

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 077**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2003 PCT/AU2003/000787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2003 WO04000263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2003 E 03729716 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 1534235**

54 Título: **Control de la tasa de administración transdérmica usando composiciones farmacéuticas amorfas**

30 Prioridad:

25.06.2002 US 391081 P

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

10.11.2016

73 Titular/es:

**ACRUX DDS PTY LTD (100.0%)
103-113 Stanley Street West Melbourne
Victoria 3003, AU**

72 Inventor/es:

**MORGAN, TIMOTHY, MATTHIAS;
WILKINS, NINA, FRANCES;
KLOSE, KATHRYN, TRACI-JANE;
FINNIN, BARRIE, CHARLES y
REED, BARRY, LEONARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 589 077 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

Control de la tasa de administración transdérmica usando composiciones farmacéuticas amorfas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para la administración transdérmica de agentes fisiológicamente activos.

Antecedentes de la invención

10 Hay una necesidad constante de métodos para la administración segura y eficaz de agentes fisiológicamente activos. Para muchos medicamentos es importante que el régimen de administración sea tan simple y no invasivo como sea posible con el fin de mantener un alto nivel de cumplimiento por el paciente. La administración oral es un régimen de administración que se utiliza comúnmente, ya que es un régimen relativamente fácil de seguir. Sin embargo, la vía de administración oral también es complicada debido a las complicaciones asociadas con la irritación gastrointestinal y con el metabolismo del fármaco en el hígado.

15 La administración de agentes fisiológicamente activos a través de la piel ("administración de fármacos transdérmica") ha recibido una mayor atención, ya que no sólo proporciona un régimen de dosificación relativamente simple, sino que también proporciona una ruta relativamente lenta y controlada para la liberación de un agente fisiológicamente activo en la circulación sistémica. Sin embargo, la administración transdérmica de fármacos se complica por el hecho de que la piel se comporta como una barrera natural y por lo tanto el transporte de agentes a través de la piel es un mecanismo complejo.

20 Estructuralmente, la piel se compone de dos partes principales, una capa más externa relativamente delgada (la "epidermis") y una zona interior más gruesa (la "dermis"). La capa más externa de la epidermis (el "estrato córneo") se compone de células muertas aplanadas que están llenas de queratina. La región entre las células muertas aplanadas del estrato córneo se llena con los lípidos que forman las fases laminares que son responsables de las propiedades de barrera natural de la piel.

25 Para la administración transdérmica eficaz de un agente fisiológicamente activo que se aplica a la superficie de la piel ("aplicación tópica"), el agente debe ser repartido en primer lugar desde el vehículo hasta el estrato córneo, debe normalmente difundirse a continuación dentro del estrato córneo antes de ser repartido desde el estrato córneo a la epidermis viable, la dermis y al torrente sanguíneo.

30 Para superar algunos de los problemas con la administración transdérmica que están asociados con el transporte a través de las capas dérmicas ('absorción percutánea'), los agentes fisiológicamente activos se pueden formular con la incorporación de uno o más potenciadores de la penetración del fármaco. Por ejemplo, el etanol acuoso se puede utilizar como un vehículo en formulaciones para aplicación tópica. El etanol puede actuar como un potenciador de la penetración que puede aumentar el flujo de un agente activo a través de la piel debido a un efecto de arrastre del disolvente (Berner *et al.*, 1989, J. Pharm. Sci, 78 (5), 402-406). El Padimate O, salicilato de octilo (documento de patente de los Estados Unidos N° 6.299.900) y Azone™ son ejemplos adicionales de potenciadores de la penetración que se han demostrado mejoran la absorción percutánea.

35 Las composiciones que se forman in situ han encontrado previamente uso como biodegradables en la formación in situ de apósitos de película (documento de patente de los Estados Unidos No° 5.792.469) para la formación de superficies de barrera para heridas dérmicas abiertas.

40 Sin embargo hasta la fecha el uso de composiciones amorfas para los sistemas avanzados de administración de fármacos se ha restringido en gran medida a los sistemas de administración de fármacos en estado sólido, tales como; cápsulas orales un ejemplo de las cuales es una composición de paroxetina amorfa que se describe en el documento de patente internacional WO 99/16440; o un fármaco en un adhesivo, parches transdérmicos tipo de fusión en caliente tales como los descritos en los documento de patente de los Estados Unidos. N° 5.662.923, N° 4.409.206, N° 6.264.980 y el documento de patente internacional WO 95/18603. Estos sistemas de suministro de fármacos amorfos existentes adolecen de la desventaja particular de ser propensos a la mala estabilidad durante el almacenamiento durante su vida útil lo que los hace particularmente difíciles de diseñar y desarrollar y en muchos casos ha dado lugar a la variabilidad en la liberación del fármaco y/o cambios dramáticos en apariencia física (por ejemplo, la cristalización y la sobresaturación en sistemas de administración de parches transdérmicos de fármacos en un adhesivo). Otros colegas han descrito también el uso de una composición de pulverización transdérmica que utiliza una composición formadora de película para formar un depósito de fármaco por encima de la piel (documento de patente de los Estados Unidos. N° 6.010.716) y dichos sistemas son similares a un fármaco en parches adhesivos que se forman in situ.

45 En consecuencia, existe una necesidad de desarrollar nuevos sistemas de administración de fármacos amorfos con un mejor diseño y estabilidad mientras que se aprovechan las ventajas de una composición farmacéutica amorfa.

55 Si bien es posible que la formación transitoria de una composición farmacéutica amorfa pudiera ocurrir a partir de vehículos existentes basados en alcohol volátiles: no volátiles, tales vehículos como los descritos en un sistema de transporte de doble fase que utiliza alcohol bencílico como el potenciador de la penetración dérmica (documento de

- patente de Estados Unidos N° 4.820.724), o aquellos vehículos volátiles: vehículos no volátiles a base de acetona utilizando DMSO, DMAC como potenciadores de la penetración (Feldmann, R. J.; Maibach, H. I. Percutaneous penetration of 14C hydrocortisone in man, II. Effect of certain bases pre-treatments. *Arch. Derm* 1966, 94, 649-651), estos sistemas de administración volátiles: no volatil sufren de las limitaciones del uso de potenciadores de la penetración dérmica solubles en agua que tienen pobre sustentividad para la piel y por lo tanto no son fiables en el mantenimiento de una composición amorfa estable dentro de la piel durante el período de administración debido a su propensión a eliminarlos fuera de la piel. Además, estos sistemas de la técnica anterior son propensos a irritar la piel debido a la naturaleza del disolvente de los potenciadores de la penetración utilizados dentro de tales sistemas en la técnica anterior (que se traduce en una penetración significativa del potenciador en la epidermis viable).
- 5
- 10 Otros métodos de mejora basados en termodinámica para la mejora de la absorción percutánea se han basado en:
- sobresaturación (Coldman, M. F.; Poulsen, B J; Higuchi, T. Enhancement of percutaneous absorption by the use of volatil:nonvolatile systems as vehicles. *J. Pharm Sci.* 1969, 58, 1098-1102); o
 - reducción del punto de fusión del material a difundir usando una selección deliberada de enantiómeros específicos. (Patente de Estados Unidos número 5.114.946.); o
 - 15 - reducción de puntos de fusión mediante la selección deliberada de mezclas eutécticas (Touitou E., Chow, D. D., Lawter, J. R. Chiral β -blockers for transdermal delivery. *Int J. Pharm.* 1994, 104, 19-28; Kaplun-Frischoff, Y.; Touitou, E. Testosterone skin permeation enhancement by menthol through formation of eutectic with drug and interaction with skin lipids. *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 1394-1399.; Stott, P. W., Williams, A. C., Barry, B. W. Mechanistic study into the enhanced transdermal permeation of a model β -blocker
 - 20 propanolol, by fatty acids: a melting point depression effect. *Int J. Pharm* 2001, 219, 161-176).

Si bien estos métodos tienen todos el propósito de mejorar la absorción percutánea ninguno ha resuelto el problema de la formación de una composición amorfa estable capaz de controlar la extensión y/o el perfil de liberación transdérmica de un agente fisiológicamente activo desde el interior de la piel al tiempo que evita la irritación de la piel visto con composiciones y sistemas de la técnica anterior.

- 25 Además los beneficios de una composición farmacéutica amorfa estable, de formación *in situ* para el control de la tasa de liberación dentro de la piel no se prevén por los sistemas de administración existentes que se basan en el control de la tasa de liberación a través de la modificación del depósito de fármaco que reside por encima de la piel, tales como la descrita para matrices transdérmicas que residen por encima de la piel del hospedante y que están dirigidos a modificar deliberadamente el perfil de la administración transdérmica de fármacos, tales ejemplos se describen en el documento de patente de los Estados Unidos. N° 5.091.186 titulado Biphasic transdermal drug
- 30 delivery device, o en el documento de patente de los Estados Unidos. N° 5.613.958, titulado Transdermal delivery systems for the modulated administration of drugs o en el documento de patente internacional N° 93/00058, titulado Solubility parameter based drug delivery system and methods for altering drug saturation concentration.

Compendio de la invención

- 35 La presente invención surge a partir de estudios del inventor de potenciadores de la penetración y en particular de la constatación de que, para formulaciones de dosis finitas, cualquier mejora en la absorción percutánea de un agente fisiológicamente activo es probable que resulte de uno o más de:

- (a) un aumento de la partición del agente desde el vehículo que contiene el agente al estrato córneo;
- (b) un aumento en la difusión del agente dentro del estrato córneo; y
- 40 (c) un aumento de la partición del agente del estrato córneo a la epidermis viable.

- Estudios previos han indicado que la tasa y extensión de la partición (a) ya es bastante eficiente, con o sin potenciador de la penetración añadido (Morgan et al., 1998, *J. Pharm. Sci*, 87 (10), 1213-1218). Otros estudios por los presentes inventores, así como otros han demostrado que un aumento de la difusividad en el estrato córneo (b) depende de la dosis de los potenciadores de la penetración estudiados y por lo tanto, una vez que el efecto máximo para (b) se consigue no es probable que ninguna mejora adicional de la penetración se produzca.
- 45

- La presente invención surge, al menos en parte, de la comprensión de que un aumento y/o control en el coeficiente de partición del estrato córneo a la epidermis viable (c) se pueden conseguir mediante la formación deliberadamente de un fármaco amorfo *in situ* de manera que el fármaco ha incrementado la solubilidad en agua dentro de la epidermis viable. Para poner en práctica la invención los presentes inventores han encontrado que algunas combinaciones de agente fisiológicamente activo y potenciador de la penetración forman un sólido amorfo *in situ* cuando se aplican por vía tópica y que estas combinaciones se pueden utilizar para controlar la extensión y/o el perfil de liberación transdérmica de un agente fisiológicamente activo.
- 50

Según esto, en una primera forma de la presente invención proporciona una composición que comprende:

- de 0,1 a 10% en peso de uno o más agentes fisiológicamente activos seleccionados de testosterona y fentanilo;

• de 0,1 a 10% en peso de uno o más potenciadores de la penetración dérmica; en donde el potenciador de la penetración dérmica es un líquido lipófilo no volátil que tiene una presión de vapor por debajo de 10 mm de Hg a presión atmosférica y a una temperatura de 32° C, dicho potenciador de la penetración dérmica tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 400 daltones; y

5 • de 85% a 99,8% en peso de un disolvente volátil seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos

y en donde la combinación del agente fisiológicamente activo y el potenciador de la penetración dérmica después de la evaporación del vehículo volátil, forma un depósito dentro del estrato corneo que tiene al menos 10% de la fase amorfa, dicho depósito contiene el potenciador de la penetración dérmica y el agente fisiológicamente activo; y

10 en donde la formación del depósito amorfo se determina mediante DSC *in vitro* y microscopía de campo claro; en donde la DSC se lleva a cabo después de

permitir que el disolvente volátil se evapore de una muestra de 5 µl de la composición,

15 volver a aplicar muestras adicionales de 5 µl hasta que permanece un residuo cuantificado suficiente del agente fisiológicamente activo y del potenciador de la penetración dérmica, manteniendo la temperatura ambiente, a 33% de humedad relativa durante 24 horas; y

en donde la microscopía de campo claro se lleva a cabo después de la evaporación del disolvente volátil durante 24 horas de las muestras de 5 µl de la composición pipeteadas sobre un portaobjetos de vidrio a 32° C y humedad relativa ambiente.

20 Los depósitos amorfos que se forman mediante el uso de las composiciones de la presente invención se pueden distinguir de un precipitado sólido (por ejemplo, un derivado de sal de un fármaco) o polimorfos cristalinos debido a que el depósito amorfo se forma *in situ* en la piel después de la evaporación del vehículo volátil. De esta manera, el agente fisiológicamente activo es capaz de repartirse rápidamente fuera de la capa córnea y en la epidermis viable. Por el contrario hemos encontrado que la formación de depósitos cristalinos en la piel normalmente conduce a una mayor propensión hacia la irritación de la piel y una disminución en la eficiencia de la absorción percutánea (debido a la necesidad de una mayor energía para disolver el cristal antes de su transporte por difusión). Este problema

25 aumenta en importancia para los depósitos cristalinos de punto de fusión más altos.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser más aceptables para los consumidores que otras composiciones tópicas ya que los depósitos amorfos producen una buena sensación en la piel y el tacto cuando el depósito se frota en la piel.

30 Además de proporcionar una mejor eficacia en la absorción percutánea, la composición de la invención puede proporcionar también menor irritación que algunos otros sistemas de suministro tales como pulverizaciones de alcohol bencílico, debido a que el volumen relativamente bajo y el tipo de excipientes volátiles y no volátiles utilizados para administrar el agente activo da como resultado niveles más bajos de irritación de la piel. Además, la composición de la presente invención puede evitar problemas con la cristalización y/o sobresaturación que se encuentran con las composiciones amorfas existentes, tales como parches transdérmicos de tipo amorfo. Esto puede superarse debido a que en la presente invención se forma el depósito amorfo *in situ*.

35 puede superarse debido a que en la presente invención se forma el depósito amorfo *in situ*.

Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, la invención proporciona además una composición de aerosol para la administración transdérmica de un agente fisiológicamente activo que comprende:

40 • de 0,1% a 10% en peso de uno o más agentes fisiológicamente activos seleccionados de testosterona y fentanilo;

• de 0,1% a 10% en peso de uno o más potenciadores de la penetración dérmica, en donde el potenciador de la penetración dérmica es un líquido lipófilo no volátil que tiene una presión de vapor por debajo de 10 mm de Hg a presión atmosférica y a una temperatura de 32° C, dicho potenciador de la penetración dérmica tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 400 daltones; y

45 • de 85% a 99,8% en peso de un disolvente volátil seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos;

y en donde la combinación del agente fisiológicamente activo y el potenciador de la penetración dérmica es tal que, con la evaporación del disolvente volátil, la composición forma un depósito dentro del estrato córneo que tiene al menos un 10% de fase amorfa, dicho depósito contiene el potenciador de la penetración dérmica y el agente

50 fisiológicamente activo; y

en donde la formación del depósito de fase amorfa se determina por DSC *in vitro* y microscopía de campo claro;

en donde la DSC se realiza después de

permitir que el disolvente volátil se evapore de una muestra de 5 µl de la composición,

aplicar de nuevo muestras de 5 µl adicionales hasta que permanezca una cantidad suficiente de residuo del agente fisiológicamente activo y el potenciador de la penetración dérmica,

manteniéndose a temperatura ambiente y 33% de humedad relativa durante 24 horas; y

5 en donde la microscopía de campo claro se realiza después de la evaporación del disolvente volátil durante 24 horas de una muestra de 5 µl de la composición pipeteada en un portaobjetos de vidrio a 32° C y humedad relativa ambiente.

En una forma de realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica en donde el vehículo comprende un propelente de hidrofluorocarbono, en donde la aplicación tópica de la composición como un aerosol proporciona un depósito amorfo con la evaporación del vehículo volátil, en donde el propelente de hidrofluorocarbono es HFC-134a.

Puede usarse un dispositivo aplicador de aerosol para la administración transdérmica del agente fisiológicamente activo, el aplicador de aerosol comprende una cámara que contiene una composición de pulverización, una válvula para liberar la composición de aerosol y los medios para proporcionar una dosis medida de aerosol desde la boquilla. El aplicador de aerosol puede comprender además medios de separación para posicionar la boquilla del aplicador a una distancia predeterminada de la piel del sujeto al que el aerosol se va a administrar.

Además, el uso de las composiciones de la presente invención puede evitar una desventaja asociada con la obstrucción de la boquilla de pulverización que se experimenta con pulverizaciones o aerosoles de formación de película existentes.

20 Como se utiliza en este documento, el término "amorfo" significa sustancialmente no cristalino. Se apreciará que, a menos que se especifique lo contrario, el término amorfo incluye dentro de su alcance una fase en la que se ve algo de cristalinidad. Al menos el 10% del depósito está en la fase amorfa. Los métodos que pueden usarse para evaluar la formación de composiciones amorfas en composiciones potenciales son la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la microscopía de campo claro. Hemos encontrado que estas técnicas, como se describen en este documento en los ejemplos, permiten determinar fácilmente la propensión de la composición a formar residuos amorfos *in-situ*.

La combinación de agente fisiológicamente activo y potenciador de la penetración dérmica de la presente invención está limitada funcionalmente a los que juntos forman un depósito amorfo. Por esta razón, tanto el agente activo como el potenciador de la penetración dérmica no son volátiles en relación con el disolvente volátil de manera que tras la aplicación de la composición a la piel del hospedante, sólo el disolvente volátil se evapora a temperaturas fisiológicas.

El agente fisiológicamente activo se selecciona de la testosterona y el fentanilo.

Por la misma razón, el potenciador de la penetración dérmica se selecciona de las clases de potenciadores que son lipófilos líquidos no volátiles cuya presión de vapor está por debajo de 10 mm de Hg a presión atmosférica y a temperatura normal de 32 grados Celsius de la piel. Preferiblemente, el potenciador de la penetración dérmica tiene un peso molecular dentro del intervalo de 200 a 400 daltones.

Los potenciadores preferidos para uso según la invención pueden ser identificados por su equilibrio de propiedades orgánicas e inorgánicas. Los valores orgánicos e inorgánicos para cada potenciador de la penetración para uso según la invención pueden ser determinados por el método descrito por Fujita en "Production of organic compounds by a Conceptual Diagram" Chem. Pharm. Bull (Tokio) 2: 163 (1954). Por lo cual el área 1 y el área 2 poseen diferentes propiedades físico-químicas, con el área 1 siendo de potenciadores basado en disolventes. Los potenciadores de penetración preferidos son tomados del área 2 del diagrama conceptual propuesto por Hori et al J. Pharm. Pharmacol (1990) 42: 71-72. El área preferida abarca un valor inorgánico de aproximadamente 0 a aproximadamente 200 y un valor orgánico de aproximadamente 200 a aproximadamente 400.

45 Los potenciadores de la penetración dérmica preferidos incluyen: ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, glicoles y ésteres de glicol, 1,3-dioxolanos y 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas que contienen al menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas y derivados de la oxazolidinona, ésteres de alcanato de alquil-2-(amina-N,N disustituida), alcanatos de alcanol(amina-N,N-disustituida), y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el potenciador de la penetración dérmica se selecciona de la lista que incluye al ácido oleico, alcohol de oleo, ciclopentadecanona (CPE-218™), monooleato de sorbitano, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, 2-n-nonyl 1,3-dioxolano (SEPAT™), 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) o sus sales derivadas, 2-etilhexanoato de 2-etilhexilo, miristato de isopropilo, dimetil isosorbida, 4-deciloxazolidinon-2-ona (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-metil-4-deciloxazolidinon-2-ona, y mezclas de los mismos.

El disolvente volátil es etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos.

55 La relación molar de agente fisiológicamente activo a potenciador de la penetración dérmica puede estar comprendida entre 1:100 y 100:1. Más preferiblemente, la relación molar está entre 1:20 y 20:1. Más

preferiblemente, la relación molar es 1:1.

Convenientemente, la composición es una composición tópica de pulverización que contiene el agente fisiológicamente activo, el potenciador de la penetración del fármaco y el disolvente volátil y la composición se puede pulverizar sobre la piel del hospedante para formar el depósito amorfo que contiene la sustancia fisiológicamente activa.

En cada uno de los casos anteriores, el depósito amorfo se forma preferiblemente en la epidermis del hospedante, o tiene un tiempo de permanencia más corto en la epidermis o la dermis viables del hospedante. Por 'epidermis viable' se entiende el tejido con mucha agua por debajo del estrato córneo.

Descripción de las figuras

En las figuras adjuntas:

Figura 1 Gráfico que muestra el "Area 2" del intervalo preferido de valores de potenciadores inorgánicos y orgánicos para uso en las composiciones de la invención;

Figura 2 Perfiles de DSC de bupiriona pura y de las composiciones de bupiriona según la invención que contienen varios potenciadores de la penetración;

Figura 3 Gráfico de barras que muestra el punto de fusión de una serie de composiciones de bupiriona;

Figura 4 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de bupiriona difundida a través de la epidermis humana con el tiempo a partir de un control que contiene bupiriona y composiciones que contienen diferentes proporciones de bupiriona y el potenciador de la penetración 2-n-nonil 1,3 dioxolano;

Figura 5 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de bupiriona difundida a través de la epidermis humana en el tiempo a partir de un control que contiene bupiriona y composiciones que contienen bupiriona y el potenciador de la penetración salicilato de octilo;

Figura 6a Gráfico que muestra la cantidad acumulada de bupiriona difundida a través de la piel;

Figura 6b Gráfico que muestra la concentración en plasma de bupiriona después de la administración transdérmica según los perfiles de administración que se muestran en 6a;

Figura 7 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de fentanilo difundido a través de la epidermis humana en el tiempo a partir de un control que contiene fentanilo y composiciones que contienen fentanilo y el potenciador de la penetración salicilato de octilo;

Figura 8 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de fentanilo difundido a través de la epidermis humana después de la aplicación de una composición de pulverización transdérmica (95% de etanol) que contiene fentanilo (5%) y el potenciador de la penetración salicilato de octilo (5%, OS) y una composición adicional que contiene fentanilo (5%) y el potenciador de la penetración ciclopentadecanólido (5%, CPDL).

Figura 9 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de granisetrón difundido a través de la epidermis humana en el tiempo a partir de un control que contiene granisetrón y composiciones que contienen granisetrón y el potenciador de la penetración salicilato de octilo.

Figura 10 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de granisetrón difundido a través de la epidermis humana en el tiempo a partir de un control que contiene granisetrón y una composición que contiene granisetrón y el potenciador de la penetración padimato O.

Figura 11 Gráfico que muestra la cantidad acumulada de testosterona liberada con el tiempo de las composiciones de la invención que proporcionan una tasa de administración de orden cero o de primer orden utilizando dos potenciadores de la penetración dérmica diferentes (pamidato O o salicilato de octilo);

Figura 12 Gráfico que muestra las concentraciones en plasma de testosterona libre en mujeres postmenopáusicas en estado de equilibrio a partir de una composición de pulverización transdérmica que contiene salicilato de octilo (ACROSS®) como el potenciador de la penetración dérmica.

Figura 13 Gráfico que muestra las concentraciones plasmáticas de bupiriona en voluntarios humanos sanos en estado de equilibrio y de una dosis única usando una composición de pulverización transdérmica que contiene salicilato de octilo (ACROSS®) como potenciador de la penetración dérmica; en comparación con una sola dosis de bupiriona oral (Buspar) a una dosis oral de 15 mg en los mismos sujetos (diseño de estudio cruzado).

Descripción detallada de la invención

5 Un beneficio de la presente invención es que la composición es estable, lo que significa que no es propensa a la sobresaturación o cristalización durante su vida útil farmacéutica. Esto puede ser contrastado con los parches transdérmicos en los que la cristalización del agente activo ha presentado un problema en el pasado. Así, la composición de la presente invención se pueden mantener en un recipiente primario durante la vida de almacenamiento sin encontrar los problemas de vida útil de los parches transdérmicos de la técnica anterior.

La composición de la presente invención puede contener de 0,1% a 10% del agente fisiológicamente activo, de 0,1% a 10% del potenciador de la penetración dérmica, y de 85% a 99,8% del disolvente volátil en peso.

10 Preferiblemente, el potenciador de la penetración dérmica no es irritante a la piel del receptor. Por lo tanto, los terpenos, alcohol bencílico y otros potenciadores a base de disolventes pueden no ser adecuados para uso en las composiciones de la presente invención debido a que irritan la piel penetrando en las regiones viables de la piel en cantidades apreciables.

Opcionalmente, el vehículo puede tener excipientes farmacéuticos adicionales, por ejemplo agentes gelificantes, tales como derivados de carbopol y de celulosa.

15 El perfil de velocidad de liberación del agente fisiológicamente activo desde el depósito amorfo a la circulación sistémica puede modificarse deliberadamente para ajustar el perfil de liberación del agente fisiológicamente activo dentro de la circulación sistémica a fin de lograr un efecto terapéutico deseado.

20 Se consigue un perfil de velocidad de liberación de orden cero mediante la formación de un depósito amorfo que tiene una mayor proporción de potenciador de la penetración dérmica con respecto al agente fisiológicamente activo y/o seleccionando alternativamente un potenciador de la penetración dérmica o combinación de potenciadores de la penetración dérmica para que el agente fisiológicamente activo tenga una mayor solubilidad saturada. De esta manera, se modifica la tendencia a salir del agente fisiológicamente activo desde el depósito amorfo y se limita la descarga inicial de agente fisiológicamente activo a través de la piel. La cantidad absoluta de agente fisiológicamente activo también se puede aumentar en el depósito de la piel a fin de reducir la extensión de la meseta en el perfil de velocidad de liberación hacia la segunda mitad del intervalo de dosificación. La cantidad relativa de depósito cristalino a amorfo también puede ser modificada para conseguir el perfil de velocidad de liberación deseado.

25 El perfil de velocidad de liberación del agente fisiológicamente activo desde el depósito amorfo a la circulación sistémica se aproxima preferentemente al de orden cero en la naturaleza con el fin de reducir la relación de concentración máxima (C_{max}) a la concentración media ($C_{promedio}$) del agente fisiológicamente activo a lo largo del intervalo de dosificación. De esta manera es posible reducir los posibles efectos secundarios asociados con relaciones C_{max} a $C_{promedio}$ elevadas. Por ejemplo relaciones C_{max} a $C_{promedio}$ de menos de 2 y más preferiblemente de menos de 1,5.

30 Por el contrario se puede lograr un perfil de velocidad de liberación de primer orden mediante la selección de un potenciador de la penetración dérmica o combinación de potenciadores de la penetración dérmica en donde el agente fisiológicamente activo tiene una solubilidad saturada más baja aumentando así la tendencia a salir del agente fisiológicamente activo desde el depósito amorfo, y aumentando la descarga inicial de agente fisiológicamente activo a través de la piel. La cantidad absoluta de agente fisiológicamente activo por unidad de área también se puede reducir en el depósito de la piel a fin de aumentar la extensión de la meseta en el perfil de velocidad de liberación hacia la segunda mitad del intervalo de dosificación. La cantidad relativa de depósito cristalino a depósito amorfo también puede ser modificada para conseguir el perfil de velocidad de liberación deseado.

35 Preferiblemente, el perfil de velocidad de liberación del agente fisiológicamente activo desde el depósito amorfo a la circulación sistémica es sustancialmente de primer orden en la naturaleza con el fin de aumentar la relación de C_{max} a $C_{promedio}$ y disminuir el tiempo para la concentración sistémica máxima (t_{max}) para el agente fisiológicamente activo durante el intervalo de dosificación. De esta manera es posible reducir el tiempo de aparición de la respuesta terapéutica o aumentar la respuesta terapéutica después de un intervalo de dosis única. Por ejemplo relaciones de C_{max} a $C_{promedio}$ mayores de 1,5 y más preferiblemente mayores de 2 y t_{max} de menos de 4 a 6 horas y más preferiblemente de menos de 2 a 3 horas.

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

Ejemplos

45 El método de difusión in vitro de diversos agentes fisiológicamente activos a través de la piel humana se utilizó según la invención para evaluar el efecto de la adición de los diversos potenciadores de la penetración dérmica en la

administración transdérmica de fármacos.

Los métodos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microscopía de campo claro se utilizaron según la invención para evaluar si una composición era amorfa o no después de la evaporación del líquido volátil y en caso necesario el grado de material amorfo presente.

5 Estudios de difusión

Se realizaron experimentos de difusión in vitro usando células de difusión de acero inoxidable de flujo a través, utilizando epidermis humana mantenida a 32° C. La solución receptora consistía en etanol al 10% en 0,002% de azida de sodio. Se añadió la composición no oclusiva a cada una de cuatro células a una dosis finita de 5 µl por célula. Se recogieron muestras en los puntos de tiempo apropiados y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC).

10

Tabla 1. Condiciones de HPLC para el análisis de solución de receptor

Parámetros	Método		
	Buspirona	Granisetron	Fentanilo
Columna	Symmetry C18 (3,9*150 mm) 5 µm	Symmetry C18 (3,9*150 mm) 5 µm	Symmetry C18 (3,9*150 mm) 5 µm
Fase móvil	Línea A: 20% AcN en KH ₂ PO ₄ 0,01M @ pH 2,85 nM Línea B: 90% AcN @ pH 2,8	25% AcN en agua con 0,14% trietilamina y 0,06% ácido acético glacial	Línea A: TEA 5 nM (miliQ), pH 10,9 Línea B: 100% AcN
Bomba	Isocrática 70% A 30% B	Isocrática	Gradiente: Tiempo %A %B80 20 8,5 63 37 9 80 20 11 8 20
Velocidad de flujo	1,0 ml/min	1,0 ml/min	1,0 ml/min
Absorbancia	239 nm	300 nm	210 nm
Volumen de inyección	50 µl	50 µl	50 µl
Temperatura de columna	40° C		

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

15

DSC se usa para determinar cambios en las propiedades físico-químicas de los compuestos en combinación con un potenciador de la penetración dérmica después de la evaporación de líquidos volátiles. Esto permite la determinación de la relación óptima de fármaco a potenciador, lo que resulta en una forma amorfa alterada para mejorar la absorción percutánea (es decir, mejorar la administración transdérmica del fármaco).

20

La naturaleza amorfa de una mezcla de compuestos es evidente en un punto de fusión más bajo de la mezcla de compuestos en relación con el punto de fusión de cualquiera de los componentes individuales de la mezcla. Además, una disminución de la altura del pico y el calor de entalpía junto con una ampliación de la temperatura de transición de fusión también son características inherentes de los compuestos amorfos.

25

En primer lugar, se prepararon mezclas de relación molar del agente fisiológicamente activo y del promotor de la penetración dérmica en 95% de etanol según las composiciones que se muestran. Un microcrisol de DSC de aluminio de 10 µl se colocó en un crisol de aluminio de DSC de 50 µl, y se pipetearon alícuotas de 5 µl de cada formulación en el crisol de DSC de 10 µl. Se dejó evaporar el líquido volátil (95% de etanol) y se volvieron a aplicar más alícuotas hasta que se mantuvo un residuo cuantificado suficiente de agente fisiológicamente activo y potenciador de la penetración dérmica. Se mantuvieron los crisoles a temperatura ambiente y 33% de humedad relativa durante 24 horas (lo que simulaba un intervalo típico de dosificación diaria en uso), tras lo cual los crisoles se cubrieron y se sellaron herméticamente. Entonces se llevó a cabo DSC bajo una corriente de nitrógeno, a 10° C

por minuto, dentro del intervalo de temperaturas que era dependiente del fármaco.

Microscopía de campo claro

Se utilizó la microscopía de campo claro para determinar el potencial de cristalización amorfa de sólido de diversos agentes fisiológicamente activos en combinación con un potenciador de la penetración dérmica después de la evaporación del líquido volátil (95% de etanol). Esto permite una determinación de la relación óptima de fármaco a potenciador junto con DSC.

Alícuotas de 5 µl de cada formulación se pipetearon en un portaobjetos limpio, de vidrio a 32° C/humedad relativa ambiente. Después de la evaporación del vehículo líquido volátil (etanol al 95% v/v), el portaobjetos se observó bajo un microscopio Leica Wild, vinculado a una cámara de diagnóstico SPOT, a las 1 y 24 horas. La naturaleza de la mezcla remanente después de 24 horas se evaluó y la proporción en volumen de material amorfo se estimó visualmente.

Ejemplo 1

La Figura 1 muestra los valores orgánicos e inorgánicos para potenciadores de la penetración típicos que se pueden usar según la invención (determinados por el método descrito por Fujita en "Production of organic compounds by a Conceptual Diagram" Chem Pharm Bull, Tokio **1954** 2: 163). El área 1 son los potenciadores de la penetración dérmica basados en disolventes que son propensos a irritar la piel o evaporarse cuando se utilizan sistemas de administración de fármacos percutánea o transdérmicamente no oclusivos. Los potenciadores de la penetración preferidos se toman del área 2 del diagrama conceptual (como se propuso originalmente por Hori et al, J. Pharm Pharmacol, **1990** 42: 71-72). El área preferida abarca un valor inorgánico de aproximadamente 0 a aproximadamente 200 y un valor orgánico de aproximadamente 200 a aproximadamente 400.

Ejemplo 2 (referencia)

Este ejemplo examina las composiciones formadas por la combinación de buspirona con una gama de potenciadores de la penetración que tienen una serie de características orgánicas e inorgánicas.

Las propiedades fisicoquímicas de la buspirona se muestran en la siguiente tabla:

	Peso molecular (Da)	LogP	Punto de fusión (°C)
Buspirona	385,51	2,63	103,5

Los potenciadores de la penetración examinados en este ejemplo fueron 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano (SEPA), 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) y ciclopentadecanona (CPL).

Con referencia a la Figura 1 en ella se muestra un gráfico del índice inorgánico frente al índice orgánico para posibles potenciadores de la penetración. Los valores orgánicos e inorgánicos se determinan según el procedimiento de Fujita A Chem. Pharm. Bull (Tokio) 2: 173 (1954). Los compuestos 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano, 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) y ciclopentadecanona demuestran una gama de índice orgánico e inorgánico en el área 2 generalmente definiendo el índice orgánico entre 0 y 200 y el índice orgánico entre 200 y 400.

Todas las formulaciones se prepararon pesando con precisión la cantidad apropiada de fisiológicamente activo y potenciador de la penetración en un matraz volumétrico y se completó hasta el volumen con etanol (95% v/v).

Formulaciones de control:

Buspirona base; y

Formulaciones de prueba

Todas las formulaciones que contenían potenciadores (de prueba) se prepararon como relaciones molares 1: 1 y 4: 1 de fármaco: potenciador a menos que se indique lo contrario.

- Buspirona: miristato de isopropilo (IPM)
- Buspirona: 2-(N,N-dimetilamino)propionato de dodecilo (DDAIP)
- Buspirona: 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano (SEPA)

- Buspirona: laurocapram (Azone™, AZ)
- Buspirona: ácido mirístico (MA)
- Buspirona: 2-acetato de etilo (EA)

5 2-Acetato de etilo (EA) que tiene un peso molecular de 88,1 Da y un punto de ebullición de 77,1° C se incluye como un ejemplo de un potenciador de la penetración dérmica a base de disolvente que no se prefiere para uso en esta invención debido a que es propenso a irritar la piel o a evaporarse fuera de ella cuando se utiliza en sistemas de administración de fármacos percutánea o transdérmicamente no oclusivos.

10 Los perfiles de DSC se determinaron para las formulaciones de control y de prueba de buspirona pura y buspirona con varios potenciadores específicos con una relación molar de 1:1. La evaporación del disolvente, para cada formulación, se tradujo en una reducción del punto de fusión. La Figura 2 demuestra características inherentes de los compuestos amorfos, por ejemplo, la disminución del punto de fusión, ΔH y altura del pico, y la ampliación de la temperatura de transición de fusión. El análisis por DSC de buspirona con cada potenciador, en relación molar de 1: 1 y 4: 1, mostró una reducción en el punto de fusión, con la proporción buspirona: azona 1:1 permaneciendo como un aceite sin presentar así ningún punto de fusión (Figura 3).

15 La Figura 3 también muestra la incapacidad del potenciador a base de disolvente (2-acetato de etilo) para reducir de forma fiable el punto de fusión de buspirona. Esta desventaja combinada con su propensión a irritar la piel es la razón por la que los potenciadores a base de disolventes no son preferidos para el sistema de suministro transdérmico no oclusivo de esta invención.

20 La microscopía de cada mezcla binaria confirmó el estado en parte amorfo de la buspirona. En la mayoría de los casos se observó una película aceitosa distribuida desigualmente, con pocos cristales pequeños ocasionales presentes o algunas composiciones con algunos cristales en forma de aguja que sobresalían.

Se realizaron experimentos de difusión (Tabla 2) en diversas formulaciones de etanol al 95% que contenían buspirona y 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano;

25 La difusión de buspirona través de la piel humana (epidermis) confirma un aumento en la permeabilidad de la buspirona en la relación molar 1: 1 con 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano de 2,6. Sin embargo, la relación de 4: 1 no mostró una mejora significativa (Tabla 2, Figura 4).

Tabla 2. Resumen del promedio de la cantidad acumulada que penetra a través de la epidermis humana a las 24 horas (Q_{24h}) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) para diversas formulaciones.

Formulación (todas las formulaciones en etanol al 95% v/v)	n	Promedio de Q_{24h} de buspirona ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \pm error estándar del promedio (SEM)
3,85% de buspirona en EtOH al 95%	8	1,028 \pm 0,307
3,85% de buspirona: 2,003% 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano (relación molar 1:1)	4	2,621 \pm 0,675
3,08% de buspirona: 0,4006% 2-n-nonilo, 1,3-dioxolano (relación molar 4:1)	4	0,904 \pm 0,188

30 Ejemplo 3 (referencia)

35 La Figura 5 muestra la cantidad acumulada de buspirona difundida a través de la epidermis humana en el tiempo a partir de un control que contenía la buspirona en un líquido volátil (etanol al 95%) y una composición que contenía la buspirona y el potenciador de la penetración salicilato de octilo en el mismo líquido volátil. La adición del salicilato de octilo a la formulación de pulverización transdérmica causó un marcado incremento significativo en la cantidad de buspirona difundida a través de la piel durante 24 horas ($p < 0,05$).

Ejemplo 4 (referencia)

40 El depósito amorfo formado *in situ* por las composiciones de los Ejemplos 2 y 3 resultó en una administración mejorada de la buspirona a través de la piel. El perfil de suministro a través de la piel para estas composiciones amorfas mejoradas puede ser o bien un perfil de liberación de orden cero o un perfil de liberación de primer orden, como se desee cualquiera de estas situaciones para el tratamiento farmacológico particular. La composición sin el potenciador muestra mala potenciación de la penetración de la buspirona a través de la piel y en consecuencia bajas cantidades de fármaco penetran a través de la piel. La Figura 6a representa el perfil de difusión que se puede obtener por administración transdérmica de cero y primer orden de buspirona según la invención y la Figura 6b muestra el perfil de concentración plasmática aproximado que correspondería a cada perfil de velocidad de liberación mostrado en la Figura 6a. Los perfiles de difusión de los depósitos amorfos investigados confirmaron un aumento en la administración del principio activo a través de la piel. La velocidad de suministro puede ser modificada para adaptarse a la terapia farmacológica deseada ya sea cambiando el potenciador de la penetración dérmica

usado en la composición o por el cambio de la relación de fármaco a potenciador en la composición.

Ejemplo 5

5 Las Figuras 7 y 8 demuestran la capacidad de modificar la velocidad de administración de fentanilo cambiando el potenciador de la penetración. Por lo tanto, la tendencia saliente puede ser modificada para adaptarse a la velocidad de suministro deseada. Una velocidad de suministro de orden cero estable en el caso del fentanilo sería deseable para el tratamiento del dolor crónico.

Ejemplo 6 (referencia)

Las Figuras 9 y 10 demuestran la capacidad de modificar la velocidad de suministro del granisetron cambiando el potenciador de la penetración y/o la relación de fármaco a potenciador en la composición.

10 Ejemplo 7

Se varió la relación fármaco a potenciador para modular la velocidad de suministro de la testosterona *in vitro* utilizando vehículos de pulverización transdérmica. Se aplicaron concentraciones variables de testosterona (Tes) y los potenciadores de la penetración dérmica salicilato de octilo (Osal) o padimato O (PadO) a piel de serpiente desechada *in vitro* a partir de un volumen de vehículo finito ($5 \mu\text{l}/\text{cm}^2$) diseñado para imitar la dosificación *in vivo*. La velocidad y el grado de penetración de fármaco se modelaron a un modelo de compartimento único con una constante de velocidad de primer orden (Kubota, K., *J. Pharm. Sci.* 1991, 80, 502-504). El modelo de difusión *in vitro* permitió la caracterización exacta y rápida de los perfiles de difusión utilizando tres parámetros solamente, % del total absorbido (A , unidades/ μg), constante de velocidad (α , unidades de h^{-1}) y tiempo de retraso (I , unidades h). La variación de la relación Tes a Osal cambió A y I significativamente ($p < 0,001$) y el aumento de la carga de Tes en una formulación PadO dió lugar a una administración de orden cero *in vitro* durante 48 horas como se muestra en la Figura 11 (lo que sugiere que la solubilidad del fármaco en el potenciador juega un papel en la liberación del fármaco). Para fines prácticos de desarrollo de la formulación se puede utilizar un simple modelo de difusión compartimental para optimizar la relación de fármaco a potenciador con el fin de modular la permeabilidad del fármaco a través de la piel.

25 Ejemplo 8

Se determinaron las concentraciones en plasma de testosterona libre en mujeres postmenopáusicas en estado de equilibrio a partir de una composición de pulverización transdérmica que contenía testosterona al 5% p/v y salicilato de octilo al 8% p/v en etanol al 95%. Se obtuvo un perfil de liberación de orden cero y se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 9 (referencia)

30 La Figura 13 muestra los resultados de un estudio farmacocinético en 6 voluntarios varones sanos que investigó una dosis única de aerosol transdérmico seguido de un período de lavado; a continuación, se administró una dosis oral única de 15 mg de buspirona (comprimidos de 3×5 mg; BuSpar) seguido de un período de lavado después de lo cual los voluntarios recibieron dosis múltiples transdérmicamente una vez al día hasta que se alcanzó el estado de equilibrio. La dosis transdérmica diaria aplicada fue de pulverizaciones de $4 \times 91 \mu\text{l}$ de pulverizador transdérmico de dosis medidas de buspirona (MDTS®) que contenía buspirona al 4% p/v y salicilato de octilo al 5% p/v aplicado al antebrazo.

Para la dosis única del comprimido de buspirona oral (15 mg) la semivida promedio fue de 2 horas y el promedio de t_{max} fue de 0,9 horas. El promedio de C_{avg} fue de 0,15 ng/ml y el promedio de C_{max} fue de 1,3 ng/ml, con la relación calculada de C_{max} a C_{avg} teniendo un valor de 8,7. Por el contrario, después de la dosificación una vez al día de la pulverización de buspirona transdérmica de la invención, el promedio de C_{avg} fue de 0,32 ng/ml y el promedio de C_{max} fue de 0,49 ng/ml, con la relación calculada de C_{max} a C_{avg} teniendo un valor de 1,5 y una promedia t_{max} de 9,3 horas. Se podría esperar que la composición de buspirona de este ejemplo tuviera ventajas particulares para el uso en seres humanos o animales para el tratamiento de los trastornos de ansiedad general y trastorno de hiperactividad por déficit de atención con la cual la estabilidad de orden cero de administración transdérmica del fármaco y la evitación de una alta concentración de C_{max} proporcionadas por la invención resultarían beneficiosamente en una reducción de los efectos secundarios tales como alteraciones gastrointestinales, somnolencia, deterioro de la capacidad de conducción o capacidad de motor y/o deterioro de la función cognitiva.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la administración transdérmica que comprende:
de 0,1% a 10% en peso de uno o más agentes fisiológicamente activos seleccionados de testosterona y fentanilo;
de 0,1% a 10% en peso de uno o más potenciadores de la penetración dérmica en donde el potenciador de la penetración dérmica es un líquido lipófilo no volátil que tiene una presión de vapor inferior a 10 mm de Hg a presión atmosférica y a una temperatura de 32° C, dicho potenciador de la penetración dérmica tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 400 daltones; y
de 85% a 99,8% en peso de un disolvente volátil seleccionado de entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, y mezclas de los mismos;
- 5
- 10 y en donde la combinación de un agente fisiológicamente activo y un potenciador de la penetración dérmica es tal que, con la evaporación del disolvente volátil, la composición forma un depósito dentro del estrato córneo que tiene al menos un 10% de fase amorfa, dicho depósito contiene el potenciador de la penetración dérmica y el agente fisiológicamente activo; y
en donde la formación del depósito amorfo se determina por DSC *in vitro* y microscopía de campo claro;
- 15 en donde la DSC se realiza después
permitiendo que el disolvente volátil se evapore de una muestra de 5 µl de la composición,
aplicando de nuevo muestras de 5 µl adicionales hasta que permanezca una cantidad suficiente de residuo de agente fisiológicamente activo y potenciador de la penetración dérmica, que se mantiene a temperatura ambiente y 33% de humedad relativa durante 24 horas; y
- 20 en donde la microscopía de campo claro se realiza después de la evaporación del disolvente volátil durante 24 horas de una muestra de 5 µl de la composición pipeteada en un portaobjetos de vidrio a 32° C y humedad relativa ambiente.
2. Una composición para la administración transdérmica según la reivindicación 1, en donde el agente fisiológicamente activo es la testosterona.
- 25 3. Una composición para la administración transdérmica según la reivindicación 1, en donde el agente fisiológicamente activo es el fentanilo.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el potenciador de la penetración tiene un valor de naturaleza orgánica de 200 a 400 y un valor de naturaleza inorgánica de 0 a 200
5. Una composición según la reivindicación 1, en donde la relación molar del compuesto agente fisiológicamente activo a potenciador de la penetración dérmica es de 1:20 a 20:1.
- 30 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición está contenida en una cámara de un dispositivo aplicador de pulverización que comprende una válvula para liberar la composición de la cámara, una boquilla para dispensar la composición como una pulverización y los medios para proporcionar una dosis medida de pulverización desde la boquilla.

35

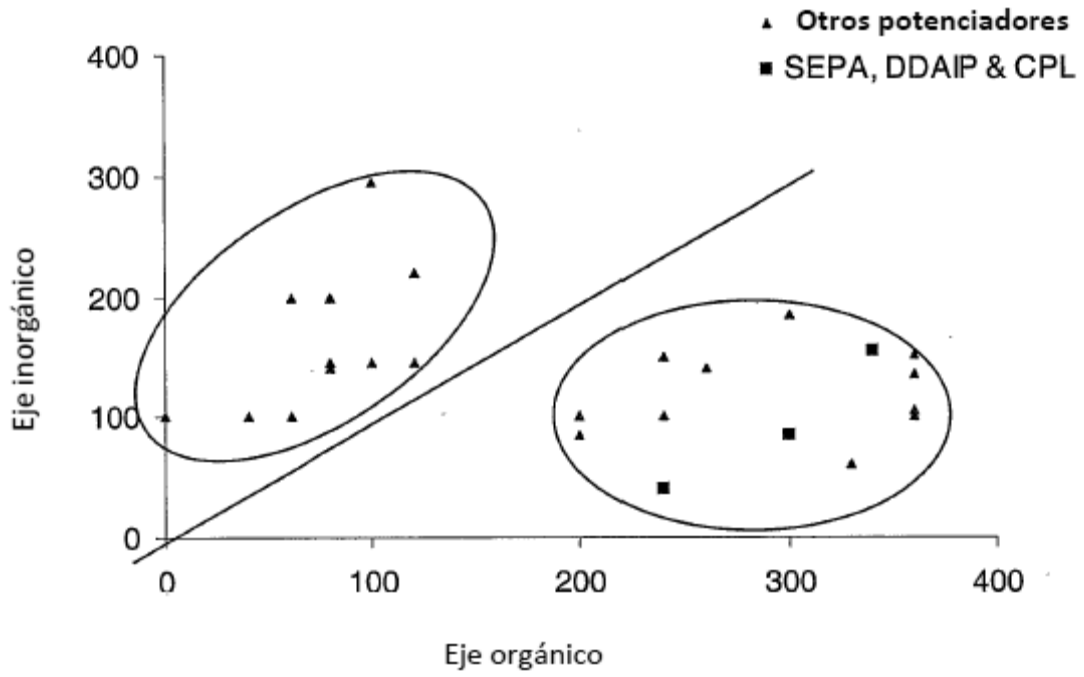


FIGURA 1

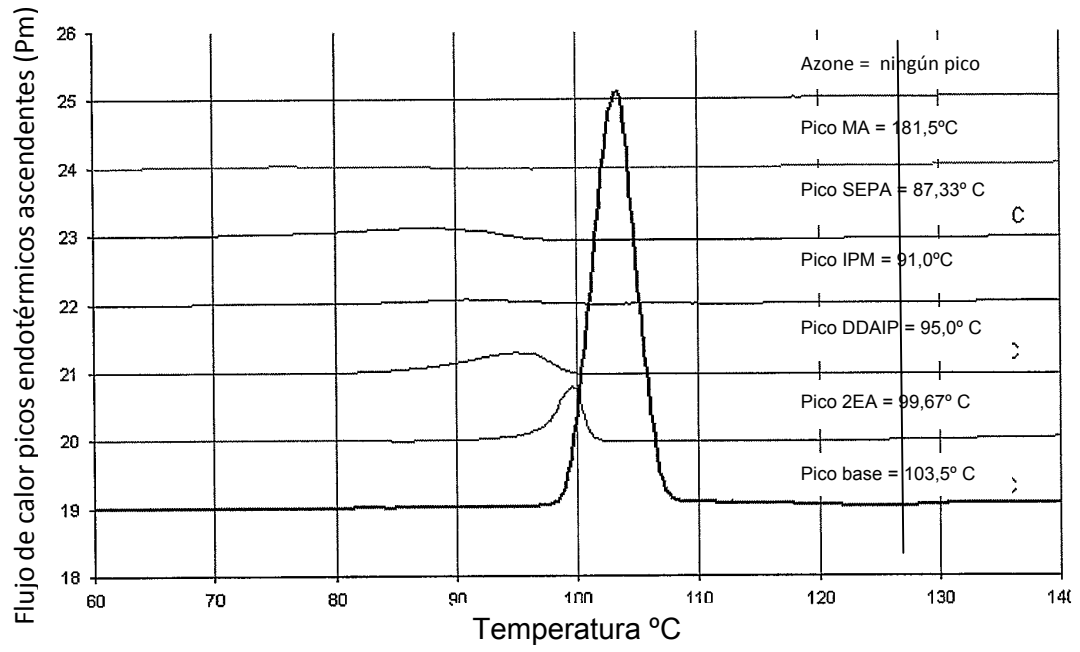


FIGURA 2

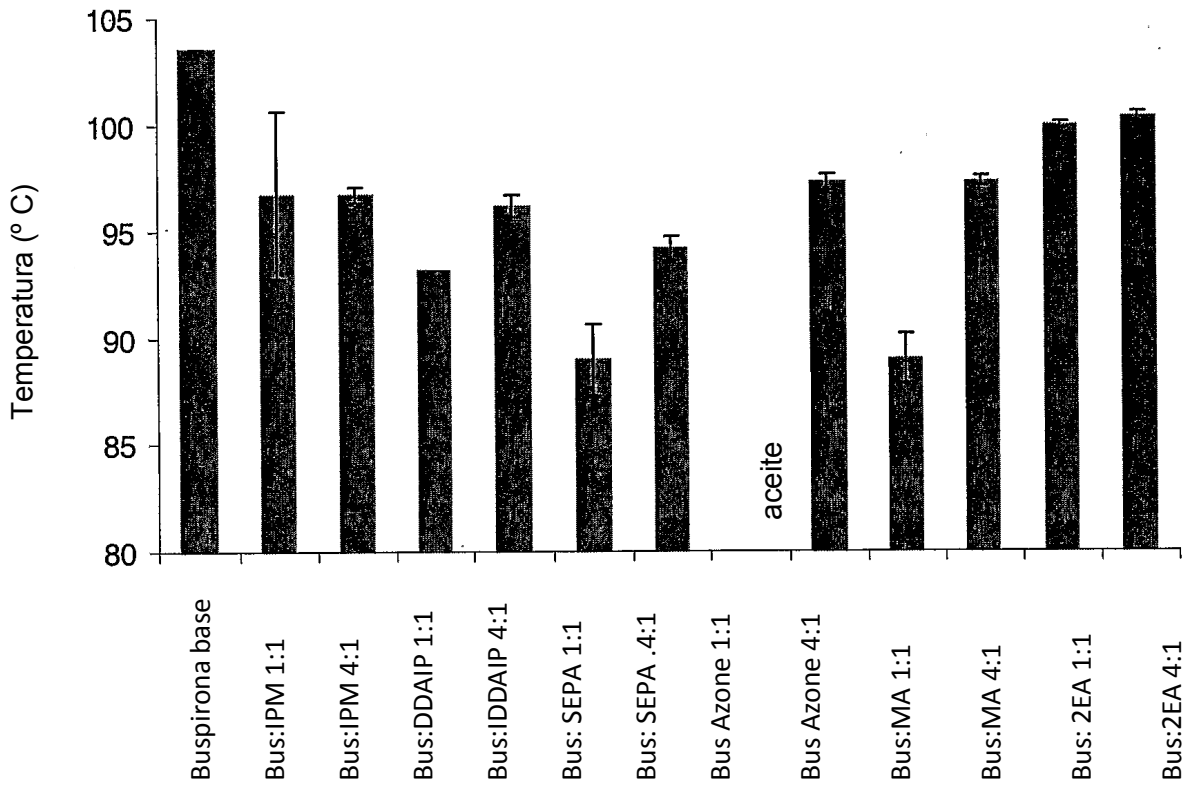


FIGURA 3

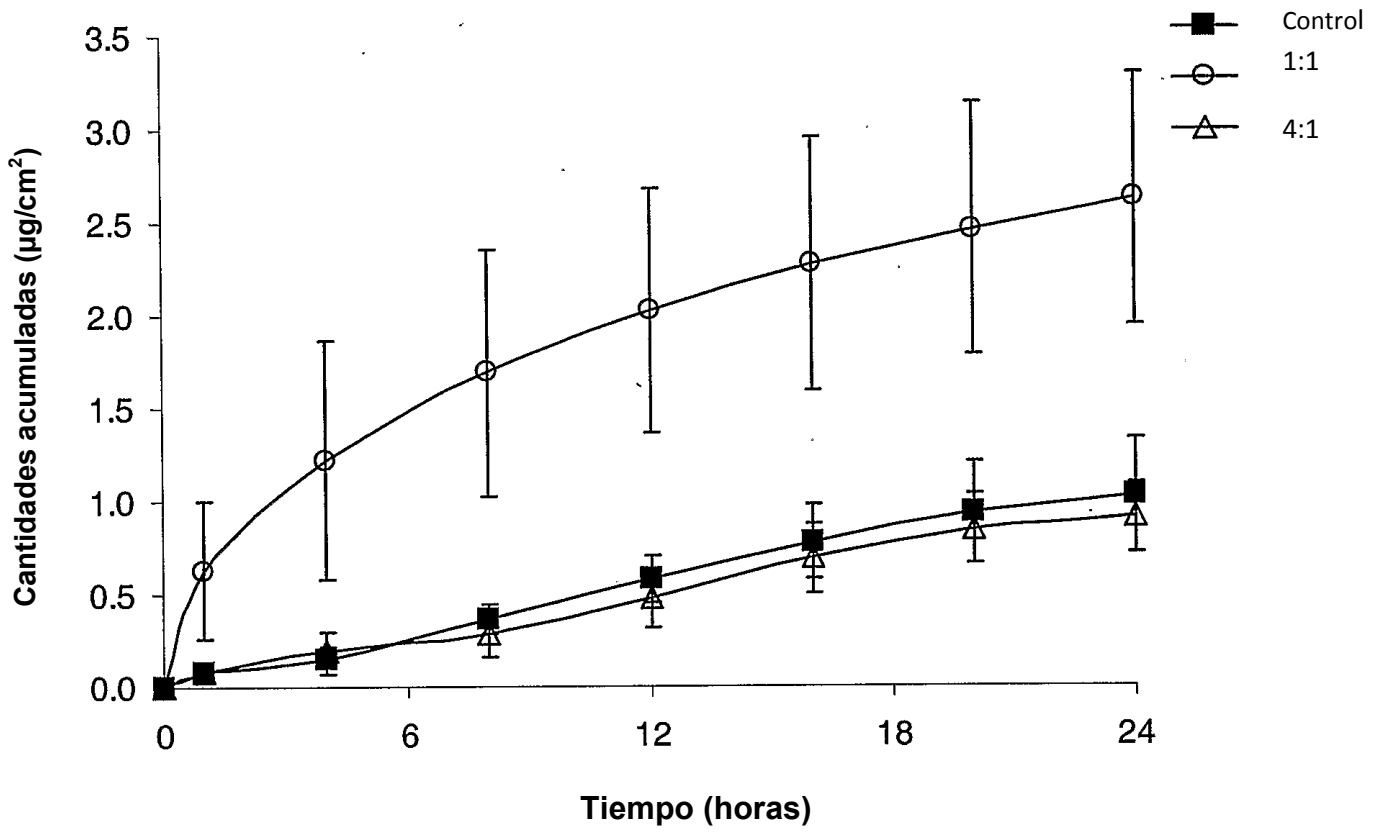


FIGURA 4

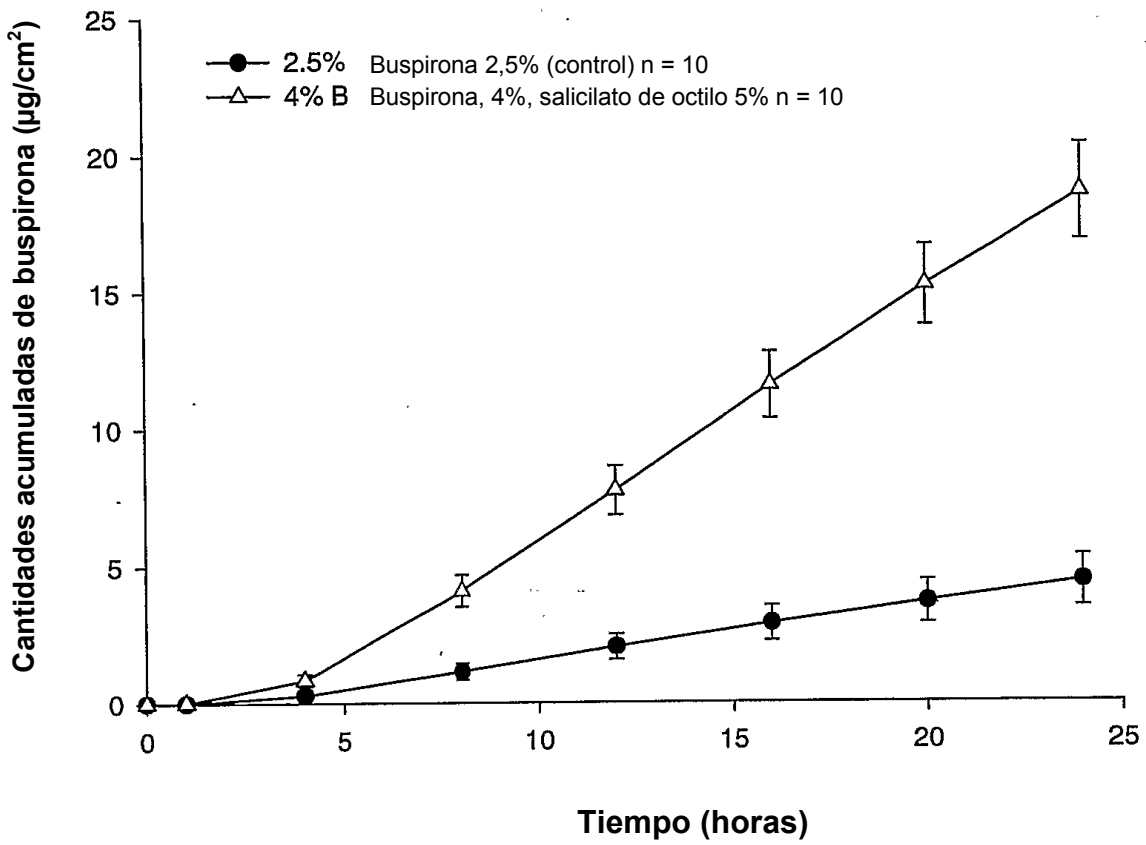


FIGURA 5

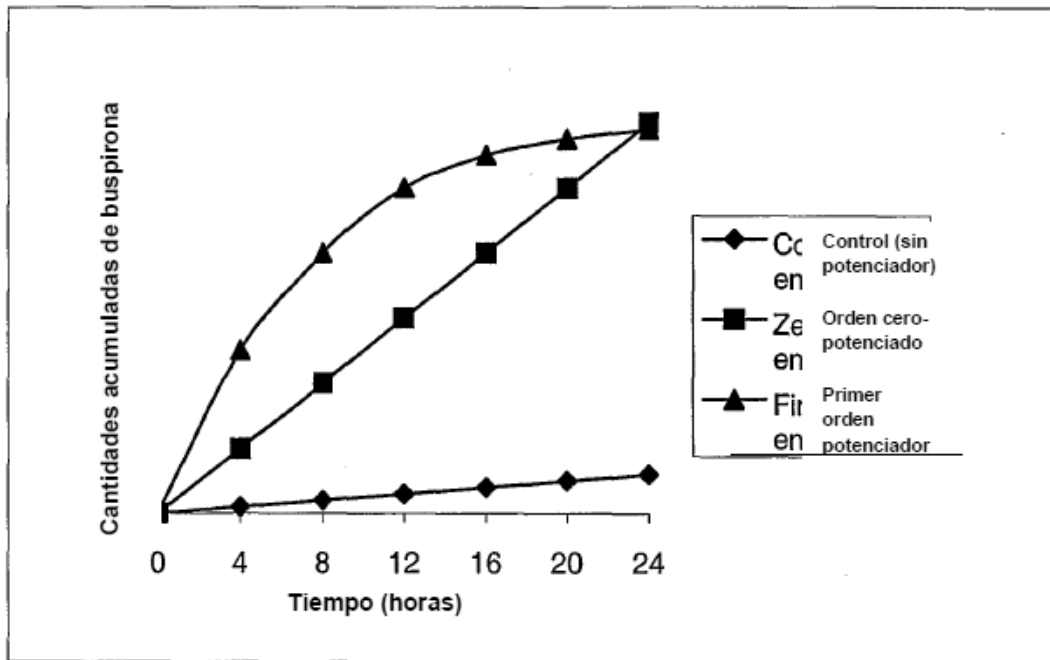


FIGURA 6a

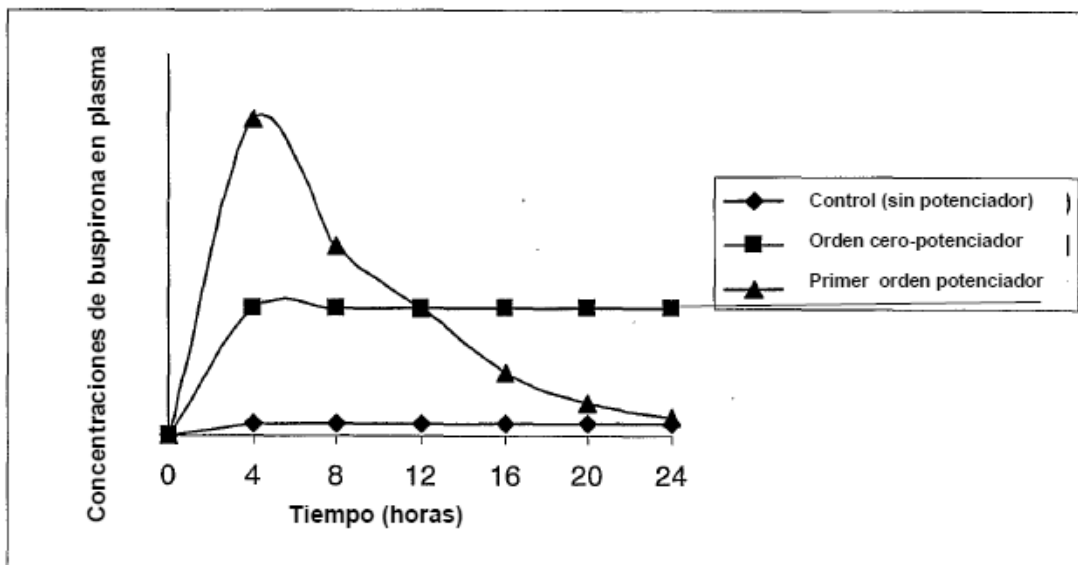


FIGURA 6b

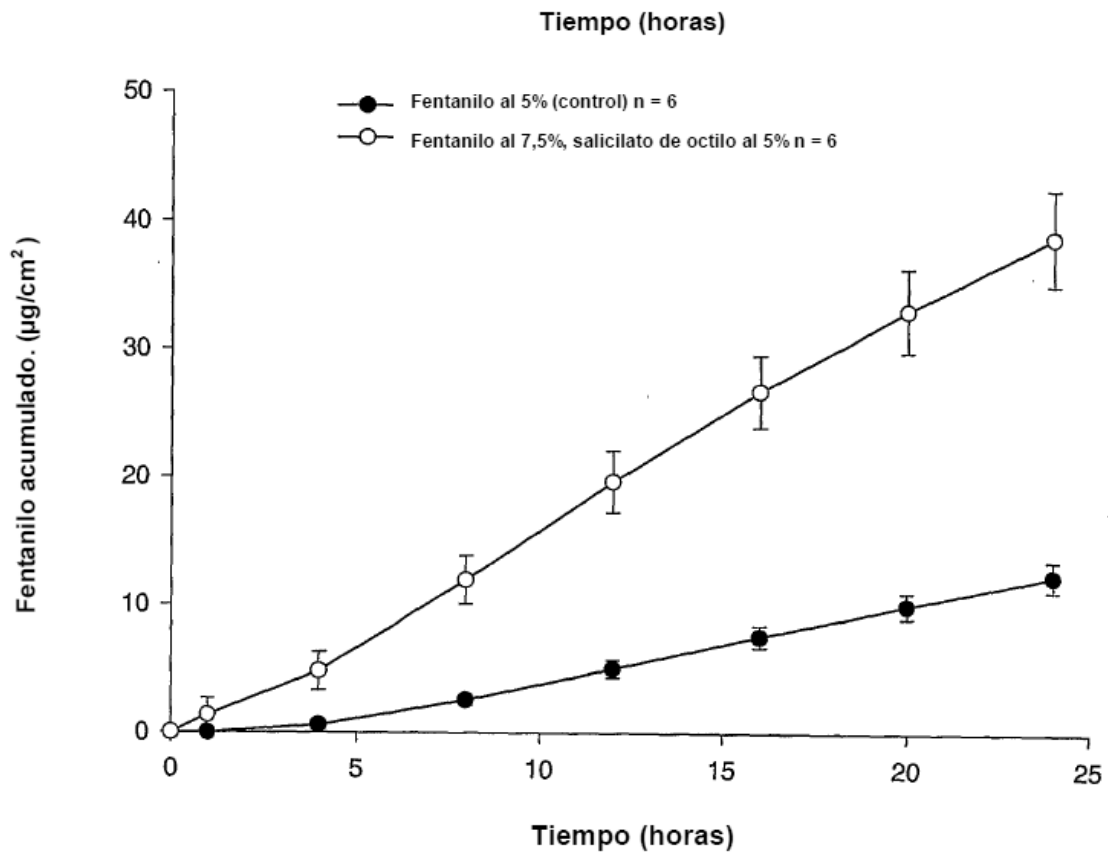


FIGURA 7

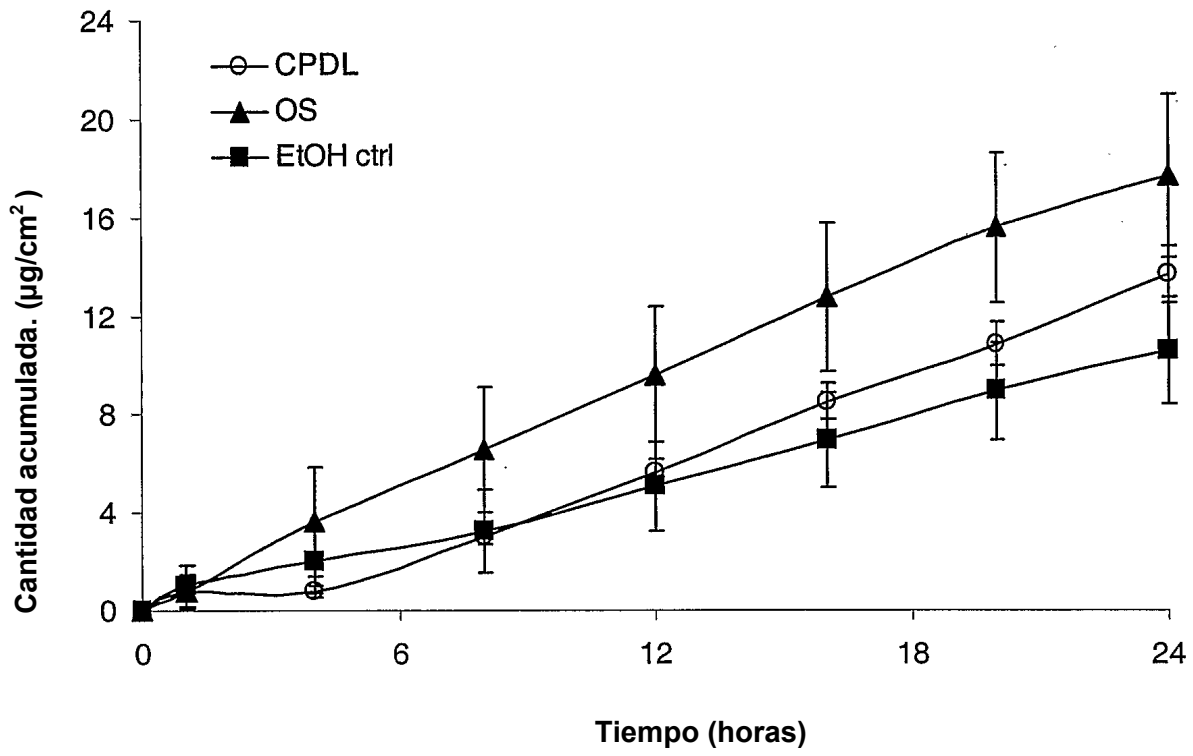


FIGURA 8

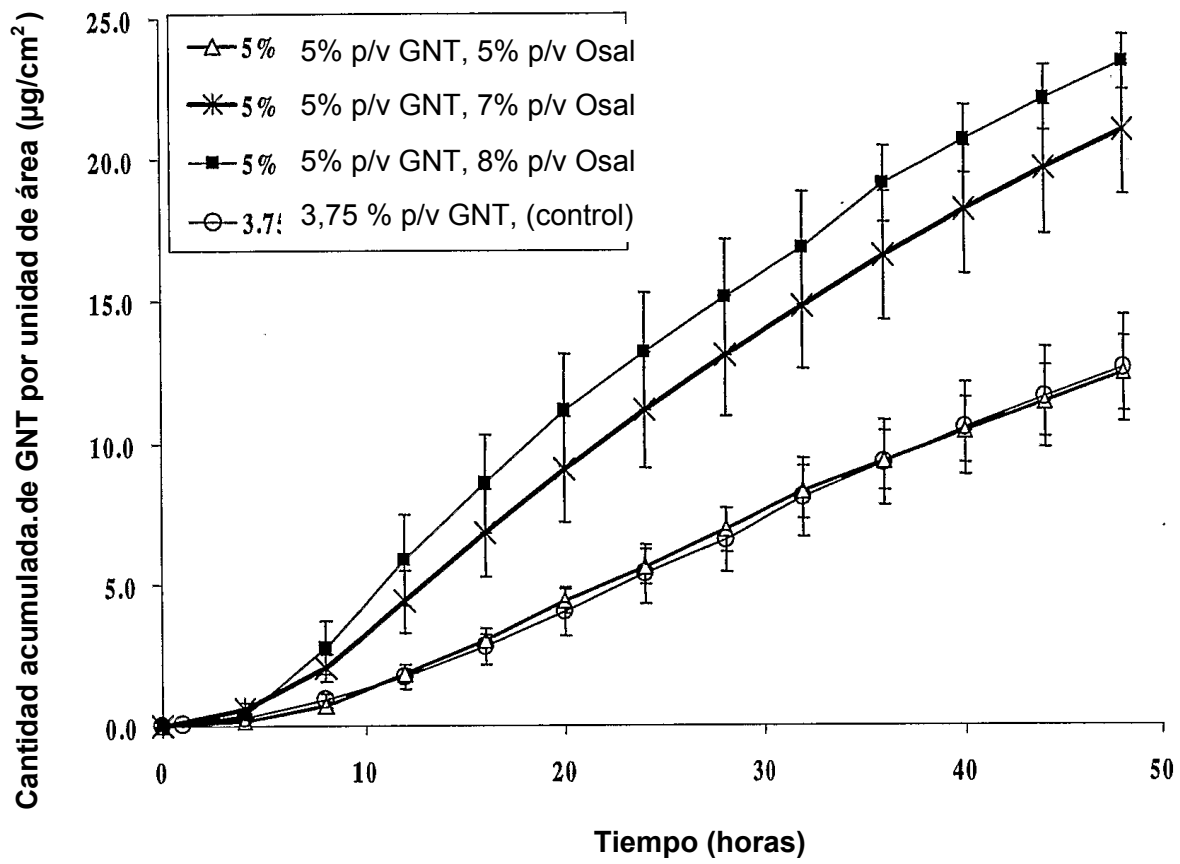


FIGURA 9

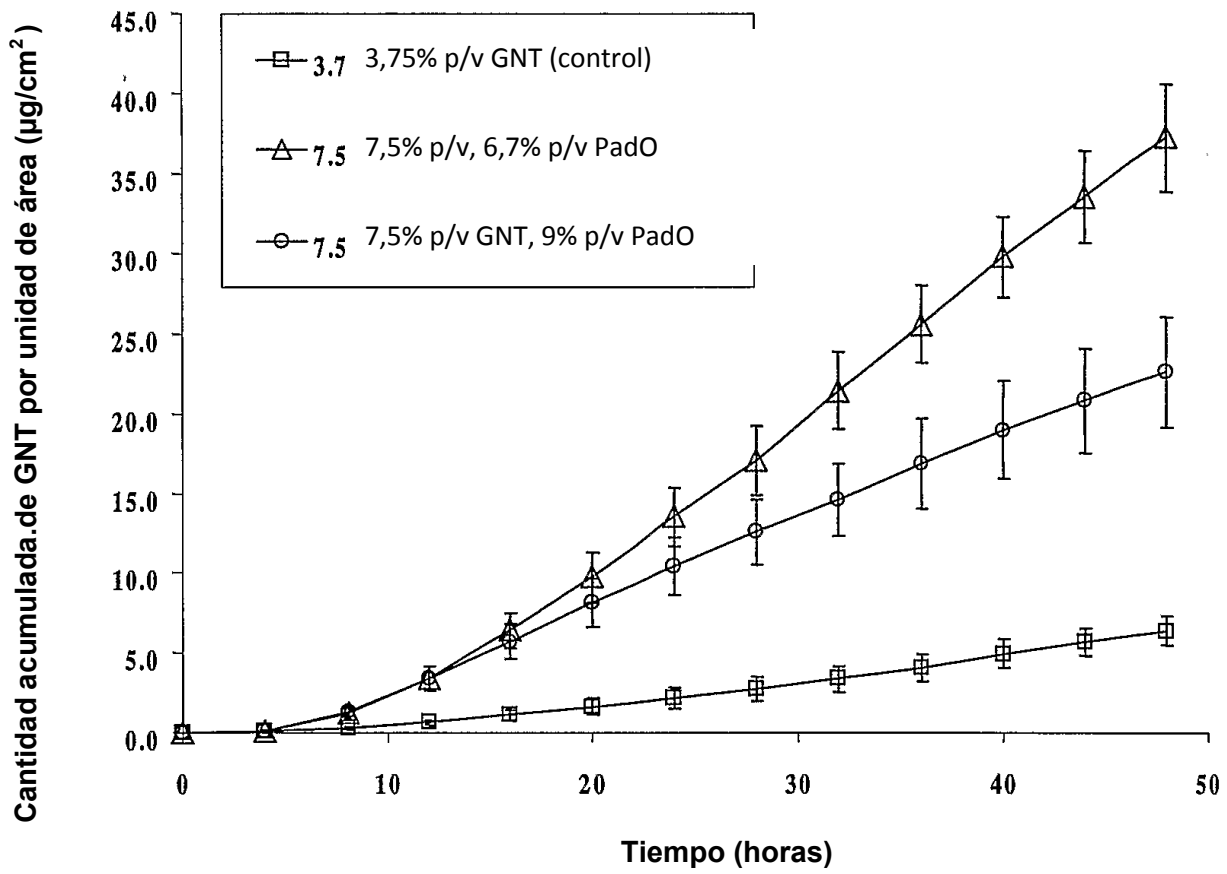


FIGURA 10

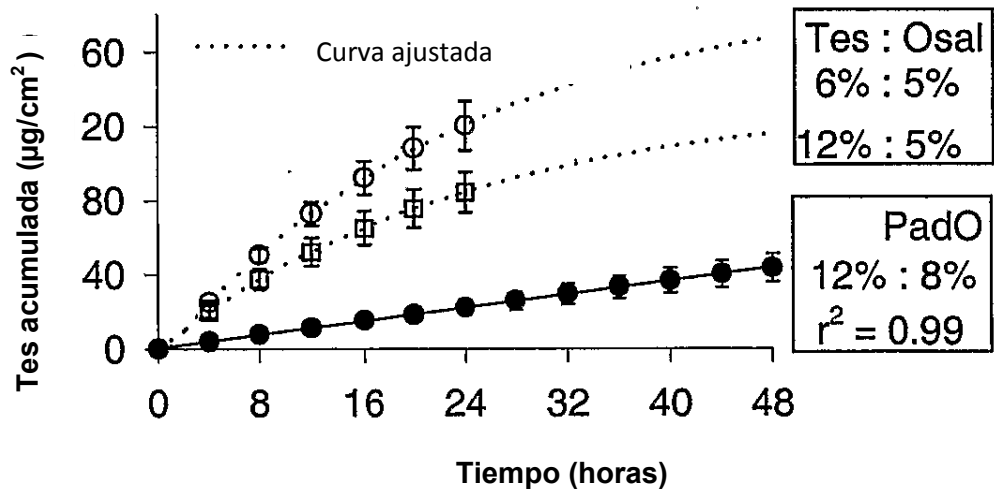


FIGURA 11

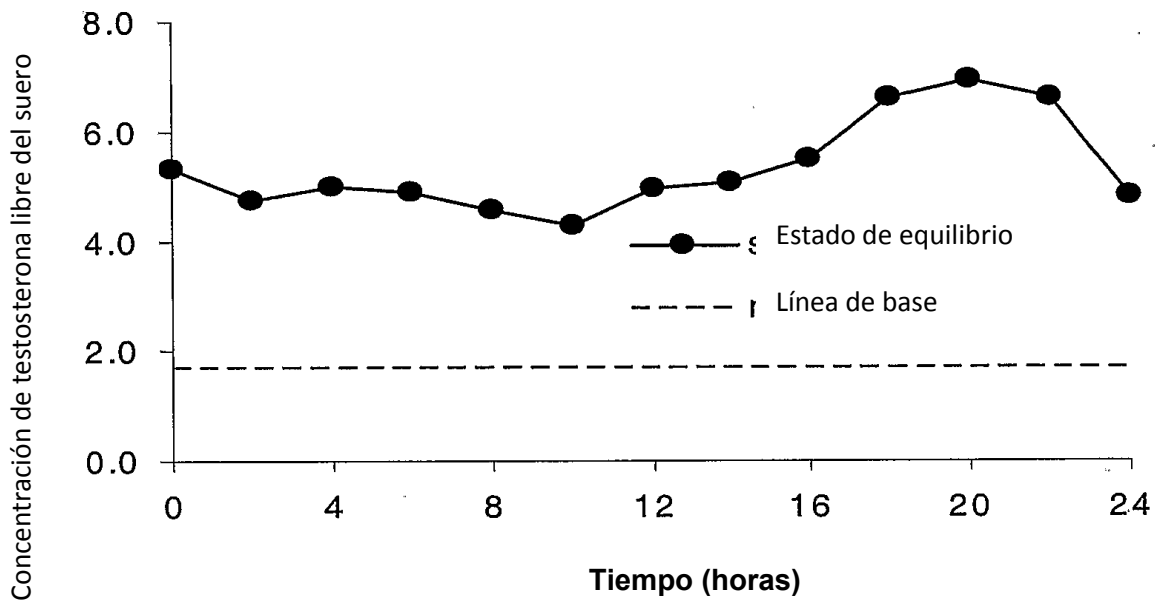


FIGURA 12

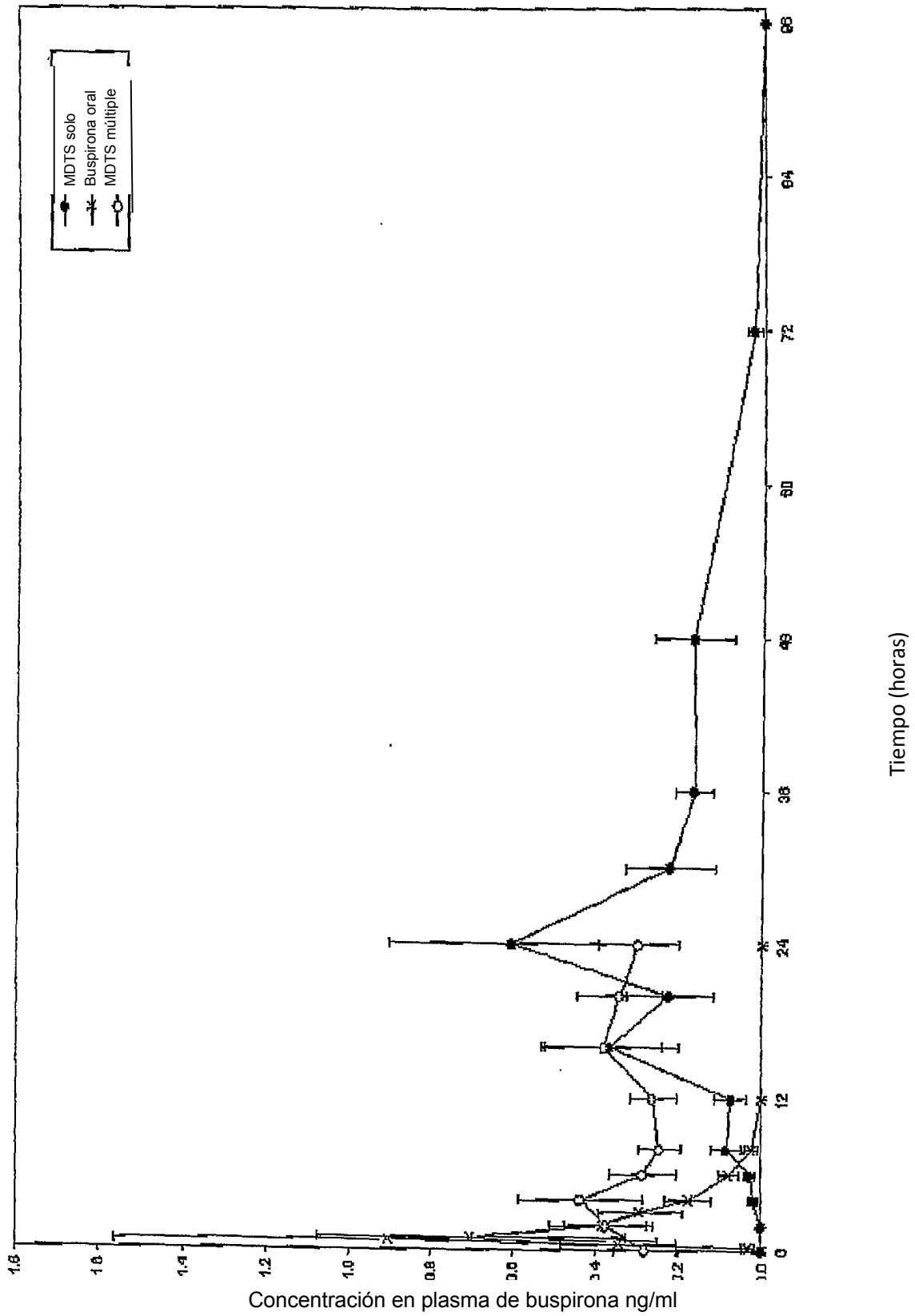


FIGURA 13