para crear una capa adhesiva seca homogénea que contenía estradiol al 1,25%, polivinilpirrolidona al 5%, ácido oleico al 4% y adhesivo de silicona BIO-PSA® 7-4502. La combinación se aplicó sobre un revestimiento de liberación 3M ScotchPak® 1022 y se secó durante 4 minutos a 41 °C y durante 4 minutos a 77 °C para crear películas adhesivas de aproximadamente 100 gramos por metro cuadrado (gsm).

25

Se prepararon películas adhesivas de administración lenta aplicando una combinación adhesiva acrílica para crear una capa adhesiva seca homogénea que contenía estradiol al 1,25%, polivinilpirrolidona al 5%, ácido oleico al 4% y adhesivo acrílico DURO-TAK® 87-2516 de National Starch and Chemical Co. La combinación se aplicó sobre un revestimiento de liberación MEDIRELEASE® 2249 y se secó durante 4 minutos a 40 °C y durante 4 minutos a 77 °C para crear dos películas adhesivas secas de aproximadamente 25 y 100 gsm, respectivamente.

30

Se prepararon dos sistemas de administración de fármacos laminando la película adhesiva de silicona de administración rápida de 100 gsm o la película adhesiva acrílica de administración lenta de 100 gsm con la película de refuerzo 3M CoTran 9722.

35

Se preparó un tercer sistema de administración de fármacos transfiriendo primero la película adhesiva de silicona de administración rápida desde el revestimiento de liberación a la película de refuerzo 3M CoTran 9722. La película adhesiva acrílica de administración lenta de 25 gsm se laminó en la parte superior de la película adhesiva de silicona de administración rápida. El sistema acabado consistía en una lámina de refuerzo, una capa adhesiva de silicona de 100 gsm, una capa adhesiva acrílica de 25 gsm y un revestimiento de liberación. Después de dejar que todos los sistemas se equilibrasen, se sometieron a ensayo con respecto a la administración *in vitro* del fármaco a través de la piel humana. La siguiente tabla resume los tres sistemas sometidos a ensayo.

40

45

Sistema 1 (Matriz Adhesiva de Silicona de Administración Rápida)	Sistema 2 (Matriz Acrílica de Administración Lenta)	Sistema 3 (Bicapa con Matriz Acrílica de Administración Lenta y en Contacto con la Piel)
GSM: 100	GSM: 100	Acrílico GSM: 25 Silicona GSM: 100
Estradiol al 1,25% PVP al 5% Ácido Oleico 4%	Estradiol al 1,25% PVP al 5% Ácido Oleico 4%	Estradiol al 1,25% PVP al 5% Ácido Oleico 4%

Laminando conjuntamente las dos capas, el sistema transdérmico resultante administra la medicación a través de la piel a la misma velocidad normalizada que la de la matriz de administración rápida, pero a una velocidad continua constante más característica de la matriz de administración lenta. Véanse las Figuras 1 y 2.

50

REIVINDICACIONES

1. Una unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco que comprende:

- 5 (a) una capa de refuerzo impermeable a un fármaco a administrar por vía transdérmica;
- (b) una primera matriz adhesiva polimérica que comprende un adhesivo acrílico, en contacto con la capa de refuerzo, que en su interior tiene disperso el fármaco y que tiene una primera velocidad inicial de administración del fármaco;
- 10 (c) una segunda matriz adhesiva polimérica que comprende un adhesivo de silicona o un adhesivo de poliisobutileno, en contacto con dicha primera matriz adhesiva polimérica, que en su interior tiene disperso el fármaco y que tiene una segunda velocidad inicial de administración del fármaco, donde dicha segunda velocidad inicial de administración es diferente de dicha primera velocidad inicial de administración, y donde la primera matriz adhesiva polimérica administra dicho fármaco más lentamente que dicha segunda matriz adhesiva polimérica; y
- 15 (d) un revestimiento de liberación en contacto con la segunda matriz adhesiva polimérica;

donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en: un fármaco cardiovascular, un esteroide androgénico, un estrógeno, un agente progestacional, un sedante, un somnífero, un analgésico, un anestésico, un agente antiansiedad, un agente nutricional, un agente antiinflamatorio, un antihistamínico, un miótico, un agente dermatológico, un antiespasmódico, un antidepresivo, un fármaco anticanceroso, un fármaco antidiabético, un agente antiestrogénico, un fármaco antihormonal, un agente antiinfeccioso, un agente antialérgico, un agente antipirético, un agente antimigraña, un tranquilizante y un agente antipsicótico.

25 2. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el fármaco cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en: nitroglicerina, propanolol, isosórbido dinitrato, isosórbido mononitrato, diltiazem, nifedipina, procainamida y clonidina.

30 3. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el esteroide androgénico es testosterona, metiltestoterona o fluoximesterona.

4. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste: estrógeno conjugado, estrógeno esterificado, etropipato, 17-β estradiol, 17-β estradiol valerato, equilin, mestranol, estrona, estriol y dietilestilbestrol.

35 5. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente progestacional se selecciona del grupo que consiste en: progesterona, 19-norprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, melengestrol cloradinona, etisterona, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretinodrel, acetato de meggestrol y acetato de etinoldiol

40 6. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el sedante se selecciona del grupo que consiste en: hidrato de cloral, haloperidol, pentobarbital, fenobarbital y secobarbital.

45 7. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el analgésico se selecciona del grupo que consiste en: un opiáceo, un opiode, codeína, fentanilo y un análogo de fentanilo.

8. La unidad de dosificación transdérmica que contiene el fármaco de la reivindicación 1, donde el anestésico se selecciona del grupo que consiste en: lidocaína, dibucaína y benzocaína.

50 9. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antiansiedad es una benzodiacepina.

10. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente nutricional se selecciona del grupo que consiste en: una vitamina, un aminoácido esencial y una grasa esencial.

55 11. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en: hidrocortisona, cortisona, dexametasona, prednisolona, prednisona, halcinonida, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, ibuprofeno, naxopreno, fenopreno, fenbufeno, indoprofeno, ácido salicílico, metil salicilato, sulindac, ácido mefenámico, piroxicam, indonisolona y tolmetina.

60 12. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el antihistamínico se selecciona del grupo que consiste en: difenilhidramina, triprolidina, clorciclizina, prometazina, ciclizina, clorprenalina, terrenadina, fenilpropanolamina y clorfeniramina.

65 13. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el mitótico es pilocarpina.

14. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente dermatológico es vitamina A o vitamina E.
- 5 15. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el antiespasmódico se selecciona del grupo que consiste en: atropina, metantelina, papaverina, cinamedrina y metoscopolamina.
- 10 16. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en isocaboxazid, fenelzina, imipramina, amitriptilena, trimepramina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina y maprotilina.
- 15 17. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antidiabético es insulina.
18. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el fármaco antihormona es tamoxifeno o la gonadotropina coriónica humana.
- 20 19. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antiinfeccioso es un antibiótico o un agente antiviral.
- 25 20. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 19, donde el antibiótico se selecciona en el grupo que consiste en tetraciclina, cloramfenicol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfaoxazol y eritromicina.
- 30 21. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 19, donde el agente antiviral es idoxuridina.
- 35 22. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antialérgico es antazolina, metapirileno o pirilamina.
- 40 23. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antipirético es aspirina o salicilamida.
- 45 24. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antimigraña es dihidroergotamina o pizotilina.
- 50 25. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde el tranquilizante se selecciona del grupo que consiste en: reserpina, clorpromazina y benzodiazepinas.
- 55 26. La unidad de dosificación transdérmica que contiene el fármaco de la reivindicación 1, donde el agente antipsicótico se selecciona del grupo que consiste: haloperidol, loxapina, molindona, tiotixeno, pimozida, risperidona, fumarato de quetiapina, olanzapina y derivados de fenotiazina.
- 60 27. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde dicho adhesivo de silicona comprende un adhesivo de silicona convencional o un adhesivo de silicona compatible con aminas.
- 65 28. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde dicho adhesivo de poliisobutileno comprende una mezcla de un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular de al menos 1.000.000 y un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 100 pero menos de 1.000.000.
29. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 28, donde dicho poliisobutileno de alto peso molecular comprende entre aproximadamente el 20% y el 80% en peso del poliisobutileno total y dicho poliisobutileno de bajo peso molecular comprende entre aproximadamente el 20% y 80% en peso del poliisobutileno total.
30. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde dicho adhesivo acrílico comprende polímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, *N*-butilacrilato, *n*-butilmetacrilato, hexilacrilato, 2-etil butil acrilato, isooctil acrilato, 2-etilhexil acrilato, 2-etilhexil metacrilato, decil acrilato, decil metacrilato, dodecil acrilato, dodecil metacrilato, tridecil acrilato o tridecil metacrilato.
31. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, donde dicho adhesivo acrílico comprende un adhesivo acrílico carboxifuncional reticulado, un adhesivo acrílico carboxifuncional no reticulado, un adhesivo hidroxifuncional reticulado, un adhesivo hidroxifuncional no reticulado, un adhesivo injertado o un adhesivo no funcional.
32. La unidad de dosificación transdérmica que contiene fármaco de la reivindicación 1, que adicionalmente

comprende al menos una matriz adhesiva adicional, laminada entre dichas primera y segunda matrices adhesivas poliméricas, donde se dispersa el fármaco; teniendo cada una de dichas matrices adhesivas adicionales una velocidad inicial de administración del fármaco; donde dichas velocidades iniciales de administración de al menos dos de dichas matrices son diferentes entre sí.

5

Figura 1: Flujo Transdérmico (Velocidad de Administración)

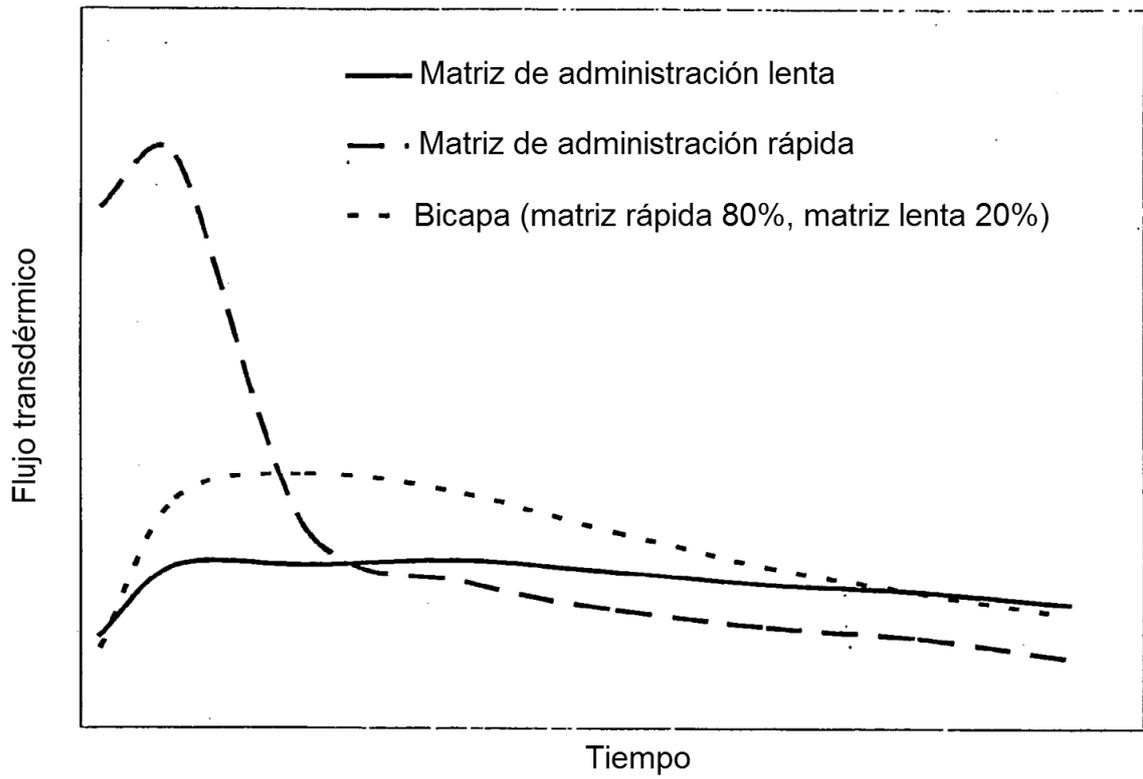


Figura 2: Administración acumulativa

