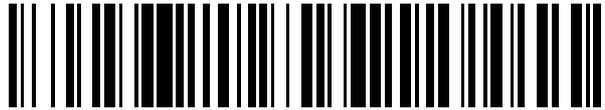


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 576**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2009 PCT/EP2009/004316**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09765599 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2285362**

54 Título: **Composición para administración transdérmica de agentes activos catiónicos**

30 Prioridad:

**19.06.2008 US 132527 P**

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

**27.10.2017**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**SCHMITZ, CHRISTOPH;  
SAMETI, MOHAMMAD;  
KOCH, ANDREAS y  
HORSTMANN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 639 576 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

Composición para administración transdérmica de agentes activos catiónicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la administración transdérmica de agentes activos catiónicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones adecuadas para la administración transdérmica iontoforética, de agentes activos catiónicos.

Técnica anterior

10 La vía transdérmica de administración parenteral proporciona muchas ventajas con respecto a otras vías de administración. Los métodos y dispositivos para administrar fármacos a través de la piel son muy conocidos en el campo de los productos farmacéuticos. Normalmente, la administración transdérmica se efectúa usando sistemas transdérmicos pasivos (por ejemplo, sistemas terapéuticos transdérmicos, STT) que administran principios activos a través de la piel a tasas definidas por procesos de difusión. Por tanto, la administración transdérmica de fármacos es muy ineficiente para ciertos tipos de principios activos. En particular, los fármacos ionizados son frecuentemente incapaces de penetrar pasivamente a través de la piel a tasas terapéuticamente eficaces.

15 El proceso de iontoforesis fue originalmente descrito por LeDuc en 1908, e incluso antes en los documentos US 222.276 (1879) y US 486.902 (1892). Desde entonces, la iontoforesis ha encontrado uso comercial en la administración de moléculas de fármaco terapéutico iónicamente cargadas tales como pilocarpina, lidocaína, dexametasona, lidocaína y fentanilo.

20 Generalmente, la iontoforesis es un método de administración que se basa en el principio básico de que la aplicación de corriente eléctrica puede proporcionar energía externa para permitir o potenciar el paso de iones de fármaco a través de la piel, supuestamente aumentando la permeabilidad del fármaco a través de las membranas de la piel. Cuando los iones que llevan una carga positiva (por ejemplo, agentes activos catiónicos) se ponen encima o debajo del ánodo de un sistema iontoforético, estos iones serán entonces forzados - tras la aplicación de corriente - a alejarse del ánodo y, siguiendo la dirección del campo eléctrico, hacia el cátodo que está dispuesto sobre el área de piel adyacente. Durante este proceso, se potencia o facilita el transporte del fármaco catiónico a través de la piel. La iontoforesis puede usarse con diferentes formas de componentes farmacéuticos activos, lo más favorablemente con aquellos que llevan una carga eléctrica, que se mueven así directamente a través de barreras (por ejemplo, la piel) dentro de un campo eléctrico.

30 En la iontoforesis, a diferencia de la administración transdérmica controlada por la difusión descrita anteriormente, el área de contacto con la piel del dispositivo y la concentración de principio activo dentro del dispositivo son menos importantes con respecto al nivel de flujo de piel del principio activo. La administración de principio activo a través de la piel es muy dependiente de la corriente aplicada por la que el principio activo puede ser forzado a entrar en la piel.

35 Un sistema de administración de fármacos iontoforético típico incluye un sistema eléctrico electrolítico que comprende un ánodo y un cátodo para ser adheridos a diferentes áreas de la piel - preferentemente adyacentes - de un paciente, estando cada electrodo conectado por un hilo a una fuente de alimentación remota, generalmente un instrumento eléctrico controlado por microprocesador. Tales tipos de tales dispositivos han sido publicados, que incluyen sistemas con una construcción esbelta (por ejemplo, los documentos US 5.685.837 o US 6.745.071), además de sistemas más sofisticados, sistemas que son básicamente conocidos para el experto. Los sistemas transdérmicos iontoforéticos para lidocaína y fentanilo están introducidos en el mercado estadounidense.

40 Un método y un dispositivo diseñados para la administración de agonistas de serotonina activos en forma de compuestos de triptano que incluyen, por ejemplo, sumatriptano y naratriptano, son conocidos del documento WO 2007/120747 A. El método de administración de los agonistas de serotonina activos comprende el uso de una secuencia de administración modelo de dos etapas ininterrumpida.

45 Para la administración de fármacos, ya se han incorporado formulaciones acuosas líquidas o gelificadas (por ejemplo, documento US 5.558.633) en dispositivos iontoforéticos. Sin embargo, en tales dispositivos, la administración iontoforética de activos farmacéuticos puede ser alterada debido a, por ejemplo, la presencia de electrolitos "de fondo" (véase, por ejemplo, Luzardo-Alvarez, A., et al., Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (2000), 27ª Ed., pp. 159-160). Con respecto a la construcción de dispositivos iontoforéticos, hay una falta de geles o líquidos farmacéuticos que carecen de contraiones "de fondo" contribuyentes.

50 Además, debido a las propiedades adversas de ciertas estructuras poliméricas, el uso de polímeros en dispositivos iontoforéticos frecuentemente produce una constancia alterada de la administración de fármaco. Aunque se describió un adhesivo que comprende un copolímero de metacrilato que contiene grupo amino y ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos para sistemas de terapia dérmica o transdérmica en el documento US 5.993.849, la idoneidad de tal mezcla en una composición iontoforética no fue reconocida en este documento del estado de la técnica.

Diversas sustancias activas farmacéuticas presentan efectos secundarios - tales como alteración de la función renal o hepática - que pueden producirse cuando estos fármacos se administran por vía oral. Por lo tanto, en estos casos, se desea la administración parenteral ya que esta vía de administración es menos propensa a producir dichos efectos secundarios. Por otra parte, para el tratamiento de muchas enfermedades o síntomas de enfermedad, es de importancia crítica producir una rápida aparición de la acción con el fin de obtener efectos terapéuticos instantáneos, por ejemplo alivio del dolor. Por tanto, la administración transdérmica usando sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) está fuera de discusión en tales circunstancias, ya que estas formas de administración se basan en la difusión pasiva que produce una aparición lenta de la acción y un "desfase temporal" de longitud considerable (1 hora o más). Además, en el caso de sustancias activas catiónicas, el transporte transdérmico por difusión pasiva es generalmente muy ineficaz. Por lo tanto, no es factible un STT convencional que sea capaz de administrar rápidamente una dosis terapéuticamente eficaz de una sustancia activa tal.

Sin embargo, la iontoforesis tiene el riesgo inherente de causar efectos secundarios tales como irritación de la piel, eritemas, sensaciones de quemadura o incluso necrosis de la piel, en particular, cuando la intensidad de corriente es elevada o cuando la iontoforesis es continuada durante periodos prolongados de tiempo. Por otra parte, el aumentar la intensidad de corriente puede ser deseable con el fin de permitir la administración de dosis más altas de agentes terapéuticos, ya que la cantidad de iones de fármaco que son transportados iontoforéticamente es directamente proporcional a la cantidad y tiempo de corriente aplicada. Generalmente, la intensidad de la corriente no debe superar  $600 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , con el fin de evitar las sensaciones de quemadura o quemaduras de la piel. El voltaje de salida está generalmente en el intervalo de 0,5 a 10 V, dependiendo de la resistencia entre los dos electrodos y el área de piel intermedia, que puede ascender a 50 k $\Omega$  o más.

El transporte transdérmico de fármaco por iontoforesis es un proceso complejo que puede ser afectado por una variedad de parámetros, tales como la concentración de electrolitos, fuerza iónica, el tipo, la composición y viscosidad del material de electrodo, la duración de la iontoforesis, resistencia de la piel, o tamaño de área de los electrodos. En general, poco se sabe sobre las diversas influencias de estos parámetros sobre el proceso iontoforético.

Además, con el fin de de cumplir los estrictos requisitos galénicos, los dispositivos transdérmicos iontoforéticos deben contener concentraciones de electrolito definidas que tienen fuerzas iónicas definidas, con el fin de garantizar que la sustancia activa sea transportada en la piel a una tasa deseada y constante, y para garantizar que la dosis administrada por vía transdérmica sea tanto segura como terapéuticamente eficaz.

Para cumplir estos requisitos, los dispositivos iontoforéticos se proporcionan normalmente con depósitos de electrodos que contienen una mezcla de sustancias activas disueltas (principios activos) y electrolitos adicionales (por ejemplo, sales tales como NaCl, además de sustancias tampón). Así, es al menos en principio posible obtener concentraciones de electrolito y fuerzas iónicas que son suficientemente altas. Sin embargo, debido a su pequeño tamaño y movilidad, estos aditivos iónicos son transportados relativamente rápidamente desde el compartimento de electrodos a la piel. Como consecuencia, el compartimento de electrodos se agotará de electrolitos, y disminuirá la fuerza iónica. Esto causará eventualmente que colapse el campo eléctrico, que convierte el dispositivo iontoforético en poco fiable y difícil de controlar. Esto es de particular importancia en el caso de sustancias activas (es decir, principios activos) que tienen una alta actividad específica o un estrecho índice terapéutico, ya que los pacientes se expondrían a graves riesgos de seguridad.

En vista de lo anterior, es, por tanto, un objeto importante de la presente invención proporcionar composiciones que sean adecuadas para administración transdérmica, particularmente administración transdérmica iontoforética, de al menos un agente activo catiónico. Más específicamente, es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones que permitan la administración iontoforética transdérmica eficiente, de aparición rápida y segura de agentes activos catiónicos.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar composiciones adecuadas para su uso en administración transdérmica, particularmente para su uso en administración transdérmica iontoforética, de al menos un agente activo catiónico, mientras que se reducen o eliminan las desventajas anteriormente mencionadas, en particular, el agotamiento de electrolitos y la disminución simultánea de la intensidad de campo eléctrico.

#### Sumario de la invención

En vista de los objetivos anteriores, la presente invención proporciona composiciones mejoradas para administración transdérmica, particularmente para administración transdérmica iontoforética, de al menos un agente activo catiónico.

La presente invención se basa, al menos en parte, en la sorprendente observación que la incorporación de poliaminas o sales de poliamina en una composición de depósito iontoforético, que está particularmente en forma de una composición acuosa (líquida o gelificada) que se pone en contacto con la piel, produce una eficiencia potenciada en la administración transdérmica iontoforética de agentes terapéuticamente activos catiónicos, sin causar ninguna fluctuación significativa o disminuciones en la administración de sustancias activas o sin causar irritación sustancial de la piel.

- 5 Usando una composición según la presente invención como depósito de fármaco anódico en un parche iontoforético, la eficiencia de administración transdérmica iontoforética puede mejorarse aumentando la corriente eléctrica, mientras que se evitan las desventajas tratadas anteriormente. Por ejemplo, las composiciones que contienen poliamina de la presente invención permiten el uso de hasta 4 mA/cm<sup>2</sup> de corriente sin causar eritema significativo a sujetos que reciben tal tratamiento.
- La invención se refiere a una composición para administración transdérmica de al menos un agente activo catiónico o una sal del mismo según la reivindicación 1.
- En una realización, la composición anteriormente mencionada es un hidrogel. La composición acuosa anteriormente mencionada o hidrogel se absorbe a un material absorbente.
- 10 En una realización adicional, la composición que contiene poliamina comprende además al menos un ácido seleccionado del grupo que comprende ácidos grasos y ácidos dicarboxílicos.
- En una realización adicional, la composición es un adhesivo, preferentemente una composición auto-adhesiva que tiene propiedades adhesivas a la piel.
- 15 En una realización adicional, la composición comprende un copolímero de metacrilato alquilado-poliamina, entre 0,5 y 10 % en peso de al menos un agente activo catiónico o sal del mismo, entre 0,02 y 0,5 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo, entre 1,0 y 5,0 % en peso de ácido láurico y entre 0,05 y 0,75 % en peso de ácido adipico, y dicha composición tiene un contenido de agua de al menos el 80 % en peso
- 20 En una realización adicional, la composición comprende 4 al 7 % en peso de copolímero de metacrilato alquilado-poliamina, 3 al 5 % en peso de al menos un agente activo catiónico o sal del mismo, 1 al 5 % en peso de ácido láurico, 0,05 al 0,75 % en peso de ácido adipico, 0,05 al 0,75 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo, 84 al 88 % en peso de agua.
- La invención engloba además el uso de dicha composición como componente de un parche transdérmico iontoforético.
- Realizaciones adicionales se describen en "Descripción detallada", más adelante.
- 25 Las composiciones de la presente invención son generalmente útiles a propósito de agentes terapéuticamente activos que tienen una estructura catiónica, particularmente agentes activos que llevan grupos amino o imino. Por consiguiente, la presente invención es útil para administrar por vía transdérmica (particularmente por métodos iontoforéticos) analgésicos tales como fentanilo o morfina, antieméticos tales como granisetrona, u otros compuestos de fármaco que actúan sobre el sistema nervioso central tales como rivastigmina o galantamina.
- 30 Cuando se usa para la administración transdérmica de sustancias activas, la composición de la presente invención sirve de matriz o depósito del que dicho al menos un agente activo catiónico se libera a la piel y entonces pasa a través de la piel, ya sea pasivamente o por iontoforesis.

#### Descripción detallada

- 35 La invención se refiere a composiciones para administración iontoforética de al menos un agente activo catiónico o una sal del mismo.
- El término "agentes activos catiónicos" se refiere generalmente a agentes activos que están presentes como iones positivamente cargados (cationes), o que son capaces de formar cargas positivas en medios acuosos. Por ejemplo, muchos agentes biológicamente activos tienen grupos funcionales que son fácilmente convertibles en un ión positivo o que pueden disociarse en un ión positivamente cargado y un contraión en un medio acuoso, por ejemplo sales solubles de agentes activos básicos.
- 40 El término "agentes activos" incluye particularmente agentes terapéuticamente activos, agentes farmacológicamente activos, y otros agentes que tienen efectos beneficiosos cuando se administran a un ser humano o animal. Generalmente, el término "agentes activos" incluye principios activos o agentes activos medicinales. El término "agentes activos" incluye además agentes para su uso en medicina veterinaria.
- 45 Las composiciones según la presente invención comprenden agua o una mezcla acuosa de disolventes. La proporción de agua o mezcla de disolventes es al menos el 15 % en peso, preferentemente el 40 % en peso, con respecto al peso total de la composición. Según una realización adicional, el contenido de agua o la proporción de dicha mezcla de disolventes están en el intervalo del 80 al 99 % en peso
- 50 El término "mezcla acuosa de disolventes" generalmente incluye mezclas líquidas que contienen agua y al menos un disolvente adicional que está generalmente seleccionada de disolventes polares miscibles en agua tales como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, etanol, isopropanol, glicerol).

El término "poliamina" incluye particularmente compuestos orgánicos catiónicos que tienen al menos dos grupos positivamente cargados, preferentemente grupos amino seleccionados del grupo que comprenden grupos amino primarios, grupos amino secundarios y grupos amino terciarios. La invención también incluye poliaminas que comprenden, por ejemplo, grupos pirrolidino, piperidino o morfolino.

5 Generalmente, las poliaminas usadas según la presente invención incluyen preferentemente polielectrolitos que son polímeros o macromoléculas que comprenden dos o más cargas positivas tras ser disueltas en agua o un disolvente acuoso. Como las cargas positivas se inmovilizan sobre los compuestos de poliamina que, debido a su tamaño, se inmovilizan en la composición o solo tienen movilidad reducida, se previene sustancialmente que estos aditivos iónicos sean transportados a la piel o al contraelectrodo cuando la composición se usa en un método de administración iontoforética. Así, puede prevenirse una disminución de la fuerza iónica, y el proceso iontoforético puede mantenerse durante periodos de tiempo prolongados mientras que se mantiene la eficiente absorción transdérmica.

Según una realización de la invención, la(s) poliamina(s) está/n seleccionada/s preferentemente del grupo que comprende copolímeros de acrilato, copolímeros de metacrilato, copolímeros de acrilato alquilado y copolímeros de metacrilato alquilado. Estos copolímeros contienen dos o más grupos amino como se ha definido anteriormente.

El grupo alquilo está seleccionado preferentemente de grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub> (lineales o ramificados), tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo. Los copolímeros alquilados también pueden incluir grupos alquilo hidroxilados, preferentemente grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, tales como, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo.

20 Referente a las poliaminas, un grupo amino preferido es el resto "diaminoetilo" presente dentro de un compuesto orgánico, preferentemente dentro de un compuesto orgánico polimérico.

Poliaminas más preferidas son poliaminas poliméricas que incluyen, por ejemplo, copolímeros de metacrilato tales como copolímeros de metacrilato(s) butilados o/y metilados y metacrilato de dimetilaminoetilo. Los copolímeros preferidos incluyen el "copolímero de metacrilato butilado básico" descrito en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), el "copolímero de aminometacrilato" descrito en USP/NF y el "copolímero de metacrilato de aminoalquilo E" descrito en "Japanese Pharmaceutical Excipients". Tales copolímeros están comercialmente disponibles con la marca registrada "Eudragit" (de Evonik Industries, antiguamente Degussa), por ejemplo, Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PQ, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PQ, Eudragit® E 100. Eudragit® E 100 es particularmente preferido como compuesto de poliamina que va a usarse en las composiciones de la presente invención. EUDRAGIT® E 100 es un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo. El peso molecular promedio de este polímero es aprox. 150.000.

Generalmente, cualquier poliamina que contenga al menos dos grupos amino como se han definido anteriormente puede usarse en las composiciones de la presente invención, a condición de que sean toxicológicamente seguras y adecuadas para su uso en productos farmacéuticos.

35 Poliaminas útiles para producir las composiciones de la presente invención pueden seleccionarse además del grupo que comprende poliaminas cíclicas y macrocíclicas, tales como cicleno, poliaminas basadas en el monómero de aziridina, tales como polietileniminas, además de polietilenaminas, putrescina, cadaverina, espermidina, espermina, además de polipropilenimina, polivinilamina, polivinilimina, polivinilimidazol, polivinilpiridina y poliguanidinas. Preferentemente, los compuestos de poliamina de la presente invención tienen una masa molecular de 1500 o superior.

En una realización adicional, la composición de la presente invención comprende una combinación de al menos dos compuestos de poliamina diferentes seleccionados de los compuestos de poliamina definidos anteriormente.

Los compuestos de poliamina que van a usarse según las composiciones de la invención están presentes en forma de sales de poliamina, particularmente sales de poliamina solubles en agua. Sales adecuadas son obtenibles combinando o haciendo reaccionar las poliaminas anteriormente mencionadas con ácidos orgánicos que comprenden al menos un ácido graso C<sub>6</sub> a C<sub>14</sub> saturado, mediante procedimientos convencionales.

Preferentemente, la proporción de dicha(s) poliamina(s) o sal(es) de poliamina está en el intervalo del 1 al 25 % en peso, más preferentemente 5 al 20 % en peso, particularmente 10 al 18 % en peso, con respecto al peso total de la composición. En realizaciones adicionales, la composición puede comprender 3,0 al 10,0 % en peso, o 4,0 al 9,0 % en peso, o 5,0 al 8,0 % en peso, o 5,0 al 6,0 % en peso, o aproximadamente 5,86 % de un copolímero de metacrilato alquilado descrito anteriormente, por ejemplo un copolímero de metacrilato butilado tal como Eudragit® E 100.

El (Los) agente(s) activo(s) está/n seleccionado/s del grupo de compuestos de indol catiónicos, particularmente del grupo de compuestos de indol catiónicos que comprenden N-dimetiltriptamina y psilocina; incluyendo también dichos grupos sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de indol activos catiónicos.

55 El (Los) agente(s) activo(s) catiónico(s) también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cloruro, bromuro,

yoduro, sulfúrico, fosfato, lactato, citrato, tartrato, salicilato, succinato, maleato, gluconato, mesilato, laurato, dodecilato, miristato, palmitato, estearato, coconoato, behinato, oleato, linoleato, linolenato, eicosapentaenoato, eicosahexaenoato, docosapentaenoato, docosaheptaenoato, eicosanoides y similares.

5 La composición de depósito anódico contiene 0,1 al 20 % en peso, o 0,2 al 10 % en peso, o 2 al 10 % en peso, o 3 al 5 % en peso, o 0,1 al 0,5 % en peso de dicha(s) sustancia(s) activa(s) catiónica(s), o sal(es) de las mismas.

En realizaciones adicionales de la presente invención, la composición comprende además al menos un ácido que está seleccionado preferentemente del grupo que comprende ácidos grasos y ácidos dicarboxílicos.

Sin embargo, también pueden usarse otros tipos de ácidos orgánicos, como, por ejemplo, ácidos seleccionados de ácidos hidroxialcanoicos o de ácidos tricarboxílicos.

10 Combinando la(s) poliamina(s) anteriormente tratadas, por ejemplo, copolímeros de poliacrilato que contienen grupos amino, con uno o más ácidos seleccionados de ácidos grasos C<sub>6</sub> a C<sub>14</sub>, se obtienen las sales de poliamina correspondientes. Estas sales de poliamina son generalmente solubles en agua y, tras la disolución en agua, forman un electrolito polimérico. Además, se ha encontrado que las presentes composiciones que comprenden dichas sales de poliamina son particularmente adecuadas como vehículo o depósito para agentes activos iónicos disociados en dispositivos iontoforéticos.

Además, se encontró sorprendentemente que combinando poliamina(s) con uno o más de dichos ácidos seleccionados de ácidos grasos C<sub>6</sub> a C<sub>14</sub> en presencia de agua, puede obtenerse fácilmente hidrogeles que son particularmente útiles para servir de composiciones de depósito en sistemas iontoforéticos.

20 El término "ácidos grasos" incluye particularmente ácidos monocarboxílicos alifáticos que tienen una cola alifática que comprende hasta 30 átomos de C, ácidos que pueden ser lineales o ramificados, saturados o insaturados. Según la presente invención, se usan ácidos grasos C<sub>6</sub> a C<sub>14</sub> saturados. Los ácidos grasos que pueden usarse según la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido hexanoico, ácido decanoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido caprílico y ácido esteárico; siendo el ácido láurico preferido.

25 El término "ácido dicarboxílico" generalmente incluye compuestos orgánicos que están sustituidos con dos grupos funcionales de ácido carboxílico, compuestos que incluyen compuestos lineales, ramificados y cíclicos, compuestos que pueden estar saturados o insaturados. Por ejemplo, el ácido dicarboxílico puede seleccionarse de ácidos grasos dicarboxílicos, particularmente de ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub>. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos grasos incluyen ácido glutárico, ácido adípico y ácido pimélico; siendo el ácido adípico preferido.

30 En realizaciones adicionales, la composición puede contener una combinación que comprende al menos dos ácidos grasos, o una combinación que comprende al menos un ácido graso y al menos un ácido dicarboxílico.

Generalmente, la cantidad de ácido(s) graso(s) y ácido(s) dicarboxílico(s) se ajusta de manera que sea al menos suficiente para solubilizar la(s) poliamina(s), y/u otros componentes prefijados en dicha(s) composición (composiciones), con el fin de obtener una composición de hidrogel que tiene las propiedades deseadas, particularmente consistencia de semisólido o sólido, además de propiedades adhesivas a la piel.

35 Preferentemente, la cantidad total de ácido(s) graso(s) y ácido(s) dicarboxílico(s) en la composición está en el intervalo del 0,1 al 15 % en peso, particularmente en el intervalo del 0,5 al 10 % en peso.

Según una realización adicional, la concentración de dicho(s) ácido(s) graso(s) es 0,1 al 10 % en peso, preferentemente 0,5 al 7,0 % en peso. Según una realización adicional, la concentración de dicho(s) ácido(s) dicarboxílico(s) es 0,05 al 5 % en peso, preferentemente 0,1 al 2,0 % en peso.

40 En una realización, la composición comprende ácido adípico en una concentración de entre el 0,1 y el 2,0 % en peso, o entre el 0,15 y el 0,5 % en peso, o entre el 0,20 y el 0,40 % en peso.

45 En realizaciones adicionales, el ácido láurico está seleccionado como dicho ácido graso, y este ácido graso está presente a una concentración del 0,5 % en peso al 7,0 % en peso, o del 0,1 a 10 % en peso, o 0,2 al 9,5 % en peso, o 0,3 al 9,0 % en peso, o 0,4 al 8,5 % en peso, o 0,5 al 8,0 % en peso, o 1,0 al 7,0 % en peso, o 1,5 al 6,0 % en peso, o 2,0 al 5,0 % en peso, o 3,0 al 4,0 % en peso, o a una concentración de aproximadamente el 3,40 % en peso, con respecto a la composición total.

50 Preferentemente, las composiciones se formulan como hidrogeles que incluyen al menos un polímero formador de gel (por ejemplo, una sal de poliamina como se ha descrito anteriormente, y/u otros polímeros formadores de gel como generalmente son conocidos en el campo de las preparaciones farmacéuticas), junto con una cantidad de agua formadora de gel o mezcla acuosa de disolventes.

Preferentemente, las cantidades relativas de agua y componentes formadores de gel se ajustan para obtener un hidrogel que tiene consistencia de sólido o semisólido. Sin embargo, las formulaciones de la presente invención también pueden formularse como líquidos.

En una realización adicional, las composiciones de hidrogel pueden comprender polímeros formadores de gel adicionales que pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en poliacrilatos o derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

5 El uso de formulaciones de hidrogel en la iontoforesis es particularmente ventajoso, ya que en este caso la fuerza iónica puede ajustarse variando la proporción de agua dentro del hidrogel. Así, la fuerza iónica puede ser fácilmente ajustada para optimizar la eficacia del proceso iontoforético en cada caso particular.

10 Por consiguiente, en una realización adicional de la invención, la composición es un hidrogel que contiene dicho(s) agente(s) activo(s) catiónico(s) o sal(es) de los mismos, dicha(s) poliamina(s) o sal(es) de poliamina, agua, y, opcionalmente, dicho uno o más aditivos. Preferentemente, dicho hidrogel contiene además uno o más aditivos seleccionados de ácidos grasos y ácidos dicarboxílicos como se ha descrito anteriormente.

15 En una realización adicional, la composición es un hidrogel o una composición acuosa líquida que comprende un copolímero de metacrilato alquilado-poliamina, entre 0,5 y 10 % en peso de al menos un agente activo catiónico o sal del mismo, entre 0,02 y 0,5 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo, entre 1,0 y 5,0 % en peso de ácido láurico y entre 0,05 y 0,75 % en peso de ácido adípico, y dicha composición de hidrogel tiene un contenido de agua de al menos el 80 % en peso.

En una realización adicional, la composición es un hidrogel o una composición acuosa líquida que comprende 4 al 7 % en peso de copolímero de metacrilato alquilado-poliamina, 3 al 5 % en peso de al menos un agente activo catiónico o sal del mismo, 1 al 5 % en peso de ácido láurico, 0,05 al 0,75 % en peso de ácido adípico, 0,05 al 0,75 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo, 84 al 88 % en peso de agua.

20 En una realización adicional, la composición comprende 4,00 % en peso de agente(s) activo(s) catiónico(s), 86,37 % en peso de agua, 5,86 % en peso de copolímero de metacrilato alquilado (= poliamina), 3,40 % en peso de ácido láurico, 0,27 % en peso de ácido adípico y 0,10 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo, en la que cada valor especificado puede variar  $\pm 10\%$  con respecto al valor medio indicado.

25 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de la presente invención se formulan como composiciones acuosas, particularmente como composiciones de hidrogel. En un adicional realización, dichas composiciones acuosas tiene un pH de 3 a 8, preferentemente 5,5 a 7, o lo más preferentemente aproximadamente 6.

30 Generalmente, se prefiere ajustar y mantener el pH en dichas composiciones que contienen agua tal que no afecten sustancialmente el pH de la piel, cuando las composiciones se aplican a la piel (por ejemplo, durante la administración transdérmica o iontoforética). En una realización adicional, el pH de la piel cambia aproximadamente  $\pm 4,0$  o menos, aproximadamente  $\pm 3,5$  o menos, aproximadamente  $\pm 3,0$  o menos, aproximadamente  $\pm 2,5$  o menos, aproximadamente  $\pm 2,0$  o menos, aproximadamente  $\pm 1,5$  o menos, aproximadamente  $\pm 1,0$  o menos, o aproximadamente  $\pm 0,5$  o menos. Sustancias y tampones adecuados para el ajuste del pH son conocidos para el experto.

35 La composición según la presente invención puede contener opcionalmente uno o más aditivos adicionales. Dichos aditivos incluyen, pero no se limitan a, aditivos seleccionados del grupo que comprende potenciadores de la solubilidad, potenciadores de la permeación de la piel, conservantes y agentes antimicrobianos.

40 A este respecto, el término "potenciador de la solubilidad" se refiere generalmente a compuestos capaces de aumentar la solubilidad del agente activo catiónico dentro de la composición. Esto puede lograrse ya sea modulando las posibles interacciones entre dicho agente activo catiónico y los otros componentes presentes en la composición, incorporando adicionalmente excipientes adecuados.

45 Alternativamente, la solubilidad del agente activo puede lograrse cambiando su modificación cristalina. Ejemplos de potenciadores de la solubilidad incluyen, sin limitación, agua; dioles tales como propilenglicol y glicerol; monoalcoholes tales como etanol, propanol y alcoholes superiores; sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, alquil-azacicloalquil-2-onas N-sustituidas. Como ya se ha descrito anteriormente, compuestos seleccionados de los grupos de ácidos grasos y ácidos dicarboxílicos son particularmente eficaces para potenciar la solubilidad de la(s) poliamina(s).

50 Además, el término "potenciador de la permeación de la piel" incluye particularmente compuestos capaces de aumentar la permeabilidad de la piel para un agente activo contenido en la composición, particularmente para un agente activo catiónico. Debido a este aumento en la permeabilidad de la piel, también aumenta la tasa a la que el (los) agente(s) activo(s) pasa(n) a través de la piel y entra(n) en la circulación sanguínea. La permeación potenciada efectuada usando dichos potenciadores de la permeación de la piel puede ensayarse y confirmarse midiendo la tasa de difusión de agente activo a través de la piel animal o humana usando un aparato de celda de difusión generalmente conocido en la técnica.

55 Ejemplos de potenciadores de la permeación incluyen, pero no se limitan a, sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de decilmétilo (C10 MSO), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), monolaurato de glicerol (GML), lecitina, las alquil-azacicloalquil-2-onas

1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilcilazacicloheptan-2-ona, alcoholes, y similares. El potenciador de la permeación también puede seleccionarse de aceites vegetales, por ejemplo aceite de alazor, aceite de semilla de algodón o aceite de maíz. También pueden usarse combinaciones que comprenden dos o más potenciadores de la permeación diferentes.

5 Además, el término "agente antimicrobiano" generalmente incluye agentes que son capaces de prevenir el crecimiento de microbios en una preparación farmacéutica, particularmente en una composición según la presente invención. Ejemplos de antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de clorhexidina, tales como butilcarbamato de yodopropinilo, diazolidinilurea, digluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina, isetionato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina. También pueden usarse otros agentes antimicrobianos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, triclocarbán, polihexametilenbiguanida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de metilbencetonio.

10 Otros agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, compuestos fenólicos halogenados, tales como 2,4,4'-tricloro-2-hidroxidifenil éter (Triclosan), paraclorometaxilenol (PCMX); para-hidroxibenzoato de metilo; y alcoholes de cadena corta tales como etanol, propanol, y similares. Preferentemente, la concentración total de dicho(s) agente(s) antimicrobiano(s) está en el intervalo del 0,01 al 2 % en peso, con respecto al peso total de la composición en la que se incluye.

15 En realizaciones adicionales, la composición comprende entre el 0,01 y el 1,0 % en peso, o entre el 0,05 y el 0,5 % en peso, o entre el 0,07 y el 0,4 % en peso, o entre el 0,08 y el 0,3 % en peso, o entre el 0,09 y el 0,2 % en peso, o aproximadamente el 0,10 de para-hidroxibenzoato de metilo.

20 La invención también incluye realizaciones en las que dicha composición comprende además un material adsorbente que es empapado o impregnado con dicha composición que es generalmente una composición acuosa líquida o composición de hidrogel. El material adsorbente que es empapado o impregnado con dicha(s) composición (composiciones) acuosa(s) o de hidrogel sirve para mantener dicha composición en su sitio y, al mismo tiempo, para mantener la estructura de baja viscosidad. Materiales adsorbentes adecuados pueden seleccionarse de almohadillas fibrosas, telas, esponjas, tejidos, materiales no tejidos o tejidos, fieltros o materiales similares a fieltro, etc.

25 Según una realización adicional, la composición de la presente invención tiene propiedades adhesivas, para garantizar que la composición se mantenga en contacto directo y completo con la piel en el sitio de aplicación durante el periodo de tiempo completo de la administración de fármaco transdérmico. La adhesividad puede obtenerse incorporando uno o más polímeros adhesivos en dichas composiciones. Polímeros adhesivos adecuados para este fin son generalmente conocidos para el experto. Preferentemente, se usa una poliamina o sal de poliamina que tiene propiedades adhesivas como dicho(s) polímero(s) adhesivo(s).

30 Preferentemente, las composiciones de son auto-adhesivas. Para convertir las composiciones en auto-adhesivas, pueden contener además uno o más aditivos seleccionados del grupo de agentes de adhesividad, grupo que incluye, pero no se limita a, resinas de hidrocarburo, derivados de colofonia, glicoles (tales como glicerol, 1,3-butanodiol, propilenglicol, polietilenglicol) y ácido succínico. La presente invención se refiere además a cualquier realización de la presente invención que pueda resultar de combinar dos o más de las realizaciones descritas anteriormente, o de combinar una o más características individuales que se mencionan en toda la descripción anterior con una cualquiera de las realizaciones anteriormente descritas de la presente invención.

35 Aquellos expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se considera que tales equivalentes están dentro del alcance de la presente invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones. El contenido de todas las referencias, patentes y solicitudes de patente citadas en toda la solicitud se incorporan por este documento por referencia. Componentes, procesos y métodos apropiados de aquellas patentes, solicitudes y otros documentos pueden seleccionarse para la presente invención y realizaciones de la misma.

40 Generalmente, las composiciones de la presente invención pueden fabricarse por métodos convencionales. Ampliamente, las composiciones de la presente invención son obtenibles disolviendo o dispersando los diversos componentes (es decir, principio activo catiónico, poliamina, aditivos) en agua o una mezcla acuosa de disolventes. La mezcla resultante puede entonces ser extendida sobre una superficie plana o verse en moldes o extruirse, y luego dejarse solidificar para obtener composiciones de hidrogel que tienen la forma deseada. Durante estas etapas de proceso, o después de la solidificación, la composición puede combinarse con componentes adicionales según se requiera para producir el producto final, generalmente una forma de administración farmacéutica.

45 Sin embargo, pueden usarse diversos métodos alternativos para la fabricación de las composiciones de la presente invención, como será fácilmente realizado por el experto.

55 La presente invención engloba además el uso de la(s) composición (composiciones) anteriormente descrita(s) como componente integral de un parche transdérmico o STT. Preferentemente, tal composición se incorpora en dicho parche o STT durante la fabricación, para formar el depósito de sustancia activa del parche o STT.

Además, la presente invención engloba el uso de la(s) composición (composiciones) anteriormente descrita(s) como componente integral de un parche iontoforético, preferentemente como un depósito anódico del parche. Preferentemente, tal composición se incorpora en dicho parche iontoforético durante la fabricación, para formar el depósito anódico del parche. Las formas de administración anteriormente mencionadas son obtenibles por métodos de fabricación generalmente conocidos en la técnica.

#### EJEMPLO

A continuación, la invención y su eficacia se ilustran por medio de los ejemplos, junto con el dibujo adjunto.

La FIG. 1 muestra una representación esquemática de una configuración iontoforética experimental para determinar la permeación de la piel *in vitro* obtenible con una composición que contiene sustancia activa catiónica según la presente invención. La configuración experimental mostrada en la FIG. 1 incluye una celda de 2 cámaras iontoforética que comprende una primera cámara (1) y una segunda cámara (1'). Ambas cámaras son celdas de difusión de FRANZ modificadas que se usan convencionalmente para determinar las tasas de permeación *in vitro* de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT). Como se muestra en la FIG. 1, las celdas de FRANZ se modificaron y dispusieron de manera que fueran adecuadas para determinar los perfiles de permeación de la piel de una composición prevista para su uso en un dispositivo iontoforético, según la presente invención.

Las cámaras (1,1') se sumergen en un baño de agua controlado por termostato (no mostrado; T = 32 °C). Cada una de las cámaras (1,1') está llena de tampón fosfato isotónico que sirve de medio aceptor. Este tampón se ajusta a pH 5,5 y contiene 0,1 % de NaN<sub>3</sub> que sirve de conservante.

Durante los experimentos, la temperatura del tampón fosfato se mantiene esencialmente constante a 32 °C. En el fondo de cada cámara (1,1'), se proporciona una barra de agitación magnética (2,2') para mezclar continuamente el medio aceptor.

En los estudios de permeación *in vitro* de la presente invención, se usó piel de ubre bovina (dermatomizada a un espesor de capa de 1200 μm) para servir de "modelo de piel *in vitro*". Muestras idénticas de dicha piel de ubre bovina dermatomizada (5,5') se dispusieron encima de cada cámara (1,1'). La cámara (1) se conectó al ánodo de una fuente de alimentación y la cámara (1') se conectó al cátodo de esta fuente de alimentación. Ambas cámaras se conectaron eléctricamente por un hilo de plata (6) (que actúa de "puente de sal") para obtener un circuito eléctrico cerrado (7).

En la cámara anódica (1), se dispuso un depósito de fármaco (3) encima de la piel de ubre bovina (5) y luego se cubrió con una capa protectora metálica (4). En este sistema, el depósito de fármaco (3) es una composición según la presente invención, que, por ejemplo, puede servir como el depósito anódico de un dispositivo iontoforético, en el que la capa protectora metálica (4) representa el ánodo de dicho dispositivo. Como capa protectora, puede usarse cualquier capa protectora metálica (por ejemplo, tal como la usada en sistemas terapéuticos transdérmicos), o pueden usarse láminas de polímero recubiertas de Ag/AgCl convencionales. La capa protectora metálica está conectada al ánodo de la fuente de alimentación por un hilo. En el depósito de fármaco o composición (3), una sal de un agente activo catiónico se incluyó como principio activo para ser liberado del mismo.

El depósito anódico (3) se preparó aplicando una disolución de dicho agente activo catiónico (4 % en peso) en poliamina (copolímero acrílico; Eudragit® E 100) sobre un material de viscosa no tejido (peso de recubrimiento por unidad de área: 0,1 g/cm<sup>2</sup>). El tamaño de área del depósito anódico fue 4 cm<sup>2</sup> en cada caso.

Similarmente, se dispuso un depósito de tampón (3') encima de la piel de ubre bovina (5') de la cámara (1'), y el depósito de tampón se cubrió con una capa protectora metálica (4') como se ha descrito anteriormente. En este caso, la capa protectora (4') está conectada al cátodo de la fuente de alimentación. Por consiguiente, el depósito de tampón (3') que está en contacto con la capa protectora (4') sirve de depósito catódico del dispositivo iontoforético experimental, y la capa protectora (4') sirve de cátodo de este dispositivo iontoforético. El tamaño de área del depósito catódico fue 4 cm<sup>2</sup> en cada caso.

El depósito (3') del contraelectrodo (cátodo) estuvo compuesto de una disolución al 2 % (en peso) de hidroxipropilmetilcelulosa en 0,9 % (en eso) de solución salina. Esta disolución se aplicó sobre un material de viscosa no tejido (peso de recubrimiento por unidad de área: 0,1 g/cm<sup>2</sup>).

Encima de cada capa protectora (4,4') se dispone una cubierta o tapa (8,8') y se fija de manera que las cámaras o celdas (1,1') estén esencialmente herméticamente cerradas durante los experimentos de permeación.

La fuente de alimentación usada en la configuración mostrada en la FIG. 1 funciona como una fuente de corriente constante y se ajustó a una amperaje constante de aproximadamente 0,5 a 0,6 mA por centímetro cuadrado de área de piel permeada. La fuente de alimentación usada en los experimentos fue un generador de CC (HAMEG HM 7042-5, de HAMEG Instruments GmbH, Mainhausen, Alemania). En todos los experimentos, la iontoforesis continuó durante un periodo de tiempo total de tres horas.

- 5 Tras la aplicación de corriente, los cationes de fármaco pasaron a través de la piel de ubre bovina en el medio aceptor, como se indica por la flecha (D) en la FIG. 1. Esto podría determinarse sacando muestras del medio aceptor a intervalos de tiempo regulares, y analizando el contenido de agente activo en las muestras individuales. Similarmente, los contraiones (por ejemplo, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) migran desde el medio aceptor en el depósito de electrodo correspondiente, como se indica por las flechas (A) y (C) en la FIG. 1. Durante el proceso iontoforético, también hubo un transporte de aniones del depósito de tampón (3') al medio aceptor de la cámara catódica (1'), como se indica por la flecha (A') en la FIG. 1.

Tabla I:

Formulación N.º	Componente formador de gel [% en peso]	Conc. del componente de gel [% en peso]	Conc. de sal de agente activo [% en peso]	Agua [% en peso]
1, 1'	Gelatina (Ph. Eur.)	15	4	81
2, 2'	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	1	4	95
3, 3'	Copolímero acrílico* + ácidos grasos**	10	4	86

\* Eudragit® E 100

\*\* Ácido láurico (3 % en peso) + ácido adípico (0,5 % en peso).

Todas las formulaciones contienen 0,1 % de Nipagine (éster de ácido para-hidroxibenzoico) como conservante.

- 10 Las formulaciones 3 y 3' son composiciones según la invención. Las formulaciones 1, 1' y 2, 2' son composiciones de referencia. En el caso de los ejemplos de referencia (1', 2', 3'), los experimentos se realizaron usando las mismas preparaciones galénicas correspondientes (1, 2, 3), pero sin aplicar corriente eléctrica. Se encontró que los resultados de permeación obtenidos con la formulación que contiene poliamina (3) según la invención eran marcadamente superiores a los resultados obtenidos con las formulaciones de referencia (1, 2) basadas en gelatina o HPMC, respectivamente.
- 15

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para administración transdérmica iontoforética de al menos un agente activo catiónico o una sal del mismo, que comprende:
- 5 - dicho al menos un agente activo catiónico o una sal del mismo, en la que el contenido total de dicho agente activo catiónico o una sal del mismo asciende al 0,1 al 20 % en peso, con respecto al peso total de la composición, y en la que dicho agente activo catiónico está seleccionado de compuestos catiónicos de indol y sales de los mismos;
  - 10 - al menos una poliamina en forma de una sal de poliamina, en la que dicha sal de poliamina se obtiene combinando o haciendo reaccionar dicha poliamina con un ácido orgánico, comprendiendo dicho ácido orgánico al menos un ácido graso C<sub>6</sub> a C<sub>14</sub> saturado;
  - agua o una mezcla acuosa de disolventes, en la que la proporción de agua o mezcla acuosa de disolventes es al menos el 15 % en peso, con respecto al peso total de la composición;
  - opcionalmente, uno o más aditivos;
- 15 en la que dicha composición es una composición acuosa líquida o un hidrogel y se adsorbe sobre un material adsorbente.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que la proporción de agua o mezcla acuosa de disolventes es al menos el 40 % en peso, preferentemente del 80 al 99 % en peso.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha poliamina en forma de una sal está seleccionada del grupo que comprende sales de poliaminas poliméricas, sales de poliaminas macrocíclicas, sales de copolímeros de acrilato y sales de copolímeros de metacrilato; en la que dichos copolímeros de metacrilato comprenden preferentemente copolímeros de metacrilato alquilado.
- 20 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la proporción de dicha poliamina en forma de una sal está en el intervalo del 1 al 25 % en peso, preferentemente 5 al 20 % en peso, más preferentemente 10 al 18 % en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 25 5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la concentración de dicho(s) ácido(s) graso(s) es 0,1 al 10 % en peso, preferentemente 0,5 al 7,0 % en peso; o, más preferentemente, dicha composición comprende entre el 0,5 % en peso y el 7,0 % en peso de ácido láurico.
- 30 6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además al menos un ácido dicarboxílico, en la que la concentración de dicho(s) ácido(s) dicarboxílico(s) es 0,05 al 5 % en peso, preferentemente 0,1 al 2,0 % en peso; o, más preferentemente, dicha composición comprende entre 0,1 % en peso y 2,0 % en peso de ácido adípico.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición es un hidrogel que contiene dicho(s) agente(s) activo(s) catiónico(s) o sal(es) de los mismos, dicha al menos una poliamina en forma de una sal, agua, y, opcionalmente, dicho uno o más aditivos.
- 35 8. La composición según la reivindicación 1, en la que dichos compuestos de indol comprenden N-dimetiltriptamina y psilocina, y sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de indol anteriormente mencionados.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha composición acuosa tiene un pH en el intervalo de 3 a 8, preferentemente en el intervalo de 5,5 a 7, más preferentemente en el intervalo de 6 a 6,5.
- 40 10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dichos aditivos están seleccionados del grupo que comprende potenciadores de la solubilidad, potenciadores de la permeación de la piel y agentes antimicrobianos.
11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además al menos un derivado de celulosa formador de gel, seleccionado preferentemente de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
12. La composición según la reivindicación 1, que o bien comprende:
- 45 - un copolímero de metacrilato alquilado-poliamina,
  - entre 0,5 y 10 % en peso de agente activo catiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
  - entre 0,02 y 0,5 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo,
  - entre 1,0 y 5,0 % en peso de ácido láurico, y

- entre 0,05 y 0,75 % en peso de ácido adípico,

en la que dicha composición tiene un contenido de agua de al menos el 80 % en peso y en la que dicho agente activo catiónico está seleccionado del grupo que comprende compuestos de indol;

o bien comprende:

- 5 - 4 al 7 % en peso de copolímero de metacrilato alquilado-poliamina,
- 3 al 5 % en peso de agente activo catiónico,
- 1 al 5 % en peso de ácido láurico,
- 0,05 al 0,75 % en peso de ácido adípico,
- 0,05 al 0,75 % en peso de para-hidroxibenzoato de metilo,
- 10 - 84 al 88 % en peso de agua,

en la que dicho agente activo catiónico está seleccionado del grupo que comprende compuestos de indol.

13. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como un componente de un parche transdérmico iontoforético, preferentemente como un depósito anódico de un parche transdérmico iontoforético.

FIG. 1

