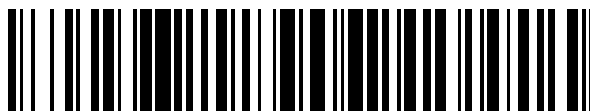


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 853**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2008 E 08845600 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2219603**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica**

30 Prioridad:

**02.11.2007 US 984787 P**

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

**16.09.2014**

73 Titular/es:

**ACRUX DDS PTY LTD (100.0%)  
103-113 STANLEY STREET  
WEST MELBOURNE, VICTORIA 3003, AU**

72 Inventor/es:

**SETIAWAN, KERRIE y  
WATKINSON, ADAM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 494 853 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Sistema de administración transdérmica

**Campo**

5 Esta invención se refiere a un sistema de administración transdérmica y a una administración transdérmica de un agente fisiológicamente activo.

**Antecedentes**

10 La administración de agentes fisiológicamente activos a través de la piel ("administración transdérmica") ha recibido una atención creciente, debido a que no solamente proporciona un régimen de dosificación relativamente sencillo, sino que también proporciona una vía relativamente lenta y controlada para la liberación de un agente fisiológicamente activo en la circulación sistémica. Sin embargo, la administración transdérmica de fármacos es complicada porque la piel se comporta como una barrera natural y por lo tanto el transporte de agentes a través de la piel es un mecanismo complejo.

15 Estructuralmente, la piel se compone de dos partes principales, una capa más externa relativamente delgada (la "epidermis") y una región interior más gruesa (la "dermis"). La capa más externa de la epidermis (el "*stratum corneum*") se compone de células muertas aplanadas que están llenas de queratina. La región entre las células muertas aplanadas del *stratum corneum* está rellena de lípidos que forman fases laminares que son responsables de las propiedades barrera natural de la piel.

20 Para una administración transdérmica eficaz de un agente fisiológicamente activo que se aplica a la superficie de la piel ("aplicación tópica"), el agente tiene que repartirse en primer lugar desde el vehículo en el *stratum corneum* y a continuación tiene que difundirse típicamente dentro del *stratum corneum* antes de que se distribuya desde el *stratum corneum* a la epidermis viable.

25 Para superar algunos de los problemas de la administración transdérmica que están asociados al transporte a través de las capas dérmicas ("absorción percutánea"), los agentes fisiológicamente activos se formulan usualmente con potenciadores de penetración dérmica (Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.*, Vol 88, Nº 10, October 1999, pp 955-958) que son frecuentemente productos químicos lipófilos que se distribuyen fácilmente en el *stratum corneum*, tras lo cual ejercen sus efectos mejorando el transporte de los fármacos a través de la barrera de la piel.

30 Un "parche" transdérmico consiste típicamente en una matriz o un depósito que contiene el fármaco que se ha de administrar, junto con una capa de soporte, un adhesivo y un revestimiento desprendible protector. También se pueden incorporar membranas desprendibles. La administración de fármacos por medio de estos sistemas es por difusión pasiva, controlada por una membrana desprendible semipermeable, o está controlada por el adhesivo/matriz de adhesivo. El sistema también puede incorporar potenciadores de la penetración de fármacos para aumentar el flujo del fármaco a través de la piel.

35 Uno de los inconvenientes de las metodologías actuales es que las formulaciones están típicamente en contacto continuo con la piel. Las cremas y las pomadas o los adhesivos utilizados en los parches pueden causar irritación y sensibilización de la piel. Una proporción significativa de los usuarios de parches padecen irritación y sensibilización de la piel debido a los adhesivos utilizados en el parche.

40 La tasa de administración de fármacos a través de una superficie dérmica se puede aumentar mediante potenciadores de la penetración dérmica. El problema con la mayoría de los potenciadores de la penetración dérmica conocidos es que con frecuencia son tóxicos, irritantes o alergénicos. Estos potenciadores tienden a ser disolventes aceptores de protones, tales como dimetilsulfóxido y dimetilacetamida. Más recientemente, 2-pirrolidina, N,N-dietil-m-toluamida (DEET), 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona (Azone), N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidina y tioglicolato de calcio han sido presentados como potenciadores eficaces. Sin embargo, sigue habiendo dificultades con dichos potenciadores dérmicos debido al problema de la irritación en el sitio de aplicación que no han sido superadas.

45 Sin embargo, el problema más crítico con estos compuestos es su toxicidad. Si un compuesto es tóxico, irritante o alergénico cuando se usa como potenciador dérmico, entonces dicho compuesto es inadecuado para la aplicación al cuerpo de un animal. La dimetilacetamida no es clínicamente aceptable por estas razones. Aunque para DEET y las Azones se han descrito menores toxicidades, su toxicidad es todavía tal que no se usan ampliamente. Es posible que la Azone y el dimetilsulfóxido se puedan emplear como potenciadores de la penetración dérmica si la cantidad aplicada es suficientemente pequeña, de modo que no sean apreciablemente tóxicos, irritantes o alergénicos para el animal.

50 El documento WO 00/44347 se refiere a una composición farmacéutica para administración tópica en forma de una barra medicada.

El documento WO 03/039597 se refiere a una composición que comprende un agente fotosensibilizante y un poten-

ciador de la penetración de la piel para uso en un tratamiento fotodinámico.

El documento US 2005/0175680 se refiere a una composición para la administración transdérmica de agentes fisiológicamente activos, que incluye un potenciador de la penetración y disolventes volátiles, en donde el agente activo y el potenciador de la penetración dérmica forman un depósito amorfo.

- 5 El documento WO 2005/049025 se refiere a un método y a una composición para el tratamiento de lesiones cutáneas. Las composiciones que incluyen quelatos metálicos, moduladores del factor del crecimiento transformante, potenciadores de la penetración dérmica y disolventes volátiles se administran por vía tópica.

10 Morgan et al., *J. Pharm. Sci.*, Vol. 87, N° 10, October 1998, pp 1213-1218, describen la viabilidad de usar ciertos vehículos de pulverización para la administración transdérmica mejorada de hormonas sexuales. Los potenciadores de penetración padimato O y salicilato de octilo son comparados con laurocapram y ácido oleico.

Karande et al., *J. Cont. Rel.*, Vol. 115, 2006, pp 85-93, examinan el fenómeno de las interacciones sinérgicas en mezclas binarias de potenciadores químicos de permeación para la administración de fármacos.

15 Las composiciones de la presente invención son adecuadas para uso como vehículos para la aplicación tópica a la piel de compuestos específicos, usando preparaciones farmacéuticas, nutracéuticas, cosméticas o veterinarias. Dicha aplicación tópica facilita que compuestos específicos penetren en la piel y entren en el sistema circulatorio, facilitando con ello que el o los compuestos activos tengan un efecto sistémico. El al menos un compuesto activo puede ser un compuesto farmacológicamente activo. Un "compuesto farmacológicamente activo" es un compuesto que tiene un efecto terapéutico sobre el cuerpo humano o animal en el tratamiento o prevención de una afección.

20 El estudio de documentos, leyes, materiales, dispositivos, artículos y similares se incluye en esta memoria descriptiva exclusivamente con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No se sugiere ni se muestra que alguna o todas de estas materias formen parte de la base de la técnica anterior ni que sean de conocimiento general común en el campo correspondiente a la presente invención, ya que existían antes de la fecha de prioridad de cada una de las reivindicaciones de esta solicitud.

### Sumario

25 La invención proporciona un sistema de administración transdérmica que comprende una composición que comprende un agente fisiológicamente activo y un potenciador de la penetración, en donde el potenciador de la penetración comprende una combinación de: (i) un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y (ii) polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona el sistema de administración transdérmica antes descrito para la administración transdérmica de un agente activo a un sujeto animal, incluyendo un ser humano.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona el uso de (i) un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y (ii) polietilenglicol (de peso molecular medio no superior a 300) en la fabricación de un medicamento con un agente fisiológicamente activo para la administración transdérmica del agente fisiológicamente activo a un animal, por aplicación del medicamento a una zona de la superficie de la piel del animal.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar un sistema de administración transdérmica para la administración a una zona de la superficie dérmica de un animal, comprendiendo el método combinar el agente fisiológicamente activo y un componente potenciador de la penetración de un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y un segundo componente potenciador de la penetración de polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300.

40 En una realización adicional, la invención comprende un sistema de administración transdérmica que comprende un aparato de pulverización que comprende un recipiente para una composición transdérmica, una boquilla de pulverización y un accionador para suministrar una dosis medida de la pulverización desde el recipiente a través de la boquilla, en donde la composición transdérmica comprende un agente fisiológicamente activo y un primer componente potenciador de la penetración de un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y un segundo componente potenciador de la penetración de polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300.

45 El sistema de administración transdérmica será aplicado preferiblemente en una dosis suficiente para proporcionar una cantidad eficaz del agente fisiológicamente activo al torrente sanguíneo del animal.

Preferiblemente, el animal es un ser humano, pero la invención también se extiende al tratamiento de animales no humanos.

### 50 Definiciones

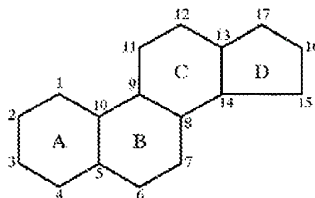
Los expertos en la técnica entenderán que el término polietilenglicol no incluye dietilenglicol (aunque dietilenglicol

5 puede estar presente si se desea, como un componente adicional). El polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300 incluye polietilenglicol de peso molecular medio nominal de 200 y 300, en el que el peso molecular medio no es superior al 110% y no es menor del 90% (preferiblemente no es superior al 105% y no es menor del 95%) del valor designado. El polietilenglicol tiene la fórmula  $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$ . Un peso molecular medio que no es superior a 300 significa que el valor medio de  $n$  es al menos 3 y es generalmente de 3 a 6, tal como 3, 4, 5 o 6 (aunque el valor medio no tiene que ser un número entero) y más preferiblemente de 3 a 5. El polietilenglicol (PEG) está ampliamente disponible en proveedores comerciales, en calidades farmacéuticas y es vendido con pesos moleculares nominales especificados, lo que generalmente significa que el peso molecular medio no es superior al 105% y no es menor del 95% del valor designado. Las viscosidades y los métodos para la determinación del peso molecular se describen en *USP NF Official Compendium of Standards Volume 11180-1182* [Edición de 2007].

La expresión "agente fisiológicamente activo" se utiliza en esta memoria para referirse a una amplia clase de agentes químicos y terapéuticos útiles.

15 El término "fisiológicamente activo" en la descripción de los agentes contemplados en esta memoria se usa en un sentido amplio para abarcar no solo agentes que tienen un efecto farmacológico directo sobre el hospedador, sino también los que tienen un efecto indirecto u observable que es útil en las técnicas médicas. La expresión agente fisiológicamente activo incluye profármacos del agente que *in vivo* ejercen el efecto fisiológico.

Los esteroides abarcan compuestos que tienen el sistema de anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno general de fórmula:



20 Los esteroides varían según los grupos funcionales unidos a estos anillos y el estado de oxidación de los anillos. El esteroide puede estar en forma de fármaco activo o puede ser un esteroide profármaco que *in vivo* proporciona una forma más activa del esteroide. Los esteroides incluyen fármacos y profármacos que proporcionan una actividad eutrogénica, androgénica, de glucocorticoide, adrenocorticoide, anabólica o de control de la natalidad. Ejemplos de esteroides incluyen, por ejemplo, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona-sodio, cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona-sodio, succinato de hidrocortisona-sodio, prednisona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de prednisolona-sodio, tebutato de prednisolona, pivalato de prednisolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona-sodio, flunisolida, dipropionato de beclometasona, fosfato de betametasona-sodio, betametasona, fosfato de betametasona-disodio, fosfato de betametasona-sodio, acetato de betametasona, fosfato de betametasona-disodio, acetato cloroprednisona, corticosterona, desoxicorticosterona, acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, desoximetasona, estradiol, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, acetato de diclorisona, fluorohidrocortisona, fluorometolona, fluprednisolona, parametasona, acetato de parametasona, androsterona, fluoximesterona, aldosterona, metandrostenolona, metilandrostenodiol, metil-testosterona, norentandrolona, testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona, equilenina, equilina, benzoato de estradiol, dipropionato de estradiol, estriol, estrona, benzoato de estrona, acetoxipregnenolona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, acetato de flurogestona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de melengestrol, normetisterona, pregnenolona, progesterona, etinil-estradiol, mestranol, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolona, succinato de hidrocortisona-sodio, succinato de metilprednisolona-sodio, fosfato de prednisolona-sodio, acetónido de triamcinolona, hidroxidiona sódica, espironolactona, oxandrolona, oximetolona, prometolona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona, cipionato de estradiol y noretinodrel.

45 Un "profármaco" es un agente farmacéuticamente activo que se administra en una forma inactiva o menos activa y se metaboliza en una forma activa. El propio profármaco puede tener poco o nada de la actividad deseada hasta que interacciona con los sistemas corporales, tales como la piel, o los sistemas circulatorios. No obstante, un agente farmacéuticamente activo utilizado en el sistema de administración transdérmica de la invención incluye agentes que son profármacos, los cuales forman durante la administración un agente más activo *in vivo* durante o después del proceso de administración transdérmica.

50 Incluso en otra realización preferida, un profármaco o una composición de profármaco mezclado con la composición precursora tiene una tasa de permeación que es más rápida o más lenta que una composición idéntica que tenga una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco precursor. Todavía en otra realización preferida, la com-

posición tiene una duración del efecto terapéutico que es más larga o más corta que una composición que tenga una cantidad farmacológicamente equivalente del fármaco precursor solo. En otra realización preferida, el profármaco es más lipófilo que el fármaco precursor y el profármaco tiene una tasa de permeación mayor a través de la piel. Generalmente los profármacos son variaciones o derivados de los fármacos precursores que tienen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se convierten en los fármacos precursores que son farmacéuticamente activos o más activos *in vivo*, cuando experimentan solvólisis en condiciones fisiológicas o experimentan una degradación enzimática. Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen ésteres de ácidos preparados por reacción de los ácidos o alcoholes precursores con un alcohol o un ácido adecuado, respectivamente, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido o amina precursor con una amina o un ácido, respectivamente, o grupos básicos que reaccionaron para formar un derivado básico acilado. Ejemplos de profármacos se exponen en *Bundgard, Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985; *Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992 y *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Fifth Ed., Vol. 1*, pp. 172-178, 949-982 (1995). El otro método para controlar el perfil en plasma sanguíneo de sujetos es la selección del profármaco, como el basado en su peso molecular o polaridad. Al aumentar el peso molecular del profármaco, el tiempo hasta el inicio de la permeación de cantidades eficaces del profármaco aumentará con relación al fármaco precursor. Un ejemplo de este efecto es el uso de noretindrona y acetato de noretindrona. La tasa de permeación de la noretindrona alcanza un pico rápidamente después de su aplicación, mientras que el acetato de noretindrona que tiene un peso molecular más elevado, alcanza un máximo después de que la tasa de permeación de la noretindrona comience a disminuir. Los esteroides tienen un grupo hidroxilo libre en una posición en el anillo esteroideo, tal como la posición 17, la posición 3 o la posición 11 en el anillo fusionado. Son particularmente preferidas hormonas esteroides, tales como estrógenos, progestinas y andrógenos. El profármaco esteroide correspondiente (proesteroide) se define como una estructura correspondiente a la del esteroide en donde el hidroxilo libre en la posición 3, 11 o 17 ha reaccionado con un resto reactivo de alcohol. Se prefieren particularmente los derivados esteroides acilados en el hidroxilo de la posición 17, por ejemplo, mediante un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>. Independientemente de si el esteroide o el correspondiente derivado proesteroide se incorpora a la composición del vehículo como el fármaco dominante, cada uno proporciona una fuente de esteroides en el torrente sanguíneo para lograr el efecto fisiológico deseado que, en el caso del proesteroide correspondiente, se produce a través de una conversión metabólica del derivado. Un éster de esteroide es la estructura correspondiente al esteroide, en la que se ha esterificado el grupo hidroxilo libre en el anillo. Ejemplos de un esteroide y su correspondiente éster incluyen estradiol y benzoato de estradiol, 17-beta-cipionato de estradiol, 17-propionato de estradiol, hemisuccinato de estradiol (eutocol), enantato de estradiol, undecilato de estradiol, acetato de estradiol y propionato de estradiol, etc. Otro ejemplo es la testosterona y su correspondiente éster de testosterona, tal como 17-beta-cipionato, enantato de testosterona, nicotinato de testosterona, fenilacetato de testosterona, propionato de testosterona, etc. También se incluyen sustancias diferentes de los ésteres que tienen grupos en la posición 17, tal como 17-cloral-hemiacetal de testosterona, o éteres que tienen grupos en la posición 3, tal como éter 3-metilico de estradiol.

Los términos "percutáneo" y "transdérmico" se usan en esta memoria en su sentido más amplio para referirse a la capacidad de pasar a través de la piel intacta.

La expresión "potenciador de la penetración dérmica" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a un agente que mejora la tasa de transporte percutáneo de agentes activos a través de la piel para el uso y la administración de agentes activos a organismos tales como animales, ya sea para una aplicación local o una administración sistémica.

La expresión "no oclusivo" se usa en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a la falta de atrapamiento o cierre de la piel a la atmósfera por medio de un dispositivo de parche, un reservorio fijado, una cámara de aplicación, una cinta adhesiva, un vendaje, un apósito o similares que permanecen sobre la piel en el sitio de la aplicación durante un período de tiempo prolongado. Se prefiere particularmente que el sistema de administración transdérmica de la invención sea no oclusivo.

La expresión "*stratum corneum*" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a la capa externa de la piel, que se compone de (aproximadamente 15) capas de queratinocitos diferenciados terminalmente, formados principalmente por material proteínico de queratina dispuesto en forma de "ladrillo y mortero", estando compuesto el mortero por una matriz lipídica constituida principalmente por colesterol, ceramidas y ácidos grasos de cadena larga. El *stratum corneum* crea la barrera limitante de la velocidad para la difusión del agente activo a través de la piel.

La expresión "depósito cutáneo" se utiliza en esta memoria en su sentido más amplio para hacer referencia a un reservorio o depósito de agente activo y potenciador de la penetración dérmica dentro del *stratum corneum*, ya sea de forma intracelular (dentro de los queratinocitos) o intercelular.

La expresión "vehículo líquido volátil:no volátil" se utiliza en la técnica para referirse a un vehículo farmacéutico líquido que comprende un líquido volátil mezclado con un vehículo líquido no volátil, tal como un potenciador de la penetración dérmica. Un sistema o vehículo que comprende un líquido volátil mezclado con un potenciador de la penetración dérmica no volátil, cuando se describe en esta memoria, se usa en su sentido más amplio para incluir los siste-

mas conocidos como vehiculos líquidos volátiles:no volátiles.

El término "alifático" incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada y alifáticos cíclicos y pueden ser saturados o no saturados que contienen de 1 a 3 grupos insaturados, particularmente de 1 a 3 dobles enlaces.

5 El sistema de administración transdérmica de fármacos de la presente invención permite administrar una amplia gama de agentes fisiológicamente activos a través de la piel para conseguir un efecto sistémico deseado. El sistema de administración de fármacos comprende preferiblemente al menos el agente activo mezclado íntimamente con un potenciador de la penetración dérmica no volátil y un líquido volátil. Cuando se aplica el sistema de administración de fármacos a la piel, el agente activo y el líquido no volátil son llevados termodinámicamente dentro de la piel, a medida que se evapora el líquido volátil. Una vez dentro de la piel, el líquido no volátil puede romper la matriz lipídica y/o actuar como un agente solubilizante para permitir una mejor tasa de penetración del agente activo a través de la piel y dentro del sujeto que se ha de tratar. De esta manera, el potenciador de la penetración dérmica actúa como vehículo y se pueden administrar de forma transdérmica a un animal muchos agentes activos sistémicos.

10 Un "compuesto nutraceúticamente activo" es un compuesto de origen natural (animal o vegetal) que tiene un efecto beneficioso y/o terapéutico en el cuerpo humano o animal en el tratamiento de una afección. Dichos compuestos pueden ser considerados nutrientes.

15 A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y sus variaciones, tales como "que comprende" y "comprende" no pretenden excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

#### Descripción detallada

20 Los autores de la presente invención han encontrado que el uso de un potenciador de la penetración que es una combinación de (i) un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y (ii) polietilenglicol (de peso molecular medio no superior a 300) muestra una mejora sinérgica en la potenciación de la penetración.

25 La relación en peso entre éster de ácido salicílico y polietilenglicol (de peso molecular medio no superior a 300) está preferiblemente en el intervalo de 95:5 a 5:95 y preferiblemente de 1:10 a 10:1, tal como 1:10 a 5:1 y 1:5 a 2:1. La relación óptima puede variar dependiendo de la naturaleza y concentración del agente activo y la concentración de la combinación del potenciador de la penetración.

El éster del ácido salicílico es preferiblemente un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>18</sub>, más preferiblemente un éster alquílico de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> y aún más preferiblemente un éster alquílico de C<sub>8</sub>, y lo más preferiblemente es un éster 2-etilhexílico, conocido con el nombre común salicilato de octilo o simplemente octilsalato.

30 Típicamente, el éster del ácido salicílico estará presente en una cantidad de 0,1 a 10% en peso de la composición transdérmica total de la invención y más preferiblemente de 0,5 a 5%, tal como 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,5, 1,7, 2,0, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 y 5,0%.

35 Típicamente, el PEG de peso molecular medio de menos de 300 estará presente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 40% en peso de la composición total, y preferiblemente de 0,5 a 20%, tal como 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%.

La composición de la invención comprende preferiblemente PEG200 en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 40% en peso de la composición total y preferiblemente de 0,5 a 20%, tal como 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18 %, 19%, 20%.

40 La composición de la invención puede y preferiblemente contendrá un disolvente volátil. Preferiblemente, el disolvente volátil tiene una presión de vapor superior a 35 mm de Hg a presión atmosférica y una temperatura normal de la piel de 32 grados Celsius. En una forma particularmente preferida de la invención, el disolvente es preferiblemente un alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> y más preferiblemente es etanol o isopropanol, o una de sus mezclas.

45 Los potenciadores de la penetración dérmica conocidos se pueden emplear en el sistema de administración transdérmica de fármacos. El uso de potenciadores de la penetración dérmica conocidos incluye laurocapram (Azon-RTM.) y derivados de laurocapram, tales como las 1-alkilazacicloheptan-2-onas especificadas en la patente de EE.UU. Nº 5.196.410, y ácido oleico y sus derivados ésteres, tales como monooleato de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo y glicerilo, y ésteres de sorbitán, tales como monolaurato de sorbitán y monooleato de sorbitán, y otros ésteres de ácidos grasos, tales como laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de diisopropilo, monolaurato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol, y ésteres alquílicos de cadena larga de 2-pirrolidona, particularmente los ésteres 1-laurílico, 1-hexílico y 1-(2-etilhexílico) de 2-pirrolidona y los potenciadores de la penetración dérmica recogidos en la patente de EE.UU. Nº 5.082.866, particularmente acetato de dodecil(N,N-dimetilamino) y propionato de dodecil(N,N-dimetilamino) y en la patente de EE.UU. Nº 4.861.764, particularmente 2-n-nonil-1,3-dioxolano. Preferiblemente, la composición comprenderá no más de 5% en peso de potenciadores de la penetración no volátiles distintos de PEG y los ésteres del ácido salicílico, más preferiblemente no

más de 1% y, lo más preferiblemente no más de 0,5% en peso de la composición de potenciadores de la penetración no volátiles distintos de PEG de peso molecular no superior a 300 y ésteres del ácido salicílico.

5 El disolvente volátil está presente preferiblemente en la composición de la invención en una cantidad en el intervalo de 40 a 95% en peso de la composición y, más preferiblemente de 50 a 95%, aún más preferiblemente de 60 a 95% en peso, tal como 65 a 95% en peso, 70 a 95%, 70 a 90% y 75 a 90% en peso de la composición total.

10 La composición de la invención puede contener, si se desea, uno o más adyuvantes adicionales, tales como los seleccionados del grupo que consiste en potenciadores de la penetración, tensioactivos, espesantes y disolventes. Ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen poli(ácidos acrílicos); y copolímeros de ácido acrílico, agar-agar, carragenina, almidón alimenticio, gelatinas, goma arábiga, guorgem, hidroxietil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, proteína y polivinilpirrolidona. El contenido de espesante puede ser de 0 a 5%. Sin embargo, es un aspecto particularmente preferido de la invención que la composición consista esencialmente en:

- (i) un componente de agente fisiológicamente activo que puede incluir uno o más agentes fisiológicamente activos;
- 15 (ii) un componente potenciador de la penetración que consiste en un éster de ácido salicílico y un polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300;
- (iii) un disolvente volátil que consiste en uno o más de etanol e isopropanol; y
- (iv) opcionalmente un gas propulsor.

20 Los expertos en la técnica entenderán que los alcoholes y los polioles contienen una cierta cantidad de agua. Típicamente, el contenido total de agua de la composición es inferior al 20% en peso y preferiblemente inferior a 10% en peso de la composición total.

La composición de la invención puede estar en una gama de formas, tales como líquido, crema, pasta, gel, loción, parche (matriz y reservorio), cinta adhesiva, apósito o formador de película. En la realización más preferida, el sistema de administración transdérmica está en forma de un líquido para aplicación sobre una zona definida de la piel.

25 Las composiciones de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para una aplicación tópica a la piel. Las formas adecuadas incluyen líquidos pulverizables; geles; líquidos que se pueden aplicar utilizando un dispositivo de bola rodante; lacas; y matrices de liberación prolongada de dispositivos de administración transdérmica, tales como parches. Las composiciones se suelen administrar solas pero en algunas circunstancias la administración se puede modificar adicionalmente mediante el uso de otros mecanismos de administración, tales como iontoforesis, ultrasonidos y microagujas para mejorar la penetración. Se prefiere la aplicación no oclusiva y en particular, la aplicación mediante pulverización.

30 Los compuestos farmacológicamente activos adecuados se pueden seleccionar de:

Antidiarreicos para el sistema alimentario, tales como difenoxilato, loperamida y hiosciamina.

Agentes para el sistema cardiovascular, que incluyen:

35 Antihipertensores, tales como hidralazina, minoxidil, captopril, enalapril, clonidina, prazosina, debrisoquina, diazóxido, guanetina, metildopa, reserpina, trimetafan;

Bloqueadores del canal del calcio, tales como diltiazem, felodopina, amlodipina, nitrendipina, nifedipina y verapamilo;

Inhibidores de la bomba de protones, tales como lansoprazol; omeprazol; y pentaprazol;

Antiarrítmicos, tales como amiodarona, flecainida, disopiramida, procainamida, mexiletano y quinidina;

40 Agentes antiangina, tales como trinitrato de glicerilo, tetranitrato de eritritol, tetranitrato de pentaeritritol, hexanitrato de manitol, perhexileno, dinitrato de isosorbida y nicorandil;

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, tales como alprenolol, atenolol, bupranolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nadoxolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, sotalol, timolol y maletato de timolol;

Glicósidos cardiotónicos, tales como digoxina y otros glicósidos cardíacos, y derivados de teofilina;

45 Estimulantes adrenérgicos, tales como adrenalina, efedrina, fenoterol, isoprenalina, orciprenalina, rimeterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, dobutamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina y dopamina;

Vasodilatadores, tales como ciclandelato, isoxsuprina, papaverina, dipidimadol, dinitrato de isoborbida, fentolamina, alcohol nicotínico, co-dergocrina, ácido nicotínico, trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol y xantanol; y

Preparaciones antimigraña, tales como ergotamina, dihidroergotamina, metisergida, pizotifeno y sumatriptán;

Fármacos que afectan a la sangre y a los tejidos hematopoyéticos, que incluyen:

Agentes anticoagulantes y trombolíticos, tales como warfarina, dicumarol, heparinas de bajo peso molecular, tal como enoxaparina; estreptoquinasa y sus derivados activos.

- 5 Agentes hemostáticos, tales como aprotinina, ácido tranexámico y protamina.

Fármacos que afectan al sistema nervioso central, que incluyen:

Analgésicos;

- 10 Anipiréticos, incluyendo los analgésicos opiáceos, tales como buprenorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxycodona, papavereto, pentazocina, petidina, fenerperidina, codeína y dihidrocodeína. Otros incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol y fenazona.

Hipnóticos y sedantes, tales como los barbituratos, amilobarbitona, butobarbitona y pentobarbitona y otros hipnóticos y sedantes, tales como hidrato de cloral, clorometiazol, hidroxizina y meprobamato; y

Agentes anti ansiedad, tales como benzodiazepinas, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam y triazolam.

- 15 Agentes para tratar las alergias alimenticias, tales como cromoglicato sódico.

Fármacos neurolépticos y antipsicóticos, tales como las fenotiazinas, clorpromazina, flufenazina, periciazina, perfe nazina, promazina, tiopropazato, tioridazina y trifluoperazina, y las butirofenonas, droperidol y haloperidol y otros fármacos antipsicóticos, tales como pimozida, tiotixeno y litio.

- 20 Antidepresivos, tales como los antidepresivos tricíclicos amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina y trimipramina; antidepresivos tetra cíclicos, tales como mianserina; inhibidores de la monoamina-oxidasa, tales como isocarboxazida, fenelizina, tranilcipromina y moclobemida; inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, tales como fluoxetina, paroxetina, titalopram, fluvoxamina y sertralina; y antidepresivos tetra cíclicos, tales como mirtazapina y cualesquiera metabolitos, sales, enantiómeros (incluyendo esmirtazapina), disolventes, complejos no covalentes, quelatos, hidratos y sus formas cristalinas o amorfas.

- 25 Estimulantes del sistema nervioso central (SNC), tal como cafeína.

Agentes anti-Alzheimer, tal como tacrina.

Agentes anti-Parkinson, tales como amantadina, benserazida, carbidopa, levodopa, benzotropina, biperideno, benzhexol, prociclidina y agonistas de la dopamina-2, tal como S(-)-2-(N-propil-N-2-tieniletilamino)-5-hidroxitetralina (N-0923).

- 30 Fármacos reguladores de los lípidos, tales como las estatinas.

Fármacos que afectan al metabolismo de los huesos, tales como calcitonina y bisfosfonatos.

Anticonvulsivantes, tales como fenitoína, ácido valproico, primidona, fenobarbitona, metilfenobarbitona y carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, sultiamo y clonazepán.

- 35 Agentes antieméticos y anti náuseas, tales como fenotiazinas, procloperazina, trietilperazina y antagonistas de los receptores 5HT-3, tales como ondansetrón y granisetron, y otros tales como dimenhidrinato, difenhidramina, metoclopramida, domperidona, hioscina, hidrobromuro de hioscina, hidroclicloruro de hioscina, cleboprida y bromprida.

Fármacos para el sistema músculo-esquelético:

- 40 Agentes anti-inflamatorios no esteroideos que incluyen sus mezclas racémicas o los enantiómeros individuales, cuando sea aplicable, tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprina, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindaco, desoxisulindaco, tenoxicam, tramadol y ketoralaco;

- 45 Agentes anti-inflamatorios no esteroideos adicionales que pueden ser formulados en combinación con potenciadores de la penetración dérmica que incluyen: salicilamida, ácido salicílico, flufenisal, salsalato, salicilato de trietanolamina, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenámico, clonixerilo, clonixina, ácido meclofenámico, flunixina, colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, hidroclicloruro de bencidamina, dimefadano, indoxol, intrazol, hidroclicloruro de minbano, hidroclicloruro de paranileno, tetridamina, hidroclicloruro de benzindopirina, fluprofeno, ibufenaco, naproxol, fenbufeno, zinchofeno, diflumidona sodio, fenamol, flutiazina, metazamida, hidroclicloruro de leti-



- mida, hidroclicloruro de nexeridina, octazamida, molinazol, neocinchofeno, nimazol, citrato de proxazol, tesicam, tesimida, tolmetina y triflumidato;
- Agentes anti-reumáticos, tales como penicilamina, aurotioglucosa, aurotiomalato de sodio, metotrexato y auranofina;
- 5 Relajantes musculares, tales como baclofeno, diazepam, hidroclicloruro de ciclobenzaprina, dantroleno, metocarbamol, orfenadrina y quinina; y
- Agentes usados en la gota y en la hiperuricemia, tales como halopurinol, colchicina, probenecid y sulfipirazona.
- Hormonas y esteroides que incluyen:
- Estrógenos, tales como estradiol, estriol, benzoato de estradiol, cipionato de 17beta-estradiol, enantato de estradiol, propionato de estradiol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, dienestrol, mestranol, estilbestrol, dienoestrol, epioestrol, estropipato, dietilestilbestrol, clortrianiseno, hormonas estrógenas conjugadas, fosfato de poliestradiol y zeranol y sus mezclas;
- 10 Progesterona y progestinas, tales como noretisterona, acetato de noretisterona, gestodeno, levonorgestrel, alilestrenol, anagestona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etisterona, etinodiol, diacetato de etinodiol, etonogestrel, gestodeno, etinilestradiol, haloprogestona, 17-hidroxi-16-metilen-progesterona, 17alfa-hidroxiprogestona, linestrenol, medroxiprogestona, melengestrol, noretindrona, noretinodrel, norgesterona, gestonorona, noretisterona, norgestimato, norgestrel, levonorgestrel, norgestrienona, norvinisterona, pentagestrona, MENT (7-metil-19-testosterona); norelgestromina y trimigestona, drospirona, tibolona y meggestrol, y sus mezclas;
- 15 Antiandrógenos, tales como acetato de ciproterona y danazol;
- Antiéstrógenos, tales como tamoxifeno y epitiostanol y los inhibidores de aromatasa, exemestano y 4-hidroxiandrostenediona y sus derivados;
- 20 Andrógenos y agentes anabólicos, tales como androisoxazol, androstenodiol, bolandiol, bolasterona, clostebol, etilestrenol, formildienolona, 4-hidroxi-19-nortestosterona, metandriol, metenolona, metiltriolenolona, nandrolona, norbolona, oximesterona, estenbolona y trembolona. Los esteroides andrógenos pueden incluir boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, metandrostenolona, 17-metiltestosterona, 17alfa-metiltestosterona, 3-ciclopentileno-éter, noretandrolona, normetandrona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, estanlolona, estanozolol, testosterona, hemiacetal de 17-cloral-testosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, tiomesterona, deshidroepiandrosterona (DHEA), androstenodiona (Andro): un androstenodiol, androsterona, dihidrotestosterona (DHT) y androstanolona y sus derivados;
- 25 Inhibidores de 5-alfa-reductasa, tales como finasterida, turosterida, LY-191704 y MK-306;
- 30 Corticosteroides, tales como betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, desónido de fluocinonida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluocortolona, halcinonida, halopredona, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona;
- 35 Otros ejemplos de agentes anti-inflamatorios esteroideos para uso en las presentes composiciones incluyen cortodoxona, fluoracetónido, fludrocortisona, diacetato de difluorsona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus otros ésteres, cloroprednisona, clorcortelona, descinolona, desónido, diclorisona, difluprednato, flucloronida, flumetasona, flunisolido, flucortolona, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, meprednisona, metilmeprednisolona, parametasona, acetato de cortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, cortodoxona, flucetonida, acetato de fludrocortisona, acetónido de flurandrenolona, medrisona, amcinafal, amcinafida, betametasona, benzoato de betametasona, acetato de cloroprednisona, acetato de clorcortolona, acetónido de descinolona, desoximetasona, acetato de diclorisona, difluprednato, flucloronida, pivalato de flumetasona, acetato de flunisolido, acetato de fluperolona, valerato de fluprednisolona, acetato de parametasona, prednisolamato, prednival, hexacetónido de triamcinolona, cortivazol, formocortal y nivazol;
- 40 Hormonas de la pituitaria y sus derivados o análogos activos, tales como corticotropina, tirotropina, hormona estimulante de los folículos (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH);
- Agentes hipoglicémicos, tales como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida y metformina;
- 45 Hormonas del tiroides, tales como calcitonina, tiroxina y liotironina, y agentes antitiroideos, tales como carbimazol y propiltiouracilo; y
- 50 Otros agentes hormonales diversos, tal como asotretida.

Inhibidores de la pituitaria, tal como bromocriptina.

Inductores de la ovulación, tal como clomifeno.

Agentes para el sistema genitourinario, que incluyen:

5 Diuréticos, tales como las tiazidas, diuréticos relacionados y diuréticos del asa, bendrofluazida, clorotiazida, clortalidona, dopamina, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, indapamida, mefrusida, metilcoltiazida, metolazona, quinetazona, bumetanida, ácido etacrínico y furosemida, y diuréticos ahorradores de potasio, espironolactona, amilorida y triamtereno.

Antidiuréticos, tales como desmopresina, lipresina y vasopresina, incluyendo sus derivados o análogos activos.

Fármacos obstétricos incluyendo agentes que actúan sobre el útero, tales como ergometrina, oxitocina y gemeprost.

10 Prostaglandinas, tales como alprostadil (PGEi), prostaciclina (PGI2), dinoprost (prostaglandina F2-alfa) y misoprostol.

Agentes antimicrobianos que incluyen:

Antimicrobianos incluyendo las cefalosporinas, tales como ascefaixina, cefoxitina y cefalotina;

15 Penicilinas, tales como amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, bacampicilina, benzatina-penicilina, bencilpenicilina, carbenicilina, cloxacilina, meticilina, feneticilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina y azlocilina;

Tetraciclinas, tales como minociclina, clortetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, metaciclina y oxitetraciclina, y otros antibióticos de tipo tetraciclina;

Aminoglicósidos, tales como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina y togramicina;

20 Antifúngicos, tales como amorolfina, isoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, nistatina, terbinafina, bifonazol, anfotericina, griseofurvina, ketoconazol, fluconazol y flucitosina, ácido salicílico, fezationa, ticlatona, tonalfato, triacetina, zinc, piritona y piritona sodio;

Quinolonas, tales como ácido nalidíxico, cinoxacina, ciprofloxacina, enoxacina y norfloxacina;

Sulfonamidas, tales como ftalilsulfiazol, sulfadoxina, sulfadiazina, sulfametizol y sulfametoxazol;

25 Sulfonas, tales como dapsona; y

30 Otros diversos antibióticos, tales como cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, etilcarbonato de eritromicina, estolato de eritromicina, gluceptato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, roxitromicina, lincomicina, natamicina, nitrofurantoína, espectinomina, vancomicina, aztreonam, colistina IV, metronidazol, tinidazol, ácido fusídico y trimetoprima; N-óxido de 2-tiopiridina; compuestos halogenados, particularmente yodo y compuestos de yodo, tales como complejos de yodo-PVP y diyodohidroxiquina; hexaclorofeno, clorhexidina, compuestos de cloramina; peóxido de benzoilo.

Fármacos antituberculosis, tales como etambutol, isoniazid, pirazinamida, rifampicina y clofazimina.

Fármacos antimalaria, tales como primaquina, pirimetamina, cloroquina, hidroxicloroquina, quinina, mefloquina y halofantrina.

35 Agentes antivirales, tales como aciclovir y profármacos de aciclovir, famciclovir, zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, saquinavir, indinavir, ritonavir, n-docosanol, tromantadina e idoxuridina.

Antihelmínticos, tales como mebendazol, tiabendazol, niclosamida, praziquantel, embonato de pirantel y dietilcarbamazina.

40 Agentes citotóxicos, tales como plicamicina, ciclofosfamida, dacarbazina, fluoracilo y sus profármacos [descritos, por ejemplo, en *Intentional Journal of Pharmaceutics* 111, 223-233 (1994)], metotrexato, procarbazona, 6-mercaptapurina y ácido mucofenólico.

Agentes para el metabolismo que incluyen:

Agentes anoréxicos y reductores del peso que incluyen dexfenfluramina, fenfluramina, dietilpropión, mazindol y fenfermina; y

45 Agentes usados en hipercalcemia, tales como calcitriol, dihidrotaquisterol y sus derivados o análogos activos;

Agentes para el sistema respiratorio que incluyen:

Antitusivos, tales como etilmorfina, dextrometorfano y folcodina;

Expectorantes, tales como acetilcisteína, bromhexina, emetina, guaifenesina, ipecacuana y saponinas;

Descongestionantes, tales como fenilefrina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina;

- 5 Relajantes broncoespasmódicos, tales como efedrina, fenoterol, orciprenalina, rinitol, salbutamol, cromoglicato sódico, ácido cromoglicico y sus profármacos [descritos, por ejemplo, en *International Journal of Pharmaceutics* 7, 63-75 (1980)], terbutalina, bromuro de ipratropio, salmeterol y teofilina y derivados de teofilina.

Agentes para la alergia y el sistema inmunitario:

- 10 Antihistaminas, tales como meclozina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexchlorfeniramina, difenhidramina, difenilamina, doxilamina, mebhidrolina, feniramina, tripolidina, azatadina, difenilpiralina, metdilazina, terfenadina, astemizol, loratidina y cetirizina.

Anestésicos locales, tales como bupivacaína, ametocaína, lignocaína, cincocaína, dibucaína, mepivacaína, prilocaína y etidocaína.

- 15 Lípidos del *stratum corneum*, tales como ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres, para la reparación mejorada de la barrera cutánea [Man, et al., *J. Invest. Dermatol.*, 106(5), 1096, 1996].

Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, tales como cimetidina; y ranitidina;

Agentes para el bloqueo neuromuscular, tales como suxametonio, alcuronio, pancuronio, atracurio, galamina, tubocurarina y vecuronio.

Agentes para dejar de fumar, tales como nicotina, bupropión e ibogaína.

- 20 Insecticidas y otros plaguicidas que son adecuados para aplicación local o sistémica.

Agentes dermatológicos, tales como vitaminas A y E, acetato de vitamina E y sorbato de vitamina E.

Alérgenos para desensibilización, tales como alérgeno del ácaro del polvo doméstico.

- 25 Compuestos nutracéuticamente activos que incluyen carotenoides, tales como licopeno, luteína, astaxantina y beta-caroteno; glucosamina o N-acilglucosamina; ubiquinona; vitaminas, tales como vitaminas A, C, D y E; ácido rosmarínico; honokiol; magnolol; ácido clorogénico; oleuropeína; metilsulfonilmetano ("MSM"); colágeno y condroitina; boswelina y ácido boswélico;

Agentes queratolíticos, tales como alfa-hidroxiácidos, ácido glicólico y ácido salicílico.

Vigorizantes psíquicos, tales como 3-(2-aminopropil)indol, 3-(2-aminobutil)indol y similares.

Agentes antiacné, tales como isotretinoína, tretinoína y peróxido de benzoilo.

- 30 Agentes antipsoriasis, tales como etretinato, ciclosporina y calcipotriol.

Agentes antipicor, tales como capsaicina y sus derivados, tales como nonivamida [Tsai, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(4), 719, 1994].

- 35 Agentes anticolinérgicos, que son eficaces para la inhibición del sudor en las axilas y para el control de la miliaria. La actividad antitranspirante de agentes tales como nitrato de metatropina, bromuro de propantelina, escopolamina, bromuro de metescopolamina, y la nueva clase de antitranspirantes suaves, sales de aciloximetilamonio cuaternario están descritas, por ejemplo, por Bodor et al., *J. Med. Chem.*, 23, 474 (1980) y también en la memoria de patente del Reino Unido N° 2010270, publicada el 27 de junio de 1979.

- 40 La relación óptima entre el potenciador de la penetración y el agente activo variará dependiendo de la naturaleza del agente activo y la identidad y composición específicas de la combinación que forma el potenciador de la penetración. Típicamente, la relación en peso entre el potenciador de la penetración y el agente activo estará en el intervalo de 1000:1 a 1:1000 y preferiblemente de 500:1 a 1:10 y lo más preferible de 20:1 a 1:1.

- 45 El potenciador de la penetración utilizado de acuerdo con la invención es particularmente útil en la administración transdérmica de antidepresivos, agentes activos para la salud de las mujeres y hormonas. Las hormonas que se pueden utilizar en el sistema de administración de fármacos de la presente invención incluyen hormonas sistémicamente activas que se pueden administrar a través de la piel con la ayuda de un potenciador de la penetración dérmica para alcanzar un efecto deseado.

Las hormonas adecuadas incluyen:

Andrógenos, tales como: testosterona, deshidroepiandrosterona (DHEA), androstenodiona (Andro); un androsteno-  
diol, androsterona, dihidrotestosterona (DHT), androstanolona, fluoximesterona, mesterolona, metiltestosterona y sus  
derivados;

- 5 Estrógenos, tales como: estradiol, estriol, estrona, clorotianiseno, dienestrol, dietilestilbestrol, etinilestradiol, fosfes-  
trol, mestranol, fosfato de poliestradiol.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, tales como: bazedoxifeno, clomifeno, fulvestrant, lasofoxi-  
feno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno.

Inhibidores de la aromataasa, tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol y vorozol.

- 10 Gonadotropinas, tales como clomifeno y urofolitropina.

Progestógenos, tales como: progesterona; progestinas, tales como: las seleccionadas del grupo que consiste en  
desogestrel, drospirenona, didrogesterona, etisterona, etonogestrel, diacetato de etinodiol, gestodeno, gestonorona,  
levonorgestrel, linestrenol, medroxiprogesterona, megestrol, norelgestromina, noretisterona, noretinodrel, norgesti-  
mato, norgestrel, norgestrienona, etinilestradiol, tibolona, megestrol y MENT (7-metil-19-testosterona);

- 15 Moduladores selectivos de los receptores de progesterona, tales como: asoprisnil, CDB-4124.

Antiprogestógeno, tal como mifepristona;

Antigonadotropinas, tales como: danazol y gestrinona; y

GnRH: agonistas (receptores), tales como: buserelina, goserelina, histrelina, leuprorelina, nafarelina y triptorelina.

Antagonistas de GnRH: abarelix, cetrorelix y ganirelix.

- 20 Las composiciones de la invención pueden incluir una pluralidad de hormonas de uno o varios de estos grupos. Por  
ejemplo, puede ser deseable para formulaciones de anticonceptivos que comprendan uno o más estrógenos y una o  
más progestinas.

- 25 El sistema de tratamiento se puede utilizar para administración local o sistémica de una cantidad eficaz. En una  
realización, el sistema de administración transdérmica se administra para proporcionar una cantidad farmacéutica-  
mente eficaz del agente activo en la circulación sistémica. En una forma preferida de la invención, el sistema de  
administración de fármacos comprende, sobre una base de peso, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente  
10% del agente activo (parcialmente una hormona), desde aproximadamente 0,1 a 12% de al menos un potenciador  
de la penetración dérmica y desde aproximadamente 78 a 99,8% de etanol, isopropanol o una de sus mezclas.

- 30 En otra forma preferida de la invención, el sistema de administración de fármacos comprende, sobre una base de  
peso, desde aproximadamente 1 a 3% de una hormona, desde aproximadamente 1 a 15% de la combinación del  
potenciador de la penetración dérmica, desde aproximadamente 45 a 90% de etanol, isopropanol o una de sus mez-  
clas, y desde 5 a 45% de agua.

- 35 Otro grupo de fármacos preferidos son los antidepresivos que incluyen antidepresivos noradrenérgicos y serotoninér-  
gicos específicos ( $N_aSSA$ ); más preferiblemente los antidepresivos tetra cíclicos y lo más preferiblemente la mirtaza-  
pina y cualesquiera de sus metabolitos, sales, enantiómeros (incluyendo esmirtazapina), complejos no covalentes,  
quelatos, hidratos y sus formas cristalinas o amorfas.

- 40 Las enfermedades o afecciones que se pueden tratar utilizando el sistema de administración de fármacos de la pre-  
sente invención incluyen, aunque sin limitación, sustitución de hormonas masculinas en hombres hipogonadales con  
déficit de testosterona, terapia de sustitución de hormonas femeninas para mujeres posmenopáusicas usando, por  
ejemplo, estradiol, terapia de sustitución de andrógenos para mujeres que carecen de libido y/o para tratar la depre-  
sión utilizando un andrógeno, tal como testosterona, anticoncepción masculina (por ejemplo, usando una progestina,  
tal como etonogestrel, opcionalmente con testosterona) y anticoncepción femenina (por ejemplo, usando una pro-  
gestina opcionalmente en combinación con un estrógeno). Las hormonas esteroides, particularmente los estrógenos,  
pueden emplearse para tratar los síntomas del síndrome premenstrual (PMS) en mujeres, por ejemplo con estradiol.  
45 Los síntomas de PMS incluyen (aunque sin limitación) hinchamiento abdominal, cólicos, dolor de cabeza o migraña,  
mastalgia o hinchamiento, ansiedad, insomnio, dolor de articulaciones o muscular y cambios de humor.

- 50 En una realización, el sistema de administración transdérmica comprende además un aparato de pulverización cons-  
tituido por un recipiente para una composición transdérmica, una boquilla de pulverización y un accionador para  
administrar una dosis medida de pulverización desde el recipiente a través de la boquilla, en donde la composición  
transdérmica comprende un agente fisiológicamente activo y un primer componente potenciador de la penetración

de un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y un segundo componente de potenciador de la penetración de polietilenglicol de peso molecular medio no mayor que 300.

El sistema de administración transdérmica se aplicará preferiblemente en una dosis suficiente para proporcionar una cantidad eficaz del agente fisiológicamente activo en el torrente sanguíneo del animal.

- 5 Preferiblemente, el aplicador proporciona una aplicación de dosis medida, tal como un aerosol en dosis medida, una bomba de dosis medida con energía almacenada o una bomba manual de dosis medidas. Preferiblemente, el sistema de administración de fármacos se aplica a la piel del animal cubriendo una zona superficial de suministro entre aproximadamente 10 y 800 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 400 cm<sup>2</sup>, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 200 cm<sup>2</sup>. La aplicación se realiza lo más preferiblemente por medio de un pulverizador tópico de dosis medida combinado con una cubierta de boquilla de accionamiento que juntos controlan con precisión la cantidad y/o la uniformidad de la dosis aplicada. Una función de la cubierta es mantener la boquilla a una altura predeterminada y perpendicular a la piel, sobre la que se aplica el sistema de administración de fármacos. Esta función también se puede lograr por medio de una barra espaciadora o similar. Otra función de la cubierta es incluir la zona por encima de la piel con el fin de prevenir o limitar el rebote y/o la pérdida del sistema de administración de fármacos en el entorno circundante. Preferiblemente, la zona de aplicación definida por la cubierta es sustancialmente de forma circular.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan a modo de ilustración de la invención y que no limitan de ninguna manera el alcance de la invención.

### Ejemplos

- 20 Las composiciones de los Ejemplos y su rendimiento se comparan con referencia a los dibujos.

#### Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

La Figura 1 es un diagrama de columnas que compara la permeación de una progestina de un control con una composición de administración transdérmica de progestina de la invención del Ejemplo 1.

- 25 La Figura 2 es un diagrama de columnas que compara la permeación de un estrógeno de un control con una composición de administración transdérmica del Ejemplo 1 de la invención.

Las Figuras 3a y 3b son diagramas de columnas que muestra el efecto de la permeación de progestina de composiciones transdérmicas comparativas que contienen diferentes progestinas y PEG400 en lugar de PEG200 como se describe en el Ejemplo 2.

- 30 La Figura 4 es un diagrama de columnas que compara la permeación de una progestina de una composición de control con una composición de administración transdérmica de la invención que contiene PEG200 de acuerdo con el Ejemplo 2.

La Figura 5 es un diagrama de columnas que compara la permeación de un estrógeno de las composiciones de administración transdérmica 2 a 7 de la invención con la composición de control 1 del Ejemplo 2.

- 35 La Figura 6 es un diagrama de columnas que compara el efecto de PEG200 sobre la permeación de un andrógeno de las composiciones de administración transdérmica 1 a 4 del Ejemplo 3.

La Figura 7 es un diagrama de columnas que compara la permeación de un andrógeno de las composiciones de administración transdérmica 2 y 3 con la composición de control 1 del Ejemplo 4.

- 40 Las Figuras 8 y 9 son diagramas de columnas que comparan la permeación del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID) ketoprofeno de un producto comercial con composiciones de pulverizaciones de administración transdérmica que contienen cada una OS y PEG solos y en combinación (de acuerdo con la invención) como se describe en el Ejemplo 5.

- 45 Las Figuras 10 y 11 son diagramas de columnas que comparan la permeación del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID) diclofenaco de un producto comercial con composiciones de pulverizaciones de administración transdérmica que contienen cada una OS y PEG200 y PEG400 solos y OS en combinación con diferentes composiciones de PEG como se describe en el Ejemplo 6.

La Figura 12 es un diagrama de columnas que compara el efecto de cada uno de PEG200 y PEG400 sobre la permeación del estrógeno estradiol de composiciones que contienen el potenciador de la penetración OS como se describe en el Ejemplo 7.

**Ejemplo 1****Investigación del efecto de PEG200 sobre la permeación acumulada de acetato de noretisterona y estradiol a través de piel humana *in vitro*.***Métodos:*

- 5 Se realizaron estudios *in vitro* de difusión con dosis finita utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500  $\mu\text{m}$ ).

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de tipo Franz. Membranas de piel cortadas previamente se montaron como una barrera entre las dos mitades de las celdas de permeación de tipo Franz engrasadas (grasa de alto vacío, BDH) horizontales en el medio de la cámara receptora de la celda con el *stratum corneum* enfrente de la cámara donante. El área disponible para permeación era de aproximadamente 0,925  $\text{cm}^2$ . Las cámaras receptoras de las celdas de permeación se llenaron con la fase receptora (solución salina tamponada con fosfato de pH 7,4) y se taparon. Las celdas de permeación se sumergieron en un baño de agua a temperatura constante de tal manera que las cámaras receptoras se mantuvieran a 35°C. El contenido de las cámaras receptoras se agitó continuamente con pequeñas barras agitadoras magnéticas recubiertas con PTFE, impulsadas por agitadores magnéticos sumergibles. Se permitió que la piel se equilibrara hasta la temperatura con solución receptora durante 1 h en el baño de agua antes de la dosificación.

Las formulaciones se aplicaron a la piel a una dosis de 3,6  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ . La formulación aplicada se extendió sobre el área de la piel usando una punta de pipeta de desplazamiento positivo Eppendorf sin romper la membrana de la piel.

Las formulaciones consistían en:

- 20
- Composición de comparación 1: 2,8% de acetato de noretisterona (NETA), 0,55% de estradiol (E2), 5% de salicilato de octilo (OS)
  - Composición 2: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 5% de polietilenglicol 200 (PEG200)
  - Composición 3: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 5% de OS, 5% de PEG200
  - Composición 4: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 10% de PEG200
- 25
- Composición 5: 2,8% de NETA, 0,55% de E2, 5% de OS, 10% de PEG200

La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

La Figura 1 compara la penetración de la composición comparativa 1 con las composiciones 2-5 pertenecientes a la invención. Se observó que PEG200 en combinación con OS mejoraba significativamente la permeación tanto de acetato de noretisterona como de estradiol a través de la epidermis humana *in vitro*. La permeación de NETA se compara en la Figura 1 y la permeación de estradiol se compara en la Figura 2.

**Ejemplo 2****Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación acumulada de noretisterona y etinilestradiol a través de piel humana *in vitro****Métodos:*

- 35 Se realizaron estudios *in vitro* de difusión con dosis finita utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500  $\mu\text{m}$ ).

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de difusión de acero inoxidable, de flujo continuo basadas en las previamente descritas (Cooper, E.R., *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156), excepto que la celda se modificó para aumentar el área de difusión hasta 1,0  $\text{cm}^2$ . Las formulaciones se aplicaron utilizando una técnica de dosis finitas (Franz, T.J., *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de una dosificación clínica con un volumen de dosis aplicada de 3,6  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ . Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron a un caudal de aproximadamente 0,5  $\text{mL}/\text{h}$  mediante una bomba peristáltica con microcasete (Watson Marlow 505S UK). Las celdas se mantuvieron a 32  $\pm$  0,5°C mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 horas. Las soluciones receptoras (solución salina tamponada con fosfato de pH 7,4) mantuvieron las condiciones de hundimiento por debajo de la piel.

Las formulaciones consistían en:

- Composición (Comp) 1 (control): 1,35% de nestorona (NES), 0,35% de etinilestradiol (EE), 5% de salicilato de octilo (OS) en alcohol isopropílico (IPA)
- Comp 2: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de OS, 5% de polietilenglicol 400 (PEG400) en IPA
- Comp 3: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 0,5% de polietilenglicol (PEG200) en IPA
- 5      ○ Comp 4: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de OS, 0,5% de PEG200 en IPA
- Comp 5: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 1% de PEG200 en IPA
- Comp 6: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de OS, 1% de PEG200 en IPA
- Comp 7: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 2,5% de PEG200 en IPA
- Comp 8: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de OS, 2,5% de PEG200 en IPA
- 10     ○ Comp 9: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de PEG200 en IPA
- Comp 10: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de OS, 5% de PEG200 en IPA
- Comp 11: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 10% de PEG200 en IPA
- Comp 12: 1,35% de NES, 0,35% de EE, 5% de OS, 10% de PEG200 en IPA

La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

- 15      El efecto de PEG400 sobre la permeación de NES y EE se muestra en las Figuras 3a y 3b, respectivamente. Se observó que PEG200 en combinación con OS mejoraba la permeación tanto de nestorona como de etinilestradiol a través de la epidermis humana *in vitro*.

20      La adición de PEG400 a la formulación no tuvo un efecto significativo (mejorador o inhibidor) sobre la permeación de nestorona a través de la epidermis humana *in vitro*. Se observó que PEG400 inhibía la permeación de etinilestradiol a través de la epidermis humana *in vitro*.

En la Figura 4 se compara el efecto de PEG200 en las composiciones 3 a 12 sobre la permeación de NES con el de la composición de control 1 (que no contiene PEG200).

En la Figura 5 se compara el efecto de PEG200 en las composiciones 3 a 12 sobre la permeación de EE con el de la composición de control 1.

### 25      **Ejemplo 3**

#### **Investigación del efecto de PEG200 sobre la permeación acumulada de testosterona a través de la piel humana *in vitro***

##### *Métodos:*

30      Se realizaron estudio *in vitro* de difusión con dosis finitas utilizando piel abdominal humana femenina cortada con dermatomo (500 µm).

35      Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de difusión de acero inoxidable, de flujo continuo basadas en las descritas previamente (Cooper, E.R., *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156), excepto que la celda se modificó para aumentar el área de difusión hasta 1,0 cm<sup>2</sup>. Las formulaciones se aplicaron utilizando una técnica de dosis finitas (Franz, T.J., *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de una dosificación clínica con un volumen de dosis aplicada de 15 µL/cm<sup>2</sup>. Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron a un caudal de aproximadamente 1,0 mL/h mediante una bomba peristáltica con microcasete (Watson Marlow 505S UK). Las celdas se mantuvieron a 32 ± 0,5°C mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 horas. Las soluciones receptoras (0,002% p/v de NaN<sub>3</sub>) mantuvieron las condiciones de hundimiento por debajo de la piel.

Las formulaciones consistían en:

- Comp 1: 5% de testosterona (TES), 5% de salicilato de octilo (OS), 2% de polivinilpirrolidona (PVP), 30% de alcohol isopropílico (IPA) en etanol (95%)
- 45      ○ Comp 2: 2% de TES, 5% de OS, 2% de PVP, 30% de IPA, 0,5% de polietilenglicol 200 (PEG200) en eta-

nol (95%)

- Comp 3: 2% de TES, 5% de OS, 2% de PVP, 30% de IPA, 1,0% de PEG200 en etanol (95%)
- Comp 4: 2% de TES, 5% de OS, 2% de PVP, 30% de IPA, 2,5% de PEG200 en etanol (95%)

La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

- 5 El efecto sobre la permeación de TES usando la composición se muestra en la Figura 6. Se encontró que PEG200 en combinación con OS mejoraba significativamente la penetración de testosterona a través de la epidermis humana *in vitro*.

#### Ejemplo 4

#### 10 Investigación del efecto de PEG200 sobre la permeación acumulada de testosterona a través de piel humana *in vitro*.

*Métodos:*

Se realizaron estudios *in vitro* de la difusión de dosis finitas usando piel abdominal femenina cortada con dermatomo (500  $\mu\text{m}$ ).

- 15 Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando celdas de difusión de acero inoxidable, de flujo continuo basadas en las descritas previamente (Cooper, E.R., *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156), excepto que la celda se modificó para aumentar el área de difusión hasta 1,0  $\text{cm}^2$ . Las formulaciones se aplicaron utilizando una técnica de dosis finitas (Franz, T.J., *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) para imitar las condiciones de una dosificación clínica con un volumen de dosis aplicada de 3,6  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ . Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron a un caudal de aproximadamente 1,0 mL/h mediante una bomba peristáltica con microcasete (Watson Marlow 505S UK). Las celdas se mantuvieron a  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un período de 24 horas. Las soluciones receptoras (0,002% p/v de  $\text{NaN}_3$ ) mantuvieron las condiciones de hundimiento por debajo de la piel.

- 25 Las formulaciones consistían en:

- Comp 1: 5% de testosterona (TES), 5% de salicilato de octilo (OS) en etanol (95%)
- Comp 2: 5% de TES, 5% de OS, 1,0% de polietilenglicol 200 (PEG200) en etanol (95%)
- Comp 3: 5% de TES, 5% de OS, 2,5% de PEG200 en etanol (95%)

La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

- 30 En la Figura 7 se compara el efecto de la combinación de PEG200 y OS en las composiciones 2 y 3. Como se muestra en la Figura 7 se encontró que el PEG200 en combinación con OS aumentaba significativamente la permeación de testosterona a través de epidermis humana *in vitro*.

#### Ejemplo 5

#### 35 Pulverización transdérmica de ketoprofeno: Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación de ketoprofeno a través de piel humana *in vitro*

*Métodos:*

Se realizaron estudios *in vitro* de la permeación de dosis finitas usando piel cortada con dermatomo (equipo de dermatomo eléctrico modelo B o S de Padgett, ajustado a 500  $\mu\text{m}$ ) preparada a partir de tejido abdominal femenino extirpado.

- 40 Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando sistemas de flujo continuo con un área de administración de 1  $\text{cm}^2$ . Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvieron a un caudal de aproximadamente 0,5 mL/h mediante una bomba peristáltica (bomba peristáltica de Watson Marlow 520S con adaptador 313A y cabezal de bomba de rodillo 308MC 8; Stauff Corporation, Australia). Las celdas se mantuvieron a  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un periodo de 24 horas.

Después de equilibrar la piel durante 2 horas con la solución receptora (RS) de azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ) al 0,002%, la



superficie del *stratum corneum* fue dosificada con un volumen de  $3,6 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  (a no ser que se indique otra cosa) de una formulación de ensayo usando una pipeta de desplazamiento positivo. La formulación se extendió uniformemente sobre la zona de la piel empleando la punta de la pipeta.

Las formulaciones de pulverizaciones transdérmicas de ketoprofeno fueron como sigue:

- 5
- 5,0% de ketoprofeno (KETO) en alcohol isopropílico (IPA) **[sin potenciador]**
  - 5,0% de KETO, 5% de salicilato de octilo (OS) en IPA **[OS]**
  - 5,0% de KETO, 2,5% de polietilenglicol 200 (PEG200) en IPA **[PEG200]**
  - 5,0% de KETO, 5% de OS, 2,5% de PEG200 en IPA **[OS + PEG200]**

10 Se usó como control un gel de ketoprofeno disponible en el comercio (aproximadamente  $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ). El gel comercialmente disponible se aplicó usando una tapa sólida para simular la acción de frotamiento requerida cuando se usa el producto. Se aplicaron aproximadamente 7 mg de gel a la superficie circular de una tapa cilíndrica negra de polipropileno (Catálogo Alltech nº 98105, diámetro 11 mm). La tapa se pesó antes de que el gel fuera frotado sobre la superficie de la piel. El gel se frotó durante 30 segundos (s) y se dejó la tapa sobre la piel durante 1 minuto más con un peso de 3,5 g encima. La tapa se volvió a pesar luego para determinar la cantidad real de gel aplicado. Los pesos reales del gel comercialmente disponible se usaron para ajustar los datos de permeación a los niveles que se habrían conseguido con la aplicación de  $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$  de KETO.

La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

20 La Figura 8 compara la permeación de ketoprofeno de un gel transdérmico comercialmente disponible con las formulaciones de pulverización anteriores que contenían 5% de ketoprofeno, 0 o 5% de OS y 0 o 2,5% de PEG200 en alcohol isopropílico.

La Figura 9 compara la permeación transdérmica de una composición con 2,5% de ketoprofeno, en donde el potenciador de la penetración es PEG200 o PEG400, y en donde los PEG200 y PEG400 se usan en combinación con OSAL (2ª y 3ª columnas).

*Resultados:*

25 Se encontró que PEG200 en combinación con OS aumentaba significativamente la permeación de KETO a través de epidermis humana *in vitro*. El PEG400 bien sea solo o bien en combinación con OS no mejoró la permeación de KETO.

### Ejemplo 6

30 **Pulverización transdérmica de diclofenaco: Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación de diclofenaco a través de piel humana *in vitro***

*Métodos:*

Se realizaron estudios *in vitro* de permeación de dosis finitas usando piel cortada con dermatomo (equipo de dermatomo eléctrico modelo B o S de Padgett, ajustado a  $500 \mu\text{m}$ ) preparada a partir de tejido abdominal femenino extirpado.

35 Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas utilizando sistemas de flujo continuo con un área de administración de  $1 \text{ cm}^2$ . Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó directamente debajo de la piel en la cámara receptora de la celda de difusión para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. Las celdas de difusión se mantuvo a un caudal de aproximadamente  $0,5 \text{ mL}/\text{h}$  mediante una bomba peristáltica (bomba peristáltica de Watson Marlow 520S con adaptador 313A y cabezal de bomba de rodillo 308MC 8; Stauff Corporation, Australia). Las celdas se mantuvieron a  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  mediante una barra calentadora y las muestras se recogieron en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un periodo de 24 horas..

40 Después de equilibrar la piel durante 2 horas con la solución receptora (RS) de solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7,4, la superficie del *stratum corneum* fue dosificada con un volumen de  $3,6 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  (a no ser que se indique otra cosa) de una formulación de ensayo usando una pipeta de desplazamiento positivo. La formulación se extendió uniformemente sobre la zona de la piel empleando la punta de la pipeta.

Las formulaciones de pulverización transdérmicas de diclofenaco fueron como sigue:

- 0,1-2,0% de diclofenaco (DIC)-dietilamina en alcohol isopropílico (IPA) **[sin potenciador]**
- 0,1-2,0% de DIC-dietilamina, 5% de salicilato de octilo (OS) en IPA **[OS solo]**

- 0,1-2,0% de DIC-dietilamina, 2,5% de polietilenglicol 200 (PEG200) en IPA [**PEG200 solo**]
- 0,1-2,0% de DIC-dietilamina, 5% de OS, 2,5% de PEG200 en IPA [**OS + PEG200**]

5 Se usó como control un gel de diclofenaco disponible en el comercio (aproximadamente 5 mg/cm<sup>2</sup>). El gel comercialmente disponible se aplicó usando una tapa sólida para simular la acción de frotamiento requerida cuando se usa el producto. Se aplicaron aproximadamente 7 mg de gel a la superficie circular de una tapa cilíndrica negra de polipropileno (Catálogo Alltech nº 98105, diámetro 11 mm). La tapa se pesó antes de que el gel fuera frotado sobre la superficie de la piel. El gel se frotó durante 30 segundos (s) y se dejó la tapa sobre la piel durante 1 minuto más con un peso de 3,5 g encima. La tapa se volvió a pesar luego para determinar la cantidad real de gel aplicado. Los pesos reales del gel comercialmente disponible se usaron para ajustar los datos de permeación a los niveles que se habrían conseguido con la aplicación de 5 mg/cm<sup>2</sup> de DIC.

10 La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

La Figura 10 compara la permeación de diclofenaco (DIC) de un gel comercialmente disponible con composiciones que contienen 2% de DIC-dietilamina con cada uno de 0% de potenciador, 5% de OS, 2,5% de PEG200 y 5% de OS más 2,5% de PEG200 [cada uno en isopropilamina (IPA)].

15 La Figura 11 describe el efecto de PEG400 en la potenciación con OS.

*Resultados:*

Se encontró que el PEG200 en combinación con OS mejoraba significativamente la permeación de DIC a través de la epidermis humana *in vitro*. Se encontró que el PEG400, bien solo o en bien combinación con OS, disminuía la permeación de DIC.

## 20 Ejemplo 7

**Pulverización de estradiol: Investigación del efecto de PEG200 y PEG400 sobre la permeación de estradiol a través de piel humana *in vitro***

*Métodos:*

25 Se realizaron estudios *in vitro* de permeación con dosis finitas utilizando piel cortada con dermatomo (dermatomo eléctrico modelo B o S de Padgett ajustado a 500 µm) preparada a partir de piel abdominal femenina extirpada.

Estos experimentos se llevaron a cabo durante 24 horas (h) utilizando sistemas de flujo continuo con un área de administración de 1 cm<sup>2</sup>. Una pieza de malla de alambre de acero inoxidable se colocó en la cámara receptora de cada celda de permeación para soportar la piel y para mantener un flujo turbulento de la solución receptora por debajo de la piel. La solución receptora se mantuvo a un caudal nominal de 0,5 mL/h mediante una bomba peristáltica (bomba peristáltica Watson Marlow 520S con un adaptador 313A y un cabezal de bomba de rodillo 308MC 8; Stauff Corporation, Australia). Las celdas se mantuvieron sobre una barra calentadora para mantener la temperatura de la piel en 32 ± 1°C.

35 Después de un equilibrado de la piel de 2 horas con la solución receptora (RS; azida sódica al 0,002%), la superficie del *stratum corneum* se dosificó con 3,6 µL/cm<sup>2</sup> de una formulación de pulverización transdérmica de estradiol usando una pipeta de desplazamiento positivo. La formulación se extendió uniformemente sobre la superficie de la piel usando la punta de la pipeta. Se recogieron muestras de permeación en viales de vidrio de tamaño apropiado durante un periodo de 24 horas.

Las formulaciones de pulverización transdérmica de estradiol contenían:

- Estradiol (E2) + salicilato de octilo (OS) en alcohol isopropílico (IPA)
- 40 • E2 + OS + polietilenglicol (PEG200) en alcohol isopropílico (IPA)
- E2 + OS + polietilenglicol 400 (PEG400) en IPA.

La cantidad de agente activo que permeó a través de la piel se cuantificó usando métodos de HPLC validados.

La Figura 12 muestra el efecto de PEG200 y PEG400 en la permeación de estradiol.

*Resultados:*

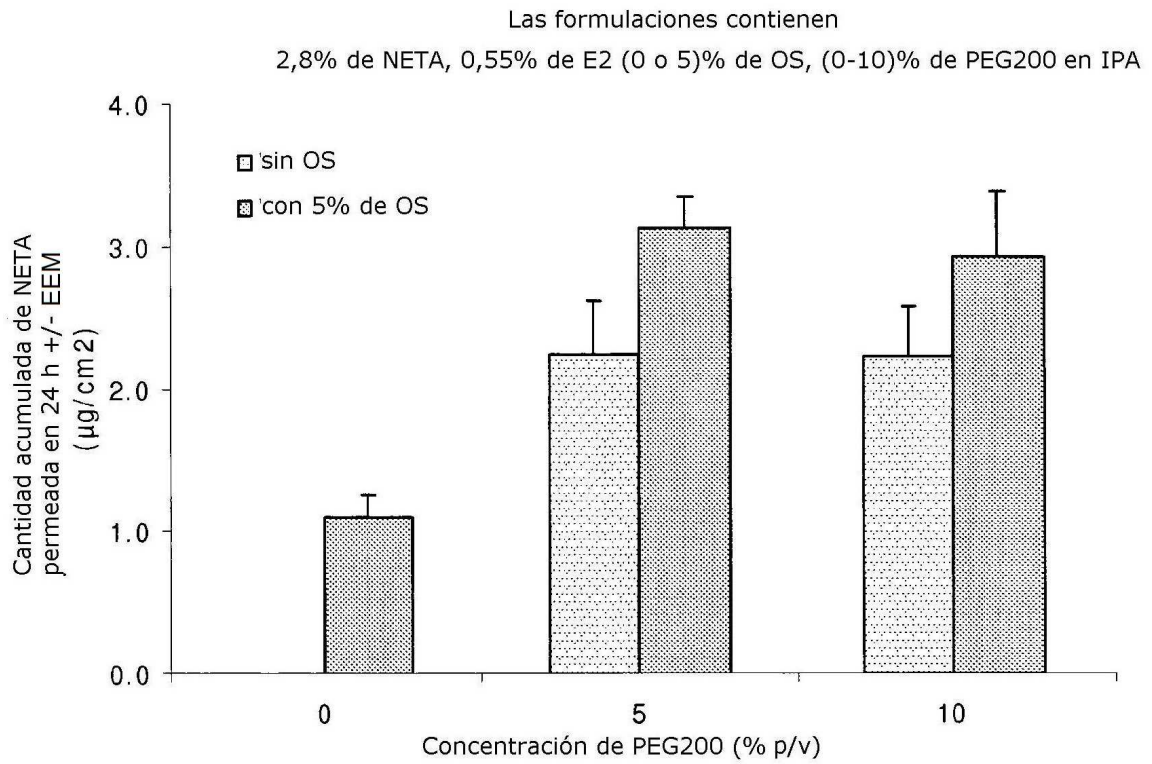
45 El PEG200 combinado con OS mejoró sinérgicamente la permeación de estradiol a través de piel humana *in vitro*. El PEG400 no tuvo efecto significativo sobre la permeación de estradiol cuando se compara con la formulación de control. Esto fue cierto para formulaciones que contenían PEG400 solo y PEG400 + OS.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de administración transdérmica que comprende una composición que comprende un agente fisiológicamente activo y un potenciador de la penetración, en donde el potenciador de la penetración comprende una combinación de (i) un éster alifático de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico, y (ii) polietilenglicol (PEG) de peso molecular medio no superior a 300.
2. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el éster de ácido salicílico es un éster alquílico de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>.
3. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el éster de ácido salicílico es un éster etilhexílico.
- 10 4. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el éster de ácido salicílico está presente en una cantidad de 0,1 a 10% en peso de la composición transdérmica total.
- 15 5. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el PEG de peso molecular medio no superior a 300 está presente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 40% en peso de la composición total.
6. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso entre el éster de ácido salicílico y el polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300 está en el intervalo de 1:10 a 10:1.
- 20 7. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende un disolvente volátil seleccionado de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>.
8. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el disolvente volátil está presente en la composición en una cantidad en el intervalo de 70% a 95% en peso de la composición total.
9. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición consiste esencialmente en:
  - 25 (i) el componente agente fisiológicamente activo que puede incluir uno o más agentes fisiológicamente activos;
  - (ii) el componente potenciador de la penetración que consiste en un éster de ácido salicílico y un polietilenglicol de peso molecular medio no superior a 300;
  - (iii) un disolvente volátil que consiste en uno o más de etanol e isopropanol; y
  - (iv) opcionalmente un gas propulsor.
- 30 10. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido total de agua de la composición es menor del 10% en peso de la composición total.
11. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es no oclusivo.
- 35 12. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso entre el potenciador de la penetración y el agente activo estará en el intervalo de 500:1 a 1:10.
13. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente fisiológicamente activo comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en antidepresivos; agentes activos para la salud de la mujer y hormonas.
- 40 14. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente fisiológicamente activo comprende uno o más de mirtazapina y esmirtazapina.
- 45 15. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente fisiológicamente activo comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en: andrógenos, estrógenos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, inhibidores de aromatasas, gonadotropinas, progesterona, progestinas, moduladores selectivos de los receptores de progesterona, anti-progestógenos, antigonadotropinas, agonistas de GnRH:(receptor), antidiarréicos, agentes para el sistema cardiovascular, antihipertensores, bloqueadores del canal del calcio, inhibidores de la bomba de protones, antiarrítmicos, agentes antiangina, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, glicósidos cardiotónicos, estimulantes adrenérgicos, vasodilatadores, preparaciones antimigraña, agentes anticoagulantes, agentes hemostáticos,

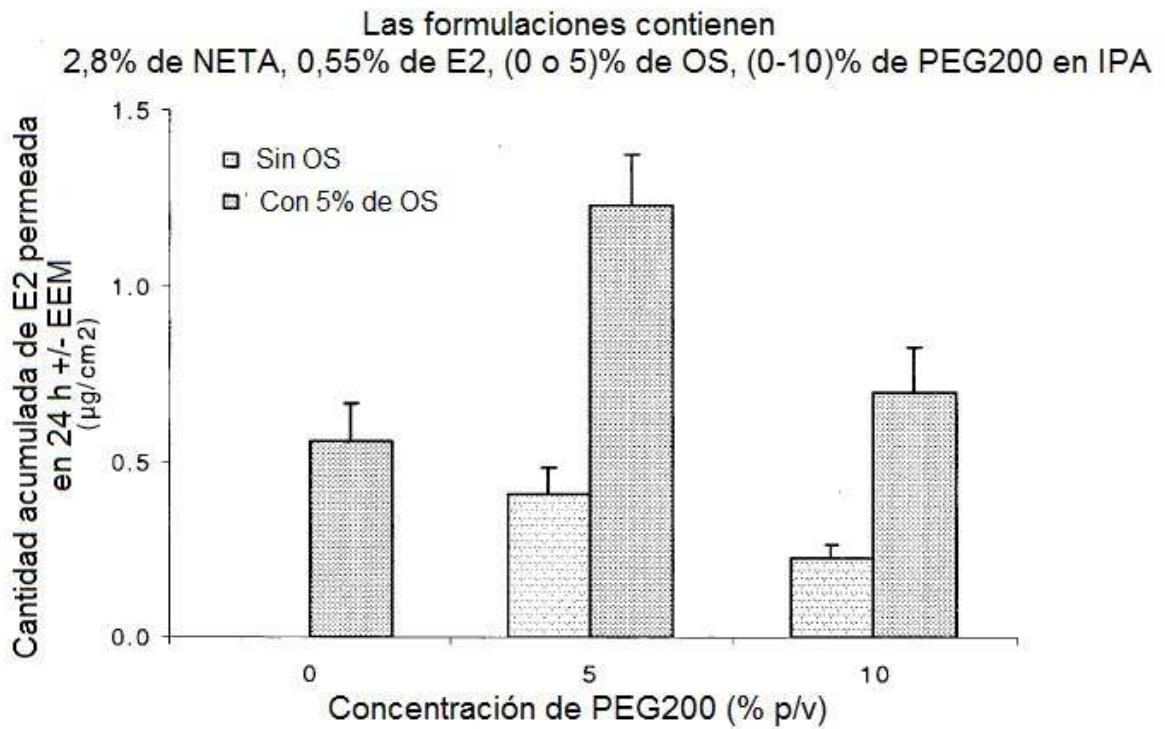
- analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, agentes anti ansiedad, fármacos neurolépticos y antipsicóticos, antidepresivos, estimulantes del SNC tal como cafeína, agentes anti-Alzheimer, agentes anti-Parkinson, fármacos reguladores de los lípidos, anticonvulsivantes, agentes antiheméticos, agentes antináuseas, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, anti-reumáticos, agentes relajantes musculares, agentes usados en la gota y en la hiperuricemia, diuréticos, anti-diuréticos, fármacos obstétricos, prostaglandinas, agentes antimicrobianos, fármacos antituberculosis, agentes antimalaria, agentes antivirales, antihelmínticos, agentes citotóxicos, agentes anoréxicos, agentes usados en hipercalcemia, antitusivos, expectorantes, descongestionantes, relajantes broncoespasmódicos, antihistaminas, anestésicos locales, lípidos del *stratum corneum*, antagonistas de los receptores H2, agentes para el bloqueo neuromuscular, agentes para dejar de fumar, insecticidas y otros plaguicidas, agentes dermatológicos, alérgenos, compuestos nutracéuticamente activos, queratolíticos, vigorizantes psíquicos, agentes antiacné, agentes antipsoriasis, agentes antipicor, agentes anticolinérgicos y sus mezclas.
- 5
- 10
16. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende un agente activo anticonceptivo que comprende uno o más estrógenos y una o más progestinas.
- 15
17. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el sistema de administración de fármacos comprende sobre una base de peso, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10% de la hormona, desde aproximadamente 0,1 hasta 12% del potenciador de la penetración y desde aproximadamente 70 hasta 99,8% de etanol, isopropanol o una de sus mezclas.
18. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para administración transdérmica de un agente activo a un sujeto animal.
- 20
19. Un uso de (i) un éster de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y (ii) polietilenglicol (de peso molecular medio no superior a 300) en la fabricación de un medicamento con un agente fisiológicamente activo para la administración transdérmica del agente fisiológicamente activo a un animal, por aplicación del medicamento a una zona de la superficie dérmica del animal.
- 25
20. Un uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el sujeto animal requiere la sustitución de hormonas masculinas en hombres hipogonadales con déficit de testosterona, terapia de sustitución de hormonas femeninas para mujeres posmenopáusicas, terapia de sustitución de andrógenos para mujeres que carecen de libido utilizando un andrógeno, tal como testosterona, anticoncepción masculina y anticoncepción femenina.
- 30
21. Un método para la preparación de un sistema de administración transdérmica para la administración a una zona de superficie dérmica de un animal, comprendiendo dicho método combinar el agente fisiológicamente activo y un primer componente de potenciador de la penetración de un éster de C<sub>6</sub> a C<sub>30</sub> de ácido salicílico y un segundo componente de potenciador de la penetración de polietilenglicol de un peso molecular medio no superior a 300.
- 35
22. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además un aparato de pulverización que comprende un recipiente que contiene la composición transdérmica, una boquilla de pulverización y un accionador para administrar una dosis medida de pulverización desde el recipiente a través de la boquilla de pulverización.
- 40
23. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el agente fisiológicamente activo es un agente anti-inflamatorio no esteroideo.
- 45
24. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el agente fisiológicamente activo es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en: ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprina, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindaco, desoxisulindaco, tenoxicam, tramadol y ketoralaco.
- 50
25. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el agente fisiológicamente activo es naproxeno.
26. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente fisiológicamente activo es un agonista de dopamina-2.
27. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente fisiológicamente activo es un agente antitiroideo.
28. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el PEG de peso molecular medio no superior a 300 es un PEG de peso molecular medio 200 presente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 40% en peso de la composición.
29. Un sistema de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el PEG de peso mole-

cular medio no superior a 300 tiene la fórmula  $\text{H}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n\text{-OH}$ , en donde n es 4.



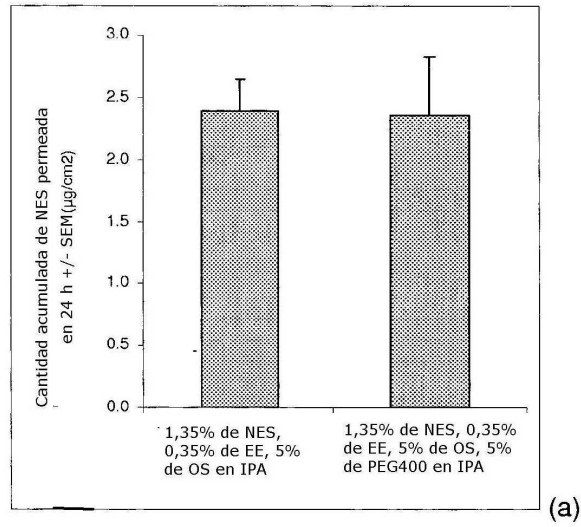
**Figura 1:** Permeación de acetato de noretisterona obtenida por la aplicación de las composiciones 2-5 comparada con la aplicación de un control

EEM = error estándar de la media



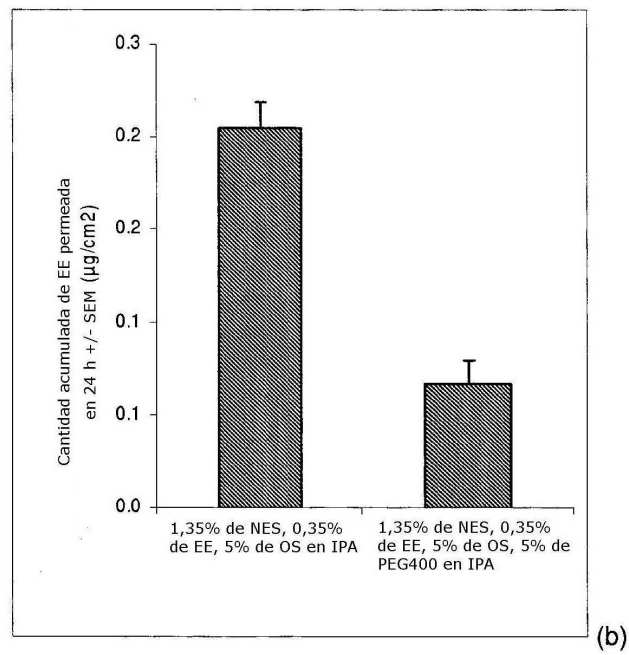
**Figura 2:** Permeación de estradiol obtenida por la aplicación de las composiciones 2-5 de acuerdo con la invención comparada con la Composición de control 1

EEM = error estándar de la media



**Figura 3a:** Permeación de etinilestradiol obtenida por la aplicación de la Composición 2 (no de la invención) comparada con la aplicación de una Composición de control 1

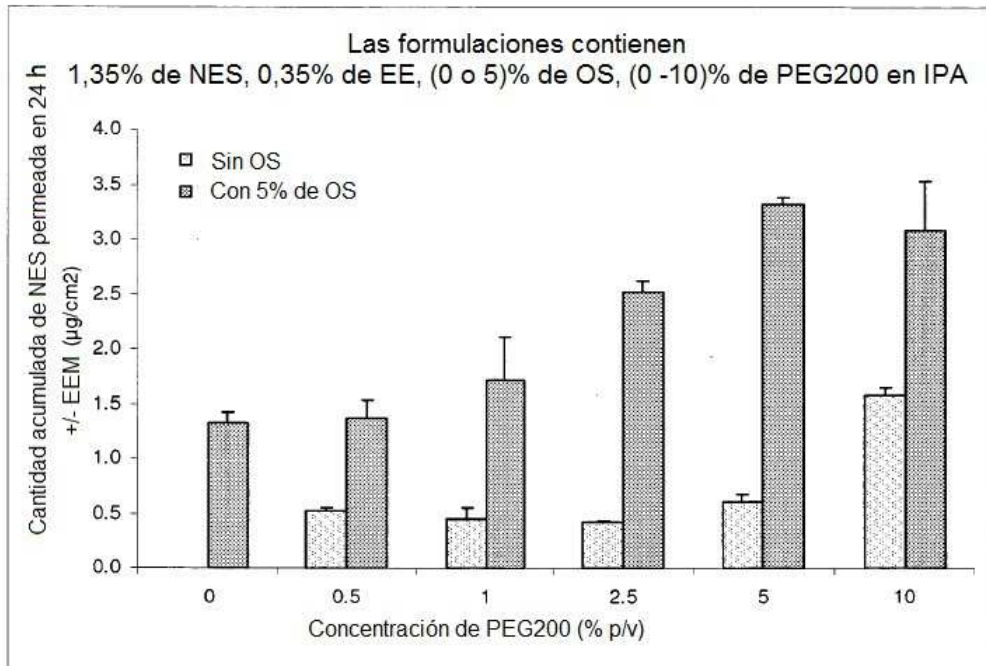
EEM = error estándar de la media



**Figura 3b:** Permeación de nesterona obtenida por la aplicación de la composición del Ejemplo 2 comparada con la aplicación de un control

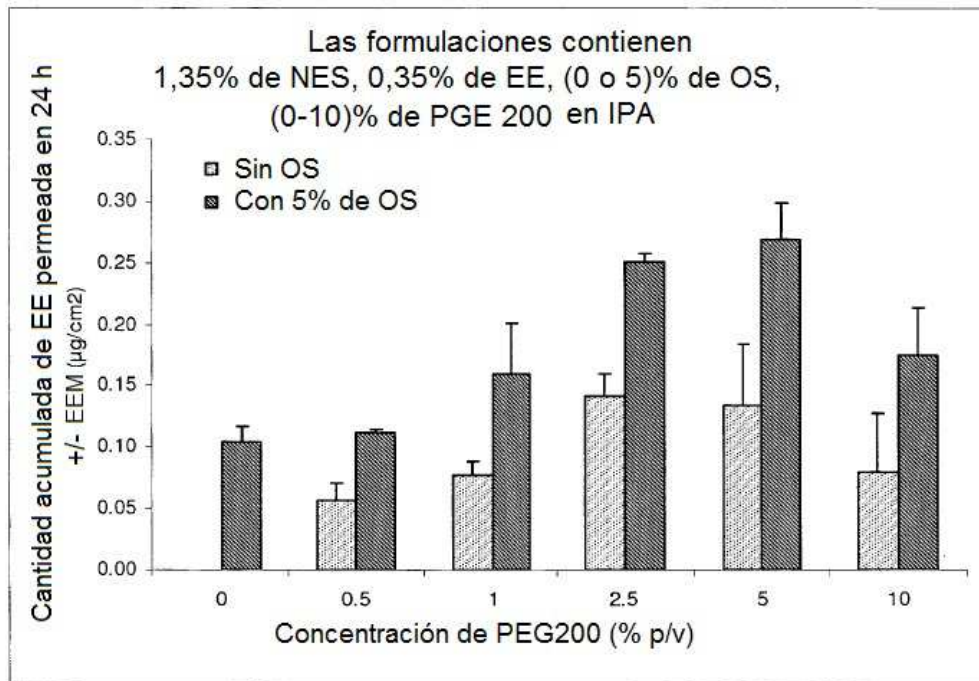
EEM = error estándar de la media





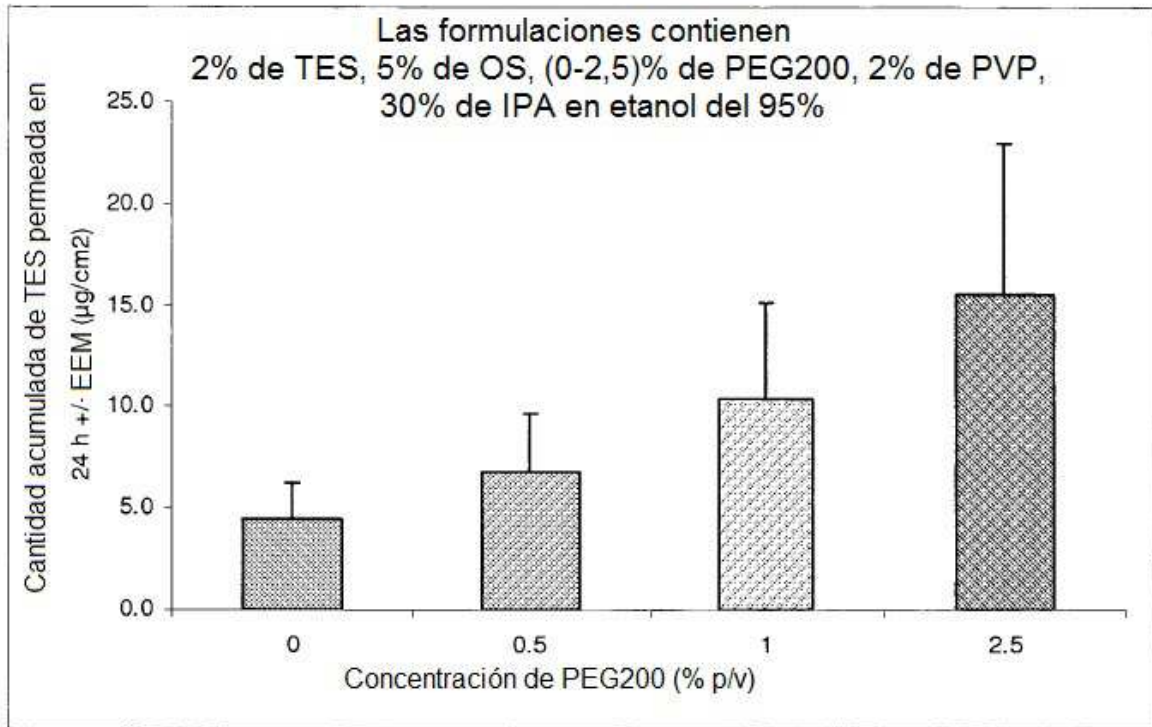
**Figura 4:** Permeación de nesterona obtenida por la aplicación de las Composiciones 3-12 comparada con la aplicación de la Composición de control 1.

EEM = Error estándar de la media.



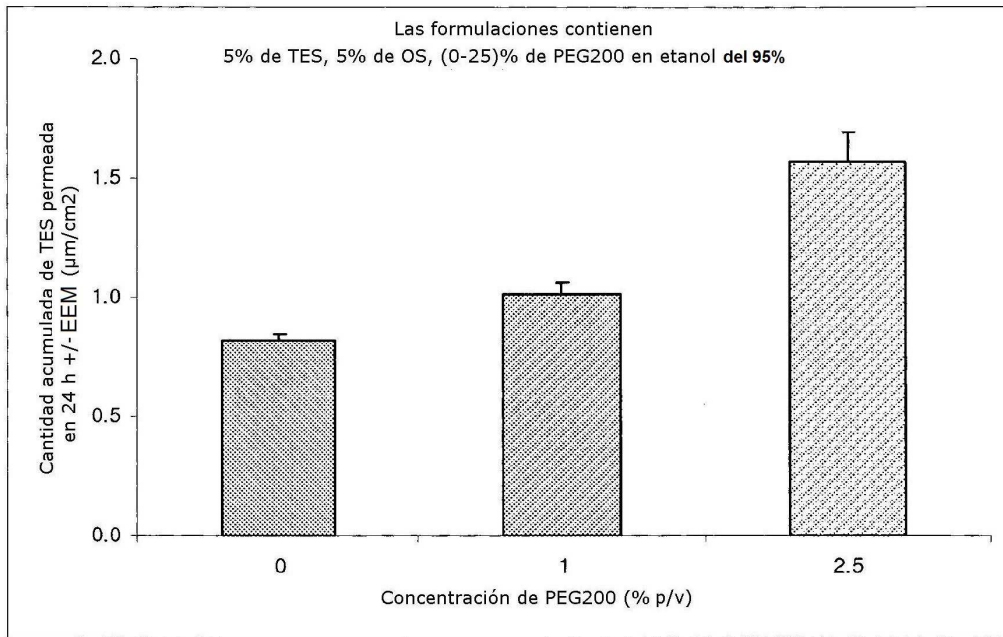
**Figura 5:** Permeación de etinilestradiol obtenida por la aplicación de las composiciones 3-12 comparada con la aplicación de la Composición de control 1.

EEM = Error estándar de la media



**Figura 6 (Comp. 1) :**Permeación de testosterona obtenida por la aplicación de las Composiciones 2-4 comparadas con la aplicación de un control.

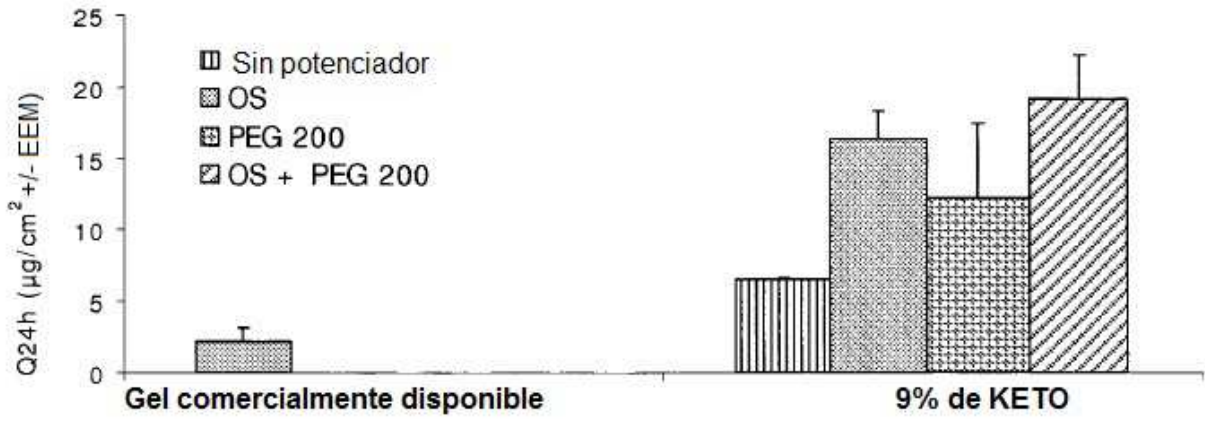
EEM = Error estándar de la media



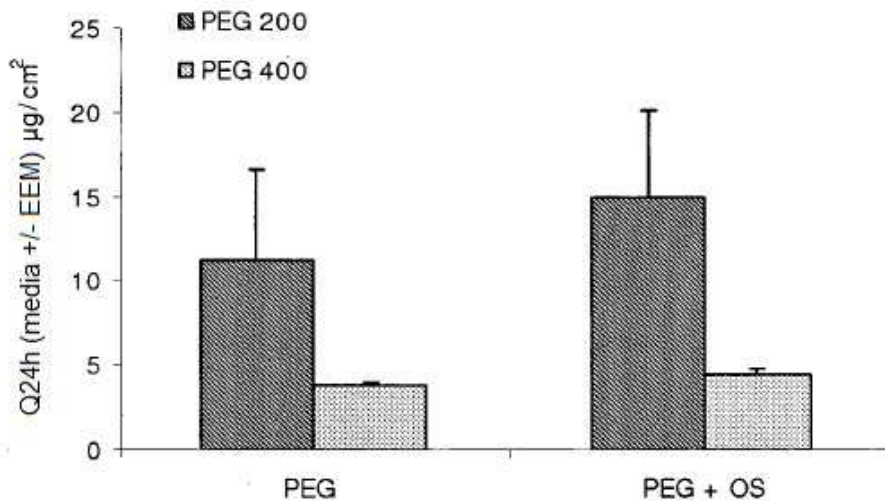
**Figura 7:** Permeación de testosterona obtenida por aplicación de las Composiciones 2-3 en comparación con la aplicación de un control

EEM = error estándar de la media

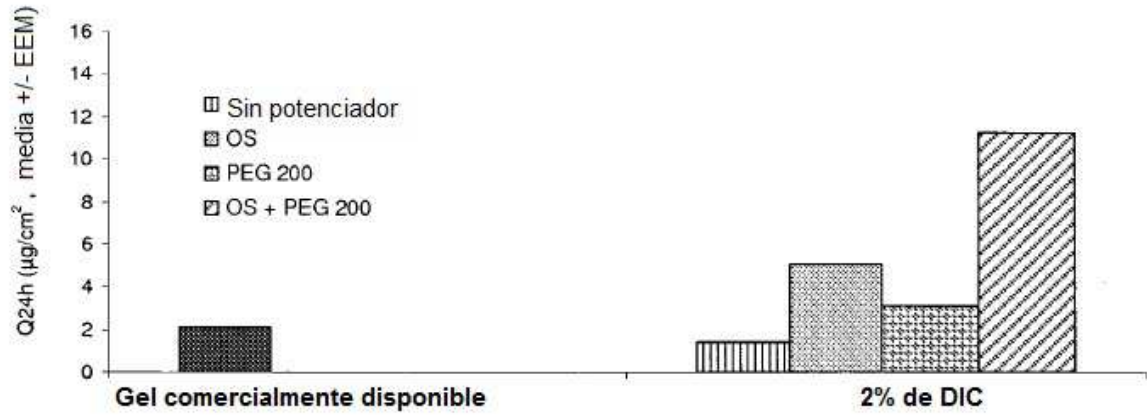
**Figura 8: Permeación de pulverización transdérmica de KETO en comparación con un gel comercialmente disponible. Las formulaciones contienen 5% de KETO, 0 o 5% de OS, 0 o 2,5% de PEG200 en IPA.**



**Figura 9: 2,5% de KETO. 0 o 5% de OS, 2,5% de PEG200 o PEG400 en IPA**



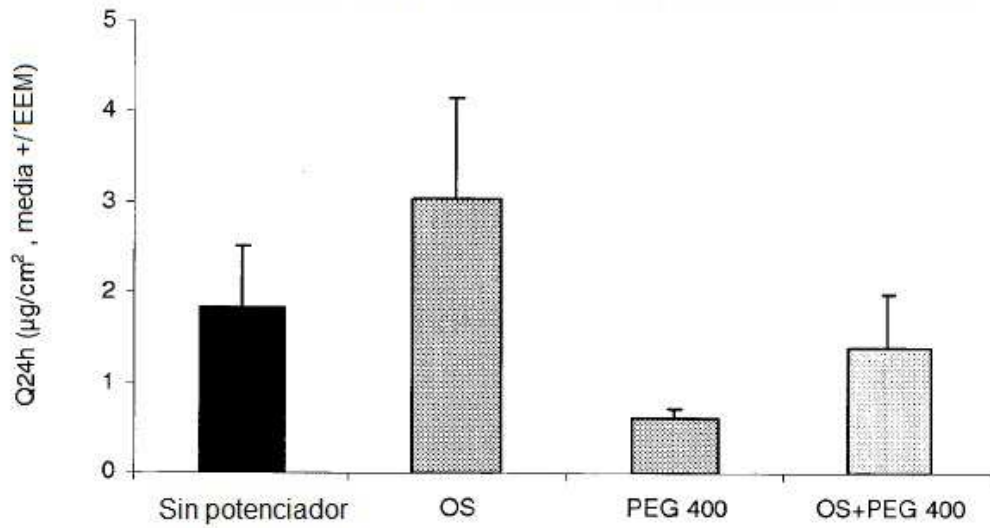
**Figura 10: Permeación de una pulverización transdérmica de diclorofenaco (2% de DIC-dietilamina, 0 o 5% de OS, 0 o 2,5% de PEG200 en IPA) frente a un gel comercialmente disponible.**



EEM = error estándar de la media



**Figura 11: DIC-dietilamina de una formulación de pulverización transdérmica (1% de DIC, 0 o 5% de OS, 0 o 2,5% de PEG400 en IPA)**



**Figura 12: Efecto de PEG200 o PEG 400 sobre la permeación de estradiol. Las formulaciones contienen 0,25% de E2, (0 o 5)% de OS, (0 o 5)% de (PEG200 o PEG400) en IPA**

