

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 809**

51 Int. Cl.:

A61F 13/02 (2006.01)

A61L 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2005 PCT/US2005/035806**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2006 WO06044206**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2005 E 05815555 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 1807033**

54 Título: **Dispositivo de administración transdérmica de fármacos que incluye un refuerzo oclusivo**

30 Prioridad:

08.10.2004 US 616861 P

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

12.01.2017

73 Titular/es:

**NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
11960 S.W. 144TH STREET
MIAMI, FL 33186, US**

72 Inventor/es:

**KANIOS, DAVID;
MANTELLE, JUAN y
NGUYEN, VIET**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 596 809 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

Dispositivo de administración transdérmica de fármacos que incluye un refuerzo oclusivo

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente a sistemas de administración transdérmica de fármacos y más particularmente a composiciones matriciales adhesivas farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere adicionalmente a sistemas de administración transdérmica de fármacos que proporcionan perfiles de liberación de fármacos aceptables durante un periodo prolongado de tiempo de hasta siete días o más.

En particular, la presente invención se dirige a un sistema de administración transdérmica de fármacos para la aplicación tópica de uno o más agentes activos contenidos en una o más capas portadoras poliméricas y/o adhesivas, próximas a una capa de refuerzo polimérica que no contiene fármaco. La capa de refuerzo se puede procesar o fabricar por separado de la(s) capa(s) portadora(s) de fármacos polimérica(s) y/o adhesiva(s) para prevenir o minimizar la pérdida de fármaco u otros componentes del sistema, y se puede combinar antes de la aplicación tópica. En la alternativa, el dispositivo de refuerzo se puede procesar junto con la(s) capa(s) portadora(s) de fármacos polimérica(s) y/o adhesiva(s). El perfil y la velocidad de administración de fármacos se pueden controlar ajustando determinadas características de la capa de refuerzo polimérica.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conoce bien el uso de sistemas de administración transdérmica de fármacos para administrar por vía tópica un agente activo. Estos sistemas incorporan el agente activo en una composición portadora, tal como una composición adhesiva sensible a la presión y/o polimérica, desde la que se administra el agente activo a través de la piel o mucosa del usuario.

Muchos factores influyen en el diseño y rendimiento de dichos dispositivos de administración de fármacos, tales como los propios fármacos individuales, las características físicas/químicas de los componentes del sistema y el rendimiento/comportamiento con respecto a otros componentes del sistema una vez combinados, condiciones externas/ambientales durante la fabricación y almacenamiento sucesivos, las propiedades del sitio tópico de aplicación, la velocidad deseada de administración de fármacos y aparición, el perfil de administración de fármacos y la duración pretendida de administración. El coste, apariencia, tamaño y facilidad de fabricación también son consideraciones importantes.

Los sistemas de administración transdérmica de fármacos que contienen ingredientes activos ("parches") se dividen esencialmente en dos sistemas técnicos principales: sistemas de depósito y sistemas matriciales. La presente invención se refiere a sistemas matriciales donde el/los ingrediente(s) activo(s) se incluyen en una matriz semisólida hecha de un único polímero o una mezcla de polímeros.

Ambos tipos de dispositivos emplean una capa de refuerzo que forma la superficie exterior protectora del sistema transdérmico acabado y que se expone al entorno durante el uso. Un revestimiento de liberación o capa protectora que forma la superficie interior cubre el adhesivo polimérico que se emplea para fijar el sistema a la piel o mucosa de un usuario. El revestimiento de liberación o capa protectora se retira antes de la aplicación, exponiendo el adhesivo, típicamente un adhesivo sensible a la presión.

En el dispositivo de tipo depósito "clásico", el agente activo se disuelve o dispersa típicamente en un portador para producir una forma portadora no definida, tal como, por ejemplo, un fluido o un gel. En el dispositivo de tipo depósito, el agente activo generalmente se mantiene separado del adhesivo. El dispositivo tiene un compartimento o "depósito" que físicamente sirve para contener el agente activo y portador, y que está formado en o por una capa de refuerzo. Entonces, se usa una capa adhesiva periférica para fijar el dispositivo al usuario.

Los dispositivos de tipo depósito tienen una serie de desventajas, incluyendo un perfil de liberación de fármacos no uniforme donde se libera inicialmente una dosis alta de fármaco tras la aplicación al usuario, a menudo descrito como una "absorción rápida". Entonces, esta absorción o liberación inicial alta de fármaco cae después de un periodo de tiempo hasta una velocidad necesaria para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz. La administración de fármacos de acuerdo con este perfil se describe generalmente como liberación de primer orden.

Mientras que los dispositivos de tipo depósito clásicos todavía están en uso en la actualidad, el término depósito se usa en el presente documento de manera intercambiable con los dispositivos de tipo matriz que todavía se basan en un medio adhesivo separado usado para fijar el dispositivo al usuario.

En un dispositivo de tipo matriz, el agente activo se disuelve o dispersa en un portador que típicamente está en una forma portadora definida. La forma portadora puede ser autoadhesiva o no adhesiva. Los dispositivos de tipo matriz no adhesivos, es decir, los que todavía se basan en un medio adhesivo separado para fijar el dispositivo al usuario, emplean una capa adhesiva permeable a fármacos (a menudo denominada "adhesivo en línea", ya que el fármaco

debe pasar a través de esta capa) aplicada sobre la capa portadora matricial de fármacos. Para controlar mejor la velocidad de liberación del fármaco, los dispositivos de tipo matriz no adhesivos a menudo emplean una o más capas permeables a fármacos adicionales, tales como, por ejemplo, membranas de control de la velocidad. Los dispositivos de tipo matriz no adhesivos a menudo contienen excipientes, tales como potenciadores de la administración de fármacos, para ayudar a controlar la velocidad de liberación. Estos dispositivos a menudo se denominan multicapa o multilaminado.

En un dispositivo de tipo matriz "monolítico" o "monocapa", el agente activo típicamente se solubiliza o mezcla homogéneamente en una composición portadora adhesiva, típicamente un bioadhesivo o adhesivo sensible a la presión, que funciona tanto como portador de fármacos como medio de fijación del sistema a la piel o mucosa. Dichos dispositivos, denominados comúnmente dispositivos adhesivos con fármaco incorporado, se describen, por ejemplo, en las patentess de EE. UU. n.º 4,994,267; 5,446,070; 5,474,783 y 5,656,286, todas las cuales se asignan a Noven Pharmaceuticals, Inc., Miami, Florida.

Mientras que los dispositivos de tipo matriz, especialmente los dispositivos adhesivos con fármaco incorporado, logran velocidades de administración de fármacos más controladas y uniformes durante periodos de tiempo más largos, la mayoría de los sistemas transdérmicos siguen siendo objeto de una liberación de fármacos inicial más alta de la que se requiere para lograr la eficacia terapéutica. Para muchos fármacos y/o situaciones terapéuticas, sería ventajoso eliminar o suprimir esta liberación inicial más alta y lograr un perfil de liberación de "situación de equilibrio" (orden cero) que administre uniformemente una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco durante la duración prolongada del uso deseado del dispositivo, preferentemente hasta 7 días o más.

La concentración sanguínea inicial alta de determinados fármacos puede provocar efectos adversos o no deseados o suscitar consideraciones sobre su toxicidad, limitando así el uso de la administración transdérmica. En otros casos, la concentración sanguínea inicial más alta puede reducir la cantidad de fármaco requerido para el tratamiento hasta el punto de arriesgarse en la dosificación o la concentración sanguínea inicial más alta puede hacer que sea impráctico incrementar la duración de la aplicación del dispositivo mientras que se retiene la eficacia terapéutica. Reducir la frecuencia del reemplazo del sistema de administración transdérmica de fármacos incrementa el cumplimiento por parte del usuario, reduce cualquier retraso o caída en las concentraciones sanguíneas eficaces y reduce la cantidad de fármaco requerida para el tratamiento (también proporcionada reduciendo la concentración sanguínea inicial más alta asociada con la velocidad de liberación más alta).

La concentración de fármaco en los sistemas de administración transdérmica puede variar ampliamente dependiendo del fármaco y polímeros usados. Las concentraciones de fármaco bajas en el adhesivo pueden dar como resultado dificultades en el logro de una velocidad de administración aceptable del medicamento, preferentemente una que se aproxime a la cinética de orden cero. Por otro lado, las concentraciones de fármaco altas afectan frecuentemente a las propiedades de adhesión de los adhesivos y tienden a promover la cristalización no buscada.

Los modelos de difusión simple para la permeación de fármacos a través de la piel sugieren que las velocidades de permeación son dependientes de la concentración, es decir, dependientes tanto de la cantidad como del grado de fármaco en la composición adhesiva sensible a la presión. Algunos adhesivos, tales como, por ejemplo, adhesivos de poliacrilato, tienen una alta afinidad por muchos fármacos y, de esta manera, tienden a solubilizar concentraciones más altas de fármaco que, por ejemplo, lo hacen los adhesivos de caucho. Sin embargo, el uso de poliácilatos solos como adhesivo no está exento de sus inconvenientes, puesto que los adhesivos de poliacrilato, por ejemplo, pueden tender a provocar irritación de la piel, especialmente, cuando el dispositivo transdérmico se usa durante periodos prolongados de tiempo.

Se han descrito diversos sistemas de administración transdérmica de fármacos en la literatura. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 4,559,222 describe un dispositivo de tipo matriz no adhesivo multicapa que tiene una capa de depósito que comprende aceite mineral, dióxido de silicio coloidal, un adhesivo de poliisobutileno y un fármaco, que puede ser clonidina, a una concentración mayor que la saturación. El sistema incluye una capa de control de la velocidad de liberación de fármacos a través de la que el fármaco se puede difundir a una velocidad conocida, una capa adhesiva, que también puede contener una carga de fármaco, y un recubrimiento protector desprendible.

La patente de EE. UU. n.º 5,762,952 describe un sistema que comprende un adhesivo de acrilato de autorreticulación en el que se incorpora un fármaco, tal como clonidina, junto con auxiliares, tales como disolventes o promotores de la absorción, que son volátiles a temperaturas relativamente altas. La patente analiza que el adhesivo de acrilato reticulado es importante para incrementar la consistencia de la sustancia adhesiva y para incorporar tanto una gran cantidad del fármaco activo como una gran cantidad de un solubilizante inactivo.

El documento WO 2006/028863 describe sistemas de administración transdérmica de fármacos para un fármaco antiemético, que comprende un parche matricial adhesivo con fármaco incorporado con un potenciador de la permeación.

El documento WO 2005/046600 divulga sistemas de administración transdérmica de tulobuterol que comprenden un

parche matricial adhesivo con fármaco incorporado que proporcionan la administración transdérmica mantenida de tulobuterol.

5 El documento WO 02/36103 describe sistemas de administración transdérmica de fármacos con una matriz adhesiva que es un intercalado de múltiples capas. Comprende capas adhesivas exteriores que contienen fármaco, que se adhieren a una película de refuerzo y a un revestimiento de liberación, entre los que se sitúa una capa potenciadora de la absorción.

10 El documento WO 97/23205 describe dispositivos de administración transdérmica de fármacos que comprenden un copolímero acrílico o metacrílico, un potenciador de la penetración en la piel, un polímero de PVP y flurbiprofeno. El dispositivo comprende adicionalmente un refuerzo no oclusivo que se ajusta a la piel.

15 El documento US-A-5 246 705 divulga sistemas de administración transdérmica de fármacos con una capa de refuerzo elastomérico oclusivo. El dispositivo comprende una capa adhesiva permeable a fármacos sensible a la presión y una capa de refuerzo impermeable a fármacos.

20 El documento US-A-4 994 278 describe una composición transdérmica que comprende un refuerzo transpirable flexible que tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua relativamente alta y una velocidad de transmisión de gas relativamente baja para una preparación transdérmica de fármaco y un agente farmacológicamente activo en un portador transdérmico. El portador transdérmico tiene dos superficies, una adaptada para su aplicación a la piel y una superficie opuesta a la misma.

25 De esta manera, es deseable proporcionar un sistema para su uso con muchos tipos de fármacos, en el que el perfil y la velocidad de permeación se puedan ajustar fácilmente empleando una capa de refuerzo para modular el flujo de fármaco a través de la piel o mucosa y mientras que se proporciona una composición portadora que contiene agente activo formulada de una manera simple y rentable. Además, es adicionalmente ventajoso que se evite la pérdida de fármaco experimentada en los procedimientos de fabricación que requieren el calentamiento a alta temperatura o un secado después de la adición de un fármaco a la composición portadora.

30 SUMARIO DE LA INVENCION

Basándose en lo anterior, es un objetivo de la presente invención superar las limitaciones de los sistemas transdérmicos previos y proporcionar un sistema de administración transdérmica de fármacos que permita la modulación selectiva de la permeación de fármacos y perfiles y velocidades de administración.

35 Otro objetivo es proporcionar un sistema transdérmico que sea simple y no costoso de fabricar. La presente invención proporciona un sistema de administración transdérmica de fármacos para la aplicación tópica de uno o más agentes activos contenidos en una o más capas portadoras poliméricas y/o adhesivas, próximas a una capa de refuerzo polimérica que no contiene fármaco que se fabrica para optimizar la carga de fármaco mientras que se proporciona adhesión deseable a la piel o mucosa, así como se proporciona modulación del perfil y administración de fármacos. La capa de refuerzo polimérica está diseñada para proporcionar un control de la velocidad de permeación, aparición y perfil del agente activo del sistema.

45 El dispositivo de administración transdérmica puede comprender al menos una capa formada de un único polímero o una mezcla de polímeros para servir como una composición adhesiva sensible a la presión para aplicar el sistema a la dermis.

50 La invención también se dirige a composiciones y procedimientos de control de los perfiles, aparición y velocidades de administración de fármacos de al menos un agente activo en un sistema de administración transdérmica, que comprende seleccionar una capa de refuerzo polimérica que no contiene fármaco específica que tiene características físicas y/o químicas específicas. La composición portadora de fármacos se puede componer de (a) uno o más polímeros basados en acrílico que tienen una o más funcionalidades o (b) uno o más polímeros basados en silicona que tienen uno o más contenidos en silanol (envuelta) y/o resina con respecto a las proporciones de polímero, en solitario o en combinación, y están presentes en proporciones para proporcionar una solubilidad deseada para el fármaco. Al adaptar selectivamente la velocidad de transmisión de vapor de agua de la capa de refuerzo se pueden lograr los perfiles, la aparición y la administración de fármacos.

60 Para un mejor entendimiento de la presente invención, junto con objetivos adicionales y otros de la misma, se hace referencia a la siguiente descripción, tomada en conjunción con los dibujos adjuntos, y su alcance se indica en las reivindicaciones adjuntas. Los modos de realización adicionales de la invención incluyen los descritos en la descripción detallada.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

65 La FIG. 1 muestra una vista en sección transversal esquemática de un dispositivo de administración transdérmica de acuerdo con un modo de realización de la invención antes de su uso.

La FIG. 2 es una representación gráfica de los efectos en la administración de fármacos de clonidina en un dispositivo de administración transdérmica con capas de refuerzo variables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTES

5 Los objetivos anteriores y otros se logran mediante la presente invención, que proporciona un sistema de administración transdérmica de fármacos para proporcionar una composición matricial adhesiva que administra eficazmente fármacos a un usuario durante un periodo prolongado de tiempo.

10 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

15 Como como se usa en el presente documento, el término "adhesivo sensible a la presión" se refiere a un material viscoelástico que se adhiere prácticamente de manera instantánea a la mayoría de los sustratos con la aplicación de una presión muy leve y sigue siendo permanentemente pegajoso. Un polímero es un adhesivo sensible a la presión en el significado del término como se usa en el presente documento si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión por sí mismo o funciona como un adhesivo sensible a la presión mediante mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes u otros aditivos. El término adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de
20 diferentes polímeros y mezclas de polímeros, tales como poliisobutilenos (PIB) de diferentes pesos moleculares, siendo las mezclas resultantes un adhesivo sensible a la presión. En el último caso, los polímeros de peso molecular más bajo en la mezcla no se consideran "agentes de pegajosidad", reservándose el término "agente de pegajosidad" para aditivos que difieren, más que en el peso molecular, de los polímeros a los que se añaden.

25 El término "tópico" o "por vía tópica" se usa en el presente documento en su significado convencional refiriéndose al contacto directo con un sitio anatómico o área superficial en un mamífero, que incluye la piel, dientes, uñas y mucosa.

30 El término "mucosa" como se usa en el presente documento significa cualquier membrana anatómica húmeda o superficie en un mamífero, tal como superficies orales, bucales, vaginales, rectales, nasales u oftálmicas.

El término "transdérmico" como se usa en el presente documento significa el paso hacia y/o a través de la piel o mucosa para la administración localizada o sistémica de un agente activo.

35 Como se usa en el presente documento, el término "mezcla" se usa en el presente documento para querer decir que no hay, o sustancialmente no hay, reacción química o reticulación (distinta de simple unión de H) entre los diferentes polímeros en la matriz polimérica. Sin embargo, la reticulación entre un único componente polimérico se contempla completamente como que está en el alcance de la presente invención.

40 El término "adhesivo" significa una sustancia, orgánica o inorgánica, natural o sintética que se puede unir superficialmente por sí misma en el sitio de aplicación tópica pretendido o funciona como adhesivo mediante mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos.

45 En el modo de realización lo más preferente, el portador de la presente invención es un "adhesivo sensible a la presión" que se refiere a un material viscoelástico que se adhiere de manera instantánea a la mayoría de los sustratos con la aplicación de una presión muy leve y sigue siendo permanentemente pegajoso. Una composición dérmica o polimérica es un adhesivo sensible a la presión en el significado del término como se usa en el presente documento si tiene las propiedades adhesivas de un adhesivo sensible a la presión por sí mismo o funciona como un adhesivo sensible a la presión mediante mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de
50 reticulación u otros aditivos.

Como se usa en el presente documento, una "composición polimérica de dos o más polímeros" se define como una mezcla física de al menos dos polímeros y puede incluir 3 o más polímeros. Los dos o más polímeros pueden incluir los polímeros basados en acrílico descritos en el presente documento y opcionalmente pueden incluir otros polímeros analizados más completamente a continuación.

55 El término polímero "basado en acrílico" se define como cualquier polímero de poliacrilato, poliacrílico, acrilato y acrílico. Los polímeros basados en acrílico pueden ser cualquiera de los homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares de diversos ésteres o ácidos acrílicos. Los polímeros basados en acrílico útiles en la práctica de la invención son polímeros de uno o más monómeros de ácidos acrílicos y otros monómeros copolimerizables. Los polímeros basados en acrílico también incluyen copolímeros de acrilatos y/o metacrilatos de alquilo y/o monómeros secundarios copolimerizables. Los polímeros basados en acrílico con grupos funcionales como se describe más completamente a continuación se copolimerizan con monómeros funcionales.

65 Como se usa en el presente documento, "funcionalidad" se define ampliamente como una medida del tipo y cantidad de grupos funcionales que tiene un polímero basado en acrílico particular.

Como se usa en el presente documento, los "grupos o monómeros funcionales" son unidades monoméricas en polímeros basados en acrílico que tienen grupos químicos reactivos que modifican directamente los polímeros basados en acrílico o proporcionan sitios para reacciones adicionales. Los ejemplos de grupos funcionales incluyen grupos de carboxilo, epoxi e hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, "polímero basado en acrílico no funcional" se define como un polímero basado en acrílico que no tiene o sustancialmente no tiene restos reactivos funcionales presentes en el acrílico. Estos generalmente son ésteres acrílicos que se pueden copolimerizar con otros monómeros que no tienen grupos funcionales, tales como acetato de vinilo.

El término "portador" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier material no acuoso conocido en la técnica adecuado para la administración de suministro transdérmica de fármacos e incluye cualquier material polimérico en el que se puede solubilizar un agente activo en combinación o mezcla con los demás ingredientes de la composición. Los materiales poliméricos comprenden preferentemente adhesivos y, en particular, adhesivos sensibles a la presión. El material portador se usa típicamente en una cantidad de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 90 %, y preferentemente desde aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 80 % en peso basándose en el peso seco de la composición portadora total.

El término "composición portadora" también se puede referir a potenciadores, disolventes, codisolventes y otros tipos de aditivos útiles para facilitar la administración transdérmica de fármacos.

Las composiciones portadoras de la presente invención también pueden contener uno o más disolventes y/o codisolventes no acuosos. Dichos disolventes y/o codisolventes son los conocidos en la técnica y son sustancias farmacéuticamente aceptables no tóxicas, preferentemente líquidos no acuosos, que no afectan sustancialmente de manera negativa a las propiedades adhesivas ni a la solubilidad de los agentes activos en las concentraciones usadas. El disolvente y/o codisolvente puede ser para el agente activo o para los materiales portadores, o ambos.

Los disolventes adecuados incluyen líquidos de procesamiento volátiles, tales como alcoholes (por ejemplo, alcoholes metílicos, etílicos, isopropílicos y cloruro de metileno); cetonas (por ejemplo, acetona); hidrocarburos aromáticos, tales como derivados de benceno (por ejemplo, xilenos y toluenos); alcanos cicloalcanos de peso molecular más bajo (por ejemplo, hexanos, heptanos y ciclohexanos); y ésteres de ácidos alcanóicos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isobutilo, acetato de n-butilo, isobutirato de isobutilo, acetato de hexilo, acetato de 2-etilhexilo o acetato de butilo); y combinaciones y mezclas de los mismos. Otros codisolventes adecuados incluyen alcoholes polihídricos, que incluyen glicoles, trioles y polioles, tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, trimetilenglicol, butilenglicol, polietilenglicol, hexilenglicol, polioxietileno, glicerina, trimetilolpropano, sorbitol, polivinilpirrolidona y similares. De manera alternativa, los codisolventes pueden incluir éteres glicólicos, tales como éter monoetílico de etilenglicol, ésteres de glicol, ésteres de éter glicólico, tales como acetato de éter monoetílico de etilenglicol y diacetato de etilenglicol; ácidos grasos saturados e insaturados, aceite mineral, fluido de silicona, lecitina, derivados de retinol y similares, y éteres, ésteres y alcoholes de ácidos grasos. Como se describe en más detalle a continuación en el presente documento, los disolventes o codisolventes usados de acuerdo con la invención son de manera deseable un disolvente de baja volatilidad que no requiera temperaturas excesivas para la evaporación del mismo.

El término "solubilizado" pretende querer decir que en la composición portadora existe una dispersión o disolución íntima del agente activo a nivel cristalino, molecular o iónico, de tal manera que no se puedan detectar los cristales del agente activo usando un microscopio que tenga un aumento de 25X. Como tal, en el presente documento se considera que el agente activo está en forma "no cristalizada" cuando se está en las composiciones de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, se define "flujo" como la absorción percutánea de fármacos a través de la piel y se describe por la primera ley de Fick de la de difusión:

$$J = -D (dC_m/dx),$$

donde J es el flujo en g/cm²/s, D es el coeficiente de difusión del fármaco a través de la piel en cm²/s y dC_m/dx es el gradiente de concentración del agente activo a través de la piel o mucosa.

Como se usa en el presente documento, "terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente activo que es suficiente para lograr el resultado o efecto local o sistémico deseado, tal como para prevenir, curar, diagnosticar, aliviar o tratar una enfermedad o afección, cuando se aplica por vía tópica durante la duración del uso pretendido. Las cantidades necesarias son conocidas en la literatura o se pueden determinar mediante procedimientos conocidos en la técnica, pero típicamente varían desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20000 mg y preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg y lo más preferentemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg por ser humano adulto o mamífero de aproximadamente 75 kg de peso corporal por 24 horas.

El término "usuario" o "sujeto" pretende incluir todos los mamíferos de sangre caliente, preferentemente seres humanos.

La expresión "de sustancialmente orden cero" como se usa en el presente documento significa la administración transdérmica de un agente activo a una velocidad de liberación que es aproximadamente constante una vez que se alcanza la situación de equilibrio, típicamente en un plazo de 12 a 24 horas después de la aplicación tópica. Aunque se contempla la variabilidad en las concentraciones sanguíneas del agente activo en el alcance de este significado una vez que se alcanza la liberación en la situación de equilibrio, la velocidad de disminución del agente activo durante la duración del uso típicamente no debe exceder de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 25 %.

Como se usa en el presente documento, el término "caucho" se refiere a un material viscoelástico que tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión y que contiene al menos un polímero elastomérico natural o sintético. Los cauchos adecuados incluyen polisiloxano, poliisobutileno y caucho natural.

El parámetro de solubilidad, también denominado en el presente documento "PS", ha sido definido como la suma de todas las fuerzas de atracción intermoleculares, que se relacionan empíricamente con el grado de solubilidad mutua de muchas especies químicas. Un análisis general de los parámetros de solubilidad se encuentra en un artículo de Vaughan, "Using Solubility Parameters in Cosmetics Formulation," J. Soc. Cosmet. Chem., vol. 36, páginas 319-333 (1985).

El sistema adhesivo de múltiples polímeros se formula preferentemente de modo que sea un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y tenga otras características deseables para adhesivos usados en la técnica de administración transdérmica de fármacos. Dichas características incluyen buena adherencia a la piel, poder despegarse o de otro modo retirarse sin traumatismo sustancial para la piel, retención de pegajosidad con el envejecimiento, etc. En general, el sistema adhesivo de múltiples polímeros debe tener una temperatura de transición vítrea (T_v), medida usando un calorímetro diferencial de barrido, de entre aproximadamente -70 °C y 0 °C.

Se describen detalles y ejemplos adicionales de adhesivos sensibles a la presión de silicona que son útiles en la práctica de la presente invención en las siguientes patentes de EE. UU. n.ºs: 4,591,622; 4,584,355; 4,585,836; y 4,655,767.

El término "agente activo" (y sus equivalentes "agente", "fármaco", "medicamento" y "producto farmacéutico") pretende tener el significado más amplio e incluye al menos una de cualquier sustancia activa terapéutica, profiláctica, farmacológica o fisiológica, preparaciones cosméticas y de cuidado personal, y mezclas de las mismas, cualquier agente activo que pueda producir una respuesta farmacológica, localizada o sistémica, independientemente de si es de naturaleza terapéutica, de diagnóstico, cosmética o profiláctica, está contemplada en la invención. En la invención también están dichos agentes bioactivos, como pesticidas, repelentes de insectos, protectores solares, agentes cosméticos, etc. Se debe advertir que los fármacos y/o agentes bioactivos se pueden usar individualmente o como mezcla de dos o más de dichos agentes, y en cantidades suficientes para prevenir, curar, diagnosticar o tratar una enfermedad u otra afección, como pueda ser el caso. Los fármacos y mezclas de los mismos pueden estar presentes en la composición en diferentes formas, dependiendo de qué forma produce las características de administración óptimas. De esta manera, en el caso de los fármacos, el fármaco puede estar en su forma de ácido o base libre, o en forma de sales, ésteres, amidas, profármacos, enantiómeros o mezclas de los mismos o cualquier otro derivado farmacológicamente aceptable o como componentes de complejos moleculares.

El fármaco se usa en una "cantidad farmacológicamente eficaz". Este término significa que la concentración del fármaco es tal que en la composición da como resultado un nivel terapéutico de fármaco administrado durante el plazo en el que se va a usar la forma de dosificación transdérmica, preferentemente con cinética de orden cero. Dicha administración es dependiente de un gran número de variables que incluyen el fármaco, el periodo de tiempo durante el que se va a usar la unidad de dosificación individual, la velocidad de flujo del fármaco desde el sistema y una serie de otras variables. Se puede determinar experimentalmente la cantidad de fármaco necesario basándose en la velocidad de flujo del fármaco a través del sistema y a través de la piel cuando se usa con y sin potenciadores. Cuando se ha determinado la velocidad de flujo necesaria, se diseña el sistema de administración transdérmica de modo que la velocidad de liberación durante el periodo de tiempo de uso terapéutico sea al menos igual a la velocidad de flujo. Por supuesto, el área superficial del sistema de administración transdérmica también afecta a la administración del fármaco desde el sistema.

Se pueden usar fármacos en general en la presente invención. Estos fármacos incluyen las categorías y especies de fármacos expuestos en la página ther-5 a ther-29 del índice Merck, 11.º edición, Merck & Co. Rahway, N.J. (1989).

1. Agonistas α -adrenérgicos, tales como adrafinilo, adrenolona, amidefrina, apraclonidina, budralacina, clonidina, ciclopentamina, detomidina, dimetofrina, dipivefrina, efedrina, epinefrina, fenoxazolina, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, ibopamina, indanazolina, isometepteno, mefentermina, metaraminol, clorhidrato de metoxamina, metilhexanamina, metizoleno, midodrina, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octodrina, octopamina, oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, foledrina,

propilhexedrina, pseudoefedrina, rilmenidina, sinefrina, tetrahidrozolina, tiamenidina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, tiramina y xilometazolina.

2. Agonistas β -adrenérgicos, tales como albuterol, bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, clorprenalina, denopamina, dioxetetrina, dopexamina, efedrina, epinefrina, etafedrina, etilnorepinefrina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibopamina, isoetarina, isoproterenol, mabuterol, metaproterenol, metoxifenamina, oxifedrina, pirbuterol, prenalterol, procaterol, protoquilol, reproterol, rimiterol, ritodrina, soterenol, terbuterol y xamoterol.

3. Bloqueantes α -adrenérgicos, tales como amosulalol, arotinolol, dapiprazol, doxazosina, mesilatos ergoloides, fenspirida, indoramina, labetalol, nicergolina, prazosina, terazosina, tolazolina, trimazosina y yohimbina.

4. Bloqueantes β -adrenérgicos, tales como acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, befetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranalol, metoprolol, moprolol, nadoxolol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, timolol, toliprolol y xibenolol.

5. Aversivos del alcohol, tales como cianamida cálcica citratada, disulfiram, nadida y nitrefazol.

6. Inhibidores de aldosa reductasa, tales como epalrestat, ponalrestat, sorbinilo y tolrestat.

7. Anabolizantes, tales como androisoxazol, androstenediol, bolandiol, bolasterona, clostebol, etilestrenol, formildienolona, 4-hidroxi-19-nortestosterona, metandriol, metenolona, metiltrenolona, nandrolona, decanoato de nandrolona, p-hexiloxifenilpropionato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, norboletona, oximesterona, pizotilina, quimbolona, estenbolona y trembolona.

8. Analgésicos (dentales), tales como clorobutanol, clavo y eugenol.

9. Analgésicos (narcóticos), tales como alfentanilo, alilprodina, afaprodrina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, acetato enólico de dihidrocodeinona, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dutirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, hidrocodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, clorhidrato de metadona, metopon, morfina, derivados de morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, feoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y tilidina.

10. Analgésicos (no narcóticos), tales como paracetamol, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, alclofenaco, alminoprofeno, aloxiprina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, aminoclortenoxacina, 2-amino-4-picolina, aminopropilol, aminopirina, salicilato de amonio, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, aspirina, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilol, benzidamina, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bucetina, bufexamaco, bumadizon, butacetina, acetilsalicilato de calcio, carbamazepina, carbetidina, carbifeno, carsalam, cloralantipirina, clortenoxacina, salicilato de colina, cincofeno, ciramadol, clometacina, cropropamida, crotetamida, dexoxadol, difenamizol, diflunisal, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dipirocetilo, dipirona, emorfazona, ácido enfenámico, epirizol, etersalato, etenzamida, etoxazeno, etodolaco, felbinaco, fenoprofeno, floctafenina, ácido flufenámico, fluoresona, flupirtina, fluprocuazona, flurbiprofeno, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, ibufenaco, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolaco, isoladol, isonixina, cetoprofeno, cetorolaco, p-lactofenetida, lefetamina, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, acetilsalicilato de magnesio, metotrimetopracina, metofolina, miroprofeno, morazona, salicilato de morfina, naproxeno, nefopam, nifenazona, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, parsalmida, perisoxal, fenacetina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, feniramidol, pipebuzona, piperilona, prodilidina, propacetamol, propifenazona, proxazol, salicilato de quinina, ramifenazona, metilsulfato de rimazolium, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalto, salverina, simetrida, salicilato de sodio, sulfamipirina, suprofenol, talniflumato, tenoxicam, terofenamato, tetradrina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolpronina, tramadol, viminol, xenbucina y zomepirac.

11. Anestésicos, tales como acetamido-eugenol, acetato de alfadolona, alfaxalona, amucaína, amolanona, clorhidrato de amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butaban, butanilcaína, buretamina, butalital sódico, butoxicaína, carticaína, clorhidrato de 2-cloroprocaína, cocaetlino, cocaína, ciclometicaína, clorhidrato de dibucaína, dimetilsoquina, dimetocaína, clorhidrato de diperadón, diclonina, ecgonidina, ecgonina, aminobenzoato de etilo, cloruro de etilo, etidocaína, etoxadol, β -eucaína, euprocina, fenalcomina, fomocaína, hexobarbital, clorhidrato de hexilcaína, hidroxidiona sódica, hidroxiprocaina, hidroxitetraocaína, p-aminobenzoato de isobutilo, centamina, mesilato de leucinoocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, clorhidrato de

- 5 meprilcaína, clorhidrato de metabutoxicaína, metohexital sódico, cloruro de metilo, midazolam, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaina, clorhidrato de fenacaína, fenciclidina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanidida, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propofol, clorhidrato de propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, clorhidrato de urea y quinina, risocaína, alcohol salicílico, clorhidrato de tetracaína, tialbarbital, timilal, tiobutabarbital, tiopental sódico, tolicaína, trimecaína y zolamina.
- 10 12. Anorexígenos, tales como aminorex, amfecloral, amfetamina, benzafetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clortermina, ciclexedrina, sulfato de destroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, n-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenproporex, furfurilmetilanfetamina, levofacetoperato, mazindol, mefenorex, metamfeproamon, metanfetamina, norpseudofedrina, fendimetracina, tartrato de fendimetracina, fenmetracina, fenpentermina, clorhidrato de fenilpropanolamina y picilorex.
- 15 13. Antihelmínticos (cestodos), tales como arecolina, aspidina, aspidinol, diclorofeno, embelina, kosina, naftaleno, niclosamida, peletierina, tanato de peletierina y quinacrina.
- 20 14. Antihelmínticos (nematodos), tales como alantolactona, amoscanato, ascaridol, befenio, bitoscanato, tetracloruro de carbono, carvacrol, ciclobendazol, dietilcarbamacina, difenano, yoduro de ditiazanina, dimantina, violeta de genciana, 4-hexilresorcinol, ácido caínico, mebendazol, 2-naftol, oxantel, papaína, piperacina, adipato de piperacina, citrato de piperacina, edetato de piperacina y calcio, tartrato de piperacina, pirantel, pamoato de pirvinio, α -santonina, yoduro de estilbacio, tetracloroetileno, tetramisol, tiabendazol, timol, n-isoamilcarbamato de timilo, triclofenol piperacina y urea estibamina.
- 25 15. Antihelmínticos (onchocerca), tales como ivermectina y suramina sódica.
- 30 16. Antihelmínticos (esquistosoma), tales como amoscanato, amfotalida, tartrato de antimonio y potasio, gluconato de sodio y antimonio, tartrato de antimonio y sodio, tioglicolato de antimonio y sodio, tioglicolamida de antimonio, becantona, hicantona, clorhidrato de lucantona, niridazol, oxamniquina, praziquantel, estibocaptato, estibofeno y urea estibamina.
- 35 17. Antihelmíntico (trematodos), tales como antiolimina y tetracloroetileno.
- 40 18. Fármacos antiacné, tales como adapeleno, acetofenida algestónica, ácido azelaico, peróxido de benzoilo, cicoctol, ciproterona, motretinida, resorcinol, ácido retinoico, tetroquinona y tretinonina.
- 45 19. Antialérgicos, tales como amlexanox, astemizol, azelastina, cromolino, fenpiprano, histamina, ibudilast, nedocromilo, oxatomida, pentigetida, extracto de hiedra venenosa, extracto de roble venenoso, extracto de zumaque venenoso, repirinast, tranilast, traxanox y urushiol.
- 50 20. Antiamebianos, tales como arstinol, bialamicol, carbarsona, cefaelina, clorbetamida, cloroquina, clorfenoxamida, clortetraciclina, deshdroemetina, dibromopropamidina, diloxanida, defetarsona, emetina, fumagilina, glaucarubina, glicobiarsol, ácido 8-hidroxi-7-yodo-5-quinolinsulfónico, iodoclorhidroxiquina, iodoquinol, paromomicina, fanquinona, sulfoxilato de fearsona, polibenzarsol, propamidina, quinfamida, secnidazol, sulfarsida, teclozán, tetraciclina, tiocarbamizina, tiocarbarsona y tinidazol.
- 55 21. Antiandrógenos, tales como bifluranol, cicoctol, ciproterona, acetato de delmadinona, flutimida, nilutamida y endolona de buey.
- 60 22. Antianginosos, tales como acebutolol, alprenolol, amiodarona, amlodipina, arotinolol, atenolol, bepridil, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, carozolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, maleato de cinepazet, diltiazem, epanolol, felodipina, galopamilo, imolamina, indenolol, dinitrato de isosorbida, isradipina, limaprost, mepindolol, metoprolol, molsidomina, nadolol, nicardipina, nifedipina, nifenalol, nilvadipina, nipradilol, nisoldipina, nitroglicerina, oxprenolol, oxifedrina, ozagrel, penbutolol, tetranitrato de pentaeritritol, pindolol, pronetalol, propranolol, sotalol, terodilina, timolol, toliprolol y verapamilo.
- 65 23. Antiarrítmicos, tales como acebutol, acecaína, adenosina, ajmalina, alprenolol, amiodarona, amproxano, aprindina, arotinolol, atenolol, bevantolol, tosílato de bretilio, bubumolol, bufetolol, bunaftina, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butobendina, ácido capobénico, carazolol, carteolol, cifenlina, cloranolol, disopiramida, encainida, esmolol, flecainida, galopamilo, hidroquinidina, indecainida, indenolol, bromuro de ipratropio, lidocaína, lorajmina, lorcainida, meobentina, metipranolol, mexiletina, moricizina, nadoxolol, nifenalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, pirmenol, practolol, prajmalina, clorhidrato de procainamida, pronetalol, propafenona, propranolol, pirinolina, sulfato de quinidina, quinidina, sotalol, talinolol, timolol, tocainida, verapamilo, viquidilo y xibenolol.
24. Antiarterioscleróticos, tales como carbamato de piridinol.
25. Antiarrítmicos/antirreumáticos, tales como alocupreido sódico, auranofina, aurotioglucosa, aurotioglicanida, azatioprina, 3-aurotio-2-propanol-1-sulfonato de calcio, celecoxib, cloroquina, clobuzarit, cuproxolina, diacereína,

glucosamina, tiomato de oro y sodio, tiosulfato de oro y sodio, hidroxicloroquina, kebusona, lobenzarit, melitina, metotrexato, mioral y penicilamina.

26. Fármacos antibacterianos (antibióticos) que incluyen:

aminoglucósidos, tales como amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicina, butirosina, dibekacina, dihidrostreptomina, fortimicina(s), gentamicina, isipamicina, kanamicina, micromicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, estreptonicozid y tobramicina;

anfenicoles, tales como azidamfenicol, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, pantotenato de cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol;

ansamicinas, tales como rifamida, rifampicina, rifamicina y rifaximina;

β-lactámicas, que incluyen:

carbapenemos, tales como imipenemo;

cefalosporinas, tales como cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonidina, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpirimida, proxitilo de cefpodoxima, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, ceftera, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina y pivcefalexina;

cefamicinas, tales como cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefetano y cefoxitina;

monobactámicos, tales como aztreonam, carumonam y tigemonam;

oxacefemos, tales como flomoxef y moxalactama;

penicilinas, tales como amidinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, amplicina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilan, azlocilan, bacampicilina, ácido benzilpenicilínico, benzilpenicilina sódica, carbenicilina, carfecilina sódica, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, difenacilina sódica, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metilicina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, yodhidrato de penetamato, penicilina G benetamina, penicilina G, benzatina, penicilina G benzhidrilamina, penicilina G calcio, penicilina G hidrabamina, penicilina G potasio, penicilina G procaína, penicilina N, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivapicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, talampicilina, temocilina y ticarcilina;

lincosamidas, tales como clindamicina y lincomicina;

macrólidos, tales como azitromicina, carbomicina, claritromicina, eritromicina, acistrato, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miocamicina, oleandomicina, primicina, rocitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina y troleandomicina;

polipéptidos, tales como anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina(s), gramicidina S, micamicina, polimixina, polimixina B-ácido metanosulfónico, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, pantotenato de viomicina, virginamicina y bacitracina zinc;

tetraciclinas, tales como apicilina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, senociclina y tetraciclina; y

otros antibióticos, tales como cicloserina, mupirocina y tuberina.

27. Fármacos antibacterianos (sintéticos), que incluyen:

2,4-diaminopirimidinas, tales como brodimoprima, tetroxoprima y trimetoprima;

nitrofuranos, tales como furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurpracina, nifurtinol y nitrofurantoina;

quinolonas y análogos, tales como amifloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina,

flumequina, lomefloxacin, miloxacin, ácido nalidíxico, norfloxacin, ofloxacin, ácido oxolínico, pefloxacin, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacin, temafloxacin y tosufloxacin;

5 sulfonamidas, tales como sulfametoxipiracina de acetilo, sulfisoxazol de acetilo, azosulfamida, bencilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina t, formosulfatiazol, N² formilsulfisomidina, N²-a-D-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4¹-(metilsulfamoil)sulfanilánilida, p-nitrosulfatiazol, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridacina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiacina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfameracina, sulfameter, sulfametacina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridacina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, sal de trietanolamina de ácido sulfanilamidometanesulfónico, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, N4-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, N-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapiracina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimacina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina y sulfisoxazol;

15 sulfonas, tales como acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, p,p'-sulfonildianilina-N, N-digalactósido, sulfoxona sódica y tiazolsulfona; y otros, tales como clofoctol, hexedina, metenamina, anhidrometilencitrato de metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina y xibornol, anticolinérgicos tales como clorhidrato de adifenina, alverina, bromuro de ambutonomio, aminopentamida, amixetrina, fosfato de amprotropina, metilbromuro de anisotropina, apoatropina, atropina, N-óxido de atropina, benactizina, benaprizina, benzetimida, bromuro de benzionio, mesilato de benzotropina, metilsulfato de bevonio, biperideno, bromuro de butropio, bromuro de N- butilescolammonio, buzepida, camilofina, clorhidrato de caramifeno, clorbenzoxamina, clorfenoxamina, bromuro de cimetropio, bromuro de clidinio, ciclodrina, yoduro de ciclonio, clorhidrato de cicrimina, depropina, dexetimida, sulfato de dibutolina, clorhidrato de diciclomina, dietacina, difemerina, dihexiverina, metilsulfato de difemanilo, N-(1,2-difeniletil)nicotinamida, dipiproveria, bromuro de diponio, bromuro de emeponio, bromuro de endobencilina, etopropacina, etibenzotropina, etilbenzhidramina, etomidolina, eucatropina, bromuro de fempiverinio, bromuro de fentonio, bromuro flutropio, glucopirrolato, bromuro de heteronio, metilsulfato de hexociclo, homatropina, hiosciamina, bromuro de ipratropio, isopropamida, levomepato, meclocamina, bromuro de mepenzolato, metcarafeno, bromuro de metantelina, metixeno, bromuro de metescopolamina, octamylamina, cloruro, oxifenciclimina, bromuro de oxifenonio, pentapiperida, bromuro de pentienato, fencarbamida, fenglutarimida, bromuro de pipenzolato, piperidolato, piperilato, metilsulfato de poldina, pridinol, bromuro de prifinio, prociclidina, bromuro de propantelina, propenzolato, propiomacina, escopolamina, N-óxido de escopolamina, yoduro de estilonio, estramonio, sultroponio, tilixinol, tifenamilo, yoduro de tiemonio, bromuro de timepidio, bromuro de tiquizio, yoduro de tridihexetilo, clorhidrato de trihexifenidilo, tropacina, tropenzilo, tropicamida, cloruro de trospio, bromuro de valetamato y bromuro de xenitropio.

28. Anticonvulsivos, tales como acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenoína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, fluoresona, garbapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, lomactilo, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantrilo)hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fenobarbital sódico, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sódico, bromuro de potasio, pregabatina, primidona, progabida, bromuro de sodio, valproato de sodio, solano, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiama, tetrantoína, tiagabina, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina y zonisamida.

29. Antidepresivos, que incluyen:

50 bicíclicos, tales como binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazano, indalpin, fencamina, clorhidrato de indeloxacin, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, venlafaxina y zometapina;

hidrazidas/hidracinas, tales como benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina y fenelzina;

55 pirrolidonas, tales como cotinina, roliciprina y rolipram;

tetracíclicos, tales como maprotilina, metralindol, mianserina y oxaprotilina.

60 tricíclicos como adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, iofepamina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina y trimipramina; y otros, tales como adrafinilo, benacticina, bupropión, butacetina, deanol, aceglumato de deanol, acetamidobenzoato de deanol, dioxadrol, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, maleato de fluvoxamina, hematoporfirina, hipericinina, levofacetoperano, medifoxamina, minaprina, moclobemida, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, cloruro de rubidio,

- sulpirida, sultoprida, teniloxacina, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, viloxacina y cimeldina.
- 5 30. Antidiabéticos, que incluyen:
- biguanidas, tales como buformina, metformina y fenformina;
- hormonas, tales como glucagón e insulina;
- 10 derivados de sulfonilurea, tales como acetohexamida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, gliclazida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliburida, glibutiazol (e), glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida y tolclclamida; y
- 15 otros, tales como acarbosa, mesoxalato de calcio y miglitol.
31. Agentes antidiarreicos, tales como ácido acetiltánico, yanato de albúmina, alcofanona, salicilatos de aluminio básicos, catequina, difenoxina, difenoxilato, lidamidina, lomotil loperamida, mebiquina, trillio y uzarina.
- 20 32. Antidiuréticos, tales como desmopresina, felipresina, lipresina, ornipresina, oxincinfeno, pituitaria posterior, terlipresina y vasopresina.
33. Antiestrógenos, tales como acetato de delmadinona, etamoxitriquetol, tamoxifeno y toremifeno.
- 25 34. Fármacos antifúngicos (antibióticos), que incluyen:
- polienos, tales como anfotericina B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina y perimicina; y otros, tales como azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato, de neomicina, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina y viridina.
- 30 35. Fármacos antifúngicos (sintéticos), que incluyen:
- alilaminas, tales como naftifina y terbinafina;
- 35 imidazoles, tales como bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, nitrato, sulconazol y tioconazol;
- triazoles, tales como fluconazol, itraconazol y terconazol; y
- 40 otros, tales como acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diamtazol, diclorhidrato, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbano, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, tolclclato, tolindato, tolnaftato, tricetina, ujothion, ácido undecilénico y propionato de zinc.
- 45 36. Fármacos antiglaucoma, tales como acetazolamida, befunolol, betaxolol, bupranolol, carteolol, dapiprazol, diclorfenamida, dipivefrina, epinefrina, levobunolol, metazolamida, metipranolol, pilocarpina, pindolol y timolol.
37. Antigonadotropinas, tales como danazol, gestrinona y paroxipropiona.
- 50 38. Fármacos antigota, tales como alopurinol, carprofeno, colquicina, probenecid y sulfipirazona.
39. Antihistamínicos, que incluyen:
- 55 derivados de alquilaminas, tales como acrivastina, bamipina, bromfeniramina, clorfeniramina, dimetindeno, metron S, feniramina, pirrobotamina, tenaldina, tolpropamina y triprolidina;
- éteres aminoalquílicos, tales como bietanautina, bromodifenhidramina, carbinoxamina, clemastina, difenlipiralina, doxilamina, embramine, medrilamina, mefenfidramina, p-metildifenhidramina, orfenadrina, feniltoloxamina, piprinhidrinato y setasina;
- 60 derivados de etilendiamina, tales como aloclamida, p-bromtripelennamina, cloropiramina, cloroteno, histapirrodina, metafulileno, metafenileno, metapirileno, fenbenzamina, pirlamina, talastina, tenildiamina, clorhidrato de tonzalamina, tripelennamina y zolamina;
- 65 piperacinas, tales como cetiricina, clorciclicina, cinaricina, clocinicina e hidroxicina; Tricíclicos, que incluyen:

fenotiacinas como ahistán, etimemacina, fenetacina, cloruro de N-hidroxiethylprometacina, isoprometacina, mequitacina, prometacina, piratiacina y metilsulfato de tiazinamio; y

5 otros, tales como azatadina, clobenzepam, ciproheptadina, depropina, isotipendilo, loratadina y protipendilo; y otros antihistamínicos, tales como antazolina, astemizol, azelastina, cetoxima, clemizol, clobenzotropina, difenazolina, difenhidramina, propionato de fluticasona, mebhidrolina, fenindamina, terfenadina y tritoqualina.

40. Antihiperlipoproteinémicos, que incluyen:

10 derivados de ácidos ariloxialcanoicos, tales como beclorbrato, bazafibrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etonfibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato y teofibrato;

15 secuestrantes de ácidos biliares, tales como resina colestiramina, colestipol y polidexido;

inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como fluvastatina, lovastatina, pravastatina sódica y simvastatina;

derivados del ácido nicotínico nicotinato de aluminio, acipimox, niceritrol, nicoclonato, nicomol y ácido oxiniacico;

20 hormonas tiroideas y análogos, tales como etiroxato, ácido tiroprópico y tiroxina; y

25 otros, tales como acifran, azacosterol, benfluorex, α -benzaibutiramida, carnitina, sulfato de condroitina, clomestona, detaxtrano, dextransulfato sodio, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, eritadenina, furazbol, meglutol, melinamida, mitatrienediol, ornitina, α -orizanol, pantetina, tetraacetato de pentaeritritol, α -fenilbutiramida, pirozadilo, probucol, α -sitosterol, ácido sultosílico, sal de piperacina, tiadenol, triparanol y xenbucina.

41. Fármacos antihipertensivos, que incluyen:

30 derivados de ariletanolamina, tales como amosulalol, bufuralol, dilevalol, labetalol, pronetalol, sotalol y sulfinalol;

derivados ariloxipropanolamina como acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bunitrolol, bupranolol, butofilolol, carazolol, cartezolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, epanolol, indenolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, talinolol, tetraolol, timolol y toliprolol;

35 derivados de benzotiadiazina, tales como altiazida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bencilhidroclorotiazida, butiazide, clorotiazida, clortalidona, ciclopentiazida, ciclotiazida, diazóxido, epitiazida, etiazida, fenquizona, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, tetraclormetiazida y triclorometiazida;

40 derivados de N-carboxialquilo (péptido/lactama), tales como alaceprilo, captopriilo, cilazapriilo, delapriilo, enalapriilo, enalaprilato, fosinopriilo, lisinopriilo, moveltipriilo, perindopriilo, quinapriilo y ramipriilo;

45 derivados de dihidropiridina, tales como amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nisoldipina y nitrendipina;

derivados de guanidina, tales como betanidina, debrisoquina, guanabenz, guanacina, guanadrel, guanazodina, guanetidina, guanfacina, guanoclor, guanoxabenz y guanoxán;

50 hidracinas y ftalacinas, tales como budralacina, cadralacina, dihidralacina, endralacina, Hydracarbacina, hidralacina, fenipracina, pildralacina y todralacina;

derivados de imidazol, tales como clonidina, lofexidina, fentolamina, mesilato de fentolamina, tiamenidina y tolonidina;

55 compuestos de amonio cuaternario bromuro de azametonio, cloruro de clorisondamina, hexametonio, bis(metilsulfato) de pentacinio, bromuro de pentametonio, tartrato de pentolinio, cloruro de fenactopinio y metosulfato de trimetidiunio;

derivados de quinazolina, tales como alfuzosina, bunazosina, doxazosina, prasosina, terazosina y trimazosina;

60 derivados de reserpina, tales como bietaserpina, deserpidina, rescinamina, reserpina y siroserpina;

derivados de sulfonamidas, tales como ambulacina, clopamida, furosemida, indapamida, quinetazona, tripamida y xipamida; y

65 otros, tales como ajmalina, ácido α -aminobutírico, bufeniode, candesartán, clortalidona, cicletaína, ciclosidomina, tanatos de criptenamina, eprosartán, fenoldopam, flosequinán, indoramina, irbesartán, cetanserina, losartán,

metbutamato, mecamilamina, metildopa, metil 4-piridilcetona tiosemicarbarzona, metolazona, minoxidil, muzolimina, pargilina, pempidina, pinacidilo, piperoxano, primaperona, protoveratrina, raubasina, rescimetol, rilmenideno, saralasin, nitroprusiato de sodio, ticinafeno, camsilato de trimetafán, tirosinasa, urapidilo y valsartán.

5 42. Antihipertiroideos, tales como 2-amino-4-metiltiazol, 2-aminotiazol, carbimazol, 3,5-dibromo-L-tirosina, 3,5-diyodotirosina, impedida, yodo, lotiouracil, metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo, perclorato de sodio, tibenazolina, tiobarbital y 2-tiouracilo.

10 43. Fármacos antihipotensores, tales como metilsulfato de amezinio, angiotensina amida, dimetofrina, dopamina, etifelmina, etilefrina, gepefrina, metaraminol, midodrina, norepinefrina, foledrinead y sinefrina.

44. Fármacos antihipotiroideos, tales como levotiroxina sódica, liotironina, tiroides, tyroidina, tiroxina, tiratrico y TSH.

15 45. Fármacos antiinflamatorios (no esteroides), que incluyen:

derivados de ácidos aminoarilcarboxílicos, tales como ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato y ácido tolfenámico;

20 derivados de ácidos arilacéticos, tales como acemetacina, alclofenaco, amfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopirac, diclofenaco de sodio, etodolac, felbinaco, fenclofenaco, fencloraco, ácido fenclóxico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina y zomepiraco;

25 derivados de ácidos arilbutíricos, tales como bumadizon, butibufeno, fenbufeno y xenbucina;

ácidos arilcarboxílicos, tales como clidanaco, cetorolaco y tinoridina;

30 derivados de ácidos arilpropiónicos, tales como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, picetoprofeno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno y ácido tiaprofénico;

35 pirazoles, tales como difenamizol y epirizol;

pirazonas, tales como apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona y tiazolinobutazona;

40 derivados de ácido salicílico, tales como acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentsílico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalacina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, ácido salicilamina o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato y sulfasalacina;

45 tiacinacarboxamidas, tales como droxicam, isoxicam, piroxicam y tenoxicam; y

otros, tales como t: ácido acetamidocaproico, S-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxitútrico, amixetrina, bendazaco, bencidamina, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, orgoteina, oxaceprol, paranilina, perisoxal, pifoxima, procuazona, proxazol y tenidap.

50 46. Fármacos antipalúdicos, tales como acedapsona, amodiaquina, arteéter, arteméter, artemisinina, artesunato, bebeerina, berberina, chirata, cloroguanida, cloroquina, clorproguanilo, cinchona, cinconidina, cinchonina, cicloguanilo, genciopirina, halofantrina, hidroxicloroquina, clorhidrato de mefloquina, 3-metilarsacetina, pamaquina, plasmocid, primaquina, pirimetamina, quinacrina, quinina, bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodhidrato de quinina, cloruro de quinina, salicilato de quinina, sulfato de quinina, tanato de quinina, clorhidrato de urea, quinocida, quinolina y arsenato de sodio diabásico.

60 47. Fármacos antijaquecosos, tales como alpiropirida, dihidroergotamina, eletriptán, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonacina, lisurida, metisergid(a), naratriptán, oxetorona, pizotilina, rizatriptán y sumatriptán.

65 48. Fármacos antieméticos, tales como acetileucina monoetanolamina, alizaprida, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, clorpromacina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difeniodol, domperidona, granisetron, meclizina, metaltal, metoclopramida, metopimacina, nabilona, ondasterón, oxipendilo, pipamacina, piprinhidrinato, proclorperacina, escopolamina, tetrahidrocannabinoles, tietilperacina, tioproperzaina y trimetobenzamida.

49. Fármacos antineoplásicos, que incluyen:

agentes alquilantes, que incluyen:

5 sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán;

aziridinas, tales como benzodepa, carboquona, meturedepa y uredepa;

10 etileniminas y metilmelaminas, tales como altretamina, sulfosamida, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina;

mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clornafacina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo;

15 nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; y

otros, tales como camptotecina, dacarbacina, manomustina, mitobronitol, mitolactol y pipobromán;

20 antibióticos, tales como aclacinomicinas, actinomicina FI, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, rufocromomicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorubicina;

25 antimetabolitos, que incluyen:

análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato;

30 análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; y

análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo y tegafur;

35 enzimas, tales como L-asparaginasa; y

40 otros, tales como aceglatona, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, briostatina 1, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diaziquona, dolastatinas, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, etopósido, nitrato de galio, hidroxurea, interferón- α , interferón- β , interferón γ , interleucina-2, lentinan, letrozol, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etitidrazida, polinitrocubanos, procarbicina, PSK7, razoxana, sizofirán, espirogermanio, simplostatina 1, taxol, tenipósido, ácido tenuazónico, triaziquna, 2,2',2''-triclortrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

50. Fármacos antineoplásicos (hormonales), que incluyen:

45 andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano y testolactona;

Antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano;

50 Antiandrógenos, tales como flutamida y nilutamida; y

Antiestrógenos, tales como tamoxifeno y toremifeno.

51. Adjuntos antineoplásicos, que incluyen reponedores de ácido fólico, tales como ácido frolínico.

55 52. Fármacos antiparkinsonianos, tales como amantadina, apomorfina, benserazida, biantanautina, biperideno, bromocriptina, budipina, cabergolina, carbidopa, dextetimida, dietacina, difenhidramina, droxidopa, etopropacina, etilbenzidramina, levodopa, naxagolida, pergolida, piroheptina, pramipexol, pridinol, prodipina, quinpirol, remacemida, ropinirol, tergurida, tigloidina y clorhidrato de trihexifenidilo.

60 53. Fármacos Antifeocromocitoma, tales como metirosina, fenoxibenzamina y fentolamina.

54. Fármacos anti neumonía neumocistósica, tales como eflornitina, pentamidina y sulfametoxazol.

55. Fármacos anti hiperplasia prostática, tales como caproato de gestonorona, mepartricina, oxendolona y proscar 7.

65

56. Fármacos antiprotozoicos (Leshmania), tales como gluconato de sodio y antimonio, etilstibamina, hidroxistilbamidina, N-metilglucamina, pentamidina, estilbamidina y urea estibamina.
57. Fármacos antiprotozoicos (Trichomonas) como acetarsona, aminotrozol, anisomicina, azanidazol, forminitrazol, furazolidona, hachimicina, lauroguadina, mepartricina, metronidazol, nifuratel, nifuroxima, nimorazol, secnidazol, silverpicrato, tenonitrozol y tinidazol.
58. Fármacos antiprotozoicos (Trypanosoma), tales como benznidazol, eflornitina, melarsoprol, nifurtimox, oxofenarsina, clorhidrato, pentamidina, propamidina, puomicina, quinapiramina, estilbamidina, suramina sódica, rojo tripano y tryparasmida.
59. Antipruriginosos, tales como alcanfor, ciproheptadina, diclorisona, glicina, halometasona, 3-hidroxicanfor, mentol, mesulfeno, metilacina, fenol, polidocanol, risocaína, alcohol alcanforado, tenaldina, tolpropamina y trimepricina.
60. Fármacos antipsoriásicos, tales como acitretina, salicilato de amonio, antralina, 6-azauridina, bergapten(o), crisarobina, etretinato y pirogalol.
61. Fármacos antipsicóticos, que incluyen:
- butirofenonas, tales como benperidol, bromperidol, droperidol, fluanisona, haloperidol, melperona, moperona, pipamperona, esniperona, timiperona y trifluperidol;
- fenotiacinas como acetofenacina, butaperacina, carfenacina, clorproetacina, clorpromacina, clospiracina, ciamemacina, dixiracina, flufenacina, imiclopacina, mepacina, mesoridacina, metoxipromacina, metofenazato, oxaflumacina, peracina, periciacina, perimetacina, perfenacina, piperacetacina, pipotiaca, proclorperacina, promacina, sulfuridacina, tiopropazato, tioridacina, trifluoperacina y triflupromacina;
- tioxantenos, tales como clorprotixeno, clopentixol, flupentixol y tiotixeno;
- otros tricíclicos, tales como benzquinamida, carpipramina, clocapramina, clomacrán, clotiapina, clozapina, opipramol, protipendilo, tetrabenacina y zotepina; y
- otros, tales como alizaprida, amisulprida, buramato, fluspirileno, molindona, penfluridol, pimozida, espirileno y sulpirida.
62. Antipiréticos, tales como paracetamol, acetaminosalol, acetanilida, aconina, acónito, aconitina, alclofenaco, bis(acetilsalicilato) de aluminio, aminoclortenoxazina, aminopirina, aspirina, benorilato, benzidamina, berberina, p-bromoacetanilida, bufexamaco, bumadizona, acetilsalicilato de calcio, clortenoxazin(a), salicilato de colina, clidanaco, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dipirocetoilo, dipirona, epirizol, etersalato, salicilato de imidazol, indometacina, isofezolaco, p-lactofenetida, lisineacetilsalicilato, acetilsalicilato de magnesio, ácido meclofenámico, morazona, salicilato de morfolina, naproxeno, nifenazona, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, fenacetina, fenicarbazida, fenocol, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, pipebuzona, proparacetamol, propifenazona, ramifenazona, salacetamida, ácido salicilamida o-acético, salicilato de sodio, sulfamipirina, tetrandrina y tinoridina.
63. Fármacos antirickettsiosis, tales como ácido p-aminobenzoico, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, pantotenato de cloranfenicol y tetraciclina.
64. Fármacos antiseborreicos, tales como cloroxina, diacetato de 3-O-lauroilpiridoxol, piroctona, piritona, resorcinol, sulfuros de selenio o tioxolona.
65. Antisépticos, que incluyen:
- guanidinas, tales como alexidina, ambazona, clorhexidina y picloxidina;
- halógenos y compuestos halogenados, tales como yoduro básico de bismuto, yodosubgalato de bismuto, tribromofenato de bismuto, cloruro de bomilo, yodato de calcio, cal clorinada, cloflucarbano, fluorsalano, ácido yódico, yodo, monoclóruo de yodo, tricloruro de yodo, yodoformo, tetrayodo metenamínico, oxícloroseno, povidona-yodo, hipoclorito de sodio, yodato de sodio, sincloseno, yoduro de timol, triclocarbán, triclosán y trocloseno de potasio;
- compuestos mercuriales, tales como hidragafeno, meralein sódico, merbromina, cloruro de mercurio, cloruro de mercurio, amoniaco, sodio mercúrico, p-fenolsulfonato, succinimida mercúrica, sulfuro mercúrico, rojo, mercuriofeno, acetato mercurioso, cloruro mercurioso, yoduro mercurioso, nitromersol, tetrayodomercuriato (ii) de potasio, solución de triyodomercuriato (ii) de potasio, timerfonato de sodio y timerosal;
- nitrofuranos, tales como furazolidona, 2-(metoximetil)-5-nitrofurano, nidroxizona, nifuroxima, nifurzida y nitrofurazona;

fenoles, tales como acetomeroctol, bitionol, salicilato de cadmio, carvacrol, cloroxilenol, clorofeno, cresoto, cresol/cresoles), p-cresol, fenticloro, hexaclorofeno, salicilato de 1-naftilo, salicilato de 2-naftilo, 2,4,6-tribromo-cresol y 3',4',5-triclorosalicilanilida;

5 quinolinas, tales como aminoquinurida, benzoxiquina, broxiquinolina, cloroxina, clorquinaldol, cloxiquina, etilhidrocupreína, euprocina, halquinol, hidrastina, 8-hidroxiquinolina, sulfato de 8-hidroxiquinolina y yodoclorohidroxiquina y

10 otros, tales como solución de acetato de aluminio, solución de subacetato de aluminio, sulfato de aluminio, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, ácido bórico, clorhexidina, cloroazodina, acetato de m-cresilo, sulfato cúprico, dibromopropamidina, ictamol, negatol 7, noxitiolina,omidazol, a-propiolactona, a-terpineol.

15 66. Fármacos antiespasmódicos, tales como alibendol, ambucetamida, aminopromacina, apoatropina, metilsulfato de bevonio, bietamiverina, butaverina, bromuro de butropio, bromuro de n-butilescopolammonio, caroverina, bromuro de cimetropro, cinamedrina, cleboprida, clorhidrato de coniina, coniina clorhidrato, yoduro de ciclonio, difemerina, diisopromina, butirato de dioxafetilo, bromuro de diponio, drofenina, bromuro de emepronio, etaverina, feclemina, fenalamida, fenoverina, fempiprano, bromuro de fempiverinio, bromuro de fentonio, flavoxato, flopropiona, ácido glucónico, guaiactamina, hidramitracina, himecromona, leiopirrol, mebeverina, moxaverina, nafiverina, octamilamina, octaverina, pentapiperido, clorhidrato de fenamacida, floroglucinol, bromuro de pinaverio, piperilato, clorhidrato de pipoxolán, pramiverina, bromuro de prifinio, properidina, propivano, propiomacina, prozapina, racefemina, rociverina, espasmolítol, yoduro de estilonio, sultroponio, yoduro de tiemonio, bromuro de tiquizio, tiropramida, trepibutona, tricromilo, trifolio, trimebutina, N,N-1 trimetil-3,3-difenil-propilamina, tropenzilo, cloruro de trospio y bromuro de xenitropio.

25 67. Fármacos antitrombóticos, tales como anagrelida, argatroban, cilostazol, crisoptina, daltrobán, defibrotida, enoxaparina, fraxiparina 7, indobufeno, lamoparan, ozagrel, picotamida, plafibrida, reviparina, tedelparina, ticlopidina, triflusal y warfarina.

30 68. Fármacos antitusivos, tales como allocamida, amicibona, benproperina, benzonatato, bromuro de bibenzonio, bromoformo, butamirato, butetamato, etanodisulfonato de caramifeno, carbetapentano, clofedianol, clobutinol, cloperastina, codeína, metilbromuro de codeína, n-óxido de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, ciclexanona, dextrometorfano, dibunate sódico, dihidrocodeína, acetato enólico de dihidrocodeinona, dimemorfano, dimetoxanato, a,a-difenil-2-piperidinopropanol, dropropizina, drotebanol, eprazinona, dibunato de etilo, etilmorfina, fominoben, guaiapato, hidrocodona, isoaminilo, levopropoxifeno, morclofona, narceína, normetadona, noscapina, oxeladina, oxolamina, folcodina, picoperina, pipazetato, piperidiona, clorhidrato de prenoxdiacina, racemeterfano, clorhidrato de taziprinona, tipegida y zipeprol.

40 69. Fármacos antiulcerosos, tales como complejo de aceglutamida aluminio, sal de zinc de ácido ε-acetamidocaproico, acetoxolona, arbaprostilo, clorhidrato de benexato, subcitrato sol de bismuto (secado), carbenoxolona, cetraxato, cimetidina, enprostilo, esaprazol, famotidina, ftaxilida, gefarnato, guaiazuleno, irsogladina, misoprostol, nizatidina, omeprazol, ornoprostil, a-orizanol, pifarnina, pirenzepina, plaunotol, ranitidina, rioprostil, rosaprostol, rotraxato, acetato de roxatidina, sofalcona, espizofurona, sucralfato, teprenona, trimoprostilo, tritiozina, troxipida y zolimidina.

45 70. Fármacos antiurólicicos, tales como ácido acetohidroxiámico, alopurinol, citrato de potasio y succinimida.

71. Fármacos antifúngicos, tales como antifúngico Liovac 7.

72. Fármacos antivíricos, que incluyen:

50 purinas y pirimidinonas, tales como aciclovir, citarabina, didesoxiadenosina, dideoxicitidina, didesoxiinosina, edoxudina, floxuridina, ganciclovir, idoxuridina, inosina pranobex, MADU, penciclovir, trifluridina, vidrabinina y zidovudina; y

55 otros, tales como monoetanolamina acetilleucínica, amantadina, amidinomicina, cosalano, tiosemicarbzona de cuminaldehído, foscarnet sódico, imiquimod, interferón-a, interferón-a, interferón-a, cetoxal, lisozima, metisazona, moroxidina, podofilotoxina, ribavirina, rimantadina, stallimicina, estatolon, tromantadina y ácido xenazoico.

73. Farmacos ansiolíticos, que incluyen:

60 arilpiperacinas, tales como buspirona, gepirona, isapirona y tondospirona.

65 derivados benzodiazepínicos, como alprazolam, bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clobazam, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, loflazepato de etilo, etizolam, fluidazepam, flutazolam, flutoprazepam, halazepam, cetazolam, lorazepam, loxapina, medazepam, metaclazepam, mexazolam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam y tofisopam;

- carbamatos, tales como ciclarbamati, emilcamato, hidroxifenamato, meprobamato, fenprobamato y tibamato; y
- otros, tales como alpidem, benzocetamina, captodiamina, clormezanona, etifoxina, flesinoxano, fluoresona, ácido glutámico, hidroxizina, lesopitron, mecloralurea, mefenoxalona, mirtazepina, oxanamida, fenagluodol, suriclona y zatosetrón
- 5
74. Antagonistas benzodiazepínicos, como flumazenilo.
75. Broncodilatadores, que incluyen:
- 10
- derivados de efedrina, tales como albuterol, bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, clorprenalina, dioxetodrina, efedrina, epinifrina, eprozinol, etafedrina, etilnorepinefrina, fenoterol, hexoprenalina, isoetarina, isoproterenol, mabuterol, metaproterenol N-metilefedrina, pirbuterol, procaterol, protoquilol, reproterol, rimiterol, salmeterol, soterenol, terbutalina y tulobuterol;
- 15
- compuestos de amonio cuaternario, tales como metilsulfato de bevonio, bromuro de clutropio, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio;
- 20
- derivados de xantina, tales como acefilina, acefilina piperacina, ambufillina, aminofilina, bamifilina, teofilinato de colina, doxofilina, difilina, emprofilina, etamifilina, etofilina, guaitilina, proxifilina, teobromina, ácido 1-teobrominacético y teofilina; y
- otros, tales como fenspirida, medibacina, montekulast, metoxifenanima, tretoquinol y zafirkulast.
- 25
76. Bloqueantes del canal de calcio, que incluyen:
- arilalquilaminas, tales como bepridilo, diltiazem, fendilina, galopanil, prenilamina, terodilina y verapamilo;
- 30
- derivados de dihidropiridina, tales como felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina y nitrendipina;
- derivados de piperacina, tales como cinarizina, flunarizina y lidoflazina; y
- 35
- otros, tales como benciclano, etafenona y perhexilina.
77. Reguladores de calcio, tales como calcifediol, calcitonina, calcitriol, ácido clodrónico, dihidrotaquisterol, elcatonina, ácido etidrónico, ipriflavona, ácido pamidrónico, hormona paratiroidea y acetato de teriparatida.
- 40
78. Cardiotónicos, tales como acefilina, acetildigitoxinas, 2-amino-4-picolina, amrinona, hemisuccinato de benfurodilo, bucladesina, cerebrósido, camfotamida, convalatoxina, cimarina, denopamina, deslanósido, ditalina, digitálicos, digitoxina, digoxina, dobutamina, dopamina, dopexamina, enoximona, eritrofleina, fernilcomina, gitalina, gitoxina, glicociamina, heptaminol, hidrastinina, ibopamina, lanatósidos, metamivam, milrina, neriifolina, oleandrina, ouabaína, oxifedrina, prenatalterol, proscilaridina, resibufogenina, escilareno, escilarenina, estrofantina, sulmazol, teobromina y xamoterol.
- 45
79. Agentes quelantes, tales como deferozmina, ditiocarb sódico, edetato sódico de calcio, edetato disódico, edeato sódico, edetato trisódico, penicilamina, pentetato de calcio trisódico, ácido pentectico, succímero y trientina;
- 50
80. Antagonistas de colecistocinina, tales como proglumida.
81. Agentes colestilolíticos, tales como quenodiol, éter metil-terc-butílico, monoctanoína y ursodiol.
- 55
82. Coleréticos, tales como alibendol, anetol tritona, azintamida, ácido cólico, ácido ciclotico, clanobutina, ciclobutrol, ciclovalona, cinarin(a), ácido dehidrocólico, ácido desoxicólico, ácido dimecrótico, alcohol a-etilbencílico, exiprobano, feguprol, fencibutrol, fenipentol, florantirona, himecromona, menbutona, ácido 3-(o-metoxifenil)-2-fenilacrílico, metocalcona, moquizona, osalmida, extracto de bilis bovina, 4,4'-oxidi-2-butanol, piprozolona, prozapina, 4-saliciloilmorfolina, sincalida, ácido taurocólico, timonácico, tocamfilo, trepibutona y vanitilolida.
- 60
83. Agentes colinérgicos, tales como aceclidina, bromuro de acetilcolina, cloruro de acetilcolida, napadisilato de aclatonio, bromuro de benzpirinio, cloruro de betanecol, carbacol, cloruro de carpronio, bromuro de demecario, dexpanterol, diisopropil paraoxón, yoduro de ecotiofato, cloruro de edrofomio, eseridina, furtretonio, isoflurofato, cloruro de metacolina, muscarina, neostigmina, yoduro de oxapropiano, bromuro de fisostigmina y piridostigmina.
- 65
84. Inhibidores de colinesterasa, tales como cloruro de ambenonio, bromuro de distigmina y galantamina.
85. Reactivadores de colinesterasa, tales como cloruro de obidoximina y cloruro de pralidoxima.

86. Agentes y estimulantes del sistema nervioso central, tales como aminaptina, anfetimina, anfetaminilo, bemegrída, benzfetamina, brucina, cafeína, clorfentermina, clofenciclán, clortermina, coca, fosfato de demanilo, dexoadrol, sulfato de dextroanfetamina, dietilpropión, n-etilanfetamina, etamiván, etifelmina, etriptamina, fencamfamina, fenetilina, fenosolona, fluotilo, galantamina, hexaciclonoato sódico, homocanfina, mazindol, megexamida, metanfetamina, metilfenidato, nicetamida, pemolina, pentilentetrazol, fenidimetracina, fenmetracina, fentermina, picrotoxina, pipradrol, prolintano y pirovalerona.
87. Descongestionantes, tales como amidefrina, cafaminol, ciclopentamina, efedrina, epinefrina, fenoxazolina, indanazolina, metizolina, nafazolina, clorhidrato nordefrina, octodrina, oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, tetrahidrozolina, timazolina y xilometazolina.
88. Agentes dentales, que incluyen:
- bisfosfonatos (anti periodontitis y resorción ósea), tales como alendronato, clodronato, etidronato, pamidronato y tiludronato;
- profilácticos de la caries, tales como arginina y fluoruro de sodio; agentes desensibilizantes, tales como nitrato de potasio y citrato oxalato.
89. Despigméntadores, tales como hidroquinina, hidroquinona y monobenzona.
90. Diuréticos, que incluyen:
- organomercuriales, tales como clormerodrina, meralurida, mercamfamina, mercaptomerina sódica, ácido mercurialfílico, mercurnatilina sódica, cloruro mercurioso y mersalilo;
- pteridinas, tales como furtereno y triamtereno;
- purinas, tales como acefilina, 7-morfolinmetilteofilina, pamabrom, proteobromina y teobromina;
- esteroides, tales como canrenona, oleandrina y espirolactona;
- derivados de sulfonamidas, tales como acetazolmida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloramínofenamida, clofenamida, clopamida, clorexoleno, difenilmetan-4,4'-disulfonamida, disulfamida, etoxzolamida, furosemida, indapamida, mefrusida, metazolamida, piretanida, quinetazona, torsemida, tripamida y xipamida;
- uracilos, tales como aminometradina y amisometradina;
- otros, tales como amanozina, amilorida, arbutina, clorazaniolo, ácido etacrínico, etozolina, hidracarbacina, isosorbida, manitol, metocalcona, muzolimina, perhexilina, ticinafeno y urea.
91. Agonistas del receptor de dopamina, tales como bromocriptina, dopexamina, fenoldopam, ibopamina, lisurida, naxagolida y pergolida.
92. Ectoparasiticidas, tales como amitraz, benzoato de bencilo, carbarilo, crotamitón, DDT, dixantogeno, tiocianoacetato de isobornilo técnico, solución sulfurada de cal, lindano, malatión, oleato mercuríco, mesulfeno y producto farmacéutico de azufre.
93. Enzimas, que incluyen:
- enzimas digestivas, tales como α -amilasa (páncreas de cerdo), lipasa, pancrelipasa, pepsina y renina;
- enzimas mucolíticas, tales como lisozima;
- enzimas de inactivación de penicilina, tales como penicilinasas; y
- enzimas proteolíticas, tales como colagenasa, quimopapaína, quimotripsinas, papaína y tripsina.
94. Inductores enzimáticos (hepáticos), tales como flumecinol.
95. Estrógenos (no esteroides), tales como benbestrol, broparoeestrol, clortrianiseno, dienestrol, dietilestilbestrol, dipropionato de dietilestilbestrol, dimestrol, fosfestrol, hexestrol, metalenestriolo y metestrol. Estrógenos, tales como hormonas estrogénicas conjugadas, equilenina, equilina, estrógenos esterificados, 17β -estradiol, benzoato de estradiol, valerato de 17β -estradiol, 17β -cipionato de estradiol, estriol, estrona, estropipato, 17β -etinilestradiol y mestranol.

96. Inhibidores de la secreción gástrica, tales como enterogastrona y octreotida.
97. Glucocorticoides, tales como 21-acetoxiprefnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, clorprednisona, clobetasol, blovetasona, clocortolona, clocprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, flucortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, formocortal, halcinonida, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, hidrocortisona 21-succinato de sodio, tebutato de hidrocortisona, mazipredona, medrisona, meprednisona, metiolfprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona 21-dietilaminoacetato, prednisona fosfato de sodio, prednisolona succinato de sodio, prednisolona 21-m-sulfobenzoato de sodio, prednisolona 21-estearoilglicolato, tebutato de prednisolona, prednisolona 21-trimetilacetato, prednisona, prednival, prednilideno, prednilideno 21-dietilaminoacetato, tixocortal, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona.
98. Principios estimulantes de las gónadas, tales como buserelina, clomifeno, ciclofenilo, epimestrol, FSH, HCG y LH-RH.
99. Hormonas gonadotrópicas, tales como LH y PMSG.
100. Inhibidores de la hormona del crecimiento, tales como octreotida y somatostatina.
101. Factores liberadores de la hormona del crecimiento, tales como semorelina.
102. estimulantes del crecimiento tales como somatotropina.
103. Agentes hemolíticos, tales como fenilhidracina y clorhidrato de fenilhidracina.
104. Antagonistas de la heparina, tales como bromuro de hexadimetrina y protaminas.
105. Hepatoprotectores, tales como la S-adenosilmetionina, betaína, catequina, citolona, malotilato, orazamida, fosforilcolina, protoporfirina IX, grupo de silimarina, ácido tióctico y tiopronina.
106. Inmunomoduladores, tales como amiprilosa, bucilamina, ditiocarb sódico, inosina pranobex, interferón- γ , interleucina-2, lentinan, muroctasina, platonina, procodazol, tetramisol, timomodulina, timopentina y ubenimex.
107. Inmunosupresores, tales como azatioprina, ciclosporinas y mizoribina.
108. Resinas de intercambio iónico, tales como resinas carbacrílicas, resina de colestiramina, colestipol, polidexido, resodec y poliestirensulfonato de sodio.
109. Hormona estimulante de la lactancia, tal como prolactina.
110. Agonistas de LH-RH, tales como buserelina, goserelina, acetato de goserelina, leuprolida, nafarelina y triptorelina.
111. Agentes lipotrópicos, tales como N-acetilmetionina, cloruro de colina, diclorhidrato de colina, dihidrógenocitrato de colina, inositol, lecitina y metionina.
112. Supresores del lupus eritematoso, tales como triglicolamato de bismuto y sodio, subsalicilato de bismuto, cloroquina e hidroxicloroquina.
113. Mineralocorticoides, tales como aldosterona, desoxicorticosterona, acetato de desoxicortona y fludrocortisona.
114. Fármacos mióticos, tales como carbacol, fisostigmina, pilocarpina y pilocarpus.
115. Inhibidores de la monoaminoxidasa, tales como deprenilo, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, octomoxina, pargilina, fenezina, fenoxipropacina, pivalilbenzhidracina, prodipina, toloxatona y tranilcipromina.
116. Agentes mucolíticos, tales como acetilcisteína, bromhexina, carbocisteína, domiodol, letosteína, liozima, clorhidrato de mecisteína, mesna, sobrerol, estepronina, tiopronina y tiloxapol.
117. Relajantes musculares (esqueléticos), tales como aflocualona, alcuronio, besilato de atracurio, baclofeno, benzocetamina, cloruro de benzoquinonio, C-calebasina, carisoprodol, clormezanona, carbamato de clorfenesina, clorproetacina, clozoxazona, curare, ciclarbamato, ciclobenzaprina, dantroleno, bromuro de decametonio, diazepam,

- eperisona, bromuro de fazadinio, flumetramida, trietioduro de galamina, bromuro de hexacarbocolina, bromuro hexafluorenio, idrocilamida, metilsulfato de lauxion, leptodactilina, memantina, mefenesina, mefenoxalona, metaxalona, metocarbamol, yoduro de metocurina, nimetazepam, orfenadrina, bromuro de pancuronio, fenprobamato, feniramidol, bromuro de pipercurio, promoxolano, sulfato de quinina, estiramato, bromuro de succinilcolina, cloruro de succinilcolina, yoduro de succinilcolina, bromuro de suxetonio, tetrazepam, tiocolchicósido, tizanidina, tolperisona, cloruro de tubocurarina, bromuro de vecuronio y Zoxolamina.
- 5
118. Antagonistas narcóticos, tales como amifenazol, ciclazocina, levalorfano, nadido, nalmfeno, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, naloxona y naltrexona.
- 10
119. Agentes neuroprotectores, tales como dizocilpina.
120. Agentes nootrópicos, tales como aceglutamida, acetilcarnitina, aniracetam, bifematlano, exifona, fipexida, idebenona, clorhidrato de indeloxazuna, nifofenona, oxiracetam, piracetam, propentofilina, piritinol y tacrina.
- 15
121. Agentes oftálmicos, tales como 15-cetoprostaglandinas.
122. Hormona ovárica, tal como relaxina.
- 20
123. Fármacos oxióticos, tales como carboprost, cargutocina, desaminooxitocina, ergonovina, gemeprost, metilergonovina, oxitocina, pituitaria (posterior), prostaglandina Ez, prostaglandina Fza y esparteína.
124. Inhibidores de pepsina, tales como amilosulfato de sodio.
- 25
125. Estimulantes peristálticos, tales como cisaprida.
126. Inhibidores de prolactina, tales como metergolina.
127. Prostaglandinas y análogos de prostaglandinas, tales como arbaprostilo, carboprost, enprostilo, bemeprost, limaprost, misoprostol, omoprostilo, prostaciclina, prostaglandina E₁, prostaglandina E₂, prostaglandina F_{2a} en rioprostilo, rosaprostol, sulprostona y trimoprostilo.
- 30
- Gestágenos, tales como clormadinona y acetato de clormadinona, demegestona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinilestrenol, etisterona, etinodiol y diacetato de etinodiol, gestodeno, 17 α - hidroxiprogesterona, caproato de hidroxigesterona, medroxiprogesterona y acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melengestrol, acetato de noretindrona, acetato de noretldrona, noretinodrel, norgestrona, norgestrel, 19-norprogesterona, progesterona, promegestona y ésteres de los mismos. Son preferentes las formas de base libre de fármacos que tienen una mayor afinidad por el grupo funcional ácido (carboxilo) en un polímero basado en acrílico funcional carboxilo en algunas aplicaciones.
- 35
128. Inhibidores de proteasa, tales como aprotinina, camostat, gabexato y nafamostat.
- 40
129. Estimulantes respiratorios, tales como almitrina, bemegrída, dióxido de carbono, cropropamida, crotetamida, dimeflina, dimorfolamina, doxapram, etamivan, fominoben, lobelina, mepixanox, metamivam, niquetamida, picrotoxina, pimeclona, piridofilina, succinato de sodio y tacrina.
- 45
130. Agentes esclerosantes, tales como etanolamina, etilamina, ácido 2-hexildecanoico, polidocanol, bisulfato de quinina, clorhidrato de quinina y urea, ricinoleato de de sodio, tetradecilsulfato de sodio y tribenósido.
- 50
131. Sedantes e hipnóticos, que incluyen:
- ureidos acíclicos, tales como acecarbromal, apronalida, bomisovalum, capurida, carbromal y ectilurea;
- alcoholes, tales como clorhexadol, etclorvinol, meparfinol, 4-metil-5-tiazoletanol, alcohol terc-pentílico y 2,2,2-tricloroetanol;
- 55
- Amidas, tales como butoctamida, dietilbromoacetamida, ibrotamida, isovalerildietilamida, niapracina, tricetamida, trimetozina, zolpidem y zopiclona;
- 60
- derivados de ácido barbitúrico, tales como alobarbitál, amobarbitál, aprobarbitál, barbitál, bralabarbitál, butabarbitál sódico, butalbitál, butalilonal, butetal, carbubarb, ciclobarbitál, Ciclopentobarbitál, enalilpropimal, ácido 5-etil-5-(1-piperidil)barbitúrico, ácido 5-furfuril-5-isopropilbarbitúrico, heptabarbitál, hexetal sódico, hexobarbitál, mefobarbitál, metitural, narcobarbitál, nealbarbitál, pentobarbitál sódico, fenalimal, fenobarbitál, fenobarbitál sódico, ácido fenilmetilbarbiturico, probarbitat propalilonal, proxibarbal, reposa, secobarbitál sódico, talbutal, tetrabarbitál, vinbarbitál sódico y vinilbitál;
- 65

- derivados benzodicepínicos, tales como brotizolam, doxefazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, haloxazolam, loprazolam, lormetazepam, nitrazepam, quazepam, temazepam y triazolam;
- 5 bromuros, tales como bromuro de amonio, bromuro de calcio, bromolactobionato de calcio, bromuro de litio, bromuro de magnesio, bromuro de potasio y bromuro de sodio;
- carbamatos, tales como carbamato de amilo terciario, etinamato, hexapropimato, carbamato de meparfinol, novonal y triclorouretano;
- 10 derivados de cloral, tales como carbocloral, cloral betaína, cloral formamida, hidrato de cloral, cloralantipirina, dicloralfenazona, cloral pentaeritritol y triclofós;
- Piperidindionas, tales como gluteimida, metiprilona, piperidiona, piritildiona, taglutimida y talidomida;
- 15 derivados de quinazolona, tales como etaqualona, meclocualona y metacualona; y
- otros, tales como acetal, acetofenona, aldol, valerato de amonio, amfenidona, a-bromoisovalerato de d-bornilo, isovalerato de d-bornilo, bromoformo, 2-etilbutanoato de calcio, carfinato, a-cloralosa, clometiazol, cipripedio, doxilamina, etodroxizina, etomidato, fenadiazol, homofenacina, ácido bromhídrico, mecloxamina, valerato de mentilo, opio, paraldehído, perlapina, propiomacina, rilmazafona, oxiato de sodio, sulfonetilmetano y sulfonmetano.
- 20 132. Agentes trombolíticos, tales como APSAC, plasmina, prourocinasa, estreptocinasa, activador tisular del plasminógeno y urocinasa.
- 25 133. Hormonas tirotrópicas, tales como TRH y TSH.
134. Uricosúricos, tales como benzbromarona, etebenecida, ácido orótico, oxincofeno, probenecida, sulfinpirazona, ticrinafeno y zoxazolamina.
- 30 135. Vasodilatadores (cerebrales), tales como benciclano, cinarizina, citicolina, ciclandelato, ciclónico, dicloracetato de diisopropilamina, eburnamonina, fenoxedilo, flunarizina, ibudilast, ifenprodilo, nafronilo, nicametato, nicergolina, nimodipina, papaverina, pentifilina, tinofedrina, vincamina, vinpocetina y viquidilo.
- 35 136. Vasodilatadores (coronarios), tales como amotrifeno, bendazol, hemisuccinato de benfurodilo, benziodarona, cloacizina, cromonar, clobenfurol, clonitrato, dilazep, dipiridamol, droprenilamina, efloxato, eritritol, tetranitrato de eritritilo, etafenona, fendilina, floedilo, ganglefeno, hexestrol bis(dietilaminoetiléter), hexobendina, tosilato de itramina, kelina, lidoflacina, hexanitrato de manitol, medibacina, nicorandilo, nitroglicerina, tetranitrato de pentaeritritol, pentrinitrol, ferhexilina, pimefilina, prenilamina, nitrato de propatilo, piridofilina, trapidilo, tricromilo, trimetazidina, trolnitrato fosfato y visnadina.
- 40 137. Vasodilatadores (periféricos), tales como nicotinato de aluminio, bametano, benciclano, betahistina, bradicinina, brovincamina, bufonide, buflomedil, butalamina, cetiedilo, ciclónico, cinepazida, cinarizina, ciclandelato, dicloracetato de diisopropilamina, eledoisina, fenoxidilo, flunarizina, heronicoato, ifenprodilo, niacinato de inositol, isoxsuprina, calidina, calicreína, moxisilina, nafronilo, nicametato, nicergolina, nicofuranosa, alcohol nicotínico, nilidrina, pentifilina, pentoxifilina, piribedilo, prostaglandina E₁, suloctidilo y niacinato de xantinal.
- 45 138. Vasoprotectores, tales como benzarona, bioflavonoides, cromocarb, clobeosido, diosmina, dobesilato de calcio, escina, rolescutol, leucocianidina, metescuflina, quercetina, rutina y troxerutina.
- 50 139. Vitaminas, fuentes de vitaminas y extractos de vitaminas, tales como vitaminas A, B, C, D, E y K y derivados de las mismas, ergocalciferoles, regaliz y mecobalamina.
140. Agentes vulnerarios, tales como acetilcisteína, alantoína, asiaticósido, cadexómero yodado, quitina, dextranómero y oxaceprol.
- 55 141. Anticoagulantes, tales como heparina.
142. Varios, tales como eritropoyetina (antianémico), filgrastim, finasterida (hipertrofia prostática benigna), interferón beta 1-alfa (esclerosis múltiple) y tretinoína (incontinencia urinaria).
- 60 Los fármacos particulares que se pueden usar en la presente invención incluyen fármacos de bajo peso molecular. Se puede usar cualquier fármaco que sea líquido a o aproximadamente a temperatura ambiente de acuerdo con la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "de bajo peso molecular" se define para que incluya cualquier fármaco y sus formas equivalentes que tenga un punto de fusión de tal manera que exista como líquido a o aproximadamente a temperatura ambiente. Este término abarca fármacos de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 300 daltons. Un fármaco que es de bajo peso molecular y
- 65

líquido a o aproximadamente a temperatura ambiente generalmente está en su forma de base libre o ácido libre, y, como tal, está abarcado por este término. Los fármacos que se pueden usar en la práctica de la invención incluyen anfetamina, d-anfetamina, l-anfetamina, d,l-anfetamina, metanfetamina, prilocaína, benzocaína, butacaína, butambén, butanilcaína, corticaína, lidocaína, memantina, pilocarpina, ciclobenzaprina, paroxetina, fluoxetina, duloxetina, imipramina, decipramina, doxepina, nortriptileno, protriptileno, bupropión, azelastina, clorfenamina, bisoprolol, feniramina, alprazolam, captoprilo, clonidina, clonazepam, enalapril, ramiprilo, haloperidol, cetoprofeno, loratadina, metimazol (antihipertiroideo), metilfenidato, metiltestosterona, nicotina, nitroglicerina, pramipexol, ropinirol, hidromorfona, escopolamina, testosterona, metanfetamina, frovatriptán y fentermina. Para obtener el efecto terapéutico deseado, puede ser deseable que determinados fármacos, tales como metilfenidato, d-anfetamina, metanfetamina y fentermina, se usen en su forma de base.

La cantidad de fármaco que se va a incorporar en la composición varía dependiendo del fármaco particular, el efecto terapéutico deseado y el lapso de tiempo para el que el dispositivo va a proporcionar el tratamiento. Para la mayoría de los fármacos, el paso de los fármacos a través de la piel es la etapa limitante de la velocidad en la administración. De esta manera, la cantidad de fármaco y la velocidad de liberación se seleccionan típicamente para proporcionar una administración transdérmica caracterizada por una dependencia del tiempo de orden cero durante un periodo prolongado de tiempo. La cantidad mínima de fármaco en el sistema se selecciona basándose en la cantidad de fármaco que pasa a través de la piel en el lapso de tiempo para el que el dispositivo va a proporcionar el tratamiento. Normalmente, la cantidad de fármaco en el sistema puede variar desde aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 50 %. Sin embargo, la composición de la presente invención es particularmente útil para fármacos que se usan en concentraciones relativamente bajas, especialmente de un 0,3 % a un 30 % de la composición total, más preferentemente desde aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 % de la composición total, lo más preferentemente desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % de la composición total.

Un fármaco preferente es clonidina. Clonidina es un agente antisimpaticotónico que tiene una estructura de imidazolina. Tiene afinidad por los α -adrenorreceptores y más fuertemente por los α_2 -adrenorreceptores pre y posinápticos y reduce el tono simpático periférico. Se cree que la clonidina reduce la presión sanguínea disminuyendo el gasto cardíaco y, en el caso de medicación prolongada, reduciendo la resistencia vascular periférica. Al mismo tiempo, se cree que la clonidina reduce la liberación de renina con una disminución en la angiotensina II en el plasma sanguíneo, liberándose aldosterona de la corteza suprarrenal.

Por ejemplo, se puede usar clonidina en el tratamiento de las siguientes indicaciones: hipertensión, migraña, estados de ansiedad, trastornos hiperkinéticos de la conducta, síntomas de abstinencia en abstinencia de alcohol o drogas y los síntomas de la menopausia.

El clorhidrato de clonidina existe en forma de un componente mesomérico. El nombre químico es clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina. La clonidina tiene la siguiente fórmula molecular: $C_9H_9Cl_2N_3HCl$, y un peso molecular de 266,56.

Como se usa en el presente documento, el término "sobresaturado" usado en referencia al fármaco significa que la cantidad de fármaco presente está en exceso de su solubilidad o dispersabilidad en un sistema adhesivo de múltiples polímeros.

Haciendo referencia a la FIG. 1, el modo de realización más preferente de la invención, el sistema de administración transdérmica de fármacos 10 comprende una capa de composición portadora 12 que incorpora el agente activo. La superficie 14 de la capa de composición portadora adhesiva 12 se fija al revestimiento de liberación 15 para proteger la capa de composición portadora antes de su uso, pero que se retira tras la aplicación tópica de la capa de composición portadora a la piel o mucosa del usuario. Una capa de refuerzo que no contiene fármaco 18 se fija a la otra superficie 20 de la capa de composición portadora 12. Como se analiza en más detalle a continuación, la capa de refuerzo 18 se hace de cualquier material adecuado para adaptar la administración del agente activo desde la capa de composición portadora 12 a la piel o mucosa del usuario. La capa de refuerzo 18 se puede procesar por separado de la capa portadora 12 o se puede procesar junto con la capa de composición portadora 12.

La capa de composición portadora 12 puede comprender cualquier polímero o adhesivo generalmente conocido en la técnica para formular una composición portadora de fármacos y puede incluir todos los polímeros naturales y sintéticos no tóxicos conocidos o adecuados para su uso en sistemas transdérmicos, incluyendo adhesivos injertados y termofusibles, basados en disolvente, y se pueden usar en solitario o en combinaciones o mezclas. Los ejemplos incluyen polímero(s) basado(s) en acrílico, polímero(s) basado(s) en silicona, cauchos, gomas, poliisobutilenos, poli(éteres vinílicos), poliuretanos, copolímeros de bloque de estireno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloque de amida y éter, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, y adhesivos basados en acetato de vinilo, y bioadhesivos, como se expone en la pat. de EE. U. n.º 6,562,363.

Se pretende usar de manera intercambiable el término polímero "basado en silicona" con los términos siloxano, polisiloxano y siliconas como se usa en el presente documento y como se conoce en la técnica. El polímero basado en silicona también puede ser un adhesivo sensible a la presión, con un adhesivo de polisiloxano preparado

reticulando un elastómero, típicamente un polidiorganosiloxano de alto peso molecular, con una resina, para producir una estructura de siloxano tridimensional, por medio de una reacción de condensación en un disolvente orgánico apropiado. La proporción de resina con respecto a elastómero es un factor crítico que se puede ajustar a fin de modificar las propiedades físicas de los adhesivos de polisiloxano. Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology. 2.º ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Nueva York (1989). Se describen detalles y ejemplos adicionales de adhesivos sensibles a la presión de silicona que son útiles en la práctica de la presente invención en las siguientes pat. de EE. UU. n.ºs 4,591,622; 4,584,355; 4,585,836; y 4,655,767. Los adhesivos sensibles a la presión de silicona adecuados están disponibles comercialmente e incluyen los adhesivos de silicona en venta con las marcas comerciales BIO-PSA® de Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan (tales como -2685, -3027, -3122, -4101, -4102, -4203, -4301, -4302, -4303, -4401-4403, -4501, -4503, -4602, -4603 y -4919). Son preferentes siliconas envueltas con alto contenido de resina.

En la práctica de los modos de realización preferentes de la invención, la capa de composición portadora 12 incluye un polímero basado en acrílico. El polímero basado en acrílico puede ser cualquiera de los homopolímeros, copolímeros, terpolímeros y similares de diversos ácidos acrílicos. En dichos modos de realización preferentes, el polímero basado en acrílico constituye desde aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 95 % del peso seco total de la composición portadora, y preferentemente desde aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 90 %, y más preferentemente desde aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 85 % de la composición portadora, en el que la cantidad del polímero basado en acrílico es dependiente de la cantidad y tipo de fármaco usado.

Los polímeros basados en acrílico que se pueden usar en la invención son polímeros de uno o más monómeros de ácidos acrílicos y otros monómeros copolimerizables. Los polímeros de acrilato también incluyen copolímeros de acrilatos y/o metacrilatos de alquilo y/o monómeros secundarios copolimerizables o monómeros con grupos funcionales. Variando la cantidad de cada tipo de monómero añadido, las propiedades de cohesión del polímero de acrilato resultante se pueden cambiar como se conoce en la técnica. En general, el polímero de acrilato está compuesto de al menos un 50 % en peso de un monómero de acrilato o acrilato de alquilo, desde un 0 a un 20 % de un monómero funcional copolimerizable con el acrilato y desde un 0 a un 40 % de otros monómeros.

Los monómeros de acrilato que se pueden usar incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo y metacrilato de tridecilo.

Los monómeros funcionales, copolimerizables con los acrilatos o metacrilatos de alquilo anteriores, que se pueden usar incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, anhídrido maleico, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilamida, dimetilacrilamida, acrilonitrilo, acrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de terc-butilaminoetilo, metacrilato de terc-butilaminoetilo, acrilato de metoxietilo y metacrilato de metoxietilo.

Los polímeros basados en acrílico adecuados también pueden ser un adhesivo sensible a la presión que están disponibles comercialmente e incluyen los adhesivos basados en acrílico en venta con las marcas comerciales Duro-Tak® de National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J. (tales como, 87-2287, -4098, -2852, -2196, -2296, -2194, -2516, -2070, -2353, -2154, -2510, -9085, -9088 y 73-9301). Otros adhesivos basados en acrílico adecuados incluyen aquellos en venta por Monsanto; St. Louis, Mo., con las marcas comerciales Gelva® Multipolymer Solution (tales como 2480, 788, 737, 263, 1430, 1753, 1151, 2450 y 2495) y Eudragit® en venta por Roehm Pharma GmbH, Darmstadt, República Federal de Alemania.

La composición portadora puede comprender mezclas de polímeros basados en acrílicos, polímeros basados en silicona y cauchos basados en sus diferentes parámetros de solubilidad, en solitario o en combinación con otros polímeros, por ejemplo, polivinilpirrolidona, como se describe más completamente en la pat. de EE. UU. n.ºs 5,474,783; 5,656,286; 5,958,446; 6,024,976; 6,221,383; y 6,235,306. La cantidad de cada polímero se selecciona para ajustar la concentración de saturación del fármaco en el sistema de múltiples polímeros y para dar como resultado la velocidad deseada de administración del fármaco desde el sistema y a través de la piel o mucosa.

También se contemplan combinaciones de polímeros basados en acrílico basándose en sus grupos funcionales. Los polímeros basados en acrílico que tienen grupos funcionales son copolímeros o terpolímeros que contienen, además de unidades monoméricas no funcionales, unidades monoméricas adicionales que tienen grupos funcionales libres. Los monómeros pueden ser monofuncionales o polifuncionales. Estos grupos funcionales incluyen grupos carboxilo, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos amido, grupos epoxi, etc. Los grupos funcionales preferentes son grupos carboxilo y grupos hidroxilo. Los monómeros funcionales carboxilo preferentes incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico y ácido crotonico. Los monómeros funcionales hidroxilo preferentes incluyen metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroximetilo, metacrilato de hidroximetilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxibutilo, acrilato de hidroxiamilo, metacrilato de hidroxiamilo, acrilato de hidroxihexilo, metacrilato de hidroxihexilo. Los polímeros basados en acrílico no funcionales pueden incluir cualquier polímero basado en acrílico que no tenga o sustancialmente no tenga grupos funcionales libres. El polímero basado

en acrílico puede incluir homopolímeros, copolímeros y terpolímeros. Los monómeros usados para producir los polímeros pueden incluir ésteres alquil acrílicos o metacrílicos tales como metacrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de amilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilbutilo, acrilato de hexilo, acrilato de heptilo, acrilato de octilo, acrilato de nonilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, acrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, acrilato de glicidilo y los correspondientes ésteres metacrílicos.

Tanto el polímero basado en acrílico que sustancialmente no tiene grupos funcionales y polímeros basados en acrílico que tienen grupos funcionales pueden incluir opcionalmente monómeros de modificación adicionales. Estos monómeros de modificación pueden incluir cualquier monómero concebible que se pueda someter a polimerización vinílica. Por ejemplo, se puede usar la incorporación de monómeros de estireno para incrementar la temperatura de transición vítrea y a veces se usan para mejorar la fuerza de cohesión. También se usa la copolimerización de monómeros de acetato de vinilo con ésteres acrílicos para formar polímeros basados en acrílico. También se puede copolimerizar etileno con ésteres acrílicos y acetato de vinilo para dar polímeros basados en acrílico adecuados.

Por ejemplo, una composición requerirá menos de un acrílico funcional que contenga un 20 % en peso de grupos funcionales en lugar de uno que contenga un 0,5 % en peso de grupos funcionales para lograr el mismo efecto requerido para la solubilidad y el flujo. En términos generales, la cantidad de acrílico funcional está generalmente en el intervalo de aproximadamente un 1 a un 99 % en peso y preferentemente de un 5 a un 95 % en peso, más preferentemente de un 20 a un 75 % en peso, incluso más preferentemente de un 30 a un 65 % en peso, basándose en el contenido polimérico total de la composición transdérmica. La cantidad de acrílico o acrílico no funcional con un grupo funcional que no tiene una afinidad tan grande por el fármaco está en el intervalo de aproximadamente un 99 a un 1 % en peso, preferentemente de un 95 a un 5 % en peso, más preferentemente de un 75 a 20 peso % e incluso más preferentemente de un 30 a un 65 % en peso, basándose en el contenido polimérico total de la composición.

Se describen detalles y ejemplos adicionales de adhesivos basados en acrílico, monómeros funcionales y polímeros que no tienen grupos funcionales y que son adecuados en la práctica de la invención en Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2.º ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), VanNostrand Reinhold, N.Y. (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers," Polymer Science and Engineering, vol. 1, 2.º ed., pp. 234-268, John Wiley & Sons, (1984); pat. de EE. UU. n.º 4,390,520; pat. de EE. UU. n.º 4,994,267.

Las proporciones requeridas de polímeros basados en acrílico u otros usados generalmente son dependientes del fármaco específico, su velocidad de administración deseada y la duración deseada de la administración del fármaco. En general, las proporciones de los polímeros basados en acrílico también dependen del contenido de unidades monoméricas funcionales en el acrílico funcional.

Cuando se pretende que la composición portadora de fármacos funcione como la capa frontal, es decir, la capa 14 que entra en contacto con el sitio tópico de aplicación, como se representa en la Fig. 1, es preferente que la composición portadora comprenda un bioadhesivo o adhesivo sensible a la presión.

La capa de refuerzo 18 comprende al menos una capa, la capa primaria que tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua alta y una velocidad de transmisión de gas de moderada a baja. De esta manera, el refuerzo tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua aproximadamente igual o en exceso de la del copolímero de etileno/alcohol vinílico (EVOH) y una velocidad de transmisión de gas aproximadamente igual o menos que EVOH, en el que el EVOH es de aproximadamente 0,2 a 3 mil de espesor. El refuerzo comprende capas poliméricas adicionales, por ejemplo, una segunda capa que tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua alta, así como capas adicionales. Las capas adicionales se pueden colocar en uno o ambos lados de la primera capa. En la patente de EE. UU. n.º 4,994,278. se divulgan refuerzos adecuados.

Básicamente, el material de refuerzo está construido de un polímero de barrera o resina u otro material permeable. El término "barrera" se usa en el presente documento en referencia a la resistencia del material con respecto a la absorción, difusión y desorción de gases, humedad y otros productos químicos. Mediante el uso de determinados materiales de barrera, una película se puede hacer selectivamente permeable al agua u otro vapor de líquido en lugar de gas o viceversa. La capa de refuerzo 18 tiene un espesor desde aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 3 mm.

La permeabilidad al gas y vapor de agua se conoce o se puede computar usando pruebas estandarizadas. Una comparación de diferentes plásticos se encuentra en "Barrier Resins Key New Package Development", Plastics Packaging, julio/agosto 1988, pp. 17-21.

Comparación de propiedades de barrera para polímeros comerciales		
Material	Velocidad de transmisión de oxígeno, 25 °C, 65/HR (cc.-mil/100 in ² - 24 horas)	Velocidad de transmisión de vapor de agua, 40 °C, 90/HR (cc.-mil/100 in ² 2 horas)
Etileno/alcohol vinílico	0,05 a 0,18	1,4 a 5,4

ES 2 596 809 T3

Poli(cloruro de vinilideno)	0,15 a 0,90	0,1 a 0,2
Acrlonitrilo	0,80	5,0
Nailon amorfo	0,74 a 2,0	
Poliéster tereftalato	2,60	1,2
Nailon orientado	2,10	9,0
Poli(cloruro de vinilo) rígido	14,0	3,0
Polietileno de baja	420	1,0 a 1,5
Polietileno de alta	150	0,4
Polipropileno	150	0,69
Poliestireno	350	7 a 10

5 En la tabla anterior, la velocidad de transmisión de oxígeno se expresa en centímetros cúbicos de oxígeno de película de 1 mil por 100 pulgadas cuadradas de área superficial por 24 horas a un 65 % de humedad relativa (HR) y 25 °Celsius (°C) y la velocidad de transmisión de vapor de agua se expresa en centímetros cúbicos por 100 pulgadas cuadradas de área superficial de película de 1 mil por 24 horas a 40 grados Celsius (°C) y un 90 % de humedad relativa.

Las velocidades de transmisión de vapor de agua adicionales son:

10

Tabla 2

	Velocidad de transmisión de vapor de agua (40 °C/90 % de HR)	
	g 30 micrómetros/m ² /24 h	g. mil/100 in ² /24 h
Polipropileno orientado biaxialmente	5	0,38
Polietileno de alta densidad	5	0,38
Polipropileno	9	0,69
Polietileno de baja densidad	15	1,14
Poliéster tereftalato orientado biaxialmente	15	1,2
Poli(cloruro de vinilo) rígido	40	3,1
Poliestireno	112	8,5
Nailon 6 orientado biaxialmente	134	10,0
Policarbonato	145	1,1
EVAL EP-F	50	3,8
EVAL EP-H	28	2,1
EVAL EP-K	28	2,1
EVAL EP-E	19	1,4
EVAL EP-G	19	1,4
Saran 5253 PVC	3	0,22
Barex 210 nitrilo	80	6,1

Una capa de refuerzo 18 adecuada de acuerdo con la presente invención debe:

1. mantener su integridad física y química en el entorno de uso;
- 5 2. proporcionar soporte mecánico para las otras láminas que forman un portador laminado;
3. ser sustancialmente impermeable al agente farmacológico;
- 10 4. ser permeable selectivamente al paso de vapor de agua interno; y
5. ser sustancialmente impermeable a los gases, al agua o humedad, pero permeable al vapor de agua.

El peso molecular de los polímeros seleccionados para el refuerzo son de tal manera que el refuerzo tiene las características anteriores y las capas las velocidades de transmisión de oxígeno y de vapor de agua indicadas.

15 Los materiales poliméricos adecuados para el refuerzo transdérmico incluyen acrilonitrilo, acetato de celulosa, policarbonato, etileno/acetato de vinilo, etileno/acrilato de metilo, poliéster, polietileno, polipropileno, poliestireno, poliuretano, poli(alcohol vinílico), etileno/alcohol vinílico, poliamidas, poli(cloruro de vinilideno) y poli(cloruro de vinilo). Algunos polímeros incrementan las propiedades de barrera orientando las cadenas poliméricas en una o dos direcciones.

20 El material de refuerzo de la presente invención puede contener dos o más capas poliméricas naturales o sintéticas. Al menos una capa del refuerzo está compuesta de un polímero que es compatible con el fármaco elegido y con el que el fármaco es compatible, es flexible, y tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua igual o mayor que EVOH de 0,2 a 3 mil de espesor, en concreto, una velocidad igual a o en exceso de aproximadamente 2 a 4 gramos/100 in² por 24 horas, a 40 °C y un 90 % de HR y más preferentemente 6 gramos y una velocidad de transmisión de oxígeno igual o menos que EVOH de 0,2 a 3 mil de espesor, en concreto, de menos de 0,0 a 0,1 centímetros cúbicos por 100 pulgadas cuadradas cuando se mide durante 24 horas a una atmósfera de presión, 20 °C y un 65 % de humedad relativa.

30 El refuerzo tiene una segunda capa o adicionales compuestas de un polímero que es compatible con el fármaco elegido y con el que el fármaco es compatible, es flexible, y tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua en exceso de la de EVOH de 0,2 a 3 mil de espesor, en concreto, en exceso de aproximadamente 2 a 4 gramos por 100 pulgadas cuadradas por 24 horas, a 40 °C y un 90 % de humedad relativa, y preferentemente en exceso de 6 gramos.

40 La velocidad de transmisión de vapor de agua de un polímero dado es una función del polímero y, de esta manera, varía con el peso molecular promedio, la configuración y orientación, la longitud de cadena, la naturaleza de las unidades de repetición, el grado de reticulación, el grado de cristalinidad, la naturaleza y grado del monómero y similares, así como el tiempo, la temperatura, la humedad relativa y el espesor de la película. De esta manera, la velocidad varía, no solo de polímero a polímero, sino con respecto a diferentes tipos de polímero específico.

45 Los polímeros preferentes para las capas adicionales son los que tienen la mayor velocidad de transmisión de vapor de agua, de esta manera, los polímeros preferentes son acetato de celulosa, nailon, policarbonato, acrilonitrilo, poliestireno, poliuretano y poli(alcohol vinílico) o copolímeros o multipolímeros de estos plásticos con monómeros adicionales. El poliuretano es un material especialmente preferente para la capa secundaria.

50 De esta manera, el refuerzo transpirable de la presente invención comprende al menos una capa de una sustancia que tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua alta y una velocidad de transmisión de gas baja. Estas propiedades físicas se pueden encontrar en los polímeros altamente polares, tales como los que contienen grupos hidroxilo, tales como poli(alcohol vinílico) y etileno/alcohol vinílico, véase, por ejemplo, Barrier Polymers article, 1977, p. 156. Más particularmente, el copolímero de etileno y alcohol vinílico (EVOH) tiene una velocidad de transmisión de gas especialmente baja.

55 El material de refuerzo comprende una capa que tiene la velocidad de transmisión de vapor de agua alta y velocidad de transmisión de gas baja indicadas. Además, se usa un material de única o múltiples capas en uno o ambos lados de la capa primaria. Estas capas secundarias únicamente necesitan tener la velocidad de transmisión de vapor de agua alta y se pueden usar para minimizar la degradación potencial de la capa primaria por la presencia de aire y humedad. Las sustancias seleccionadas para las capas poliméricas adicionales pueden ser de los mismos o de diferentes polímeros.

60 En general, las capas adicionales tienen una velocidad de transmisión de vapor de agua (MVTR) en exceso de la de EVOH de 0,2 a 3 mil de espesor, en concreto, en exceso de aproximadamente 2 a 4 gramos por 100 pulgadas cuadradas a 40 °C, un 90 % de humedad relativa durante 24 horas, y más preferentemente en exceso de aproximadamente 6 gramos por 100 pulgadas cuadradas y más preferentemente en exceso de 9 gramos por 100 pulgadas cuadradas.

El refuerzo se puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos usados para unir plásticos en una película, incluyendo laminación o coextrusión. En el caso de la laminación, se pueden utilizar diversos medios conocidos en la técnica para provocar que se adhieran las capas.

- 5 Típicamente, cada capa del laminado es de aproximadamente 5 a 100 micrómetros y preferentemente de 12 a 75 micrómetros de espesor.

10 El material de refuerzo preferente para su uso en la presente invención es una capa de copolímero etileno/alcohol vinílico laminada o coextruida con poliuretano. Un material de refuerzo especialmente preferente para su uso en la presente invención es uno en el que la película de poliuretano está disponible de JP Stevens, East Hampton, MA. El copolímero de etileno/alcohol vinílico preferente es el polímero en venta con la marca comercial "EVAL", artículo EF-M, disponible de EVAL Company of America, Lisle, I11.

15 Las capas están yuxtapuestas frente a frente y están unidas entre sí. Son lo suficientemente flexibles como para poder adaptarse al contorno de la piel y los movimientos en la misma.

20 Se sabe que el porcentaje en moles de etileno en un copolímero de etileno/alcohol vinílico no afecta únicamente a la velocidad de transmisión de oxígeno del copolímero, sino a la sensibilidad de esa velocidad de transmisión de oxígeno con respecto a la humedad relativa. De esta manera, cuanto menor sea el porcentaje de etileno en un copolímero de etileno/alcohol vinílico, menor es la velocidad de transmisión de oxígeno. De esta manera, se ha documentado que un copolímero de etileno/alcohol vinílico de 1,0 mil que contiene un 29 por ciento en moles de etileno tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de menos de un 0,02 a un 0 % de humedad relativa y 68°F, y de aproximadamente un 0,05 a un 80 % de humedad relativa. Por otro lado, en las mismas condiciones de humedad relativa y temperatura, el copolímero de etileno/alcohol vinílico que contiene un 38 por ciento en moles y un 44 por
25 ciento en moles de etileno, tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de aproximadamente 0,06 a 0,07 a un 0 % de humedad relativa, aumentando a aproximadamente un 0,2 % a un 80 % de humedad relativa. En cambio, una película de nailon de 1,0 mil tiene una velocidad de transmisión de oxígeno de justo por encima de 2 a humedades relativas que varían desde un 0 % a en exceso de un 80 % a 73 °F. Del mismo modo, la coextrusión de un copolímero de etileno/alcohol vinílico y nailon tiende a reducir la velocidad de transmisión de oxígeno a través de
30 un amplio intervalo de humedades relativas en comparación con el copolímero de etileno/alcohol vinílico no coextruido.

35 La capa de refuerzo 18 de acuerdo con la presente invención tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua de desde 0 a aproximadamente 1500 g/m²/24 h, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 g/m²/24 h, todavía más preferentemente desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 500 g/m²/24 h, todavía más preferentemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 250 g/m²/24 h, lo más preferentemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/m²/24 h.

40 En general, se pueden administrar cantidades terapéuticas de fármaco desde el sistema de administración transdérmica de fármacos que contiene aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 50 % en peso de fármaco. Sin embargo, el sistema de administración transdérmica de fármacos de la presente invención es particularmente útil para fármacos que se usan en concentraciones relativamente bajas, especialmente de un 0,3 % a un 30 % del sistema de administración transdérmica de fármacos total, más preferentemente desde
45 aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 % del sistema de administración transdérmica de fármacos total, lo más preferentemente desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % del sistema de administración transdérmica de fármacos total.

50 Se puede preparar la capa de refuerzo polimérica para controlar selectivamente la velocidad de administración, la aparición y el perfil deseados para el fármaco variando la velocidad de transmisión de vapor de agua de la capa de refuerzo. Como se demuestra en los ejemplos, al emplear una capa de refuerzo con una velocidad de transmisión de vapor de agua más baja, se incrementa el flujo del fármaco. Cuando se incrementó la velocidad de transmisión de vapor de agua, disminuyó el flujo del fármaco. De esta manera, se cree que variando la velocidad de transmisión de vapor de agua, se puede adaptar la velocidad de administración del fármaco desde el dispositivo transdérmico.

55 Aunque son preferentes uno o más adhesivos basados en acrílico para su uso como recubrimiento cargado sin fármaco, se pueden usar otros polímeros, en solitario o en combinación, siempre que dichos polímeros tengan la capacidad de (a) incorporar y contener el fármaco de la composición portadora cargada con fármaco después de la fabricación, (b) mantener el contacto/adhesión con respecto tanto a la composición portadora y o bien a la
60 película/capa de refuerzo o el revestimiento de liberación, preferentemente sin el uso de adhesivos adicionales, (c) no degradar o interferir con la estabilidad del fármaco y (d) liberar o administrar el fármaco a la piel o mucosa después de la aplicación tópica del sistema transdérmico.

65 En determinados modos de realización de la invención, se puede incorporar un potenciador en la composición portadora o bien en el recubrimiento polimérico, o ambos. El término "potenciadores" como se usa en el presente documento se refiere a sustancias usadas para incrementar la permeabilidad y/o acelerar la administración de un agente activo a través de la piel o mucosa, e incluyen alcoholes monohídricos, tales como los alcoholes etílico,

isopropílico, butílico y bencílico; o alcoholes dihidricos, tales como etilenglicol, dietilenglicol o propilenglicol, dipropilenglicol y trimetilenglicol; o alcoholes polihidricos, tales como glicerina, sorbitol y polietilenglicol, que potencian la solubilidad de los fármacos; éteres de polietilenglicol de alcoholes alifáticos (tales como cetílico, laurico, oleílico y estearílico), incluyendo polioxietilen-(4)-lauriléter, polioxietilen-(2)-oleiléter y polioxietilen-(10)-oleiléter disponibles comercialmente con la marca comercial BRIJ® 30, 93 y 97 de ICI Americas, Inc., y BRIJ® 35,52,56, 58, 72, 76, 78, 92, 96, 700 y 721; grasas y aceites vegetales, animales y de pescado, tales como aceites de semilla de algodón, maíz, cártamo, oliva y ricino, escualeno y lanolina; ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de propilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, palmitato de glicol, laurato de glicol, miristato de dodecilo, miristato de isopropilo y estearato de glicol que potencian la difusibilidad de los fármacos; alcoholes de ácidos grasos, tales como alcohol oleílico y sus derivados; amidas de ácidos grasos, tales como oleamida y sus derivados; urea y derivados de urea, tales como alantoina, que afectan a la capacidad de la queratina para retener la humedad; disolventes polares tales, como dimetildecilfosfóxido, metiltoctilsulfóxido, dimetillaurilamida, dodecilpirrolidona, isosorbitol, dimetilacetónido, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido y dimetilformamida, que afectan a la permeabilidad de la queratina; ácido salicílico que reblandece la queratina; aminoácidos que son auxiliares de la penetración; nicotinato de bencilo, que es un abridor de los folículos pilosos; y tensioactivos alifáticos de peso molecular más alto, tales como sales de lauril sulfato que cambian el estado superficial de la piel y fármacos administrados y ésteres de sorbitol y anhídrido de sorbitol, tales como polisorbato 20 disponible comercialmente con la marca comercial Tween® 20 de ICI Americas, Inc., así como otros polisorbatos, tales como 21,40, 60, 61, 65, 80, 81 y 85. Otros potenciadores adecuados incluyen ácidos oleico y linoleico, triacetina, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferol. Si se incorporan potenciadores en el sistema transdérmico, la cantidad varía típicamente hasta aproximadamente un 30 % y preferentemente desde aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 15 % en peso basándose en el peso seco de la composición portadora total.

Además de los potenciadores, también se pueden incorporar diversos aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables disponibles para los expertos en la técnica. Estos aditivos incluyen agentes de pegajosidad, tales como hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos mezclados, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos sustituidos, ésteres hidrogenados, politerpenos, fluido de silicona, aceite mineral y colofonias de madera hidrogenadas. Los aditivos adicionales incluyen aglutinantes, tales como lecitina que "unen" los otros ingredientes o agentes reológicos (espesantes) que contienen silicona, tales como sílice de combustión, arena de calidad para reactivos, sílice precipitada, sílice amorfa, dióxido de silicio coloidal, sílice fundida, gel de sílice, cuarzo y materiales silíceos particulados disponibles comercialmente como Syloid®, Cabosil®, Aerosil® y Whitelite®, para los propósitos de potenciar la consistencia uniforme o la fase continua de la composición o recubrimiento. Otros aditivos y excipientes incluyen diluyentes, estabilizantes, cargas, arcillas, agentes tamponantes, biocidas, humectantes, antiirritantes, antioxidantes, conservantes, agentes plastificantes, agentes de reticulación, agente saborizante, colorantes, pigmentos y similares. Dichas sustancias pueden estar presentes en cualquier cantidad suficiente para conferir las propiedades deseadas a la composición o recubrimiento. Dichos aditivos o excipientes se usan típicamente en cantidades de hasta un 25 % y preferentemente desde aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 % en peso basándose en el peso seco de la composición portadora total.

El sistema transdérmico 10 emplea adicionalmente revestimientos de liberación 15 o refuerzos y cubiertas despegables/retirables para proteger y/o anclar el sistema o sus componentes durante la fabricación como se describe en el presente documento, o sucesivamente, y para posibilitar la manipulación y el transporte.

El revestimiento de liberación es típicamente impermeable y oclusivo y debe ser compatible con los agentes activos o polímeros particulares a fin de no interferir con la aplicación definitiva de la composición y el efecto terapéutico. Algunos materiales adecuados que se pueden usar, singularmente, en combinación, como laminados, películas o como coextrusiones, para formar el revestimiento de liberación se conocen bien en la técnica. Cuando el revestimiento de liberación está compuesto de un material que típicamente no se libera fácilmente (es decir, no se retira o separa fácilmente del recubrimiento o composición a la que se fija) se pueden aplicar, por ejemplo, papel, un material liberable, tal como una silicona, Teflon® o similares a la superficie mediante cualquier medio convencional. Los revestimientos de liberación preferentes son películas disponibles comercialmente de DuPont, Wilmington, Del., con las marcas comerciales Mylar® y películas recubiertas con fluoropolímeros (silicona) disponibles comercialmente de Rexam Release, Oak Brook, Ill. con las marcas comerciales FL2000® y MRL2000®, y de 3M Corporation, St. Paul, Minn. en venta con las marcas comerciales ScotchPak®, tales como 1022.

La capa de refuerzo 18 generalmente puede tener un espesor en el intervalo de 0,2 a 3 mm. La capa de refuerzo 18 puede estar pigmentada, por ejemplo, coloreada bien para que concuerde con o, por el contrario, se distinga fácilmente del sitio de aplicación, y/o contenga impresión, etiquetado y otros medios de identificación y/o trazabilidad de la unidad transdérmica o el propio sistema. La capa de refuerzo 18 se puede hacer adicionalmente opaca o substancialmente opaca (es decir, previniendo que la luz o determinadas longitudes de onda de energía penetren o pasen a su través), tal como mediante metalización, cargas, tintas, colorantes y similares, para los propósitos de proteger a los agentes activos fotosensibles de la degradación y/o prevenir reacciones fotoalérgicas o irritaciones en el sujeto.

65

Un procedimiento general ejemplar de preparación del sistema transdérmico 10 es como sigue:

Un procedimiento general ejemplar para la preparación de un modo de realización preferente es como sigue:

- 5 1. Se combinan cantidades apropiadas de polímero adhesivo sensible a la presión, disolvente(s), potenciador/potenciadores y disolvente(s) orgánico(s) (por ejemplo, tolueno) y se mezclan completamente entre sí en un recipiente.
- 10 2. Entonces, se añade el fármaco a la mezcla y se lleva a cabo agitación hasta que el fármaco se mezcla uniformemente.
- 15 3. Entonces, la formulación se transfiere a una operación de recubrimiento donde se recubre sobre un revestimiento de liberación protector en un espesor específico controlado. Entonces, el producto recubierto se hace pasar a través de un horno a fin de expulsar todos los disolventes de procesamiento volátiles.
- 20 4. Entonces, el producto secado en el revestimiento de liberación se une al material de refuerzo y se enrolla en rollos para el almacenamiento.
5. Sucesivamente, se preparan sistemas de administración 10 de tamaño y forma deseados mediante corte con troquel o similares a partir del laminado enrollado y entonces se envasan.

25 En determinados otros modos de realización preferentes, se puede interponer una película/capa permeable a fármacos no tejida, como, por ejemplo, una película de poliéster, tal como laminación a presión, para el soporte estructural o la facilidad de fabricación (es decir, no tiene ningún efecto sobre el control de la administración o permeación de fármacos) entre el recubrimiento cargado sin fármaco y la composición portadora cargada con fármaco.

30 El orden de las etapas de procesamiento, la cantidad de los ingredientes y la cantidad y tiempo de agitación o mezclado pueden ser importantes variables del procedimiento que dependen de los polímeros específicos, agentes activos, disolventes o codisolventes, potenciadores y aditivos y excipientes usados en el sistema transdérmico. Estos factores se pueden ajustar por los expertos en la técnica, mientras se tienen en cuenta los objetivos del logro de la interacción entre la composición portadora de fármacos y el recubrimiento cargado sin fármaco. Se cree que se puede llevar a cabo una serie de otros procedimientos, por ejemplo, otros procedimientos de recubrimiento que se conocen bien en la técnica, tales como barra Mayer, huecograbado, cuchilla sobre rodillo, extrusión, fundición, calandrado y moldeo, o el cambio del orden de determinadas etapas, y también dar resultados deseables.

35 El peso por unidad de área de la capa adhesiva de contacto seca (matriz) está habitualmente en el intervalo de desde aproximadamente 1 mg/cm^2 a aproximadamente 20 mg/cm^2 , y más preferentemente en el intervalo de desde aproximadamente $2,5 \text{ mg/cm}^2$ a aproximadamente 15 mg/cm^2 . La velocidad de administración está en el intervalo de desde aproximadamente $0,01 \text{ mg}$ a aproximadamente 100 mg de agente activo por día, y más preferentemente en el intervalo de desde aproximadamente $0,1 \text{ mg}$ a aproximadamente 50 mg por día.

40 Generalmente, la cantidad de fármaco es suficiente para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo a una velocidad cinética de sustancialmente orden cero de administración durante un periodo prolongado de tiempo de al menos tres días y hasta siete días o más, y para eliminar o suprimir la velocidad de liberación inicial alta de un fármaco sujeto a un perfil de liberación de primer orden.

45 Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la velocidad de administración de fármacos desde el sistema adhesivo de múltiples polímeros a fin de seleccionar combinaciones adecuadas de polímeros y fármacos para una aplicación particular. Se pueden usar diversas técnicas para determinar la velocidad de administración del fármaco desde el polímero. De manera ilustrativa, se puede determinar la velocidad de administración midiendo la transferencia de fármaco desde una cámara a otra a través de la piel de un cadáver con el tiempo y calculando, a partir de los datos obtenidos, la administración de fármacos o la velocidad de flujo.

50 Las composiciones de la presente invención pueden estar provistas adicionalmente de diversos espesantes, cargas y otros aditivos conocidos para su uso con los sistemas de administración transdérmica de fármacos. Cuando la composición tiende a absorber agua, por ejemplo, cuando se usa lecitina como codisolvente, las sustancias hidrófilas son especialmente útiles. Un tipo de sustancia hidrófila que se ha empleado con éxito es la arcilla. Se ha descubierto que la adición de arcilla mejora la adhesividad en formulaciones transdérmicas sin reducir la velocidad de administración de fármacos. Las arcillas adecuadas incluyen caolinitas, tales como baolinita, anauxita, dickita y nacrita, montmorillonitas, tales como montinorillonita, bentonita, beidellita y montronita, illitas/moscovitas, tales como illita y glauconita, cloritas, paligorskitas, tales como atapulgita, haloisita, metaboloisita, alófono y arcillas de silicato de aluminio.

65 En un aspecto del dispositivo de la invención, se puede usar la composición adhesiva sensible a la presión como una porción adhesiva de cualquier sistema de administración transdérmica de fármacos (por ejemplo, un dispositivo

de depósito) o puede comprender un adhesivo monolítico. Por supuesto, los principios de la invención todavía se aplican a modos de realización en los que la composición de administración transdérmica de fármacos no es un adhesivo sensible a la presión y comprende un depósito de fármaco.

- 5 La configuración del sistema de administración transdérmica de la presente invención puede ser de cualquier forma o tamaño según sea necesario o deseable. De manera ilustrativa, una unidad de dosificación individual puede tener un área superficial en el intervalo de 1 a 200 cm². Los tamaños preferentes son de 5 a 60 cm².

10 En un aspecto del procedimiento de la invención, se mezclan una pluralidad de polímeros (pero no se hacen reaccionar químicamente o reticulan) para dar como resultado una composición adhesiva sensible a la presión que controla la administración de un fármaco incorporado a través de la piel o mucosa. El término "unión", por supuesto, incorpora la elección de los componentes poliméricos apropiados, y las proporciones de los mismos, para lograr el efecto deseado.

- 15 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

20 En los ejemplos, se determina el efecto de las variaciones en la oclusividad de la capa de refuerzo, lo que indica la velocidad de flujo como una función de la velocidad de transmisión de vapor de agua del refuerzo. Aunque los ejemplos se dirigen a formulaciones que usan clonidina, se debe entender que se puede lograr una modulación de fármacos similar con otros agentes activos y a través del uso de otros polímeros y configuraciones del sistema como se analiza.

25 Todas las composiciones portadoras cargadas con fármaco contenían un 7 % en peso de clonidina y se prepararon usando una mezcla de un 83 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico no funcional (DuroTak 73-9301) y un 10 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico carboxi funcional (DuroTak 87-2852). Se mezclaron entre sí la clonidina y los dos adhesivos sensibles a la presión acrílicos. Se recubrió la composición sobre un revestimiento de liberación de fluoropolímero y se secó en un horno a 76 °C para producir una composición portadora adhesiva sensible a la presión.

30 Se efectuó la determinación del flujo de fármaco de las formulaciones descritas en una celda de difusión Franz modificada a través de un disco de la capa córnea obtenida de la piel de un cadáver humano. Las formulaciones de sistemas transdérmicos se cortaron con troquel para perforarse, se montaron en el disco y se colocaron en la célula que contenía una solución salina isotónica. Las células se almacenaron a 32 °C durante la duración de cada estudio de flujo mientras se agitaba la solución a una velocidad constante de aproximadamente 300 rpm.

EJEMPLO 1 (que no forma parte de la invención)

40 En el ejemplo 1, se usó una capa de refuerzo que comprendía poliéster y etileno/acetato de vinilo. La capa de refuerzo está disponible comercialmente de 3M como ScotchPak 9732. La capa de refuerzo tenía una velocidad de transmisión de vapor de agua de 15,5 g/m²/24 horas. Se formó la mezcla matricial que incluía un 7 % en peso de clonidina, un 83 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico no funcional (DuroTak 73-9301) y un 10 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico carboxi funcional (DuroTak 87-2852) sobre la capa de refuerzo. La matriz fue idéntica a la usada en los ejemplos 1 y 3. Como se puede ver en la tabla 3, el flujo del dispositivo de administración transdérmica fue de 1,69 µg/cm²/h.

EJEMPLO 2 (que no forma parte de la invención)

50 En el ejemplo 2, se usó una capa de refuerzo que comprendía poliuretano y etileno/alcohol vinílico disponible comercialmente de J.P. Stevens Co. de East Hampton, MA. La capa de refuerzo tenía una velocidad de transmisión de vapor de agua de 100 g/m²/24 horas. Se formó la mezcla matricial que incluía un 7 % en peso de clonidina, un 83 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico no funcional (DuroTak 73-9301) y un 10 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico carboxi funcional (DuroTak 87-2852) sobre la capa de refuerzo. La matriz fue idéntica a la usada en los ejemplos 1 y 3. Como se puede ver en la tabla 3, el flujo del dispositivo de administración transdérmica fue de 0,93 µg/cm²/h.

EJEMPLO 3 (que no forma parte de la invención)

60 En el ejemplo 3, se usó una capa de refuerzo de poliuretano disponible comercialmente de J.P. Stevens Co. de East Hampton, MA. La capa de refuerzo tenía una velocidad de transmisión de vapor de agua de 1500 g/m²/24 horas. Se formó la mezcla matricial, que incluía un 7 % en peso de clonidina, un 83 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico no funcional (DuroTak 73-9301) y un 10 % en peso de un adhesivo sensible a la presión basado en acrílico carboxi funcional (DuroTak 87-2852), sobre la capa de refuerzo y fue idéntica a la usada en los ejemplos 1 y 2. Como se puede ver en la tabla 3, el flujo del dispositivo de administración transdérmica fue de 0,32 µg/cm²/h.

Tabla 3

	Material de	MVTR (g/m ² /24 h)	Flujo (µg/cm ² /h)
Ejemplo 1	PET/EVA	15,5	1,69
Ejemplo 2	PU/EVOH	100	0,93
Ejemplo 3	PU	1500	0,32

- 5 Los resultados de los ejemplos 1 a 3 se exponen gráficamente en la Fig. 2. Como se ilustra en los ejemplos anteriores y en la Fig. 2, las capas de refuerzo que tienen velocidades de transmisión de vapor de agua bajas incrementan el flujo de clonidina. Como tal, se puede utilizar la variación de la velocidad de transmisión de vapor de agua de la capa de refuerzo para controlar las velocidades de permeación de sistemas transdérmicos.
- 10 La descripción y ejemplo anteriores únicamente son ilustrativos de modos de realización preferentes que logran los objetivos, características y ventajas de la presente invención, y no se pretende que la presente invención se limite a los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración transdérmica de fármacos para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco durante un periodo prolongado de tiempo,
- 5 en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en anfetamina, d-anfetamina, l-anfetamina, d,l-anfetamina, metanfetamina, prilocaína, benzocaína, butacaína, butambén, butanilcaína, corticaína, lidocaína, memantina, pilocarpina/ciclobenzaprina, paroxetina, fluoxetina, duloxetina, imipramina, dedpramina, doxepina, nortriptileno, protriptileno, bupropión, azelastina, clorfenamina, bisoprolol, feniramina, alprazolam, captoprilo, clonidina, clonazepam, enalapril, ramipril, haloperidol, cetoprofeno, loratadina, metimazol, metilfenidato, metiltestosterona, nicotina, nitroglicerina, pramipexol, ropinirol, hidromorfona, escopolamina, testosterona, estradiol, metanfetamina, frovatriptán y fentermina y en el que el sistema de administración transdérmica de fármacos comprende:
- 15 (a) una composición portadora que comprende (i) un adhesivo sensible a la presión que incluye al menos un polímero basado en acrílico y esté presente en una cantidad desde un 5 % a un 97 % en peso de dicho sistema de administración transdérmica de fármacos y (ii) un 0,1 % a aproximadamente un 50 % en peso de al menos un fármaco la para administración transdérmica de fármacos, y (b) una capa de refuerzo oclusivo, en el que dicha capa de refuerzo oclusivo está formada de una pluralidad de capas, en el que una primera capa de dicha capa de refuerzo está formada de poliéster y una segunda capa de dicha capa de refuerzo está formada de poliuretano, y en el que la
- 20 capa de refuerzo oclusivo tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua de desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1500 g/m²/24 h medida a 40 °C y un 90 % de humedad relativa que se selecciona para controlar selectivamente la permeación transdérmica de dicho fármaco desde dicho sistema de administración transdérmica de fármacos para lograr la administración de fármacos prolongada durante al menos siete días.
- 25 2. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco incluye clonidina.
3. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco está presente en dicho sistema de administración transdérmica de fármacos en una cantidad desde
- 30 aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso.
4. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa de refuerzo tiene un espesor de desde aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 3 mm.
- 35 5. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha capa de refuerzo tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua de desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 g/m²/24 h, medida a 40 °C y un 90 % de humedad relativa.
- 40 6. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha capa de refuerzo tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua de desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 500 g/m²/24 h, medida a 40 °C y un 90 % de humedad relativa.
- 45 7. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha capa de refuerzo tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/m²/24 h, medida a 40 °C y un 90 % de humedad relativa.
- 50 8. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero basado en acrílico incluye al menos un 50 % en peso de un monómero de acrilato o acrilato de alquilo, desde un 0 a un 20 % de un monómero funcional copolimerizable con el monómero de acrilato o acrilato de alquilo, y desde un 0 a un 40 % de otros monómeros.
- 55 9. La composición de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho adhesivo sensible a la presión es una mezcla de al menos un polímero basado en acrílico y al menos un segundo polímero seleccionado del grupo que consiste en polímeros basados en silicona, cauchos, gomas, poliisobutilenos, poli(éteres vinílicos), poliuretanos, copolímeros de bloque de estireno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros de bloque de amida y éter, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, adhesivos basados en acetato de vinilo y bioadhesivos.
- 60 10. La composición de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho al menos segundo polímero incluye un polímero basado en silicona.
- 65 11. La composición de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero basado en acrílico que está presente desde aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 95 % del peso seco total de la composición portadora.

- 5 12. La composición de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho adhesivo sensible a la presión incluye: (i) un primer polímero basado en acrílico que tiene una primera funcionalidad y un primer parámetro de solubilidad; y (ii) un segundo polímero basado en acrílico que tiene una segunda funcionalidad y parámetro de solubilidad, en la que las primera y segunda funcionalidades difieren en la cantidad y tipo de grupos funcionales, para proporcionar una combinación de polímeros basados en acrílico que tiene una funcionalidad neta proporcional a la proporción de los primer y segundo polímeros basados en acrílico usados, y están presentes en proporciones para proporcionar un parámetro de solubilidad neta.
- 10 13. El sistema de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en anfetamina, d-anfetamina, l-anfetamina y d,l-anfetamina.
14. Un procedimiento de producción de la composición de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende las etapas de:
- 15 15. mezclar completa y uniformemente entre sí en un recipiente cantidades apropiadas del/de los fármaco(s), polímero(s), adhesivo(s), disolvente(s), codisolvente(s), potenciador/potenciadores, aditivo(s) y/o excipiente(s) para formar dicha capa de recubrimiento adhesiva; fundir dicha capa de recubrimiento adhesiva sobre una película de refuerzo, en el que dicha película de refuerzo está formada de una pluralidad de capas, en el que una primera capa de dicha capa de refuerzo está formada de poliéster y una segunda capa de dicha capa de refuerzo está formada de poliuretano, y en el que la capa de refuerzo oclusivo tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua de desde
- 20 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1500 g/m²/24 h medida a 40 °C y un 90 % de humedad relativa que se selecciona para controlar selectivamente la permeación transdérmica de dicho fármaco desde dicho sistema de administración transdérmica de fármacos para lograr la administración de fármacos prolongada durante al menos siete días; exponer dicha capa adhesiva fundida a temperaturas elevadas para retirar los disolventes de procesamiento volátiles; y aplicar un revestimiento de liberación a la superficie opuesta a la película de refuerzo para
- 25 formar la composición de administración transdérmica de fármacos.

Fig. 1

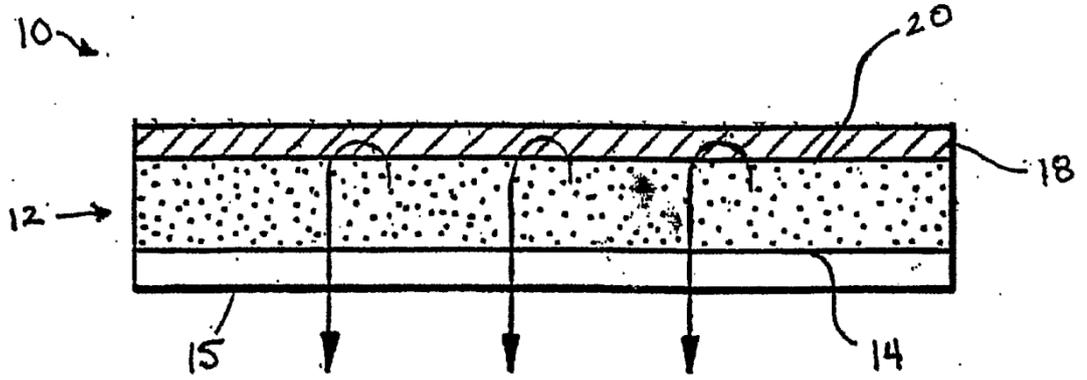


figura 2

