

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 449**

51 Int. Cl.:

**A61F 13/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2005 E 05826138 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 1765310**

54 Título: **Una mezcla para administración transdérmica de compuestos de peso molecular bajo y alto**

30 Prioridad:

**28.05.2004 US 856567**

**28.05.2004 WO PCT/US2004/017169**

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

**19.02.2016**

73 Titular/es:

**ORYXE (100.0%)  
6 Thomas Avenue  
Irvine, California 92618, US**

72 Inventor/es:

**JORDAN, FREDERICK y  
DOLBEAR, GEOFF E.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 560 449 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

Una mezcla para administración transdérmica de compuestos de peso molecular bajo y alto

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

Las realizaciones de la presente invención se refieren al descubrimiento de varias formulaciones de una composición de administración transdérmica que suministra compuestos de peso molecular bajo y alto, particularmente fármacos y agentes cosméticos a un individuo. Aspectos de la invención incluyen dichas composiciones de administración transdérmica, dispositivos de administración transdérmica para proporcionar dichas composiciones a individuos que se encuentran en necesidad de ello y métodos de fabricación y utilización de los anteriores.

## 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La piel proporciona una barrera protectora contra materiales extraños e infección. En los mamíferos, esto va acompañado por la formación de una estructura de proteínas y lípidos muy insolubles en la superficie de los corneocitos denominada la envoltura cornificada (CE). (Downing et al., *Dermatology in General Medicine*, Fitzpatrick, et al., editores, pp. 210-221 (1993), Ponc, M., *The Keratinocyte Handbook*, Leigh, et al., editores, pp. 351-363 (1994)). La CE está compuesta de lípidos polares, tales como ceramidas, esteroides, y ácidos grasos, y una red complicada de proteínas reticuladas; sin embargo, el citoplasma de las células del Stratum Corneum sigue siendo polar y acuoso. La CE es extremadamente delgada (10 micrómetros) pero proporciona una barrera sustancial. Debido a la accesibilidad y la gran área de la piel, se ha considerado desde hace mucho tiempo una vía prometedora para la administración de fármacos, tanto si se desean efectos dérmicos, regionales, o sistémicos. La técnica anterior relevante adicional incluye US 2003064093.

Una vía tópica de administración de fármacos es a veces deseable debido a que pueden evitarse los riesgos y la incomodidad del tratamiento parenteral. La absorción variable y el metabolismo asociados con el tratamiento oral pueden soslayarse; la administración del fármaco puede ser continua, permitiendo con ello el uso de agentes farmacológicamente activos con semividas biológicas cortas; puede evitarse la irritación gastrointestinal asociada con muchos compuestos; y las manifestaciones cutáneas de las enfermedades pueden tratarse más eficazmente que por métodos sistémicos.

La mayoría de las composiciones de suministro transdérmico consiguen la penetración epidérmica utilizando un vehículo intensificador de la penetración en la piel. Tales compuestos o mezclas de compuestos se conocen en la técnica como "aumentadores de la penetración" o "mejoradores de la piel". Si bien muchos de los mejoradores de la piel en la bibliografía aumentan la absorción transdérmica, varios de ellos poseen ciertos inconvenientes en el sentido de que (i) algunos están considerados como tóxicos; (ii) algunos irritan la piel; (iii) algunos tienen un efecto de adelgazamiento de la piel después de uso prolongado; (iv) algunos cambian la integridad de la estructura de la piel dando como resultado un cambio en la difusividad del fármaco; y (v) todos ellos son incapaces de suministrar productos farmacéuticos y agentes cosméticos de peso molecular alto. A pesar de estos esfuerzos, persiste la necesidad de composiciones de administración transdérmica que suministren una amplia gama de productos farmacéuticos y agentes cosméticos.

## 45 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Se describen en esta memoria formulaciones de composiciones de administración transdérmica utilizadas para suministrar productos farmacéuticos, compuestos terapéuticos, agentes de diagnóstico, y agentes cosméticos de diversos pesos moleculares. En varias realizaciones, la composición de administración transdérmica comprende una formulación singular de aumentador de la penetración (un lípido etoxilado, lípido, ácido graso, alcohol graso, o amina grasa modificado(a) en el mismo que tiene 10-19 etoxilaciones por molécula) o mejorador del suministro transdérmico (un compuesto etoxilado con una cadena principal multifuncional) que suministra una amplia gama de productos farmacéuticos y agentes cosméticos que tienen pesos moleculares menores que 100 daltons a mayores que 500.000 daltons. Por ejemplo, realizaciones de la composición de administración transdérmica incluyen formulaciones que suministran una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico, con inclusión de NSAIDs, capsaicina o soluciones de alivio del dolor que contienen boswellina, otros fármacos o productos químicos, colorantes, péptidos de peso molecular bajo y alto (v.g., colágenos o fragmentos de los mismos), hormonas, ácidos nucleicos, antibióticos, preparaciones de vacuna, y preparaciones inmunógenas. Métodos de producción de las composiciones de administración transdérmica descritos en esta memoria y sistemas para su administración son realizaciones. Realizaciones adicionales incluyen métodos de utilización de dichas composiciones (v.g., el tratamiento y la prevención de afecciones o enfermedades humanas indeseables o aplicaciones cosméticas).

Aspectos de la invención conciernen a composiciones de administración transdérmica que comprenden lipoesferas. En algunas realizaciones, la lipoesfera comprende una composición etoxilada que tiene una longitud de cadena de carbonos de al menos 10, en la cual la composición etoxilada (v.g., un ácido graso, alcohol graso, o amina grasa)

comprende, está constituida por, o consiste esencialmente en al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones por molécula. Aspectos de la invención incluyen también composiciones propoxiladas o composiciones que comprenden una combinación de composiciones propoxiladas y etoxiladas. En algunas formulaciones, la composición etoxilada o propoxilada es un resto graso, tal como un ácido graso (v.g., un ácido graso insaturado o un ácido graso poliinsaturado). En otras formulaciones, el resto graso es un alcohol graso. En otras realizaciones, la liposfera comprende un aceite o lípido etoxilado o propoxilado que tiene longitudes de cadena de carbonos de al menos 10, en donde el aceite o lípido etoxilado o propoxilado (v.g., un aceite de nueces, un tri-alcohol, una tri-amina grasa, un glicolípido, un esfingolípido, un glicoesfingolípido, o cualquier otro resto lípido modificado) comprende, está constituido por, o consiste esencialmente en al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones por molécula.

En realizaciones preferidas, el número de etoxilaciones o propoxilaciones por molécula es el mismo que el número de carbonos en el resto graso resto lipídico. Deseablemente, el resto graso tiene una longitud de cadena de carbonos de al menos 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, ó 24. La liposfera comprende una mezcla homogénea de un resto graso etoxilado o propoxilado en algunas realizaciones, mientras que en otras realizaciones, la liposfera comprende una mezcla heterogénea de un resto graso etoxilado o propoxilado.

Otros aspectos de la invención conciernen a composiciones de administración transdérmica que comprenden un resto lipídico etoxilado, tal como un aceite, glicolípido, esfingolípido, o glicoesfingolípido. El aceite etoxilado que puede utilizarse en las formulaciones descritas en esta memoria puede ser un aceite vegetal, de nuez, animal, o sintético que tiene al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o más etoxilaciones por molécula. Aceites preferidos incluyen aceite de nuez de macadamia o espuma de prado (*Limnanthes alba*). Debe entenderse que cuando se etoxila un aceite, uno o más de los componentes del aceite están etoxilados (v.g., ácidos grasos, alcoholes grasos, y/o aminas grasas) y está reconocido generalmente en el campo que se obtiene y se proporciona por consiguiente un número medio de etoxilaciones para el aceite y los componentes. Es decir, la composición medida es la suma algebraica de las composiciones de las especies contenidas en la mezcla.

Otros aspectos adicionales de la invención se refieren a composiciones de administración transdérmica que comprenden un mejorador de la administración. Como se utiliza en esta memoria, el término "mejorador de la administración transdérmica" se refiere a una molécula que comprende una cadena principal multifuncional que tiene al menos dos grupos reactivos (R). Los grupos R en la cadena principal multifuncional comprenden un hidrógeno reactivo, tal como -OH, -COOH, aminas, grupos sulfhidrilo, y aldehídos. Así, las cadenas principales multifuncionales incluyen trialcoholes, triácidos, aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos, azúcares, y otros compuestos tales como glucosamina. Al menos un grupo R está sustituido con un resto graso, y al menos un grupo reactivo está sustituido con un grupo polietoxi o polietoxi/polipropoxi, en donde el grupo polietoxi o polietoxi/polipropoxi comprende entre 10 y 19 sustituyentes etoxi o propoxi/etoxi, respectivamente.

En varias formulaciones, el resto graso etoxilado es aproximadamente 0,1% hasta más de 99% en peso de la composición de administración transdérmica descrita en esta memoria.

En algunas realizaciones de la invención, la composición de administración transdérmica comprende además un alcohol y/o agua y/o un adyuvante acuoso. En algunas realizaciones, el adyuvante acuoso es un extracto de plantas de la familia de las Liliáceas, tales como *Aloe Vera*. Otras realizaciones de la invención incluyen la composición de administración transdérmica arriba descrita, en la cual aproximadamente 0/1% a 15% en peso o volumen es alcohol o 0,1% a 15% es agua o ambos, o en donde aproximadamente 0,1% a 85% en peso o volumen es agua o *Aloe Vera* u otro adyuvante acuoso.

Alcohol, agua, y otros adyuvantes acuosos no están presentes en algunas formulaciones de la composición de administración transdérmica descrita en esta memoria. Se ha descubierto que algunos agentes suministrados (v.g., esteroides) son solubles y estables en aceite etoxilado en ausencia de alcohol o agua y algunos agentes suministrados son solubles y estables en emulsiones aceite etoxilado/alcohol, emulsiones aceite etoxilado/agua, emulsiones aceite etoxilado/alcohol/agua, y emulsiones aceite etoxilado/alcohol/agua/*Aloe Vera*. En particular, se ha encontrado que una mezcla de *Aloe Vera*, alcohol, o agua no era esencial para obtener una composición de administración transdérmica con tal que un aceite adecuadamente etoxilado estuviera mezclado con el agente administrado. Es decir, el alcohol, agua, y *Aloe Vera* pueden separarse de la formulación por utilización de un aceite ligero (v.g., aceite de nuez de macadamia) que ha sido etoxilado hasta aproximadamente 10-19 etoxilaciones/molécula, deseablemente 11-19 etoxilaciones/molécula, más deseablemente 12-18 etoxilaciones/molécula, todavía más deseablemente 13-17 etoxilaciones/molécula, preferiblemente 14-16 etoxilaciones/molécula y muy preferiblemente 15 ó 16 etoxilaciones/molécula. Por ejemplo, algunos aceites etoxilados (v.g., aceite de nuez de macadamia que comprende, consiste en o está constituido esencialmente por 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones/molécula) pueden suministrar péptidos de peso molecular bajo y alto (v.g., colágeno y fragmentos de colágeno) o aminoácidos en ausencia de alcohol y *Aloe Vera*. Algunas realizaciones, sin embargo, tienen una ratio de lípido etoxilado:alcohol:adyuvante acuoso seleccionada del grupo constituido por 1:1:4, 1:1:14, 3:4:3 y 1:10:25.

En todavía otras realizaciones, las composiciones de administración transdérmica descritas en esta memoria pueden incluir también perfumes, cremas, bases y otros ingredientes que estabilizan la formulación, facilitan la administración, o protegen el agente suministrado contra la degradación (*v.g.*, agentes que inhiben DNAsa, RNAsa, o proteasas).

5 Las composiciones de administración transdérmica descritas en esta memoria son útiles para la administración de una gran diversidad de agentes suministrados. En ciertas realizaciones, la composición de administración transdérmica comprende agentes suministrados que son hormonas. En algunas realizaciones, el agente suministrado es una hormona peptídica. Ejemplos no limitantes de hormonas peptídicas incluyen oxitocina, vasopresina, hormona estimulante de los melanocitos, corticotropina, lipotropina, tiotropina, hormona del crecimiento, prolactina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica humana, hormona estimulante del folículo, factor de liberación de corticotropina, factor liberador de gonadotropina, factor liberador de prolactina, factor inhibidor de prolactina, factor liberador de hormona del crecimiento, somatostatina, factor liberador de tiotropina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, hormona paratiroidea, péptido 1 afín a glucagón, polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa, gastrina, secretina, colecistoquinina, motilina, péptido vasoactivo intestinal, sustancia P, polipéptido pancreático, péptido tirosina tirosina, tirosina neuropeptídica, anfirregulina, insulina, glucagón, lactógeno placentario, relaxina, angiotensina II, calcitriol, péptido natriurético atrial, melatonina, e insulina.

20 En otras realizaciones, el agente suministrado es una hormona no peptídica. Ejemplos no limitantes de hormonas que no son hormonas peptídicas útiles en realizaciones incluyen tiroxina, triyodotironina, calcitonina, estradiol, estrona, progesterona, testosterona, cortisol, corticosterona, aldosterona, epinefrina, norepinefrina, androstieno, o calcitriol.

25 Otros péptidos tales como colágeno, o fragmentos del mismo, son agentes administrados en ciertas realizaciones.

En realizaciones adicionales, el agente suministrado es un compuesto pequeño farmacológicamente activo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el agente suministrado es un anestésico tal como articaína, procaína, tetracaína, cloroprocaína y benzocaína, novocaína, mepivacaína, bupivacaína, benzocaína, o lidocaína. En otras realizaciones, los agentes administrados son analgésicos. Así, en ciertas realizaciones, el agente suministrado es hidrocloreto de tramadol, fentanil, metamizol, sulfato de morfina, ketorolac-trometamina, hidrocodona, oxicodona, morporina, loxoprofeno, capsaicina, o boswellina.

35 Otros compuestos farmacológicamente activos que son agentes administrados adecuados incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos ("NSAIDs"). Así, en realizaciones de la invención el agente suministrado es ibuprofeno (ácido 2-(isobutilfenil)-propiónico); metotrexato (ácido N-[4-(2,4-diamino-6-pteridinil-metil)-metilamino]-benzoil)-L-glutámico); aspirina (ácido acetilsalicílico); ácido salicílico; difenhidramina (hidrocloreto de 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletetilamina); naproxeno (ácido 2-naftalenoacético, sal de 6-metoxi-9-metil-sodio, (-)); fenilbutazona (4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadiona); sulindac (ácido-(2-5-fluoro-2-metil-1-[[p-(metilsulfinil)fenil]metileno]-1H-indeno-3-acético); diflunisal (ácido 2',4'-difluoro-4-hidroxi-2-bifenilcarboxílico); piroxicam (4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-2-carboxamida-1,1-dióxido, un oxicam; indometazina (ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-H-indol-3-acético); meclofenamato sódico (ácido N-(2,6-dicloro-m-tolil)-antranílico, sal de sodio monohidratada); ketoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil)-propiónico; tolmetil-sodio (1-metil-5-(4-metilbenzoil-1H-pirrol-2-acetato de sodio dihidratado); diclofenaco-sodio (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-ácido bencenoacético, sal monosódica); sulfato de hidroxyclocoquina (sulfato de 2-[[4-[(7-cloro-4-quinolil)-amino]-pentil]-etilamino]-sulfato (1:1); penicilamina (3-mercapto-D-valina); flurbiprofeno (ácido [1,1-bifenil]-4-acético), 2-fluoro-alfametil-, (+-)); cetodolac (ácido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3-4-13]-indol-1-acético; ácido mefenámico (ácido N-(2,6-xilil)-antranílico; e hidrocloreto de difenhidramina (hidrocloreto de 2-difenil-dimetoxi-N,N-di-metiletetilamina).

50 En otras realizaciones, el agente suministrado es un compuesto anti-inflamatorio esteroide, tal como hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, o piroxicam.

En otras realizaciones adicionales, el agente suministrado es un agente anti-infeccioso. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, el agente suministrado es un agente antimicrobiano o antifúngico tal como amoxicilina, clavulanato de potasio, itraconazol, fuconazol, etilsuccinato de eritromicina, acetil-sulfisoxazol, penicilina V, eritromicina, azitromicina, tetraciclina, ciproflaxina, gentamicina-sulfatiazol. En todavía otras realizaciones, el agente suministrado es un compuesto anti-viral, tal como por ejemplo aciclovir, lamivudina, indinavir-sulfato, estavudina, saquinavir, ritonavir o hepsyls.

60 En todavía otras realizaciones, el agente suministrado es un ácido nucleico. En algunas realizaciones, el ácido nucleico es un oligonucleótido constituido por cisteína y guanidina, *v.g.*, una molécula CpG. En realizaciones adicionales, el ácido nucleico es un polinucleótido. En algunas realizaciones, el polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico que es capaz de suscitar una respuesta inmune de un animal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende secuencias de ácido nucleico de HIV, virus de la gripe A, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, hantavirus, SARS, o secuencias que codifican miembros del inhibidor de la familia de proteínas de la apoptosis.

- Realizaciones de las composiciones de administración transdérmica descritas en esta memoria incluyen también sistemas de administración transdérmica que comprenden adyuvantes y composiciones inmunógenas. Así, algunas formulaciones de composiciones de administración transdérmica comprenden un péptido inmunógeno o ácido nucleico que codifica dicho péptido, una vacuna, tal como una vacuna de DNA, vacuna polipeptídica, u otra vacuna, y un adyuvante, tal como hidróxido de aluminio, fosfato de calcio, citocinas (tales como, v.g., interleuquina-12 (IL-12), moléculas co-estimulantes (tales como, v.g., B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86)), y haptenos, tales como dinitrofenilo (DNP), y análogos.
- En otras realizaciones adicionales, el agente suministrado es un modificador de la respuesta inmune. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el modificador de la respuesta inmune administrado es una imidazoquinolin-amina con inclusión, por ejemplo, pero sin carácter limitante, de imidazoquinolin-aminas sustituidas. Por ejemplo, en algunas realizaciones el agente suministrado es una imidazoquinolin-amina sustituida con amida, una imidazoquinolin-amina sustituida con sulfoamida, una imidazoquinolin-amina sustituida con urea, una imidazoquinolin-amina sustituida con aril-éter, una imidazoquinolin-amina sustituida con éter heterocíclico, una imidazoquinolin-amina sustituida con amido-éter, una imidazoquinolin-amina sustituida con sulfonamido-éter, un imidazoquinolin-éter sustituido con urea, una imidazoquinolin-amina sustituida con tioéter, o una imidazoquinolin-amina sustituida con 6-, 7-, 8-, o 9-arilo o heteroarilo. En otras realizaciones, el agente suministrado es una tetrahidroimidazoquinolin-amina tal como una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con amida, una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con sulfoamida, una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con urea, una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con aril-éter, una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con éter heterocíclico, una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con amidoéter, una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con sulfonamidoéter, un tetrahidroimidazoquinolin-éter sustituido con urea, o una tetrahidroimidazoquinolin-amina sustituida con tioéter.
- En otras realizaciones, el agente suministrado es una imidazopiridin-amina tal como una imidazopiridin-amina sustituida con amida, una imidazopiridin-amina sustituida con sulfonamida, una imidazopiridin-amina sustituida con urea, una imidazopiridin-amina sustituida con ariléter, una imidazopiridin-amina sustituida con éter heterocíclico, una imidazopiridin-amina sustituida con amidoéter, una imidazopiridin-amina sustituida con sulfonamido-éter, un imidazopiridin-éter sustituido con urea, o una imidazopiridin-amina sustituida con tioéter.
- En otras realizaciones adicionales, el agente suministrado es una imidazoquinolin-amina puenteada en 1,2; cicloalquilimidazopiridin-amina condensada en 6,7, una imidazonaftiridin-amina, una tetrahidroimidazonaftiridin-amina, una oxazoloquinolin-amina, una tiazoloquinolin-amina; una oxazolopiridin-amina, una tiazolopiridin-amina, una oxazolonaftiridin-amina, una tiazolonaftiridin-amina, un 1H-imidazo-dímero condensado a una piridin-amina, una quinolin-amina, una tetrahidroquinolin-amina, una naftiridin-amina, o una tetrahidronaftiridin-amina.
- En realizaciones adicionales, el modificador de la respuesta inmune es un derivado de purina, un derivado de imidazoquinolin-amida, un derivado de 1H-imidazopiridina, un derivado de bencimidazol, un derivado de 4-aminopirimidina condensado a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno (con inclusión de derivados de adenina), un derivado de 3-β-D-ribofuranosiltiazol[4,5-d]pirimidina, o un derivado de 1H-imidazopiridina.
- Ejemplos de compuestos modificadores de la respuesta inmune particulares útiles como agentes administrados incluyen 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina, 4-amino-α,α-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol, y 4-amino-2-(etoximetil)-α,α-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol. Otros ejemplos de modificadores de la respuesta inmune incluyen N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)butil]-N'-ciclohexilurea, 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina, 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina-N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metano-sulfonamida, N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida, 2-metil-1-[5-(metilsulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, N-[4-(4-amino-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida, 2-butil-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 2-butil-1-{2-[(1-metiletil)sulfonil]etil}-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}-N'-ciclohexilurea, N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida, N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etil}-N'-isopropilurea. Resiquimod, y 4-amino-2-etoximetil-α,α-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol.
- En ciertas realizaciones, el agente suministrado es un analgésico. Ejemplos no limitantes de analgésicos incluyen hidrocloreuro de tramadol, fentanil, metamizol, sulfato de morfina, ketorolac-trometamina, morfina, y loxoprofen-sodio. En otras realizaciones, el agente suministrado es un terapéutico de las migrañas, tal como ergotamina, melatonina, sumatriptán, zolmitriptán, o rizatriptán.
- En otras realizaciones adicionales, el agente suministrado es un componente de formación de imágenes, tal como iohexol, tecnecio, Tc99M, sestamibi, iomeprol, gadodiamida, oiversol, e iopromida. Componentes diagnósticos de contraste tales como alsactida, americio, betazol, histamina, manitol, metivafón, pentagastrina, fentolamina, B12 radiactivo, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoteridol, perflubrón, son agentes administrados en ciertas realizaciones.

Otro aspecto de la invención concierne a métodos de producción de lipoesferas útiles para suministro transdérmico de un agente administrado. En una realización, se produce una lipoesfera por identificación de un agente suministrado para incorporación en una lipoesfera y mezcla de dicho agente suministrado con un resto graso etoxilado o propoxilado, resto lipídico etoxilado o propoxilado, o cadena principal multifuncional etoxilada o propoxilada, en donde dicho resto graso, resto lipídico, o cadena principal etoxilado(a) multifuncional tiene entre 10 y 19 etoxilaciones por molécula. En realizaciones preferidas, el resto graso, o al menos uno de los componentes grasos del resto lipídico o cadena principal multifuncional tiene una longitud de cadena carbonada de entre aproximadamente 10 y 24 residuos de carbono.

Las formulaciones descritas en esta memoria se disponen en una vasija que está unida a un aplicador de tal modo que los ingredientes activos pueden proporcionarse fácilmente a un individuo. Aplicadores incluyen, pero sin carácter limitante, aplicadores a bola, botellas, tarros, tubos, pulverizadores, atomizadores, pinceles, torundas, dispositivos de dispensación de gel, y otros dispositivos de dispensación.

Aspectos de la presente invención conciernen también a composiciones que comprenden un dispositivo de administración transdérmica y un dispositivo de suministro transdérmico que proporciona una cantidad medida de dicho sistema de administración transdérmica. De acuerdo con ello, pueden suministrarse dosis deseadas de agentes administrados a un individuo que se encuentra en necesidad de ello. Un dispositivo de administración transdérmica ilustrativo se representa en las Figuras 1A-4B.

Otros aspectos adicionales de la presente invención se refieren a métodos de suministro de una cantidad de una composición de administración transdérmica que comprende proporcionar una composición de administración transdérmica en un dispositivo de suministro transdérmico, en donde el dispositivo está diseñado para administrar una cantidad medida de la composición de administración transdérmica y proporcionar una composición de administración transdérmica para ser administrada a un individuo.

Varios métodos de utilización de las composiciones de administración transdérmica son también realizaciones. Por ejemplo, un enfoque implica un método de reducción del dolor o la inflamación por utilización de una composición de administración transdérmica que comprende una molécula anti-inflamatoria (v.g., un NSAID o MSM) en un individuo que se encuentra en necesidad de una reducción del dolor o la inflamación. La monitorización de la reducción en la inflamación puede desearse también como parte de un programa de rehabilitación.

Se ha demostrado también que los NSAIDs y otros agentes quimioterapéuticos mejoran la salud, el bienestar, o la supervivencia de individuos que padecen cáncer o enfermedad de Alzheimer. La tendencia de estos compuestos a causar efectos secundarios adversos tales como irritación gastrointestinal y problemas de hígado y riñón hace que los mismos sean agentes de suministro transdérmico particularmente deseables. De acuerdo con ello, algunas realizaciones conciernen a métodos de utilización de composiciones de administración transdérmica que comprenden agentes administrados (v.g., uno cualquiera o una combinación de los NSAIDs descritos anteriormente u otros agentes quimioterapéuticos tales como fluorouracilo) para tratar o prevenir el cáncer o trastornos de células hiperproliferativas (v.g., carcinoma de células basales o queratosis actínica). Por ejemplo, un método para mejorar la salud, el bienestar, o la supervivencia de un individuo que padece cáncer o enfermedad de Alzheimer o un método de tratamiento o prevención del cáncer o la enfermedad de Alzheimer en dicho individuo puede realizarse por utilización de una composición de administración transdérmica que comprende un inhibidor de la enzima COX y suministro de dicha composición de administración transdérmica a dicho individuo.

Algunas formulaciones de composiciones de administración transdérmica pueden utilizarse para reducir el estrés por oxidación a células, tejidos y al cuerpo de un individuo. Por ejemplo, un método para mejorar la salud, el bienestar, o la supervivencia de un individuo que se encuentra en necesidad de una reducción en el estrés por oxidación de una célula, tejido, o el cuerpo como un todo implica proporcionar a dicho individuo una composición de administración transdérmica que comprende un antioxidante tal como ácido ascórbico, tocoferol o tocotrienol o un compuesto anti-estrés tal como bacocalmina (Extracto de Bacopa Monniera obtenido de Sederma Laboratories). Métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas con el estrés oxidante o la deficiencia vitamínica y métodos de reducción de un estrés oxidante o una deficiencia vitamínica en un individuo que se encuentra en necesidad de ello son también realizaciones.

Otras formulaciones de la composición de administración transdérmica pueden utilizarse para reducir la psoriasis o el eccema o una afección afín, o pueden utilizarse para promover la curación de las heridas en un individuo que se encuentra en necesidad de ello. En un método, se proporciona una composición de administración transdérmica que comprende péptidos que promueven la curación de las heridas (v.g., péptidos que comprenden la secuencia LKEKK (SEQ ID no: 1), a un individuo que se encuentra en necesidad de un tratamiento de reducción de psoriasis o eccema o una afección asociada con psoriasis o eccema (v.g. alergias) o tratamiento de una herida.

Una formulación ilustrativa para el tratamiento de psoriasis o eccema es como sigue:

## ES 2 560 449 T3

Hepsil	2 gramos
Agua destilada con bicarbonato de sodio (para alterar el pH hasta 8,4 +/- 0,2)	18 mls
Aceite de nuez de macadamia etoxilado	20 mls
Alcohol etílico anhidro	20 mls

Se mezcla en el orden indicado y se vierte en botellas de tipo de aplicación a bola de 60 ml y se aplica directamente a las áreas afectadas por la mañana y por la tarde.

5

Otras formulaciones de composición de administración transdérmica pueden utilizarse para relajar los músculos de un individuo. En un método, se proporciona una composición de administración transdérmica que comprende un compuesto que relaja los músculos (v.g., clorzoxazona o ibuprofeno) a un individuo que se encuentra en necesidad de un relajante muscular. Conforme a ello, métodos para tratamiento o prevención del dolor muscular son realizaciones.

10

Otras formulaciones de composición de administración transdérmica pueden utilizarse para aumentar los niveles de una hormona en un individuo que se encuentra en necesidad de ello. En un método, una composición de administración transdérmica que comprende una hormona (v.g., una cualquiera o una combinación de las hormonas arriba descritas o derivadas o análogas funcionales de las mismas) se proporciona a un individuo que se encuentra en necesidad de ello. Conforme a ello, métodos de tratamiento o prevención de una deficiencia hormonal o métodos de aumento del nivel de una hormona en el individuo que utilizan una de las composiciones de administración transdérmica descritas en esta memoria son realizaciones.

15

Otras formulaciones de composición de administración transdérmica pueden utilizarse para aumentar los niveles de una hormona, por ejemplo, factor de crecimiento en un individuo que se encuentra en necesidad de ello. Por un método, una composición de administración transdérmica que comprende un factor de crecimiento (v.g., un factor de crecimiento contenido en Bioserum, que puede obtenerse de Atrium Biotechnologies de Quebec City, Canadá) se proporciona a un individuo que se encuentra en necesidad de ello. En otras realizaciones, una composición de administración transdérmica que comprende un péptido que comprende la secuencia LKEKK (SEQ ID NO: 1) se proporciona a un individuo que se encuentra en necesidad de aumento de un factor de crecimiento. Conforme a esto, métodos para tratamiento o prevención de una deficiencia en un factor de crecimiento o métodos de aumento del nivel de un factor de crecimiento en un individuo que utilizan uno de las composiciones de administración transdérmica descrita en esta memoria son realizaciones. En otro método, una composición de administración transdérmica que comprende oxitocina, vasopresina, insulina, hormona estimulante de los melanocitos, corticotropina, lipotropina, tiotropina, hormona del crecimiento, prolactina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica humana, hormona de estimulación del folículo, factor de liberación de corticotropina, factor de liberación de gonadotropina, factor de liberación de prolactina, factor de inhibición de prolactina, factor de liberación de la hormona del crecimiento, somatostatina, factor de liberación de tiotropina, calcitonina, péptido afín al gen de calcitonina, hormona paratiroidea, péptido 1 semejante a glucagón, polipéptido insulínico dependiente de glucosa, gastrina, secretina, colecistoquinina, motilina, péptido vasoactivo intestinal, sustancia P, polipéptido pancreático, péptido tirosina tirosina, tirosina neuropeptídica, anfirregulina, insulina, glucagón, lactógeno placentario, relaxina, angiotensina II, péptido natriurético atrial, melatonina, tiroxina, triyodotironina, estradiol, estrona, progesterona, testosterona, cortisol, corticosterona, aldosterona, epinefrina, norepinefrina, o calcitriol, se proporciona a un individuo que se encuentra en necesidad de ello.

20

25

30

35

40

Otras formulaciones de la composición de administración transdérmica descrita en esta memoria se utilizan para abrillantar la piel, reducir las manchas de la edad o alteraciones del color de la piel, reducir marcas de estiramiento, reducir arañas venosas, o de incorporar tintes, tintas (v.g. tinta de tatuaje), perfumes, o fragancias a la piel de un individuo. En algunas realizaciones, por ejemplo, composiciones de administración transdérmica que comprenden un compuesto que abrillanta la piel o reduce las manchas de la edad o las alteraciones del color de la piel (v.g., Melaslow, un inhibidor de la melanina basado en cítricos (tirosinasa) obtenible de Revivre Laboratories de Singapur o Etiolina, un abrillantador de la piel fabricado a partir de un extracto de la hoja de *Mitracarpe* obtenible de Krobell, EE.UU.), o un compuesto que reduce las marcas de estiramiento (Kayuuputih Eucalyptus Oil, obtenible de Striad Laboratories) o la adición de tintes, tintas (v.g., tinta de tatuaje), perfumes, o fragancias se proporcionan a la piel de un individuo.

45

50

Se ha descubierto también que un aceite etoxilado por sí mismo, preferiblemente aceite de nuez de macadamia que tiene 10-19 etoxilaciones/molécula (es decir, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones/molécula), tiene propiedades terapéuticas y cosméticas. Por ejemplo, se ha encontrado que la aplicación de un aceite etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia que tiene 16 etoxilaciones/molécula), reduce las marcas de estiramiento y arañas venosas en un individuo que se encuentra en necesidad de ello. Se ha encontrado que la aplicación de un aceite etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia que tiene 16 etoxilaciones/molécula) a una quemadura (v.g., una quemadura solar o una quemadura de la piel obtenida producida por un metal excesivamente caliente) acelera

55

notablemente la recuperación de la quemadura, a menudo sin formación de ampollas. De acuerdo con ello, algunas realizaciones se refieren a una composición de administración transdérmica que comprende un aceite etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia que ha sido etoxilado a 10-19 etoxilaciones por molécula, 11-19 etoxilaciones por molécula, 12-18 etoxilaciones por molécula, 13-17 etoxilaciones por molécula, 14-16 etoxilaciones por molécula, o 15 etoxilaciones por molécula) y estas composiciones se utilizan para reducir la aparición de marcas de estiramiento y arañas venosas o facilitar la recuperación de las quemaduras de la piel.

Además del suministro de agentes suministrados de peso molecular bajo y medio, varias composiciones que tienen agentes suministrados de peso molecular alto (v.g., colágenos) y métodos de utilización de tales composiciones son realizaciones de la invención. Formulaciones preferidas de la composición de administración transdérmica comprenden un colágeno (natural o sintético) o fragmento del mismo de al menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 5000, o más aminoácidos de longitud y estas composiciones se utilizan para reducir las arrugas y líneas finas en un individuo.

Por ejemplo, algunas realizaciones conciernen a una composición de suministro transdérmico que comprende un resto graso etoxilado, un lípido etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia que ha sido etoxilado hasta 10-19 etoxilaciones por molécula, 11-19 etoxilaciones por molécula, 12-18 etoxilaciones por molécula, 13-17 etoxilaciones por molécula, 14-16 etoxilaciones por molécula, o 15 etoxilaciones por molécula), o un mejorador etoxilado del suministro transdérmico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un colágeno o fragmento del mismo (v.g., colágeno marino). En algunos aspectos de la invención, una composición de suministro transdérmico que comprende un aceite etoxilado y colágeno contiene también agua y/o un alcohol y/o un adyuvante acuoso tal como *Aloe Vera*.

En diferentes realizaciones de esta composición de suministro transdérmico, el colágeno tiene un peso molecular menor que, o igual a 6000 daltons o mayor que 6000 daltons. Así, en algunas realizaciones, el colágeno puede tener un peso molecular aproximado tan bajo como 2000 daltons o menor. En otras realizaciones, el peso molecular es desde aproximadamente 300.000 daltons a aproximadamente 500.000 daltons. Adicionalmente, estas composiciones de suministro transdérmico pueden tener una cantidad terapéuticamente eficaz de colágeno o fragmento del mismo en peso o volumen que es 0,1% a 85,0%. El colágeno puede ser cualquier colágeno natural o sintético, por ejemplo, Hidrocoll EN-55, colágeno bovino, colágeno humano, un derivado de colágeno, colágeno marino, Solu-Coll, o Plantsol, colágenos recombinantes o colágenos artificiales de otro tipo o derivados o versiones modificadas de los mismos (v.g., colágenos resistentes a proteasas). Como anteriormente, un aparato que tiene una vasija unida a un aplicador que aloja la composición de administración transdérmica que contiene colágeno es también una realización, y aplicadores o dispensadores preferidos incluyen un aplicador a bola o un pulverizador.

De acuerdo con ello, algunos de los métodos materializados conciernen a la reducción de las arrugas y/o la mejora de la tonicidad de la piel por utilización de una composición de administración transdérmica que comprende un aceite etoxilado y un colágeno y/o un fragmento del mismo. Algunas formulaciones a utilizar para reducir las arrugas y mejorar la tonicidad de la piel incluyen un resto graso etoxilado, un resto lipídico etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia que ha sido etoxilado a 10-19 etoxilaciones por molécula, 11-19 etoxilaciones por molécula, 12-18 etoxilaciones por molécula, 13-17 etoxilaciones por molécula, 14-16 etoxilaciones por molécula, o 15 etoxilaciones por molécula), o un mejorador etoxilado del suministro transdérmico, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un colágeno o fragmento del mismo (v.g., colágeno marino) que tiene al menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 30, ó 40 aminoácidos de longitud. Algunas formulaciones que pueden utilizarse para practicar el método anterior incluyen una composición de administración transdérmica que comprende un aceite etoxilado y colágeno o fragmento del mismo, como se ha descrito arriba, y, opcionalmente, agua y/o un alcohol y/o un adyuvante acuoso tal como *Aloe Vera*. Por ejemplo, en un enfoque, un método de reducción de las arrugas o mejora de la tonicidad de la piel se realiza por identificación de un individuo que se encuentra en necesidad de ello y administración a dicho individuo de una composición de administración transdérmica, como se describe en esta memoria y, opcionalmente, monitorización del individuo respecto a la restauración o mejora de la tonicidad de la piel y la reducción de las arrugas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Realizaciones de un dispositivo de suministro transdérmico se representan en las Figuras 1A a 4B. En aspectos de la invención, un sistema de suministro transdérmico comprende una composición de suministro transdérmico y un dispositivo de suministro transdérmico.

La Figura 1A representa esquemáticamente en despiece ordenado un dispensador para suministro de un fluido de sistema de suministro transdérmico de fármaco que comprende un cartucho amovible.

La Figura 1B representa esquemáticamente el dispensador de la Figura 1A en estado ensamblado.

La Figura 2 representa esquemáticamente una sección transversal del dispensador de la Figura 1B.

La Figura 3A representa esquemáticamente una sección transversal de la porción superior de una cámara dosificadora parcialmente llena que tiene una pared superior configurada para permitir el escape del aire, pero que evita el escape de líquido.

5 La Figura 3B representa esquemáticamente la porción superior de la cámara dosificadora de la Figura 3A, en la cual la cámara dosificadora está llena y se evita el escape de líquido.

10 La Figura 4A representa esquemáticamente una sección transversal del dispensador de la Figura 2, tomada a lo largo de la línea 4, en la cual el miembro deslizable se encuentra en una primera posición que permite el llenado de la cámara dosificadora.

La Figura 4B representa esquemáticamente la sección transversal de la Figura 4A, en la cual el miembro deslizable se encuentra en una segunda posición que permite el suministro del fluido dosificado.

## 15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Varias composiciones de suministro transdérmico y dispositivos para proporcionar dichas composiciones a un individuo se describen en esta memoria. Las realizaciones de la invención pueden utilizarse para suministrar a un individuo transdérmicamente productos farmacéuticos, profilácticos, diagnósticos, y agentes cosméticos de peso molecular bajo o alto (o a la vez bajo y alto). Las composiciones de suministro transdérmico dadas a conocer en esta memoria son útiles para el suministro de diversos tipos de compuestos que incluyen, pero sin carácter limitante, ácidos nucleicos, péptidos, péptidos modificados, moléculas pequeñas, preparaciones inmunógenas, y análogos. Algunas realizaciones incluyen composiciones de suministro transdérmico que pueden administrar compuestos que tienen pesos moleculares mayores que 6000 daltons. Una realización, por ejemplo, incluye una composición de suministro transdérmico que puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID). Aun así, más realizaciones se refieren a composiciones de suministro transdérmico que pueden administrar hormonas, anestésicos, preparaciones de colágeno, (v.g., colágenos solubles, colágenos hidrolizados y fragmentos de colágeno), compuestos farmacéuticos cardiovasculares, compuestos anti-infecciosos (v.g., antibióticos y compuestos antivirales), tratamientos relacionados con la diabetes, composiciones inmunógenas, vacunas, modificadores de la respuesta inmune, inhibidores de enzimas, analgésicos, (v.g., una formulación que comprende capsaicina o boswellina o ambas), terapias contra la migraña, sedantes, compuestos de obtención de imágenes y compuestos de contraste. Estos ejemplos se proporcionan para demostrar que las realizaciones de la invención pueden utilizarse para administrar por vía transdérmica compuestos de peso molecular bajo y alto, debiendo entenderse que pueden suministrarse eficazmente al cuerpo muchas otras moléculas, utilizando las realizaciones descritas en esta memoria, en cantidades que son beneficiosas terapéutica, profiláctica, o cosméticamente.

Algunas composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria comprenden una lipoesfera que está configurada para suministrar una gran diversidad de agentes administrados. Como se utiliza en esta memoria, el término "lipoesfera" se refiere a una estructura esférica o de forma ovoide que comprende un resto graso etoxilado o propoxilado, que contiene o está asociada con (v.g., unida a) un agente suministrado. Es decir, el término "lipoesferas" incluye, pero sin carácter limitante, liposomas que comprenden un aceite etoxilado o propoxilado, ácido graso, amina grasa, o alcohol graso. De acuerdo con ello, el término "resto graso" puede hacer referencia a un ácido graso, un alcohol graso, amina grasa, u otro derivado de ácido graso. El resto graso o resto lipídico etoxilado tiene a la vez propiedades hidrófobas e hidrófilas, en el sentido de que la cadena hidrocarbonada del resto graso o resto lipídico es hidrófoba, y los grupos polietoxi confieren carácter hidrófilo a la molécula. La preparación de restos grasos y restos lipídicos propoxilados es bien conocida (véase, v.g., Raths et al., supra). Debido a su semejanza en estructura, los restos grasos propoxilados y los lípidos comparten muchas de las mismas características que los restos grasos y lípidos etoxilados. De acuerdo con ello, restos grasos y restos lipídicos que están propoxilados o etoxilados y propoxilados son mejoradores de la penetración y mejoradores del suministro transdérmico contemplados.

En las realizaciones descritas en esta memoria, el número de etoxilaciones se ajusta a un número entre 10 y 19 etoxilaciones por molécula para conseguir un suministro transdérmico óptimo del agente suministrado. Ácidos grasos, alcoholes grasos, y aminas grasas etoxilados(as), están disponibles comercialmente (v.g., Ethox Chemicals, LLC, Greenville, SC; A&E Connock, Ltd., Hampshire, Inglaterra; Floratech, Glibert, AZ). Alternativamente, restos grasos etoxilados se sintetizan utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica (Véanse Patente U.S. No. 6, 300,508 otorgada a Raths et al.; Patente U.S. No. 5, 936,107 otorgada a Raths et al.) por reacción de restos grasos con óxido de etileno.

A modo de ejemplo, se pueden preparar aceites etoxilados utilizando un proceso de dos pasos que comienza con la transesterificación con adición de glicerol seguida por etoxilación del producto de esta reacción. La transesterificación se realiza por cualquier método disponible para los expertos en la técnica, tal como calentamiento de un éster, tal como los glicerol-ésteres presentes en aceites vegetales naturales, en presencia de otro alcohol o poliol, tal como glicerol, en presencia de un catalizador. Catalizadores útiles en la reacción de transesterificación

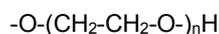
incluyen catalizadores gaseosos, tales como ácido clorhídrico borboteado a través de la mixtura de reacción. Alternativamente, pueden utilizarse también catalizadores sólidos tales como óxido de cinc o los acetatos de cobre, cobalto o cinc. La reacción de transesterificación produce uno o dos ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol. La ratio de mono- y di-ésteres puede controlarse por la cantidad de glicerol utilizada en la reacción (a saber, 5 ratios más altas de aceite:glicerol producirán más -OH reactivo, y menos restos de ácido graso por molécula, y una ratio más baja de glicerol:aceite proporcionaría más ácidos grasos, como es evidente para los expertos en la técnica. Los grupos hidroxilo se hacen reaccionar subsiguientemente con óxido de etileno en presencia de un catalizador apropiado (v.g. aluminio) utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Restos grasos purificados disponibles comercialmente de una diversidad de fuentes (v.g., SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO), son adecuados para uso en las composiciones de suministro transdérmico arriba descritas.

Realizaciones alternativas de composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria comprenden un mejorador de la penetración que incluye un resto lipídico etoxilado. Se descubrió que los lípidos etoxilados (v.g., 15 aceites etoxilados) pueden utilizarse como mejoradores de la penetración transdérmica en el sentido de que los mismos transportan eficazmente compuestos de peso molecular bajo y alto a través de la piel. Se descubrió también que los aceites etoxilados, por sí mismos, tienen aplicaciones terapéuticas y cosméticas (v.g., la reducción de la aparición de las arañas venosas y marcas de estiramiento o la promoción de la recuperación acelerada de las quemaduras en la piel). Los lípidos etoxilados pueden crearse de muchas maneras; sin embargo, un método 20 preferido implica la reacción de óxido de etileno con un aceite vegetal, de nueces (v.g., nuez de macadamia), animal, o sintético. En realizaciones en las que la composición de suministro transdérmico comprende un aceite etoxilado, se contempla que, en algunas realizaciones, se utilizan los restos grasos etoxilados para reforzar o suplementar los aceites etoxilados en algunas realizaciones. A modo de ejemplo, el aceite de nuez de macadamia etoxilado puede reforzarse con ácido palmítico u oleico etoxilado.

25 Varios mejoradores del suministro transdérmico descritos en esta memoria son compuestos que tienen una cadena principal multifuncional. La cadena principal multifuncional puede ser una de muchas estructuras químicas que tienen al menos dos residuos hidrógeno reactivos, de tal modo que la cadena principal multifuncional es la base de un mejorador del suministro transdérmico con al menos un resto graso y al menos un grupo polietoxi. Los residuos 30 de hidrógeno reactivo (R) están presentes en grupos -OH, -COOH, -SH, y -NH<sub>2</sub>.

El grupo polietoxi tiene la estructura:



35 Las realizaciones en las que n está comprendido entre 10 y 19 por molécula del mejorador de suministro transdérmico poseen propiedades de suministro transdérmico excelentes.

40 En realizaciones preferidas, el componente del resto graso del mejorador del suministro transdérmico tiene una cadena de carbonos de al menos 10 residuos de carbono. La longitud de cadena del resto graso puede ser por ejemplo 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, ó 24 residuos. Adicionalmente, el resto graso puede ser saturado, insaturado, o poliinsaturado.

45 Deseablemente, la cadena principal multifuncional tiene al menos tres grupos reactivos. Los grupos reactivos pueden ser homogéneos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cadena principal multifuncional es un tri-alcohol que comprende tres grupos -OH, tal como 1,2,3-butanotriol, 1,2,4-butanotriol, pirogalol (1,2,3-bencenotriol), hidroxiquinol (1,2,4-bencenotriol), trimetilolpropano, 1,2,6-hexanotriol y análogos. Otros ejemplos de cadenas 50 principales multifuncionales adecuadas como la base de un intensificador del suministro transdérmico incluyen tri-ácidos, que comprenden tres grupos carboxilato, tales como ácido hemi-melítico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido nitrilotriacético, y análogos. Los expertos en la técnica apreciarán que otros ácidos tricarbóxicos son adecuados como cadenas principales multifuncionales.

Cadenas principales multifuncionales alternativas tienen grupos reactivos heterogéneos (v.g. una combinación de al 55 menos dos grupos reactivos diferentes (v.g., un grupo COOH y un grupo NH<sub>2</sub>). Por ejemplo, aminoácidos tales como ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, glutamina, serina, treonina, tirosina, y lisina tienen tres grupos reactivos y son adecuados como cadenas principales multifuncionales. Análogamente, di- y tri-péptidos tendrán tres o más grupos reactivos y son por tanto adecuados como cadenas principales multifuncionales.

60 Trietanolamina, dietanolamina, dimetilolurea, y glucosamina son otras cadenas principales multifuncionales ilustrativas con grupos reactivos heterogéneos.

Los carbohidratos simples son aldehídos y cetonas pequeños de cadena lineal con varios grupos hidroxilo, usualmente uno en cada carbono excepto el grupo funcional. Debido a la presencia de los grupos -OH múltiples en 65 los carbohidratos tales como tetosas, pentosas, hexosas, etcétera, estos compuestos son otra fuente de cadenas principales multifuncionales útiles como componentes de los mejoradores de suministro transdérmico. Carbohidratos

ilustrativos que son componentes útiles de los mejoradores del suministro transdérmico incluyen glucosa, manosa, fructosa, ribosa, xilosa, treosa, eritosa, y análogos.

5 Azúcar-alcoholes tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, pentaeritritol, e inositol son componentes útiles de los mejoradores de suministro transdérmico.

10 Sin desear quedar ligados a ningún mecanismo o modo de acción particular y ofrecidos sólo para aumentar el conocimiento en el campo, se contempla que el resto graso etoxilado, resto lipídico etoxilado, o cadena principal multifuncional etoxilada encapsula el agente suministrado en una composición de tipo esfera, formando una "lipoesfera" que exhibe propiedades de suministro transdérmico notablemente mejoradas.

15 Cada una de las composiciones de suministro transdérmico descritas puede contener compuestos adicionales tales como alcoholes, solubilizadores no iónicos o emulsificadores. En algunas composiciones, estos compuestos se añaden para mejorar la solubilidad del agente suministrado o la eficacia o fluidez de la lipoesfera, el mejorador de penetración, o el mejorador del suministro transdérmico. Componentes hidrófilos adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, etilenglicol, propilenglicol, dimetil-sulfóxido (DMSO), dimetil-polisiloxano (DMPX), ácido oleico, ácido caprílico, alcohol isopropílico, 1-octanol, etanol (desnaturalizado o anhidro), y otros alcoholes de grado farmacéutico o absolutos.

20 Otras realizaciones de las composiciones de suministro transdérmico comprenden un adyuvante acuoso. Adyuvantes acuosos incluyen, pero sin carácter limitante, agua (destilada, desionizada, filtrada, o preparada de otro modo), jugo de *Aloe Vera*, y otros extractos de plantas tales como clorofila o *Spirulina*. Así, varias realizaciones de la invención tienen un componente hidrófobo/hidrófilo que comprende un resto graso etoxilado (v.g. ácido palmitoleico, ácido oleico, o ácido palmítico) o un aceite etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia, aceite de coco, aceite de eucalipto, aceites sintéticos, aceite de ricino, glicerol, aceite de maíz, aceite de jojoba, o aceite de emú) y pueden  
25 contener un componente hidrófilo que comprende un alcohol, un solubilizador no iónico, o un emulsificador (v.g., alcohol isopropílico) y/o, opcionalmente, un adyuvante acuoso, tal como agua y/o extracto de *Aloe Vera*.

30 Otros materiales pueden ser también componentes de una composición de suministro transdérmico que incluye perfume, cremas, ungüentos, colorantes, y otros compuestos con tal que el componente añadido no afecte desfavorablemente al suministro transdérmico del agente administrado. Se ha encontrado que el *Aloe Vera*, que permite el suministro transdérmico de agentes suministrados de peso molecular alto, con inclusión de colágeno que tiene un peso molecular mayor que 6000 daltons, puede eliminarse de las composiciones de suministro transdérmico que comprenden un aceite ligero (v.g., aceite de nuez de macadamia) que ha sido etoxilado hasta el intervalo de 10-  
35 19 etoxilaciones/molécula. Las formulaciones que carecen de *Aloe Vera* proporcionan el beneficio inesperado de un suministro transdérmico eficiente, aplicación uniforme y penetración rápida, haciendo estas formulaciones superiores a las formulaciones que contienen *Aloe Vera*.

40 Análogamente, las formulaciones de composiciones de suministro transdérmicos que carecen de alcohol proporcionan el beneficio esperado de suministro transdérmico eficiente, aplicación uniforme, y penetración rápida sin el secado o la irritación producidos por el alcohol. Adicionalmente, las formulaciones que carecen de agua u otros adyuvantes acuosos proporcionan suministro transdérmico eficiente en tanto que mantienen la concentración máxima posible de agente suministrado y, asimismo, proporcionan penetración rápida sin los efectos de secado de la piel observados con algunas formulaciones que contienen alcohol.  
45

Una molécula o una mezcla de moléculas (v.g., un agente farmacéutico, químico o cosmético) que se suministran al cuerpo utilizando una realización de una composición de suministro transdérmico se conoce(n) como "agentes suministrados". Un agente suministrado que puede administrarse al cuerpo utilizando una realización de la invención puede incluir, por ejemplo, una proteína o péptido, un azúcar, un ácido nucleico, un producto químico, un lípido, o derivados de los mismos. Agentes suministrados deseables incluyen, pero sin carácter limitante, glicoproteínas, enzimas, genes, ácidos nucleicos, péptidos, fármacos, y ceramidas. Agentes suministrados preferidos incluyen NSAIDs, colágenos o fragmentos de los mismos, capsaicina) y boswellina. En algunas realizaciones, una composición de suministro transdérmico comprende una combinación de dos cualesquiera de los agentes suministrados mencionados anteriormente. Otros agentes suministrados incluyen, por ejemplo, hormonas, fármacos anti-inflamatorios, anestésicos, analgésicos, sedantes, terapias contra la migraña, productos farmacéuticos cardiovasculares, agentes anti-infecciosos, terapias relacionadas con la diabetes, vacunas, agentes de obtención de imágenes, agentes de contraste, glucosamina, sulfato de condroitina, MSM, perfumes, melasina, nicotina, análogos de nicotina, péptidos, aminoácidos, ácidos nucleicos, y peptidomiméticos.  
50  
55

60 Además de las composiciones arriba mencionadas, se proporcionan métodos de fabricación y utilización de las realizaciones de la invención. En un aspecto, se prepara una composición de suministro transdérmico por mezcla de un resto graso etoxilado con un agente suministrado.

65 En otro aspecto, se prepara una composición de suministro transdérmico por mezcla de un componente hidrófilo con un componente hidrófobo y un adyuvante acuoso. Dependiendo de la solubilidad del agente suministrado, el agente

suministrado puede solubilizarse en el aceite etoxilado, un adyuvante hidrófobo, hidrófilo, o acuoso o agua antes de la mezcla.

5 Además de técnicas de mezcla física (v.g., agitación magnética o agitación en balancín), pueden aplicarse realizaciones de los métodos que contemplan calor para ayudar a la coalescencia de la mixtura. Deseablemente, la temperatura no se eleva por encima de 40°C.

10 Varias formulaciones de las composiciones de suministro transdérmico están dentro del alcance de los aspectos de la invención. En realizaciones en las que la composición de suministro transdérmico incluye un adyuvante acuoso, en realizaciones posteriores, la formulación comprende una ratio de componente hidrófilo:componente hidrófobo:adyuvante acuoso de 3:4:3. La cantidad de agente suministrado que se incorpora en el mejorador de la penetración depende del compuesto, la dosificación deseada, y la aplicación. La cantidad de agente suministrado en una formulación particular puede expresarse en términos de porcentaje en peso, porcentaje en volumen, o concentración. Varias formulaciones específicas de sistemas de suministro se proporcionan en los Ejemplos descritos en esta memoria.

15 Se proporcionan también métodos de tratamiento y prevención del dolor, la inflamación, y enfermedades humanas. En algunas realizaciones, una composición de suministro transdérmico que comprende un NSAID, capsaicina, boswellina o cualquier combinación de los mismos se proporciona a un paciente que se encuentra en necesidad de tratamiento, por ejemplo para alivio del dolor y/o la inflamación. Un paciente puede ponerse en contacto con la composición de suministro transdérmico y continuarse el tratamiento durante un tiempo suficiente para reducir el dolor o la inflamación o inhibir el progreso de la enfermedad.

20 Adicionalmente, se proporciona un método de reducción de las arrugas, eliminación de las manchas de la edad, y aumento del estiramiento de la piel. Por este enfoque, se proporciona una composición de suministro transdérmico que comprende un colágeno o fragmento del mismo o Melaslow u otro agente de abrillantamiento de la piel a un paciente que se encuentra en necesidad de ello, se pone en contacto el paciente con la composición de suministro transdérmico, y se continúa el tratamiento durante un tiempo suficiente para restaurar un tónico deseado de la piel (v.g., reducir arrugas, manchas de la edad, o restaurar el brillo, la estanqueidad y la flexibilidad de la piel). En la exposición que sigue, se proporciona una descripción de varios de los agentes suministrados que pueden incorporarse en las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria.

### **Agentes suministrados**

35 Pueden incorporarse muchos agentes suministrados diferentes en las diversas composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria. Si bien se ha publicado el suministro transdérmico de moléculas que tienen un peso molecular en la proximidad de 6000 daltons, no ha sido posible hasta la presente invención, administrar moléculas de mayor tamaño por vía transdérmica. (Véase, Pat. U.S. No. 5.614.212 otorgada a D'Angelo et al.).

40 Las realizaciones descritas pueden organizarse conforme a su capacidad para suministrar un agente suministrado de peso molecular bajo o alto. Las moléculas de peso molecular bajo (v.g., una molécula que tenga un peso molecular menor que 6000 daltons) pueden suministrarse eficazmente utilizando una realización de la invención y las moléculas de peso molecular alto (v.g., una molécula que tenga un peso molecular mayor que 6000 daltons) puede administrarse eficazmente utilizando una realización de la invención. Deseablemente, una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria proporciona una cantidad terapéutica, profiláctica, diagnóstica, o cosméticamente beneficiosa de un agente suministrado que tiene un peso molecular de 50 daltons hasta menor que 6000 daltons. Preferiblemente, sin embargo, una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria proporciona una cantidad terapéutica, profiláctica, diagnóstica o cosméticamente beneficiosa de un agente suministrado que tiene un peso molecular de 50 daltons a 2.000.000 de daltons o menos. Es decir, una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria, preferiblemente, proporciona un agente suministrado que tiene un peso molecular menor que o igual a o mayor que 50, 100, 200, 500, 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 5.500, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000, 13.000, 14.000, 15.000, 16.000, 17.000, 18.000, 19.000, 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000, 29.000, 30.000, 31.000, 32.000, 33.000, 34.000, 35.000, 36.000, 37.000, 38.000, 39.000, 40.000, 41.000, 42.000, 43.000, 44.000, 45.000, 46.000, 47.000, 48.000, 49.000, 50.000, 51.000, 52.000, 53.000, 54.000, 55.000, 56.000, 57.000, 58.000, 59.000, 60.000, 61.000, 62.000, 63.000, 64.000, 65.000, 66.000, 67.000, 68.000, 69.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000, 100.000, 125.000, 150.000, 175.000, 200.000, 225.000, 250.000, 275.000, 300.000, 350.000, 400.000, 450.000, 500.000, 600.000, 700.000, 800.000, 900.000, 1.000.000, 1.500.000, 1.750.000, y 2.000.000 daltons.

60 En un aspecto, un compuesto de peso molecular bajo (v.g., una sustancia de alivio del dolor o mixtura de sustancias de alivio del dolor) se suministra por vía transdérmica a las células del cuerpo utilizando una realización descrita en esta memoria. El agente suministrado puede ser, por ejemplo, uno cualquiera o más de varios compuestos, que incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) que se administran frecuentemente por vía sistémica. Estos incluyen ibuprofeno (ácido 2-(isobutilfenil)-propiónico); metotrexato (ácido N-[4-(2,4-diamino-6-pteridinil)-metil]

metilamino]benzoil)-L-glutámico); aspirina (ácido acetilsalicílico); ácido salicílico; difenhidramina (2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletetilamina hidrocioruro); naproxeno (ácido 2-naftalenoacético, 6-metoxi-9-metil-, sal de sodio, (-)); fenilbutazona (4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadiona); sulindac [ácido (2)-5-fluoro-2-metil-1-[[p-(metilsulfinil)fenil]metileno]-1H-indeno-3-acético], diflunisal (ácido 2',4'-difluoro-4-hidroxi-3-bifenilcarboxílico);

5 piroxicam (4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-2-carboxamida-1,1-dióxido, un oxicam; indometacina (ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-H-indol-3-acético); meclofenamato de sodio (ácido N-(2,6-dicloro-m-tolil)antranílico, sal de sodio monohidratada); ketoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil)-propiónico; tolmetin sodio (1-metil-5-(4-metilbenzoil-1H-pirrol-2-acetato de sodio dihidratado); diclofenac-sodio (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenoacético, monosal de sodio); hidroxicloraquina sulfato (2-[[4-[(7-cloro-4-quinolil)amino]pentil]etilamino]etanol sulfato (1:1); penicilamina (3-mercapto-D-valina); flurbiprofeno (ácido [1,1-bifenil]-4-acético, 2-fluoro-alphametil-, (+)); cetodolac (ácido 1-8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3-4-13]indol-1-acético; ácido mefenámico (ácido N-(2,3-xilil)antranílico; e hidrocioruro de difenhidramina (hidrocioruro de 2-difenil-metoxi-N,N-di-metiletetilamina).

15 Las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria, que contienen NSAIDs, comprenden deseablemente una cantidad del compuesto que es terapéuticamente beneficiosa para el tratamiento o la prevención de enfermedad o inflamación. Varios estudios han determinado una dosis apropiada de un NSAID para un tratamiento o afección dado (Véase, v.g., Woodin, RN, agosto: 26-33 (1993) y Amadio et al., Postgraduate Medicine, 93(4):73-97 (1993)). La dosis diaria máxima recomendada para varios NSAIDs se expone en la **TABLA 1**.

20 Una cantidad suficiente de NSAID puede incorporarse en una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria de tal modo que se suministra eficazmente a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de NSAID. Por ejemplo, aproximadamente 0,5 ml de la composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria se aplica en una sola aplicación. Una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno es aproximadamente 800 mg/dosis. De acuerdo con ello, una botella de 30 ml que contenga una formulación del sistema de suministro transdérmico e ibuprofeno puede contener 24 gramos de ibuprofeno de tal modo que se proporcionan 800 mg de

25 ibuprofeno por mililitro. Dado que las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria pueden proporcionar un agente suministrado de una manera específica de sitio, una dosis total menor de agente terapéutico, en comparación con las cantidades proporcionadas sistémicamente, proporcionará beneficio terapéutico. Adicionalmente, puede lograrse un beneficio terapéutico mayor por utilización de una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria, debido a que puede proporcionarse al sitio particular de inflamación una concentración mayor de agente terapéutico (v.g., un NSAID). Es decir, en contraste con la administración sistémica, que aplica la misma concentración de agente terapéutico a todas las regiones del cuerpo, una composición de suministro transdérmico puede proporcionar el agente terapéutico con especificidad de sitio, y, por tanto, proporcionar una concentración regional mucho mayor del agente que si se administrara por vía sistémica la misma

30 cantidad de agente terapéutico.

TABLA 1

Agente	Dosis Diaria Máxima Recomendada
Indometacina	100 mg
Ibuprofeno	3200 mg
Naproxeno	1250 mg
Fenoprofeno	3200 mg
Tolmetina	2000 mg
Sulindac	400 mg
Meclofenamato	400 mg
Ketoprofeno	300 mg
Proxicam	10 mg
Flurbiprofeno	300 mg
Diclofenaco	200 mg

40 Realizaciones adicionales incluyen una composición de suministro transdérmico que proporciona una mezcla de alivio del dolor que comprende capsaicina (v.g., oleorresina pimienta) o boswellina o ambas. La capsaicina (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida), el componente pungente de la pimienta de las guindillas, es un analgésico potente. (Véanse las Patentes U.S. Núms. 5,318,960 otorgada a Toppo, 5,885,597 a Botknecht et al., y 5,665,378 a Davis et al., que se incorporan expresamente en esta memoria por referencia en sus totalidades). La capsaicina produce un nivel de analgesia comparable a la morfina, pero no es antagonizada por los antagonistas de narcóticos clásicos

45 tales como naloxona. Adicionalmente, la misma previene eficazmente el desarrollo de hiperalgesia cutánea, pero parece tener efectos mínimos sobre las respuestas normales de dolor a dosis moderadas. A dosis elevadas, la

capsaicina ejerce también actividad analgésica en modelos clásicos de dolor profundo, elevando el umbral de dolor por encima del valor normal. La capsaicina puede obtenerse fácilmente por la extracción en etanol del fruto de *pimienta frutescens* o *pimienta annum*. La capsaicina y análogos de capsaicina están disponibles comercialmente de una diversidad de suministradores, y pueden prepararse también sintéticamente por métodos publicados. Aspectos de la invención abarcan el uso de capsaicina sintética y natural, derivados de capsaicina, y análogos de capsaicina.

Una forma de capsaicina utilizada en varias realizaciones deseables es la oleorresina *pimienta*. La oleorresina *pimienta* contiene principalmente capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, y homodihidrocapsaicina. El término "capsaicina" se refiere colectivamente a todas las formas de capsaicina, *pimienta*, y derivados o modificaciones de las mismas. La pungencia de estos cinco compuestos, expresada en unidades Scoville, se proporciona en la **TABLA 2**.

TABLA 2

Compuesto	Pungencia x 100.000 SU
Capsaicina	160
Dihidrocapsaicina	160
Nordihidrocapsaicina	91
Homocapsaicina	86
Homodihidrocapsaicina	86

Las composiciones de suministro transdérmico que están formuladas para contener capsaicina comprenden deseablemente en peso o volumen 0,01% a 1,0% de capsaicina o 1,0% a 10% de oleorresina *pimienta*. Cantidades preferidas de este agente suministrado incluyen en peso o volumen 0,02% a 0,75% de capsaicina o 2,0% a 7,0% de oleorresina *pimienta*. Por ejemplo, las composiciones de suministro transdérmico que contienen capsaicina pueden comprender en peso o volumen menos de o igual a 0,01%, 0,015%, 0,02%, 0,025%, 0,03%, 0,035%, 0,04%, 0,045%, 0,05%, 0,055%, 0,06%, 0,065%, 0,07%, 0,075%, 0,08%, 0,085%, 0,09%, 0,095%, 0,1%, 0,15%, 0,175%, 0,2%, 0,225%, 0,25%, 0,275%, 0,3%, 0,325%, 0,35%, 0,375%, 0,4%, 0,425%, 0,45%, 0,475%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, y 1,0% capsaicina. Las composiciones de suministro transdérmico que contienen capsaicina pueden comprender también una cantidad de capsaicina en peso o volumen que es mayor que 1,0%, tal como 1,2%, 1,5%, 1,8%, 2,0%, 2,2%, 2,5%, 2,8%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, y 5,0%. Análogamente, las composiciones de suministro transdérmico que contienen la oleorresina *pimienta* pueden comprender una cantidad de oleorresina *pimienta* menor que 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10,0%, 11,0%, 12,0%, y 13,0%.

La boswellina, conocida también como Frankincense, es un extracto herbal de un árbol de la familia *boswellia*. La boswellina, puede obtenerse, por ejemplo, a partir de *boswellia thurifera*, *boswellia carteri*, *boswellia sacra*, y *boswellia serrata*. Existen muchas vías para extraer la resina de boswellina y resina de goma de boswellina, y pueden obtenerse ácidos boswéllicos de varios suministradores comerciales (una solución al 65% de ácido boswéllico puede obtenerse de Nature's Plus). Algunos suministradores proporcionan también cremas y píldoras que tienen boswellina con y sin capsaicina y otros ingredientes. Realizaciones de la invención comprenden boswellina y el término "boswellina" se refiere colectivamente a Frankincense, un extracto de uno o más miembros de la familia *boswellia*, ácido boswéllico, boswellina sintética, o boswellina modificada o derivatizada.

Las composiciones de suministro transdérmico que contienen boswellina comprenden deseablemente 0,1% a 10% de boswellina en peso en volumen. Cantidades preferidas de este agente suministrado incluyen 1,0% a 5,0% de boswellina en peso. Por ejemplo, las composiciones de suministro transdérmico que contienen boswellina pueden comprender en peso o volumen menos de o igual a 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%, 1,9%, 1,95%, y 2,0%, 2,1%, 2,15%, 2,2%, 2,25%, 2,3%, 2,35%, 2,4%, 2,45%, 2,5%, 2,55%, 2,6%, 2,65%, 2,7%, 2,75%, 2,8%, 2,85%, 2,9%, 2,95%, 3,0%, 3,1%, 3,15%, 3,2%, 3,25%, 3,3%, 3,35%, 3,4%, 3,45%, 3,5%, 3,55%, 3,6%, 3,65%, 3,7%, 3,75%, 3,8%, 3,85%, 3,9%, 3,95%, 4,0%, 4,1%, 4,15%, 4,2%, 4,25%, 4,3%, 4,35%, 4,4%, 4,45%, 4,4%, 4,45%, 4,5%, 4,55%, 4,6%, 4,65%, 4,7%, 4,75%, 4,8%, 4,85%, 4,9%, 4,95%, y 5,0% de boswellina. Las composiciones de suministro transdérmico que contienen boswellina pueden comprender también cantidades de boswellina en peso que son mayores que 5,0%, tales como 5,5%, 5,7%, 6,0%, 6,5%, 6,7%, 7,0%, 7,5%, 7,7%, 8,0%, 8,5%, 8,7%, 9,0%, 9,5%, 9,7%, y 10,0% o mayores. Adicionalmente, la boswellina de fuentes diferentes puede combinarse para comprender el componente boswellina de una realización. Por ejemplo, en una realización, un extracto de *boswellia thurifera* se combina con un extracto de *boswellia serrata*.

Realizaciones adicionales de la invención comprenden una composición de suministro transdérmico que puede administrar una solución de alivio del dolor que comprende dos o más miembros seleccionados del grupo constituido por NSAIDs, capsaicina, y boswellina. Las composiciones de suministro transdérmico que incluyen dos o más

miembros seleccionados del grupo constituido por NSAIDs, capsaicina, y boswellina, comprenden deseablemente una cantidad de agente suministrado que puede incluirse en un agente suministrado que tiene un NSAID, capsaicina, o boswellina por sí mismo. Por ejemplo, si el agente suministrado comprende un NSAID, la cantidad de NSAID que puede utilizarse puede ser una cantidad recomendada en la bibliografía (véase, v.g., Woodin, RN, agosto: 26-33 (1993) y Amadio, et al., Postgraduado Medicine, 93(4): 73-97 (1993)), o una cantidad enumerada en la

5 **Tabla 1.** Análogamente, si capsaicina es un componente de los agentes suministrados, entonces la composición de suministro transdérmico puede comprender en peso o volumen menos de o igual a 0,01%, 0,015%, 0,02%, 0,025%, 0,03%, 0,035%, 0,04%, 0,045%, 0,05%, 0,055%, 0,06%, 0,065%, 0,07%, 0,075%, 0,08%, 0,085%, 0,09%, 0,095%, 0,1%, 0,15%, 0,175%, 0,2%, 0,225%, 0,25%, 0,275%, 0,3%, 0,325%, 0,35%, 0,375%, 0,4%, 0,425%, 0,45%, 10 0,475%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, y 1,0% de capsaicina o menos de 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10,0%, 11,0%, 12,0%, 13,0%, de la oleoresina pimienta. Adicionalmente, si boswellina es un componente de los agentes suministrados, entonces el sistema de suministro puede comprender en peso o volumen menos de o igual a 15 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%, 1,9%, 1,95%, 2,0%, 2,1%, 2,15%, 2,2%, 2,25%, 2,3%, 2,35%, 2,4%, 2,45%, 2,5%, 2,55%, 2,6%, 2,65%, 2,7%, 2,75%, 2,8%, 2,85%, 2,9%, 2,95%, 3,0%, 3,1%, 3,15%, 3,2%, 3,25%, 3,3%, 3,35%, 3,4%, 3,45%, 3,5%, 3,55%, 3,6%, 3,65%, 3,7%, 3,75%, 3,8%, 3,85%, 3,9%, 3,95%, 4,0%, 4,1%, 4,15%, 4,2%, 4,25%, 4,3%, 4,35%, 4,4%, 4,45%, 4,4%, 4,45%, 4,5%, 4,55%, 4,6%, 4,65%, 4,7%, 4,75%, 4,8%, 4,85%, 4,9%, 4,95%, 20 5,0%, 5,5%, 5,7%, 6,0%, 6,5%, 6,7%, 7,0%, 7,5%, 7,7%, 8,0%, 8,5%, 8,7%, 9,0%, 9,5%, 9,7%, y 10,0% de boswellina.

Otros analgésicos son agentes útiles suministrados en las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria. Por ejemplo, hidrocloreuro de tramadol, fentanil, metamizol, sulfato de morfina, ketorolac-trometamina, hidrocodona, oxicodona, morfina, y loxoprofen-sodio son agentes suministrados en ciertas realizaciones.

Los compuestos anti-inflamatorios esteroidales son también agentes suministrados útiles en las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria. Por ejemplo, hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, y piroxicam son agentes suministrados en ciertas realizaciones.

Los analgésicos locales son compuestos de peso molecular bajo que son útiles como agentes suministrados en las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria. Las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria son particularmente útiles en el contexto de los anestésicos locales, donde es deseable una dosis local concentrada de un agente suministrado. Realizaciones de las composiciones de suministro transdérmico incluyen anestésicos locales, tales como articaína, procaína, tetracaína, clorprocaína y benzocaína, novocaína, mepivicaína, bupivicaína, benzocaína, y lidocaína, y análogos. La dosis simple máxima para soluciones anestésicas locales está comprendida en cualquier valor entre 70 miligramos y 500 miligramos, dependiendo de la edad y la salud del paciente.

Compuestos que tienen actividad anti-infecciosa son útiles también en la presente invención, particularmente en el contexto de infecciones dérmicas bacterianas, fúngicas o virales. Los antibióticos son compuestos que destruirán las células bacterianas o fúngicas, o prevendrán la multiplicación de las mismas. Varios antibióticos son conocidos por los expertos en la técnica y son agentes suministrados en ciertas realizaciones de las composiciones de suministro transdérmico, con inclusión, pero sin carácter limitante, de amoxicilina, clavulanato de potasio, itraconazol, aciclovir, fluconazol, hidrocloreuro de terbinafina, etilsuccinato de eritromicina, acetil-sulfisoxazol, penicilina V, cefalexina, eritromicina, azitromicina, tetraciclina, ciproflaxino, gentamicina, sulfatiazol, nitrofurantoina, norfloxazino, flumequina, ibafloxacino, metronidazol, y nistatina. Análogamente, varios compuestos que tienen actividad antiviral útil como agentes suministrados incluyen, pero sin carácter limitante, aciclovir, lamivudina, indinavir-sulfato y estavudina. Los expertos en la técnica apreciarán que análogos y derivados de los compuestos anti-infecciosos conocidos actualmente, (v.g., val Aciclovir) y descubiertos en el futuro se contemplan en la presente invención.

Además de agentes suministrados de peso molecular bajo, muchos agentes suministrados de peso molecular medio (v.g. humanos) pueden suministrarse a las células del cuerpo por utilización de una realización de la composición de suministro transdérmico. Los humanos sintéticos ("hepsils") son compuestos de peso molecular medio (1000 a 100.000 daltons), que se sabe son medicamentos antivirales y antimicrobianos potentes. (Véase la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 9834629 concedida a Laub). Los hepsils se caracterizan generalmente como materiales fenólicos polímeros constituidos por sistemas aromáticos conjugados a los cuales están unidos grupos funcionales hidroxilo, carboxilo, y otros grupos funcionales combinados covalentemente. Una composición de suministro transdérmico que puede proporcionar hepsils a las células del cuerpo tiene varios usos farmacéuticos, que incluyen, pero sin carácter limitante, el tratamiento de infecciones tópicas bacterianas y virales.

De acuerdo con ello, en otro aspecto de la invención, se proporciona un sistema de suministro transdérmico que puede proporcionar un compuesto de peso molecular medio (v.g., una forma de hepsil) a las células del cuerpo. Como se ha descrito arriba, muchos compuestos diferentes de peso molecular medio pueden proporcionarse utilizando una realización de una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria diferentes, y el

uso de un hepsil de peso molecular medio como agente suministrado tiene por objeto demostrar que realizaciones de la invención pueden suministrar muchos compuestos de peso molecular medio a las células del cuerpo.

5 En algunas realizaciones, aminoácidos, péptidos, nucleótidos, nucleósidos, y ácidos nucleicos se suministran transdérmicamente a las células del cuerpo utilizando una realización de la composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria. Es decir, cualquier aminoácido o péptido que tenga al menos, menos de, más de, o igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 7000, o 10.000 aminoácidos puede incorporarse en  
10 una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria, y dicho agente suministrado puede suministrarse a las células del cuerpo poco tiempo después de la aplicación de la composición. Estas realizaciones pueden utilizarse, por ejemplo, para estimular una respuesta inmune, promover la curación de las heridas, inducir la síntesis de colágeno, o suplementar el colágeno. Estas realizaciones son útiles también para el suministro de hormonas peptídicas. Ejemplos no limitantes de hormonas peptídicas que son agentes suministrados en ciertas  
15 realizaciones incluyen oxitocina (SEQ ID No: 2), vasopresina (SEQ ID No: 3), hormona estimulante de los melanocitos (SEQ ID No: 4) (alfa), SEQ ID No: 5 (beta), SEQ ID No: 6 (gamma)), corticotropina (SEQ ID No: 7), lipotropina (SEQ ID No: 8 (beta), SEQ ID No: 9 (gamma)), tiotropina (SEQ ID No: 10), hormona del crecimiento (SEQ ID No: 1), prolactina (SEQ ID No: 11), hormona luteinizante (SEQ ID No: 12), gonadotropina coriónica humana (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. C1063), hormona estimulante del folículo, factor de liberación de corticotropina (SEQ ID No: 13), factor liberador de gonadotropina (SEQ ID No: 43), factor liberador de prolactina (SEQ ID No: 14), factor inhibidor de prolactina (SEQ ID No: 15), factor liberador de hormona del crecimiento (SEQ ID No: 16), somatostatina (SEQ ID No: 17), factor liberador de tiotropina (SEQ ID No: 18), calcitonina (SEQ ID No: 19), péptido relacionado con el gen de calcitonina (SEQ ID No: 20), hormona paratiroidea (SEQ ID No: 21), péptido 1 afín a glucagón (SEQ ID No: 22), polipéptido insulínico dependiente de glucosa (SEQ ID No: 23), gastrina (SEQ ID No: 24), secretina (SEQ ID No: 25), colecistoquinina (SEQ ID No: 26), motilina (SEQ ID No: 27), péptido vasoactivo  
25 intestinal (SEQ ID No: 28), sustancia P (SEQ ID No: 30), polipéptido pancreático (SEQ ID No: 31), tirosina-quinasa peptídica (SEQ ID No: 32), tirosina neuropeptídica (SEQ ID No: 33), anfirregulina (SEQ ID No: 34), insulina (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. I643), glucagón (SEQ ID No: 35), lactógeno placentario (SEQ ID No: 37), relaxina (SEQ ID No: 38), inhibina A (SEQ ID No: 39), inhibina B (SEQ ID No: 40), endorfinas (v.g., SEQ ID No: 41), angiotensina II (SEQ ID No: 42), péptido natriurético atrial (SEQ ID No:).

Varias otras hormonas no son hormonas peptídicas, pero son sin embargo agentes suministrados adecuados en realizaciones de la invención. De acuerdo con ello, realizaciones de la invención incluyen cortisol (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. H3160), corticosterona (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. C27840), aldosterona (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. 05521), epinefrina (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. 02252), norepinefrina (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. 74460), calcitriol (androstieno (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. 17936), progesterona (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. P8783), testosterona (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. T1500), androsteno (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO), y melatonina (disponible de SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO, Cat. No. 63610).  
40

Cualquier nucleótido o nucleósido, nucleótido o nucleósido modificado, o ácido nucleico que tenga al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 7000, o 10.000 o más nucleótidos puede incorporarse en  
45 una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria, y dicho agente suministrado puede suministrarse a las células del cuerpo poco después de la aplicación de la composición. Estas realizaciones pueden utilizarse también, por ejemplo, para estimular una respuesta inmune, promover la curación de las heridas, o inducir la síntesis de colágeno.  
50

Varios inmunógenos de ácido nucleico y/o vacunas y terapias se conocen en la técnica y son útiles como agentes suministrados en realizaciones de las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria. Varios inmunógenos de ácido nucleico que inducen una respuesta inmune (tanto humoral como celular) después de administración a un hospedador han sido descritos. Se conocen vacunas de DNA para varios virus, así como para tumores. Los expertos en la técnica apreciarán que los inmunógenos de ácido nucleico contienen elementos reguladores esenciales tales que después de administración a un hospedador, el inmunógeno es capaz de dirigir la maquinaria celular del hospedador para producir productos de traducción codificados por los ácidos nucleicos suministrados respectivos. Adicionalmente, los expertos en la técnica apreciarán que las secuencias específicas descritas en esta memoria no son limitantes, y que si bien los Solicitantes hacen referencia a ácidos nucleicos específicos, varias alélicas, fragmentos de ácido nucleicos, así como ortólogos y parálogos, actualmente conocidos o que se descubran más adelante tales como los que están puestos a disposición pública en bases de datos tales como GenBank™ se contemplan en la presente invención.  
60

Varios inmunógenos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), han sido descritos. La Publicación Internacional No. WO 01/46393 enseña que composiciones que comprenden el ácido nucleico que codifica el gen  
65

Nef de HIV, fragmentos del mismo, o variantes que están optimizadas en cuanto a eficacia como vacunas en humanos, son capaces de inducir una respuesta inmune celular en un hospedador. Se ha demostrado que la proteína Nef de HIV promueve la replicación viral. Se sabe que secuencias de DNA que comprenden la secuencia Nef, con inclusión de las secuencias de SEQ ID NOs: 52, 53 y 54 son capaces de inducir una respuesta inmune celular en los individuos. La Publicación Internacional No. WO 04/050856 describe que vacunas de DNA que comprenden las secuencias y variantes de ácido nucleico de HIV gp120 (SEQ ID NOs: 153, 154, 155, 156) y un ácido nucleico optimizado en codones que codifica HIV-1 Gag (SEQ ID No: 152) son capaces de inducir respuestas inmunes de anticuerpos y humorales. Se ha demostrado también que ácidos nucleicos que codifican HIV-1 Gag y variantes de los mismos inducen una respuesta inmune cuando se administran a un hospedador (Qui et al., 2000, J. Virology, 74 (13): 5997-6005). Cualquiera de las secuencias anteriores de HIV son agentes útiles suministrados para las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria.

Influenza A es el agente causante de la gripe en humanos. Las epidemias de gripe causan morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y cada año, sólo en los Estados Unidos, ingresan en los hospitales más de 200.000 pacientes debido a la gripe y se registran aproximadamente 36.000 muertes causadas por la gripe. Los inmunógenos dirigidos contra Influenza A comprenden generalmente cepas atenuadas del virus. WO 04/060720 expone que una vacuna de DNA que comprende ácidos nucleicos de la secuencia SEQ ID No: 51 son capaces de inducir una respuesta inmune celular contra el virus Influenza A.

Se ha realizado también mucho trabajo sobre inmunógenos basados en ácido nucleico y vacunas para los virus de la hepatitis, tales como hepatitis C, hepatitis B y hepatitis A. ("HCV", "HBV", y "HAV"). Se proporciona la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia codificante completa del prototipo del genoma HCV-1 (HCVgp1) (SEQ ID No: 128). Houghton et al. (U.S.S.N. 2002/0002272) dan a conocer ácidos nucleicos que codifican varias porciones de HCVgp1 que son capaces de inducir una respuesta inmune humoral. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican la proteína de la envoltura de HCVE2 o porciones de la misma (SEQ ID NOs: 129, 130, 131, 132), o ácidos nucleicos que codifican a la vez las proteínas de la envoltura HCVE1/E2 (SEQ ID NOs: 133, 134) eran capaces de suscitar una respuesta inmune. Schiver et al. (Publicación Internacional No. WO 01/43693) dan a conocer otras secuencias de ácido nucleico de HCV que suscitan respuestas inmunes protectoras, con inclusión de las secuencias de SEQ ID NO's: 52, 53 y 54.

Realizaciones de la presente invención contemplan también secuencias de HBV, tales como ácidos nucleicos que codifican el antígeno de núcleo de HBV (SEQ ID No: 135); HBVsAg (No. de acceso a GenBank™ AR141190), y análogos. Adicionalmente, secuencias de ácido nucleico del genoma de HAV (No. de acceso a GenBank™ NC\_001489) se contemplan como agentes suministrados.

Diversos otros inmunógenos y vacunas basados en ácido nucleico contra patógenos virales han sido descritos en la técnica, tales como vacunas que comprenden ácidos nucleicos de Hantavirus. Hantavirus es el agente causante del Síndrome Pulmonar de Hantavirus (HPS), una forma del síndrome de enfermedad respiratoria de los adultos que es potencialmente fatal en humanos. WO 04/058808 da a conocer secuencias (SEQ ID NOs: 126, 127) que son agentes administrados útiles. Chen (Pub. International No. WO 04/110483 da a conocer varias secuencias de aminoácidos, (SEQ ID NOs: 147, 148, 140, 150), cuyas secuencias de ácido nucleico codificantes son útiles como agentes suministrados para vacunas SARS.

Vacunas e inmunógenos que comprenden ácidos nucleicos que codifican un miembro de la familia de proteínas Inhibidoras de Apoptosis (IAP) son también útiles en el contexto del tratamiento del cáncer. Por ejemplo, Xiang *et al.*, (Publicación Internacional No. WO 04/099389) presentan vacunas de DNA que comprenden secuencias de codifican miembros de la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), tales como ácidos nucleicos que codifican las secuencias de ácido nucleico SEQ ID NO's: 136, 137, 138, y 139. Estas secuencias son útiles también como agentes suministrados en uno o más de los sistemas de suministro transdérmicos descritos aquí para los propósitos de terapia anti-tumoral.

Las globulinas constituyen un grupo diverso de proteínas que comparten la característica común de ser solubles en agua o soluciones salinas diluidas. Debido a su capacidad para fijarse específicamente a antígenos diana, los anticuerpos son un ejemplo extremadamente valioso de globulinas. Ofrecidos como ejemplos no limitantes de terapias con anticuerpos terapéuticamente valiosos que se contemplan como agentes suministrados son: v.g. Rituxin™ para el linfoma; globulina inmune de la rabia humana (HRIG) para la rabia; inmunoglobulina del polisacárido bacteriano (BPIG) para inmunización pasiva de los niños pequeños contra las infecciones bacterianas; inmunoglobulina de la tosferina, y Herceptina™ para el cáncer de mama. Los expertos en la técnica apreciarán que una gran diversidad de terapias de anticuerpos - anticuerpos policlonales, monoclonales, con inclusión de anticuerpos modificados química o físicamente - pueden utilizarse como agentes suministrados en las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria.

Otras globulinas están implicadas en el transporte de una diversidad de sustancias, con inclusión de lípidos, hormonas, e iones inorgánicos. Por ejemplo, la globulina de fijación de hormonas sexuales se fija a y transporta testosterona, y en menor grado estrógenos, y la globulina de fijación de tiroxina se fija a la tiroxina. Globulinas

distintas de las inmunoglobulinas se contemplan también como agentes suministrados en el sistema de suministro transdérmico descrito en esta memoria.

5 Los modificadores de la respuesta inmune ("IRMs") son compuestos que actúan sobre el sistema inmunitario para inducir y/o reprimir la biosíntesis de citocinas. Los IRMs poseen actividad inmunoestimulante potente que incluye, pero sin carácter limitante, actividad antiviral y antitumoral, y pueden regular también en sentido decreciente otros aspectos de la respuesta inmune, por ejemplo el cambio de la respuesta inmune alejándola de una respuesta inmune TH<sub>2</sub>, lo cual es útil para tratar una amplia gama de enfermedades mediadas por TH<sub>2</sub>. Los IRMs pueden utilizarse también para modular la inmunidad humoral por estimulación de la producción de anticuerpos por las células B. Algunos IRMs son compuestos orgánicos pequeños que tienen un peso molecular inferior a 10 aproximadamente 1.000 daltons, preferiblemente inferior a aproximadamente 500 daltons.

15 Ejemplos de clases de compuestos IRM de molécula pequeña incluyen, pero sin carácter limitante, compuestos que tienen una 2-aminopiridina condensada a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, imidazoquinolin-aminas que incluyen, pero sin carácter limitante, imidazoquinolin-aminas sustituidas tales como, por ejemplo, imidazoquinolin-aminas sustituidas con amida, imidazoquinolin-aminas sustituidas con sulfonamida, imidazoquinolin-aminas sustituidas con urea, imidazoquinolin-aminas sustituidas con aril-éteres, imidazoquinolin-aminas sustituidas con éteres heterocíclicos, imidazoquinolin-aminas sustituidas con amido-éteres, imidazoquinolin-aminas sustituidas con sulfonamido-éteres, imidazoquinolin-éteres sustituidos con urea, imidazoquinolin-aminas sustituidas con tioéteres, e imidazoquinolin-aminas sustituidas con 6-, 7-, 8-, ó 9-arilo o heteroarilo; tetrahidroimidazoquinolin-aminas que incluyen, pero sin carácter limitante, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con amida, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con sulfonamida, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con urea, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con aril-éter, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con éteres heterocíclicos, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con amido-éteres, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con sulfonamido-éteres, tetrahidroimidazoquinolin-éteres sustituidos con urea, y tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con tioéteres; imidazopiridin-aminas que incluyen, pero sin carácter limitante, imidazopiridin-aminas sustituidas con amida, imidazopiridin-aminas sustituidas con sulfonamida, imidazopiridin-aminas sustituidas con urea, imidazopiridin-aminas sustituidas con aril-éteres, imidazopiridin-aminas sustituidas con éteres heterocíclicos, imidazopiridin-aminas sustituidas con amido-éteres, imidazopiridin-aminas sustituidas con sulfonamido-éteres, imidazopiridin-éteres sustituidos con urea, e imidazopiridin-aminas sustituidas con tioéteres; imidazoquinolin-aminas puenteadas en 1,2; cicloalquilimidazopiridin-aminas condensadas en 6,7; imidazonaftiridin-aminas; tetrahidroimidazonaftiridin-aminas; oxazoloquinolin-aminas; tiazoloquinolin-aminas; oxazopiridin-aminas; tiazopiridin-aminas; oxazolonaftiridin-aminas; tiazolonaftiridin-aminas; y 1H-imidazo-dímeros condensados a piridin-aminas, quinolin-aminas, tetrahidroquinolin-aminas, naftiridin-aminas, o tetrahidronaftiridin-aminas.

40 Ejemplos adicionales de IRMs de molécula pequeña que se dice inducen interferón (entre otras cosas), incluyen derivados de purina (tales como los descritos en U.S. Pat. Nos. 6.376.501, y 6.028.076), derivados de imidazoquinolin-amida (tales como los descritos en U.S. Pat. Nos. 6.069.149), derivados de 1H-imidazopiridina (tales como los descritos en la Solicitud de Patente Japonesa No. 9-255926), derivados de bencimidazol (tales como los descritos en U.S. Pat. No. 6.387.938), derivados de una 4-aminopirimidina condensada con un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno (tales como derivados de adenina descritos en U.S. Pat. Nos. 6.376.501; 6.028.076 y 6.329.381; y en la Publicación Internacional No. WO 02/08595, y ciertos derivados de 3-beta-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina (tales como los descritos en la Publicación de Patente U.S. No. 2003/0199461). Se dice que derivados de 1H-imidazopiridina (tales como los descritos en U.S. Pat. No. 6.518.265 y en la Solicitud de Patente Europea EP No. 1.256.582)) inhiben las citocinas TNF e IL-1.

50 Ejemplos de IRMs de molécula pequeña que comprenden una 4-aminopirimidina condensada con un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno incluyen derivados de adenina (tales como los descritos en U.S. Pat. Nos. 6.376.501; 6.028.076 y 6.329.381; y en la Publicación Internacional No. WO 02/08595).

55 Ejemplos de compuestos IRM particulares incluyen 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina, que se considera predominantemente como un agonista de TLR 8 (y no un agonista sustancial de TLR 7), 4-amino-alfa,alfa-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol, que está considerado predominantemente como un agonista de TLR 7 (y no como agonista sustancial de TLR 8), y 4-amino-2-(etoximetil)-alfa,alfa-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol, que es un agonista de TLR 7 y TLR8. Además de su actividad de TLR-7 (y actividad de TLR 6, pero actividad baja de TLR 8), 4-amino-alfa,alfa-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol tiene características ventajosas, que incluyen el hecho de que el mismo tiene un efecto mucho menor sobre el CNS cuando se suministra sistémicamente comparado con imiquimod. Otros ejemplos de compuestos IRM específicos incluyen, v.g., N-[4-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-1-il)butil]-N'-ciclohexilurea, 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina, 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina, N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanesulfonamida, N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]metanesulfonamida, 2-metil-1-[5-(metilsulfonil)pentil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, N-[4-(4-amino-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]metanesulfonamida, 2-butil-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-4-amina, 2-butil-1-{2-[(1-metiletil)sulfonil]etil}-1H-imidazo-[4,5-c]quinolin-4-amina, N-{2-[4-amino-2-

(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)-N'-ciclohexilurea, N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)ciclohexano-carboxamida, N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etil)-N'-isopropilurea. Resiquimod, 4-amino-2-etoximetil- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol, pueden utilizarse también en ciertas situaciones en las que se desea una combinación de agonistas de TLR 7 y TLR 8.

Otros IRMs incluyen moléculas biológicas grandes tales como secuencias de oligonucleótidos. Algunas secuencias de oligonucleótidos IRM contienen dinucleótidos citosina-guanina (CpG) y se describen, por ejemplo, en U.S. Pat. NOs. 6.194.388; 6.207.646; 6.239.116; 6.339.068; y 6.406.705. Algunos oligonucleótidos que contienen CpG pueden incluir motivos estructurales inmunomoduladores sintéticos tales como los descritos, por ejemplo, en U.S. Pat. NOs. 6.426.334 y 6.476.000. Otras secuencias de nucleótidos IRM carecen de CpG y se describen, por ejemplo, en la Publicación de Patente Internacional No. WO 00/075304. Los IRMs son agentes suministrados en realizaciones de las composiciones de suministro transdérmico de la presente invención.

Las realizaciones de la invención son útiles también para suministro de compuestos utilizados para facilitar la obtención de imágenes de tejidos y órganos en el interior del cuerpo. Varios métodos de obtención de imágenes utilizados comúnmente incluyen rayos X, escaneos CT, ultrasonidos, y obtención de imágenes de resonancia magnética. Se administran a los individuos diversos compuestos que facilitan el proceso de obtención de imágenes. Así, otras realizaciones son útiles para suministro de componentes de diagnóstico o contraste útiles en métodos de obtención de imágenes conocidos ahora o que se descubrirán más adelante incluyen iohexol, tecnecio, Tc99M, sestamibi, iomeprol, gadodiamida, oiversol, iopromida, alsactida, americio, betazol, histamina, manitol, metirafón, pentagastrina, fentolamina, B12 radioactivo, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoterinol, o perflubrón como agentes suministrados.

Además de agentes suministrados de peso molecular bajo y agentes suministrados de peso molecular medio, varios agentes suministrados de peso molecular alto (v.g., glicoproteínas) pueden suministrarse a las células del cuerpo utilizando una realización de la composición de suministro transdérmico. Las glicoproteínas son compuestos de peso molecular alto, que se caracterizan generalmente como proteínas conjugadas que contienen uno o más heterosacáridos como grupos prostéticos. Los heterosacáridos están usualmente ramificados, pero contienen un número relativamente bajo de residuos azúcar, carecen de una unidad de repetición en serie, y están combinados covalentemente a una cadena de polipéptido. Varias formas de glicoproteínas se encuentran en el cuerpo. Por ejemplo, muchas proteínas fijadas a la membrana son glicoproteínas, las sustancias que llenan los espacios intercelulares (v.g., proteínas de la matriz extrazasular) son glicoproteínas, y los compuestos que componen colágenos, proteoglicanos, mucopolisacáridos, glicosaminoglicanos, y sustancia base son glicoproteínas. Un sistema de suministro que puede administrar glicoproteínas a las células del cuerpo tiene varios usos farmacéuticos y cosméticos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de la restauración de la elasticidad y firmeza de la piel (v.g., la reducción de la aparición de líneas finas y arrugas por suministro transdérmico de colágeno) y la restauración de articulaciones flexibles y fuertes (v.g., la retención de agua en las articulaciones puede aumentarse por suministro transdérmico de proteoglicanos).

De acuerdo con ello, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición de suministro transdérmico que puede administrar un compuesto de peso molecular alto (v.g., una forma de colágeno o fragmento del mismo) a las células del cuerpo. Como se describe anteriormente, muchos compuestos diferentes de peso molecular alto pueden administrarse por utilización de una realización de una composición de suministro transdérmico de la invención y se contempla el uso de colágeno de peso molecular alto como agente suministrado para demostrar que las realizaciones de la invención pueden suministrar muchos compuestos de peso molecular alto a las células del cuerpo.

Los colágenos existen en muchas formas y pueden aislarse de diversas fuentes. Adicionalmente, varias formas de colágeno pueden obtenerse comercialmente (v.g., Brooks Industries Inc., New Jersey). Muchos colágenos de peso molecular bajo pueden producirse, por ejemplo, por hidrólisis. Varias composiciones de suministro transdérmico de la invención pueden suministrar colágenos que tienen pesos moleculares inferiores a 6.000 daltons. Adicionalmente, existen varios colágenos de peso molecular alto. Algunos se aíslan de fuentes animales o vegetales y algunos se sintetizan o producen por técnicas comunes en biología molecular. Varias composiciones de suministro transdérmico de la invención pueden suministrar colágenos que tienen pesos moleculares de 1.000 daltons hasta mayores que 2.000.000 de daltons. Es decir, las realizaciones de las composiciones de suministro transdérmico pueden suministrar colágenos que tienen pesos moleculares inferiores a o iguales a o mayores que 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500, 5.000, 5.500, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000, 13.000, 14.000, 15.000, 16.000, 17.000, 18.000, 19.000, 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000, 29.000, 30.000, 31.000, 32.000, 33.000, 34.000, 35.000, 36.000, 37.000, 38.000, 39.000, 40.000, 41.000, 42.000, 43.000, 44.000, 45.000, 46.000, 47.000, 48.000, 49.000, 50.000, 51.000, 52.000, 53.000, 54.000, 55.000, 56.000, 57.000, 58.000, 59.000, 60.000, 61.000, 62.000, 63.000, 64.000, 65.000, 66.000, 67.000, 68.000, 69.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000, 100.000, 125.000, 150.000, 175.000, 200.000, 225.000, 250.000, 275.000, 300.000, 350.000, 400.000, 450.000, 500.000, 600.000, 700.000, 800.000, 900.000, 1.000.000, 1.500.000, 1.750.000, y 2.000.000 de daltons.

En algunas realizaciones, el colágeno disponible comercialmente "Hidrocoll EN-55" se proporcionó como el agente suministrado y se suministró a las células de un individuo de test. Esta forma de colágeno es colágeno hidrolizado y tiene un peso molecular de 2.000 daltons. En otra realización, se proporcionó el "icticolágeno", o colágeno marino disponible comercialmente (Sederma o Croda de Parsippany, New Jersey) como el agente suministrado y se suministró a un individuo de test. Esta forma de colágeno soluble tiene un peso molecular mayor que 100.000 daltons. En otra realización, se proporcionó el colágeno comercialmente disponible "Solu-Coll" como el agente suministrado y se suministró a las células de un individuo de test. Esta forma de colágeno es un colágeno soluble que tiene un peso molecular de 300.000 daltons. Una realización adicional incluye el colágeno disponible comercialmente "Plantsol", que se obtiene a partir de levadura y tiene un peso molecular de 500.000 daltons. Este colágeno se proporcionó también como agente suministrado y se suministró a las células de un individuo de test.

Las composiciones de suministro transdérmico que contienen una forma de colágeno o fragmento del mismo comprenden deseablemente en peso o volumen entre 0,1% y 85,0% del agente suministrado, dependiendo del tipo y la forma del colágeno, su solubilidad, y la aplicación propuesta. Es decir, algunas composiciones de suministro transdérmico comprenden en peso o volumen menos de o igual a o más de 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%, 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, 50,0%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, o 85% de colágeno o fragmento del mismo.

Por ejemplo, realizaciones que tienen Hidrocoll-EN55 pueden comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%, 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, 50,0%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, o 85% Hidrocoll-EN-55.

Realizaciones que tienen colágeno marino pueden comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%, 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, 50,0%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, o 85% de colágeno marino.

Adicionalmente, composiciones de suministro transdérmico que contienen Solu-Coll pueden comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%, 1,9%, 1,95%, o 2,0% de Solu-Coll.

Adicionalmente, composiciones de suministro transdérmico que contienen Plantsol pueden comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%, 1,9%, 1,95%, 2,0%, 2,1%, 2,15%, 2,2%, 2,25%, 2,3%, 2,35%, 2,4%, 2,45%, 2,5%, 2,55%, 2,6%, 2,65%, 2,7%, 2,75%, 2,8%, 2,85%, 2,9%, 2,95%, 3,0%, 3,1%, 3,15%, 3,2%, 3,25%, 3,3%, 3,35%, 3,4%, 3,45%, 3,5%, 3,55%, 3,6%, 3,65%, 3,7%, 3,75%, 3,8%, 3,85%, 3,9%, 3,95%, o 4,0% Plantsol.

65

En otras realizaciones de la invención, se proporciona una composición de suministro transdérmico que puede proporcionar una solución de colágeno que comprende dos o más formas de colágeno (v.g., Hidro-Coll EN-65, colágeno marino, Solu-Coll, o Plantsol). Las composiciones de suministro transdérmico que incluyen dos o más formas de colágeno comprenden deseablemente una cantidad de agente suministrado que puede estar incluida en

5 un agente suministrado que tiene el tipo específico de colágeno por sí mismo. Por ejemplo, si la mixtura de agentes suministrados comprende Hidro-Coll EN55, la cantidad de Hidro-Coll EN55 en la composición de suministro transdérmico puede comprender en peso o volumen menos de o igual o más de 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%,  
10 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%,  
15 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, 50,0%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, o 85% Hidrocoll-EN-55.

Si la mixtura de agentes suministrados tiene colágeno marino, entonces la cantidad de colágeno marino en el sistema de suministro puede comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 1,25%, 1,5%,  
20 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%,  
25 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%, 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, 50,0%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, o 85% de colágeno marino.

30 Análogamente, si la mixtura de agentes suministrados tiene Solu-Coll, entonces la cantidad de Solu-Coll en el sistema de suministro puede comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%,  
35 1,9%, 1,95%, o 2,0% de Solu-Coll. Adicionalmente, si la mixtura de agentes suministrados tiene Plantsol, entonces la cantidad de Plantsol en el sistema de suministro puede comprender en peso o volumen menos de o igual a o más de 1,0%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,15%, 1,2%, 1,25%, 1,3%, 1,35%, 1,4%, 1,45%, 1,5%, 1,55%, 1,6%, 1,65%, 1,7%, 1,75%, 1,8%, 1,85%, 1,9%, 1,95%, 2,0%, 2,1%, 2,15%, 2,2%, 2,25%, 2,3%, 2,35%, 2,4%, 2,45%, 2,5%, 2,55%,  
40 2,6%, 2,65%, 2,7%, 2,75%, 2,8%, 2,85%, 2,9%, 2,95%, 3,0%, 3,1%, 3,15%, 3,2%, 3,25%, 3,3%, 3,35%, 3,4%, 3,45%, 3,5%, 3,55%, 3,6%, 3,65%, 3,7%, 3,75%, 3,8%, 3,85%, 3,9%, 3,95%, o 4,0% de Plantsol.

Adicionalmente, se contemplan colágenos o derivados de colágeno modificados o estabilizados para uso en algunas de las realizaciones descritas en esta memoria. Se prefieren particularmente colágenos que son resistentes a las proteasas. Puede utilizarse ingeniería recombinante para generar colágenos o fragmentos de los mismos que carecen de sitios de escisión por las proteasas, por ejemplo. Colágenos existentes o fragmentos de los mismos pueden prepararse también por incorporación de D-aminoácidos en colágenos preparados por síntesis o fragmentos de los mismos. Pueden utilizarse también colágenos reticulados. (Véase, v.g., Charulatha, Biomaterials, feb. 24(5): 759-67 (2003)). Todavía adicionalmente, pueden prepararse colágeno o fragmentos de colágeno amidados utilizando química de síntesis, y estos derivados de colágeno pueden mezclarse con un aceite etoxilado con o sin agua o alcohol a fin de formar una composición de suministro transdérmico que contiene colágeno. Varios métodos para crear colágenos sintéticos, recombinantes, o reticulados son conocidos por los expertos en la técnica y muchos de ellos están disponibles comercialmente.

55 Además, pueden prepararse y aislarse fragmentos de colágeno resistentes a las proteasas utilizando técnicas convencionales. En un enfoque, colágeno marino, procolágeno, o colágeno obtenido de placenta humana se incuba con suero de bovino, pepsina, o colagenasa bacteriana durante una hora y la preparación se separa luego por electroforesis en gel, cromatografía de exclusión de tamaños, de fase inversa, o de intercambio iónico (v.g., FPLC o HPLC). Fragmentos de colágeno resistentes a las proteasas (v.g., 15 kDa o 30 kDa; véase v.g., Tasab et al., JBC 277 (38): 35007 (2002) o 38 kDa, véase v.g., Odermatt et al., Biochem J. mayo 1: 211 (2): 295-302 (1983), los dos  
60 cuales se incorporan expresamente en esta memoria por referencia en sus totalidades) se separan de los productos de hidrólisis, y estos fragmentos se aíslan de la columna y se concentran (v.g., filtros Centricon) o se liofilizan utilizando técnicas convencionales. Los fragmentos de colágeno resistentes a las proteasas se incorporan luego en una composición de suministro transdérmico, como se describe en esta memoria. Alternativamente, el dominio de

colágeno resistente a las proteasas puede prepararse por síntesis u obtenerse comercialmente (v.g., colágenos pepsinizados pueden obtenerse también de Chemicon de Temacula, CA).

5 Un agente suministrado adicional que puede incluirse en una composición de suministro transdérmico es Etiolina (Sederma o Croda, de Parsippany, New Jersey). Etiolina es un inhibidor de tirosinasa fabricado a partir del extracto *Mitracarpe* y uva de oso, que blanquea eficazmente la piel. Formulaciones de una composición de suministro transdérmico descritas en esta memoria que contienen Etiolina (v.g., a 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, o 20%) son también realizaciones de la invención. Otra formulación de abrillantamiento o blanqueo de la piel de una composición de suministro transdérmico comprende  
10 Melaslow (Sederma, de Parsippany, New Jersey). Melaslow es un extracto fabricado a partir de *Citrus Reticulato Blanco*, var. Unshiu. Melaslow es también un inhibidor de la melanogénesis y formulaciones de una composición de suministro transdérmico descritas en esta memoria que contienen Melaslow (v.g., a 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, o 20%) son también realizaciones de la invención. Un agente suministrado adicional que puede incluirse en una composición de suministro transdérmico es Matrixil (Sederma o Croda, de Parsippany, New Jersey). Matrixil es un compuesto que comprende el péptido KTTKS (SEQ ID NO: 2), que se ha demostrado estimula la síntesis de colágeno. Véase Katayama et al., J. Biol. Chem. 268, 9941 (1993). Formulaciones de una composición de suministro transdérmico descritas en esta memoria que contienen Matrixil o el péptido KTTKS (SEQ. ID. NO:2) (v.g., a 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, o 20%) son también realizaciones de la invención. La sección que sigue describe  
15 la fabricación y uso de varios mejoradores de la penetración que suministran a la vez moléculas de peso molecular bajo y alto a las células del cuerpo.

#### **Mejoradores de la Penetración**

25 Un mejorador de la penetración incluido en muchas realizaciones de la invención está constituido por dos componentes - un componente hidrófobo y un componente hidrófilo. Deseablemente, el componente hidrófobo comprende un compuesto poliéter, tal como un resto graso etoxilado, preferiblemente, un aceite etoxilado, tal como un aceite vegetal, de nueces, sintético, o animal, que tiene la capacidad de reducir la tensión superficial de los materiales que se disuelven en él. Sin desear quedar ligados por mecanismo o modo de acción particular alguno y  
30 ofrecido únicamente para expandir el conocimiento en el campo, se contempla que la fijación de poli(óxido de etileno) a los componentes de un aceite particular ocurre no sólo en un grupo funcional particular sino que más bien las cadenas de poli(óxido de etileno) comienzan a crecer a partir de enlaces insaturados C=C y a partir de la unidad glicerol ocasional. Dado que un aceite etoxilado, tal como aceite etoxilado de nuez de macadamia, es una mezcla de diversos ácidos grasos, alcoholes grasos, y aminas grasas, los componentes del aceite pueden tener cantidades variables de etoxilación. De acuerdo con ello, las medidas de etoxilación/molécula (v.g., 16 etoxilaciones/molécula) son un promedio de la cantidad de etoxilación presente en los componentes del aceite, más bien que en cualquier componente específico propiamente dicho.

40 Aceites etoxilados preferidos pueden obtenerse o crearse a partir de, por ejemplo, aceite de nuez de macadamia, espuma de prado, aceite de ricino, aceite de jojoba, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de sésamo, y aceite de emú. Muchos de estos aceites están disponibles comercialmente de Floratech de Gilbert, Arizona u otros suministradores. Alternativamente, pueden prepararse aceites etoxilados por reacción del aceite con óxido de etileno. Aceites portadores puros que son adecuados para etoxilación a fin de crear un mejorador de la penetración para uso con las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria se incluyen en las **TABLAS 3-17** y pueden obtenerse de Esoteric Oil Pty. Ltd., Pretoria, Sudáfrica. Las **TABLAS 3-17** enumeran también los ácidos grasos componentes de estos aceites, todos los cuales son individualmente adecuados para etoxilación e incorporación en una realización de una composición de suministro transdérmico. Es decir, se contempla que ácidos grasos etoxilados, alcoholes grasos etoxilados, y aminas grasas etoxiladas, en particular ácidos grasos etoxilados, alcoholes grasos etoxilados y aminas grasas etoxiladas que contienen 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones  
50 son mejoradores de la penetración adecuados para uso en las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria. Estos componentes de aceites etoxilados pueden utilizarse individualmente como mejoradores de la penetración o como suplementos para otros mejoradores de la penetración (v.g., aceite de nuez de macadamia etoxilado).

55

TABLA 3

ACEITE DE NUEZ DE MACADAMIA		
Ácidos grasos		Intervalo
Mirístico	C14	0,6 - 1,6 %
Palmítico	C16	7,0 - 11,0 %
Palmitoleico	C16:1	18,0 -25,0 %
Estearico	C18	2,0 - 4,0 %

ES 2 560 449 T3

ACEITE DE NUEZ DE MACADAMIA		
Ácidos grasos		Intervalo
Oleico	C18:1	55,0 - 62,0 %
Linoleico	C18:2	1,0 - 4,0 %
Araquídico	C20	2,0 - 4,0 %
Eicosenoico	C20:1-	2,0 - 4,0 %

TABLA 4

ACEITE DE ALMENDRA DE ALBARICOQUE			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Palmitico	C16:0	3,0 - 6,0 %	4,28 %
Palmitoleico	C16:1	trazas - 1,4 %	0,70 %
Esteárico	C18:0	trazas - 2,0 %	1,12 %
Oleico	C18:1	55,0-70,0%	69,62 %
Linoleico	C18:2	20,0-35,0 %	23,34 %
Linolénico	C18:3	trazas - 1,0 %	0,22 %
Eicosenoico	C20:1	trazas - 1,0 %	0,18 %

5

TABLA 5

ACEITE DE AGUACATE			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Palmitico	C16:0	12.0 - 20.0 %	14.25 %
Palmitoleico	C16:1	2.0 - 10.0 %	5.84 %
Esteárico	C18:0	0.1 - 2.0 %	0.1 %
Oleico	C18:1	55.0 - 75.0 %	65.4 %
Linoleico	C18:2	9.0 - 17.0 %	14.74 %
Linolénico	C18:3	0.1 - 2.0 %	0.8 %

10

TABLA 6

ACEITE DE ONAGRA			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Palmitico	C16:0	5,5 - 7,0 %	5,9 %
Esteárico	C18:0	1,5 - 2,5 %	1,7 %
Oleico	C18:1-	5,0 - 11,0 %	5,8 %
Linoleico	C18:2	70,0 - 77,0 %	75,1 %
Gamma Linolénico	C18:3	9,0 - 10,9 %	10,6 %
Alpha Linolénico	C18:3	1,0 % max	0,4 %
Icosanoico	C20:0	1,0 % max	0,2 %
Icosenoico	C20:1	1,0 % max	,01 %

-TABLA 7

ACEITE DE PEPITA DE UVA			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Palmítico	C16:0	6,0 -9,0 %	6,5 %
Palmitoleico	C16:1	menos de 1 %	0,2 %
Esteárico	C18:0	3,0 -6,0 %	3,7 %
Oleico	C18:1	12,0 - 25,0 %	23,4 %
Linoleico	C18:2	60,0 - 75,0 %	65,3 %
Alpha Linolénico	C18:3	menos de 1,5 %	0,2 %
Icosanoico	C20:0	menos de 0,5 %	0,2 %
Icosenoico	C20:1	menos de 0,5 %	0,2 %
Docosanoico	C22:0	menos de 0,3 %	0,2 %

TABLA 8

ACEITE DE AVELLANA		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmítico	C16:0	4,0- 8,0 %
Palmitoleico	C16:1	0,1 - 0,6 %
Esteárico	C18:0	1,5 - 3,5 %
Oleico	C18:1	68,0 -85,0 %
Linoleico	C18:2	7,0 -15,0 %
Linolénico	C18:3	0,1 - 0,5 %
Araquídico	C20:0	0,1 - 0,5 %
Gadoleico	C20:1	0,1 - 0,3 %
Behénico	C22:0	3,0 % MAX

5

TABLA 9

ACEITE DE JOJOBA		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmítico	C16:0	3.0 max
Palmitoleico	C16:1	1.0 %max
Esteárico	C18:0	1.0 %max
Oleico	C18:1	5.0 - 15.0 %
Linoleico	C18:2	5.0 % max
Linolénico	C18:3	1.0 % max
Araquídico	C20:0	0.5 % max
Eicosenoico	C20:1	65.0 - 80.0 % max
Behénico	C22:0	0.5 % max
Erúcico	C22:1	10.0 - 20.0 % max
Lignocérico	C24:0	5.0 % max

10

TABLA 10

ACEITE DE OLIVA		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmítico	C16:0	5.0 - 12.0 %
Palmitoleico	C16:1	1.0 % max
Esteárico	C18:0	3.5 % max
Oleico	C18:1	65.0 - 80.0 %
Linoleico	C18:2	6.0 - 25.0 %
Linolénico	C18:3	1.0 % max
Araquídico	C20:0	0.6 % max
Gadoleico	C20: 1	0.5 % max
Behénico	C22:0	0.3 % max
Erúxico	C22:1	0.2 % max

TABLA 11

ACEITE DE SEMILLA DE CALABAZA		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmítico	C16:0	6.0 - 21.0 %
Esteárico	C18:0	3.0 - 8.0 %
Oleico	C18:1	24.0 - 41.0 %
Linoleico	C18:2	42.0 - 60.0 %
Linolénico	C18:3	2.0 % max
Otros		2.0 % max

5

TABLA 12

ACEITE DE ESCARAMUJO		
Ácidos grasos		Intervalo
Mirístico	C14:0	0.0 -0.3 %
Palmítico	C16:0	3.4 - 4.4 %
Palmitoleico	C16:1	0.1 - 0.18 %
Esteárico	C18:0	1.5 - 2.5 %
Oleico	C18:1	14.0 - 16.0 %
Linoleico	C18:2	43.0 - 46.0 %
Linolénico	C18:3	31.0 -34.0 %
Araquídico	C20:0	0.1 - 0.9 %
Gadoleico	C20:1	0.0 - 0.5 %
Eicosenoico	C20:2	0.0 - 0.5 %
Behénico	C22:0	0.1 -0.4 %

TABLA 13

ACEITE DE CÁRTAMO		
Ácidos grasos		Intervalo

ES 2 560 449 T3

ACEITE DE CÁRTAMO		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmitico	C16:0-	4.0 - 9.0 %
Palmitoleico	C16:1	Trazas
Esteárico	C18:0	trance - 2.5 %
Oleico	C18:1	72.0 - 80.0 %
Linolénico	C18:2	12.0 - 16.0 %
Linolénico	C18:3	trazas - 0.5 %

TABLA 14

ACEITE DE SÉSAMO		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmitico	C16:0	7.0 - 12.0 %
Palmitoleico	C16:1	trazas - 0.5 %
Esteárico	C18:0	3.5 - 6.0 %
Oleico	C18:1	35.0 - 50.0 %
Linoleico	C18:2	35.0 - 50.0 %
Linolénico	C18:3	rastro - 1.0 %
Eicosenoico	C20:1	trazas - 1.0 %

5

TABLA 15

ACEITE DE GIRASOL		
Ácidos grasos		Intervalo
Palmitico	C16:0	5.8 %
Palmitoleico	C16:1	0.1 %
Esteárico	C18:0	3.9 %
Oleico	C18:1	15.9 %
Linoleico	C18:2	71.7 %
Alpha Linolénico	C18:3	0.6 %
Gamma Linolénico	C18:3	0.1 %
Araquídico	C20:0	0.3 %
Gadoleico	C20:1	0.2 %
Tetracosanoico	C24:0	0.5 %
Behénico	C22:0	0.7 %

TABLA 16

ACEITE DE NOGAL			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Palmitico	C16:0	5.0 - 8.0 %	6.0 %
Palmitoleico	C16:1	menos de 1.0 %	0.1 %
Esteárico	C18:0	3.0 - 7.0 %	4.0 %

ACEITE DE NOGAL			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Oleico	C18:1	25.0 - 35.0 %	29.8 %
Linoleico	C18:2	45.0 - 60.0 %	58.5 %
Alpha Linolénico	C18:3	menos de 0.8 %	0.4 %
Araquídico	C20:0	menos de 0.5 %	0.3 %
Eicosenoico	C20:1	menos de 0.5 %	0.2 %

TABLA 17

ACEITE DE GERMEN DE TRIGO			
Ácidos grasos		Intervalo	Típico
Palmítico	C16:0	11.0 -16.0 %	12.5 %
Palmitoleico	C16:1	1.0 % max	0.2 %
Esteárico	C18:0	2.0 - 6.0%	2.5 %
Oleico	C18:1	12.0 - 39.0 %	27.3 %
Linoleico	C18:2	30.0 -57.0 %	53.7 %
Linolénico	C18:3	2.0 - 10.0 %	3.0 %
Araquídico	C20:0	1.0 % max	0.4 %
Gadoleico	C20:1	0.5 % max	0.2 %
Behénico	C22:0	1.0 % max	0.1 %

- 5 En algunas realizaciones, un aceite etoxilado comprende una ratio molar de óxido de etileno:aceite de 35:1. Un óxido de etileno/aceite de ricino de pureza 99% que tiene tales características puede obtenerse comercialmente (BASF) o un compuesto etoxilado de este tipo puede sintetizarse utilizando técnicas convencionales. En otras realizaciones, el aceite etoxilado es en sí mismo el mejorador de la penetración. Es decir, se ha descubierto que aceites que han sido etoxilados hasta 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones/molécula son suficientemente hidrófobos y suficientemente hidrófilos para permitir el suministro transdérmico de una diversidad de agentes suministrados sin agua, alcohol, o un adyuvante acuoso. Aunque el aceite etoxilado puede comprender al menos 20-25 etoxilaciones por molécula o más, preferiblemente, el lípido etoxilado comprende menos de 20 etoxilaciones por molécula, v.g., 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, ó 10 etoxilaciones por molécula.
- 10
- 15 Cuando se utilizó un aceite claro etoxilado (v.g., aceite de nuez de macadamia que contiene aproximadamente 16 etoxilaciones/molécula) se observó un suministro transdérmico eficiente de colágeno de peso molecular alto en ausencia de *Aloe Vera* y alcohol. Las formulaciones de una composición de suministro transdérmico que contienen *Aloe Vera* y un aceite con 20-30 etoxilaciones/molécula no son tan eficaces como las formulaciones de una composición de suministro transdérmico que contiene un aceite con 10-19 etoxilaciones/molécula (v.g., 16 etoxilaciones/molécula) pero que carece de *Aloe Vera* y alcohol. Una reducción mayor de líneas finas y arrugas se observó con una composición de suministro transdérmico compuesta de aceite de nuez de macadamia (16 etoxilaciones/molécula) y agua comparada con una composición de suministro transdérmico compuesta de aceite de ricino (25 etoxilaciones/molécula), agua, alcohol, y *Aloe Vera*, por ejemplo.
- 20
- 25 Inesperadamente, se descubrió que una reducción en el número de etoxilaciones en un aceite claro producía un producto de suministro transdérmico superior. Esto era inesperado dado que a medida que la cantidad de etoxilaciones en una molécula de aceite disminuye, su miscibilidad con los componentes acuosos del sistema de suministro desciende. Sorprendentemente, las formulaciones que contenían 10-19 etoxilaciones/molécula eran no sólo miscibles sino que proporcionaban un suministro transdérmico muy eficiente en ausencia de *Aloe Vera*.
- 30
- 35 Compuestos deseables encontrados a menudo en aceites etoxilados que son beneficiosos para algunas realizaciones y métodos descritos en esta memoria son glicerol-ricinoleato de polietilenglicol, los ésteres grasos de polietilenglicol, polietilenglicol, y glicerol etoxilado. Algunos de estos compuestos deseables exhiben propiedades hidrófilas, y el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) se mantiene preferiblemente entre 10 y 18. Se han ideado varios métodos para caracterizar HLB, pero quizás el utilizado más ampliamente es el coeficiente octanol/agua. (Véase, "Calculating log Poet from Structures" por Albert J. Leo, Chemical Reviews, vol. 93, pp 1281).

Conforme a lo anterior, algunos de los componentes de los aceites contenidos en la tabla anterior y ácidos grasos, alcoholes grasos, y aminas grasas afines, pueden etoxilarse y utilizarse como mejorador de la penetración o para mejorar otro mejorador de la penetración (v.g., aceite de nuez de macadamia etoxilado). Por ejemplo, algunas realizaciones comprenden un mejorador de la penetración que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende

- 5 ácido palmítico etoxilado, ácido oleico etoxilado, ácido gondoico etoxilado, o ácido erúxico etoxilado. Estos compuestos se pueden preparar por síntesis o aislarse o purificarse a partir de aceites que contienen grandes cantidades de estos ácidos grasos y los ácidos grasos sintetizados, aislados o purificados pueden hacerse reaccionar luego con óxido de etileno.
- 10 Es decir, una composición de suministro transdérmico de la invención puede comprender un mejorador de la penetración que contiene, por ejemplo, ácido palmítico etoxilado, ácido oleico etoxilado, ácido gondoico etoxilado, o ácido erúxico etoxilado, en el que la cantidad de uno o más de los ácidos grasos es como mínimo, menor que, mayor que, o igual a 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 40,25%, 40,5%, 40,75%, 41,0%, 41,25%, 41,5%, 41,75%, 42,0%, 42,25%, 42,5%, 42,75%, 43,0%, 43,25%, 43,5%, 43,75%, 44,0%, 44,25%, 44,5%, 44,75%, 45,0%, 45,25%, 45,5%, 45,75%, 46,0%, 46,25%, 46,5%, 46,75%, 47,0%, 47,25%, 47,5%, 47,75%, 48,0%, 48,25%, 48,5%, 48,75%, 49,0%, 49,25%, 49,5%, 49,75%, 50,0%, 50,25%, 50,5%, 50,75%, 51,0%, 51,25%, 51,5%, 51,75%, 52,0%, 52,25%, 52,5%, 52,75%, 53,0%, 53,25%, 53,5%, 53,75%, 54,0%, 54,5%, 54,0%, 54,5%, 55,0%, 55,5%, 56,0%, 56,5%, 57,0%, 57,5%, 58,0%, 58,5%, 59,0%, 59,5%, 60,0%, 60,5%, 61,0%, 61,5%, 62,0%, 62,5%, 63,0%, 63,5%, 64,0%, 64,5%, 65,0%, 65,5%, 66,0%, 66,5%, 67,0%, 67,5%, 68,0%, 68,5%, 69,0%, 69,5%, 70,0%, 70,5%, 71,0%, 71,5%, 72,0%, 72,5%, 73,0%, 73,5%, 74,0%, 74,5%, 75,0%, 75,5%, 76,0%, 76,5%, 77,0%, 77,5%, 78,0%, 78,5%, 79,0%, 79,5%, 80,0%, 80,5%, 81%, 81,5%, 82%, 82,5%, 83%, 83,5%, 84%, 84,5%, 85%, 85,5%, 86%, 86,5%, 87%, 87,5%, 88%, 88,5%, 89%, 89,5%, 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, o 100% del contenido total de ácido graso en la composición. En algunas realizaciones, se añade más de un compuesto etoxilado u otro compuesto hidrófobo (v.g., aceite Y-Ling-Y-Lang; Aceites Esenciales Young Living, Lehl, Utah) para equilibrar o aumentar el mejorador de la penetración. Realizaciones preferidas incluyen aceite de nuez de macadamia etoxilado que se ha suplementado con ácido palmítico etoxilado, ácido oleico etoxilado, ácido gondoico etoxilado, o ácido erúxico etoxilado.

- Dependiendo del tipo de agente suministrado y la aplicación propuesta, la cantidad de lípido(s) etoxilado(s) en el sistema de suministro puede variar. Por ejemplo, sistemas de suministro de la invención pueden comprender entre 0,1% y 99% en peso o volumen de uno o más compuestos etoxilados. Es decir, las realizaciones de la invención pueden comprender en peso o volumen como mínimo, menos de, o igual a o más de 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98, o 99% de uno o más lípidos etoxilados, preferiblemente un aceite o ácido graso o combinación de ácidos grasos etoxilados.

- El componente hidrófilo del mejorador de la penetración puede comprender un alcohol, un solubilizador no iónico, o un emulsificador. Pueden utilizarse compuestos tales como etilenglicol, propilenglicol, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetil-polisiloxano (DMPX), ácido oleico, ácido caprílico, alcohol isopropílico, 1-octanol, etanol (desnaturalizado o anhidro), y otros alcoholes de grado farmacéutico o absolutos, con la excepción de metanol. Realizaciones preferidas comprenden un alcohol (v.g., alcohol isopropílico absoluto), que está disponible comercialmente. Como en el caso anterior, la cantidad de componente hidrófilo en el mejorador de la penetración depende del tipo del agente suministrado y de la aplicación propuesta. El componente hidrófilo de un mejorador de la penetración de la invención puede comprender entre 0,1% y 50% en peso o volumen. Es decir, un sistema de suministro de la invención puede comprender en peso o volumen como mínimo, menos de o igual a o más de 0,1% 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%,

9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%, 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, o 50,0% de componente hidrófilo.

Además de un agente y mejorador de la penetración suministrados, las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria pueden comprender un adyuvante acuoso. La sección que sigue describe la incorporación de adyuvantes acuosos en formulaciones de composiciones de suministro transdérmico, en particular, *Aloe Vera*, que pueden mejorar el suministro de moléculas tanto de peso molecular bajo como de peso molecular alto a las células de la piel del cuerpo.

### Adyuvantes Acuoso

Varias realizaciones de la composición de suministro transdérmico descritas en esta memoria comprenden un adyuvante acuoso tal como jugo de *Aloe Vera* o agua, o ambos. El término "Aloe" se refiere al género de plantas de Sudáfrica de la familia *Liliáceas*, del cual es una especie la planta *Aloe barbadensis*. Aloe es una planta compleja, que contiene muchas sustancias biológicamente activas. (Cohen, et al. en Wong Healing/Biochemical and Clinical Aspects. 1ª edición, WB Saunders, Filadelfia (1922)). Se conocen más de 300 especies de *Aloe*, la mayoría de las cuales son autóctonas de África. Estudios realizados han demostrado que las sustancias biológicamente activas están localizadas en 3 secciones separadas de la hoja de *Aloe* - un filete de gel claro localizado en el centro de la hoja, en la corteza o córtex de la hoja y en un fluido amarillo contenido en las células pericíclicas de los haces vasculares, localizados entre la corteza de la hoja y el filete de gel interno, al que se hace referencia como el látex. Históricamente, los productos de *Aloe* se han utilizado en aplicaciones dermatológicas para el tratamiento de quemaduras, llagas y otras heridas. Estos usos han estimulado una gran cantidad de investigación con objeto de identificar compuestos de las plantas de *Aloe* que tienen actividad clínica, especialmente actividad anti-inflamatoria. ((Véase v.g., Grindlay y Reynolds (1986) J. of Etnopharmacology 16:117-151; Hart, et al. (1988) J. of Etnopharmacology 23:61-71). Véase Grindlay y Reynolds (1986) J. of Etnopharmacology 16:117-151; Hart, et al. (1988) J. of Etnopharmacology 23:61-71). Como resultado de estos estudios, se han publicado numerosos informes de compuestos de *Aloe* que tienen actividades biológicas diversas, con inclusión de actividad anti-tumoral, anti-úlceras gástricas, anti-diabética y anti-tirosinasa, (véase v.g., Yagi, et al. (1977) Z. Naturforsch. 32 p: 731-734), y actividad antioxidante (Solicitud Internacional No. de Serie PCT/US 95/07404).

Investigaciones recientes han demostrado también que *Aloe Vera*, término utilizado para describir el extracto obtenido del procesamiento de la hoja entera, aislada a partir de la especie *Aloe Vera* de *Aloe*, puede utilizarse como vehículo para suministro de hidrocortisona, estradiol, y propionato de testosterona. (Véase Davis, et al, JAPMA 81:1 (1991) y U.S. Pat. No. 5,708,038, otorgada a Davis)). Como se indica en Davis (U.S. Pat. No. 5,708,308), una realización de "*Aloe Vera*" puede prepararse por "procesamiento de la hoja entera" de la hoja entera de la planta *Aloe barbadensis*. Resumidamente, hojas enteras obtenidas de la planta *Aloe barbadensis* se trituran, filtran, tratan con celulasa (opcional) y carbono activado y se liofilizan. El polvo liofilizado se reconstituye luego con agua antes de su utilización.

*Aloe Vera* puede obtenerse comercialmente de Aloe Laboratories, por ejemplo. En otras realizaciones, el *Aloe Vera* se fabrica como sigue. En primer lugar, se cosechan las hojas a mano. A continuación, las hojas se lavan con agua y se cortan las espinas de ambos extremos. Las hojas se filetean luego a mano a fin de extraer la parte interna de la hoja. El gel interno se hace pasar a través de una trituradora y separadora para separar la fibra del gel. A continuación, se introduce el gel en un tanque de pasteurización en el que se añaden ácido L-ascórbico (Vitamina C) tanque de retención durante aproximadamente 1 ó 2 días, después de lo cual el gel se pasa a través de un filtro de ½ micrómetros. Finalmente, se enfría el gel por medio de un cambiador de calor y se almacena en un tambor de 55 galones (208 litros) tratado con vapor, esterilizado y limpio. Las fuentes y métodos de fabricación de *Aloe Vera* arriba descritos se dan como ejemplos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Una persona con experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que *Aloe Vera* es un término bien conocido en la técnica, y que *Aloe Vera* está disponible de diversas fuentes y se fabrica de acuerdo con diversos métodos.

Puede obtenerse también *Aloe Vera* absoluto (100% puro) de suministradores comerciales (Lily of the Desert, Irving, Texas). El jugo de *Aloe Vera*, preparado a partir del filete de gel, tiene un peso molecular aproximado de 200.000 a 1.400.000 daltons. El gel de la hoja entera de *Aloe Vera* tiene un peso molecular de 200.000 a 3.000.000 dependiendo de la pureza de la preparación. Aunque, preferiblemente, las realizaciones de la invención que tienen *Aloe Vera* comprenden jugo de *Aloe Vera*, pueden utilizarse otros extractos de un miembro de la familia *Liliáceas* (v.g. un extracto de otra especie de *Aloe*).

Composiciones de administración transdérmica que contienen *Aloe Vera* pueden comprender entre 0,1% y 85,0% en peso o volumen de *Aloe Vera*. Es decir, realizaciones de la invención pueden comprender en peso o volumen al menos, menos de o igual a o más de 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%,

0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 40,25%, 40,5%, 40,75%, 41,0%, 41,25%, 41,5%, 41,75%, 42,0%, 42,25%, 42,5%, 42,75%, 43,0%, 43,25%, 43,5%, 43,75%, 44,0%, 44,25%, 44,5%, 44,75%, 45,0%, 45,25%, 45,5%, 45,75%, 46,0%, 46,25%, 46,5%, 46,75%, 47,0%, 47,25%, 47,5%, 47,75%, 48,0%, 48,25%, 48,5%, 48,75%, 49,0%, 49,25%, 49,5%, 49,75%, 50,0%, 50,25%, 50,5%, 50,75%, 51,0%, 51,25%, 51,5%, 51,75%, 52,0%, 52,25%, 52,5%, 52,75%, 53,0%, 53,25%, 53,5%, 53,75%, 54,0%, 54,5%, 54,0%, 54,5%, 55,0%, 55,5%, 56,0%, 56,5%, 57,0%, 57,5%, 58,0%, 58,5%, 59,0%, 59,5%, 60,0%, 60,5%, 61,0%, 61,5%, 62,0%, 62,5%, 63,0%, 63,5%, 64,0%, 64,5%, 65,0%, 65,5%, 66,0%, 66,5%, 67,0%, 67,5%, 68,0%, 68,5%, 69,0%, 69,5%, 70,0%, 70,5%, 71,0%, 71,5%, 72,0%, 72,5%, 73,0%, 73,5%, 74,0%, 74,5%, 75,0%, 75,5%, 76,0%, 76,5%, 77,0%, 77,5%, 78,0%, 78,5%, 79,0%, 79,5%, 80,0%, 80,5%, 81%, 81,5%, 82%, 82,5%, 83%, 83,5%, 84%, 84,5%, y 85% de *Aloe Vera*.

La cantidad de agua en el sistema de suministro depende generalmente de la cantidad de otros reactivos (v.g., agente suministrado, mejorador de la penetración, y otros adyuvantes acuosos o cargas). Aunque se utiliza agua como el único adyuvante acuoso en algunas realizaciones, realizaciones preferidas utilizan suficiente agua para hacer el volumen total de una preparación particular de un sistema de administración tal que se alcancen las concentraciones deseadas de reactivos en el mejorador de la penetración, adyuvante acuoso, y agente de administración. Formas adecuadas de agua son agua desionizada, destilada, filtrada, o purificada de otro modo. Evidentemente, sin embargo, puede utilizarse cualquier forma de agua como adyuvante acuoso.

Las composiciones de suministro transdérmico que contienen agua pueden comprender entre 0,1% y 85,0% en peso o volumen de agua. Es decir, realizaciones de la invención pueden comprender en peso o volumen como mínimo, menos de o igual a o más de 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0%, 4,25%, 4,5%, 4,75%, 5,0%, 5,25%, 5,5%, 5,75%, 6,0%, 6,25%, 6,5%, 6,75%, 7,0%, 7,25%, 7,5%, 7,75%, 8,0%, 8,25%, 8,5%, 8,75%, 9,0%, 9,25%, 9,5%, 9,75%, 10,0%, 10,25%, 10,5%, 10,75%, 11,0%, 11,25%, 11,5%, 11,75%, 12,0%, 12,25%, 12,5%, 12,75%, 13,0%, 13,25%, 13,5%, 13,75%, 14,0%, 14,25%, 14,5%, 14,75%, 15,0%, 15,5%, 16,0%, 16,5%, 17,0%, 17,5%, 18,0%, 18,5%, 19,0%, 19,5%, 20,0%, 20,5%, 21,0%, 21,5%, 22,0%, 22,5%, 23,0%, 23,5%, 24,0%, 24,5%, 25,0%, 25,5%, 26,0%, 26,5%, 27,0%, 27,5%, 28,0%, 28,5%, 29,0%, 29,5%, 30,0%, 30,5%, 31,0%, 31,5%, 32,0%, 32,5%, 33,0%, 33,5%, 34,0%, 34,5%, 35,0%, 35,5%, 36,0%, 36,5%, 37,0%, 37,5%, 38,0%, 38,5%, 39,0%, 39,5%, 40,0%, 40,25%, 40,5%, 40,75%, 41,0%, 41,25%, 41,5%, 41,75%, 42,0%, 42,25%, 42,5%, 42,75%, 43,0%, 43,25%, 43,5%, 43,75%, 44,0%, 44,25%, 44,5%, 44,75%, 45,0%, 45,25%, 45,5%, 45,75%, 46,0%, 46,25%, 46,5%, 46,75%, 47,0%, 47,25%, 47,5%, 47,75%, 48,0%, 48,25%, 48,5%, 48,75%, 49,0%, 49,25%, 49,5%, 49,75%, 50,0%, 50,25%, 50,5%, 50,75%, 51,0%, 51,25%, 51,5%, 51,75%, 52,0%, 52,25%, 52,5%, 52,75%, 53,0%, 53,25%, 53,5%, 53,75%, 54,0%, 54,5%, 54,0%, 54,5%, 55,0%, 55,5%, 56,0%, 56,5%, 57,0%, 57,5%, 58,0%, 58,5%, 59,0%, 59,5%, 60,0%, 60,5%, 61,0%, 61,5%, 62,0%, 62,5%, 63,0%, 63,5%, 64,0%, 64,5%, 65,0%, 65,5%, 66,0%, 66,5%, 67,0%, 67,5%, 68,0%, 68,5%, 69,0%, 69,5%, 70,0%, 70,5%, 71,0%, 71,5%, 72,0%, 72,5%, 73,0%, 73,5%, 74,0%, 74,5%, 75,0%, 75,5%, 76,0%, 76,5%, 77,0%, 77,5%, 78,0%, 78,5%, 79,0%, 79,5%, 80,0%, 80,5%, 81%, 81,5%, 82%, 82,5%, 83%, 83,5%, 84%, 84,5%, y 85% de agua. Además de las composiciones arriba mencionadas, métodos de fabricación y utilización de las composiciones de suministro transdérmico se describen en la sección siguiente.

### Preparación de las Composiciones de Suministro Transdérmico

En general, las composiciones de suministro transdérmico se preparan por combinación de un resto graso etoxilado o un mejorador de la penetración con un agente suministrado y, opcionalmente, un adyuvante acuoso. Dependiendo de la solubilidad del agente suministrado, el agente suministrado puede solubilizarse en los componentes hidrófobos o hidrófilos del mejorador de la penetración. En algunas formulaciones, (v.g., formulaciones que contienen agentes administrados solubles en aceite tales como hormonas esteroidales), el agente suministrado se disuelve fácilmente en el aceite etoxilado sin agua, alcohol, o un adyuvante acuoso. En otras formulaciones, el agente suministrado (v.g., un NSAID o colágeno o fragmentos del mismo) se disuelve fácilmente en agua, la cual se mezcla luego con el aceite etoxilado. Adicionalmente, algunos agentes administrados pueden estar solubilizados en el adyuvante acuoso antes de mezclarlos con el mejorador de la penetración. Deseablemente, el pH de la mezcla se mantiene entre 3 y 11, y preferiblemente entre 5 y 9. Es decir, durante la preparación y después de la preparación, el pH de la solución se mantiene deseablemente en un valor menor que, mayor que, como mínimo, o igual a 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,25, 4,5, 4,75, 5,0, 5,25, 5,5, 5,75, 6, 6,25, 6,5, 6,75, 7,0, 7,25, 7,5, 7,75, 8,0, 8,25, 8,5, 8,75, 9,0, 9,25, 9,5, 9,75, 10,0, 10,25, 10,5, 10,75, o 11,0.

Pueden emplearse varias técnicas de mezclado física para contribuir a la coalescencia del sistema de administración. Por ejemplo, puede utilizarse una placa y barra de agitación magnética; sin embargo, la velocidad de

agitación se minimiza preferiblemente a fin de no introducir aire en la mixtura y/o destruir el agente suministrado (v.g., cuando el agente suministrado es un péptido o una proteína). Adicionalmente, puede utilizarse un balancín para reunir los componentes del sistema de suministro. Puede aplicarse también calor para facilitar la coalescencia de la mixtura pero, deseablemente, la temperatura no se elevará por encima de 40°C a fin de que los adyuvantes acuosos lábiles o agentes suministrados lábiles no se degraden. Preferiblemente, una vez que se ha producido la coalescencia del sistema de suministro, se añaden otros componentes tales como fragancias y colorantes, o bien se incorpora el sistema de suministro en una crema o ungüento o un dispositivo para aplicación del sistema de suministro.

10 Varias formulaciones de sistema de suministro están comprendidas dentro del alcance de los aspectos de la invención. En realizaciones que incluyen un adyuvante acuoso, la ratio de componente hidrófilo:componente hidrófobo:adyuvante acuoso es deseablemente 3:4:3, pero formulaciones preferidas comprenden 1:1:4, 1:1:14, y 1.10:25. Como se ha descrito arriba, se incorpora en el sistema de suministro una cantidad suficiente de agente suministrado para adaptarlo a la finalidad propuesta. La cantidad de agente suministrado que se incorpora en el mejorador de la penetración depende del compuesto, la dosificación deseada, y la aplicación.

En algunas realizaciones, la composición de suministro transdérmico se fabrica proporcionando un aceite etoxilado, mezclando el aceite etoxilado con un alcohol, solubilizador no iónico, o emulsificador a fin de formar un mejorador de la penetración, mezclando el mejorador de la penetración con un adyuvante acuoso (v.g., un extracto de una planta de la familia *Liliáceas*), y mezclando el mejorador de la penetración y el adyuvante acuoso con un agente suministrado, fabricando de este modo la composición de suministro transdérmico. Por ejemplo, una realización de una composición de suministro transdérmico que comprende una solución de alivio del dolor se fabrica como sigue. Una solución de 2,0% a 7,0% de oleoresina de pimienta, y 2,5 gramos de boswellina se mezcla con 400 ml de alcohol carpílico o alcohol isopropílico absoluto, 300 ml de aceite de ricino etoxilado, y 300 ml de una solución al 100% de *Aloe Vera*. Se ha observado que esta composición de suministro transdérmico alivia el dolor cuando se frota en un área diana.

Las composiciones de suministro transdérmico que contienen una forma de Hepsil como agente suministrado están comprendidas deseablemente en peso o volumen entre 0,005% y 12,0% de Hepsil, dependiendo del tipo de Hepsil, su solubilidad, y la aplicación propuesta. Por ejemplo, realizaciones que contienen Hepsil CA 1501C, Hepsil CGA 1501K, y Hepsil RA150K pueden estar constituidas en peso o volumen por 0,01-2 gramos de agente Hepsil suministrado, 0-50 ml de mejoradores de penetración hidrófobos (v.g., aceite de ricino etoxilado, aceite de jojoba, etc.), 0-50 ml de mejoradores de la penetración hidrófilos, solubilizadores no iónicos, o emulsificadores (v.g., alcohol isopropílico, DMSO, etc.), y 0-50 ml de adyuvante acuoso (v.g., agua, extracto de *Aloe Vera*, etc.). Una realización particularmente deseable de la invención está constituida por 0,1-0,5 gramos de Hepsil, 5-10 ml de aceite de ricino etoxilado, 5-10 ml de alcohol isopropílico, y 5-10 ml de extracto de *Aloe Vera*. Por utilización de estas formulaciones, pueden incorporarse otros agentes suministrados en una composición de suministro transdérmico. En los ejemplos se describen formulaciones de composiciones de suministro transdérmico que contienen colágenos. La sección siguiente describe varias aplicaciones terapéuticas, profilácticas y cosméticas.

#### 40 **Aplicaciones Terapéuticas, Profilácticas, y Cosméticas**

Muchas realizaciones son adecuadas para tratamiento de individuos sea como medida preventiva (v.g., para evitar dolor o trastornos de la piel) o como terapéutica para el tratamiento de individuos afectados ya con trastornos de la piel o que sufren dolor. En general, la mayoría de los fármacos, productos químicos, y agentes cosméticos que pueden incorporarse en un producto farmacéutico o cosmético pueden formularse en una composición de suministro transdérmico de la invención. Dado que las diversas formulaciones de composición de suministro transdérmico descritas en esta memoria tienen una gama considerable de carácter hidrófobo e hidrófilo, pueden incorporarse en ellas la mayoría de los fármacos, productos químicos, y preparaciones cosméticas. Es decir, por ajuste de la cantidad de etoxilación, alcohol, y agua en una formulación particular, la mayoría de los agentes farmacéuticos y cosméticos se solubilizan en una composición de suministro transdérmico con poco esfuerzo. Adicionalmente, dado que las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria pueden suministrar una amplia gama de materiales tanto de peso molecular alto como de peso molecular bajo a las células de la piel, la utilidad de las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria es increíblemente amplia. Los aspectos de la invención que siguen se dan únicamente para propósitos ilustrativos, y una persona con experiencia en la técnica puede apreciar ampliamente que la aplicabilidad generalizada de una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria y la incorporación de otros agentes suministrados en una formulación de composición de suministro transdérmico es simple.

60 En una realización, por ejemplo, un método de tratamiento o prevención de la inflamación, dolor, o enfermedades humanas, tales como cáncer, artritis, y enfermedad de Alzheimer, comprende utilizar una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria que ha sido formulada con un NSAID. Dado que los agentes suministrados tales como NSAIDs, capsaicina, y boswellina interfieren y/o inhiben las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), los mismos proporcionan un tratamiento terapéuticamente beneficioso para el cáncer y la enfermedad de Alzheimer

cuando se administran por una composición de suministro transdérmico descrita en esta memoria. Véase U.S. Pat. No. 5.840.746 otorgada a Ducharme et al., y U.S Pat. No. 5.861.288 a Tang et al.).

5 Por un método, una composición de suministro transdérmico que comprende un agente suministrado que es eficaz para reducir el dolor o la inflamación (v.g., NSAIDs, capsaicina, boswellina o cualquier combinación de los mismos) se administra a un individuo que se encuentra en necesidad de ello, y se monitoriza la reducción en el dolor o la inflamación. Un método adicional implica identificar un individuo que se encuentra en necesidad de un inhibidor de la enzima COX (v.g., un individuo que sufre cáncer o enfermedad de Alzheimer) y administrar una composición de suministro transdérmico que comprende un agente suministrado que inhibe una enzima COX (v.g., NSAIDs, capsaicina, boswellina o cualquier combinación de los mismos). Aunque muchos individuos pueden encontrarse en riesgo de contraer cáncer o enfermedad de Alzheimer, se identifican preferiblemente aquéllos que tienen una historia familiar o un marcador genético asociado a estas enfermedades. Se han publicado varios enfoques de diagnóstico para identificar personas en riesgo de desarrollar estas enfermedades (Véanse v.g., los documentos U.S. Pat. Nos. 5.891.857, 5.744.368, 5.891.651; 5.837.853; y 5.571.671). La composición de suministro transdérmico se aplica preferiblemente a la piel en una región de inflamación o un área asociada con dolor de la afección particular, y se continúa el tratamiento durante un tiempo suficiente para reducir inflamación, dolor, o inhibir el progreso de la enfermedad. Típicamente, el dolor y la inflamación se reducirán en 5-20 minutos después de la aplicación. El cáncer y la enfermedad de Alzheimer pueden inhibirse o prevenirse con uso prolongado.

20 En otro método, se proporciona un enfoque para reducir las arrugas y aumentar el estiramiento y flexibilidad de la piel (a lo que se hace referencia colectivamente como "restauración de la tonicidad de la piel"). De acuerdo con ello, se proporciona una composición de suministro transdérmico que comprende una forma de colágeno o fragmento del mismo como agente suministrado, y se pone en contacto con la piel de un individuo que se encuentra en necesidad de tratamiento. En un enfoque, se identifica un individuo que se encuentra en necesidad de restauración de la tonicidad de la piel, se administra al individuo una composición de suministro transdérmico que comprende colágeno o un fragmento del mismo, y se monitoriza el restauración de la tonicidad de la piel. La identificación de una persona que se encuentra en necesidad de restauración de la piel puede basarse exclusivamente en inspección visible y el deseo de tener piel tirante, suave y flexible. El tratamiento con el sistema de suministro se continúa hasta que se alcanza una tonicidad de la piel deseada. Típicamente, un cambio en la tonicidad de la piel será a simple vista en 15 días, pero puede requerirse uso prolongado para mantener la lisura y flexibilidad de la piel. La forma de colágeno en el agente suministrado puede proceder de diversas fuentes y puede tener pesos moleculares muy diferentes, como se ha detallado arriba. Preferiblemente, se utilizan colágenos naturales de peso molecular alto; sin embargo, pueden utilizarse colágenos recombinantes, colágenos modificados, colágenos resistentes a las proteasas, y fragmentos de los mismos con algunas de las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria.

35 Las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria pueden procesarse de acuerdo con métodos farmacológicos, veterinarios y cosmetológicos para producir agentes medicinales, veterinarios, y cosméticos para administración a animales y humanos que se encuentran en necesidad de ello (v.g., mamíferos con inclusión de humanos, perros, gatos, caballos, ganado vacuno, y otros animales de compañía o de granja). Las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria pueden incorporarse en un producto farmacéutico o cosmético con o sin modificación. Las composiciones de la invención se pueden emplear en mezcla con excipientes convencionales, v.g., sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para aplicación tópica que no reaccionan perjudicialmente con las moléculas que ensamban el sistema de suministro. Las preparaciones pueden esterilizarse y mezclarse en caso deseado con agentes adyuvantes, v.g., lubricantes, conservantes, estabilizadores, colorantes, sustancias aromáticas y análogas que no reaccionan perjudicialmente con los componentes activos. Las mismas pueden combinarse también en caso deseado con otros agentes activos. Las realizaciones descritas en esta memoria pueden realizarse conforme a procesos de buena fabricación (v.g., GMP certificado), pueden estar aprobadas por un organismo gubernamental, tal como la Food and Drug Administration, y pueden tener marcas que indiquen que dichas composiciones se han fabricado conforme a GMP o han sido aprobadas por una organización gubernamental, con o sin marcas estructura-función (v.g., marcas indicativas de la utilidad del producto para mejora del aspecto de una persona o la salud y bienestar general de los individuos que usan el producto).

55 La dosis eficaz y el método de administración de una formulación de sistema de suministro transdérmico pueden variar basándose en el paciente individual y la fase de la enfermedad, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Aunque se han indicado arriba varias dosis de agentes suministrados, la eficacia terapéutica y la toxicidad de tales compuestos en un sistema de suministro de la invención pueden determinarse por procedimientos estándar farmacéuticos o cosmetológicos con animales experimentales, v.g., la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población) y DL50 (la dosis letal para el 50% de la población). La ratio de dosis de los efectos tóxicos a los efectos terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la ratio DL50/DE50. Se prefieren composiciones farmacéuticas y cosmetológicas que exhiban grandes índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estudios con animales se utilizan en la formulación de una gama de dosis para uso humano. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con toxicidad baja o nula. La dosis varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente, y la vía de administración.

La dosificación exacta es seleccionada por el médico del individuo teniendo en cuenta el paciente a tratar. La dosificación y administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del grupo activo o para mantener el efecto deseado. Factores adicionales que pueden ser tenidos en cuenta incluyen la gravedad del estado de enfermedad, la edad, el peso y el sexo del paciente; la dieta, el tiempo y la frecuencia de la administración, combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción, y tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones de acción breve se administran diariamente, mientras que las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se administran cada dos, tres a cuatro días, cada semana, o una vez cada dos semanas. Dependiendo de la semivida y la tasa de aclaramiento de la formulación particular, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran una sola vez, dos veces, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más veces al día.

Las vías de administración de los sistemas de suministro de la invención son fundamentalmente tópicas, aunque es deseable administrar algunas realizaciones a células que residen en capas profundas de la piel. La administración tópica se realiza por medio de una crema, gel, enjuagado, etc. aplicado localmente que contiene un sistema de suministro de la invención. Las composiciones de compuestos que contienen el sistema de suministro adecuados para aplicación tópica incluyen, pero sin carácter limitante, ungüentos, cremas, lavados, y geles fisiológicamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición de suministro transdérmico se incorpora en un dispositivo que facilita la aplicación. Las composiciones materializadas tienen generalmente una vasija unida a un aplicador, en el cual una composición de suministro de la invención está incorporada en la vasija. Algunos dispositivos, por ejemplo, facilitan el suministro por estimulación de la vaporización de la mixtura. Estos aparatos tienen una composición de suministro transdérmico de la invención incorporada en una vasija que está unida a un aplicador tal como un pulverizador (v.g., un pulverizador accionado a bomba). Estas realizaciones pueden comprender también un propelente para expulsar la composición de suministro transdérmico incorporada fuera de la vasija. Otros aparatos pueden estar diseñados para permitir una aplicación más localizada. Un dispositivo que facilita una aplicación localizada de una composición de suministro transdérmico de la invención puede tener un aplicador de tipo a bola o de tipo torunda unido a la vasija que aloja la composición de suministro transdérmico. Varios dispositivos que facilitan la administración de un sistema de suministro de la invención tienen una amplia gama de aplicaciones cosméticas o terapéuticas. Un dispositivo de suministro transdérmico ilustrativo se describe en la sección que sigue.

#### ***Dispensador de Suministro Transdérmico***

En algunas realizaciones, la composición de suministro transdérmico se proporciona en una aplicación monodosis que contiene una cantidad previamente medida de un agente suministrado. Por ejemplo, viales sellados con septo, con o sin un aplicador (v.g., una torunda) que contiene una cantidad previamente medida de la composición de suministro transdérmico (v.g., 0,5 ml) que contiene una cantidad previamente medida de un agente suministrado (v.g., 400 mg de ibuprofeno, 0,6 mg de colágeno marino, o 1 g de aspirina) son realizaciones de la invención. Estas realizaciones tienen utilidad significativa dado que las dosis previamente determinadas de ciertos agentes suministrados facilitan regímenes de tratamiento apropiados y las dosis selladas individualmente de la composición de suministro transdérmico con agente suministrado mantienen la esterilidad de la composición entre aplicaciones.

Las Figuras 1A y 1B muestran una realización ilustrativa de un dispensador 100. Como puede verse en la Figura 1A, en la cual el dispensador 100 se muestra en estado de despiece ordenado, el dispensador 100 comprende un cartucho amovible 102 y una porción de cuerpo 104. Un miembro de cerrojo 106 de la porción de cuerpo 104, se muestra en estado no asegurado, permitiendo la inserción y retirada del cartucho amovible 102. El miembro de cerrojo 106 puede deslizarse entre la posición no asegurada como se representa y una posición asegurada 108, representada en sombra, en la cual la inserción y/o retirada de un cartucho amovible 102 está inhibida. Aunque en esta realización se representa un miembro de cerrojo deslizante 106, se comprenderá que puede utilizarse cualquier método de aseguramiento del cartucho amovible 102 a la porción de cuerpo 104. Por ejemplo, una clavija fijada a la porción de cuerpo 104 podría acoplar una abertura en el cartucho amovible 102. Alternativamente, si la porción de cuerpo está formada a partir de un material suficientemente elástico, la porción de cuerpo puede diseñarse de tal modo que se forme un ajuste apretado sin necesidad alguna de métodos de aseguramiento adicionales. La porción transparente 103 permite al usuario ver la cantidad de fluido remanente en el cartucho amovible 102. Análogamente, la porción transparente 105 permite al usuario ver la cantidad de fluido a dosificar.

La Figura 1B muestra el dispensador 100 en estado ensamblado, en el que el cartucho amovible 102 se ha insertado en la porción de cuerpo 104. El miembro de cerrojo 106 se ha desplazado a la porción asegurada 108 representada en sombra en la Figura 1A.

La Figura 2 representa esquemáticamente una sección transversal del dispensador 100 de la Figura 1, en estado ensamblado. Puede verse que el cartucho amovible 104 comprende un depósito de fluido 210, que está configurado para contener el fluido de suministro del fármaco terapéutico. El cartucho amovible 104 comprende adicionalmente una pared superior móvil 212, que forma la pared superior del depósito de fluido 210. La pared superior móvil es desplazable en al menos la dirección descendente. El cartucho amovible 102 incluye también una válvula de una

sola vía 214, tal como una válvula de retención, localizada en el fondo del cartucho amovible, que está en consignación fluida con el depósito de fluido 210. Como se describirá con mayor detalle más adelante, el desplazamiento de la pared superior móvil 212 en la dirección descendente hará que el fluido pase desde el depósito de fluido 210 a través de la válvula 214.-

5  
10  
15  
Todavía con respecto a la Figura 2, la porción de cuerpo 102 del dispensador 100 incluye una cámara dosificadora 220. Cuando el dispensador 100 se encuentra en un espacio ensamblado, la cámara dosificadora 220 está en consignación fluida con la válvula 214 del cartucho amovible por una abertura 222 en la cámara dosificadora alineada con la válvula 214. La pared superior de la cámara dosificadora 220 está formada por la superficie inferior de un miembro móvil 224, al que se hace referencia alternativamente como miembro dosificador. En esta realización, el miembro móvil 224 comprende una abertura roscada a través de la cual se extiende una porción roscada 232 del eje 230. Los miembros de parada 234a y 234b están localizados en los extremos superior e inferior, respectivamente, del eje 230. Una porción no roscada 236 del eje 230 se extiende a través de una abertura en la parte superior de la porción de cuerpo 104, y secciones anchas 238a y 238b del eje 230 restringen la traslación vertical del eje 230 con respecto a la porción de cuerpo 102. Un botón 239 en la parte superior del eje 220 facilita la rotación por un usuario.

20  
25  
El tamaño de la cámara dosificadora 220 puede ajustarse por rotación del botón 239, causando rotación del eje 230. Dado que la cámara dosificadora 220 y el miembro móvil 224 tienen una forma no circular, el miembro móvil 224 no puede girar junto con el eje 230. El movimiento de rotación del eje da como resultado por tanto una traslación vertical del miembro móvil 224, cambiando el volumen de la cámara dosificadora 220. Cuando el miembro móvil alcanza uno de los miembros de parada 234a,b, el movimiento de rotación del eje 230 se verá inhibido. El miembro móvil 224 puede comprender un anillo de material parcialmente deformable (no representado), tal como un material semejante a caucho, alrededor de los bordes del miembro móvil que entran en contacto con las paredes de la cámara dosificadora, para facilitar un cierre hermético entre los bordes del miembro móvil y las paredes de la cámara dosificadora, a fin de prevenir una fuga indeseable a lo largo de los lados del miembro móvil.

30  
El extremo inferior de la cámara dosificadora 220 comprende una superficie en pendiente 240, y una abertura 242 en la pared de la cámara dosificadora. Esta abertura 242 se extiende preferiblemente hasta el fondo de la cámara dosificadora, al menos un punto a lo largo de la superficie del fondo de la cámara dosificadora, de tal modo que la totalidad del fluido en la cámara dosificadora 220 puede salir de la abertura 242.

35  
40  
45  
La porción del cuerpo 104 comprende adicionalmente un pistón 250 que tiene un extremo superior 252 y un extremo inferior 254 configurados para encajar con la pared superior móvil del cartucho amovible 102. El pistón 250 se extiende a través de una abertura en la parte superior de la porción de cuerpo 104. El pistón 250 está predispuesto preferiblemente para volver a una posición en la cual la superficie superior del cartucho amovible no está acoplada. Esto puede hacerse, por ejemplo, por medio de un resorte 256 que conecta la porción de cuerpo 104 y el pistón 250. Como se expondrá con mayor detalle más adelante, puede ser deseable permitir que el usuario controle la temporización del retorno a la posición inicial. Esto puede realizarse por inclusión de dientes 251 a lo largo del eje del pistón, y un miembro de inmovilización 257 que está fijado al interior de la porción de cuerpo 102 y predispuesto para mantenerse en cierta posición contra el pistón 250, como se representa. Los dientes 251 permiten por tanto el movimiento descendente del pistón, pero inhiben el retorno del pistón hacia arriba a su posición original. El miembro de inmovilización 257 está conectado operativamente a un botón de liberación 258 en el exterior del dispensador 100. El encaje del botón de liberación hace girar el miembro de inmovilización 257 alrededor del punto de giro 259, y permite el retorno del pistón a su posición original. Cuando el botón de liberación se suelta, la predisposición del miembro de inmovilización 257 hace volver el mismo a la posición representada en la Figura 2.

50  
55  
60  
La porción de cuerpo 104 comprende adicionalmente un miembro deslizante 260 que puede moverse entre una primera posición en la cual el miembro deslizante 260 inhibe el paso de fluido fuera de la cámara dosificadora 220 a través de la abertura 242, y una segunda posición en la cual el miembro deslizante 260 inhibe el paso de fluido desde el cartucho amovible 102 a la cámara dosificadora 220 a través de la abertura 222. El miembro deslizante 260 se encuentra en la primera posición cuando el pistón está en posición deprimida, y en la segunda posición cuando el pistón retrocede a una posición no deprimida. Esto puede realizarse, por ejemplo, por un resorte 262, que conecta el pistón 250 con el miembro deslizante 262. Cuando se deprime el pistón, el resorte 262 retiene el miembro deslizante 260 dentro de una ranura 264, localizada por debajo de la superficie inclinada 240 que forma el fondo de la cámara. A medida que aumenta la presión, el miembro deslizante se ve impedido de flexionarse en dirección opuesta a la cámara dosificadora por lengüetas 266. Así, cuando el miembro deslizante 260 se encuentra en la primera posición, representada en la Figura 2, la cámara dosificadora puede llenarse y el fluido no se escapará. Se permite que el fluido pase al interior de la cámara dosificadora debido a la forma del miembro deslizante 260, expuesta con mayor detalle con respecto a la Figura 4. Cuando el pistón se desplaza a una posición no deprimida, el miembro deslizante se verá impulsado hacia arriba a la segunda posición, en la que el paso de fluido a través de la abertura 242 está permitido.

65  
En el fondo del dispensador 100 se encuentra un aplicador. En la presente realización, el aplicador es un aplicador elipsoidal 280 montado sobre clavijas 280a y 280b, que se extienden al menos parcialmente dentro del aplicador 280

a lo largo del eje del aplicador. El aplicador 280 proporciona así un aplicador a bola, de tal modo que una vez que el fluido terapéutico es liberado de la cámara dosificadora después de haber presionado el botón de liberación 258, el fluido fluirá en sentido descendente al aplicador 280. El aplicador puede ponerse luego en contacto con la piel del usuario, y el dispensador se desplazará para hacer que el aplicador oscile a lo largo de la piel del paciente, aplicando al paciente la dosis deseada del fluido terapéutico. Se comprenderá que pueden utilizarse aplicadores alternativos no invasivos en lugar del aplicador a bola. Estos aplicadores alternativos no invasivos pueden incluir, pero sin carácter limitante, una punta de aplicador absorbente, tal como una esponja, o una superficie de aplicación que tenga perforaciones a través de las cuales puede fluir el fluido terapéutico.

En la realización anterior, la cámara dosificadora estará parcialmente llena con fluido cuando se deprime el pistón, pero el aire contenido en la cámara dosificadora no podrá escapar, y estará por tanto comprimido en la cámara dosificadora. Con objeto de proteger el dispensador 100 contra el deterioro debido a una presión excesiva creada en la cámara dosificadora, la válvula 214 puede estar diseñada para cerrarse cuando se ha alcanzado una presión determinada. Teniendo en cuenta esta presión, y el volumen del aire atrapado a dicha presión, puede obtenerse una dosificación exacta teniendo en cuenta el volumen del aire atrapado en la cámara dosificadora.

En una realización alternativa, el miembro móvil 224 puede comprender un mecanismo para permitir que el aire salga de la cámara dosificadora sin dejar salir el fluido. Un sistema ilustrativo para hacer esto se muestra en las Figuras 3A y 3B. En la Figura 3A, puede verse que el miembro móvil 324 incluye una abertura 370. Una esfera 372, que es flotante con relación al fluido 376 que se utilizará, está suspendida en el interior de una pista 374, que permite el movimiento de la esfera 372 hacia arriba para encajar con la abertura 370, formando un cierre hermético, pero inhibe el movimiento de la esfera 372 hacia abajo por debajo de un nivel necesario para permitir que el aire pase sobre la esfera 372 y salga por la abertura 370.

La Figura 3B muestra la cámara dosificadora llena de fluido 376. La esfera flotante 372 se eleva a medida que el nivel de fluido asciende en el interior de la cámara dosificadora. Dado que la esfera 372 se mantiene al nivel del fluido, se deja escapar prácticamente la totalidad del aire, pero el fluido no puede escapar por la abertura una vez que la esfera se acopla a la abertura. La esfera 372 puede estar formada ventajosamente por un material parcialmente deformable, a fin de facilitar la formación de un cierre hermético entre la esfera y el miembro móvil 324. La flotabilidad de la esfera 372 puede conseguirse por selección de un material apropiado, o por el uso de una esfera hueca, a fin de aumentar la flotabilidad.

Se comprenderá que pueden utilizarse métodos alternativos para permitir el escape del aire al tiempo que se impide que el fluido pase a través del miembro móvil 220, con inclusión del uso de válvulas especializadas que permiten el paso de aire en tanto que impiden el paso de fluido a través de la válvula.

A continuación se describe la operación del miembro deslizante 370 con respecto a las Figuras 4A y 4 B. la Figura 4A representa una porción de la sección transversal del dispensador 100 de la Figura 2, tomada a lo largo de la línea 4 de la Figura 4. En particular, puede verse que la Figura 4A representa una realización en la cual el miembro deslizante 260, representado parcialmente en sombra donde el mismo está localizado por detrás de otras partes, se encuentra en una primera posición en la cual el miembro deslizante no inhibe el paso de fluido desde el depósito de fluido 210 a través de la abertura 222 a la cámara dosificadora 220 (por simplicidad, la válvula 214 no se representa, pero estaría en línea con la abertura 222). Esto es debido al diseño del miembro deslizante 260 de tal modo que el mismo tiene sustancialmente forma de L. Puede verse que cuando el miembro deslizante 260 se encuentra en esta primera posición, el paso del fluido fuera de la cámara dosificadora 230 a través de la abertura 242 se ve impedido por la porción inferior del miembro deslizante 260. El miembro deslizante 260 se ve impedido de flexionar en el sentido de alejamiento de la abertura 242 por las porciones superiores 266a de los miembros de lengüeta 266. Adicionalmente, las porciones inferiores 266b de los miembros de lengüeta 266 impiden el movimiento adicional hacia abajo del miembro deslizante 260. Por tanto, los miembros de lengüeta 266 forman una ranura 264 (véase Figura 2) que constriñe el miembro deslizante de tal modo que el mismo forma una barrera suficientemente rígida para constreñir el paso de fluido fuera de la cámara dosificadora.

En la Figura 4B, el miembro deslizante 260 se ha movido a una segunda posición en la cual el miembro deslizante 260 obstruye el paso de fluido a través de la abertura 222 a la cámara dosificadora 220, pero permite el paso de fluido desde la cámara dosificadora 220 a través de la abertura 242, y hacia abajo al aplicador 280 (no representado). Dado que el miembro deslizante 260 está conectado operativamente por el resorte 262 al pistón 250, el miembro deslizante 260 se encuentra en la primera posición cuando el pistón está deprimido y el fluido está siendo dispensado a la cámara dosificadora, y en la segunda posición cuando el pistón vuelve a su posición original después de que se deprime el botón de liberación. Como puede verse, la porción inferior más gruesa del miembro deslizante 260 tiene deseablemente la altura suficiente para que, en las posiciones intermedias del miembro deslizante, ambas aberturas 222 y 242 estén completamente ocluidas. Así, no se dispensará fluido adicional alguno más allá del que se encuentra ya en la cámara dosificadora.

Por ejemplo, en otra realización, el dispensador puede no incluir un depósito de fluido contenido en un cartucho amovible, pero puede ser en lugar de ello un dispensador desechable sin un cartucho reemplazable. En otra

realización, el volumen de la cámara dosificadora no precisa ser ajustable por el usuario. Una realización de este tipo puede ser ventajosa en situaciones en las que se requiere dosificación precisa, o en las que se requieren dosis regulares fijas.

- 5 En otras realizaciones, el botón accionable por el usuario que controla el tamaño de la cámara dosificadora no precisa estar fijado directamente al eje giratorio, sino que puede estar conectado en lugar de ello operativamente al eje giratorio por un engranaje o una serie de engranajes, a fin de facilitar el ajuste rápido del volumen de dosificación o un ajuste muy preciso del volumen de dosificación, dependiendo de las propiedades relativas de los engranajes. En realizaciones alternativas, una o más de las partes conectadas operativamente no precisan estar conectadas mecánicamente, como se describe y se representa arriba. Por ejemplo, pueden utilizarse conexiones eléctricas entre partes y accionadores eléctricos, tales como servomotores, motores de velocidad gradual, o medios hidráulicos, para reemplazar las interconexiones mecánicas arriba descritas. Por ejemplo, el botón 239 podría estar reemplazado por dos botones, conectados eléctricamente a un motor, uno de los cuales hace que el motor impulse el eje giratorio en una dirección, en tanto que el otro hace que el motor impulse el eje giratorio en la otra dirección. Análogamente, el pistón podría estar reemplazado por un pistón que es accionable electrónicamente por la pulsación de un botón. Podría utilizarse un sensor de presión en el interior de la cámara dosificadora para liberar el pistón una vez que se ha alcanzado una presión suficiente.

20 El Ejemplo 1 siguiente describe un estudio clínico que se realizó para evaluar la eficacia de una composición de suministro transdérmico que comprendía capsaicina.

#### EJEMPLO 1

25 En este ejemplo, se proporciona evidencia de que una composición de suministro transdérmico de la invención puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente suministrado de peso molecular bajo (v.g., 0,225% de oleoresina Pimienta). Se realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia de una composición de suministro transdérmico de la invención que comprendía 0,225% de capsaicina ("EPRS") en comparación con una crema disponible comercialmente que comprendía boswellina, 10% de salicilato de metilo, y 0,25% de capsaicina. (Nature's Herbs). Las dos preparaciones de alivio del dolor se testaron en 6 individuos que sufrían artritis degenerativa, dolor de espalda debilitante, y/o bursitis. Durante los 5 primeros días del estudio, los individuos se aplicaron la crema disponible comercialmente 3 veces al día. El día 6, la aplicación de la crema disponible comercialmente se interrumpió y los individuos se aplicaron la composición de suministro transdérmico EPRS. La solución de alivio del dolor EPRS se aplicó también durante 5 días, 3 veces al día. El análisis diario de la eficacia de las formulaciones particulares de alivio del dolor fue realizado por todos los individuos y se registraron observaciones tales como el tiempo de administración, el olor, y el beneficio terapéutico después de cada administración.

35 Se encontró que el uso durante 5 días de la crema disponible comercialmente proporcionaba únicamente un beneficio terapéutico mínimo. Se consignó que la crema irrita la piel, tiene un olor desagradable, y proporciona poca disminución del dolor o aumento de flexibilidad o rango de movimiento. En contraste, se consignó que el uso durante 5 días de EPRS proporciona un alivio significativo del dolor, con relación al alivio obtenido por el consumo oral de NSAIDs. Adicionalmente, se consignó que EPRS aumenta la flexibilidad y el rango de movimiento dentro 5 a 20 minutos después de la aplicación. Adicionalmente, EPRS no tenía olor significativo ni causaba irritación de la piel. Los resultados de este estudio demuestran que un sistema de suministro que comprende un compuesto de peso molecular bajo, capsaicina, puede administrar eficazmente el agente suministrado a las células del cuerpo donde el mismo proporciona beneficio terapéutico. El ejemplo siguiente describe un estudio clínico que se realizó para evaluar la eficacia de varias formulaciones diferentes de composiciones de suministro transdérmico que comprendían colágenos de peso molecular bajo y alto.

#### EJEMPLO 2

50 En este ejemplo, se proporcionan pruebas de que una composición de suministro transdérmico de la invención puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente suministrado de peso molecular bajo y alto (v.g., colágenos de peso molecular bajo y de peso molecular alto). Se realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia de varias composiciones de suministro transdérmico que comprendían diversos mejoradores de la penetración, adyuvantes acuosos, y agentes de suministro de colágeno. Las diversas composiciones de suministro transdérmico que se evaluaron se proporcionan en la **TABLA 18**. De las formulaciones que se cribaron originalmente, tres fueron evaluadas extensamente por 10 individuos (3 hombres y 7 mujeres) en un estudio simple ciego. Las formulaciones analizadas en el estudio simple ciego se indican en la **TABLA 18** por una cruz. Es decir, se evaluaron las tres formulaciones diferentes ("P1", "P2" y "F4").

60 La formulación P1 comprendía aproximadamente 0,73% a 1,46% de Solu-Coll, un colágeno soluble que tiene un peso molecular de 300.000 daltons. La formulación P2 comprendía aproximadamente 1,43% a 2,86% de Plantsol, un colágeno de origen vegetal obtenido de levadura que tiene un peso molecular de 500.000 daltons. La formulación F4 comprendía aproximadamente 11,0% de HidroColl EN-55, un colágeno hidrolizado que tiene un peso molecular de 2.000 daltons. La evaluación de las formulaciones P1, P2 y F4 fue como sigue. Se tomaron fotografías izquierda,

derecha, y central de primer plano con una cámara Pentax que tenía una lente de zoom 60X y film Kodak-Gold 100 antes del comienzo del estudio. Poco después, cada individuo recibió un frasco que tenía una formulación de la composición de suministro transdérmico y fue instruido en el sentido de que se aplicara la solución en el lado derecho de la cara y el cuello, dejando el lado izquierdo sin tratar, dos veces al día durante 15 días. Se testó primeramente la formulación F4, llevándose a cabo la aplicación después de ducha o lavado y antes de la aplicación de cualquier otro producto al área tratada de la cara. Después del periodo de 15 días, se tomaron de nuevo 3 fotografías de primer plano, los individuos registraron sus observaciones acerca de la eficacia de la formulación en un cuestionario, y se dejó un periodo de 7 días sin aplicación de un producto de colágeno. El cuestionario requería que el individuo asignara un registro (v.g., un valor numérico que representa la eficacia) en cuanto a las características de la formulación de la composición de suministro transdérmico. Las características que se evaluaron incluían pegajosidad, olor, comerciabilidad, y eficacia global de la formulación, así como si la formulación tensaba la piel, reducía las líneas, acondicionaba o suavizaba la piel, y tenía cualesquiera efectos secundarios negativos. La escala para el registro era 1-10, siendo 1 la peor calificación y 10 la calificación óptima.

Después del test de F4, se realizó la evaluación arriba detallada sobre la formulación P1. Una vez más, se tomaron fotografías antes y después del segundo protocolo de 15 días, se completó un cuestionario que evaluaba la eficacia de la formulación particular, y se dejó un periodo de 7 días sin aplicación de ningún producto de colágeno. Ulteriormente, después del test de P1, se realizó la misma evaluación sobre la formulación P2, se tomaron fotografías antes y después de la prueba, y se completó un cuestionario de evaluación de la eficacia de la formulación particular.

Los datos de los 3 cuestionarios de evaluación se reunieron, se analizaron utilizando una "tabla t" y se hicieron los cálculos de la desviación estándar. Véase la **TABLA 19**. Se asignó una calificación global para cada formulación particular. Un registro perfecto para este sistema era una evaluación global 7,875, se encontró que P1 tenía una calificación global de 4,25 (aproximadamente 54% de eficacia), se encontró que P2 tenía una evaluación global de 4,625 (aproximadamente 59% de eficacia), y se encontró que F4 tenía una evaluación global de 5,625 (aproximadamente 71% de eficacia).

Las fotografías tomadas antes y después del tratamiento revelaban también que las tres composiciones de suministro transdérmico testadas proporcionaban beneficio terapéutico. Se observó una disminución en las arrugas y puede verse un aumento en el estiramiento y firmeza de la piel. Es decir, P1, P2 y F4 proporcionaban todas ellas beneficio terapéutico y/o cosmético en el sentido de que restauraban la tonicidad de la piel en los individuos testados. Los resultados presentados arriba demuestran también que las composiciones de suministro transdérmico de la invención pueden utilizarse para administrar agentes suministrados de peso molecular alto.

**TABLA 18**

ECO	Aloe	IPA	Plantsol	EN-55	Solu-coll	DMPX	YYO	Score	ID
29,7% *	50,0%*	5,0%*	0*	8,3%*	0*	0*	0*	2	F-1
10,4%	79,0%	5,3%	0	8,7%	0	0	0	3	F-2
5,2%	63,0%	5,3%	0	17,4%	0	0	0	3	F-3
5,0%	70,0%	5,0%	0	11,0%	0	0	0	3+	F-4 t
4,5%	18,2%	4,6%	0	0	0,7% to 1,5%	0	0	3+	P-1 †
8,3%	8,3%	8,3%	0,7% to 1,4%	4,6%	0,3% to 0,7%	0	0	2	Y-500
0,7%	22,2%	11,1%	1,3% to 2,7%	0	0	0	0	3+	P-501
0,4%	35,7%	3,6%	1,1% to 2,1%	0	0	0	0	2	P-502
0,9%	8,7%	0	0	0	2,3% to 4,6%	0	0	1	SC-1
1,8%	18,5%	0	0	44,8%	0	0	0	3+	SC-2
1,8%	17,9%	7,1%	0	43,2%	0	0	0	3	SC-3
0,9%	9,4%	4,7%	0	34,3%	0,3% to 0,6%	0	0	1	PSC EN
1,8%	31,3%	6,3%	1,3% to 2,5%	0	0	0	0	3+	P-1A
0,8%	19,2%	3,8%	1,5% to 3,1%	0	0	7,7%	0,3%	5	P-1C
0,7%	17,9%	7,1%	1,4% to 2,9%	0	0	1,1%	0,3%	5	P-2 †
0,7%	22,2%	11,1%	1,3% to 2,7%	0	0	0	0	3+	P-501

Abreviaturas:

ECO	Aloe	IPA	Plantsol	EN-55	Solu-coll	DMPX	YYO	Score	ID
ECO - Aceite de ricino etoxilado (BASF) Aloe Vera (Aloe Labs; (800)-258-5380) IPA - Alcohol isopropílico absoluto (Orange County Chemical, Santa Ana, California) Plantsol - Colágeno de extracto de levadura (Brooks Industries Inc., Código, No. 06485) EN-55 - Colágeno hidrolizado de bovino (Brooks Industries Inc., Código, No. 01000) SoluColl - Colágeno soluble (Brooks Industries Inc., Código, No. 01029) DMPX - Dimetil-polisiloxano (5 centistokes) (Sigma) YYO - Aceite Y-Ling-Y-Lang (Young Living Essential Oils, Lehl, Utah) ID - Número de identificación * Los porcentajes reflejan volumen a volumen † Muestra utilizada en la prueba clínica de 45 días									

**TABLA 19**

TABLA DE COLÁGENO T				
Formulaciones	P1	P2	F4	Desviación estándar
Pegajosidad	5	3	10	2.94
Tirantez de la piel	7	5	8	1.25
Olor	2	8	8	2.83
Disminución de las líneas	2	2	1	0.47
Suavizamiento de la piel	8	7	4	1.7
Restauración total de la piel	5	5	6	0.47
Poder de compra en el mercado	5	7	8	1.25
Efectos secundarios	0	0	0	0
Registro total (promedio)	4.25	4.63	5.63	1.36

5 En la actualidad se utilizan ampliamente varias técnicas *in vitro* para evaluar la absorción percutánea de los agentes suministrados. (Véase *v.g.*, Bronaugh y Collied en *In Vitro Percutaneous Absorption Studies: Principle, Fundamentals, and Applications*, editores: Bronaugh y Maibach, Boca Raton, F1, CRC Press, pp237-241 (1991) y Nelson et al., *J. Invest. Dermatol.* 874-879 (1991)).

10 Las tasas de absorción, y el metabolismo de la piel pueden estudiarse en piel viable sin la interferencia de los procesos metabólicos sistémicos. El ejemplo siguiente describe varios métodos que pueden utilizarse para evaluar la capacidad de una formulación particular de composición de suministro transdérmico para proporcionar un agente suministrado particularmente.

15 **EJEMPLO 3**

20 La función de barrera de la piel puede analizarse por examen de la difusión de proteínas y dextranos fluorescentes y coloreados de diversos pesos moleculares ("marcadores") a través de la piel de ratones o cerdos lampiños. Para muchos estudios se prefiere la piel de cerdo debido a que es económica, puede mantenerse a -20°C, y responde análogamente a la piel humana. Antes de utilizarla, la piel congelada del cerdo se descongela, se quita el pelo, y se disecciona el tejido adiposo subcutáneo. Preferiblemente, se obtiene un grosor de piel que se asemeja al grosor de la piel humana a fin de preparar una membrana que refleja exactamente el espesor de la capa de barrera. Puede hacerse pasar un dermatomo a través de la superficie de la piel a fin de retirar cualquier dermis residual y obtener una preparación de piel que refleje exactamente la piel humana. Puede utilizarse también elevación de temperatura para aflojar la unión entre la dermis y la epidermis de piel sin pelo. De acuerdo con ello, la piel extirpada se pone sobre una placa caliente o en agua caliente durante 2 minutos a una temperatura de aproximadamente 50°C-60°C y se retira la dermis por disección roma. Se han utilizado también métodos químicos (*v.g.*, soluciones de sal 2M) para separar la dermis de la epidermis de roedores jóvenes.

30 Pueden utilizarse muchos tampones o fluidos receptores diferentes para estudiar el suministro transdérmico de agentes suministrados a través de piel escindida preparada como se ha descrito arriba. Preferiblemente, el tampón es isotónico, por ejemplo una solución salina normal o una solución isotónica tamponada. Pueden utilizarse también más tampones fisiológicos, que contienen reactivos que pueden ser metabolizados por la piel, (Véase *v.g.*, Collier et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99:522-533 (1989)).

Varios marcadores diferentes con peso molecular desde 1000 daltons a 2.000.000 de daltons están disponibles comercialmente y pueden utilizarse para analizar las composiciones de suministro transdérmico de la invención. Por ejemplo, marcadores de proteínas coloreadas diferentes que tienen un intervalo amplio de pesos moleculares (6.500 a 205.000 daltons) y marcadores de proteínas conjugadas a FITC (*v.g.*, marcadores conjugados a FITC desde 6.500 a 205.000 daltons) están disponibles de Sigma (C3437, M0163, G7979, A2065, A2190, C1311, T9416, L8151, y A2315). Adicionalmente, dextranos de alto peso molecular conjugados a FITC (*v.g.*, 250.000, 500.000 y 2.000.000 de daltons) pueden obtenerse de Sigma. (FD250S, FD500S, y FD2000S).

De acuerdo con ello, en un enfoque, preparaciones de piel de cerdo, obtenidas como se ha descrito arriba, se tratan con un sistema de suministro que carece de agente suministrado y preparaciones de piel de cerdo de control se tratan con agua. Subsiguientemente, la piel se pone en contacto con una solución 1 mM de un marcador con un peso molecular conocido suspendido en solución de Ringer (pH 7,4) a 37°C. Después de 1 hora, se congela la piel y se corta en rodajas con un espesor de 5 µm. Las secciones se someten a contratinción con 5 µg/ml de propidio y, si el marcador está conjugado a FITC, las secciones se analizan por microscopía de fluorescencia. Si el marcador es un marcador coloreado, la difusión del marcador puede determinarse por microscopía óptica. El marcador quedará retenido en las capas superiores del Stratum Corneum en la piel (delecionar "ratones sin tratar") pero se encontrará que la piel tratada con el sistema de suministro tiene el tinte distribuido por todo el Stratum Corneum y cualquier capa dérmica que quede.

Adicionalmente, pueden hacerse modificaciones de los experimentos arriba descritos por utilización de un sistema de suministro que comprenda diversos marcadores de peso molecular. De acuerdo con ello, se tratan preparaciones de piel con el sistema de suministro que comprende uno o más marcadores y se tratan con agua preparaciones de piel de control. Después de 1 hora, se congela la piel y se corta en rodajas con un espesor de 5 µm. Las secciones pueden someterse a contratinción con 5 µg/ml de yoduro de propidio y pueden analizarse por microscopía de fluorescencia (*v.g.*, cuando se utiliza un marcador fluorescente) o alternativamente, se analizan las secciones bajo un microscopio óptico. El marcador quedará retenido en las capas superiores del Stratum Corneum en la piel (delecionar "ratones sin tratar") pero la piel tratada con el sistema de suministro se encontrará que tiene el tinte distribuido por todo el Stratum Corneum y cualquier capa dérmica que quede.

En otro método, la pérdida transdérmica de agua (TEWL) de preparaciones de piel tratadas con mejorador de la penetración puede compararse con la de preparaciones de piel sin tratar. De acuerdo con ello, se obtienen preparaciones de piel como se ha descrito arriba, y se trata con un sistema de suministro de la invención que carece de un agente suministrado (*v.g.* mejorador de la penetración). Las preparaciones de piel de control se dejan sin tratar. Para evaluar la TEWL, se utiliza un evaporímetro a fin de analizar la preparación de piel. Puede utilizarse el Courage y Khazaka Tewameter TM210, un sistema de cámara abierta con dos sensores de humedad y temperatura, para medir el gradiente de evaporación de agua en la superficie de la piel. Los parámetros para calibración del instrumento y el uso del instrumento se describen en Barel y Clarys Skin Pharmacol. 8: 186-195 (1995) y las instrucciones del fabricante. En los controles, TEWL será baja. En contraste, TEWL en las preparaciones de piel tratadas con mejorador de la penetración será significativamente mayor.

Adicionalmente, la función de barrera de la piel puede analizarse por examen de la absorción percutánea de marcadores etiquetados (*v.g.*, radiomarcados, marcados fluorescentemente, o coloreados) en preparaciones de piel en una cámara de difusión. Sistemas de suministro de la invención que tienen diversos marcadores en peso molecular, por ejemplo, las proteínas y dextranos arriba descritos, se administran a preparaciones de piel de cerdo. Las preparaciones de piel de cerdo se montan en cámaras de difusión una al lado de otra y se dejan estabilizar a 37°C con diversas formulaciones de mejorador de la penetración. Los volúmenes de fluido donante y receptor son 1,5 ml. Después de 1 hora de incubación, se añade un marcador etiquetado al fluido donante de epidermis para proporcionar una concentración final que refleje una cantidad que se aplicaría a la piel en una realización de la invención. Se retiran 500 microlitros de fluido receptor en diversos momentos, añadiéndose un volumen igual de mejorador de la penetración al sistema. La parte alícuota de fluido receptor retirada se analiza luego respecto a la presencia del marcador etiquetado (*v.g.*, detección fluorescente, espectroscopia, o recuento de centelleo). Las preparaciones de piel de cerdo de control se equilibran en solución de Ringer (pH 7,4), a 37°C; se aplica la misma concentración de marcador etiquetado utilizada en el grupo experimental al fluido donante después de 1 hora de equilibración; y se analizan 500 µl de fluido receptor respecto a la presencia de marcador. En el grupo experimental, el paso en estado estacionario del marcador etiquetado en la piel será significativamente mayor que el del grupo de control. Por utilización de estos métodos, pueden evaluarse varias composiciones de suministro transdérmico respecto a su capacidad para transportar agentes administrados de peso molecular bajo y alto a través de la piel. El ejemplo siguiente describe varias formulaciones diferentes de composición de suministro transdérmico que se prepararon y que comprendían diversos agentes suministrados, demostrando el amplio campo de utilidad de los aspectos de la invención.

#### EJEMPLO 4

En este ejemplo, se proporcionan varias formulaciones diferentes de composición de suministro transdérmico que contienen diversos agentes suministrados. Las formulaciones descritas incluyen: composiciones para eliminar

manchas de la edad y restaurar el brillo de la piel, composiciones para alivio avanzado del dolor, relajantes musculares, productos de reemplazamiento hormonal, formulaciones para curación de las heridas, productos para reducción de las líneas y arrugas, productos reductores de las marcas de estiramiento, productos de factores de crecimiento, y productos antipsoriasis.

- 5 PRODUCTO ABRILLANTADOR DE LA PIEL O REDUCTOR DE LAS MANCHAS DE LA EDAD:

Melaslow (10%)	30 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	160 ml
Etanol	80 ml
Agua	40 ml
Colágeno marino (1%)	40 ml
Etiolina (5%)	30 ml

- 10 Se encontró que esta formulación reduce rápidamente la aparición de manchas de edad en un individuo al que se aplicaron cantidades diarias del producto durante 30 días.

PRODUCTOS REDUCTORES DE LAS MARCAS DE ESTIRAMIENTO:

- 15 FORMULACIÓN #1

Aceite de eucalipto	400 ml
Etanol	180 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	180 ml
Agua destilada	40 ml
Se añadieron diversos perfumes, que incluían	
Esencia de limón, o	30 gotas
Esencia de lavanda, o	30 gotas
Naranja dulce, o	1 ml
Mandarina	30 gotas

FORMULACIÓN #2

Aceite de eucalipto	500 ml
Etanol	225 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	225 ml
Agua destilada	50 ml

- 20 FORMULACIÓN #3

Aceite de eucalipto ( <i>Kayuuputih</i> oil)	400 ml
Etanol	220 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	180 ml
Agua destilada	40 ml
Y-Ling-Y-Lang	22 gotas
Aceite de coco	3 ml

- 25 Se encontró que estas formulaciones reducen rápidamente la aparición de marcas de estiramiento en un individuo al que se aplicaron diariamente cantidades de los productos durante 30 días.

PRODUCTOS DE SUPLEMENTO DE TESTOSTERONA:

FORMULACIÓN #1

5

Etanol	30 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	30 ml
Agua	20 ml
Testosterona	10 ml (200 mg/ml)
Aceite de coco	10 gotas

FORMULACIÓN #2

Etanol	40 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	40 ml
Agua	5 ml
Testosterona	5 ml (200 mg/ml)
Aceite de coco	10 gotas
Y-Ling-Y-Lang oil	10 gotas

10

FORMULACIÓN #3

Testosterona	10 ml (200 mg/ml)
Etanol	40 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	40 ml
Aceite de coco	10 gotas
Y-Ling-Y-Lang oil	10 gotas
Agua	3 ml

FORMULACIÓN #4

Testosterona	1000 mg en 5 ml
Etanol	50 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	40 ml
Agua	5 ml
Y-Ling-Y-Lang oil	15 gotas
Agua de lluvia	Agua de lluvia

15

Se encontró que estas formulaciones aumentan rápidamente la cantidad de testosterona en la sangre de un individuo que se aplicó aproximadamente 0,5 ml del producto diariamente.

20

PRODUCTOS DE ALIVIO DEL DOLOR:

FORMULACIÓN #1

## ES 2 560 449 T3

Alcohol etílico	10.4 g
Extracto de corteza de sauce blanco	10.4 g
Glucosamina HCL	10g
MSM	10g
Condroitina-sulfato de sodio	10g
Colágeno marino (1%)	100 ml
<i>Aloe Vera</i> (concentrado de hoja entera)	100 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado(16 etoxilaciones/molécula)	300 ml
Y-Ling-Y-Lang oil	28 gotas
Aceite de coco	3 ml
Ibuprofeno	16 g

### FORMULACIÓN #2

Alcohol etílico	10.4 g
Extracto de corteza de sauce blanco	10.4 g
Glucosamina HCL	10g
MSM	10g
Condroitina-sulfato de sodio	10g
Colágeno marino (1%)	100 ml
<i>Aloe Vera</i> (concentrado de hoja entera)	100 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	300 ml
Aceite de Y-Ling-Y-Lang	28 gotas
Aceite de coco	3 ml
Ibuprofeno	16 g

- 5 Los compuestos se pusieron en solución con ligero calentamiento.

### FORMULACIÓN #3

Ácido acetilsalicílico	22 g
Ibuprofeno	8.5 g
Etanol (no desnaturalizado)	500 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	400 ml
Agua destilada	100 ml
Aceite de menta común	20 gotas

- 10 FORMULACIÓN #4

Ácido acetilsalicílico	44 g
Etanol no desnaturalizado	800 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	200 ml
Agua destilada	40 gotas
Aceite de Y-ling Y-lang	40 gotas
Aceite de menta común	40 gotas

## FORMULACIÓN #5

Ácido acetilsalicílico	44 g
Etanol no desnaturalizado	900 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	1000 ml
Agua destilada	100 ml
Aceite de Y-ling Y-lang	40 gotas
Aceite de menta común	40 gotas

## 5 FORMULACIÓN #6

Aspirina líquida	44 g
Etanol no desnaturalizado	800 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	200 ml
Agua destilada	40 gotas
Aceite de Y-ling Y-lang	20 gotas
Aceite de menta común	40 gotas

10 Se encontró que estas formulaciones reducen el dolor en diversos individuos dentro de 5-20 minutos después de su aplicación. Dependiendo de la formulación, el periodo de reducción del dolor duraba desde 45 minutos (v.g., preparaciones de ácido acetil-salicílico) a varias horas (v.g., preparaciones que contenían ibuprofeno):

## PRODUCTOS DE CUIDADO DE LA PIEL/ANTI-PSORIASIS/ANTI-ECCEMA/CURACIÓN DE LAS HERIDAS:

## FORMULACIÓN #1

15

Bitartrato de Dmae	22.5 g
Ácido alfa-lipoico	5 g
Alcohol etílico	25 ml
Colágeno marino (1%)	25 ml
<i>Aloe Vera</i>	25 ml
Aceite de nuez de macadamia (16 etoxilaciones/molécula)	

El bitartrato Dmae y el ácido alfa-lipoico se disolvieron y se filtraron antes de mezclarlos con el aceite de nuez de macadamia etoxilado.

## 20 FORMULACIÓN #2

Icticolágeno (1%)	500 ml
Agua destilada	248 ml
LKEKK (SEQ. ID. No. 1)	1 vial (aproximadamente 1 ml ~10 µg)
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	150 ml
Etanol	25 ml
Fenochem (a saber, una mezcla de Metil Parabén, Etil Parabén, Propil Parabén, Butil Parabén, e Isobutil Parabén)	39 ml

## FORMULACIÓN #3

Agua destilada	100 ml
LKEKK (SEQ. ID. No. 1)	5 frascos (~50µg)
-Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	40 ml
Etanol	5 ml

Se encontró que estas formulaciones mejoran la curación de una herida (una laceración) encontrándose también que reducen la psoriasis y el eccema en un individuo afectado.

5 FORMULACIÓN #4

Agua destilada with Pódium Bi Carbonato (pH 8.2-8.6)	18 ml
Hepsil	5 g
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	20 ml
Alcohol etílico anhidro	20 ml

Esta formulación reduce la psoriasis y el eccema en un individuo afectado.

10

PRODUCTOS QUE REDUCEN LA APARICIÓN DE LÍNEAS FINAS Y ARRUGAS:

FORMULACIÓN #1

Icticolágeno (1%)	2,990 ml
Agua destilada	1,483 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	922 ml
Etanol	150 ml
Matrixil (8%)	236 ml
Fenochem	236 ml
Etoxidiglicol	33 ml

15

FORMULACIÓN #2

Icticolágeno (6%)	250 ml
Agua destilada	124 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	78 ml
Fenochem	20 ml
Bio-ten (Atrium Biotechnologies, Inc., Quebec, Canadá)	1 ml
Etanol	10 ml

FORMULACIÓN #3

20

Icticolágeno (1%)	500 ml
Agua destilada	250 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	125 ml
Etanol	2 ml
Bio-ten	3 ml
Fenochem	40 ml

FORMULACIÓN #4

ES 2 560 449 T3

Icticolágeno (1%)	2,990 ml
Agua destilada	1,483 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	922 ml
Alcohol etílico	150 ml
Matrixil	236 ml
Fenochem	236 ml

FORMULACIÓN #5

Icticolágeno (1%)	1,994 ml
Agua destilada	999 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	675 ml
Etanol	100 ml
Bioserum	24 ml
(Atrium Biotechnologies, Inc., Quebec, Canadá)	
Fenochem	157 ml

5

FORMULACIÓN #6

Icticolágeno (1%)	500 ml
Agua destilada	250 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	168.75 ml
Etanol	25 ml
Bioserum	10 ml
Fenochem	43.75 ml

10

FORMULACIÓN #7

Icticolágeno (1%)	1,000 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	338 ml
Agua destilada	500 ml
Etanol	50 ml
Matrixil	76 ml
Fenochem	76 ml

FORMULACIÓN #8

Icticolágeno (1%)	22.55 ml
Agua destilada	11.7 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	7 ml

## ES 2 560 449 T3

Fenochem	0.5 ml
Etanol	1.5 ml
B-io Serum	1 ml
TOTAL	44.25 ml

### FORMULACIÓN #9

Ictiocolágeno (1%)	15.03 ml
Agua destilada	7.8 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado	4.67 ml
(16 etoxilaciones/molécula)	
Fenochem	0.333 ml
Etanol	1 ml
Bio Serum	0.67 ml
TOTAL	29.5 ml

### 5 FORMULACIÓN #10

Ictiocolágeno (1%)(Marine Collagen, Sderma)	150 ml
Agua destilada	400 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado	120 ml
(16 etoxilaciones/molécula)	
Alcohol etílico (anhidro)	10 ml
Iling Ilang	16 gotas
Crodaderm B (Croda, Inc.)	5.0 ml
Fenochem	2.0 ml
Sepigel	15 g

La formulación #10 se mezcla en el orden indicado, y se calienta a 80° F (27°C).

- 10 Se encontró que estas formulaciones reducen la aparición de líneas finas y arrugas en individuos que se aplicaron las formulaciones diariamente durante 30 días. Debe indicarse que Bioserum, que puede obtenerse de Atrium Biosciences, Ontario, Canadá, puede contener uno o más de lo siguiente: proteína placentaria, fluido amniótico, extracto de piel de ternero, y proteína de suero. Asimismo, Fenochem puede contener uno o más de lo siguiente:
- 15 metil-parabén, etil-parabén, propil-parabén, butil-parabén, e isobutil-parabén, y metilparabén-sodio-imidazolidinil-urea. Componentes adicionales que pueden incluirse en algunas formulaciones de productos que reducen la aparición de líneas finas y arrugas incluyen: igepal-cefeno destilado, sinasol, glicéridos etoxilados, EDTA trisódico, sorbato de potasio, ácido cítrico, ácido ascórbico, y agua destilada. Por ejemplo, una formulación contiene: Colágeno (marino), Agua Destilada, igepal-cefeno Destilado, Metil-Parabén, Etil-Parabén, Propil-Parabén, Butil-Parabén, Isobutil-Parabén, Sinasol, Proteína de Suero, Agua Purificada, Fluido Amniótico, Proteína Placentaria, Extracto de
- 20 Piel de Ternero, Colágeno Hidrolizado, Sodio-Metilparabén-Imidazolidinil-Urea, Glicéridos Etoxilados, EDTA Trisódico, Sorbato de Potasio, Ácido Cítrico, y Ácido Ascórbico.

### REDUCTORES DE LAS MANCHAS DE GRASA

### 25 FORMULACIÓN #1

Galato de epigallocatequina (EGCG)	40 g
------------------------------------	------

Alcohol etílico	100 ml
Agua destilada	100 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	60 ml
Lipasa	1 ml

FORMULACIÓN #2

Galato de epigallocatequina (ECGC)(DSM, Países Bajos)	40 g
Alcohol etílico	100 ml
Agua destilada	100 ml
Aceite de nuez de macadamia etoxilado (16 etoxilaciones/molécula)	60 ml
Lipasa-cafeína	1 ml 2.0 g

- 5 Se encontró que estas formulaciones reducen la grasa cuando se aplican al cuerpo en los individuos. Polifenoles distintos de ECGC, tales como análogos del extracto de té verde, son adecuados en las formulaciones anteriores y pueden emplearse en sustitución o utilizarse en combinación con ECGC en las formulaciones anteriores. El ejemplo que sigue describe experimentos que emplearon dos sistemas modelo de células de piel diferentes para evaluar la capacidad de una composición de suministro transdérmico que contenía colágeno para transportar colágeno a las
- 10 células de la piel.

EJEMPLO 5

- 15 En este ejemplo, se demuestra que una composición de suministro transdérmico de la invención que comprende colágeno marino tipo 1 o colágeno nativo transportaba eficientemente el agente suministrado a las células de la piel. Se utilizaron dos sistemas modelo de células de piel diferentes *in vitro*, piel de cadáver humano y un sistema modelo de células de piel de acetato de celulosa. Basándose en la fisiología de la piel, existen tres caminos posibles para el transporte pasivo de moléculas a través de la piel al retículo vascular: (1) difusión intercelular a través de las laminillas lipídicas; (2) difusión transcelular a través de los granulocitos y de las laminillas lipídicas; y (3) difusión a
- 20 través de colgajos (folículos del pelo y conductos del sudor). El modelo de piel de acetato de celulosa evalúa la capacidad de transporte del agente suministrado utilizando los dos primeros caminos, y la piel de cadáver humano evalúa la capacidad para utilizar los tres caminos.

- 25 Resumidamente, la composición de suministro transdérmico que comprendía colágeno se aplicó al acetato de celulosa y la piel de cadáver humano en una cámara de difusión, y los resultados se registraron después de 10 minutos, 30 minutos y 1 hora. El material difundido fue analizado por un espectrofotómetro (Espectrofotómetro de Barrido Múltiple Hitachi U2000). Una porción del material difundido se separó también en un gel por electroforesis y el colágeno se tiñó utilizando un tinte específico de colágeno. Una porción del material difundido se inmunoprecipitó también utilizando anticuerpos policlonales específicos para colágeno tipos 1-7 y los inmunoprecipitados se
- 30 analizaron por inmunodifusión.

- La tabla siguiente proporciona la concentración de colágeno en las diversas muestras de composiciones de suministro transdérmico testadas. La concentración de proteínas se determinó utilizando un ensayo de micro-
- 35 proteínas (Bio-Rad).

TABLA 20

Número de muestra	Concentraciones de proteína	
	Colágeno nativo tipo 1	Colágeno marino tipo 1
Muestra 1	0,40 mg/ml	1,14 mg /ml
Muestra 2	0,44 mg/ml	1,09 mg /ml
Muestra 3	0,42 mg/ml	1,14 mg /ml
Media	0,42	1,12
Error estándar	0,011	0,017
Varianza	0,0004	0,0008
Desviación estándar	0,02	0,03

*Análisis de la penetración*

5 La- composición de suministro transdérmico que contenía colágeno marino o colágeno nativo se aplicó a los sistemas modelo de piel de cadáver humano y piel de acetato de celulosa. Los estudios de penetración se realizaron en una cámara de difusión, y los resultados se registraron a los 10 minutos, 30 minutos y 1 hora más tarde. Secciones de piel o acetato de celulosa se tiñeron con un tinte específico de colágeno y se utilizó un microscopio óptico para visualizar el colágeno transportado. La **TABLA 21** proporciona los resultados de estos experimentos. 10 Obsérvese que el colágeno nativo penetraba en la piel en menos tiempo que el colágeno marino. Esto puede ser debido a las diferentes concentraciones de colágeno utilizadas en las composiciones de suministro transdérmico (a saber, la concentración del colágeno nativo era 0,40 mg/ml y la concentración del colágeno marino era 1,14 mg/ml). No obstante, al cabo de 1 hora, prácticamente la totalidad de ambos tipos de colágeno habían penetrado en la piel en los sistemas modelo empleados.

15 **TABLA 21**

Producto hidrodérmico	Penetración porcentual conforme al intervalo de tiempo			
	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
Colágeno marino Vial A				
Muestra A1	40%	60%	75%	95%
Muestra A2	40%	60%	75%	95%
Muestra A3	40%	60%	75%	95%
Colágeno marino vial B				
Muestra B1	40%	60%	75%	95%
Muestra B1	40%	60%	75%	95%
Muestra B1	40%	60%	75%	95%
Colágeno marino vial C				
Muestra C1	40%	60%	75%	95%
Muestra C1	40%	60%	75%	95%
Muestra C1	40%	60%	75%	95%
Colágeno nativo*				
Muestra 1	80%	95%		
Muestra 2	80%	95%		
Muestra 3	80%	95%		

20 Cuando se utilizaron concentraciones similares de colágeno nativo y colágeno marino en una composición de suministro transdérmico, el colágeno nativo y el colágeno marino penetraban en las tres capas superiores de la epidermis en aproximadamente 1 hora. El colágeno marino y el colágeno nativo se localizaron en las tres capas superiores de la epidermis de cadáver humano utilizando un tinte específico de colágeno. Una distribución similar del colágeno se confirmó por el modelo de piel de acetato de celulosa. Véanse las **TABLAS 22 y 23**.

**TABLA 22**

PENETRACIÓN EN LAS CAPAS DE LA EPIDERMIS DE LA PIEL HUMANA					
	Penetración de las capas de la epidermis de la piel (estudio de la cámara de difusión de piel humana)				
	<i>Stratum Corneum</i>	<i>Stratum Lucidum</i>	<i>Stratum Granulosum</i>	<i>Stratum Spinosum</i>	<i>Stratum Basale</i>
Colágeno marino Vial A					
Muestra A1	√	√	√	-	-
Muestra A2	√	√	√	-	-
Muestra A3	√	√	√	-	-
Colágeno marino Vial B					
Muestra B1	√	√	√	-	-

Muestra B1	√	√	√	-	-
Muestra B1	√	√	√	-	-
Colágeno marino Vial C					
Muestra C1	√	√	√	-	-
Muestra C1	√	√	√	-	-
Muestra C1	√	√	√	-	-
Colágeno nativo					
Muestra 1	√	√	√	-	-
Muestra 2	√	√	√	-	-
Muestra 3	√	√	√	-	-

Nota: (√) indica la presencia del producto en las capas superiores de la epidermis como se determinó por tinción específica de colágeno observada por microscopía óptica 1 hora después de la aplicación del producto. (-) indica la ausencia de productos en estas capas de la epidermis.

5

TABLA 23

	Penetración de Hidroderm en las capas de la epidermis de la piel (estudio de la cámara de difusión de piel modelo acetato de celulosa)				
	<i>Stratum Corneum</i>	<i>Stratum Lucidum</i>	<i>Stratum Granulosum</i>	<i>Stratum Spinosum</i>	<i>Stratum Basale</i>
Colágeno marino Vial A					
Muestra A1	√	√	√	-	-
Muestra A2	√	√	√	-	-
Muestra A3	√	√	√	-	-
Colágeno marino Vial B					
Muestra B1	√	√	√	-	-
Muestra B1	√	√	√	-	-
Muestra B1	√	√	√	-	-
Colágeno marino Vial C					
Muestra C1	√	√	√	-	-
Muestra C1	√	√	√	-	-
Muestra C1	√	√	√	-	-
Colágeno nativo					
Muestra 1	√	√	√	-	-
Muestra 2	√	√	√	-	-
Muestra 3	√	√	√	-	-

Nota: (√) indica la presencia del producto en las capas superiores de la epidermis como se determinó por la tinción específica de colágeno observada por microscopía óptica 1 hora después de la aplicación del producto. (-) indica la ausencia de productos en estas capas de la epidermis.

10

**Análisis Espectrofotométrico**

15

El análisis espectrofotométrico del material difundido reveló que la composición de suministro transdérmico permitía un transporte importante de ambos tipos de colágenos. Véase la **TABLA 24**.

TABLA 24

Número de muestra	Absorbancia espectral a la longitud de onda de 280nm	
	Colágeno nativo tipo 1	Colágeno marino tipo 1

Número de muestra	Absorbancia espectral a la longitud de onda de 280nm	
	Colágeno nativo tipo 1	Colágeno marino tipo 1
Mu-estra 1	2.35	2.832
Muestra 2	2.766	2.772
Muestra 3	2.751	2.683
Promedio	2.622	2.762
Error estándar	0.136	0.043
Varianza	0.0557	0.0056
Desviación estándar	0.24	0.07

**Análisis por Electroforesis**

5 Una porción del material difundido se separó luego por electroforesis y se visualizó por tinción con un tinte específico de colágeno. El colágeno marino penetrado se mantenía intacto durante y después del análisis, puesto que se observó que el colágeno marino etiquetado detectado en el material difundido tenía el mismo peso molecular que el colágeno marino que no se había sometido a análisis (muestra de control). Los resultados demostraron que el colágeno marino antes del estudio de penetración y después del estudio de penetración mantenía su estructura molecular alrededor de 500 kilodaltons (KD). El colágeno nativo mantenía también un peso molecular aproximado de 500 KD antes y después de la penetración de la epidermis, demostrando que el colágeno nativo que se suministraba a la composición de suministro transdérmico, al igual que el colágeno marino, se mantenía intacto en la epidermis.

**Análisis de Inmunoprecipitación**

15 Cuando la composición de suministro transdérmico que contenía colágeno marino se inmunoprecipitó utilizando anticuerpos policlonales específicos para los tipos de colágeno 1-7 antes y después del estudio de penetración, se obtuvo más evidencia de que el colágeno marino se mantenía intacto después del suministro transdérmico. Los estudios de inmuno-difusión demostraron que el colágeno marino antes de la penetración de la piel y después de la penetración de la piel consistía principalmente en colágeno tipo I. Esto confirmó adicionalmente que el colágeno se mantenía intacto después de la penetración.

25 El estudio de penetración arriba descrito proporcionó evidencia fuerte de que las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria son eficaces- para transportar moléculas de peso molecular alto a las células de la piel. Se encontró, por ejemplo, que el colágeno marino tipo I (~ 500 kD) penetraba eficazmente en las tres capas superiores de la epidermis y se mantenía intacto al cabo de 1 hora. Estos descubrimientos fueron respaldados por histología, análisis espectrofotométrico, análisis de separación electroforética, análisis de inmunoprecipitación, y análisis de inmunodifusión. El ejemplo siguiente describe un estudio clínico que se realizó, demostrando que las composiciones de suministro transdérmico descritas en esta memoria reducen eficazmente las arrugas y mejoran la tonicidad de la piel en humanos que se encuentran en necesidad de ello.

**EJEMPLO 6**

35 Se realizó un estudio clínico para evaluar la capacidad de una composición de suministro transdérmico que contenía colágeno, preparada como se describe en esta memoria, para reducir las arrugas y las líneas finas y restaurar de otro modo la tonicidad de la piel en individuos que se encuentran en necesidad de ello. La mitad central de la región facial que incluía las áreas del cuello y tórax superior se asignaron como las regiones objeto de investigación. Durante una aplicación rutinaria del producto a un individuo, tres veces al día, se tomaron imágenes digitales los días 0, 3, 7, 14 y 21 de las regiones objeto de investigación de la cara con inclusión de la región simétrica de la cara en la que no se aplicó el producto. Se realizaron luego medidas micrométricas de las arrugas a partir de las imágenes digitales y también de las áreas faciales objeto de investigación.

45 Los individuos invitados a participar en el estudio tenían arrugas faciales y eran de 25 años o de mayor edad. Individuos que no presentaban arrugas faciales fueron invitados también y sirvieron como grupo de control. La procedencia de los individuos para el estudio se seleccionó aleatoriamente de grupos de población étnicamente diversos con edades comprendidas entre 25 años y 88 años.

TABLA 25

<i>Descripción de los individuos participantes en el estudio</i>
------------------------------------------------------------------

Número de Identificación	Sexo	Etnia	Edad	Descripción general
F101601	Hembra	Hispanoamericano	88	Arrugas faciales claras
F101602	Hembra	Hispanoamericano	67	Arrugas faciales claras
F101603	Hembra	Hispanoamericano	25	Arrugas faciales claras alrededor de los ojos
F101604	Hembra	Caucasiano	28	Arrugas faciales claras alrededor de la región de los ojos
M101605	Varón	Asiático	40	Arrugas faciales claras alrededor de la región de los ojos

Los individuos que firmaron el consentimiento para el estudio recibieron 30 mililitros de una composición de suministro transdérmico que comprendía colágeno marino. Se realizaron medidas micrométricas de las arrugas utilizando una pieza objetivo-ocular de 10 aumentos. Las medidas se registraron y se tabularon junto con las fotografías digitales antes y después de la aplicación del producto. Las medidas de las arrugas se determinaron dentro del transcurso de las 3 semanas de duración del estudio. Los resultados tabulados se proporcionan en la **TABLA 26**, que indica las observaciones generales realizadas por los individuos que utilizaron el producto, y la **TABLA 27**, que muestra las medidas de las arrugas. La **TABLA 28** muestra el porcentaje medio de datos de reducción de las arrugas generados después de 21 días de aplicación de la composición de suministro transdérmico que comprendía colágeno.

TABLA 26

Número de Identificación	Días de aplicación del producto en una mitad de la cara que incluía las regiones del tórax superior y el cuello			
	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21
F101601	La piel se sentía suave, y limpia, cuando se comparaba con la otra mitad sin aplicación del producto, ligera sensación de ardor durante 3-5 minutos después de aplicación del producto.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor estaba todavía presente durante 3-5 minutos.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor ya no estaba presente.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor ya no estaba presente.
F101602	La piel se sentía suave, y limpia, cuando se comparaba con la otra mitad sin aplicación del producto, ligera sensación de ardor durante 3-5 minutos después de aplicación del producto.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor estaba todavía presente durante 3-5 minutos.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor ya no estaba presente.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor ya no estaba presente.
F101603	La piel se sentía suave, y limpia, cuando se comparaba con la otra mitad sin aplicación del producto, ligera sensación de ardor durante 3-5 minutos después de aplicación del producto.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor estaba todavía presente durante 3-5 minutos.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor ya no estaba presente.	La mitad derecha de la cara estaba más limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor ya no estaba presente.
F101604	La piel se sentía suave, y limpia, cuando se comparaba con la otra mitad sin aplicación del producto, ligera sensación de ardor durante 3-5 minutos después de aplicación del producto	La piel se sentía lisa y muy suave en la región facial en la que se aplicó el producto.	Aparecieron erupciones en la región del cuello, que cesaban al utilizar el producto	Las erupciones se aclararon, y el cuello tenía su aspecto normal como la otra mitad en la que no se aplicó el producto.
M101605	La piel se sentía suave, y limpia, cuando se -	La mitad derecha de la cara estaba más	La mitad derecha de la cara estaba más limpia	La mitad derecha de la cara estaba más

<b>Número de Identificación</b>	Días de aplicación del producto en una mitad de la cara que incluía las regiones del tórax superior y el cuello			
	<b>Día 3</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 21</b>
	comparaba con la otra mitad sin aplicación del producto, ligera sensación de ardor durante 3-5 minutos después de aplicación del producto.	limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor estaba todavía presente durante 3-5 minutos.	y se sentía suave, la ligera sensación de ardor estaba todavía presente durante 3-5 minutos.	limpia y se sentía suave, la ligera sensación de ardor estaba todavía presente durante 3-5 minutos.

TABLA 27

<b>Número de Identificación del Individuo</b>	Medidas Medias de las Arrugas con aplicación del producto en una mitad de la cara que incluía las áreas superiores del tórax y el cuello en $\mu\text{m}$						
	<b>Regiones de la cara</b>	<b>Día 0</b>	<b>Día 3</b>	<b>Día 5</b>	<b>Día 7</b>	<b>Día 14</b>	<b>Día 21</b>
F101601	Alrededor de los ojos	6 $\mu\text{m}$	6 $\mu\text{m}$	6 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$	4.5 $\mu\text{m}$	4.5 $\mu\text{m}$
	Mejilla temporal	7 $\mu\text{m}$	7 $\mu\text{m}$	7 $\mu\text{m}$	7 $\mu\text{m}$	6 $\mu\text{m}$	5.5 $\mu\text{m}$
	Barbilla	7.5 $\mu\text{m}$	7.5 $\mu\text{m}$	7.5 $\mu\text{m}$	7.5 $\mu\text{m}$	7.0 $\mu\text{m}$	6.5 $\mu\text{m}$
	Alrededor de la boca	6.5 $\mu\text{m}$	6.5 $\mu\text{m}$	6.5 $\mu\text{m}$	6.5 $\mu\text{m}$	6.0 $\mu\text{m}$	5.5 $\mu\text{m}$
F101602	Alrededor de los ojos	3.5 $\mu\text{m}$	3.2 $\mu\text{m}$				
	Mejilla temporal	4.1 $\mu\text{m}$	4.1 $\mu\text{m}$	4.1 $\mu\text{m}$	4.1 $\mu\text{m}$	3.9 $\mu\text{m}$	3.5 $\mu\text{m}$
	Mejilla temporal	2.5 $\mu\text{m}$	2.5 $\mu\text{m}$	2.5 $\mu\text{m}$	2.5 $\mu\text{m}$	2.0 $\mu\text{m}$	2.0 $\mu\text{m}$
	Alrededor de la boca	2.0 $\mu\text{m}$					
F101603	Alrededor de los ojos	1.5 $\mu\text{m}$	1.2 $\mu\text{m}$				
	Mejilla temporal	1.0 $\mu\text{m}$					
	Barbilla	0.9 $\mu\text{m}$	0.85 $\mu\text{m}$				
	Alrededor de la boca	0.5 $\mu\text{m}$	0.45 $\mu\text{m}$				
F101604	Alrededor de los ojos	0.2 $\mu\text{m}$	**				
	Mejilla temporal	1.5 $\mu\text{m}$	**				
	Barbilla	1.0 $\mu\text{m}$	**				
	Alrededor de la boca	0.5 $\mu\text{m}$	**				
M101605	Alrededor de los ojos	1.5 $\mu\text{m}$	1.0 $\mu\text{m}$				
	Mejilla temporal	0.5 $\mu\text{m}$	0.3 $\mu\text{m}$				
	Barbilla	1.0 $\mu\text{m}$	0.9 $\mu\text{m}$				
	Alrededor de la boca	1.5 $\mu\text{m}$	1.2 $\mu\text{m}$				

Nota \*\* Indica que el individuo dejó de utilizar el producto.

5

TABLA 28

<b>Número de Identificación del Individuo</b>	Porcentaje de reducción de la medida de las arrugas en las regiones de la cara el día 21 de aplicación del producto Hidroderm			
	<b>Alrededor de los ojos</b>	<b>Mejilla temporal</b>	<b>Barbilla</b>	<b>Alrededor de la boca</b>
F101601	25%	21.4%	13.3%	15.4%
F101602	8.6%	14.6%	20.0%	0.0%
F101603	20.0%	0.0%	5.6%	10.0%
F101604	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Número de Identificación del Individuo	Porcentaje de reducción de la medida de las arrugas en las regiones de la cara el día 21 de aplicación del producto Hidroderm			
	Alrededor de los ojos	Mejilla temporal	Barbilla	Alrededor de la boca
M101605	33.3%	40.0%	10%	20.0%
Promedio %	17.42%	15.20%	9.78%	9.08%
Eficacia global	En la región fácil entera en la que se aplicó el producto.			10.29%

Los datos generados por este estudio indican que la eficacia global de la composición de suministro transdérmico que comprendía colágeno marino como reductor de las arrugas es 10,29% cuando se aplica dos veces al día durante 21 días. Como se indica por la **TABLA 28**, la reducción porcentual de las arrugas varía con las diversas áreas del rostro donde se aplica, con 17,4% de reducción alrededor de las regiones de los ojos y 15,20% en las mejillas temporales en el extremo superior y alrededor de 9% en las regiones de la barbilla y la boca. El ejemplo siguiente expone experimentos que demuestran que las composiciones de suministro transdérmico que contienen aceites etoxilados con menos de 20 etoxilaciones/molécula transfieren un agente suministrado a la piel más eficazmente que las composiciones de suministro transdérmico que contienen aceites etoxilados con 20 o más etoxilaciones/molécula.

#### EJEMPLO 7

Se preparan varias formulaciones de composición de suministro transdérmico que contienen colágeno (1,2 mg/ml) y un aceite etoxilado que tiene cantidades diferentes de etoxilaciones/molécula. Se preparan formulaciones que contienen aceite etoxilado con 12, 16, 18, 20, 24, y 30 etoxilaciones/molécula, agua, y colágeno marino (1,2 mg/ml). Se aplican aproximadamente 0,5 ml de cada una de estas formulaciones a piel de cadáver humano en una cámara de difusión y se monitoriza la penetración del colágeno a lo largo del tiempo (v.g. 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 1 hora). Se toman secciones de la piel, se tiñen con un tinte específico de colágeno, y se analizan las secciones teñidas bajo un microscopio óptico.

Se observará una cantidad mayor de tinción específica de colágeno en las secciones de piel teñidas recogidas en los diversos momentos con las formulaciones que contienen menos de 20 etoxilaciones/molécula que con aquellas formulaciones que contienen 20 o más etoxilaciones/molécula. Las formulaciones que contienen menos de 20 etoxilaciones/molécula penetrarán también en la piel más rápidamente que las formulaciones que contienen 20 o más etoxilaciones/molécula.

En una segunda serie de experimentos, el colágeno que ha penetrado en la piel en los diversos momentos indicados anteriormente se recoge de la cámara de difusión y se analiza en un espectrofotómetro. Como anteriormente, se detectará una cantidad mayor de colágeno en las muestras recogidas en los diversos momentos con las formulaciones que contienen menos de 20 etoxilaciones/molécula que con las formulaciones que contienen 20 o más etoxilaciones/molécula. Se observará también que las formulaciones que contienen menos de 20 etoxilaciones/molécula penetran en la piel más rápidamente que las formulaciones que contienen 20 o más etoxilaciones/molécula. El ejemplo siguiente muestra experimentos que demuestran que las composiciones de suministro transdérmico que contienen ácidos grasos etoxilados que tienen 10-19 etoxilaciones/molécula transfieren un agente suministrado a la piel tan eficazmente como las composiciones de suministro transdérmico que contienen aceites etoxilados que tienen 10-19 etoxilaciones/molécula.

#### EJEMPLO 8

Se prepara una composición de suministro transdérmico que contiene colágeno (1,2 mg/ml) y un resto graso etoxilado que tiene 16 etoxilaciones/molécula, agua y colágeno marino. Se preparan varias composiciones de suministro transdérmico que contienen restos grasos etoxilados y que tienen 16 etoxilaciones/molécula, agua, y colágeno marino. Se aplican aproximadamente 0,5 ml de cada una de estas formulaciones a piel de cadáver humano en una cámara de difusión, y se monitoriza la penetración del colágeno a lo largo del tiempo (v.g., 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 1 hora). Se toman secciones de la piel, se tiñen con un tinte específico de colágeno, y las secciones teñidas se realizan bajo un microscopio óptico,

Se observará la misma cantidad de tinción específica de colágeno en las secciones de piel teñidas en los diversos momentos con las formulaciones que contienen restos grasos etoxilados en comparación con las formulaciones que contienen aceites etoxilados. Las formulaciones que contienen restos grasos etoxilados penetrarán también en la piel aproximadamente al mismo ritmo, comparadas con las formulaciones que contienen aceites etoxilados.

En una segunda serie de experimentos, el colágeno que ha penetrado en la piel en los diversos momentos anteriores se recoge de la cámara de difusión y se analiza en un espectrofotómetro. Como anteriormente, se

detectará aproximadamente la misma cantidad de colágeno en las muestras recogidas en los diversos momentos con las formulaciones que contienen restos grasos etoxilados comparadas con las formulaciones que contienen aceites etoxilados. Se observará también que las formulaciones que contienen restos grasos etoxilados penetran en la piel aproximadamente al mismo ritmo que las formulaciones que contienen aceites etoxilados.

5 -  
EJEMPLO 9

10 Se prepara una composición de suministro transdérmico que contiene colágeno (1,2 mg/ml) y un aceite etoxilado que tiene 16 etoxilaciones/molécula, agua y colágeno marino. Una porción de la composición se transfiere a un cartucho adaptado para el dispositivo de suministro transdérmico ilustrativo descrito en esta memoria. El dispositivo de suministro transdérmico se preajusta para cargar aproximadamente 0,5 ml de la formulación. Se aplican Aproximadamente 0,5 ml de la formulación a piel de cadáver humano, sea manualmente, o utilizando el dispositivo de suministro transdérmico, en una cámara de difusión, y se monitoriza la penetración del colágeno a lo largo del tiempo (v.g, 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 1 hora). Se toman secciones de la piel, se tiñen con un tinte específico de colágeno, y las secciones teñidas se analizan bajo un microscopio óptico. Se preparan varias muestras y se tratan al mismo tiempo.

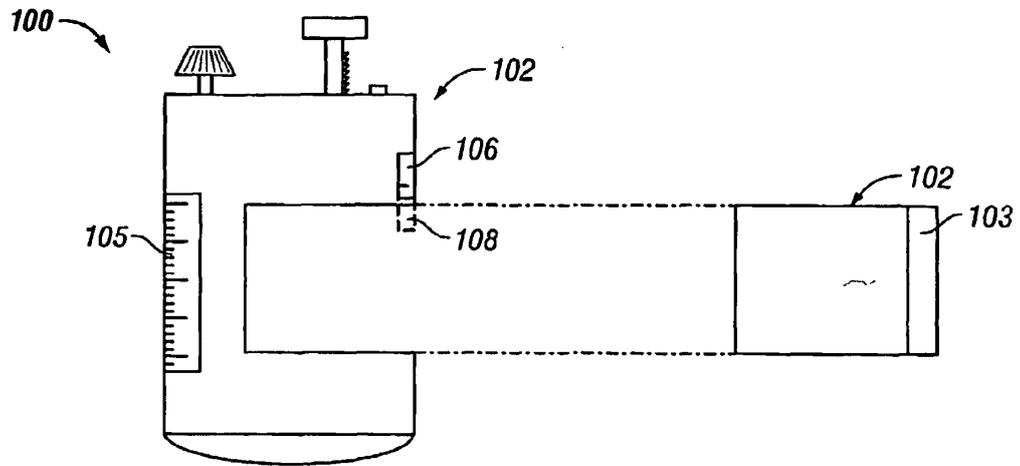
15 La cantidad de tinción específica de colágeno observada en las secciones de piel teñidas recogidas es sustancialmente más coherente en las muestras en las que la formulación se administra por la vía del dispositivo de suministro transdérmico que en las muestras en las que la formulación se suministra a mano.

20 En una segunda serie de experimentos, el colágeno que ha penetrado en la piel en los diversos momentos anteriores se recoge de la cámara de difusión y se analiza en un espectrofotómetro. Como anteriormente, la cantidad de colágeno detectada en las muestras recogidas de las diversas muestras en las que la formulación se suministra por la vía del dispositivo de suministro transdérmico acusa considerablemente menos variación que las cantidades de colágeno calculadas a partir de las muestras en las que la formulación se aplicó manualmente.

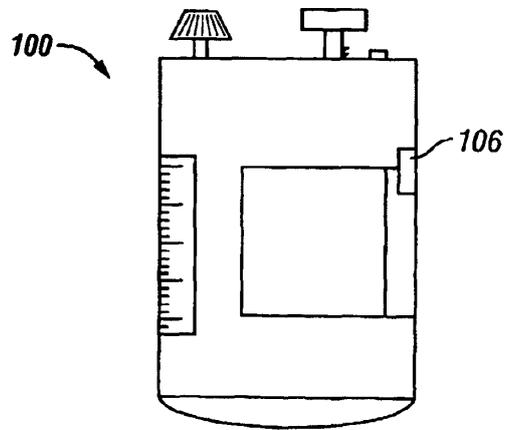
## REIVINDICACIONES

1. Una composición de suministro transdérmico que comprende una lipoesfera, en la cual dicha lipoesfera comprende un resto graso etoxilado o resto lipídico y un agente suministrado, en la cual la cantidad de etoxilación de dicho resto graso o resto lipídico es 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19 etoxilaciones por molécula, y en la cual dicho resto graso o resto lipídico comprende 10 residuos de carbono.
2. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente agua.
3. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente alcohol.
4. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho resto graso o resto lipídico comprende al menos 10 residuos de carbono pero menos de o igual a 30 residuos de carbono.
5. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual la cantidad de etoxilación es la misma que el número de residuos de carbono en el resto graso o resto lipídico.
6. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual la longitud de cadenas del resto graso o resto lipídico es 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24 residuos de carbono de longitud.
7. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el resto graso es un ácido graso.
8. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 7, en la cual el ácido graso se selecciona del grupo constituido por C16:1, delta 1; C16:1, delta 2; C16:1, delta 3; C16:1, delta 4; C16:1, delta 5; C16:1, delta 6; C16:1, delta 7; C16:1, delta 8; C16:1, delta 9 (ácido palmitoleico); C16:1, delta 10; C16:1, delta 11; C16:1, delta 12; C16:1, delta 13; y C16:1, delta 14.
9. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho resto graso es una amina grasa.
10. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho resto lipídico es un esfingolípido, un glicolípido o un glicoesfingolípido.
11. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicha lipoesfera comprende una mixtura homogénea de un resto graso etoxilado o una mixtura heterogénea de ácidos grasos etoxilados.
12. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es una hormona polipeptídica.
13. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho agente suministrado es colágeno.
14. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho agente suministrado es un anestésico.
15. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho agente suministrado es un analgésico.
16. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual dicho agente suministrado es un fármaco anti-inflamatorio no esterooidal (NSAID) seleccionado del grupo constituido por ibuprofeno (ácido 2-(isobutilfenil)-propiónico); metotrexato (ácido N-[4-(2,4-diamino 6 - pteridinil - metil] metilamino] benzoil)-L-glutámico); aspirina (ácido acetilsalicílico); ácido salicílico; difenhidramina (2-(difenilmetoxi)-NN-dimetiletamina hidrocloreuro); naproxeno (ácido 2-naftalenoacético, 6-metoxi-9-metil-, sal de sodio, (-)); fenilbutazona (4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidinadiona); sulindac [ácido(2)-5-fluoro-2-metil-1-[[p-(metilsulfinil)fenil]metileno]-1H-indeno-3-acético]; diflunisal (ácido 2',4'-difluoro-4-hidroxi-3-bifenilcarboxílico); piroxicam (4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-2-carboxamida-1,1-dióxido, un oxicam; indometacina (ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-H-indole-3-acético); meclofenamato sódico (ácido N-(2,6-dicloro-m-tolil)antranílico, sal de sodio monohidratada); ketoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil)-propiónico; tolmetin sodio (1-metil-5-(4-metilbenzoil-1H-pirrol-2-acetato de sodio dihidratado); diclofenaco sódico (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino] bencenoacético, monosal de sodio); hidroxiclo-roquina-sulfato (2-[[4-[(7-cloro-4-quinolil)amino]pentil]etilamino]etanol sulfato (1:1); penicilamina (3-mercapto-D-valina); flurbiprofeno (ácido [1,1-bifenil]-4-acético, 2-fluoro-alfametil, (+-); cetodolac (ácido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3-4-13]indol-1-acético; ácido mefenámico [ácido (N-(2,3-xilil)antranílico]; y difenhidramina hidrocloreuro (2-difenil-metoxi-N,N-dimetiletamina hidrocloreuro).
17. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es un

- compuesto anti-inflamatorio seleccionado del grupo constituido por hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, cortisona y piroxicam o un compuesto anti-infeccioso seleccionado del grupo constituido por amoxicilina, clavulanato de potasio, itraconazol, aciclovir, fluconazol, terbinafina hidrocloreto, eritromicina etilsuccinato, acetil sulfisoxazol, penicilina V, cefalexina, eritromicina, azitromicina, tetraciclina, ciproflaxino, gentamicina, sulfatiazol, nitrofurantoina, norfloxacino, flumequina, ibafloxacin, metronidazol, nistatina, lamivudina, indinavir sulfato, y estavudina.
- 5 18. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es hidrocloreto de metformina o acarbosa.
- 10 19. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es un inmunógeno tal como un inmunógeno que comprende un polinucleótido.
20. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es un modificador de la respuesta inmune.
- 15 21. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es un inhibidor enzimático seleccionado del grupo constituido por zileuton, captopril, y lisinopril; o el agente se selecciona del grupo constituido por ergotamina, melatonina, sumatriptán, zolmitriptán, y rizatriptán; o se selecciona del grupo constituido por zolpidem, zolpidem tartrato, triazolam, y butilbromuro de hicosina; o se selecciona del grupo constituido por iohexol, tecnecio, TC99M, sestamibi, iomeprol, gadodiamida, ioversol, y iopromida, o se selecciona del grupo constituido por alsactida, americio, betazol, histamina, manitol, metirapona, pentagastrina, fentolamina, B<sub>12</sub> radiactiva, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoteridol, perflubron, ciclosporina, sildenafil citrato, paclitaxel, ritonavir y saquinavir.
- 20 22. La composición de suministro transdérmico de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso como medicamento.
- 25 23. La composición de suministro transdérmico de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para uso para el suministro de un agente suministrado.
- 30 24. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el resto graso es un ácido graso insaturado.
- 35 25. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el resto graso es un ácido graso poliinsaturado.
- 40 26. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 12, en la cual la hormona polipeptídica se selecciona del grupo constituido por oxitocina, vasopresina, hormona estimulante de los melanocitos, corticotropina, lipotropina, tirotropina, hormona del crecimiento, prolactina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica humana, hormona estimulante del folículo, factor de liberación de corticotropina, factor liberador de gonadotropina, factor liberador de prolactina, factor inhibidor de prolactina, factor liberador de hormona del crecimiento, somatostatina, factor liberador de tirotropina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, hormona paratiroidea, péptido 1 afín a glucagón, polipéptido insulínico dependiente de glucosa, gastrina, secretina, colecistoquinina, motilina, péptido vasoactivo intestinal, sustancia P, polipéptido pancreático, péptido tirosina tirosina, tirosina neuropeptídica, anfirregulina, insulina, glucagón, lactógeno placentario, relaxina, angiotensina II, calcitriol, péptido natriurético atrial, melatonina, e insulina
- 45 27. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual el agente suministrado es una hormona no peptídica.
- 50 28. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 1, en la cual la hormona se selecciona del grupo constituido por tiroxina, triyodotironina, estradiol, estrona, progesterona, testosterona, cortisol, corticosterona, aldosterona, epinefrina, norepinefrina, y calcitriol.
- 55 29. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 14, en la cual dicho anestésico se selecciona del grupo constituido por artacaína, procaína, tetracaína, cloroprocaína y benzocaína, novocaína, mepivacaína, bupivacaína, benzocaína, y lidocaína.
- 60 30. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 15, en la cual dicho analgésico se selecciona del grupo constituido por hidrocloreto de tramadol, fentanil, metamizol, sulfato de morfina, ketorolac-trometamina, hidrocodona, oxicodona, morfina, loxoprofeno, Capsaicina, y boswellina.
- 65 31. La composición de suministro transdérmico de la reivindicación 20, en la cual dicho modificador de la respuesta inmune se selecciona del grupo constituido por derivados de purina, derivados de adenina, ciclosporina, y CpGs.



**FIG. 1A**



**FIG. 1B**

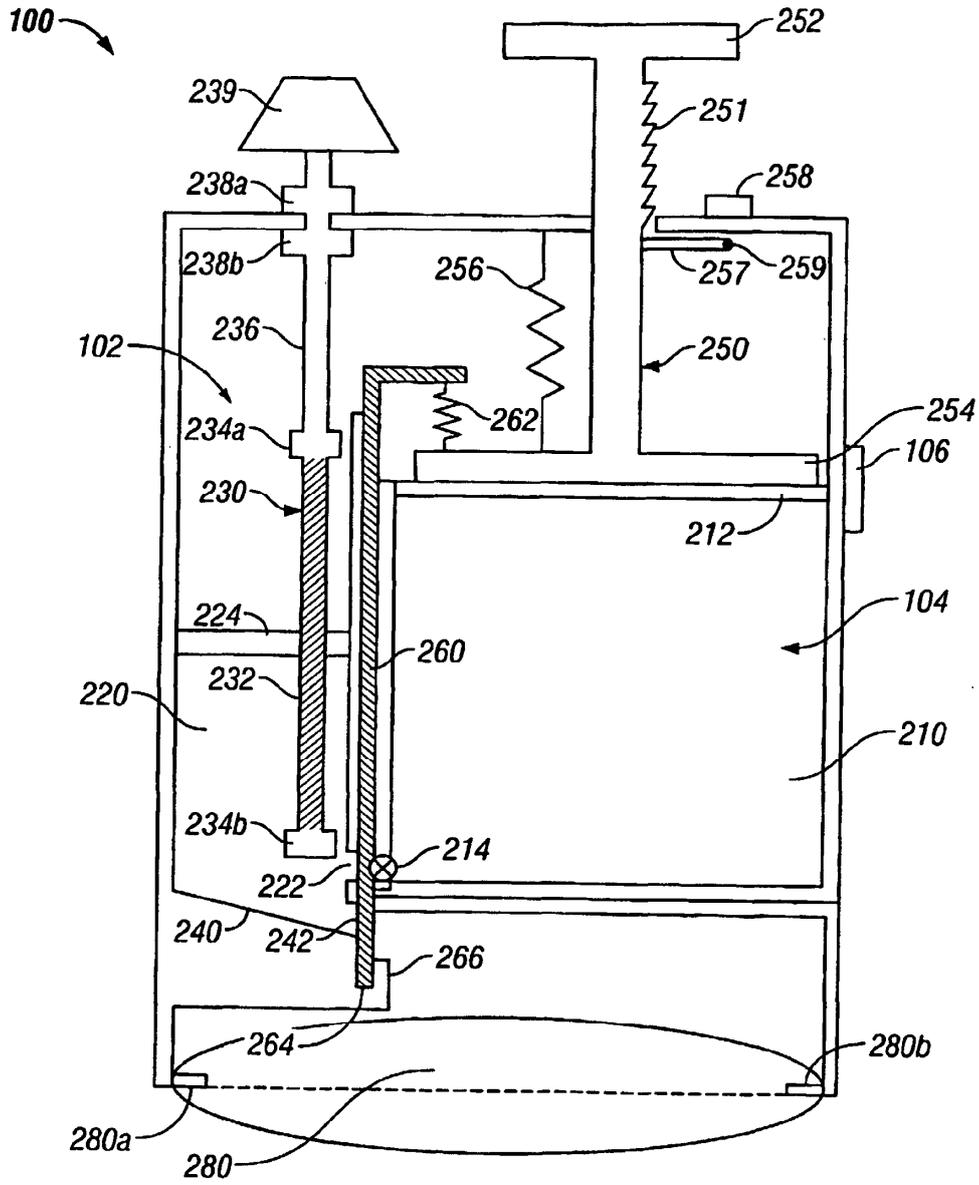
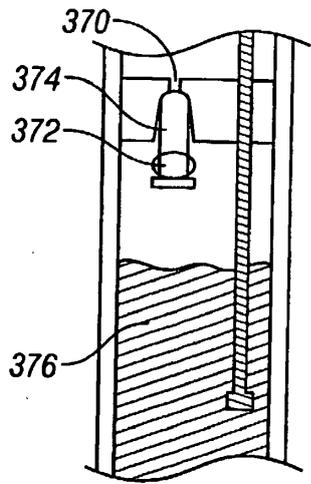
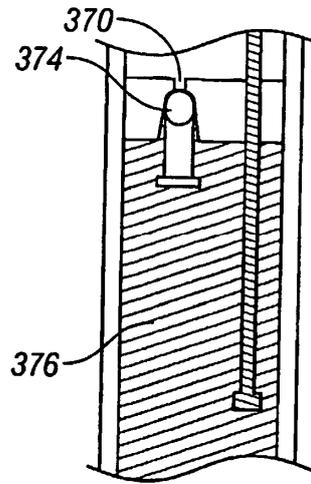


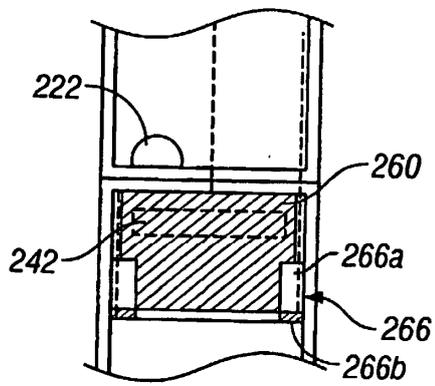
FIG. 2



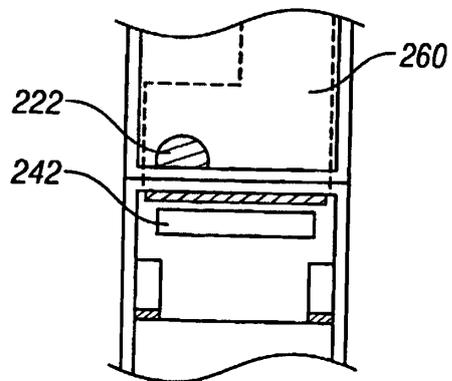
**FIG. 3A**



**FIG. 3B**



**FIG. 4A**



**FIG. 4B**