

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 107**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2011 PCT/JP2011/072334**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12043701**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 11829254 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2623102**

54 Título: **Preparación para absorción transdérmica**

30 Prioridad:

23.03.2011 JP 2011064431
30.09.2010 JP 2010221604

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2019

73 Titular/es:

FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
(100.0%)
14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku
Tokyo 104-0031, JP

72 Inventor/es:

KUBO, YOSHIKO;
KOUNO, RYOJI;
YOSHIMURA, MISAKI y
JO, RUMI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 708 107 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

Preparación para absorción transdérmica

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación transdérmica de un derivado de arilamidina útil para tratar infecciones fúngicas.

10 **Antecedentes de la técnica**

Una micosis profunda grave, tal como la candidiasis invasiva, con frecuencia puede ser una enfermedad mortal. En el pasado, se ha considerado que el principal mecanismo de protección del lado de un organismo hospedador contra hongos tales como la Candida es la inmunización no específica por neutrófilos. Cuando este mecanismo de protección funciona normalmente hay poco riesgo de infectarse con hongos. Sin embargo, en los últimos años, el riesgo de sufrir micosis profundas ha aumentado debido al aumento en el número de pacientes con enfermedades subyacentes que disminuyen la función inmunitaria del cuerpo, tales como los tumores malignos (en particular, los tumores malignos hematopoyéticos, tales como la leucemia aguda o el linfoma maligno) y el SIDA, al uso frecuente de agentes antineoplásicos o inmunosupresores, al uso intensivo de antibióticos antibacterianos u hormonas esteroideas, al uso prolongado de hiperalimentación venosa central o cateterización venosa y similares (Documento No de Patente 1).

Los agentes utilizados para el tratamiento de dichas micosis profundas son muy pocos, en comparación con los agentes antibacterianos utilizados, e incluyen solamente anfotericina B, flucitosina, miconazol, fluconazol, fosfluconazol, itraconazol, voriconazol, micafungina y similares.

Por otro lado, existe una creciente necesidad de agentes seguros y eficaces contra las infecciones fúngicas oportunistas provocadas por patógenos fúngicos tales como Candida, Cryptococcus y Aspergillus.

Por ejemplo, la anfotericina B, tiene una acción fungicida extremadamente fuerte y tiene un problema con respecto a los efectos secundarios tales como la nefrotoxicidad, por lo que su uso clínico es limitado. La flucitosina tiene problemas con el desarrollo de resistencia. La micafungina tiene una baja actividad contra el Cryptococcus. Los azoles, tales como el fluconazol y el voriconazol, se usan con mayor frecuencia en la actualidad debido a su equilibrio entre la eficacia y la seguridad, aunque su acción fungicida es inferior a la de la anfotericina B (Documentos No de Patente 2 y 3).

Las preparaciones transdérmicas tienen las siguientes ventajas (Documentos No de Patente 4, 5). (1) Se dispone de entrega sostenida de fármacos a una velocidad controlada. (2) Puede evitarse el efecto de primer paso en el hígado. (3) No se asocia dolor a la administración.

El estrato córneo de la superficie de la piel sirve como barrera para prevenir que diversas sustancias químicas presentes externamente invadan un cuerpo (Documento No de Patente 6). Debido a la función, muchos fármacos tienen una baja permeabilidad de la piel. Por tanto, es difícil absorber una cantidad suficiente de fármaco para ejercer un efecto farmacológico en un cuerpo simplemente mediante la aplicación del fármaco a la superficie de la piel (Documento No de Patente 7). Adicionalmente, puesto que el estrato córneo es una membrana altamente lipófila, existe la tendencia a que sea más fácil que un compuesto altamente soluble en lípidos (cuyo coeficiente de partición octanol/agua es de 100 a 1000) penetre a través de la membrana, mientras que es más difícil que un compuesto altamente hidrosoluble penetre a través de la membrana (Documentos No de Patente 6, 8). Cómo superar la fuerte función de barrera del estrato córneo es un problema importante en el desarrollo de una preparación transdérmica (Documento No de Patente 9). Para superar dichas dificultades, se han estudiado y publicado muchos métodos para potenciar la absorción transdérmica. Sin embargo, el efecto de la potenciación de la absorción transdérmica varía significativamente dependiendo del fármaco y es extremadamente difícil encontrar un método para potenciar la absorción transdérmica adecuado para un compuesto nuevo a partir de los datos del pasado (Documento No de Patente 10).

La 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxilpropil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina (en lo sucesivo en el presente documento, "compuesto A") o una sal de la misma tiene una fuerte actividad antifúngica y también tiene un efecto sobre un hongo resistente a agentes antifúngicos azólicos (Documento de Patente 1). Sin embargo, el coeficiente de partición octanol/agua del compuesto A en el intervalo de pH 3 a 9 es inferior a 0,05, que difiere mucho del coeficiente de partición (100 a 1000) de un compuesto que generalmente tiene una alta permeabilidad de membrana. Tiende a ser difícil que el compuesto A penetre a través de una membrana. Por tanto, es difícil proporcionar una preparación transdérmica que comprenda el compuesto A o una sal del mismo y que tenga una capacidad de absorción transdérmica suficiente para ejercer un efecto farmacológico. Se desconoce una preparación transdérmica de compuesto A o una sal del mismo.

65

Documentos de la técnica anterior**Documento de Patente**

5 Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación internacional N.º WO 2006/003881

Documentos de no Patente

- 10 Documento No de Patente 1: *Rinsho to Biseibutsu* (Microbiología clínica), 1990, vol. 17, páginas 265-266
 Documento No de Patente 2: *Rinsho to Biseibutsu* (Microbiología clínica), 1994, vol. 21, páginas 277-283
 Documento No de Patente 3: *Rinsho to Biseibutsu* (Microbiología clínica), 2003, vol. 30, páginas 595-614
 Documento No de Patente 4: "Latest Transdermal Agent -from fundamental of development to point of application-", *Information mechanism*, 2008, página 41
 15 Documento No de Patente 5: "Development of Medicine, Vol. 13, Drug Delivery Method", Hirokawa Shoten, Co. Ltd., 1989, página 87
 Documento No de Patente 6: "Latest Transdermal Agent -from fundamental of development to point of application-", *Information mechanism*, 2008, páginas 7-8, página 43
 Documento No de Patente 7: "Today's DDS -Drug Delivery System-", *Iyaku Journal Co., Ltd.*, 1999, página 214
 20 Documento No de Patente 8: *Journal of JSPME (Journal Society of Pharmaceutical Machinery and Engineering)*, 2011, vol. 20, página 71
 Documento No de Patente 9: "Latest Dosage Form and Preparation Design Know-How of Pharmaceutical Preparations", *Technical Information Institute*, 2005, página 343
 Documento No de Patente 10: "Today's DDS -Drug Delivery System-", *Iyaku Journal Co., Ltd.*, 1999, página 218

25 Sumario de la invención**Problema que se ha de resolver mediante la invención**

30 Se desea el desarrollo de una preparación transdérmica útil para tratar infecciones fúngicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Medios para resolver el problema

35 En dichas circunstancias, como resultado de un estudio intensivo, los presentes inventores descubrieron que una preparación que comprende el compuesto A o una sal del mismo como principio activo y un potenciador de la absorción transdérmica como se define en las reivindicaciones tiene una excelente permeabilidad de la piel, llegando de este modo a la presente invención.

Efectos ventajosos de la invención

40 La preparación de la presente invención tiene una o más de las siguientes ventajas. (1) Debido a la excelente permeabilidad de la piel, el efecto farmacológico del compuesto A puede ejercerse por administración transdérmica. (2) La concentración en sangre del compuesto A puede mantenerse a un nivel apropiado durante un tiempo prolongado. (3) Si se desarrolla un efecto secundario inesperado, la administración puede detenerse fácilmente. (4) Se puede mejorar el cumplimiento. (5) Debido al sencillo método de administración, puede esperarse una reducción de la carga del personal médico en la terapia. (6) Dado que la administración en el tratamiento domiciliario está disponible, la calidad de vida de los pacientes puede mejorar significativamente. (7) La estabilidad temporal es excelente.

50 Realizaciones para realizar la invención

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

55 El principio activo de la preparación transdérmica de la presente invención es el compuesto A o una sal del mismo. El compuesto A forma sales con diversos compuestos ácidos. Cualquiera de ellos puede usarse en la presente invención.

60 Los ejemplos de la sal del compuesto A incluyen sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido oleico y ácido caprílico; y sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico. Se prefieren sales con ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido metanosulfónico y ácido acético y se prefiere más una sal con ácido clorhídrico. Éstas incluyen hidratos y solvatos.

65

La concentración del principio activo de una preparación transdérmica es, por ejemplo, del 0,01 al 40 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso, más preferentemente del 0,3 al 6 % en peso y aún más preferentemente del 1 al 3 % en peso, basado en la cantidad total de la preparación.

5 Los potenciadores de la absorción transdérmica comprendidos en la preparación transdérmica de la presente invención incluyen un alcohol superior, un ácido monocarboxílico superior, un éster de ácido monocarboxílico superior, un monoterpeno aromático, un monoterpeno no aromático que no tiene ningún grupo polar. Pueden incluirse uno o más de los potenciadores de la absorción transdérmica.

10 Los alcoholes superiores incluyen alcoholes saturados que tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como octanol, nonanol, decanol, alcohol undecílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol miristílico, alcohol pentadecílico, alcohol cetílico, alcohol heptadecílico y alcohol estearílico; y alcoholes insaturados que tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como alcohol oleílico, alcohol linoleílico y alcohol linolenílico. Se prefieren octanol, decanol, alcohol laurílico, alcohol miristílico y alcohol oleílico y se prefiere más el alcohol oleílico.

15 Los ácidos monocarboxílicos superiores incluyen ácidos grasos saturados que tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico y ácido esteárico; y ácidos grasos insaturados que tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como ácido citronélico, ácido undecilénico, ácido lindérico, ácido miristoleico, ácido zoomárico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. Se prefieren el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido oleico, el ácido linoleico y el ácido linolénico, se prefieren más el ácido láurico, el ácido mirístico y el ácido oleico, y se prefieren aún más el ácido láurico y el ácido oleico.

25 El éster de ácido monocarboxílico superior se refiere a un producto de reacción de un ácido monocarboxílico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen caproato de etilo, caproato de isopropilo, heptanoato de etilo, heptanoato de isopropilo, caprilato de etilo, caprilato de isopropilo, pelargonato de etilo, pelargonato de isopropilo, caprato de etilo, caprato de isopropilo, undecilato de etilo, undecilato de isopropilo, laurato de etilo, laurato de isopropilo, trideciloato de etilo, trideciloato de isopropilo, miristato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de etilo, palmitato de isopropilo, oleato de etilo, oleato de isopropilo y similares. Se prefieren el caproato de etilo, el laurato de etilo, el miristato de isopropilo y el palmitato de isopropilo, se prefieren más el laurato de etilo, el miristato de isopropilo y el palmitato de isopropilo y se prefiere aún más el miristato de isopropilo.

35 Los ejemplos del monoterpeno aromático incluyen cimeno y timol.

Los ejemplos del monoterpeno no aromático que no tiene ningún grupo polar incluyen limoneno, mentano, canfeno, pineno, mirceno, ocimeno, aloocimeno, terpinoleno, terpineno, felandeno y careno. Se prefieren el limoneno, el mentano, el canfeno, el pineno y el aloocimeno.

40 Se prefiere que la preparación transdérmica de la presente invención comprenda adicionalmente uno o más monoterpenos no aromáticos que tengan un grupo polar.

45 Los ejemplos del monoterpeno no aromático que tiene un grupo polar incluyen monoterpenos no aromáticos que tienen un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un enlace éter.

Los ejemplos del monoterpeno no aromático que tiene un grupo polar incluyen geraniol, terpineol, mentol, borneol, isoborneol, nerol, alcanfor, citronelol, alcohol fenético, carveol, carvona, pulegona, piperitona, mentona, neomentol, citronelal y cineol. Se prefieren geraniol, mentol, borneol, alcanfor, mentona y cineol.

50 Cuando el potenciador de la absorción transdérmica comprendido en la preparación transdérmica de la presente invención es uno o más de entre un alcohol superior, un ácido monocarboxílico superior, un éster del ácido monocarboxílico superior, un monoterpeno aromático y un monoterpeno no aromático que no tiene ningún grupo polar, la concentración de cada componente de uno o más potenciadores de la absorción transdérmica es del 0,1 al 40 % en peso, preferentemente del 0,5 al 20 % en peso y más preferentemente del 1 al 10 % en peso, basada en la cantidad total de la preparación.

60 Adicionalmente, la concentración del potenciador de la absorción transdérmica puede reducirse incluyendo un monoterpeno no aromático que tiene un grupo polar. Cuando se incluye un monoterpeno no aromático que tiene un grupo polar, la concentración de cada componente de uno o más potenciadores de la absorción transdérmica seleccionados entre un alcohol superior, un ácido monocarboxílico superior, un éster de ácido monocarboxílico superior, un monoterpeno aromático y un monoterpeno aromático que no tiene ningún grupo polar es, por ejemplo, del 0,01 al 20 % en peso, preferentemente del 0,05 al 10 % en peso y más preferentemente del 0,1 al 5 % en peso, basada en la cantidad total de la preparación. La concentración del monoterpeno no aromático que tiene un grupo polar es, por ejemplo, del 0,05 al 20 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso y más preferentemente del 0,2 al 5 % en peso, basada en la cantidad total de la preparación.

Los ejemplos del disolvente utilizado en la preparación transdérmica de la presente invención incluyen un alcohol inferior, un alcohol polihídrico y agua. Estos pueden usarse como una mezcla.

Los ejemplos del alcohol inferior incluyen etanol, propanol y 2-propanol. Se prefieren el etanol y el 2-propanol.

5 Los ejemplos de alcohol polihídrico incluyen etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,5-pentanodiol, glicerina, dipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol 400 y similares. Se prefiere el propilenglicol.

10 La preparación transdérmica de la presente invención puede comprender apropiadamente un ajustador de pH, un tensioactivo, un estabilizador, un conservante, un antioxidante y similares, según sea necesario.

15 El ajustador de pH se refiere a un ácido o una base que se usa normalmente para ajustar el pH en este campo. Los ejemplos del mismo incluyen ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, citrato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, acetato de sodio, diisopropanolamina, dietanolamina y similares.

20 El intervalo de pH de la preparación transdérmica de la presente invención es preferentemente de 3 a 10.

25 La forma de dosificación de la preparación transdérmica de la presente invención no está particularmente limitada siempre que se pueda aplicar a la piel. Los ejemplos de la misma incluyen una forma líquida, una forma de loción, una forma de pomada, una forma de parche, una forma de cataplasma y similares. En la producción de estas formas de dosificación, pueden usarse materias primas utilizadas normalmente. Los ejemplos de las mismas incluyen vaselina filante, lanolina purificada, escualano, silicio, parafina líquida, aceite vegetal, cera, cera de abejas, agua, un alcohol inferior, un alcohol polihídrico y un polímero hidrosoluble.

30 Como material de base de la forma de parche, puede usarse una materia prima para los materiales de base utilizada normalmente. Los ejemplos de la misma incluyen un material de base acrílica, un material de base de caucho natural, un material de base de silicona, un material de base de alcohol vinílico, un material de base de éster vinílico, un material de base de vinil éter y similares. Adicionalmente, pueden usarse pegamentos tales como colofonia, ácido maleico modificado con colofonia y un éster de colofonia hidrogenado.

35 La preparación transdérmica de la presente invención puede producirse mediante un método común en este campo.

La forma líquida o la forma de loción pueden producirse usando un disolvente, un principio activo y un potenciador de la absorción transdérmica. Adicionalmente, si es necesario, pueden usarse otros componentes.

40 La forma de pomada puede producirse usando un disolvente, un principio activo, un potenciador de la absorción transdérmica y un agente espesante. Adicionalmente, si es necesario, pueden usarse otros componentes.

45 La forma de parche de un sistema de control de difusión matricial está constituida por una capa de soporte, una capa de almacenamiento de fármaco, una capa adhesiva y una película protectora separable. En la capa de soporte, la capa de almacenamiento de fármaco, la capa adhesiva y la película protectora separable que constituyen la preparación, los materiales de base utilizados normalmente pueden usarse ampliamente sin ninguna limitación particular. La forma de parche de un sistema de control de difusión matricial puede producirse por el uso de una composición que comprende un principio activo y un potenciador de la absorción transdérmica dentro del alcance de la presente invención, en la capa de almacenamiento de fármaco y/o la capa adhesiva. Adicionalmente, si es necesario, pueden usarse otros componentes.

50 La forma de parche de un sistema de control de permeación de membrana está constituida por una capa de soporte, una capa de almacenamiento de fármaco, una membrana de control de liberación de fármaco, una capa adhesiva y una película protectora separable. La forma de parche de un sistema de control de transporte de membrana puede producirse encerrando una composición que comprende un principio activo y un potenciador de la absorción transdérmica dentro del alcance de la presente invención en la capa de almacenamiento de fármaco. Adicionalmente, si es necesario, pueden usarse otros componentes.

60 Todos los componentes utilizados en la presente invención pueden usarse disolviéndolos, suspendiéndolos y/o emulsionándolos mediante métodos habituales.

La presente invención se describirá con ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de ensayo; sin embargo, la presente invención no se limita a ellos.

Si no se especifica lo contrario, "parte" o "partes" significa "parte en peso" o "partes en peso".

65

ES 2 708 107 T3

Como principio activo, se usó pentahidrato de la sal de triclóridrato del compuesto A.

Ejemplo 1

- 5 Se mezclaron el principio activo (3 partes), alcohol oleílico (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 2

- 10 Se mezclaron el principio activo (3 partes), alcohol oleílico (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 3

- 15 Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido caprílico (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 4

- 20 Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido láurico (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 5

- 25 Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido mirístico (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 6

- 30 Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido oleico (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 7

- 35 Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido oleico (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 8

- 40 Se mezclaron el principio activo (3 partes), caproato de etilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 9

- 45 Se mezclaron el principio activo (3 partes), laurato de etilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 10

- 50 Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 11

- 55 Se mezclaron el principio activo (3 partes), palmitato de isopropilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 12

- 60 Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (10 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (7 partes) para obtener una preparación (100 partes).

Ejemplo 13

- 65 Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (1 parte), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (16 partes) para obtener una preparación (100 partes).

ES 2 708 107 T3

Ejemplo 14

Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (2 partes), propilenglicol (21 partes), 2-propanol (21 partes), etanol (33 partes) y agua purificada (20 partes) para obtener una preparación (100 partes).

5

Ejemplo 15

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (\pm)-limoneno (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (69 partes) y agua purificada (13 partes) para obtener una preparación (100 partes).

10

Ejemplo 16

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (\pm)-limoneno (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) se mezclaron para obtener una preparación (100 partes).

15

Ejemplo 17

Se mezclaron el principio activo (3 partes), aceite de eucalipto (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

20

Ejemplo 18

Se mezclaron el principio activo (3 partes), alcohol oleílico (1 parte), 1-mentol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (20 partes) y agua purificada (35 partes) para obtener una preparación (100 partes).

25

Ejemplo 19

Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido oleico (1 parte), 1-mentol (1 parte), propilenglicol (15 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (20 partes) y agua purificada (40 partes) para obtener una preparación (100 partes).

30

Ejemplo 20

Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (3 partes), 1-mentol (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (9 partes) para obtener una preparación (100 partes).

35

Ejemplo 21

Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (0,5 partes), 1-mentol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (24,5 partes) para obtener una preparación (100 partes).

40

Ejemplo 22

Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (0,5 partes), 1-mentol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes), una solución acuosa 0,1 mol/l de hidróxido de sodio (9,1 partes) y agua purificada (15,4 partes) para obtener una preparación (100 partes).

45

Ejemplo 23

Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (0,6 partes), 1-mentol (0,5 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25,9 partes) para obtener una preparación (100 partes).

50

Ejemplo 24

Se mezclaron el principio activo (3 partes), miristato de isopropilo (1 parte), geraniol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

55

Ejemplo 25

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (\pm)-limoneno (1 parte), 1-mentol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificado (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

60

65

Ejemplo 26

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (\pm)-limoneno (1 parte), geraniol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

5

Ejemplo 27

Se mezclaron el principio activo (3 partes), p-mentano (5 partes), propilenglicol (12 partes), etanol (73 partes) y agua purificada (7 partes) para obtener una preparación (100 partes).

10

Ejemplo 28

Se mezclaron el principio activo (3 partes), p-mentano (2 partes), propilenglicol (21 partes), 2-propanol (21 partes), etanol (33 partes) y agua purificada (20 partes) para obtener una preparación (100 partes).

15

Ejemplo 29

Se mezclaron el principio activo (3 partes), aloocimeno (5 partes), propilenglicol (12 partes), etanol (73 partes) y agua purificada (7 partes) para obtener una preparación (100 partes).

20

Ejemplo 30

Se mezclaron el principio activo (3 partes), 2-pineno (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

25

Ejemplo 31

Se mezclaron el principio activo (3 partes), 2-pineno (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

30

Ejemplo 32

Se mezclaron el principio activo (3 partes), canfeno (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

35

Ejemplo 33

Se mezclaron el principio activo (3 partes), p-cimeno (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

40

Ejemplo 34

Se mezclaron el principio activo (3 partes), timol (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

45

Ejemplo 35

Se mezclaron el principio activo (3 partes), aceite de menta (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

50

Ejemplo 36

Se mezclaron el principio activo (3 partes), p-mentano (1 parte), 1-mentol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

55

Ejemplo 37

Se mezclaron el principio activo (3 partes), 2-pineno (1 parte), 1-mentol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

60

Ejemplo 38

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (\pm)-limoneno (1 parte), borneol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

65

Ejemplo 39

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (±)-limoneno (1 parte), 1,8-cineol (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

5

Ejemplo 40

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (±)-limoneno (1 parte), 1-mentona (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

10

Ejemplo 41

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (±)-limoneno (1 parte), (±)-alcanfor (1 parte), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

15

Ejemplo 42

Se mezclaron el principio activo (6 partes), miristato de isopropilo (2 partes), 1-mentol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (20 partes) para obtener una preparación (100 partes).

20

Ejemplo 43

Se mezclaron el principio activo (1 parte), miristato de isopropilo (0,5 partes), 1-mentol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (26,5 partes) para obtener una preparación (100 partes).

25

Ejemplo 44

Se mezclaron el principio activo (0,3 partes), miristato de isopropilo (0,5 partes), 1-mentol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (27,2 partes) para obtener una preparación (100 partes).

30

Ejemplo comparativo 1

Se mezclaron el principio activo (3 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (17 partes) para obtener una preparación (100 partes).

35

Ejemplo comparativo 2

Se mezclaron el principio activo (3 partes), adipato de diisopropilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

40

Ejemplo comparativo 3

Se mezclaron el principio activo (3 partes), sebacato de dietilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

45

Ejemplo comparativo 4

Se mezclaron el principio activo (3 partes), ftalato de dietilo (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

50

Ejemplo comparativo 5

Se mezclaron el principio activo (3 partes), ácido salicílico (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

55

Ejemplo comparativo 6

Se mezclaron el principio activo (3 partes), polisorbato 80 (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

60

Ejemplo comparativo 7

Se mezclaron el principio activo (3 partes), urea (5 partes), propilenglicol (10 partes), etanol (70 partes) y agua purificada (12 partes) para obtener una preparación (100 partes).

5

Ejemplo comparativo 8

Se mezclaron el principio activo (3 partes), 1-mentol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

10

Ejemplo comparativo 9

Se mezclaron el principio activo (3 partes), geraniol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

15

Ejemplo comparativo 10

Se mezclaron el principio activo (3 partes), borneol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

20

Ejemplo comparativo 11

Se mezclaron el principio activo (3 partes), 1,8-cineol (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

25

Ejemplo comparativo 12

Se mezclaron el principio activo (3 partes), 1-mentona (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

30

Ejemplo comparativo 13

Se mezclaron el principio activo (3 partes), (±)-alcanfor (2 partes), propilenglicol (20 partes), 2-propanol (20 partes), etanol (30 partes) y agua purificada (25 partes) para obtener una preparación (100 partes).

35

Ejemplo de ensayo 1

Una piel abdominal extirpada de una rata sin pelo macho (HWY/Slc, 8 semanas de edad) se montó en una celda de difusión de Franz (área de difusión eficaz: 0,636 cm²) rellena con solución salina tamponada con fosfato de manera que el lado dérmico estaba orientado hacia el lado del receptor y se hizo circular agua a temperatura constante a 32-33 °C fuera de la célula. La preparación (0,5 ml) de cada uno de los Ejemplos y los Ejemplos comparativos se aplicó al lado del estrato córneo y se tomaron muestras de un líquido receptor (1,5 ml) cada 3 horas (Microette, MODELO 57-12A-S fabricado por Hanson Research Corp.). La concentración del compuesto A en el líquido receptor muestreado en cada punto temporal se midió mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento para obtener una cantidad permeada acumulada en 24 horas.

40

45

Condiciones de medición

Dispositivo de detección: fotómetro de rayos UV

50

Longitud de onda de medición: 260 nm

Columna: Symmetry Shield RP8 (fabricada por Waters Corp.), 3,5 µm, 4,6 × 100 mm

Precolumna: Symmetry Shield RP8 (fabricada por Waters Corp.), 3,5 µm, 3,9 × 20 mm

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: solución de ácido metanosulfónico-trietilamina:agua:metanol (5:70:25)

55

La solución de ácido metanosulfónico-trietilamina se preparó mediante el siguiente método.

Al agua (300 ml) se le añadieron ácido metanosulfónico (60 ml) y trietilamina (60 ml) y después se añadió agua hasta 600 ml de la cantidad total. A la solución se le añadió una solución acuosa de hidrógenofosfato dipotásico 1 mol/l para ajustar el pH a 3,5. Caudal: 0,6 ml/minuto.

60

Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 1, 3 a 6, 8 a 11, 15, 17, 27, 29, 30 y 32 a 35 y los Ejemplos comparativos 1 a 7 se muestran en la Tabla 1.

65

Las preparaciones de los ejemplos 1, 3 a 6, 8 a 11, 15, 17, 27, 29, 30 y 32 a 35 presentaron una permeabilidad de la piel notablemente más alta que la preparación del Ejemplo comparativo 1, las preparaciones de los Ejemplos

comparativos 2 y 3 que comprenden un diéster de ácido dicarboxílico alifático, la preparación del Ejemplo comparativo 4 que comprende un diéster de ácido dicarboxílico aromático, la preparación del Ejemplo comparativo 5 que comprende un ácido carboxílico aromático, la preparación del Ejemplo comparativo 6 que comprende un tensioactivo y la preparación del Ejemplo comparativo 7 que comprende un agente suavizante.

5

[Tabla 1]

	Potenciador de la absorción transdérmica o aditivo	Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ejemplo 1	Alcohol oleílico	3638
Ejemplo 3	Ácido caprílico	1228
Ejemplo 4	Ácido láurico	6587
Ejemplo 5	Ácido mirístico	2895
Ejemplo 6	Ácido oleico	5860
Ejemplo 8	Caproato de etilo	1346
Ejemplo 9	Laurato de etilo	4106
Ejemplo 10	Miristato de isopropilo	3446
Ejemplo 11	Palmitato de isopropilo	3269
Ejemplo 15	(±)-Limoneno	2685
Ejemplo 17	Aceite de eucalipto	2819
Ejemplo 27	p-Mentano	2201
Ejemplo 29	Aloocimeno	4363
Ejemplo 30	2-Pineno	2499
Ejemplo 32	Canfeno	3758
Ejemplo 33	p-Cimeno	4381
Ejemplo 34	Timol	6073
Ejemplo 35	Aceite de menta	3297
Ejemplo comparativo 1	-	29
Ejemplo comparativo 2	Adipato de diisopropilo	90
Ejemplo comparativo 3	Sebacato de diisopropilo	56
Ejemplo comparativo 4	Ftalato de dietilo	47
Ejemplo comparativo 5	Ácido salicílico	27
Ejemplo comparativo 6	Polisorbato 80	35
Ejemplo comparativo 7	Urea	23

Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 12 y 13 se muestran en la Tabla 2.

- 10 Las preparaciones de los Ejemplos 12 y 13 presentaron una alta permeabilidad de la piel. Adicionalmente, cuanto más miristato de isopropilo se añadió, más penetró el principio activo.

[Tabla 2]

	Peso de miristato de isopropilo (%)	Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ejemplo 12	10	3627
Ejemplo 13	1	1241

- 15 Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 2, 7, 14, 18, 19 y 24 y los Ejemplos comparativos 8 y 9 se muestran en la tabla 3 y la Figura 1.

- 20 Las preparaciones de los Ejemplos 2, 7 y 14 presentaron una alta permeabilidad de la piel. La preparación del Ejemplo 18 presentó una mayor permeabilidad de la piel que la preparación del Ejemplo comparativo 8 y presentó una permeabilidad de la piel más mayor que la preparación del Ejemplo 2. La preparación del Ejemplo 19 presentó una mayor permeabilidad de la piel que la preparación del Ejemplo comparativo 8 y presentó una permeabilidad de la piel más mayor que la preparación del Ejemplo 7. La preparación del Ejemplo 24 presentó una mayor permeabilidad de la piel que la preparación del Ejemplo comparativo 9 y presentó una permeabilidad de la piel más mayor que la preparación del Ejemplo 14. Las preparaciones de los Ejemplos 18, 19 y 24 presentaron un alto efecto de potenciación de la permeación de la piel por el uso combinado de un potenciador de la absorción transdérmica con 1-mentol o geraniol.
- 25

[Tabla 3]

	Ejemplo 2	Ejemplo 7	Ejemplo 14	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 24	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9
Principio activo	3	3	3	3	3	3	3	3
Etanol	30	30	33	20	20	30	30	30
2-Propanol	20	20	21	20	20	20	20	20
Propilenglicol	20	20	21	20	15	20	20	20
Alcohol oleílico	2	-	-	1	-	-	-	-
Ácido oleico	-	2	-	-	1	-	-	-
Miristato de isopropilo	-	-	2	-	-	1	-	-
1-Mentol	-	-	-	1	1	-	2	-
Geraniol	-	-	-	-	-	1	-	2
Agua purificada	25	25	20	35	40	25	25	25
Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	3923	4215	2273	5282	7396	5203	38	42

Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 20 y 23 se muestran en la Tabla 4.

Las preparaciones de los Ejemplos 20 y 23 de absorción presentaron un alto efecto de potenciación de la permeación de la piel por el uso combinado de un potenciador de la absorción transdérmica con 1-mentol.

5

[Tabla 4]

	Ejemplo 20	Ejemplo 23
Principio activo	3	3
Etanol	70	30
2-Propanol	-	20
Propilenglicol	10	20de
Miristato de isopropilo	3	0,6
1-Mentol	5	0,5
Agua purificada	9	25,9
Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	4929	2961

Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 21 y 22 se muestran en la Tabla 5.

10 Las preparaciones de los Ejemplos 21 y 22 presentaron una alta permeabilidad de la piel.

Adicionalmente, el porcentaje residual de principio activo después del almacenamiento de la preparación del Ejemplo 21 a 40 °C durante 6 meses fue del 99 %. Por tanto, se confirmó que la preparación del Ejemplo 21 era una preparación estable.

15

[Tabla 5]

	pH	Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ejemplo 21	5,38	4662
Ejemplo 22	7,62	6128

Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 16, 25, 26, 36 y 37 se muestran en la Tabla 6. Adicionalmente, los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 16, 25 y 26 y las preparaciones de los Ejemplos comparativos 8 y 9 se muestran en la Figura 2.

20

La preparación del Ejemplo 16 presentó una alta permeabilidad de la piel. La preparación del Ejemplo 25 presentó una mayor permeabilidad de la piel que la preparación del Ejemplo comparativo 8 y presentó una permeabilidad de la piel más mayor en comparación con la preparación del Ejemplo 16. Adicionalmente, la preparación del Ejemplo 26 presentó una mayor permeabilidad de la piel que la preparación del Ejemplo comparativo 9 y presentó una permeabilidad de la piel más mayor en comparación con la preparación del Ejemplo 16. Las preparaciones de los Ejemplos 25 y 26 presentaron un alto efecto de potenciación de la permeación de la piel por el uso combinado de un potenciador de la absorción transdérmica con un monoterpeno no aromático que tenía un grupo polar.

25

Las preparaciones de los Ejemplos 36 y 37 presentaron un alto efecto de potenciación de la permeación de la piel por el uso combinado de un potenciador de la absorción transdérmica con un monoterpeno no aromático que tenía un grupo polar.

30

[Tabla 6]

	Ejemplo 16	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 36	Ejemplo 37
Principio activo	3	3	3	3	3
Etanol	30	30	30	30	30
2-Propanol	20	20	20	20	20
Propilenglicol	20	20	20	20	20
(±)-limoneno	2	1	1	-	-
p-Mentano	-	-	-	1	-
2-Pineno	-	-	-	-	1
1-Mentol	-	1	-	1	1
Geraniol	-	-	1	-	-
Agua purificada	25	25	25	25	25
Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	3262	6994	7576	7220	6351

35

Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos 38 a 41 y los Ejemplos comparativos 10 a 13 se muestran en la Tabla 7.

- 5 Las preparaciones de los Ejemplos 38 a 41 presentaron un alto efecto de potenciación de la permeación de la piel por un uso combinado de un monoterpeno no aromático que no tenía ningún grupo polar con un monoterpeno no aromático que tenía un grupo polar.

[Tabla 7]

	Ejemplo 38	Ejemplo 39	Ejemplo 40	Ejemplo 41	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo comparativo 12	Ejemplo comparativo 13
Principio activo	3	3	3	3	3	3	3	3
Etanol	30	30	30	30	30	30	30	30
2-Propanol	20	20	20	20	20	20	20	20
Propilenglicol	20	20	20	20	20	20	20	20
(±)-Limoneno	1	1	1	1	-	-	-	-
Borneol	1	-	-	-	2	-	-	-
1,8-Cineol	-	1	-	-	-	2	-	-
1-Mentona	-	-	1	-	-	-	2	-
(±)-Alcanfor	-	-	-	1	-	-	-	2
Agua purificada	25	25	25	25	25	25	25	25
Cantidad permeada acumulada en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	7375	5882	4899	4312	281	306	1036	118

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 es un gráfico que muestra los efectos del uso combinado de un potenciador de la absorción transdérmica con 1-mentol o geraniol.

5 [Fig. 2] La Fig. 2 es un gráfico que muestra los efectos de un uso combinado de (\pm)-limoneno con 1-mentol o geraniol.

Aplicabilidad industrial

10 Una preparación transdérmica que comprende 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina o una sal de la misma y un potenciador de la absorción transdérmica tiene una excelente permeabilidad de la piel, tiene una fuerte actividad antifúngica, mejora significativamente la calidad de vida del paciente y es excelente en seguridad y útil para el tratamiento de infecciones fúngicas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación transdérmica que comprende 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil]-1-piperidinil]propoxi}benzamidina o una sal de la misma y un potenciador de la absorción transdérmica, donde el potenciador de la absorción transdérmica es uno o más potenciadores de la absorción transdérmica seleccionados entre un alcohol saturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, un alcohol insaturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, un ácido graso saturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, un ácido graso insaturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, un producto de reacción de un ácido monocarboxílico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un monoterpene aromático y un monoterpene no aromático que no tiene ningún grupo polar.
2. La preparación transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el alcohol saturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es octanol, nonanol, decanol, alcohol undecílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol miristílico, alcohol pentadecílico, alcohol cetílico, alcohol heptadecílico o alcohol estearílico, el alcohol insaturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es alcohol oleílico, alcohol linoleílico o alcohol linolenílico; el ácido graso saturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico o ácido esteárico. El ácido graso insaturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es ácido citronélico, ácido undecilénico, ácido lindérico, ácido miristoleico, ácido zoomárico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico o ácido linolénico; el producto de reacción de un ácido monocarboxílico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es caproato de etilo, caproato de isopropilo, heptanoato de etilo, heptanoato de isopropilo, caprilato de etilo, caprilato de isopropilo, pelargonato de etilo, pelargonato de isopropilo, caprato de etilo, caprato de isopropilo, undecilato de etilo, undecilato de isopropilo, laurato de etilo, laurato de isopropilo, tridecicato de etilo, tridecicato de isopropilo, miristato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de etilo, palmitato de isopropilo, oleato de etilo u oleato de isopropilo.
3. La preparación transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el alcohol saturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es octanol, decanol, alcohol laurílico o alcohol miristílico, el alcohol insaturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es alcohol oleílico; el ácido graso saturado que tiene de 8 a 18 átomos de carbono es ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido linoleico o ácido linolénico; el producto de reacción de un ácido monocarboxílico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es caproato de etilo, laurato de etilo, miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo; el monoterpene aromático es cimeno o timol; y el monoterpene no aromático que no tiene ningún grupo polar es limoneno, mentano, canfeno, pineno o aloocimeno.
4. La preparación transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente uno o más monoterpenos no aromáticos que tienen un grupo polar.
5. La preparación transdérmica de acuerdo con la reivindicación 4, donde el monoterpene no aromático que tiene un grupo polar es geraniol, mentol, borneol, alcanfor, mentona o cineol.
6. La preparación transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la concentración de cada uno de los componentes del potenciador de la absorción transdérmica es del 0,1 al 40 % en peso basada en la cantidad total de la preparación.
7. La preparación transdérmica de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde la concentración de cada uno de los componentes del potenciador de la absorción transdérmica es del 0,01 al 20 % en peso basada en la cantidad total de la preparación.
8. La preparación transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde la concentración de cada uno de los componentes del monoterpene no aromático que tiene un grupo polar es del 0,05 al 20 % en peso basada en la cantidad total de la preparación.

FIG. 1

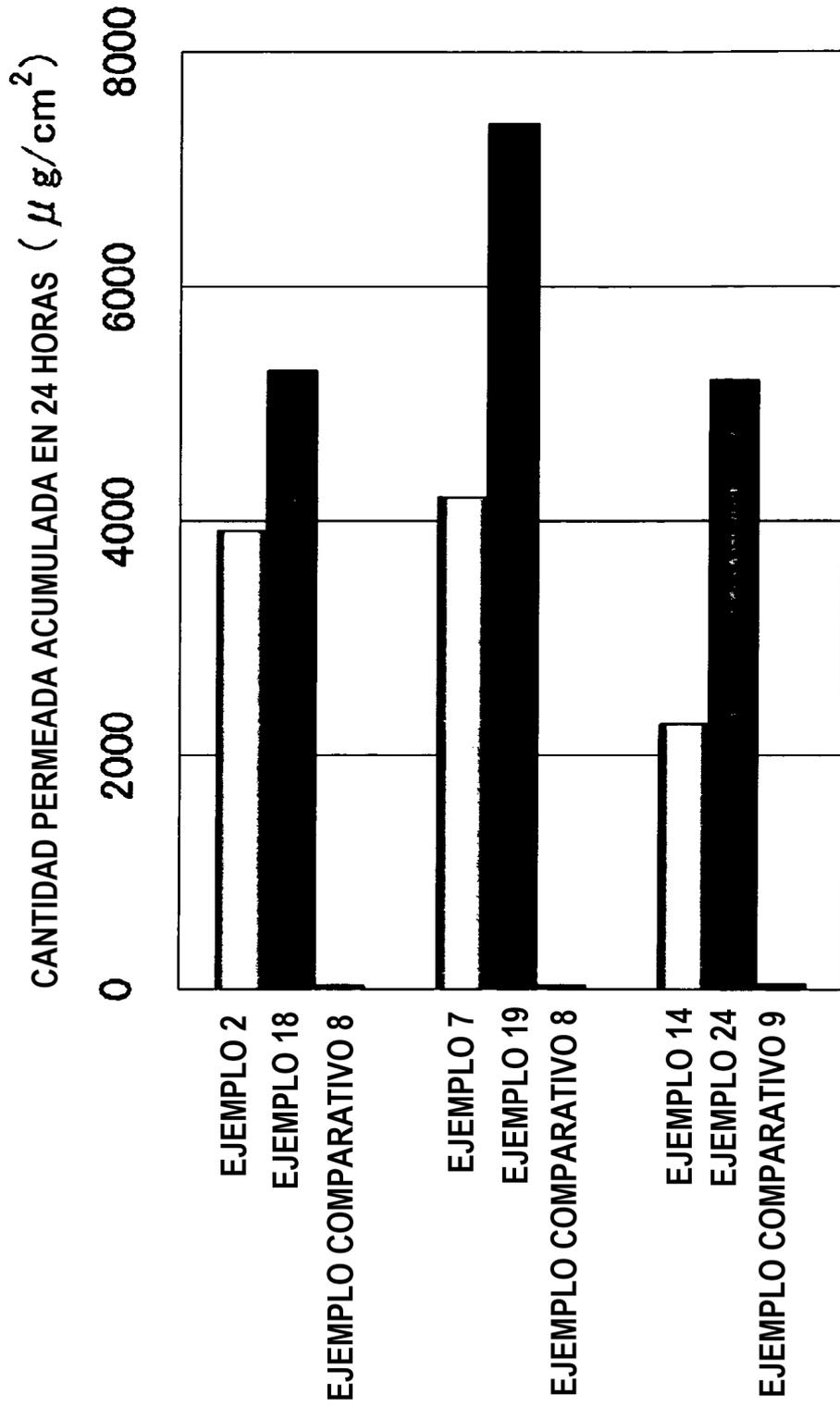


FIG. 2

