

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 219**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06	(2006.01)	A61K 31/465	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 31/49	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)	A61K 31/554	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	A61K 47/06	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	A61K 47/10	(2007.01)
A61K 31/277	(2006.01)	A61K 47/12	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)	A61K 47/14	(2007.01)
A61K 31/4402	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2011 PCT/IL2011/000880**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12066537**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2011 E 11805614 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2640370**

54 Título: **Composición para la entrega transdérmica de agentes activos**

30 Prioridad:

15.11.2010 US 413608 P

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

20.06.2018

73 Titular/es:

**NEURODERM LTD (100.0%)
Weizmann Science Park 3 Golda Meir Street
74036 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**YACOBY-ZEEVI, ORON;
NEMAS, MARA y
ZAWOZNIK, EDUARDO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 673 219 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 la entrega transdérmica de agentes activos

Campo técnico

5 La presente invención proporciona composiciones que son útiles para efectuar la entrega transdérmica de agentes terapéuticos. Más en particular, estas composiciones transdérmicas pueden incluir un alcohol graso, p. ej., octanol, un terpeno, p. ej., limoneno, y un agente activo que comprende un resto amina.

Antecedentes de la técnica

10 Los agentes activos (por ejemplo, agentes terapéuticos tales como fármacos o agentes inmunológicamente activos tales como vacunas) se administran convencionalmente ya sea por vía oral o mediante inyección. Sin embargo, muchos agentes activos son completamente ineficaces o tienen una eficacia radicalmente reducida cuando se administran por vía oral puesto que o bien no se absorben o bien se ven afectados adversamente antes de entrar en el torrente sanguíneo y, por tanto, no poseen la actividad deseada. Por otro lado, la inyección directa de agentes activos por vía intravenosa o por vía subcutánea, aunque no garantiza ninguna modificación de los agentes durante la administración, puede ser invasiva, dolorosa y, con frecuencia, da como resultado un mal cumplimiento por parte del paciente.

15 La entrega transdérmica de agentes activos, sin embargo, da como resultado la circulación sistémica del agente activo y puede proporcionar un modo alternativo de administración. Por ejemplo, la entrega transdérmica puede proporcionar potencialmente una mejor biodisponibilidad del fármaco que la administración oral, en parte porque dicha entrega elude no solo el metabolismo inicial del fármaco por el hígado y los intestinos, sino también la absorción impredecible del fármaco desde el tracto gastrointestinal. La entrega transdérmica también puede dar como resultado un nivel en suero sanguíneo más estable del fármaco (p. ej., conduciendo a un efecto farmacológico prolongado que sea similar al de la infusión intravenosa) y puede permitir una velocidad de dosificación fácilmente ajustable. Por ejemplo, los parches transdérmicos pueden retirarse fácilmente, lo que da como resultado un cese rápido de la dosificación y la eliminación del fármaco de la circulación. Finalmente, la entrega transdérmica normalmente da como resultado un mayor cumplimiento por parte del paciente porque no es invasiva y puede administrarse fácilmente.

20 La piel sirve como una barrera para la penetración de muchas sustancias extrañas. La viabilidad de usar la entrega transdérmica de agentes activos como una vía de administración requiere que se consiga una velocidad terapéutica de entrega de fármacos a través de la piel. Esto puede conseguirse si la piel puede hacerse más permeable al fármaco. Los factores que determinan la permeabilidad de la piel a un fármaco particular pueden incluir la difusividad del fármaco a través de la membrana cutánea y/o la concentración de fármaco en el vehículo. Además, ciertos materiales utilizados como adyuvantes en vehículos pueden afectar a las características de la barrera de la membrana cutánea y, de este modo, alterar la permeabilidad de la piel al fármaco. Los potenciadores de permeación, por ejemplo, pueden maximizar las velocidades de penetración y/o minimizar los tiempos de retraso en la penetración del fármaco a través de la piel y deben ser sustancialmente atóxicos, no irritantes y no sensibilizantes con la exposición repetida.

25 El documento US 2012/004305 A1; el documento US 2012/004306 A1; la patente europea EP 2 407 179 A1; el documento WO 03/086331 A2; Williams *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56 (5), 603-618; el documento WO 00/47208 A1; y el documento JP 2000038338 A describe el uso, entre otros, de alcoholes grasos y/o terpenos como potenciadores de la permeación.

30 Sin embargo, con frecuencia es difícil predecir qué compuestos funcionarán como potenciadores de la permeación y qué potenciadores de la permeación funcionarán para fármacos particulares. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de formulaciones transdérmicas que puedan entregar, a velocidades controladas, un agente activo o una mezcla del mismo, combinado con potenciadores de la permeación apropiados.

45 Compendio de la invención

50 En la presente memoria se proporcionan composiciones transdérmicas farmacéuticamente aceptables que incluyen un agente activo, un alcohol graso y un terpeno como se define en la reivindicación 1. Las composiciones contempladas en la presente memoria pueden incluir un agente activo que tenga al menos un resto amina primaria, secundaria o terciaria, un resto carbonilo cargado negativamente y/o un resto amida. Específicamente, la presente invención se refiere a una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol graso, un terpeno y un agente activo, en donde el alcohol graso se selecciona de octanol, nonanol, decanol, undecanol o dodecanol; el terpeno se selecciona de limoneno, dipenteno, α -pineno, γ -terpineno, β -mirceno, p-cimeno, α -felandreno o beta-caroteno; y el agente activo se selecciona de opipramol, levodopa, carbidopa, fisostigmina, clorfeniramina, lidocanina, metoprolol, nicotina, diltiazem, quinidina, imipramina, quetiapina, venlafaxina, timolol, albuterol, fenitoína, entacaponina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, una composición descrita puede incluir un agente activo que es un aminoácido o un

derivado de aminoácido, por ejemplo, puede incluir un agente elegido de: carbidopa, levodopa y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otras realizaciones, una composición descrita puede incluir un agente activo seleccionado del grupo que consiste en: opipramol, fisostigmina, clorfeniramina, lidocaína, metoprolol, nicotina, diltiazem, quinidina, imipramina, quetiapina, venlafaxina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las composiciones descritas pueden tener de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de agente activo. En otras realizaciones, las composiciones descritas pueden incluir de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 7,5 o de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de alcohol graso, tal como octanol, p. ej., 1-octanol. Las composiciones descritas pueden incluir adicionalmente un éster de ácido graso, p. ej.; lauroglicol. En algunas realizaciones, una composición descrita puede tener una relación de peso de alcohol graso a lauroglicol de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1 y/o puede tener de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 por ciento en peso de éster de ácido graso. Las composiciones descritas pueden comprender adicionalmente un éster de celulosa tal como hidroxipropil metil celulosa y/o propilenglicol.

En otras realizaciones, una composición descrita puede comprender adicionalmente un ácido orgánico, tal como un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glutámico y ácido aspártico. Un ácido orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en arginina, lisina o histidina.

Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende octanol, limoneno y un agente activo que comprende un resto amina, tal como un agente activo seleccionado del grupo que consiste en opipramol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente memoria también se proporciona una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende octanol, limoneno y un agente activo que comprende un resto amina, p. ej., carbidopa, levodopa y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. También se contempla una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende octanol, limoneno y un agente activo que comprende un resto amida, p. ej., entacapona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Las composiciones descritas pueden incluir de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 7,5 por ciento en peso de octanol y/o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de limoneno; y opcionalmente puede incluir adicionalmente lauroglicol. En algunas realizaciones, si está presente lauroglicol, la relación de octanol a lauroglicol puede ser de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1. Las composiciones transdérmicas farmacéuticamente aceptables contempladas pueden incluir adicionalmente arginina.

En la presente memoria se proporciona, en algunas realizaciones, una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable descrita en donde la composición transdérmica comprende un agente activo, opcionalmente un ácido orgánico, octanol, limoneno y opcionalmente lauroglicol, que cuando se administra por vía transdérmica a un paciente, entrega más del doble de la cantidad de agente activo a dicho paciente durante 20 horas en comparación con una formulación que no incluye octanol.

En la presente memoria también se proporciona una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende un agente activo, opcionalmente un ácido orgánico, octanol y limoneno, en donde la composición transdérmica, cuando se administra por vía transdérmica a un paciente, entrega más de dos veces la cantidad de agente activo a dicho paciente durante 20 horas en comparación con una formulación que no incluye limoneno.

En la presente memoria se proporciona, en algunas realizaciones, una composición transdérmica que tiene un agente activo y ácido orgánico, octanol, limoneno y opcionalmente lauroglicol. Dicha composición, cuando se administra por vía transdérmica a un paciente, puede entregar más de dos veces la cantidad de agente activo a dicho paciente durante 20 horas en comparación con una formulación que no incluye un ácido orgánico.

En la presente memoria también se proporciona una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende octanol, limoneno, ácido tartárico, un agente activo y opcionalmente lauroglicol.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa los efectos del limoneno, el octanol y el lauroglicol sobre la entrega transdérmica de sal de carbidopa/arginina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 2 representa los efectos del octanol y el limoneno sobre la entrega transdérmica de sal de carbidopa/arginina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 3 representa el efecto del ácido láctico y/o el pH sobre la entrega transdérmica de sal de carbidopa/arginina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 4 representa los efectos de la hidroxipropilcelulosa sobre la entrega transdérmica de sal de carbidopa/arginina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 5 representa los efectos de la concentración de carbidopa y agua sobre la entrega transdérmica de carbidopa a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 6 representa la entrega transdérmica de carbidopa/arginina y levodopa/arginina a través de piel porcina *ex vivo*.

- 5 La Figura 7 representa los efectos de ácidos orgánicos sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 8 representa los efectos del octanol, el limoneno y el lauroglicol sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel porcina *ex vivo*.

- 10 La Figura 9 representa los efectos del ácido glutámico sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 10 representa los efectos de la hidroxipropilcelulosa sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 11 representa los efectos de ácidos orgánicos y no orgánicos sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel porcina *ex vivo*.

- 15 La Figura 12 representa la dependencia de la entrega transdérmica de la concentración de opipramol en una formulación descrita.

La Figura 13 representa la entrega transdérmica de fisostigmina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 14 representa la entrega transdérmica de clorfeniramina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 15 representa la entrega transdérmica de lidocaína a través de piel porcina *ex vivo*.

- 20 La Figura 16 representa la entrega transdérmica de metoprolol a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 17 representa la entrega transdérmica de nicotina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 18 representa la entrega transdérmica de diltiazem a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 19 representa la entrega transdérmica de quinidina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 20 representa la entrega transdérmica de imipramina a través de piel porcina *ex vivo*.

- 25 La Figura 21 representa la entrega transdérmica de quetiapina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 22 representa los efectos del limoneno sobre el tiempo de retraso de la entrega transdérmica de quetiapina a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 23 representa los efectos del limoneno sobre el tiempo de retraso de la entrega transdérmica de venlafaxina a través de piel porcina *ex vivo*.

- 30 La Figura 24 representa la entrega transdérmica de timolol a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 25 representa la entrega transdérmica de albuterol a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 26 representa la entrega transdérmica de fenitoína a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 27 representa la entrega transdérmica de entacapona a través de piel porcina *ex vivo*.

- 35 La Figura 28 representa los efectos del limoneno sobre el tiempo de retraso de la entrega transdérmica de entacapona a través de piel porcina *ex vivo*.

La Figura 29 muestra la media \pm DT de las concentraciones de carbidopa (ng/ml) según se detectan en el plasma de Landrace hembra x cerdo blanco grande (15 \pm 2 kg) después de la aplicación de 2 parches de carbidopa transdérmicos (28 cm²/parche) (no forma parte de la invención).

- 40 La Figura 30 muestra la media \pm DT de las concentraciones de metoprolol (ng/ml) según se detectan en el plasma de Landrace hembra x cerdo blanco grande (15 \pm 2 kg) después de la aplicación de 2 parches transdérmicos de metoprolol (28 cm²/parche).

A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades indicadas en las figuras anteriores son porcentajes en peso.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos utilizados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas se recogen en esta sección.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un principio activo o combinación de principios activos, que desencadenará la respuesta biológica o médica que buscan el investigador, el veterinario, el médico u otro clínico. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo es la cantidad del compuesto necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como la cantidad del principio activo que da como resultado la prevención o una disminución de los síntomas asociados a la afección (por ejemplo, para satisfacer un criterio de valoración).

10 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y a composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción indeseable cuando se administran a un animal o a un ser humano, según sea apropiado. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes con agentes activos farmacéuticos es bien conocido en la técnica. En algunas realizaciones, también pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones.

15 Los términos "excipientes" o "vehículos" como se emplean en la presente memoria se refieren a materiales de vehículo adecuados para la entrega transdérmica de fármacos. Los vehículos y/o vehículos contemplados incluyen cualquiera de tales materiales conocidos en la técnica, que son sustancialmente atóxicos y/o no interactúan con otros componentes de una formulación farmacéutica o sistema de entrega de fármacos de manera perjudicial. Los ejemplos de excipientes y vehículos adecuados específicos para su uso en la presente memoria incluyen agua, propilenglicol, aceite mineral, silicona, geles inorgánicos, emulsiones acuosas, azúcares líquidos, ceras, vaselina y/u otros aceites y materiales poliméricos.

20 El término "transdérmico" se refiere en general al paso de un agente a través de las capas de piel. Por ejemplo, el término "transdérmico" puede referirse a la entrega de un agente (p. ej., una vacuna o un fármaco) a través de la piel al tejido local o al sistema circulatorio sistémico sin corte o penetración sustancial de la piel, tal como cortando con un bisturí quirúrgico o perforando la piel con una aguja hipodérmica. La entrega transdérmica del agente incluye la entrega a través de difusión pasiva.

25 Las expresiones "potenciación de la penetración" o "potenciación de la permeación" como se emplean en la presente memoria se refieren a un aumento en la permeabilidad de la piel a un agente farmacológicamente activo, es decir, para aumentar la velocidad a la que el agente activo penetra a través de la piel y entra en el torrente sanguíneo. La permeación potenciada efectuada mediante el uso de potenciadores de la permeación cutánea, por ejemplo, mediante el uso de una composición descrita en la presente memoria, puede observarse, p. ej., midiendo la velocidad de difusión de fármaco ex vivo, es decir, a través de piel animal o humana usando un aparato de células de difusión, o in vivo, como se describe en los ejemplos de la presente memoria.

30 Los términos "individuo", "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente en la presente memoria e incluyen cualquier mamífero, incluyendo animales, por ejemplo, primates, por ejemplo, seres humanos, y otros animales, por ejemplo, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas y caballos. Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden ser otros mamíferos, por ejemplo, un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de indias y similares). El sujeto puede necesitar tratamiento mediante la entrega de un agente terapéutico, por ejemplo, la entrega transcutánea de una vacuna o la entrega transdérmica de un fármaco.

35 En la presente memoria se describen composiciones transdérmicas que pueden ser parte, por ejemplo, de un parche transdérmico, pomada, crema, gel, loción u otra solución o suspensión transdérmica. Por ejemplo, para la entrega transdérmica, se contempla un parche transdérmico que incluye una composición descrita y puede incluir un parche adhesivo de una sola capa, un parche de múltiples capas y adhesivo, un parche de depósito, un parche matricial, un parche de microagujas o un parche iontoforético, que normalmente requiere aplicar una corriente continua. En algunas realizaciones, pueden adaptarse parches transdérmicos contemplados para la liberación sostenida.

40 Los sistemas transdérmicos de entrega de fármacos contemplados pueden, en algunas realizaciones, depender de la difusión pasiva química en oposición a enfoques físicos, eléctricos o mecánicos. Por ejemplo, los sistemas transdérmicos pasivos pueden tener un depósito de fármaco que contenga una alta concentración de fármaco adaptada para entrar en contacto con la piel donde el fármaco difunde a través de la piel y hacia los tejidos corporales o el torrente sanguíneo de un paciente.

Composiciones

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende potenciadores de la permeación cutánea, comprendiendo específicamente dicha composición un alcohol graso, un terpeno y un agente activo, como se define en la reivindicación 1. Las composiciones transdérmicas contempladas pueden incluir, por ejemplo, uno o más alcoholes grasos, un terpeno, un agente activo y opcionalmente ésteres de ácidos grasos.

Por ejemplo, en la presente memoria se contemplan, en parte, composiciones transdérmicas con dos o más potenciadores de la permeación cutánea, en donde los dos o más potenciadores de la permeación cutánea proporcionan un efecto aditivo o incluso sinérgico sobre la entrega transdérmica de agentes activos. Se contempla que el uso de dos o más potenciadores de la permeación cutánea descritos, aumentando cada uno la permeabilidad cutánea a través de un mecanismo diferente, puede ser aditivo en sus efectos potenciadores. En una realización, una combinación descrita de potenciadores puede tener incluso un efecto sinérgico sobre la penetración en la piel, es decir, un efecto que es mayor que la suma de los efectos individuales de los potenciadores solos.

Por ejemplo, en una composición transdérmica que incluye octanol y limoneno, el octanol y el limoneno pueden actuar para proporcionar una entrega transdérmica potenciada de agentes activos, p. ej., pueden proporcionar una cantidad de entrega transdérmica mayor de un agente activo que es más que la suma de la cantidad de entrega transdérmica de una composición que incluía el agente activo y limoneno y la cantidad de entrega transdérmica de una composición que incluía un agente activo y octanol, p. ej., una composición transdérmica sinérgica. En otra realización, una composición de este tipo que incluye octanol y limoneno, opcionalmente puede incluir lauroglicol y/o un ácido inorgánico u orgánico.

En algunas realizaciones, las composiciones contempladas en la presente memoria pueden ser un gel, similar a un gel o líquido a temperatura ambiente.

Los alcoholes grasos contemplados para su uso en las composiciones descritas son como se definen en la reivindicación 1, e incluyen, pero no se limitan a, 1-octanol, 2-octanol, 3-octanol, 4-octanol, nonanol, decanol (alcohol cáprico), undecanol, dodecanol (alcohol laurílico), 2-etil hexanol, alcohol pelargónico, alcohol isolaurílico y mezclas de los mismos. Por ejemplo, una composición descrita puede comprender de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2 al 10 por ciento en peso o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 7,5 por ciento en peso de alcohol graso. En una realización de ejemplo, una composición transdérmica puede incluir octanol (por ejemplo, 1-octanol).

Los ésteres de ácidos grasos contemplados incluyen, pero no se limitan a, lauroglicol, laurato de metilo, oleato de etilo, monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monooleato de sorbitano, palmitato de isopropilo, propionato de metilo, monoglicéridos, monolaurato de sorbitano, n-decanoato de isopropilo y miristato de oetildodecilo y mezclas de los mismos. Por ejemplo, una composición descrita puede comprender de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 al 7 por ciento en peso o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., el 2 por ciento en peso) de éster de ácido graso, p. ej., lauroglicol. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones que incluyen un alcohol graso (p. ej., octanol) y un éster de ácido graso (p. ej., lauroglicol) en una relación de peso de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1 o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1.

Los ácidos grasos contemplados incluyen, pero no se limitan a, ácido oleico, ácidos alcanóicos, ácido cáprico, ácido hexanoico, ácido láctico, ácido láurico, ácido linoleico y mezclas de los mismos.

Las composiciones transdérmicas contempladas incluyen un terpeno, es decir, un compuesto no aromático descubierto en aceites esenciales, que puede extraerse de flores, frutos y otros productos naturales, como se define en la reivindicación 1. Los terpenos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, d-limoneno, dipenteno (d/l-limoneno), α -pineno, γ -terpineno, β -mirceno, p-cimeno, α -felandreno, betacaroteno, sus homólogos, derivados, enantiómeros, isómeros que incluyen isómeros constitucionales, estereoisómeros, regioisómeros e isómeros geométricos, y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona una composición transdérmica que comprende del 0,1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, o de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 8 por ciento en peso, o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de terpeno, p. ej., d-limoneno.

Las composiciones transdérmicas contempladas pueden incluir adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como, p. ej., N-metilpirrolidona, polivinilpirrolidona, propilenglicol o polietilenglicol, o una combinación de uno o más de dichos excipientes. Por ejemplo, las composiciones descritas pueden incluir polioles y ésteres de los mismos, tales como propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el efecto del potenciador de la permeación cutánea en una composición descrita puede depender del disolvente en el que se disuelve, p. ej., puede depender de la concentración de agua y/o propilenglicol. Por ejemplo, se proporcionan composiciones que incluyen un alcohol graso y un terpeno que pueden incluir adicionalmente de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % o de

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 %, en peso, de agua. En la presente memoria también se proporcionan composiciones que pueden incluir de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 98 % o de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 98 % en peso de propilenglicol. Las composiciones contempladas pueden incluir adicionalmente uno o más antioxidantes o conservantes tales como, por ejemplo, N-acetilcisteína, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, EDTA, glutatión y ácido ascórbico.

En otras realizaciones, las composiciones descritas pueden incluir un ácido orgánico tal como ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido láctico. En algunas realizaciones, el ácido orgánico puede ser un aminoácido, por ejemplo, un aminoácido que tiene un pI (punto isoeléctrico) de menos de 4, tal como ácido glutámico o ácido aspártico. En otras realizaciones, el ácido orgánico puede ser un aminoácido básico tal como arginina, lisina o histidina. Las composiciones transdérmicas descritas, en algunas realizaciones, pueden comprender de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 por ciento en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 15 por ciento en peso o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de ácido orgánico. En otras realizaciones, las composiciones descritas pueden incluir un ácido inorgánico, p. ej., ácido clorhídrico.

Las composiciones transdérmicas descritas de la presente invención pueden incluir adicionalmente agentes espesantes que incluyen éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa. Por ejemplo, en una realización, una composición transdérmica puede comprender de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 9 por ciento en peso o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 8 por ciento en peso de éter de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa Klucel®.

Una composición transdérmica descrita puede tener un pH fisiológicamente aceptable. Se entiende que la expresión "pH fisiológicamente aceptable" significa un pH que facilita la administración de la composición a un paciente sin efectos adversos significativos, p. ej., un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 10.

En la presente memoria también se proporcionan composiciones transdérmicas que permiten una entrega potenciada de agentes activos durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, una composición transdérmica contemplada que incluye un terpeno y octanol puede entregar más de dos veces, tres veces o más agente activo que las composiciones que no incluyen un terpeno y/u octanol. En otro ejemplo, una composición transdérmica contemplada que incluye un ácido orgánico puede entregar más de dos veces, tres veces o más agente activo que las composiciones que no incluyen un ácido orgánico. En otro ejemplo, una composición contemplada que incluye un terpeno y octanol y un agente activo, puede entregar más agente activo durante un período de 1 hora, 2 horas, 5 horas, 10 horas, 20 horas, 1 día, dos días, tres días o más que las composiciones que incluyen el agente activo pero que no incluyen un terpeno y/u octanol. En una realización específica, la composición transdérmica, cuando se administra a un paciente, puede entregar más del doble de la cantidad de carbidopa al paciente durante 20 horas en comparación con una formulación transdérmica de carbidopa que no incluye octanol. En otra realización, una composición descrita, cuando se administra a un paciente, puede entregar más del doble de la cantidad de opipramol, diltiazem, fenitoína, imipramina o entacapona al paciente durante aproximadamente 42 horas en comparación con una formulación transdérmica de opipramol, diltiazem, fenitoína, imipramina o entacapona que no incluye limoneno. Por ejemplo, en la presente memoria se proporcionan composiciones que tienen opipramol o quinidina, que cuando se administran a un paciente, pueden entregar incluso más de diez veces la cantidad, p. ej., de opipramol o quinidina, en comparación con una composición transdérmica que tiene, p. ej., opipramol que no incluye ácido tartárico. En otra realización, las composiciones descritas en la presente memoria pueden proporcionar más de 4 veces la cantidad de diltiazem o quetiapina durante 42 horas en comparación con una formulación transdérmica de uno de esos agentes activos pero que no incluye ácido tartárico.

Agentes activos

En la presente memoria se proporcionan composiciones transdérmicas farmacéuticamente aceptables que incluyen uno o más agentes activos como se definen en la reivindicación 1. Los agentes activos contemplados incluyen agentes activos que tienen un resto amina (p. ej., al menos una amina primaria, secundaria o terciaria) o un agente activo que tiene un resto carbonilo cargado negativamente (p. ej., un resto amida y/o carboxilo).

En una realización, el agente activo comprende un resto amina, por ejemplo, al menos un grupo amina primaria, secundaria o terciaria. Por ejemplo, el agente activo puede elegirse de: opipramol, diltiazem, quetiapina, quinidina, imipramina, venlafaxina, fisostigmina, clorfeniramina, metoprolol, lidocaína, salbutamol, fenitoína, timolol y/o nicotina.

En algunas realizaciones, el agente activo puede ser un aminoácido o un derivado de aminoácido. Por ejemplo, el agente activo puede ser levodopa o carbidopa. En una realización adicional, el agente activo comprende grupos carbonilo cargados negativamente, p. ej., grupos amida o carboxilo. Por ejemplo, el agente activo puede ser entacapona o fenitoína.

Los agentes contemplados incluyen los que tienen aminas primarias; aminas secundarias (tales como metoprolol,

salbutamol, aminas terciarias (incluyendo, por ejemplo, agentes tales como quinidina, clorfeniramina, diltiazem, HCl de venlafaxina, opipramol, lidocaína o agentes amido tales como: fenitoína y entacapona.

5 También se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de los agentes activos descritos Las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes terapéuticos o activos descritos pueden sintetizarse mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre o de base libre de los agentes con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos, generalmente, medios no acuosos tales como propilenglicol, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, página 704.

10 En algunas realizaciones, una composición transdérmica proporcionada incluye una sal de aminoácido de un agente activo, p. ej., sal de carbidopa, levodopa o entacapona con un aminoácido básico seleccionado de arginina, lisina o histidina. En una realización, la sal de un agente activo es la sal de arginina de carbidopa.

15 Los agentes activos pueden estar presentes en las composiciones descritas en cantidades variables, p. ej., una composición descrita puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de agente activo, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 7 por ciento en peso de agente activo, del aproximadamente el 1 al 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 4 por ciento en peso, por ejemplo, aproximadamente el 2, el 2,5, el 3, el 4, el 5 o el 6 por ciento en peso. Por ejemplo, en la presente memoria se contemplan composiciones que incluyen aproximadamente el 3-8 por ciento en peso de carbidopa y/o levodopa y de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7 por ciento en peso de arginina, o de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de arginina (por ejemplo, de aproximadamente el 6 a aproximadamente el 12 por ciento en peso de sal de carbidopa-arginina o sal de levodopa-arginina).

20 Las composiciones transdérmicas descritas pueden usarse en un método de tratamiento para una enfermedad en un paciente que lo necesite, por ejemplo, un método de tratamiento de una enfermedad asociada al tratamiento mediante un agente activo que forma parte de una composición descrita, que comprende administrar por vía transdérmica una composición descrita al paciente.

Ejemplos

La invención que ahora se describe en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen meramente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no tienen por objeto limitar la invención de ninguna manera.

30 Ejemplo 1: Entrega transdérmica de carbidopa ex vivo

Los efectos del octanol, el limoneno y/o el lauroglicol sobre la entrega transdérmica de carbidopa a través de la piel de cerdo de grosor completo se evalúan usando el sistema de administración de Célula de Franz. Se preparan formulaciones que contienen carbidopa, octanol, limoneno y/o lauroglicol (formulaciones 1-8). Las muestras se recogen de la célula de recepción a las 24 y 41 horas después de la aplicación de la formulación a la piel. La cantidad de compuestos de carbidopa en el fluido de la célula receptora se determina usando un espectrofotómetro y/o UV-HPLC a 280 nm.

40 Las Figuras 1 y 2 y la Tabla 1 (correspondiente a la Figura 1) y la Tabla 2 (correspondiente a la Figura 2) indican que la combinación de octanol y limoneno proporciona un efecto aditivo y/o sinérgico sobre la administración de carbidopa a través de piel de cerdo, *ex vivo*. Por ejemplo, como se representa en la Figura 1, la aplicación de la formulación 6 que incluye una combinación de octanol, limoneno y lauroglicol da como resultado una mayor penetración de la carbidopa a través de la piel que la combinación de octanol y lauroglicol (formulación 7) o limoneno (Lim) y lauroglicol (LG) (formulación 8). En la Tabla 1 y en la Figura 1, las formulaciones contienen cada una un 14,5 % (en peso) de sal de carbidopa-arginina.

Tabla 1 - Entrega transdérmica de Carbidopa (mg/cm²) a través de piel de cerdo de grosor completo, *ex vivo*

Formulación n.º	1	2	3	4	5	6	7	8
octanol	0	2,5	0	4	4	2,5	2,5	0
Limoneno	1,5	0	1	0	1	1	0	1
Lauroglicol	0	2,5	2,5	2	2	1,5	1,5	1,5
24 h	1,0	3,6	2,2	6,6	11,1	5,3	2,4	1,9
41 h	1,2	5,4	3,3	17,5	21,8	13,4	9,4	2,7

	Formulación n.º 3 Limoneno + LG	Formulación n.º 4 Octanol + LG	Formulación n.º 5 Lim + Oct + LG	Formulación n.º 3 + 4 (calculado) (Lim + LG) + (Octanol + LG)
41h	3,3	17,5	21,8	20,8
24h	2,2	6,6	11,1	8,8

	Formulación n.º 8 Limoneno + LG	Formulación n.º 7 Octanol + LG	Formulación n.º 6 Lim + Oct + LG	Formulación n.º 7 + 8 (calculado) (Lim + LG) + (Octanol + LG)
41h	2,7	9,4	13,4	12,1
24h	1,9	2,4	5,3	4,3

En la Tabla 2, las formulaciones contienen cada una un 8,85 % (en peso) de sal de carbidopa-arginina.

Tabla 2 La entrega transdérmica de Carbidopa (mg/cm^2) a través de piel de cerdo de espesor completo, *ex vivo*

Octanol	0	4	0
Limoneno	1,5	1,5	1,5
Ácido oleico	0	0	2
24 h	1,0	6,4	1,0

5

La Figura 1 también indica que la combinación de octanol y lauroglicol potencia la entrega de carbidopa a través de piel de cerdo, *ex vivo*. Sin embargo, este efecto depende de la relación entre el octanol y el lauroglicol en la formulación.

10 La Figura 3 representa el efecto del ácido láctico sobre la entrega transdérmica de carbidopa a través de piel de cerdo, *ex vivo*. La adición de ácido láctico en una formulación de carbidopa que contiene octanol y limoneno da como resultado una reducción en el pH y reduce el tiempo de retraso de la penetración de la carbidopa a través de la piel.

15 La Figura 4 representa el efecto de la hidroxipropilcelulosa Klucel® sobre la entrega transdérmica de carbidopa. La inclusión de Klucel® en una formulación de carbidopa que contiene octanol y limoneno no solo reduce la velocidad de penetración de la carbidopa a través de la piel, sino que también aumenta el tiempo de retraso de la penetración de la carbidopa.

La Figura 5 representa el efecto de la concentración de carbidopa y el agua sobre la entrega transdérmica de carbidopa. El aumento de la cantidad de carbidopa en una formulación en un 50 % aumenta la penetración del fármaco a través de la piel en un 25 %.

20 **Ejemplo 2: Entrega transdérmica de carbidopa o levodopa *ex vivo***

La entrega transdérmica de levodopa a través de piel de cerdo de espesor completo se evalúa usando el sistema de administración de Célula de Franz. Se preparan formulaciones que contienen carbidopa o levodopa, octanol, limoneno y lauroglicol. Las muestras se recogen de las células receptoras a las 24 horas, a las 18 y a las 222 horas después de la aplicación de la formulación sobre la piel. La cantidad de compuestos de carbidopa o levodopa en el fluido de la célula receptora se determina usando un espectrofotómetro y/o UV-HPLC a 280 nm.

25

Como se representa en la Figura 6, una formulación de gel que contiene carbidopa + arginina o levodopa + arginina con octanol (4 %), limoneno (1,1-1,2 %), lauroglicol (2 %), agua (5,2 %), [todo en porcentaje en peso], propilenglicol y antioxidantes puede entregar, *ex vivo*, al menos $6 \text{ mg}/\text{cm}^2$ de carbidopa o levodopa a través de piel de cerdo en 22 horas.

30 **Ejemplo 3: Entrega transdérmica de opipramol con ácidos hidrófilos orgánicos *ex vivo***

La Figura 7 representa el efecto de los ácidos orgánicos sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel

de cerdo de espesor completo. Se preparan formulaciones que contienen opipramol, diversos ácidos orgánicos (ácido succínico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido málico o ácido tartárico), octanol, lauroglicol y/o Klucel®. Las muestras se recogen de la célula de recepción 22 y 46 horas después de la aplicación de las formulaciones a la piel. La cantidad de compuestos de opipramol en el fluido de la célula receptora se determina usando un espectrofotómetro y/o UVHPLC a 280 nm.

Los resultados indican que la adición de ácidos orgánicos aumenta significativamente la entrega transdérmica de opipramol. El ácido tartárico tiene el mayor efecto potenciador sobre la entrega de opipramol seguido del ácido ascórbico, el ácido succínico y el ácido málico. El ácido láctico y el ácido cítrico parecen tener un efecto mínimo sobre la penetración de opipramol a través de la piel.

La Figura 8 representa los efectos del octanol, el limoneno y/o el lauroglicol sobre la entrega transdérmica de opipramol (al 5 % en peso) a través de piel de cerdo de espesor completo. Los resultados indican que la combinación de octanol y limoneno proporciona un efecto aditivo y/o sinérgico sobre la entrega de opipramol a través de piel de cerdo, *ex vivo*. La presencia de lauroglicol en la formulación reduce el efecto aditivo y/o sinérgico del octanol y el limoneno sobre la entrega de opipramol, como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3 - Efecto sinérgico entre octanol (O) y limoneno (L) o lauroglicol (LG) y el efecto inhibitorio entre lauroglicol y limoneno

	Experimental						Calculado	
	O	LG	LG/O	LG/L	L/O	L/LG/O	LG + L + O	LG + O
	F n.º 3	F n.º 4	F n.º 1	F n.º 6	F n.º 5	F n.º 2	F n.º 1 + 6	F n.º 4 + 3
24 h	0,3	0,2	0,6	0,3	5,5	3,1	0,9	0,5
42 h	0,9	0,3	1,7	0,7	9,7	5,9	2,4	1,2

La Figura 9 representa el efecto del ácido glutámico sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel de cerdo de espesor completo. Los resultados indican que el ácido glutámico aumenta significativamente la penetración de opipramol a través de la piel. Además, el tiempo de retraso de la penetración de opipramol a través de la piel se acorta en presencia de un 5 % de agua. Sin embargo, la velocidad de penetración se reduce en presencia de un 1 % de limoneno.

La Figura 10 representa el efecto de la hidroxipropilcelulosa Klucel® sobre la entrega transdérmica de opipramol. El aumento de concentración de Klucel® dentro de una formulación de opipramol reduce la penetración de opipramol a través de la piel.

La Figura 11 compara el efecto del ácido tartárico y el ácido clorhídrico no orgánico sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel de cerdo de espesor completo. Los resultados indican que el ácido tartárico aumenta significativamente la penetración de opipramol a través de la piel en comparación con la base de opipramol y que el ácido tartárico fue significativamente superior al ácido clorhídrico.

La Figura 12 representa el efecto de la concentración del octanol en la formulación sobre la entrega transdérmica de opipramol a través de piel de cerdo de espesor completo. La figura muestra que existe una correlación positiva entre la velocidad y la cantidad total de entrega transdérmica de opipramol y la concentración de opipramol, es decir, la formulación que contiene un 2,5 % (p) de concentración de opipramol entrega más opipramol que la formulación al 1 %. La correlación se invierte cuando la concentración de opipramol en la formulación es del 5 %, es decir, la entrega transdérmica de opipramol puede inhibirse con una concentración más alta.

Ejemplo 4: Entrega transdérmica de otros compuestos farmacológicos con un grupo amina *ex vivo*

Las figuras 13-26 representan la entrega transdérmica de diversos compuestos farmacológicos con un grupo amina a través de una piel de cerdo de espesor completo, *ex vivo*. Los compuestos farmacológicos se administran con ácidos orgánicos. Las concentraciones de los compuestos probados en la célula receptora se miden usando un espectrofotómetro como se indica a continuación:

Compuesto	Absorción (nm)	Peso molecular	Entrega transdérmica (Figura n.º)
Opipramol	254	364	8-12
Fisostigmina	230	275	13

Clorfeniramina	262	275	14
Lidocanina	263	234	15
Metoprolol	275	267	16
Nicotina	261	162	17
Diltiazem	237	415	18
Quinidina	331	324	19
Imipramina	250	280	20
Quetiapina	291	384	21-22
Venlafaxina	225	277	23
Timolol	293	316	24
Albuterol	276	239	25

- 5 Los resultados indican que las formulaciones que contienen octanol, limoneno, con o sin lauroglicol potencian significativamente la penetración de todos los compuestos de amina sometidos a ensayo (con un PM que oscila entre 162 y 415). La penetración aumentó significativamente en presencia de un ácido orgánico en comparación con la forma básica del compuesto activo. No hubo correlación entre el tamaño del compuesto y el grado de su penetración a través de la piel. Por ejemplo, la penetración de la clorfeniramina (PM 275) fue similar a la del diltiazem (PM 415).

Ejemplo 5: Entrega transdérmica de compuestos farmacológicos con un grupo carbonilo cargado negativamente *ex vivo*

- 10 Las figuras 26-28 representan la entrega transdérmica de diversos compuestos farmacológicos, todos con un grupo carbonilo cargado negativamente, a través de piel de cerdo de espesor completo, *ex vivo*. Las concentraciones de los compuestos sometidos a ensayo en la célula receptora se miden usando un espectrofotómetro como se indica a continuación:

Compuestos	Absorción (nm)	Peso Molecular	TDD (Figura n.º)
Entacapona	315	305	27, 28
Fenitoína	230	252	26

- 15 Los resultados indican que las formulaciones que contienen octanol, limoneno, con o sin lauroglicol, potencian significativamente la penetración de los compuestos de amina sometidos a ensayo.

Ejemplo 6: Entrega transdérmica de carbidopa *in vivo* (no por una parte de la invención)

- 20 En este experimento, el propósito es determinar la entrega transdérmica de carbidopa en cerdos. Se aplican formulaciones de ensayo, TF-2 y TF-4, que contienen cada una un 14,5 % de sal de carbidopa/arginina, octanol (4 %), lauroglicol (2 %), hidroxipropilcelulosa (4 %), propilenglicol y agua (5 y 10 %, respectivamente), al lomo de los cerdos (12-15 kg). Se recogen muestras de sangre en puntos temporales predeterminados y los niveles plasmáticos de carbidopa se analizan mediante HPLC-ECD. La Figura 29 muestra la media \pm DT de las concentraciones plasmáticas de carbidopa (ng/ml) después de la aplicación de 2 parches transdérmicos (28 cm²/parche).

- 25 Los resultados muestran que ambas formulaciones son eficaces en la entrega transdérmica de carbidopa. La aplicación de TF-2, que contiene menos agua, da como resultado un tiempo de retraso más corto y una mayor concentración en estado estacionario de carbidopa plasmática. TF-2 presenta un tiempo de retraso de 24 horas y una concentración plasmática en estado estacionario de carbidopa que oscila entre 600-900 ng/ml durante un período de 20 horas, hasta la retirada del parche. TF-4 presenta un tiempo de retraso de 30 horas y una concentración plasmática en estado estacionario de 300-400 ng/ml. Ambas formulaciones provocan una irritación
- 30 leve después de 48-52 horas de aplicación.

Ejemplo 7: Entrega transdérmica de metoprolol *in vivo*

5 En este experimento, el propósito es determinar la entrega transdérmica de metoprolol en cerdos. Se aplicaron formulaciones que contenían un 10 % de metoprolol y un 2,8 % de ácido tartárico, octanol (4 %), limoneno (1 %), hidroxipropilcelulosa (3 %), agua (3 %) y propilenglicol al lomo de cerdos (12-15 kg). Se recogieron muestras de sangre en puntos temporales predeterminados y se analizaron los niveles plasmáticos de metoprolol mediante HPLC-UV. La Figura 30 muestra las concentraciones plasmáticas de metoprolol (ng/ml) después de la aplicación de 2 parches transdérmicos (28 cm²/parche).

10 Los resultados muestran que la formulación fue eficaz en la entrega transdérmica de metoprolol. La aplicación de la formulación de metoprolol da como resultado un tiempo de demora de 5-13 horas y una concentración en estado estacionario de metoprolol en plasma. La formulación provocó una irritación leve y transitoria después de 24 horas de aplicación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol graso, un terpeno y un agente activo, en donde el alcohol graso se selecciona de octanol, nonanol, decanol, undecanol o dodecanol; el terpeno se selecciona de limoneno, dipenteno, α -pineno, γ -terpineno, β -mirceno, p-cimeno, α -felandreno o betacaroteno; y el agente activo se selecciona de opipramol, levodopa, carbidopa, fisostigmina, clorfeniramina, lidocanina, metoprolol, nicotina, diltiazem, quinidina, imipramina, quetiapina, venlafaxina, timolol, albuterol, fenitoína, entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 2. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde (i) la composición tiene de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de agente activo; y/o (ii) la composición tiene de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de alcohol graso; y/o (iii) la composición tiene de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de terpeno; y/o (iv) el alcohol graso es octanol, preferiblemente 1-octanol; y/o el terpeno es d-limoneno.
- 15 3. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente un éster de ácido graso tal como lauroglicol, preferiblemente en donde dicho éster de ácido graso es lauroglicol y la relación de peso de alcohol graso a lauroglicol es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1.
- 20 4. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, en donde la composición tiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 por ciento en peso de éster de ácido graso.
- 25 5. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente (i) un éster de celulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa; y/o (ii) un ácido orgánico, preferiblemente seleccionado de ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glutámico o ácido aspártico, más preferiblemente ácido glutámico, ácido aspártico o ácido tartárico; y/o (iii) un aminoácido básico seleccionado de arginina, lisina o histidina; y/o (iv) propilenglicol.
- 30 6. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el alcohol graso es octanol, el terpeno es limoneno, el agente activo tiene un resto amina y la composición comprende adicionalmente un ácido orgánico.
- 35 7. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 6, en donde el agente activo es opipramol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el alcohol graso es octanol, el terpeno es limoneno, el agente activo tiene un resto amina y la composición comprende adicionalmente un aminoácido básico.
9. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 8, en donde el agente activo es carbidopa, levodopa o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
10. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el alcohol graso es octanol, el terpeno es limoneno, el agente activo tiene un resto amida y la composición comprende adicionalmente un aminoácido básico.
11. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 10, en donde el agente activo es entacapona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 12. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde (i) la composición tiene de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 7,5 por ciento en peso de octanol; y/o (ii) la composición tiene de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de limoneno.
13. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, que comprende adicionalmente lauroglicol, preferiblemente en donde la relación de peso de octanol a lauroglicol es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1.
- 45 14. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, que comprende adicionalmente arginina.
15. La composición transdérmica farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el alcohol graso es octanol, el terpeno es limoneno y la composición comprende adicionalmente ácido tartárico.