



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0611134-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/06/2006
(43) Data da Publicação: 17/08/2010
(RPI 2067)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/568
A61K 31/57
A61K 8/63
A61K 9/08
A61Q 15/00

(54) Título: **MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACO**

(30) Prioridade Unionista: 03/06/2005 AU 2005902902, 23/12/2005 US 60/752.884

(73) Titular(es): Acrux DDS PTY LTD

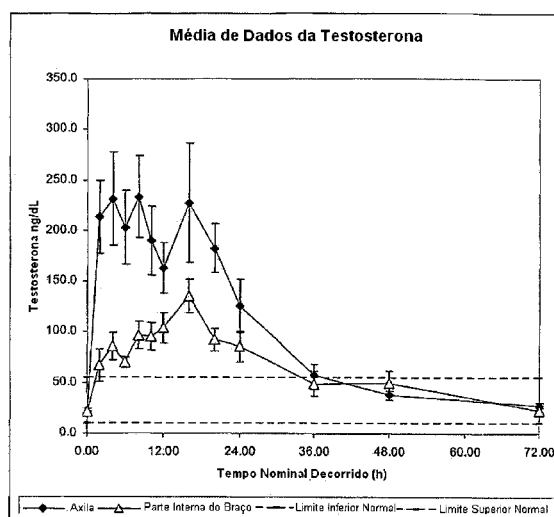
(72) Inventor(es): ADAM WATKINSON, ANDREW HUMBERSTONE, CAROLYN STONE, IGOR GONDA, KERRIE SETIAWAN, MONIQUE ROBINSON, NINA FRANCES WILKINS, TONY DI PIETRO

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT AU2006000763 de 02/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/128255 de 07/12/2006

(57) Resumo: A invenção é uma composição de liberação transdérmica de fármacos de pelo menos um agente fisiologicamente ativo (por exemplo, buspirona ou fentanil ou androcênios, como a testosterona), pelo menos um solvente volátil (por exemplo, isopropanol ou etanol), e pelo menos um agente modulador de viscosidade (por exemplo, PVP), preferivelmente com um potencializador de penetração (tal como, octisalato), que é aplicado preferencialmente à axila.



MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOCampo da invenção

A presente invenção refere-se a um método e composição para a liberação transdérmica de um agente fisiologicamente ativo. Tem uma aplicação específica, mas não exclusiva para a liberação de um agente em áreas propensas à perspiração.

Fundamentos da invenção

A liberação transdérmica eficiente de um agente fisiologicamente ativo oferece diversas vantagens clínicas e para os pacientes no tratamento da doença.

A liberação do fármaco por injeção é tradicionalmente a via de administração mais rápida para a circulação sistêmica, porém a duração da ação tem freqüentemente uma vida curta e o modo de liberação é invasivo e doloroso. A liberação de fármaco transdérmico está recebendo uma atenção aumentada devido à habilidade do regime de administração fornecer uma via controlada para a liberação de um agente ativo à circulação sistêmica.

Entretanto, a liberação transdérmica de fármaco é complicada pelo fato da pele se comportar como uma barreira natural. Como resultado, o sucesso do sistema de liberação transdérmica freqüentemente se baseia na habilidade de uma composição ser capaz de penetrar o extrato córneo da pele e transportar, desse modo, um agente ativo através da pele.

Os problemas com liberação transdérmica surgem particularmente nos casos onde um fármaco é lentamente absorvido através da pele ou onde uma dose relativamente elevada do fármaco necessita ser absorvida. Nestas condições é freqüentemente necessário aplicar uma composição transdérmica a uma grande área da pele a fim de

alcançar a dose necessária.

Um exemplo deste problema é encontrado na administração de hormônios andrógenos tais como a testosterona. Estimativas recentes mostram que

5 aproximadamente 13 milhões de homens nos Estados Unidos sofrem de deficiência de testosterona e menos de 10% recebem tratamento para a condição. A dose diária necessária para manter os níveis de testosterona dentro da faixa normal é relativamente alta (usualmente 5-10 mg/dia),

10 então é fornecido um desafio para a liberação transdérmica. Problemas similares ocorrem com a progesterona. A administração tópica anteriormente usada da testosterona, por exemplo, no tratamento do hipogonadismo, requer a aplicação do gel ou creme a uma ampla área do corpo que a

15 área de aplicação permaneça coberta. A aplicação da composição sobre uma área ampla aumenta severamente o risco de transferência do paciente ao parceiro ou criança, assim as pessoas tais como membros da família podem ser sujeitadas a absorção acidental do fármaco. Isto pode ter

20 consequências sérias.

A administração transdérmica de alguns fármacos pode também ser acompanhada por efeitos colaterais indesejáveis. Por exemplo, a testosterona é responsável pelo aumento da perspiração e produção de odor relacionado perspiração na

25 presença da enzima 5-alfa-redutase a qual converte testosterona a dihidrotestosterona (DHT). A pele escrotal tem um nível relativamente elevado de 5-alfa-redutase e a liberação trans-escrotal contínua de testosterona produz níveis de DHT e taxas de DHT/testosterona de 4 a 5 vezes

30 maiores que o normal. Tais níveis e taxas anormais podem

causar efeitos colaterais indesejáveis.

Problemas também podem surgir com o local de aplicação, e os efeitos colaterais associados com o local. Ahmed, S. R., e col. (J Clin Endocrinol Metab (1988) 66:546-557) e Findlay, J. C. (J Clin Endocrinol Metab (1989) 68:369-373) relatam que 60cm² do sistema trans-escrotal ALZA libera aproximadamente 3,7 mg/dia e produz níveis de testosterona baixo-normal em homens hipogonadais. Tais dosagens acredita-se serem menores do que a quantidade necessária à produção endógena mimética(5-10 mg/dia).

A liberação trans-escrotal da testosterona é também associada com os níveis elevados de dihidrotestosterona (DHT) e da taxa de DHT/testosterona e não fornece um nível de liberação de testosterona que mimetiza a produção endógena. Adicionalmente, a pele escrotal é sensível e como notado acima, tem uma área limitada, que pode resultar em desconforto e baixa aceitação do paciente a esta modalidade de liberação.

Muitas composições transdérmicas utilizam potencializadores de penetração para ajudar à liberação do ativo farmacêutico através da pele. É também relatado a ajuda do fluxo de sangue cutâneo aumentado e a produção subsequente do calor. A patente US 6.743.448 descreve uma formulação tópica da testosterona compreendendo a arginina que facilita a produção de óxido nitroso e aumenta a vasodilatação.

Porém a vasodilatação induzida localmente e subsequente aquecimento, particularmente nas áreas possuindo fluxo de sangue cutâneo aumentado tal como a axila é propenso a causar excesso de perspiração e

desconforto, devido a número elevado de glândulas sudoríparas presentes em tais áreas. Isto pode ser problemático para o indivíduo no fato que liberação transdérmica de alguns ativos farmacêuticos pode ser
5 impedida pelo uso de antiperspirantes e/ou desodorantes. Isto é indesejável, pois a liberação pode ser comprometida por causa da perspiração, resultando em liberação inconsistente e/ou aceitação do paciente e a conformidade é impedida pelas instruções de não usar o antiperspirantes ou
10 o desodorante com liberação do fármaco que promove a perspiração.

Há conseqüentemente uma necessidade para um método e uma composição para a administração transdérmica o qual fornece a liberação rápida e consistente e permite que a
15 área de aplicação seja minimizada, estando conveniente para indivíduos usarem desejavelmente com efeitos colaterais reduzidos aos indivíduos e outros com quem eles entrarem em contato.

Sumário da invenção

20 O requerente desenvolveu um método e uma composição para a administração transdérmica que permite a liberação rápida de agentes ativos e reduz o risco de efeitos colaterais indesejáveis em um paciente. A liberação é "rápida" no sentido que pouco tempo do paciente é
25 requerido. Por exemplo, em uma modalidade, a composição transdérmica está seca dentro de 3 minutos. Farmacodinamicamente, a liberação do ativo é substancialmente "de estado estacionário", uma vez que um reservatório do ativo é estabelecido na pele. O
30 reservatório é mantido (isto é, "reabastecido") por doses

diárias da composição. O estado-estacionário é a descrição prática do perfil da liberação há alguma, mas surpreendentemente menor, variação nas taxas de liberação entre doses. A invenção fornece conseqüentemente um método
5 de administração que permite a liberação rápida de agentes ativos e minimiza o risco de efeitos colaterais em um paciente.

O requerente observou surpreendentemente que a composição transdérmica da invenção atual tem propriedades
10 antiperspirantes e/ou desodorantes. A composição permite conseqüentemente que o agente ativo seja liberado rapidamente enquanto permite também, a redução da perspiração e/ou do odor. O uso da invenção permite o uso de áreas tais como a axila para a liberação transdérmica do
15 fármaco sem inconveniência para o paciente de não usar um produto normal de antiperspirante/desodorante (importantes para aceitação do paciente) que podem de outra maneira interferir com a liberação do ativo.

Dessa forma, é fornecida uma composição de liberação
20 transdérmica do fármaco que inclui pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e pelo menos um solvente volátil; e pelo menos um agente modulador de viscosidade. Preferivelmente o agente modulador de viscosidade é um agente gelificante ou espessante. O agente modulador de
25 viscosidade pode ser um agente espessante e os agentes espessante apropriados incluem o polivinil pirrolidona. Em algumas modalidades, o agente espessante é um antiperspirante ou a composição inclui adicionalmente um antiperspirante e/ou um desodorante.

30 Neste relatório descritivo e reivindicações, o termo

"agente modulador de viscosidade" para referir-se a um componente da composição que altera a viscosidade da composição resultante total. A natureza do agente modulador de viscosidade depende não somente do agente próprio, mas também a proporção em que está presente e a presença ou a ausência de outros componentes. Por exemplo, um agente gelificante pode agir como um agente modulador de viscosidade considerando que um ativador para esse agente gelificante esteja presente. Por exemplo, o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) pode ser usado em uma composição com um ativador, em que o solvente volátil é um álcool alquil inferior em uma concentração de aproximadamente 2% peso/peso. Um ativador apropriado seria cloreto de sódio. A concentração pode ser importante como, neste exemplo, em 0,1% peso/peso de HPMC tem efeitos diferentes. Um agente espessante é o qual aumenta a viscosidade e é freqüentemente anidro. Os agentes moduladores de viscosidade são adicionalmente descritos abaixo.

Além disso, o termo "transdérmico" é usado co-terminalmente com "tópico" na descrição da aplicação de agentes à pele. Ambos os termos "tópico" e "transdérmico" são usados aqui no sentido mais amplo para se referir à administração de um fármaco à superfície da pele de um animal, incluindo humanos, de modo que o fármaco passe através do tecido da pele. A menos que indicado de outra maneira ou implicado, os termos liberação tópica de fármaco e liberação transdérmica de fármaco são usadas permutavelmente. De uma perspectiva estrita de liberação de fármaco, "transdérmico" é usado às vezes para se referir

somente à liberação sistêmica através da pele visto que "tópico" requer somente a liberação na pele para o efeito local. A invenção descrita neste relatório descritivo é igualmente aplicável aos modos de liberação transdérmica e tópica, e é descrita aqui como "transdérmico" somente para 5 conveniência. Para evitar dúvidas, a invenção fornece em várias modalidades composições e métodos adequados para a aplicação tópica que corresponde àquelas descritas no relatório descritivo como aplicações transdérmica.

10 Usualmente, a composição parece com uma loção. Neste contexto, "loção" é usada em seu sentido descritivo amplo, ao invés de seu sentido formulatório mais específico o qual se refere a uma fase mista ou suspensão do ativo. A composição da invenção é freqüentemente uma solução 15 verdadeira, mas com viscosidade aumentada de modo que sua viscosidade seja mais similar àquela associada usualmente com uma loção. A viscosidade da composição é preferivelmente maior do que a da água, mas menor do que do aproximadamente 300 centipoise. A viscosidade em 20 modalidades diferentes está na faixa de 10 a 200, 20 a 100 ou 30 a 50 centipoise.

Em uma outra modalidade, é fornecida uma composição de liberação transdérmica do fármaco que inclui pelo menos um ativo fisiológico, e pelo menos um solvente volátil, e pelo 25 menos um agente modulador de viscosidade e sem um potencializador de penetração.

Em uma modalidade diferente, é fornecida uma composição transdérmica de liberação do fármaco que inclui pelo menos um agente fisiologicamente ativo, pelo menos um 30 solvente volátil, pelo menos um agente modulador de

viscosidade e pelo menos um potencializador de penetração. O potencializador de penetração ajuda na captação do agente fisiologicamente ativo pelo menos através das camadas mais externas da pele, usualmente para formar o reservatório ativo dentro da pele. Os potencializadores típicos de penetração adequados para o uso na invenção, são descritos adicionalmente abaixo.

O solvente volátil (também chamado às vezes "carreador volátil" ou "veículo") estará usualmente presente em uma concentração mais elevada, tal como 80% ou mais peso/peso. O solvente volátil pode ser um solvente que é farmacologicamente adequado muitos desses solventes são conhecidos na técnica. Uma das vantagens da inclusão de um solvente volátil ou de um carreador volátil é que facilita a composição secar rapidamente, permitindo a absorção do agente ativo e evitando os problemas de dosagem acidental confinando a administração a uma área pequena de pele, de preferência a axila. De preferência, o solvente volátil tem uma pressão de vapor acima de 4,67 KPa na pressão atmosférica e em uma temperatura de pele normal de 32°C.

De preferência, o solvente é um álcool alquil inferior ou uma mistura de tais alcoóis. Os solventes apropriados incluem o etanol, acetato de etila, isopropanol, acetona, formato de etila, acetato de metila, etil metil cetona, pentano e clorofórmio ou mistura destes na faixa de aproximadamente 40 a 99% v/v da composição, preferivelmente mais de 50%, 60%, 70% ou 80%. Um propelente de aerossol, tal como o éter dimetil ou o R134a, pode também constituir um solvente volátil para a finalidade da invenção atual.

Preferivelmente as composições da invenção são não

oclusivas, no sentido mais amplo, a composição não mantida na pele, ou a pele não é fechada à atmosfera, por meio de um dispositivo de emplastro, reservatório fixo, câmara de aplicação, fita, bandagem, emplastro adesivo, ou similares, 5 que se mantém na pele no local da aplicação por um tempo prolongado. Tais dispositivos tendem a ser desconfortáveis para o usuário ou podem ser embaraçosos ou feios.

O agente modulador de viscosidade será geralmente um agente espessante ou um agente gelificante. Será usado 10 freqüentemente para aumentar a viscosidade da composição que contem uma solução do agente fisiologicamente ativo no solvente volátil. Dado a natureza dos solventes voláteis, a solução terá usualmente a viscosidade muito baixa. A finalidade do agente modulador de viscosidade é aumentar a 15 viscosidade da solução de forma que a composição é retida na proximidade da área de aplicação por um período de tempo breve para permitir a captação elevada do agente fisiologicamente ativo nesse local. O agente modulador de viscosidade aumentará usualmente a viscosidade à 20 aproximadamente a de uma loção típica (por exemplo, filtro solar), mas não ao ponto onde a composição se torne um gel. Usualmente, a viscosidade de uma composição de liberação transdérmica do fármaco de acordo com a invenção será menor do que 300 centipoise e freqüentemente aproximadamente 150 25 centipoise.

O agente modulador de viscosidade deve manter sua atividade no contexto dos outros componentes da composição da invenção. Em particular, o agente espessante deve permanecer ativo e estável neste ambiente. Por exemplo, 30 onde a composição tem um teor de álcool elevado (por

exemplo, onde o solvente volátil compreende primeiramente o álcool maior que 80% v/v), o agente espessante deve ser eficaz em um ambiente alcoólico elevado. Tendo em mente estas exigências, um versado na técnica pode selecionar diversos agentes espessante dentre os conhecidos na técnica. Desejavelmente, um agente espessante inibe também a taxa de evaporação do solvente para melhorar o chamado "brusca evaporação do solvente" do agente ativo na pele no local da aplicação.

Será apreciado por um versado na técnica que a quantidade de agente espessante requerida é uma questão importante e de acordo com outros parâmetros. Sabe-se também que muitos agentes espessantes têm o pico de atividade em uma concentração particular, e esta atividade pode reduzir substancialmente sutil acréscimo ou decréscimo da porcentagem de concentração. Por exemplo, em uma modalidade preferida onde a composição compreende mais de 80% de álcool e o agente espessante usado é PVP, a concentração desejável de PVP está entre 1 e 3%, e sua atividade é substancialmente reduzida fora desta faixa.

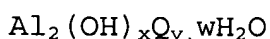
Os agentes gelificantes são agentes formadores de matriz que, uma vez ativados, agem formando uma matriz dentro e em torno da composição que estão dentro. Os agentes espessante são geralmente os agentes anidros que aumentam a viscosidade da composição. Em uma modalidade, um agente espessante é usado. O agente espessante pode ser um antiperspirante e/ou um agente oclusivo para a composição de liberação do fármaco. Em uma outra modalidade, ambos desodorante e antiperspirante estão em uma composição com pelo menos um agente ativo e o potencializador de

penetração dérmica. Os agentes espessantes apropriados incluem a polivinil pirrolidona ou o PVP (Povidone™). O antiperspirante pode também ser um agente oclusivo, e espessante, agente oclusivo pode ter efeitos de
5 antiperspirante.

Apesar das propriedades inerentes ao antiperspirante e/ou desodorante das composições da invenção, a composição pode opcionalmente ser administrada com os aditivos de desodorante e do antiperspirante que não interferem com o
10 ativo. Em outra forma, é fornecida uma composição de liberação transdérmica do fármaco que inclui pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e pelo menos um solvente volátil; e pelo menos um antiperspirante ou desodorante.

O agente antiperspirante pode ser qualquer substância
15 adequada que reduz ou inibe a produção da perspiração. Em alguns exemplos, um agente antiperspirante pode também fornecer benefícios de desodorante. Preferivelmente, o agente antiperspirante é selecionado de um grupo que consiste em sais inorgânicos ou orgânicos de alumínio, zircônio, zinco ou misturas dos mesmos.
20

Em uma modalidade, o agente antiperspirante é um sal de alumínio que tem a fórmula geral:



onde Q é cloro, bromo ou iodo;

25 x é 2 a 5;

x+y = 6, onde x e y não necessitam ser inteiros; e wH₂O representa uma quantidade variável de hidratação.

Em uma outra modalidade, o agente antiperspirante é um sal de zircônio da seguinte fórmula geral:



onde,

z é uma variável na faixa de 0,9 a 2,0 de modo que o valor de $2n-nz$ seja zero ou positivo;

n é a Valência de B;

5 B é selecionado do grupo consistindo de cloreto, outro haleto, sulfamato, sulfato e misturas do mesmo; e

wH₂O representa uma quantidade variável de hidratação.

Em uma modalidade preferida, o agente antiperspirante é selecionado do grupo consistindo de cloreto de alumínio, cloridrato de alumínio, clorohidrex de alumínio polietileno glicol, clorohidrex de alumínio propileno glicol, dicloroidrato de alumínio, diclorohidrex de alumínio polietileno glicol, diclorohidrex de alumínio propileno glicol, sesquicloroidrato de alumínio, sesquiclorohidrex de
10 alumínio polietileno glicol, sesquiclorohidrex de alumínio propileno glicol, octacloroidrato de zircônio de alumínio, octaclorohidrex de zircônio de alumínio gli, pentacloroidrato de zircônio de alumínio, pentaclorohidrex de zircônio do alumínio gli, tetracoloridrato de zircônio
15 de alumínio, tetracolorhidrex de zircônio de alumínio gli, tricloroidrato de zircônio de alumínio e triclorohidrex de zircônio de alumínio gli. Estes agentes antiperspirantes tiveram sua relação aprovada no Registro Federal dos Estados Unidos FDA (Food and Drug Administration).

25 A invenção atual considera também que outros agentes antiperspirantes podem também ser usados. Os exemplos destes agentes antiperspirante incluem o bromoidrato de alumínio, cloreto de alumínio, citrato de alumínio, sulfato de alumínio, amônio de alume, acetilmetionato de cobalto,
30 potássio de alume, sódio de alume e sódio de alumínio

clorohidroxi lactato.

Em uma outra modalidade, a composição da invenção compreende um agente desodorante. O agente desodorante pode ser toda substância adequada que fornece benefícios de desodorância nos odores mascarando ou neutralizando que são produzidos pela ação de bactérias. Geralmente, os agentes desodorantes não interferem com a produção da perspiração. Os exemplos representativos de agentes desodorantes incluem, mas não são limitados a, um ou mais brometo de cetil-trimetilamônio, cloreto de cetil piridínio, cloreto de benzetônio, cloreto de amônio benzil dimetil etil etóxi fenóxi diisobutil, sarcosina de N-lauril de sódio, sarcosina de N-palmitil de sódio, sarcosina lauroil, glicina N-miristoil, sarcosina de N-lauril de potássio, cloreto de trimetil amônio, estearil, clorohidroxi lactato alumínio de sódio, cloreto de tricetilmetil amônio, éter de 2,4,4'-triclouro-2'-hidroxi de difenil, os amidos de diaminoalquil tais como, amido de L-lisina hexadecil, sais de metais pesados de citrato, salicilato, e piroctose, especial sais de zinco, e ácidos dos mesmos, os sais de metal pesado de piritona, especialmente piritona de zinco e fenolsulfato de zinco. Outros agentes desodorantes incluem, sem limitação, materiais absorventes de odor tais como sais de carbonato e bicarbonato, por exemplo, como os carbonatos e bicarbonatos de metais alcalino, amônio e carbonatos e bicarbonatos de tetraalquilamônio, essencialmente os sais de sódio e potássio, ou qualquer combinação dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, a composição compreende uma combinação de agentes antiperspirantes e desodorantes.

Os agentes antiperspirantes e desodorantes podem estar presentes na composição em qualquer quantidade que forneça efeitos benéficos de antiperspiração e/ou desodorância. O agente antiperspirante ou o agente desodorante podem estar
5 presentes em uma quantidade de aproximadamente 0,05 a 60%, e são de preferência aproximadamente 1 a 40%, mais preferivelmente aproximadamente 5 a 30% e mesmo mais preferivelmente aproximadamente 8 a 15% por peso de composição. Onde a composição da invenção compreende uma
10 combinação de agentes antiperspirantes e desodorantes, as quantidades combinadas destes agentes estão preferivelmente dentro da faixa preferida indicada acima.

A composição pode ser aplicada a qualquer área da pele. É aplicada preferivelmente às áreas da pele que tem
15 um maior fluxo cutâneo de sangue, tal como axila, escroto, entre os dedos dos pés do pé, virilha, arco plantar do pé ou palma da mão. Outras áreas adequadas incluem onde há pele apropriadamente permeável. Em particular, é desejável aplicá-lo somente a uma ou mais destas áreas enquanto ainda
20 efetiva a liberação da dose necessária do agente ativo. Sabe-se também que algumas áreas da pele são relativamente mais permeáveis aos agentes ativos que outras. A invenção é empregada de forma útil para liberar o agente ativo através destas áreas somente, assim limitando a área total de pele
25 a que a composição deve ser aplicada, a fim de liberar uma dose eficaz do agente ativo.

Além disso, a invenção fornece um método para a liberação transdérmica de um agente ativo às áreas da pele propensas à perspiração, particularmente taxas elevadas de
30 perspiração relativas a outras áreas. Tais áreas de pele

não foram usualmente preferidas para a liberação transdérmica por causa da vontade para que os pacientes possam manter o uso dos antiperspirantes e dos desodorantes. Em uma forma preferida, o método fornece a
5 administração de uma composição incluindo o agente ativo para essas áreas da pele que fornecem a absorção sistêmica máxima. Acredita-se que isto é devido, pelo menos em parte, ao fluxo de sangue e calor cutâneos aumentados. Estas áreas podem ser uma dentre axila, escroto, virilha, arco plantar
10 do pé, palma da mão ou testa. Preferivelmente a área é pelo menos uma axila. Estas áreas em particular podem beneficiar-se extremamente dos efeitos do antiperspirante e/ou desodorante da composição quando é aplicado.

Em uma outra forma, a invenção compreende um método de
15 liberação de um agente ativo de forma sistêmica a um paciente pela aplicação do agente ativo a um ou mais de axila. O agente ativo está preferivelmente em uma composição de liberação transdérmica do fármaco como descrito neste relatório descritivo. De preferência, a
20 administração é essencialmente apenas na axila. Em uma outra forma, a administração é à áreas selecionadas do grupo que consiste de axila, escroto, virilha, arco plantar do pé, palma da mão e testa. Em uma forma, o método evita a aplicação ou a administração da composição aos braços,
25 ombros ou abdômen superior de um indivíduo. A composição de liberação transdérmica do fármaco da presente invenção é capaz, através de aplicação a uma área da pele, de liberar uma quantidade terapeuticamente eficaz de agente ativo à circulação sistêmica.

30 A composição pode ser aplicada a qualquer área da pele

de um indivíduo, selecionada de uma ou mais do arco plantar do pé, lateral do tornozelo, palma, braço, antebraço ventral, antebraço dorsal, costas, peito, coxa, abdômen, virilha, couro cabeludo, axila, testa, lombar, nádegas ou escroto. A composição é aplicada preferivelmente as áreas da pele que fornecem o máximo de absorção sistêmica devido ao fluxo aquecimento de sangue cutâneo aumentados. Estas áreas podem ser uma mais de axila, escroto, arco plantar do pé, palma da mão ou testa. Preferivelmente a área é pelo menos uma axila. Estas áreas no detalhe podem beneficiar-se extremamente dos efeitos do antiperspirante e/ou desodorante da composição quando é aplicado.

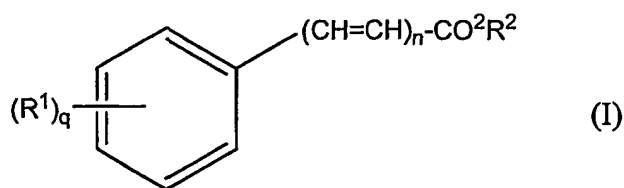
Uma vantagem adicional das composições de acordo com a invenção é que uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser aplicada a uma área de superfície mínima, conseqüentemente minimizando os efeitos colaterais desagradáveis e a inconveniência ao paciente associados com a aplicação de grandes quantidades de uma composição a uma grande área de superfície. Preferivelmente a área da pele a que a composição é aplicada é menor do que 500cm^2 . desejavelmente, a área é menor do que 300cm^2 , 100cm^2 , 50cm^2 , 20cm^2 , 10cm^2 e 5cm^2 .

Uma vantagem principal alcançada com algumas modalidades da invenção é fluxo aumentado do ativo, desse modo permitindo uma proporção maior de ativo em uma dose a ser liberada ao paciente e utilizar uma área menor de pele. Em alguns casos, uma área muito menor do que a usada no presente é requerida, melhorando conseqüentemente a aceitabilidade e a conformidade dos pacientes. Isto é particularmente aplicável onde o ativo tem o fluxo pobre ou

baixo, uma dose sistêmica grande é desejada e/ou um início mais rápido da ação é desejado.

O potencializador de penetração é também chamado de potencializador de "absorção". Um número de
5 potencializadores de penetração podem ser utilizados incluindo ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, alcoóis graxos, glicóis e ésteres de glicol, 1,3-dioxolanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas contendo pelo menos 12 átomos de carbono, os oxazolidinonas e derivados de
10 oxazolidinona, ésteres de alquil-2-(N,N-dissubstituído amino)-alcanoato, alcanoatos de (N,N-dissubstituído amino)-alcanol, ésteres protetores solares e misturas dos mesmos. Mais preferivelmente, o potencializador de penetração dérmica é selecionado da lista incluindo o ácido
15 oléico, álcool de oleil, ciclopentadecanona (CPE-218TM), monooleato de sorbitano, monooleato de glicerol, monolaurato de propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, 2-n-nonil 1,3-dioxolano (SEPATM), propionato de 2-(N,N-dimetilamino)dodecil (DDAIP) ou seus sais derivados,
20 2-etilhexil 2-etilhexanoato, miristato de isopropilaa, isosorbido de dimetil, 4-deciloaxazolidinon-2-ona (SR-38TM, TCPI, Inc.), 3-metil-4-deciloaxazolidinon-2-ona, octil dimetil-para-aminobenzoato, octil para-metoxycinamato, octisalato e misturas dos mesmos.

25 Os potencializadores de penetração preferidos são ésteres protetores solares e tais como os compostos revelados em nossa patente US no. 6.299.900 o conteúdo o qual é incorporado aqui por referência. Estes incluem os compostos sendo éster de filtro solar seguros e tolerantes
30 a pele de fórmula:



Em que R^1 é hidrogênio, alquil inferior, alcoxi,
5 haleto inferior, hidróxi ou NR^3R^4 ;

R^2 é alquil de cadeia longa; R^3 e R^4 são cada
independentemente hidrogênio, alquil inferior ou R^3 e R^4
junto com o átomo de nitrogênio a que estão anexados
formando um anel heterocíclico de 5- ou 6-membros;

10 n é 0 ou 1; e

q é 1 ou 2.

Os potencializadores de penetração preferidos são
ésteres possuindo um alquil dimetil-para-aminobenzoate de
cadeia longa, alquil cinamato de cadeia longa, alquil
15 metoxicinamato de cadeia longa ou alquil salicilato de
cadeia longa; mais preferivelmente o potencializador de
penetração é um ou uma mistura de octil dimetil-para-
aminobenzoato ("Padimato O"), octil para-metóxicinamato e
octil salicilato ("octisalato" por USP).

20 A concentração do potencializador de
absorção/penetração pode estar na faixa de 10 a 10.000 por
cento em peso do potencializador de absorção/penetração
baseados no peso do ingrediente ativo. A taxa do
potencializador de penetração ao ingrediente ativo pode
25 variar consideravelmente e será governada como qualquer
coisa, pelos resultados farmacológicos que são requeridos
serem conseguidos. Em princípio, é desejado que pouco
potencializador de absorção quanto possível seja usado.
Entretanto, geralmente o potencializador de penetração está
30 na faixa de 0,01 a 15% da composição total.

O calor pode também agir para melhorar a penetração de um agente ativo, junto com ou independentemente de tal potencializador de penetração. O calor por ele próprio não é considerado como em "potencializador de penetração". Sem
5 ser limitado pela teoria ou pela modalidade da ação, acredita-se que o calor pode romper e/ou fluidificar as estruturas de lipídeo na pele para melhorar a penetração. De acordo, em uma modalidade, a invenção fornece pelo menos um agente fisiologicamente ativo e pelo menos um agente
10 modulador de viscosidade que é aplicado na presença de calor. Preferivelmente, a composição inclui também um potencializador de penetração dérmica.

O calor pode resultar da utilização do próprio calor do corpo do paciente para aquecer a pele à temperatura de
15 núcleo do corpo (as camadas exteriores da pele freqüentemente estão abaixo dessa temperatura) e/ou o calor pode ser de uma fonte externa. Tais fontes externas incluem bolsas convencionais de calor (por exemplo, para usos terapêuticos ou fisioterapêuticos), calor de radiação (por
20 exemplo, lâmpadas de calor), reações químicas exotérmicas ou na geração de calor *in situ*.

O calor é sugerido para melhorar a liberação transdérmica de vários fármacos aumentando a permeabilidade da pele, circulação do líquido corporal, permeabilidade da
25 parede de vaso sanguíneo, taxa-limitadora de permeabilidade de membrana, e solubilidade da droga. De acordo, sendo ou não o calor aplicado em torno do tempo de aplicação da composição, aplicação de uma composição transdérmica é preferivelmente em áreas de pele que possuem o fluxo de
30 sangue cutâneo aumentado, e conseqüentemente mais quente.

Tais áreas incluem, mas não são limitadas a, o arco plantar do pé, palma da mão, axila e escroto. No entanto, associada a áreas de calor aumentado está a perspiração aumentada e o odor do corpo relacionado à perspiração. Conseqüentemente, 5 é desejável se a composição transdérmica for também um antiperspirante e/ou um desodorante. Um antiperspirante reduz a quantidade de perspiração produzida obstruindo as glândulas de suor. Um desodorante mascara ou cobre o odor associado com a perspiração, usando a fragrância ou um 10 ingrediente antibacteriano para reduzir o odor causado por bactérias na pele. Os antiperspirantes podem ter um efeito indireto de desodorante na área debaixo do braço, mas um desodorante não pode agir como um antiperspirante. É ainda desejável se os antiperspirantes e/ou desodorantes 15 conhecidos puderem ser adicionados à composição sem inibir a liberação do fármaco.

Sem ser limitado por qualquer teoria, o requerente acredita que agente modulador de viscosidade e/ou o potencializador de penetração na composição funcionam para 20 minimizar a perspiração, e que o carreador volátil funciona para inibir as bactérias e conseqüentemente o odor por uma atividade bactericida do carreador.

Em uma modalidade, a composição consiste essencialmente de um agente fisiologicamente ativo; um 25 solvente volátil; e um agente modulador de viscosidade, cada um como descrito acima. Preferivelmente, ainda inclui um potencializador de penetração como descrito acima. Em uma modalidade, o agente modulador de viscosidade é um antiperspirante, e a composição opcionalmente inclui também 30 um desodorante. Cada uma destas modalidades pode ou não

também incluir água.

A invenção fornece também o uso de pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e pelo menos um solvente volátil; e pelo menos um agente modulador de viscosidade na
5 produção de um medicamento para a liberação transdérmica do agente ativo a um indivíduo. O medicamento é preferivelmente para o tratamento ou a prevenção de uma condição de uma condição tratável ou de prevenção pelo ativo.

10 Em uma outra modalidade da invenção, a composição pode incluir pelo menos um agente ativo adicional e/ou pelo menos um agente inativo adicional. Em uma modalidade diferente, a composição não inclui um extrato herbal (ou componente similar), se um agente fisiologicamente ativo ou
15 de outra maneira.

A composição de liberação transdérmica do fármaco da presente invenção é capaz, sob a aplicação a uma área da pele, liberando uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente ativo para a circulação sistêmica. De acordo, em um
20 aspecto, é fornecido um método de liberação transdérmica de um agente ativo compreendendo a aplicação a uma área da pele de um indivíduo da composição transdérmica descrita acima. Em particular, o método pode ser usado para liberar uma quantidade predeterminada do ativo e/ou ativo
25 suficiente para conseguir um nível de corrente sanguínea predeterminado ou concentração do ativo. Para alguns ativos (por exemplo, aqueles com uma meia-vida curta) outras medidas da quantidade de ativo liberado serão apropriadas.

A composição pode também ser administrada por outras
30 técnicas tópicas conhecidas incluindo uma loção, um gel, um

pulverizador etc. Estes podem ser formulados adicionando os
carreadores, os excipientes e os agentes tixotrópicos
adequados que são inertes ao ativo para facilitar a
retenção da composição na pele suficientemente para a
5 liberação do agente ativo como considerada pela invenção.

A composição transdérmica da invenção e a composição
usada no método da invenção podem ser aplicadas, incluindo,
mas ser limitadas à axila, de um indivíduo em qualquer das
faixas de formas. As formas adequadas incluem, por exemplo,
10 loções, géis, espumas, pastas, sólidos macios, bastões
firmes, soluções, pulverizadores, aerossóis, roll-ons e
similares, cada um dos quais representam formas diferentes
da invenção. A composição pode ser aplicada de uma maneira
oclusiva ou não-oclusiva. Prefere-se que a composição seja
15 aplicada de uma maneira não-oclusiva e na modalidade
preferida a composição é aplicada como uma loção, um
aerossol ou um pulverizador.

A composição transdérmica da invenção e a composição
usada no método da invenção podem ainda compreender
20 componentes adicionais que facilitarão sua preparação nas
formas adequadas para a aplicação na axila de um indivíduo.
Os exemplos de componentes adicionais incluem, mas não são
limitados aos tensoativos, tampões, solventes e
propelentes.

25 Prefere-se particularmente que a composição da
invenção e a composição usada no método da invenção seja
aplicada sem ser coberta por adesivos, por emplastos
aderidos, bandagens aderidas ou películas. Tais
dispositivos tendem a ser incômodos para o usuário ou podem
30 ser embaraçosos ou feios. A invenção permite a

administração não-oclusiva de agentes fisiologicamente ativos pelas composições transdérmicas na axila sob a vestimenta do indivíduo.

Na aplicação da composição da invenção, um antiperspirante e/ou um desodorante podem ser aplicados ao mesmo tempo que a composição. Preferivelmente, o antiperspirante e/ou desodorante são aplicados após a aplicação da composição da invenção. Conforme observado acima de, em algumas modalidades da invenção, um antiperspirante e/ou um desodorante podem ser incorporados dentro da composição, assim requerendo somente uma substância ser aplicada por um paciente. O antiperspirante e/ou o desodorante serão selecionados daqueles que não interferem com o mecanismo de liberação do fármaco. Preferivelmente, o antiperspirante e o desodorante adicionados complementam as propriedades antiperspirante e desodorantes naturais da composição de liberação transdérmica do fármaco conforme descrito acima.

A invenção fornece também um método da liberação transdérmica do fármaco que compreende a aplicação de uma dose predeterminada de uma composição de liberação transdérmica do fármaco como descrito acima a um paciente. Como descrita abaixo, uma forma preferida da invenção envolve a aplicação de uma composição a pelo menos uma axila. Na composição da invenção, a invenção estende-se a um método em que um antiperspirante e/ou um desodorante são aplicados à região da axila ao mesmo tempo que a composição de liberação transdérmica do fármaco é aplicada. Preferivelmente, o antiperspirante e/ou desodorante são aplicados depois que a composição de liberação transdérmica

do fármaco é aplicada a pelo menos uma região da axila.

Nos métodos da invenção as composições são administradas preferivelmente sem serem cobertas por uma bandagem adesiva, emplastro ou outra barreira física ligada
5 à área de administração. Preferivelmente a composição transdérmica se torna seca ao toque dentro de três minutos da aplicação à área de pele, mais preferivelmente dentro de aproximadamente um minuto.

As propriedades do antiperspirante e/ou desodorante da
10 composição são particularmente vantajosas quando o agente fisiologicamente ativo é testosterona ou derivados do mesmo para tratamento da deficiência de testosterona em um indivíduo. A testosterona é responsável pelo aumento da perspiração e produção da perspiração e odor relacionado a
15 perspiração na presença de 5-alfa-redutase, devido à conversão da testosterona a dihidrotestosterona (DHT). Conseqüentemente é fornecido uma composição como descrito acima em qual o agente fisiologicamente ativo é selecionado de ao pelo menos um ou mais dos compostos androgênicos, tais
20 como testosterona ou derivados do mesmo. O agente fisiologicamente ativo pode então ser selecionado dos compostos androgênicos que são derivados sinteticamente de testosterona e são conhecidos por fornecer a mesma ou uma atividade fisiológica similar. Tais compostos incluem sem
25 limitação, sais de testosterona, tais como acetato, enantato, cipionato, isobutirato, dehidro-epiandrosterona, propionato, ésteres de undecanoato e acetato de ciproterona. Em outras modalidades, um ou mais dos seguintes são incluídos: inibidores 5-alfa-redutase (tais
30 como o finasterido, turosterido, LY-191704 e MK-386).

Outros compostos adequados incluem metiltestosterona, acetato de clostebol, drostanolona, furazabol, oxandrolona, nandrolona, stanozolol, acetato de trenbolona, dihidrotestosterona, 17-alfa-metil-19-nortestosterona e fluoximesterona.

De forma contrária ao esperado da atividade da testosterona, o requerente descobriu que a testosterona pode ser administrado de acordo com a invenção para fornecer a liberação rápida sem indução de suor e odor que afligem um indivíduo. Os níveis inaceitáveis destes efeitos colaterais identificados na técnica foram atribuídos à presença elevada de testosterona.

Em uma modalidade preferida deste aspecto da invenção, a invenção fornece um método de tratamento de deficiência de testosterona em um indivíduo compreendendo aplicação tópica a uma área de pele de um indivíduo uma composição transdérmica compreendendo:

um agente fisiologicamente ativo selecionado de pelo menos um de testosterona ou derivados da mesma;

um carreador volátil;

pelo menos um potencializador de penetração dérmico; e

pelo menos um agente modulador de viscosidade.

Em uma modalidade, o carreador é álcool isopropílico, o potencializador de penetração é octisalato, o agente ativo é testosterona e o agente espessante é polivinilpirrolidona. Estes podem estar nas seguintes porcentagens:

30% v/v de carreador;

8% p/v de potencializador;

1 % de p/v de ativo;

2% p/v de espessante;
10% v/v de água estéril; e
etanol balanceado.

Em uma outra modalidade, é fornecida uma composição de
5 liberação transdérmica do fármaco que consiste
essencialmente nos 6 componentes acima naquelas proporções.
Em uma outra forma da invenção, estes 6 componentes nestas
proporções são usados na fabricação de um medicamento para
o tratamento de um indivíduo, especificamente um indivíduo
10 em necessidade de tratamento com o ativo. Por exemplo, um
indivíduo sofrendo de níveis de testosterona sanguínea
diminuídos é tratado com uma composição onde o ativo é
agente androgênio relacionado ou derivado de testosterona
como estabelecido acima.

15 Em modalidades adicionais, a invenção fornece um
método de tratamento da deficiência de oestrogênio e/ou
progestina, um método de tratamento da dor crônica, e um
método de tratamento dos distúrbios relacionados a
ansiedade. Outros ativos como estabelecido abaixo são
20 também considerados para o uso com a invenção.

Em uma modalidade, uma composição que contém
testosterona como agente ativo é aplicada a axila de um
paciente para liberação de testosterona resultando em um
nível de sangue de pelo menos uma quantidade
25 predeterminada. Em uma modalidade, a quantidade
predeterminada está na faixa normal. No caso da
testosterona, o nível de sangue alcançado é de pelo menos
200 ng/dL, preferivelmente 300-1000 ng/dL. Preferivelmente,
a composição é apenas aplicada à axila.

30 Os agentes fisiologicamente ativos que podem ser

usados na composição de liberação transdérmica do fármaco da presente invenção incluem qualquer agente ativo local ou sistêmico que são compatíveis com os potencializadores de penetração da presente invenção e os quais podem ser
5 liberação através da pele, particularmente com o auxílio do potencializador de penetração dérmica para alcançar o efeito desejado. Estes agentes ativos são preferivelmente terapêuticos, e incluem (agrupado pela classe terapêutica):

(a) Agentes do sistema alimentar incluindo
10 antidiarreicos tais como difenoxilato, loperamida e hiosciamina.

(b) Agentes do sistema cardiovascular incluindo:

(i) antihipertensivos tais como o hidralazina, minoxidil, captopril, enalapril, clonidina, prazosina,
15 debrisoquina, diazoxida, guanetidina, metildopa, reserpina, trimetafano;

(ii) Bloqueares de canal de cálcio tais como diltiazem, felodopina, amlodipina, nitrendipina, nifedipina e verapamil;

20 (iii) antiarrítmicos tais como amiodarona, flecainida, disopiramida, procainamida, mexiletano e quinidina;

(iv) agentes antiangina tais como gliceril trinitrato, eritritol tetranitrato, pentaeritritol tetranitrato, manitol hexanitrato, perhexileno, isosorbida
25 dinitrato e nicorandil;

(v) agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tais como alprenolol, atenolol, bupranolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nadoxolol, oxprenolol,
30 pindolol, propranolol, sotalol, timolol e maleato de

timolol;

(vi) glicosídeos cardiotônicos tais como digoxina e outros glicosídeos cardíacos e derivados de teofilina;

(vii) estimulantes adrenergicos tais como
 5 adrenalina, efedrina, fenoterol, isoprenalina, orciprenalina, rimeterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, dobutamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina e dopamina;

(viii) vasodilatadores tais como ciclandelato,
 10 isoxsuprina, papaverina, dipirimidol, isosorbida dinitrato, fentolamina, álcool nicotínico, co-dergocrina, ácido nicotínico, gliceril trinitrato, pentaeritritol tetranitrato e xantanol; e

(ix) preparações antieméticas tais como
 15 ergotamina, dihidroergotamina, metisergida, pizotifen e sumatriptan.

(c) Fármacos que afetam o sangue e tecidos hemopoiéticos incluindo:

(i) Anticoagulantes e agentes trombolíticos tais
 20 como varfarina, dicumarol, heparinas de baixo peso molecular tais como enoxaparina; estreptoquinase e seus derivados ativos; e

(ii) agentes hemostáticos tais como aprotinina, ácido tranexâmico e protamina.

(d) Fármacos que afetam o sistema nervoso central incluindo:

(i) Analgésicos;

(ii) antipiréticos incluindo analgésicos opióides
 tais como buprenorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno,
 30 fentanil, alfentanil, sufentanil, hidromorfona, metadona,

morfina, oxicodona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenoperidina, codeína e dihidrocodeína; e

(iii) Outros incluindo ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol, e fenazona.

5 (e) Hipnóticos e sedativos tais como barbituratos, amilobarbitona, butobarbitona e pentobarbitona e outros hipnoticos e sedativos tais como coral hidrato, clorometiazola, hidroxizina e meprobamato

(f) Agentes antiansiedade tais como benzodiazepinas,
10 alprazolam, bromazepam, clordiazepoxida, clobazam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam e triazolam.

(g) Fármacos neurolepticos e antipsicóticos tais como fenotiazinas, clorpromazina, flufenazina, periciazina,
15 perfenazina, promazina, tiopropazato, tioridazina e trifluoperazina e as butirofenonas, droperidol e haloperidol e outros fármacos antipsicóticos tais como pimizida, tiotixeno e lítio.

(h) Antidepressivos tais como antidepressivos
20 triciclicos amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepin, doxepin, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina e trimipramina e antidepressivos tetracíclicos tais como mianserin e inibidores de monoamino oxidase tais como isocarboxazida, o fenelizina,
25 tranilcipromina e moclobemida e inibidores seletivos da recaptção de serotonina tais como fluoxetina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina e sertralina.

(i) Estimulantes do SNC tais como cafeína.

(j) Agentes de anti-alzheimer tais como tacrina.

30 (k) Agentes anti-parcinson tais como amantadina,

benserazida, carbidopa, levodopa, benztropina, biperiden, benzexol, prociclidina e antagonistas de dopamina-2 tais como S(-)-2-(N-propil-N-2-tieniletilamino)-5-hidroxitetralina (N-0923).

5 (l) Anticonvulsivantes tais como fenitoína, ácido valpróico, primidona, fenobarbitona, metilfenobarbitona e carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, sultiama e clonazepam.

(m) Antieméticos, antinauseantes tais como fenotiazinas, procloperazina, tietilperazina e antagonistas de receptores 5HT-3 tais como ondansetron e granisetron e outros tais como dimenidrinato, difenidramina, metoclopramida, domperidona, hioscina, hidrobromida hioscina, hidrocloreto de hioscina, cleboprido e bromprida

15 (n) Sistema musculoesquelético incluindo:

(i) agentes antiinflamatórios não-esteroidais incluindo suas misturas racêmicas ou enantiômeros individuais onde aplicável, tais como ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprin, aproxen, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacin, ácido mefenâmico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindac, desoxisulindac, tenoxicam, tramadol e cetoralac;

(ii) Agentes antiinflamatórios não-esteroidais adicionais que podem ser formulados em combinação com os potencializadores de penetração dermica incluindo salicilamida, ácido salicílico, flufenisal, salsalato, salicilato de trietanolamina, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenâmico, clonixeril, clonixin, ácido meclofenâmico, flunixin,

colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, hidrocloreto de benzidamina, dimefadana, indoxola, intrazola, hidrocloreto de mimbana, hidrocloreto de paranileno, tetrídamina, hidrocloreto de benzindopirina, fluprofen, ibufenac, naproxol, fenbufeno, cincofen, diflumidona de sódio, fenamole, flutiazina, metazamida, hidrocloreto de letimida, hidrocloreto de nexeridina, octazamida, molinazola, neocincofen, nimazola, citrato de proxazola, tesicam, tesimida, tolmetin, e triflumidato;

(iii) Agentes antireumatóides tais como penicilaminae, aurotioglicose, aurotiomalato de sódio, metotrexato e auranofin;

(iv) Relaxantes musculáres tais como baclofen, diazepam, hidrocloreto de ciclobenzaprina, dantroleno, metocarbamol, orfenadrina e quinina; e

(v) Agentes usados em gota e hiperuricemia tais como alopurinol, colchicina, probenecida e sulfinpirazona.

(o) Hormônios e esteróides incluindo:

(i) Oestrogenos tais como oestradiol, oestriol, oestrone, etiniloestradiol, mestranol, estilboestrol, dienoestrol, epioestriol, estropipato e zeranol;

(ii) Progesterona e outros progestagenos tais como aliloestrenol, didrgesterona, linoestrenol, norgestrel, noretindrel, eclometrina, noretisterona, acetato de noretisterona, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona e megestrol;

(iii) Antiandrogenos tais como acetato de ciproterona e danazol;

(iv) Antiestrogenos tais como tamoxifeno e epitioestanol e os inibidores de aromatase, exemestano e 4-

hidroxi-androestenediona e seus derivados. Androgenos e agentes anabólicos tais como testosterona, metiltestosterona, acetato de clostebol, drostanolona, furazabol, nandrolona oxandrolona, estanozolol, acetato de
 5 trenbolona, dihidro-testosterona, 17-alfa-metil-19-nortestosterona e fluoximesterona;

(v) inibidores de 5-alfa redutase tais como finasterida, turosterida, LY-191704 e MK-386;

(vi) Corticoesteroides tais como betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, fluocinonida desonida, fluocinolona, fluocinolona acetona, fluocortolona, halcinonida, halopredona, hidrocortisona, hidrocortisona 17-valerato,
 10 hidrocortisona 17-butirato, hidrocortisona 21-acetato metilprednisolona, prednisolona, prednisolona 21-fosfato, prednisona, triamcinolona, triamcinolona acetona;

(vii) Agentes antiinflamatórios esteroidais adicionais tais como cortodoxona, fluoracetona, fludrocortisona, diacetato de difluorona, flurandrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona e seus outros ésteres, cloroprednisona, clorcortelona, descinolona, desonida, diclorisona, difluprednato, fluclosona, flumetasona, flunisolida, flucortolona,
 20 fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, meprednisona, metilmeprednisolona, parametasona, acetato de cortisona, hidrocortisona ciclopentilpropionato, cortodoxona, flucetona, acetato de fludrocortisona, flurandrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona,
 25 benzoato de betametasona, acetato de cloroprednisona,

acetato de clocortolona, acetona descinolona, desoximetasona, acetato de diclorisona, difluprednato, fluclosonida, pivalato de flumetasona, acetato de flunisolida, acetato de fluperolona, fluprednisolona
5 valerato, acetato de parametasona, prednisolamato, prednival, hexacetona triamcinolona, cortivazol, formocortal e nivazol;

(viii) Hormônios pituitários e seus derivados ou análogos ativos tais como corticotrofina, tirotropina,
10 hormônio estimulante de folículo (FSH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH);

(ix) Hormônios tireóides tais como calcitonina, tiroxina e liotironina e agentes antitiróides tais como
15 carbimazola e propiltiouracil; e

(x) outros agentes de hormônio variados tais como o octreotida,

(q) Inibidores de pituitária tais como o bromocriptina,

20 (r) Indutores de ovulação tais como clomifeno.

(s) Agentes hipoglicemiantes tais como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida, rosiglitazona e metformina.

(t) Agentes do sistema genitourinário.

25 (u) Diuréticos tais como tiazidas, diuréticos relacionados e diuréticos de alça, bendrofluazida, clorotiazida, clortalidona, dopamina, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, indapamida, mefrusida, meticolitiazida, metolazona, quinetazona, bumetanida, ácido etacrínico e
30 furosemina e diuréticos poupadores de potássio,

espironolactona, amilorida e triamtereno.

(v) Antidiuréticos tais como desmopressina, lipressina e vasopressina incluindo seus derivados ou análogos ativos.

(w) Fármacos obstétricos incluindo agentes que agem no
5 útero tais como ergometrina, oxitocina e gemeprost.

(x) Prostaglandinas tais como alprostadil (PGE1), prostaciclina (PGI2), dinoprost (prostaglandina F2-alfa) e misoprostol.

(y) Antimicrobianos incluindo:

10 (i) cefalosporina tais como cefalexina, cefoxitina e cefalotina;

(ii) penicilinas tais como amoxicilina, amoxicilina com ácido clavulânico, ampicilina, bacampicilina, penicilina benzatina, benzilpenicilina,
15 carbenicilina, cloxacilina, meticilina, o feneticilina, o fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina e azlocilina;

(iii) tetraciclina tais como minociclina, clortetraciclina, tetraciclina, demeclociclina,
20 doxiciclina, metaciclina e oxitetraciclina e outros antibióticos tipo tetraciclina;

(iv) minoglicosídeos tais como amicacina, o gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina e tobramicina. Antifúngicos tais como amorolfina, isoconazol,
25 clotrimazol, econazol, miconazol, nistatina, terbinafina, bifonazol, amfotericina, griseofulvina, cetoconazol, fluconazol e flucitosina, ácido salicílico, fezationa, ticlatona, tolnaftato, triacetina, zinco, piritiona e piritiona de sódio;

30 (v) Quinolonas tais como ácido nalidixico,

cinoxacin, ciprofloxacina, enoxacin e norfloxacina. Sulfonamidas tais como ftalilsulfotiazola, sulfadoxina, sulfadiazina, sulfametizol e o sulfametoxazol;

(vi) Sulfonas tais como dapsona; e

5 (vii) Outros antibióticos variados tais como cloramfenicol, clindamicina, eritromicina, carbonato de etil eritromicina, estolato de eritromicina, gluceptato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, roxitromicina, lincomicina, natamicina, 10 nitrofurantoina, spectinomomicina, vancomicina, aztreonam, colistina IV, metronidazol, tinidazol, ácido fusídico e trimetoprim; 2-tiopiridina N-óxido; compostos de halogênio, particularmente iodo e compostos de iodo tais como o complexo de iodo-PVP e diiodohidroxiquina; hexaclorofeno; 15 clorhexidina; compostos de cloroamina; benzoilperóxido

(z) Fármacos anti-tuberculose tais como ertambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina e clofazimina. Antimaláricos tais como primaquina, pirimetamina, cloroquina, hidroxicloroquina, quinina, mefloquina e 20 halofantrina.

(aa) Agentes antivirais tais como aciclovir e pró-fármacos de aciclovir, famciclovir, o zidovudina, didanosine, stavudina, lamivudina, zalcitabina, saquinavir, indinavir, ritonavir, n-docosanol, tromantadina e 25 idoxuridina.

(ab) Antihelmínticos tais como mebendazol, tiabendazol, niclosamida, praziquantel, embonato de pirantel e dietilcarbamazina.

(ac) Agentes citotóxicos tais como o plicamicina, 30 ciclofosfamida, dacarbazina, fluorouracil e seus pró-

fármacos [descritos, por exemplo, no Internacional Journal of Farmaceutics 111, 223-233 (1994)], metotrexato, procarbazona, 6-mercaptopurina e ácido mucofenólico.

(ad) Agentes do metabolismo incluindo anoréticos e
5 agentes redutores de peso tais como o dexfenfluramina, fenfluramina, dietilpropiona, mazindol e fentermina.

(ae) Agentes usados em hipercalemia tais como calcitriol, dihidrotacisterol e seus derivados ou análogos ativos.

10 (af) Agentes do sistema respiratório incluindo:

(i) antitussígenos tais como etilmorfina, dextrometorfano e folcodina;

(ii) expectorantes tais como acetilcisteína, bromexina, emetina, guaifenesina, ipecacuanha e saponinas;

15 (iii) descongestantes tais como fenilefrina, fenilpropanolamina e pseudoefedrina; e

(iv) relaxantes de broncoespasmo tais como efedrina, fenoterol, orciprenalina, rimiterol, salbutamol, tulobuterol, cromoglicato de sódio, ácido cromoglicico e
20 seus pró-fármacos [descritos, por exemplo, no Internacional Jornal of Farmaceutics 7, 63-75 (1980)], terbutalina, ipratropio de bromo, salmeterol e teofilina e derivados de teofilina.

(ag) Agentes do sistema imune e alergicos incluindo:

25 (i) antihistamínicos tais como meclozina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, difenidramina, difenilamina, doxilamina, mebhidrolina, feniramina, tripolidona, azatadina,
30 difenilpiralina, metdilazina, terfenadina, astemizol,

loratidina e cetirizina.

(ah) Anestésicos locais tais como bupivacaína, ametocaína, lignocaína, cinchocaína, dibucaína, mepivacaína, prilocaína e etidocaína.

5 (ai) Lipídeos do extrato córneo, tais como ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, para melhor reparo da barreira da pele [Man, e col J. Invest. Dermatol., 106(5), 1096, 1996].

(aj) Agentes bloqueadores neuromusculares tais como
10 suxametonio, alcuronio, pancuronio, atracurio, galamina, tubocurarina e vecuronio.

(ak) Agentes cessadores de fumo tais como nicotina, bupropiona e ibogaína.

(al) Inseticidas e outros pesticidas que são
15 adequados para a aplicação local ou sistêmica.

(am) Agentes dermatológicos, tais como vitaminas A e E, acetato de vitamina E e sorbato de vitamina E.

(an) Alergênicos para dessensibilização tais como alergênicos de ácaro de poeira caseira.

20 (ao) Agentes nutricionais, tais como vitaminas, amino-ácidos essenciais e gorduras essenciais.

(ap) Queratolíticos tais como ácidos alfa-hidróxi, ácido glicólico e ácido salicílico.

(aq) Psicoenergizadores, tais como 3-(2-aminopropil)indol, 3-(2-aminobutil)indol, e similares
25

(ar) Agentes antiacne tais como contendo isotretinoína, tretinoína e peróxido de benzoíla.

(as) Agentes anti-psoríase tais como contendo etretinato, ciclosporina e calcipotriol.

30 (at) Agentes anticeceira tais como capsaicina e seus

derivados tais como nonivamida [Tsai, e col. Drug. Dev. Ind. Farm., 20(4), 719, 1994].

(au) Agentes anticolinérgicos, que são efetivos para a inibição do suor axilar e controle de brotoeja. A
5 atividade antiperspirante dos agentes tais como nitrato de metatropina, brometo de propantelina, escopolamina, brometo de metoscopolamina, e nova classe de antiperspirantes suaves, sais de quaternário de amônio aciloximetil [descritos, por exemplo, por Bodor e col. J. Med. Chem. 23,
10 474 (1980) e também no relatório descritivo do Reino Unido no. 2010270, publicada em junho. 27, 1979].

(av) Outros peptídeos e proteínas fisiologicamente ativos, peptídeos de tamanho médio a pequenas, por exemplo, vasopressina e hormônio do crescimento humano.

15 Preferivelmente os agentes ativos são andrógenos, preferivelmente testosterona; oestrógenos, preferivelmente estradiol; progesterona e outros progestagenos; bronco-dilatadores; agentes antiansiedade, preferivelmente buspirona; e agentes do sistema nervoso central,
20 preferivelmente fentanil.

Em uma outra modalidade, a composição pode adicionalmente incluir um segundo agente ativo para fornecer a composição com os benefícios de uso adicionais. O segundo agente ativo pode ser qualquer um daqueles
25 listados acima, ou extratos herbais e/ou agentes cosméticos (tais como, agentes removedores de marcas de expressão e queratose, agentes antienvelhecimento, antioxidantes e ácidos hidróxi).

Preferivelmente o segundo agente ativo é um agente
30 antifúngico. As infecções fúngicas são comuns nas áreas do

corpo que tem uma produção mais elevada de calor e perspiração. E ainda em outra modalidade, a composição pode adicionalmente compreender um ou mais agentes inativos. Tais ingredientes inativos podem ser referidos como

5 "aditivos". Exemplos de tais aditivos incluem, mas não são limitados a, umectantes, agentes desodorantes, antiperspirantes, agentes balanceadores de f, conservantes, emulsificantes, agentes oclusivos (incluindo sem limitação, emplastos e formadores de película), agentes

10 solubilizantes, corantes, e tensoativos (que incluem sem limitação, os tensoativos aniônicos).

O método da invenção é particularmente adequado ao tratamento da insuficiência de testosterona e as condições e doenças associadas ao mesmo.

15 A invenção pode ser aplicada a uma variedade de agentes ativos e no tratamento de uma variedade de condições. Estes incluem a liberação de estradiol, progestina, agentes ADHD e fentanil, que podem ser usados para tratar várias indicações como conhecido pelo

20 tratamento através de outras vias de administração.

O método preferido da invenção em que o agente ativo é testosterona ou um derivado da mesma pode ser usado para tratar a deficiência de testosterona em homens e mulheres e condições e doenças resultantes da mesma. A composição pode

25 compreender testosterona ou um derivado da mesma. Há um número de compostos androgênicos relativamente próximos os quais são derivados sinteticamente da testosterona são conhecidos pelo fornecimento do mesmo ou uma atividade fisiológica similar, como discutido acima.

30 A produção de testosterona em ambos os homens e

mulheres decresce naturalmente com idade. A deficiência de testosterona pode resultar de doença ou danos ao hipotálamo, glândula pituitária, ou testículos que inibe a secreção do hormônio e a produção de testosterona, e é conhecido também como hipogonadismo. Dependendo da idade, a produção insuficiente de testosterona pode conduzir à anormalidades no desenvolvimento do músculo e osso, baixo desenvolvimento de genitália, e virilidade, libido e/ou desejo diminuídos.

A deficiência de testosterona nos homens (hipogonadismo) pode estar presente no nascimento (congénito) ou pode se desenvolver posteriormente (adquirido). É classificada pela localização de sua causa ao longo da linha central hipotalâmica-pituitária-gonádica:

- Primariamente, rompimento nos testículos
- Secundariamente, rompimento na pituitária
- Terciariamente, rompimento no hipotálamo.

A causa congênita mais comum é a síndrome de Klinefelter. Esta condição, que é causada por um cromossomo X extra, resulta na infertilidade, cabelo facial e corporal escasso, ampliação anormal da mama (ginecomastia), e testículos pequenos.

As desordens congênitas hormonais, tais como deficiência na liberação de hormônio lutenizante (LHRH) e deficiência na liberação do hormônio gonadotrópico (GnRH) (por exemplo, síndrome de Kallmann) também podem causar a deficiência de testosterona.

Outras causas congênitas incluem a ausência dos testículos (anorquismo; também pode ser adquirida) e a falha dos testículos ao descer no escroto

(criptorquidismo).

As causas adquiridas da deficiência de testosterona incluem quimioterapia; ocorrência de danos durante a cirurgia envolvendo a glândula pituitária, hipotálamo, ou testículos; malformação glandular; trauma cerebral que afetem o hipotálamo; infecção (por exemplo, meningite, sífilis, caxumba); deficiência isolada do LH (por exemplo, síndrome de fertilidade de eunuco); radiação; trauma testicular; e tumores da glândula pituitária, hipotálamo, ou testículos.

A deficiência do androgênio nas mulheres foi associada com uma taxa aumentada de problemas ou queixas sexuais em um número de estudos. Estes problemas são encontrados freqüentemente em mulheres ooforectomizadas e aquelas com deficiência de androgênio por outras causas. O distúrbio do desejo sexual hipoativo (HSDD) em mulheres é uma deficiência persistente ou recorrente (ou a ausência) de fantasias sexuais, de pensamentos e/ou desejo para, ou receptividade para a atividade sexual, que causa a aflição pessoal. A causa pode ser fisiológica ou psicológica ou uma combinação de ambos. As etiologias fisiológicas incluem deficiências hormonais, medicações, e intervenções cirúrgicas. Qualquer rompimento do meio hormonal feminino causado por estas etiologias pode resultar na redução do desejo sexual. A falta de, ou uma diminuição em, desejo sexual podem também ser secundária a pouca excitação sexual em resposta, ou à dor associada com a atividade sexual. Um outro fator pode ser a dificuldade com incapacidade de alcançar ou manter a excitação sexual suficiente, uma condição conhecida como distúrbio da excitação sexual

feminina (FSAD).

O método da invenção pode também ser usado no tratamento da disfunção sexual em homens e mulheres.

A produção diária normal de testosterona em homens
5 jovens normais varia de 3 a 10mg por dia com variação
diurna (máximo às 7 da manhã diminuindo durante o dia). O
alvo da terapia de testosterona nos homens é a liberação de
quantidades fisiológicas de testosterona à circulação
sistêmica produzindo níveis de testosterona no soro dentro
10 da faixa normal para homens saudáveis (por exemplo, 300-
1000 ng/dL ou 10-35 nM).

Diversos estudos clínicos demonstraram que nas
condições, tais como o distúrbio sexual feminino, a
administração de testosterona, que é direcionada para
15 restaurar os níveis de testosterona aos níveis reprodutivos
normais, é eficaz em melhorar a função sexual. Os estudos
até hoje sugerem que a administração sistêmica de doses
variando de 150µg a 300µg por dia seria suficiente para
retornar os níveis de testosterona aos níveis de
20 premenopausal médio a alto em mulheres com deficiência de
androgênio.

A invenção pode ser usada para tratar uma grande
variedade de condições responsivas à terapia de
testosterona, tal como hipogonadismo (primário e
25 secundário), síndrome debilitante da AIDS, micropênis, o
somatopausa, andropausa, viropausa, ou deficiência de
androgênio em homens adultos (ADAM), anemia de diálise
renal ou doença crônica de rins, hiperplasia prostática
benigna, acne, diabetes, infertilidade, libido, doença
30 peridental, abuso de esteróide pós-anabólico, olhos secos,

retinopatia, retinopatia diabética, e redução de densidade óssea de Lupus Eritematoso (isto é osteoporose), hiperlipemia, predisposição ao câncer de próstata, doença coronária, angina, e hipertensão.

5 Quando a composição da invenção e a composição usada no método da invenção incluem um solvente volátil, uma das vantagens significantes da modalidade preferida da invenção é que seca rapidamente, permite a absorção de agentes ativos (particularmente testosterona), e evita
10 problemas de contaminação acidental em outros por confinar a administração a axila. A composição transdérmica da invenção e a composição usada de acordo com o método da invenção não interferem com a aplicação e o uso de outras substâncias ou produtos na pele de um indivíduo.

15 Na modalidade preferida, a composição transdérmica da invenção e a composição usada no método da invenção são aplicadas como uma loção, pulverizador ou aerossol os quais são formulados para secar na pele dentro de três minutos da aplicação. Deste modo descobriu-se que a composição é
20 direcionada na pele e a composição de testosterona forma um reservatório na pele que descobriu-se ser particularmente ativos em níveis sanguíneos aumentados através da axila, sem os efeitos indesejáveis associados com os níveis de testosterona subcutâneo localizados nesta região.

25 As composições usadas no método da invenção têm preferivelmente um tempo de secagem de menos de três minutos. O tempo de secagem pode ser determinado em testes *in vitro* ou *in vivo*. Um teste *in vitro* adequado envolve a colocação de uma amostra de 10µl em uma lâmina de vidro em
30 temperatura ambiente (aprox 20°C) e usando uma balança

analítica de quatro casas decimais o tempo levado para o veículo parar de evaporar é medido. Os tempos de secagem resultantes de três repetições do teste podem ser apresentados como a média dos mesmos.

5 Para a medição do tempo de secagem *in vivo*, 10µl do foram aplicados ao antebraço volar (32°C) de três indivíduos e o tempo de secagem é medido pelo toque e pela verificação visual (nenhum veículo ou brilho de superfície visível).

10 A invenção será agora descrita em referência aos exemplos seguintes. Deve ser compreendido que os exemplos serão fornecidos de forma a ilustrar a invenção e que não limitarão o escopo da invenção.

Exemplos

15 Os exemplos são descritos com relação às figuras. Nas figuras:

Figura 1 é um gráfico que mostra a variação no nível sanguíneo de testosterona com tempo após a aplicação transdérmica;

20 Figura 2 é um gráfico dos perfis de permeação de testosterona obtidos após a aplicação de um pulverizador desodorante a uma composição de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 3 é um gráfico dos perfis de permeação de
25 testosterona obtidos após a aplicação de etanol (3µl) à mesma modalidade da invenção como na figura 2;

Figura 4 é um gráfico dos perfis de permeação de
testosterona obtidos a partir da aplicação de uma
modalidade diferente da invenção comparadas com a aplicação
30 de um controle.

Figura 5 é um gráfico do perfil de permeação de estradiol obtido da aplicação de uma outra modalidade da invenção comparada com a aplicação de um controle.

Exemplo 1

5 Este exemplo compara doses farmacocinéticas únicas de testosterona seguida de uma aplicação de uma dose única de uma dose medida de uma loção de testosterona (a) a parte interna do braço e (b) a axila, em mulheres saudáveis.

10 Neste exemplo, a composição (referida aqui como "composição 1") contém os seguintes componentes nas quantidades pelo peso especificado.

Tabela 1

COMPONENTE	USO	CONCENTRAÇÃO
Testosterona USP	Ativo	1% p/v%
Octisalato USP	Potencializador de penetração	8% p/v
Povidona USP	Espessante	1 a 5 p/v%
Água Purificada USP	Veículo	10% v/v
Álcool isopropílico USP	Veículo	30% v/v
Álcool USP	Veículo	Balanceado

Um estudo de dois períodos com amostragem aberta foi realizado em 12 mulheres saudáveis em pré-menopausa.

15 Em cada período, 1 mL de uma loção de testosterona de dose medida foi aplicada com uma dose única a parte interna do braço ou a axila de acordo com a programação de randomização. As amostras foram coletadas em 72 horas para cada indivíduo e analisadas subsequentemente para o teor de
20 testosterona.

Duas mulheres foram retiradas do estudo antes do

primeiro período de dosagem. Dez mulheres completaram o estudo e os resultados são apresentados no gráfico mostrado na figura 1. O dado corrigido da linha de base comparando a captação de testosterona da axila e da parte interna do braço mostra que a axila tem grosseiramente uma captação
5 duas vezes aumentada sobre a parte interna do braço (AUC_{0-72} foi 5610,34 ng/dL/h para a axila comparado a 2975,08 ng/dL/h para parte interna do braço). Nenhum suor ou odor adverso foram relatados.

10 Exemplo 2

Este exemplo investigou a permeação cumulativa de testosterona através da pele humana *in vitro* seguido da aplicação do pulverizador de desodorante.

Estudos de difusão *in vitro* de dose finita foram
15 realizados usando pele abdominal masculina extraída de um humano. No qual o desodorante foi aplicado à superfície da pele em tempos predeterminados após a aplicação tópica de uma dose de 5 μ L de uma loção de testosterona, formulada de acordo com o exemplo 1. Estes experimentos foram realizados
20 por 24 horas usando o aço inoxidável, fluxo através de células de difusão baseado nas descritas anteriormente (Cooper, E. R. J. Farm. Sci. 1984, 73, 1153-1156) exceto que as células foram modificadas para aumentar a área de difusão para um 1,0 cm². As formulações foram aplicadas
25 usando uma técnica de dose finita (Franz, T.J. Curr. Probl. Dermatol., 1978, 7, 58-68) para mimetizar as condições clínica de dosagem em uma dose aplicada do volume de 5 μ L /cm². Uma peça de malha de fio de aço inoxidável foi colocada diretamente abaixo da pele na câmara do receptor
30 da célula de difusão para manter um fluxo turbulento da

solução do receptor abaixo da pele. As células de difusão foram mantidas a uma velocidade de fluxo de aproximadamente 1,0 mL/cm²/h por uma bomba peristáltica microcassete (Watson Marlow 505S UK). As células foram mantidas em 32 ± 5 0.5°C por uma barra aquecedora e as amostras foram coletadas em frascos de plástico de tamanho apropriado em um coletor de fração automatizado (Isco Retriever II, Lincoln, NE) em intervalos específicos. A solução do receptor (20%v/v EtOH em 0,002% p/v NaN₃) manteve as 10 condições úmidas abaixo da pele.

Nos pontos de tempo predeterminados e designados, seguindo a aplicação da loção de testosterona, os seguintes foram aplicados:

- Um pulverizador de um desodorante (contendo 15 isobutano, álcool desnaturado, propano, citrato trietil, perfume, butano, e água) foi aplicado à superfície da pele para aproximadamente 1 segundo de uma distância constante de aprox. 10 cm do topo do compartimento doador da célula; ou
- 20 • 3µL de etanol (a quantidade estimada de etanol presente em 1 segundo do pulverizador do desodorante).

A quantidade de testosterona que permeou a pele foi quantificada usando um método de HPLC validado

A aplicação do pulverizador de desodorante em pontos 25 de tempo diferentes após a aplicação tópica da loção de testosterona não teve efeito significativo (melhora ou inibição) na permeação de testosterona através da epiderme humana *in vitro*. A aplicação de etanol puro (EtOH) após doseamento da loção de testosterona também revelou nenhum 30 efeito significativo na permeação da loção da testosterona

através da epiderme humana *in vitro*.

A figura 2 mostra os perfis de permeação de testosterona obtidos após a aplicação do pulverizador de desodorante a formulação. A figura 3 mostra os perfis de permeação de testosterona obtidos após a aplicação de 5 etanol (3 μ L) à formulação da composição 1. Em ambos os casos, pode ser visto que a linha de controle não difere significativamente ao longo do período de tempo examinado.

A aplicação de um pulverizador de desodorante ou uma 10 dose finita de EtOH puro não parece ter um efeito na permeação da pele de testosterona de uma dose de 5 μ L da loção. Conseqüentemente concluiu-se que a aplicação do desodorante à pele após a aplicação da loção de testosterona não impedirá a penetração transdérmica da 15 testosterona.

Exemplo 3

Este exemplo investigou a permeação cumulativa de testosterona e estradiol através da pele humana *in vitro* quando incluída em um desodorante comercial.

20 Estudos de difusão *in vitro* de dose finita foram realizados usando epiderme abdominal feminina humana separada por calor. Estes experimentos foram realizados por 24 horas usando aço inoxidável, fluxo através de células de difusão baseadas naquelas descritas previamente (Cooper, 25 E.R. J. Farm. Sci. 1984, 73, 1153-1156) exceto que as células foram modificadas para aumentar a área de difusão para 1,0cm². As formulações foram aplicadas usando uma técnica de dose finita (Franz, T.J. Curr. Probl. Dermatol., 1978, 7, 58-68) para mimetizar as condições clínicas de 30 doseamento em uma dose aplicada de volume de 5 μ L/cm². Uma

peça de malha de fio de aço inoxidável foi colocada diretamente abaixo da pele na câmara do receptor da célula de difusão para manter um fluxo turbulento da solução do receptor abaixo da pele. As células de difusão foram mantidas a uma velocidade de fluxo de aproximadamente 1,0 mL/cm²/h por uma bomba peristáltica microcassete (Watson Marlow 505S UK). As células foram mantidas em 32 ± 0.5°C por uma barra aquecedora e as amostras foram coletadas em frascos de plástico de tamanho apropriado em um coletor de fração automatizado (Isco Retriever II, Lincoln, NE) em intervalos específicos. A solução do receptor (20%v/v EtOH em 0,002% p/v NaN₃) manteve as condições úmidas abaixo da pele.

Duas formulações foram usadas que consistiram de:

• Composição 2: 1% p/v de testosterona, 5%p/v de octisalato, 32% v/v de EtOH para 100% v/v de Desodorante(Rexona Essentials for Men 'Dry' Antiperspirant Deodorant Spray, Unilever, Austrália, BN: 6030 10793)

• Composição 3: 0,5% p/v de estradiol, 5% p/v de octisalato, 52% v/v de EtOH para 100% v/v de Desodorante (Rexona Activreserve Spray 'Classic Silk' Antiperspirant Deodorant Spray, Unilever, Austrália, BN: 6054 11280)

Nota: O etanol extra foi requerido em cada formulação a fim de manter o octisalato miscível. A quantidade de etanol diferiu entre formulações conforme os desodorantes usados diferiram.

A quantidade de testosterona (TES) e estradiol (E2) que permeou a pele foi quantificada usando um método de HPLC.

A permeação de TES através da epiderme humana *in vitro*

foi inalterada quando o fármaco foi adicionado, com octisalato (OS) em uma solução EtOH, a um desodorante comercial comparado com sua permeação de uma solução etanólica sem o potencializador de penetração. A figura 4
5 mostra os perfis de permeação de TES obtidos da aplicação da composição 2 comparada com a aplicação de um controle. Não há diferença significativa nas curvas produzidas. Com a composição 3, a permeação de E2 através da epiderme humana *in vitro* foi significativamente melhorada, quando o fármaco
10 foi adicionado, com OS em uma solução EtOH, a um desodorante comercial comparado a sua permeação de uma solução etanólica sem o potencializador de penetração. A figura 5 mostra os perfis de permeação E2 obtidos da aplicação da composição 3, comparada com a aplicação de um
15 controle.

A permeação melhorada é aparente após apenas 4 horas, e as diferenças tornam-se mais significativa com o tempo particularmente após 16 horas da dose.

A permeação da pele *in vitro* de TES ou E2 de uma
20 solução etanólica compreendido de OS e um desodorante comercial foi então comparada a, se não maior que, sua permeação da solução etanólica compreendida somente do fármaco. Isto demonstra que a adição de ingredientes usualmente encontrados em desodorantes comerciais a
25 formulações não inibiu a permeação transdérmica da testosterona ou estradiol.

Exemplo 4

Um estudo foi conduzido para avaliar as características antiperspirantes e desodorantes da
30 composição 1 sem antiperspirantes ou desodorantes

adicionados. Neste estudo, 16 voluntários masculinos foram solicitados a aplicar a composição 1 a(s) sua(s) axila(s) de uma maneira similar ao exemplo 1, e também conter o uso de outros desodorantes ou antiperspirantes na axila (5 (sovaco) que recebeu a composição 1. Os indivíduos foram, no entanto, instruídos a aplicar o desodorante se eles estivessem afligidos com os sintomas de suor e relatar tal aplicação. Curiosamente, nenhuns dos indivíduos reportaram necessidade de usar desodorante ou antiperspirante quando a 10 composição 1 foi aplicada à axila.

Finalmente, várias outras modificações e/ou alterações podem ser feitas sem se afastar do conceito inventivo da invenção atual como esboçado aqui. A invenção revelada e definida neste relatório descritivo se estende a todas as 15 combinações alternativas de duas ou mais das características individuais mencionadas ou evidentes do texto ou desenhos. Todas estas combinações diferentes constituem vários aspectos diferentes da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de liberação de um agente ativo sistematicamente a um paciente caracterizado pelo fato de ser pela aplicação do agente ativo com um potencializador de penetração selecionado de um ou mais de ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, alcoóis graxos, glicóis e ésteres de glicol, 1,3-dioxalanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas contendo pelo menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados de oxazolidinonas, ésteres de alquil-2-(N,N-amino dissustituído)-alcanoato, ésteres protetores solares e misturas dos mesmos a uma área da pele em que a área da pele é uma ou mais de uma ou ambas axilas, escroto, palma da mão, entre os dedos dos pés, virilha, arco plantar do pé ou testa.

2. Método de liberação de um agente ativo sistematicamente a um paciente, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da aplicação do agente ativo e do potencializador de penetração ser com um solvente volátil.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da administração ser essencialmente apenas à axila.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que um antiperspirante e/ou um desodorante é aplicado ao mesmo tempo que a composição.

5. Método de liberação transdérmica de um composto androgênio a um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender aplicação tópica a uma área da pele de um indivíduo de uma composição transdérmica compreendendo:

um composto androgênio; e
um carregado volátil; e
pelo menos um agente modulador de viscosidade;
pelo menos um potencializador de penetração; e

5 em que o potencializador de penetração pode ser
selecionado de um ou mais ácidos graxos, ésteres de ácidos
graxos, alcoóis graxos, glicóis, e ésteres de glicóis, 1,3-
dioxolanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas contendo
pelo menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados
10 de oxazolidinonas, ésteres de alquil-2-(N,N-amino
dissubstituído)-alcanoato, alcanoatos (N,N-amino
dissubstituído)-alcanol, ésteres protetores solares e
misturas dos mesmos; e

em que a área da pele é uma ou mais de ambas axilas,
15 escroto, palma da mão, entre os dedos dos pés, virilha,
arco plantar do pé, ou testa.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5,
caracterizado pelo fato de que o composto androgênio é
testosterona ou um derivado da mesma.

20 7. Método, de acordo com a reivindicação 5,
caracterizado pelo fato de que a área da pele é uma ou
ambas as axilas.

8. Método, de acordo com a reivindicação 5 ou 6,
caracterizado pelo fato de que a área da pele é uma ou
25 ambas as axilas e a testosterona é liberada resultando em
um nível sanguíneo dentro da faixa normal para homens e
mulheres.

9. Método, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que
30 a composição é aplicada não mais que uma vez ao dia.

10. Método de tratamento de deficiência de testosterona de um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender a liberação de um composto androgênico de acordo com um método das reivindicações 1 a 9 na qual o
5 agente ativo é o composto androgênico.

11. Composição de liberação transdérmica de fármaco adequada para a aplicação a uma ou ambas as axilas caracterizada pelo fato de incluir:

pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e
10 . pelo menos um solvente volátil; e
pelo menos um agente modulador de viscosidade; e
um potencializador de penetração;

em que o potencializador de penetração pode ser selecionado de um ou mais de ácidos graxos, ésteres de
15 ácidos graxos, alcoóis graxos, glicóis, e ésteres de glicóis, 1,3-dioxolanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas contendo pelo menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados de oxazolidinonas, ésteres de alquil-2-(N,N-amino dissustituído)-alcanoato, alcanoatos
20 (N,N-amino dissustituído)-alcanol, ésteres protetores solares e misturas dos mesmos; e

em que a composição de pelo menos um agente fisiologicamente ativo, pelo menos um solvente volátil, pelo menos um agente modulador de viscosidade e um
25 potencializador de penetração tenham propriedades antiperspirantes ou desodorantes.

12. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o potencializador de penetração pode ser selecionado
30 de um ou mais de ácido oléico, álcool oleil,

cilcopentadecanona (CPE-218TM), monooleato de sorbitano, monooleato de glicerol, monolaurato de propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, 2-n-nonil 1,3-dioxolano (SEPATM), dodecil 2-(N,N-dimetilamino)-propionato (DDAIP) ou seus sais derivados, 2-etilexil 2-etilexanoato, miristato de isopropilaa, isosorbida de dimetila, 4-deciloxazolidinon-2-ona (SR-38TM, TCPI, INC.), 3-metil-4-deciloxazolidinon-2-ona, octil dimetil-para-aminobenzoato, para-metoxycinamato de octila, octisalato e misturas dos mesmos.

13. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada pelo fato do agente modulador de viscosidade ser um agente gelificante ou espessante.

14. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de possuir uma viscosidade menor do que 300 centipoise.

15. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato que é aplicada a uma ou ambas as axilas.

16. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o solvente é um álcool alquil inferior ou uma mistura de tais alcoóis.

17. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13, 14, 15 ou 16, caracterizada pelo fato de que o potencializador de penetração é um ou uma mistura de dimetil-para-aminobenzoato de octila, para-metoxycinamato de octila e octisalato.

18. Composição de liberação transdérmica de fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, caracterizada pelo fato de que o solvente volátil é álcool isopropílico, o potencializador de penetração é octisalato, o agente ativo é testosterona e o agente espessante é polivinilpirrolidona.

19. Composição de liberação transdérmica de fármaco caracterizada pelo fato de incluir:

pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e
10 pelo menos um solvente volátil; e
pelo menos um agente modulador de viscosidade; e
um potencializador de penetração;

em que o potencializador de penetração pode ser selecionado de um ou mais de ácidos graxos, ésteres de
15 ácidos graxos, alcoóis graxos, glicóis, e ésteres de glicol, 1,3-dioxolanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas contendo pelo menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados de oxazolidinonas, ésteres de alquil-2-(N,N-amino dissustituído)-alcanoato, alcanoatos
20 (N,N-amino dissustituído)-alcanol, ésteres protetores solares e misturas dos mesmos; e

compreendendo adicionalmente um antiperspirante e/ou um desodorante.

20. Método, de acordo com a reivindicação 1,
25 caracterizado pelo fato do agente ativo estar em uma composição de liberação transdérmica de fármaco de qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19.

21. Composição de liberação transdérmica de fármaco
30 adequada para aplicação a uma ou ambas axilas possuindo uma

viscosidade menor que 300 centipoise caracterizada pelo fato de incluir:

pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e

pelo menos um solvente volátil; e

5 pelo menos um agente modulador de viscosidade; e
um potencializador de penetração.

22. Composição de liberação transdérmica de fármaco, quando aplicada a uma área da pele, caracterizada pelo fato de incluir:

10 pelo menos um agente fisiologicamente ativo; e

pelo menos um solvente volátil; e

pelo menos um agente modulador de viscosidade; e

um potencializador de penetração;

em que o potencializador de penetração pode ser
15 selecionado de um ou mais de ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, alcoóis graxos, glicóis, e ésteres de glicol, 1,3-dioxolanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas contendo pelo menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados de oxazolidinonas, ésteres de
20 alquil-2-(N,N-amino dissustituído)-alcanoato, alcanoatos (N,N-amino dissustituído)-alcanol, ésteres protetores solares e misturas dos mesmos;

em que a área da pele é uma ou mais de uma ou ambas
axilas, escroto, palma da mão, entre os dedos dos pés,
25 virilha, arco plantar do pé ou testa.

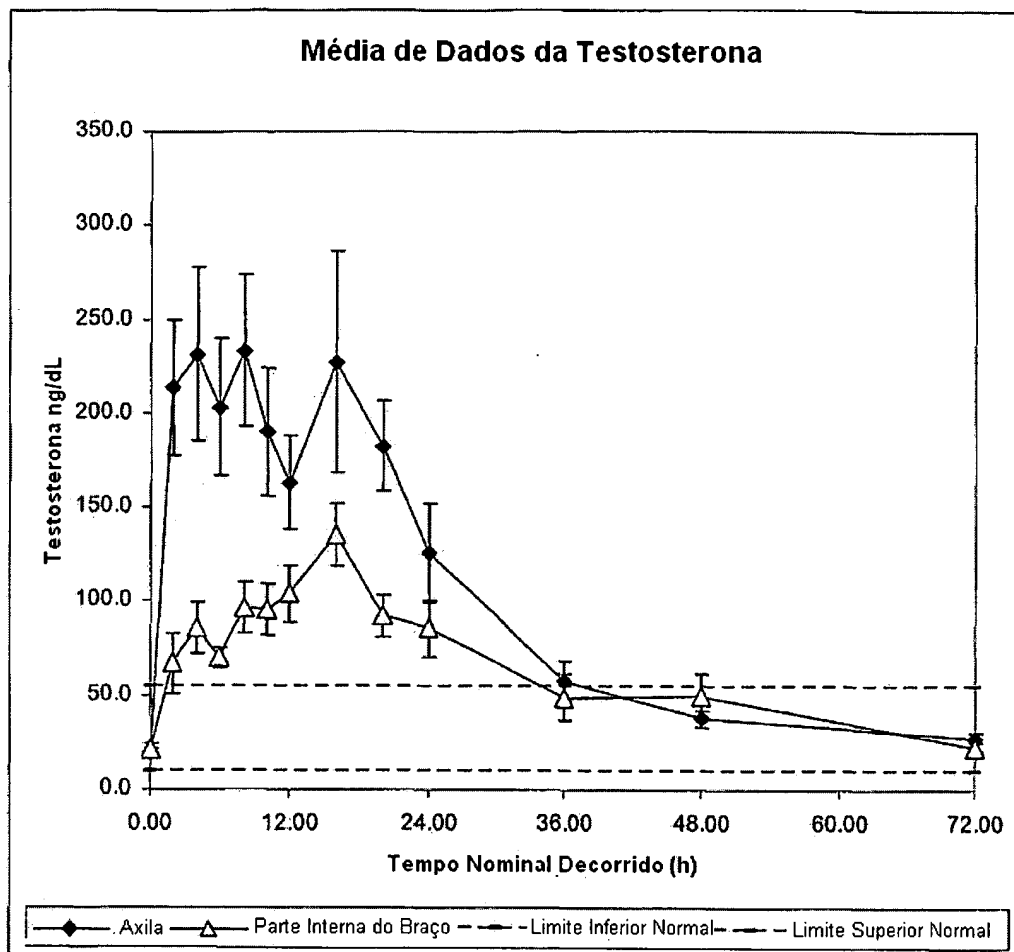


FIGURA 1

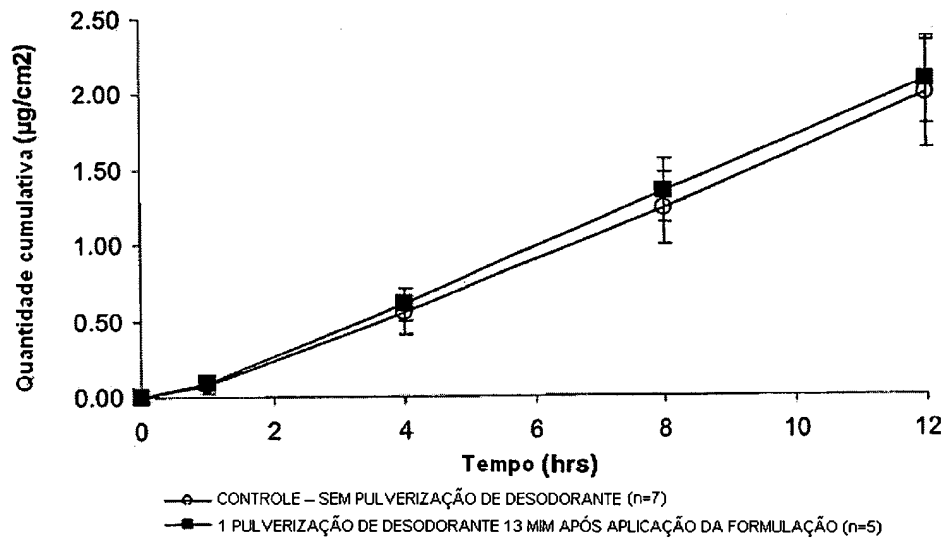


FIGURA 2

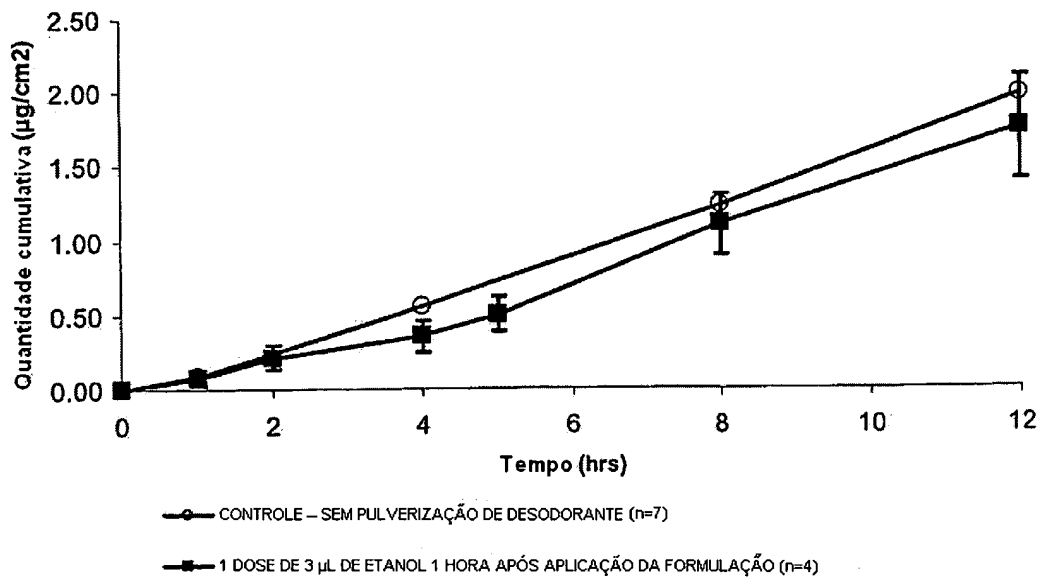


FIGURA 3

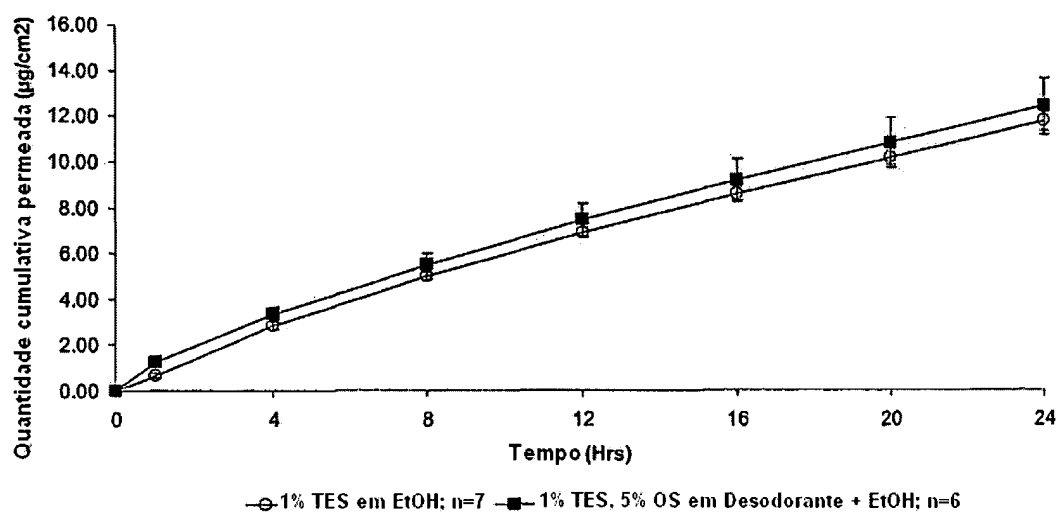


FIGURA 4

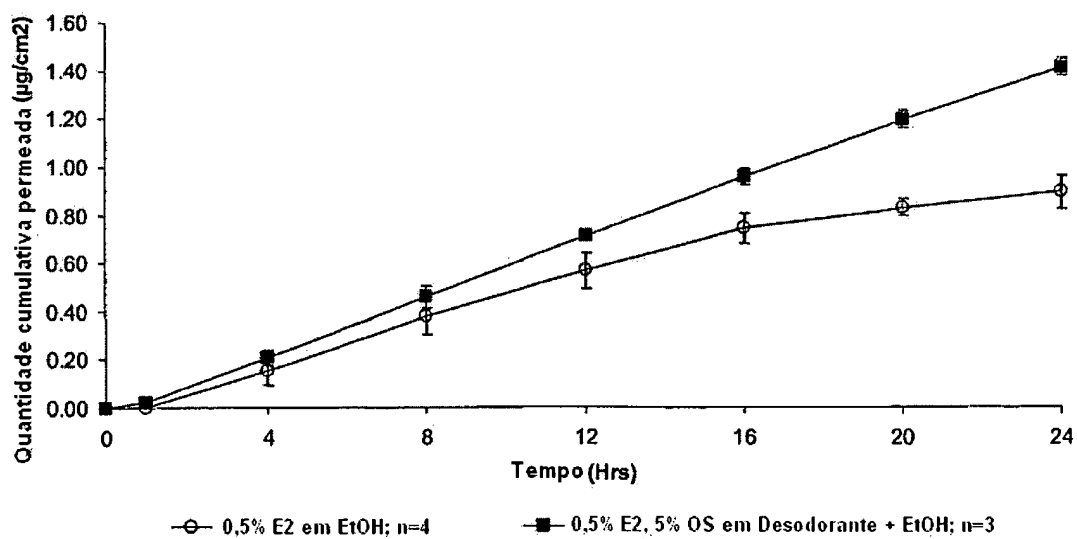


FIGURA 5

MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACO

A invenção é uma composição de liberação transdérmica de fármacos de pelo menos um agente fisiologicamente ativo (por exemplo, buspirona ou fentanil ou androgênios, como a
5 testosterona), pelo menos um solvente volátil (por exemplo, isopropanol ou etanol), e pelo menos um agente modulador de viscosidade (por exemplo, PVP), preferivelmente com um potencializador de penetração (tal como, octisalato), que é aplicado preferencialmente à axila.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de distribuição de um agente ativo sistematicamente em um paciente caracterizado pelo fato de ser pela aplicação do agente ativo com um melhorador de penetração selecionado de um ou mais de ácidos graxos, ésteres do ácido graxo, álcoois graxo, glicóis e ésteres do glicol, 1,3-dioxolanos e 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclico que contêm ao menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados do oxazolidinona, alcil-2-(N, amino)-ésteres N-n-dissubstituído do alcanoato, (N, alcanoatos N-n-dissubstituído do amino, alcanol, ésteres de protetores solares e misturas disso a uma área de pele, onde áreas de pele são uma ou mais de um ou ambas as axilas, o escroto entre os dedos do pé, o virilha, o arco plantar do pé ou a testa.

2. Método de distribuição de um agente ativo sistematicamente em um paciente, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser pela aplicação do agente ativo e do melhorador de penetração com um solvente temporário.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da administração ser essencialmente somente à axila.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que um antiperspirante e/ou um desodorante são aplicados no tempo mais ou menos idêntico como a composição.

5. Método de distribuição transdérmica de composto androgênico em um indivíduo caracterizada pelo fato de que compreende aplicação tópica em uma área da pele de um

indivíduo e de que a composição transdérmica compreende:

um composto androgênico; e

um carreador volátil; e

ao menos um agente modulador da viscosidade;

5 ao menos um melhorador de penetração; e

 onde o melhorador de penetração pode ser selecionado de um ou mais de ácidos graxos, ésteres do ácido graxo, álcoois graxo, glicóis e ésteres do glicol, 1, 3-dioxolanos e 1, 3-dioxanos, cetonas macrocíclico que contêm ao menos
10 12 átomos de carbono, oxazolidinonas e derivados do oxazolidinona, alcil-2-(N, amino N-n-dissubstituído) - ésteres do alcanoato, (N, alcanoatos N-n-dissubstituído do amino)-amino)-alcanol, ésteres de protetores solares e misturas disso; e

15 onde a área de pele é um ou mais de uma ou axila, escroto, palma da mão, entre os dedos do pé, o virilha, o arco plantar do pé ou a testa.

 6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto androgênico é
20 testosterona ou um derivado disso.

 7. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a área de pele é um ou ambas as axilas.

 8. Método, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que a área de pele é uma ou
25 axila e testosterona são entregados tendo por resultado um nível do sangue dentro da escala normal para homens e mulheres.

 9. Método, de acordo com qualquer umas das
30 reivindicações 5, 6, 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que

a composição é aplicada não mais de uma vez por o dia.

10. Método de tratamento da deficiência de testosterona em um indivíduo caracterizada pelo fato de que compreende distribuição de um composto androgênico de um
5 método de alguma das reivindicações 1 a 9 em que o agente ativo é o composto androgênica.

11. Composição de distribuição de fármaco transdérmica apropriada para a aplicação a uma ou a ambas as axilas caracterizada pelo fato de que inclui:

10 ao menos um agente fisiologicamente ativo; e ao menos um solvente temporário; e

ao menos um agente modulador da viscosidade; e um melhorador de penetração;

onde o melhorador de penetração pode ser selecionado
15 de um ou de mais de ácidos graxos, de ésteres do ácido graxo, de álcoois graxo, de glicóis e de ésteres do glicol, 1,3-dioxolanos e 1, 3-dioxanos, as cetonas macrocíclico que contêm ao menos 12 átomos de carbono, os oxazolidinonas e os derivados do oxazolidinona, alcil-2-(N, amino N-n-
20 dissustituído) - ésteres do alcanoato, (N, alcanoatos N-n-dissustituído do amino)-amino)-alcanol, ésteres de protetores solares e misturas disso; e

onde a composição ao menos de um agente fisiologicamente ativo, ao menos de um solvente temporário,
25 ao menos de um agente modulador da viscosidade e de um melhorador de penetração tem propriedades do antiperspirante e/ou do desodorante.

12. Composição de distribuição de fármaco, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o
30 melhorador de penetração pode ser selecionado de um ou de

mais do ácido oleic, do álcool do oleil, do ciclopentadecanona (CPE-218(TM)), do monooleate do sorbitan, do monooleate do glicerol, do monolaurate do glicol do propilene, do monolaurate do glicol de polietileno, 2 1 n-n-nonil, 3-dioxolane (SEPA(TM)), 2-(N dodecil, N-dimetilamino)-n-dimetilamino)-propionate (DDAIP) ou seus derivados de sal, 2-etilhexil 2-etilhexanoate, miristate do isopropil, isosorbide dimetil, 4-deciloazolidinon-2-ona (SR-38(TM)-38(TM), tcpi, Inc.), 3-
 5 metil-4- deciloazolidinon-2-ona, octil dimetil-para-aminobenzoate, octil para-metoxicinnamate, octisalato e misturas disso.

13. Composição de distribuição de fármaco transdérmica, de acordo com a reivindicação 11 ou 12,
 15 caracterizada pelo fato de que o agente modulador da viscosidade é um agente coagulante ou espessante.

14. Composição de distribuição de fármaco transdérmica, de acordo com a reivindicação 11,
caracterizada pelo fato de que tem uma viscosidade menos do
 20 300cp.

15. Composição de distribuição de fármaco transdérmica, de acordo com a reivindicação 11,
caracterizada pelo fato de que é aplicado a um ou a ambas as axilas.

25 16. Composição de distribuição de fármaco transdérmica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o solvente é um álcool alcil mais baixo ou uma mistura de tais álcoois.

30 17. Composição de distribuição de fármaco

transdérmica, de acordo com alguma das reivindicações 11 a 16, caracterizada pelo fato de que o melhorador de penetração é um ou uma mistura do aminobenzoate de dimetil-paras do octil, do octil para-metoxycinnamate e do octisalato.

18. Composição de distribuição de fármaco transdérmica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11, 12, 13, 14, 15, 16 ou 17, caracterizada pelo fato de que o solvente temporário é álcool isopropílico, o melhorador de penetração é octisalato, o agente ativo é testosterona e o agente espessante é polivinilpirrolidona.

19. Composição de distribuição de fármaco transdérmica caracterizada pelo fato de que inclui: ao menos um agente fisiologicamente ativo; e
ao menos um solvente temporário; e ao menos um agente modulador da viscosidade; e um melhorador de penetração; wherein o melhorador de penetração pode ser selecionado de um ou de mais de ácidos graxos, de ésteres do ácido graxo, de álcoois graxo, de glicóis e de ésteres do glicol, 1,3-dioxolanos e 1, 3-dioxanos, as cetonas macrocíclico que contêm ao menos 12 átomos de carbono, os oxazolidinonas e os derivados do oxazolidinona, alcil-2-(N, amino N-n-dissubstituído) - ésteres do alcanoato, (N, alcanoatos N-n-dissubstituído do amino)-amino)-alcanol, ésteres de protetores solares e misturas disso; e mais adicional compreendendo um antiperspirante e/ou um desodorante.

20. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente ativo está em Composição de distribuição de fármaco transdérmica de qualquer uma das reivindicações 11 a 19.

21. Composição de distribuição de fármaco transdérmica apropriada para a aplicação a um ou a ambas as axilas que tem uma viscosidade menor do que 300cp caracterizada pelo fato de que inclui: ao menos um agente fisiologicamente ativo; e

ao menos um solvente temporário; e ao menos um agente modulador da viscosidade; e um melhorador de penetração.

22. Composição de distribuição de fármaco transdérmica quando aplicado a uma área de pele caracterizada pelo fato de que inclui: ao menos um agente fisiologicamente ativo; e ao menos um solvente temporário; e ao menos um agente modulador da viscosidade; e um melhorador de penetração; wherein o melhorador de penetração pode ser selecionado de um ou de mais de ácidos graxos, de ésteres do ácido graxo, de álcoois graxo, de glicóis e de ésteres do glicol, 1,3-dioxolanos e 1, 3-dioxanos, as cetonas macrocíclico que contêm ao menos 12 átomos de carbono, os oxazolidinonas e os derivados do oxazolidinona, alcil-2-(N, amino N-n-dissubstituído) - ésteres do alcanoato, (N, alcanoatos N-n-dissubstituído do amino)-amino)-alcanol, ésteres de protetores solares e misturas disso;

onde a área de pele é um ou mais de uma ou axila, o escroto, palma da mão, entre os dedos do pé, o virilha, o arco plantar do pé ou a testa.

**MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE
FÁRMACO**

A invenção é Composição de distribuição de fármaco transdérmica de ao menos um agente fisiologicamente ativo
5 (por exemplo, buspirona ou fentanil ou androgênios tais como o testosterona), ao menos de um solvente temporário (por exemplo isopropanol ou etanol), e ao menos de um agente modulador da viscosidade (por exemplo PVP), preferivelmente com um melhorador de penetração (tal como o
10 octisalato), que seja aplicado preferivelmente ao axila.