



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 348 313**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06025287 .1**

(96) Fecha de presentación : **19.02.1997**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1769785**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

(54) Título: **Potenciadores de la penetración dérmica y sistema de aporte de fármacos que los utilizan.**

(30) Prioridad: **19.02.1996 AU PN8144**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.12.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.12.2010**

(73) Titular/es: **Acrux DDS Pty. Ltd.**  
**103-113 Stanley Street**  
**West Melbourne, Victoria 3003, AU**

(72) Inventor/es: **Finnin, Barrie Charles;**  
**Reed, Barry Leonard y**  
**Morgan, Timothy Matthias**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 348 313 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Potenciadores de la penetración dérmica y sistema de aporte de fármacos que los utilizan.

La presente invención se refiere al suministro transdérmico de fármacos. Más específicamente, la invención se refiere a un sistema para el suministro de un agente fisiológicamente activo a un animal, incluido un ser humano. La invención también se refiere a un sistema para el suministro no oclusivo a un animal de un agente fisiológicamente activo a través de una superficie dérmica del animal. Las formulaciones transdérmicas de fármacos de la presente invención se pueden utilizar para suministro sistémico.

La prevención o el tratamiento de estados o condiciones patológicos locales o tópicos de la piel ha usado tradicionalmente sistemas de suministro no oclusivos simples. Estos sistemas de suministro de fármacos incluyen habitualmente un medio volátil y/o no volátil por medio del cual una composición del fármaco y medio se aplica tópicamente a la piel, generalmente en la vecindad de o directamente sobre el área de piel que ha de tratarse. Tales sistemas de suministro toman habitualmente forma de emulsiones, cremas, pomadas, espumas, geles, líquidos, pulverizaciones y aerosoles. Estos sistemas de suministro se usan generalmente para tratar inflamaciones de la piel, contusiones de tejidos blandos, parásitos, infección tópica fúngica y bacteriana y analgesia tópica. La limitación con este tipo de sistemas de suministro es que los fármacos sistémicos generalmente no son adecuados para este tipo de administración. Algunos problemas principales con el estado actual de la técnica se refieren a una falta de eficacia de los fármacos sistémicos debido al bajo flujo de fármaco a través de la piel, según se observa para fármacos tales como testosterona, amlodipina, fentanilo, buprenorfina y muchos otros. Otros fármacos, tales como el trinitrato de glicerilo, Nitrobid™ (un fármaco para el tratamiento de la angina), son difíciles de suministrar mediante estos sistemas debido a la incapacidad para controlar adecuadamente la velocidad de suministro del fármaco, o el requerimiento de un área de aplicación muy grande. Otros problemas con la escasa penetración dérmica de los fármacos es que el fármaco puede fácilmente eliminarse por lavado o transferirse a las ropas, a otras superficies o a otros animales.

El suministro dérmico de fármacos puede representar la forma más antigua de suministro de fármacos en la historia humana. Las resinas y las grasas animales fueron usadas probablemente por los seres humanos en los primeros tiempos para tratar daños de la piel resultantes de lesiones y quemaduras. Tales sustancias para el suministro local de sustancias activas permanecieron mucho tiempo inalteradas hasta tan tarde como este siglo. El concepto del suministro transdérmico de fármacos sistémicos fue defendido por primera vez seriamente por el Dr Alejandro Zaffaroni en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 3.598.122, 3.731.683 y 3.797.494 desde los primeros 1970. El suministro transdérmico de fármacos sistémicos proporciona un método eficaz para alcanzar biodisponibilidad potenciada para sustancias fisiológicamente activas cuando los fármacos son escasamente absorbidos mediante rutas de suministro tradicionales. También puede usarse cuando la dosificación oral es escasamente tolerada o no es posible.

Sin embargo, las formulaciones transdérmicas son limitadas. Por ejemplo, los fármacos polares tienden a penetrar en la piel demasiado lentamente. Puesto que la mayoría de los fármacos son de naturaleza polar, esta limitación es significativa, como lo es el hecho de que muchos fármacos provoquen irritación en la zona de aplicación tópica.

Se conocen dos métodos principales para ayudar a la velocidad de penetración de los fármacos a través de la piel. El primero es incrementar la actividad termodinámica del fármaco. La actividad termodinámica del fármaco en una formulación dérmica es proporcional a la concentración del fármaco y la selección del vehículo. De acuerdo con las leyes de la termodinámica, la actividad máxima de un fármaco está relacionada con la del cristal del fármaco puro. El segundo método implica el uso de compuestos conocidos como potenciadores de la penetración para incrementar la permeabilidad de la superficie dérmica y generalmente ha resultado más conveniente y eficaz.

Desde los primeros 1970, el principal foco del suministro transdérmico de fármacos sistémicos ha estado, y todavía está, en dispositivos de parche transdérmico. Estos dispositivos de parche son como vendajes que se unen a la superficie de piel intacta durante períodos de tiempo prolongados para permitir un suministro sistémico deseado de un fármaco u otro agente fisiológicamente activo. Estos dispositivos de parche transdérmico ocluyen la piel y atrapan el fármaco, junto con materiales volátiles y excipientes vehiculares, entre la piel y una membrana de soporte impermeable externa. La membrana evita la evaporación o la difusión de excipientes vehiculares, materiales volátiles y fármaco a un ambiente distinto de la zona de piel elegida. El espacio de tiempo prolongado requerido para la transferencia del fármaco y los excipientes desde el parche hacia la piel puede dar como resultado, y a menudo lo hace, irritación local de la piel. La irritación está provocada por el contacto prolongado sobre la piel del fármaco, los materiales volátiles, los excipientes vehiculares o el adhesivo usado para unir el dispositivo de parche a la piel. La naturaleza oclusiva del dispositivo de parche también restringe la capacidad natural de la piel para "respirar", incrementando el riesgo de irritación. Con problemas añadidos de procedimientos de fabricación complejos y costosos para dispositivos de parche transdérmicos, existe una necesidad de sistemas de suministro de fármacos transdérmicos mejorados.

La velocidad de suministro del fármaco a través de una superficie dérmica puede incrementarse mediante potenciadores de la penetración dérmica. El problema con la mayoría de los potenciadores de la penetración dérmica conocidos es que a menudo son tóxicos, irritantes o alergénicos. Estos potenciadores tienden a ser disolventes aceptores de protones, tales como dimetilsulfóxido y dimetilacetamida. Más recientemente, la 2-pirrolidina, la *N,N*-dietil-*m*-toluamida (Deet), la 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona (Azone®), la *N,N*-dimetilformamida, la *N*-metil-2-pirrolidina y el tioglucolato cálcico se han presentado como potenciadores eficaces. Sin embargo, sigue habiendo dificultades con tales potenciadores dérmicos debido que no se ha vencido el problema de la irritación en la zona de aplicación.

Sin embargo, el problema más crítico con estos compuestos es su toxicidad. Si un compuesto, cuando se usa como un potenciador dérmico, es tóxico, irritante o alergénico, entonces ese compuesto es inadecuado para la aplicación al cuerpo de un animal. El dimetilsulfóxido y la dimetilacetamida no son clínicamente aceptables por estas razones. Aunque Deet y Azone<sup>®</sup> tienen toxicidades presentadas inferiores, su toxicidad todavía es tal que no se usan ampliamente.

5 Es posible que Azone<sup>®</sup> pueda emplearse como un potenciador de la penetración dérmica si la cantidad aplicada es suficientemente pequeña para que no sea apreciablemente tóxico, irritante o alergénico para el animal.

La actividad termodinámica de un fármaco puede incrementarse al emplear sistemas sobresaturados que dan lugar a potenciales termodinámicos inusualmente altos [Coldman y otros, J. Pharm. Sci., 58(9), 119, 1969]. Sin embargo, los

10 vehículos tópicos que se basan en la sobresaturación tienen la limitación principal de la inestabilidad de la formulación, tanto antes de como durante la aplicación a la piel. Como tales, son de valor clínico limitado dentro de un vehículo de suministro volátil: no volátil no oclusivo, debido a que tan pronto como la formulación entra en contacto con la ropa de una persona o similares, el fármaco a menudo precipita; de ahí que la formulación ya no esté sobresaturada y cese cualquier absorción percutánea potenciada.

Otros investigadores tales como Kondo y otros, [J. Pharmacobio-Dyn., 10, 743, 1987], que usaron la sobresaturación para alcanzar un suministro transdérmico potenciado de fármaco, se han basado en el uso de polímeros antinucleantes para estabilizar la formulación. Sin embargo, la formulación de fármaco aplicada estabilizada con polímeros formaba una masa superficial apreciable sobre la piel que permanecía allí a lo largo de una duración prolongada

20 de muchas horas, no unos pocos minutos. Así, aunque Kondo recomendaba el uso de una pulverización dosificada para suministrar estas formulaciones, en realidad sería imposible obtener un sistema de suministro no oclusivo con un tiempo de aplicación corto y mantener, sin embargo, una potenciación de la penetración transdérmica clínicamente útil.

La Solicitud de Patente Alemana DE 4334553-A1 de Jenapharm GmbH describe un sistema líquido farmacéutico que consiste en un fármaco (diclofenac), una fase lipófila, un componente volátil y antioxidantes, conservantes o estabilizantes apropiados. Este sistema se basa en la sobresaturación para incrementar el caudal de absorción dérmica. Se usa una cámara de aplicación para evitar la precipitación accidental del sistema de suministro de fármacos sobresaturado a lo largo del tiempo de aplicación de 150 minutos.

La Patente Japonesa JP 61-268631 de Showa Denko KK describe potenciadores de la penetración dérmica adecuados para usar con fármacos solubles en agua. Los potenciadores de la penetración dérmica descritos incluyen ésteres de ácido graso de 1-5 carbonos de ácido para-aminobenzoico, pero sus estructuras químicas son bastante distintas de los compuestos usados en la presente invención, y las propiedades fisicoquímicas de los ésteres de ácido graso de 1-5 carbonos de ácido para-aminobenzoico son notablemente diferentes de las de los que han de usarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los coeficientes de partición octanol-agua para todos los ésteres de ácido graso de 1-5 carbonos de ácido para-aminobenzoico son al menos 200 veces inferiores que los de la presente invención. Además, el potenciador de la penetración dérmica preferido descrito en el documento JP 61-268631 es el éster de ácido graso de 2 carbonos de ácido para-aminobenzoico (o benzocaína) que tiene un coeficiente de partición octanol-agua que es

40 más de 8000 veces menor que el de los de la presente invención. A diferencia de los de la presente invención, el potenciador de la penetración dérmica preferido descrito en el documento JP 61-268631 tiene propiedades farmacológicas significativas ya que es un anestésico local, que también se ha presentado que provoca reacciones cutáneas irritantes y alérgicas. Los compuestos usados en la presente invención cumplen las propiedades ideales de un potenciador de la penetración dérmica ya que son no irritantes y farmacológicamente inertes [Barry, B. W. *Vehicle Effect: What Is an Enhancer?* En: *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration*. Shah, V. P.; Maibach, H. I. Eds. Plenum Press: Nueva York, 1993; pp 261-276.].

Por tanto, no fue sorprendente encontrar que en estudios previos [Feldmann y otros, Arch. Derm., 94, 649, 1996; Coldman y otros, J. Pharm. Sci., 58(9), 119, 1969 y Bhatt y otros, Int. J. Pharm., 50, 157, 1989] en los que se han aplicado a la piel volúmenes bajos de vehículos volátiles: no volátiles no oclusivos, la extensión de suministro de fármaco era muy limitada. Hasta la fecha, las únicas formulaciones que se han empleado clínicamente son para terapias locales, tales como minoxidil tópico y antiinflamatorios no esteroideos tópicos, o para suministro de fármacos transdérmico de compuestos que se difunden fácilmente a través de la piel tales como trinitrato de glicerilo y dinitrato de isosorbido. Como los coeficientes de permeabilidad de las hormonas sexuales, por ejemplo, son un orden de magnitud inferior que el del trinitrato de glicerilo, se necesitaría un notable efecto de potenciación de la penetración para alcanzar suministro transdérmico de fármacos clínicamente aceptable.

Es deseable tener un sistema de suministro de fármacos transdérmico no oclusivo clínicamente aceptable en el que el fármaco y el potenciador de la penetración sufran reparto rápido en la piel para permitir un tiempo de aplicación conveniente, no dejando formulación residual sobre la superficie de la piel y manteniendo buena sustantividad dentro de la piel. Estas características pueden vencer problemas tales como una pérdida de penetración de fármaco o posiblemente una transferencia del fármaco desde el individuo tratado a otro durante el contacto íntimo, tal como el observado para una pomada de testosterona que se usa para un paciente varón, pero que provocaba virilización en su pareja sexual femenina [Delancey y otros, Lancet, 1, 276, 1984].

Un objetivo de la presente invención es vencer o al menos mitigar una o más de las desventajas mencionadas previamente de los sistemas de la técnica anterior.

## ES 2 348 313 T3

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema no oclusivo de suministro transdérmico de fármacos que comprende:

(a) una composición de suministro transdérmico de fármacos; y

(b) un aplicador de suministro de fármacos para proporcionar una aplicación de una dosis medida de la composición de suministro transdérmico de fármacos en forma de una pulverización a una zona de la piel de un animal,

donde la composición de suministro transdérmico de fármacos comprende:

(i) una cantidad eficaz de al menos un agente sistémicamente activo que es un fármaco;

(ii) al menos un potenciador no volátil de la penetración dérmica; y

(iii) al menos un líquido volátil; y

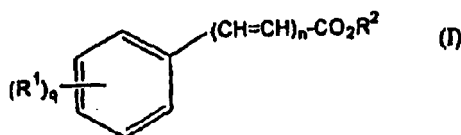
donde el aplicador comprende una boquilla impulsora y una pieza envolvente para mantener la boquilla a una altura predeterminada por encima de, y perpendicular a, la piel a la que se va a aplicar la pulverización,

donde (i) la dosis medida suministrada por el aplicador de dosis medidas y (ii) la pieza envolvente, tomadas juntas, controlan la cantidad de la dosis aplicada,

donde el potenciador de la penetración dérmica tiene escasa toxicidad para la superficie dérmica del animal y es tolerada por ella.

Los presentes inventores han encontrado una nueva clase de potenciadores de la penetración dérmica que son filtros solares de tipo éster tolerantes para la piel, que generalmente son considerados seguros por la FDA (EE.UU.). Compuestos tales como el dimetil-para-aminobenzoato de octilo (Padimate O) y el salicilato de octilo se han usado ampliamente en los últimos diez a veinte años como filtros solares seguros y eficaces en concentraciones de hasta 8% v/v para el Padimate O y 5% v/v para el salicilato de octilo.

Los potenciadores de la penetración dérmica de la presente invención son preferiblemente ésteres de fórmula (I):



donde

$R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haluro, hidroxilo o  $NR^3R^4$ ;

$R^2$  es alquilo de cadena larga;

cada uno de  $R^3$  y  $R^4$  independientemente son hidrógeno, alquilo inferior, o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

n es 0 o 1; y

q es 1 o 2.

Más preferiblemente, el éster es un para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, dimetil-para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, cinamato de alquilo de cadena larga, metoxicinamato de alquilo de cadena larga o salicilato de alquilo de cadena larga, lo más preferiblemente, dimetil-para-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo o salicilato de isoamilo.

Los sistemas de suministro de fármaco según la invención pueden comprender cualquier agente sistémicamente activo junto con el potenciador de la penetración incorporados en una composición adecuada para aplicación como pulverización a la piel de los animales. Las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 3.598.122, 3.598.123, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.323.769, 5.023.085, 5.474.783, 4.941.880 y 4.077.407 describen una variedad de agentes sistémicamente activos específicos que también pueden ser útiles en el suministro transdérmico además de los de esta invención.

Agentes fisiológicamente activos que pueden usarse en el sistema de suministro transdérmico de fármacos de la presente invención incluyen cualesquier agentes sistémicamente activos que son compatibles con los potenciadores de la penetración dérmica y que pueden suministrarse a través de la piel con la ayuda del potenciador de la penetración dérmica para alcanzar un efecto deseado. Estos agentes activos (agrupados por clase terapéutica) incluyen:

*Sistema digestivo*

Antidiarreicos tales como difenoxilato, loperamida e hiosciamina.

*Sistema cardiovascular*

Antihipertensivos tales como hidralazina, minoxidil, captopril, enalapril, clonidina, prazosina, debrisoquina, diazoxid, guanetidna, metildopa, reserpina, trimetafán.

Bloqueadores de canales de calcio tales como diltiazem, felodopina, amlodipina, nitrendipina, nifedipina y verapamil.

Antiarrítmicos tales como amiodarona, flecainida, disopiramida, procainamida, mexiletano y quinidina.

Agentes antiangina tales como trinitrato de glicerilo, tetranitrato de eritritol, tetranitrato de pentaeritritol, hexanitrato de manitol, perhexileno, dinitrato de isosorbida y nicorandil. Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tales como alprenolol, atenolol, bupranolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nadoxolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol y maleato de timolol.

Glicósidos cardiotónicos tales como digoxina y otros glicósidos cardíacos y derivados de teofilina.

Estimulantes adrenérgicos tales como adrenalina, efedrina, fenoterol, isoprenalina, orciprenalina, rimeterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, dobutamina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina y dopamina.

Vasodiladores tales como ciclandelato, isoxsuprina, papaverina, dipirimadol, dinitrato de isosorbida, fentolamina, alcohol nicotínico, co-dergocrina, ácido nicotínico, trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol y xantinol.

Preparados antimigrañosos tales como ergotamina, dihidroergotamina, metisergida, pizotifeno y sumatriptán.

*Fármacos que afectan a la sangre y a los tejidos hematopoyéticos*

Anticoagulantes y agentes trombolíticos tales como warfarina, dicumarol, heparinas de bajo peso molecular tales como enoxaparina; estreptoquinasa y sus derivados activos. Agentes hemostáticos tales como aprotinina, ácido tranexámico y protamina.

*Sistema nervioso central*

Analgésicos, antipiréticos incluyendo los analgésicos opiáceos tales como buprenorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxiconona, papavereto, pentazocina, petidina, fenoperidina, codeína y dihidrocodeína. Otros incluyen ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol, y fenazona.

Hipnóticos y sedantes tales como los barbituratos, amilobarbitona, butobarbitona y pentobarbitona y otros hipnóticos y sedantes tales como hidrato de cloral, clormetiazol, hidroxizina y meprobamato.

Agentes ansiolíticos tales como las benzodiazepinas, alprazolam, bromazepam, clordiazepoxida, clobazam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam; oxazepam, temazepam y triazolam.

Fármacos neurolépticos y antipsicóticos tales como las fenotiazinas, clorpromazina, flufenazina, periciazina, perfenazina, promazina, tiopropazato, tioridazina y trifluoperazina y las butirofenonas, droperidol y haloperidol y los demás fármacos antipsicóticos tales como pimozida, tiotixeno y litio.

Antidepresivos tales como los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepin, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina y trimipramina y los antidepresivos tetracíclicos tales como mianserina y los inhibidores de monoamina oxidasa tales como isocarboxazida, fenelizina, tranilcipromina y moclobemida y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina y sertralina.

Estimulantes del SNC tales como cafeína.

## ES 2 348 313 T3

Agentes anti-alzheimer tales como tacrina.

Agentes anti-parkinson tales como amantadina, benserazida, carbidopa, levodopa, benztropina, biperiden, benzhexol, prociclidina y agonistas de dopamina-2 tales como S(-)-2-(N-propil-N-2-tieniletilamino)-5-hidroxitetralina (N-0923).

Anticonvulsiantes tales como fenitoína, ácido valproico, primidona, fenobarbitona, metilfenobarbitona y carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, sultiamo y clonazepam.

Antieméticos, antináuseas tales como las fenotiazinas, procloperazina, tietilperazina y antagonistas del receptor 5HT-3 tales como ondansetrón y granisetron y otros tales como dimenhidrinato, difenhidramina, metoclopramida, domperidona, hioscina, hidrobromuro de hioscina, hidrocloreuro de hioscina, cleboprida y bromprida.

### 15 *Sistema musculoesquelético*

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo sus mezclas racémicas o enantiómeros individuales, cuando sea aplicable, tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprina, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindaco, desoxisulindaco, tenoxicam, tramadol y ketoralaco.

Otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos que se pueden formular en combinación con los potenciadores de la penetración dérmica incluyen salicilamida, ácido salicílico, flufenisal, salsalato, salicilato de trietanolamina, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenámico, clonixeril, clonixina, ácido meclofenámico, flunixina, colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, hidrocloreuro de bencidamina, dimefadano, indoxol, intrazol, hidrocloreuro de mimbano, hidrocloreuro de paranileno, tetridamina, hidrocloreuro de bencindopirina, fluprofeno, ibufenaco, naproxol, fenbufeno, cinchofeno, diflumidona sódica, fenamol, flutiazina, metazamida, hidrocloreuro de letimida, hidrocloreuro de nexeridina, octazamida, molinazol, neocinchofeno, nimazol, citrato de proxazol, tesicam, tesimida, tolmetina, y triflumidato.

Agentes antirreumáticos tales como penicilamina, aurotioglucosa, aurotiomalato sódico, methotrexato y auranofina.

Relajantes musculares tales como baclofeno, diazepam, hidrocloreuro de ciclobenzaprina, dantroleno, metocarbamol, orfenadrina y quinina.

Agentes usados en estados de gota e hiperuricemia tales como alopurinol, colchicina, probenecid y sulfinpirazona.

### 40 *Hormonas y esteroides*

Estrógenos tales como estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, mestranol, estilbestrol, dienestrol, epiestriol, estropipato y zeranol.

Progesterona y otros progestágenos tales como alilestrenol, didrogestrona, linestrenol, norgestrel, noretindrel, noretisterona, acetato de noretisterona, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona y megestrol.

Antiandrógenos tales como acetato de ciproterona y danazol.

Antiestrógenos tales como tamoxifeno y epitiofanol y los inhibidores de aromatasa, exemestano y 4-hidroxiandrostenediona y sus derivados.

Andrógenos y agentes anabolizantes tales como testosterona, metiltestosterona, acetato de clostebol, drostanolona, furazabol, nandrolona oxandrolona, estanozolol, acetato de trenbolona, dihidrotestosterona, 17- $\alpha$ -metil-19-nortestosterona y fluoximesterona.

Inhibidores de 5-alfa reductasa tales como finasterida, turosterida, LY-191704 y MK-306. Corticosteroides tales como betametasona, valerato de betametasona, cortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, fluocinonida desonida, fluocinolona, fluocinolona, acetona, fluocortolona, halcinonida, halopredona, hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, triamcinolona acetona.

Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos para uso en las presentes composiciones incluyen cortodoxona, fluoracetona, fludrocortisona, difluorona diacetato, flurandrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y sus otros ésteres, clorprednisona, clorcortolona, descinolona, desonida, diclorisona, difluprednato, flucorolona, flumetasona, flunisolida, flucortolona, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, meprednisolona, metilmeprednisolona, parametasona, acetato de cortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, cortodoxona, fluoracetona, acetato de fludrocortisona, flurandrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona, ben-

## ES 2 348 313 T3

zoato de betametasona, acetato de cloroprednisona, acetato de clocortolona, descinolona acetona, desoximetasona, diclorisona acetato, difluprednato, fluclosonida, pivalato de flumetasona, acetato de flunisolida, acetato de fluprednisona, valerato de fluprednisona, acetato de parametasona, prednisolamato, prednival, triamcinolona hexacetona, cortivazol, formocortal y nivazol.

Hormonas pituitarias y sus derivados o análogos activos tales como corticotrofina, tiotropina, hormona estimulante de los folículos (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Agentes hipoglucemiantes tales como insulina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida y metformina.

Hormonas tiroideas tales como calcitonina, tiroxina y liotironina y agentes antitiroideos tales como carbimazol y propiltiouracilo.

Otros agentes hormonales varios tales como octreotida.

Inhibidores pituitarios tales como bromocriptina.

Inductores de la ovulación tales como clomifeno.

### *Sistema genitourinario*

Diuréticos tales como las tiazidas, diuréticos relacionados y diuréticos de asa, bendrofluazida, clorotiazida, clortalidona, dopamina, ciclopentiazida, hidrocortotiazida, indapamida, mefrusida, meticholtiazida, metolazona, quine-tazona, bumetanida, ácido etacrínico y frusemida y diuréticos ahorradores de potasio, espironolactona, amilorida y triamtereno.

Antidiuréticos tales como desmopresina, lipresina y vasopresina incluyendo sus derivados o análogos activos.

Fármacos obstétricos, incluyendo los agentes que actúan sobre el útero tales como ergometrina, oxitocina y gemeprost.

Prostaglandinas tales como alprostadil (PGE1), prostaciclina (PGI2), dinoprost (prostaglandina F2-alfa) y misoprostol.

### *Antimicrobianos*

Antimicrobianos incluyendo las cefalosporinas tales como cefalexina, cefoxitina y cefalotina.

Penicilinas tales como amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, bacampicilina, benzatina penicilina, bencilpenicilina, carbenicilina, cloxacilina, metilicina, feneticilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina y azlocilina.

Tetraciclinas tales como minociclina, clortetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, metaciclina y oxite-traciclina y otros antibióticos de tipo tetraciclínico. Aminoglicósidos tales como amikacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina y tobramicina.

Antifúngicos tales como amorolfina, isoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, nistatina, terbinafina, bifonazol, amfotericina, griseofulvina, ketoconazol, fluconazol y flucitosina, ácido salicílico, feztazona, ticlatona, tolnaftato, triacetina, zinc piritiona y sodio piritiona.

Quinolonas tales como ácido nalidíxico, cinoxacina, ciprofloxacina, enoxacina y norfloxacina. Sulfonamidas tales como ftalilsulfatiazol, sulfadoxina, sulfadiazina, sulfametizol y sulfametoxazol.

Sulfonas tales como dapsona.

Otros antibióticos diversos tales como cloramfenicol, clindamicina, eritromicina, etil carbonato de eritromicina, estolato de eritromicina, gluceptato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, roxitromicina, lincomicina, natamicina, nitrofurantoin, spectinomomicina, vancomicina, aztreonam, colistina IV, metronidazol, tinidazol, ácido fusídico y trimetoprim; 2-tiopiridina N-óxido; compuestos halogenados, particularmente yodo y compuestos de yodo tales como el complejo yodo-PVP y la diyodohidroquinina; hexaclorofeno; clorhexidina; compuestos de cloroamina; peróxido de benzofilo.

Fármacos antituberculosos tales como etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina y clofazimina.

## ES 2 348 313 T3

Antipalúdicos tales como primaquina, pirimetamina, cloroquina, hidroxiclороquina, quinina, mefloquina y hafo-  
fantrina.

5 Agentes antivirales tales como aciclovir y profármacos del aciclovir, famciclovir, zidovudina, didanosina, stavudi-  
na, lamivudina, zalcitabina, saquinavir, indinavir, ritonavir, n-docosanol, tromantadina y idoxuridina.

Antihelmínticos tales como mebendazol, tiabendazol, niclosamida, praziquantel, embonato de pirantel y dietilcar-  
bamazina.

10 Agentes citotóxicos tales como plicamicina, ciclofosfamida, dacarbazina, fluorouracilo y sus profármacos [des-  
critos, por ejemplo, en International Journal of Pharmaceutics 111, 223-233 (1994)], metotrexato, procarbazina, 6-  
mercaptopurina y ácido mucofenólico.

### 15 *Metabolismo*

Agentes anoréxicos y reductores del peso incluyendo dexfenfluramina, fenfluramina, dietilpropion, mazindol y  
fentermina.

20 Agentes usados en estados hipercalcémicos tales como calcitriol, dihidrotaquisterol y sus derivados o análogos  
activos.

### 25 *Sistema respiratorio*

Antitusígenos tales como etilmorfina, dextrometorfano y folcodina.

Expectorantes tales como acetilcisteína, bromhexina, emetina, guaifenesina, ipecacuana y saponinas.

30 Descongestivos tales como fenilefrina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina. relajantes de broncoespasmos tales  
como efedrina, fenoterol, orciprenalina, rimiterol, salbutamol, cromoglicato sódico, ácido cromoglicóico y sus profár-  
macos [descritos, por ejemplo, in International Journal of Pharmaceutics 7, 63-75 (1980)], terbutalina, bromuro de  
ipratropio, salmeterol y teofilina y derivados de teofilina.

### 35 *Alergia y sistema inmunitario*

Antihistamínicos como meclozina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemasti-  
na, ciproheptadina, dexclorfeniramina, difenhidramina, difenilamina, doxilamina, mebhidrolina, feniramina, tripolidi-  
40 na, azatadina, difenilpiralina, metdilazina, terfenadina, astemizol, loratidina y cetirizina.

Anestésicos locales tales como bupivacaína, ametocaína, lignocaína, cinchocaína, dibucaína, mepivacaína, prilo-  
caína y etidocaína.

45 Lípidos del estrato córneo, tales como ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres, para mejorar la reparación de  
la barrera cutánea [Man, *et al.* J. Invest. Dermatol., 106(5), 1096, 1996].

Agentes bloqueantes neuromusculares tales como suxametonio, alcuronio, pancuronio, atracurio, gallamina, tubo-  
curarina y vecuronio.

50 Agentes para dejar de fumar tales como nicotina, bupropiona e ibogaína.

Insecticidas y otros pesticidas que son adecuados para aplicación local o sistémica.

55 Agentes dermatológicos, tales como las vitaminas A y E, acetato de vitamina E y sorbato de vitamina E.

Alergenos para desensibilización tales como el alérgeno del ácaro del polvo doméstico.

Agentes nutrientes, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y grasas esenciales.

60 Keratolíticos tales como los alfa-hidroxiácidos, el ácido glicólico y el ácido salicílico.

Psicoenergizantes, tales como 3-(2-aminopropil)indol, 3-(2-aminobutil)indol, y similares.

65 Agentes anti-acnéicos tales como los que contienen isotretinoína, tretinoína y peróxido de benzoílo.

Agentes anti-psoriáticos tales como los que contienen etretinato, ciclosporina y calcipotriol.

Agentes antiprurífticos tales como capsaicina y sus derivados tales como nonivamida [Tsai, *et al.* Drug. Dev. Ind. Pharm., 20(4), 719, 1994].

- Agentes anticolinérgicos, que son eficaces para la inhibición del sudor de las axilas y para el control de la miliaria.
- 5 La actividad antitranspirante de agentes tales como nitrato de metatropina, bromuro de propantelina, escopolamina, bromuro de metescopolamina, y la nueva clase de antitranspirantes suaves, sales cuaternarias de aciloximetilaminoio [descritas, por ejemplo, por Bodor *et al.*, J. Med. chem. 23, 474 (1980) y también en la memoria de patente británica nº 2010270, publicada el 27 de junio de 1979].
- 10 Otros péptidos y proteínas biológicamente activos, péptidos de tamaño pequeño a medio. p. ej., vasopresina y hormona humana del crecimiento.

Preferiblemente el animal es un ser humano pero la invención también se extiende al tratamiento de animales inferiores.

- 15 Preferiblemente, el sistema de suministro de fármacos no oclusivo no está sobresaturado con respecto al agente fisiológicamente activo. A medida que el líquido volátil del sistema de suministro de fármacos no oclusivo se evapora, la composición no volátil resultante se conduce rápidamente a la superficie dérmica o membrana mucosal. Es posible que a medida que el líquido volátil se evapora, el potenciador de la penetración dérmica no volátil se sobresature con respecto al agente activo. Sin embargo, se prefiere que no se produzca ninguna sobresaturación antes de que se haya producido el transporte de la composición no volátil resultante a través de la superficie epidérmica.

- Lo más deseable es que, después de la aplicación del sistema de suministro de fármacos percutáneo o transdérmico no oclusivo, el componente volátil del sistema de suministro se evapore y la zona de la piel donde se aplicó el sistema de suministro de fármaco se vuelva seca al tacto. Preferiblemente, dicha zona de la piel se vuelve seca al tacto en 10 minutos, más preferiblemente en 3 minutos, lo más preferiblemente en 1 minuto.
- 25

- El grupo de compuestos de protección solar de éster que potencian la penetración dérmica descritos aquí son particularmente adecuados para el suministro transdérmico no oclusivo de agentes activos a través de la piel de un animal.
- 30 Estos compuestos que potencian la penetración dérmica son de baja toxicidad para la piel y son excelentes promotores de la absorción percutánea y mucosal oral (especialmente gingival). Además de los potenciadores de la penetración dérmica de la presente invención, se pueden emplear potenciadores conocidos de la penetración dérmica en el sistema no oclusivo de suministro transdérmico de fármacos de la presente invención. Estos potenciadores conocidos de la penetración dérmica incluyen laurocapram (Azoene®) y derivados de laurocapram, tales como las 1-alkilazacicloheptan-2-onas especificadas en la patente de Estados Unidos nº 5.196.410, y ácido oelico y sus derivados éster, tales como monooleato de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo y glicerilo, y ésteres de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán y monooleato de sorbitán, y otros ésteres de ácidos grasos tales como laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de diisopropilo, monolaurato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol, y ésteres alquílicos de cadena larga de 2-pirrolidona, particularmente los ésteres 1-laurílico, 1-hexílico y 1-(2-etilhexílico) de 2-pirrolidona y los potenciadores de la penetración dérmica dados en la patente de Estados Unidos nº 5.082.866, particularmente (N,N-dimetilamino)acetato de dodecilo y (N,N-dimetilamino)propionato de dodecilo y en la patente de Estados Unidos nº 4.861.764, particularmente 2-n-nonil-1,3-dioxolano.
- 35
- 40

- Potenciadores conocidos preferidos de la penetración dérmica son laurocapram y derivados de laurocapram, tales como las 1-alkilazacicloheptan-2-onas especificadas en la patente de Estados Unidos nº 5.196.410, y ácido oleico y sus derivados éster tales como monooleato de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo y glicerilo, y los dados en la patente de Estados Unidos 5.082.866, particularmente (N,N-dimetilamino)acetato de dodecilo y (N,N-dimetilamino)propionato de dodecilo y en la patente de Estados Unidos nº 4.861.764, particularmente 2-n-nonil-1,3-dioxolano. Los potenciadores conocidos y más preferidos de la penetración dérmica son ácido oleico y sus derivados éster, tales como monooleato de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo y glicerilo, y los dados en la patente de Estados Unidos nº 5.082.866, particularmente (N,N-dimetilamino)acetato de dodecilo y (N,N-dimetilamino)propionato de dodecilo y en la patente de Estados Unidos nº 4.861.764, particularmente 2-n-nonil-1,3-dioxolano.
- 45
- 50

- Líquidos volátiles preferidos de la presente invención incluyen disolventes seguros tolerantes para la piel tales como etanol e isopropanol. Un propelente de aerosol, tal como éter dimetílico, puede constituir un líquido volátil para el propósito de la presente invención.
- 55

- Sorprendentemente, el grupo de compuestos para la penetración dérmica identificados potencian la absorción de agentes activos y sus profármacos a través de la piel y las membranas mucosales mientras que evita las desventajas farmacológicas significativas y las toxicidades de potenciadores de la técnica anterior. Adicionalmente, el grupo de compuestos de la invención exhiben sorprendentemente una penetración apreciable en y una sustantividad para las capas externas de la piel, a saber, el estrato córneo que ha presentado previamente una importantísima barrera para la absorción percutánea de fármacos.
- 60

- En sistemas de suministro de fármacos de acuerdo con la presente invención, puede incorporarse un agente de combinación farmacéutico, codisolvente, tensioactivo, emulsionante, antioxidante, conservante, estabilizante, diluyente o una mezcla de dos o más de dichos componentes según sea apropiado. La cantidad y el tipo de componentes usados debe ser compatible con los potenciadores de la penetración dérmica así como con el ingrediente activo. Un codi-
- 65

## ES 2 348 313 T3

solvente u otro adyuvante estándar, tal como un tensioactivo, puede requerirse para mantener el agente en solución o suspensión a la concentración deseada.

Los agentes de combinación farmacéuticos pueden incluir aceites parafínicos, ésteres tales como miristato de isopropilo, etanol, aceites silicónicos y aceites vegetales. Éstos se usan preferiblemente en el intervalo 1 a 50%. Pueden usarse tensioactivos tales como alcoholes grasos etoxilados, monoestearato de glicerol, ésteres de fosfato y otros emulsionantes y tensioactivos comúnmente usados en el intervalo de 0,1 a 10%, como también conservantes tales como ésteres de hidroxibenzoato para la conservación del compuesto, preferiblemente en cantidades de 0,01% a 0,5%. Codisolventes y adyuvantes típicos pueden ser alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetona, éter dimetílico y éteres glicólicos tales como éter monoetílico de dietilenglicol. Estos pueden usarse en cantidades de 1 a 50%.

En sistemas de suministro de fármacos de acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, aunque puede incorporarse un agente de combinación farmacéutico, un codisolvente, un tensioactivo, un emulsionante, un antioxidante, un conservante, un estabilizante, un diluyente o una mezcla de dos o más de dichos compuestos; estos deben ser compatibles con la capacidad del sistema para volverse seco al tacto después de la aplicación.

Debido al efecto del potenciador de la penetración, la dosificación del agente fisiológicamente activo a menudo puede ser menor que la usada convencionalmente. Se propone que puede emplearse inicialmente una dosis cerca del extremo inferior del intervalo útil del agente particular e incrementarse según se indique a partir de la respuesta observada si es necesario.

La concentración de agente fisiológicamente activo usada en el sistema de suministro de fármacos dependerá de sus propiedades.

Para obtener una concentración sistémica de un agente, pueden requerirse concentraciones proporcionalmente superiores del potenciador de la invención en el sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención y la cantidad de sustancia activa incluida en la composición debe ser suficiente para proporcionar el nivel en sangre deseado.

La concentración de potenciador de la absorción/penetración está en el intervalo de 10-10.000 por ciento en peso de potenciador de la absorción/penetración basado en el peso de ingrediente activo. La relación de potenciador de la penetración a ingrediente activo puede variar considerablemente y estará gobernada, ante todo, por los resultados farmacológicos que se requiere alcanzar. En principio, es deseable usar tan poco potenciador de la absorción como sea posible. Por otra parte, para algunas sustancias activas, bien podría ser que se requiriera el intervalo superior de 10.000% en peso. Se prefiere que el potenciador de la absorción y la sustancia activa estén en proporciones aproximadamente iguales.

Sorprendentemente, se ha encontrado que una gran gama de fármacos sistémicos puede suministrarse a un sujeto que los necesite mediante el sistema de suministro de fármacos no oclusivo de la presente invención. Esto es, el sistema de suministro de fármacos aporta el agente fisiológicamente activo a un animal sin la necesidad de un dispositivo de parche oclusivo. La eficacia de sistemas de suministro de fármacos sistémicos conocidos, y en particular dispositivos de parche transdérmico, se mantiene y en algunos casos se incrementa mediante el uso de sistemas de suministro de fármacos transdérmicos no oclusivos de la presente invención.

Una ventaja particular del sistema de suministro de fármacos no oclusivo de la presente invención es que se mejora la aceptación del paciente ya que el sistema no ocluye la piel o la membrana y por lo tanto se reducen problemas de irritación local y sensibilización alérgica que surgen de la exposición prolongada de la piel tanto al sistema de suministro de dispositivos de parche transdérmico oclusivos como al adhesivo usado para fijar estos parches a la piel.

Las siguientes definiciones se aplican a lo largo de esta descripción y las reivindicaciones que siguen.

El término “agente fisiológicamente activo” se usa aquí para referirse a una amplia clase de agentes químicos y terapéuticos útiles.

El término “fisiológicamente activo” al describir los agentes contemplados aquí se usa en un sentido amplio para comprender no solo agentes que tienen un efecto farmacológico directo sobre el paciente, sino también los que tienen un efecto indirecto u observable que es útil en las técnicas médicas.

Los términos “percutáneo” y “transdérmico” se usan aquí en el sentido más amplio para referirse a poder pasar a través de piel sin romper.

El término “potenciador de la penetración dérmica” se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a un agente que mejora la velocidad de transporte percutáneo de agentes activos a través de la piel para el uso y el suministro de agentes activos a organismos tales como animales, ya sea para aplicación local o suministro sistémico.

El término “no oclusivo” se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a no bloquear o cerrar la piel a la atmósfera por medio de un dispositivo de parche, un reservorio fijado, una cámara de aplicación, una cinta, un vendaje,

una escayola adherente o similares que permanecen sobre la piel en la zona de aplicación durante un espacio de tiempo prolongado.

5 El término “estrato córneo” se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a la capa externa de la piel, que está comprendida por (aproximadamente 15) capas de queratinocitos terminalmente diferenciados formados principalmente por el material proteínico queratina dispuestos de un modo de “ladrillo y cemento”, estando comprendido el cemento por una matriz lipídica formada principalmente por colesterol, ceramidas y ácidos grasos largos. El estrato córneo crea la barrera limitativa de la velocidad para la difusión del agente activo a través de la piel.

10 El término “depósito cutáneo” se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a un reservorio o depósito de agente activo y potenciador de la penetración dérmica dentro del estrato córneo, ya sea intracelular (dentro de los queratinocitos) o intercelular.

15 El término “vehículo líquido volátil:no volátil” se usa en la técnica para referirse a un vehículo farmacéutico líquido que comprende un líquido volátil mezclado con un vehículo líquido no volátil, tal como un potenciador de la penetración dérmica. Un sistema o vehículo que comprende un líquido volátil mezclado con un potenciador de la penetración dérmica no volátil cuando se describe aquí se usa en su sentido más amplio para incluir los sistemas conocidos como vehículos líquidos volátiles:no volátiles.

20 Los grupos alquilo y alcoxi referidos aquí puede ser o bien de cadena lineal o bien de cadena ramificada. La expresión “alquilo inferior” significa grupos alquilo que contienen de 1 a 5 átomos de carbono. La expresión “alcoxi inferior” tiene un significado similar. La expresión “alquilo de cadena larga” significa grupos alquilo que contienen de 5 a 18 átomos de carbono, más preferiblemente 6 a 18 átomos de carbono. El término “haluro” significa fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. La expresión “anillo heterocíclico” se define aquí para significar un anillo de átomos de carbono que contiene al menos un heteroátomo, y además el anillo puede ser saturado o insaturado en cualquier grado permisible.

El término “protector solar” se usa aquí en su sentido más amplio para referirse a un agente químico capaz de separar por filtración la luz ultravioleta.

30 El sistema de suministro de fármacos percutáneo o transdérmico no oclusivo de la presente invención permite que una amplia gama de agentes fisiológicamente activo se suministro a través de la piel para alcanzar un efecto sistémico deseado. Preferiblemente el sistema de suministro de fármacos comprende el agente activo mezclado íntimamente con un potenciador de la penetración dérmica no volátil y un líquido volátil. Cuando el sistema de suministro de fármacos se aplica a la piel, el agente activo y el líquido no volátil se conducen termodinámicamente hacia dentro de la piel a medida que el líquido volátil se evapora. Una vez dentro de la piel, el líquido no volátil puede romper la matriz lipídica y/o actuar como un solubilizante para permitir una velocidad de penetración potenciada del agente activo a través de la piel y hacia el interior del sujeto que se trata. De este modo, el potenciador de la penetración dérmica actúa como un vehículo y muchos agentes activos sistémicos pueden administrarse transdérmicamente a un animal.

40 Se cree que el potenciador de la penetración dérmica no volátil es fácilmente absorbido en el estrato córneo en cantidades suficientes para formar un reservorio o depósito del potenciador de la penetración dérmica dentro del estrato córneo. El potenciador de la penetración dérmica también contiene el agente activo que ha de administrarse y a medida que el potenciador de la penetración dérmica cruza la piel para formar el depósito cutáneo, el agente activo contenido en él se transporta a través de la piel y está contenido dentro del depósito. Se cree que estos depósitos se forman dentro de la matriz lipídica del estrato córneo en donde la matriz lipídica crea una barrera limitativa de la velocidad para la difusión del agente activo a través de la piel y permite que el agente activo dérmicamente administrado se libere sistémicamente a lo largo de un período de tiempo, habitualmente hasta 24 horas.

50 Una vez que el líquido volátil del sistema de suministro de fármacos no oclusivo se ha evaporado, conduciendo la mezcla de potenciador de la penetración dérmica no volátil y agente activo hacia el estrato córneo, la superficie externa de la piel está entonces sustancialmente libre de agente activo y potenciador de la penetración dérmica no volátil. El roce de la piel, el uso de ropas, el enjuague o incluso el lavado de la piel no afectará, en una extensión significativa, al suministro del fármaco o desplazará el agente activo o el potenciador de la penetración dérmica no volátil, una vez que el líquido volátil se ha evaporado.

60 Esto contrasta con sistemas de la técnica anterior en los que se usan soluciones sobresaturadas para incrementar la velocidad de infiltración de fármaco a través de la piel. Tales soluciones sobresaturadas son susceptibles de una precipitación rápida y requieren estabilización, tal como con polímero, o protección de superficies u objetos externos que pueden efectuar la nucleación.

La velocidad de absorción del agente fisiológicamente activo a través del estrato córneo se incrementa mediante el potenciador de la penetración dérmica no volátil. El agente activo puede disolverse o suspenderse en el potenciador de la penetración dérmica en el momento en el que se está transportando desde la superficie de la piel y hacia el estrato córneo. El comportamiento del potenciador de la penetración dérmica para suministrar un agente activo deseado varía con las diferencias tanto en la naturaleza del potenciador de la penetración dérmica como del agente activo. Se entiende que puede necesitarse seleccionar diferentes potenciadores de la penetración dérmica para que sean apropiados para el suministro de diversos agentes activos.

Agentes fisiológicamente activos que pueden usarse en el sistema de suministro percutáneo o transdérmico de fármacos incluyen cualesquier agentes sistémicamente activos que son compatibles con los potenciadores no volátiles de la penetración dérmica y los líquidos volátiles de la presente invención y que pueden suministrarse a través de la piel con la ayuda del potenciador de la penetración dérmica para alcanzar un efecto deseado.

Agentes activos preferidos incluyen esteroides y otros derivados de hormonas, más preferiblemente testosterona, estradiol, etinilestradiol, progesterona, acetato de noretisterona y gestodeno; y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, preferiblemente ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y diclofenac; y analgésicos opiáceos, preferiblemente fentanilo y buprenorfina; y antinauseantes, preferiblemente proclorperazina, metoclopramida, ondansetrona y escopolamina; y antiestrógenos, preferiblemente tamoxifeno y epitiostanol y los inhibidores de aromatasas, preferiblemente exemestano y 4-hidroxiandrostenediona y sus derivados; e inhibidores de 5-alfa reductasa, preferiblemente finasterida, turosterida, LY191704; y ansiolíticos, preferiblemente alprazolam; y prostaglandinas, preferiblemente alprostadil y prostaciclina y sus derivados; y melatonina; y antivirales, preferiblemente n-docosanol, tromantadina y profármacos lipófilos de aciclovir; y heparina de bajo peso molecular, preferiblemente enoxaparina; y compuestos antimigrañosos, preferiblemente sumatriptano; y antihipertensivos, preferiblemente clonidina, amlodipina y nitrendipina; y antimaláricos, preferiblemente primaquina; y minoxidil y profármacos de minoxidil; y pilocarpina; y broncodilatadores, preferiblemente salbutamol, terbutalina, salmeterol; y antidepresivos, preferiblemente ibogaína, bupropiona y rolipram; y agentes anti-Alzheimer, preferiblemente flufenazina y haloperidol; y agentes anti-parkinsonianos, preferiblemente N-0923; y antiandrógenos, preferiblemente acetato de ciproterona; y agentes anoréxicos, preferiblemente mazindol.

Enfermedades o estados que pueden tratarse al usar el sistema de suministro de fármacos incluyen, pero no se limitan a, reemplazo de hormonas masculinas en hombres hipogonadales deficientes en testosterona, terapia de reemplazo de hormonas femeninas para mujeres postmenopáusicas, terapia de reposición de andrógenos para mujeres que carecen de libido, lesión de los tejidos blandos, abstinencia de narcóticos, dolor postoperatorio intenso, cinetosis, cáncer de mama dependiente de estrógenos, hipertrofia prostática y/o cáncer prostático, trastornos de ansiedad, impotencia masculina, síndrome de Raynaud y venas varicosas, trastornos del sueño, infecciones por herpesvirus, trombosis venosa profunda, migraña, presión sanguínea elevada, malaria, asma, particularmente asma nocturna, trastornos psicóticos, depresión posnatal grave y obesidad.

Las listas precedentes en absoluto pretenden ser exhaustivas y cualquier agente fisiológicamente activo que sea un fármaco o uno de sus profármacos y que sea compatible con los líquidos volátiles y los potenciadores de la penetración dérmica no volátiles del sistema de suministro de fármacos puede aplicarse mediante el método de la presente invención para tratar la enfermedad o el estado en cuestión.

El sistema de suministro de fármacos de la presente invención se aplica a la piel por medio de un aplicador de pulverización. El aplicador proporciona una aplicación de dosis medidas fijas o variables tal como un aerosol de dosis medidas, una bomba de dosis medidas con energía almacenada o una bomba de dosis medidas manual. La aplicación se realiza lo más preferiblemente por medio de un aerosol de dosis medidas tópico combinado con una pieza envolvente de boquilla impulsora que juntos controlan exactamente la cantidad y/o uniformidad de la dosis aplicada. Una función de la pieza envolvente es mantener la boquilla a una altura predeterminada por encima de, y perpendicular a, la piel o la membrana a la que se está aplicando el sistema de suministro de fármacos. Esta función también puede alcanzarse por medio de una barra espaciadora o similares. Otra función de la pieza envolvente es encerrar el área por encima de la piel o la membrana para evitar o limitar el rebote y/o la pérdida del sistema de suministro de fármacos al ambiente circundante. Preferiblemente, el área de aplicación definida por la pieza envolvente es sustancialmente de conformación circular.

El sistema de suministro de fármacos puede impulsarse mediante un envase bombeador o más preferiblemente mediante el uso de propelentes tales como hidrocarburos, hidrofluorocarbonos, nitrógeno, óxido nítrico, dióxido de carbono o éteres, preferiblemente éter dimetílico. El sistema de suministro de fármacos no oclusivo está preferiblemente en un sistema monofásico ya que esto permite la fabricación menos complicada y la facilidad de uniformidad de dosis. También puede ser necesario aplicar un número de dosificaciones sobre piel sin tratar para obtener el resultado deseado.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos y dibujos adjuntos. Los ejemplos y dibujos no deben considerarse limitativos de la invención de ningún modo. Se incluyen para ilustrar adicionalmente la presente invención y sus ventajas.

En los dibujos:

La Fig. 1 es una representación esquemática que muestra las mitades de una celda de difusión de flujo pasante de acero inoxidable.

La Fig. 2 es una representación gráfica que muestra el efecto del pretratamiento con diversos potenciadores sobre la difusión de ketoprofeno a través de piel de serpiente mudada.

La Fig. 3 es una representación gráfica que muestra el efecto de diversos potenciadores sobre la difusión de ketoprofeno a través de piel de serpiente mudada.

La Fig. 4 es una representación gráfica que muestra la difusión de ibuprofeno desde formulaciones en forma de gel a través de piel de serpiente mudada.

La Fig. 5 es una representación gráfica que muestra el perfil en plasma de testosterona en cerdos domésticos en destete después de una sola aplicación de un aerosol tópico de dosis medida. Las barras de error representan el error estándar de la media.

La Fig. 6 es una representación gráfica que muestra el perfil en plasma de estradiol en cerdos domésticos en destete después de una sola aplicación de un aerosol tópico de dosis medida. Las barras de error representan el error estándar de la media.

La Fig. 7 es una representación gráfica que muestra el perfil en plasma de testosterona en cerdos domésticos en destete castrados después de la sexta aplicación diaria de un aerosol tópico de dosis medida. Cada punto representa la media de cuatro valores individuales y las barras de error representan el error estándar de la media. A los niveles de testosterona mostrados se les sustrae la línea de base y la línea de base media ( $\pm$ sem) el día 1 a las 0 h era  $0,8 \text{ ng.ml}^{-1} \pm 0,3 \text{ ng.ml}^{-1}$ .

La Fig. 8 es una representación gráfica que muestra la entrada de testosterona predicha a través de piel humana *in vivo* y piel de serpiente pitón de Children *in vitro*. Las barras de error representan el error estándar de la media.

La Fig. 9 es una representación gráfica que muestra la concentración en plasma de testosterona predicha en varones hipogonadales después de la dosificación una vez al día hasta un estado estacionario con un aerosol tópico de dosis medida.

En los ejemplos, la eficacia de los potenciadores de la penetración se ilustra midiendo la penetración en la piel de formulaciones de un número de agentes fisiológicamente activos representativos con los potenciadores de la penetración dérmica. Además, la penetración en la piel de agentes fisiológicamente activos se midió con otros potenciadores de la penetración de la técnica anterior así como formulaciones de los agentes fisiológicamente activos con adyuvantes comunes, que sirven como formulaciones de control. Las comparaciones realizadas consistían generalmente en medir la penetración relativa a través de piel de serpiente mudada de las diversas formulaciones. En cualquier caso, las formulaciones que contenían los potenciadores de la penetración dérmica aportaban más agente activo a través de la piel que la correspondiente formulación de control o preparación comercial.

#### *Medidas de difusión en piel in vitro*

##### *Piel de serpiente mudada*

La piel de serpiente mudada de pitón de Children se obtuvo durante la muda natural y se usó la piel dorsal. Ha sido mostrado por Itoh y otros, Use of Shed Snake Skin as a Model Membrane for *In Vitro* Percutaneous Penetration Studies: Comparison with Human Skin, Pharm. Res., 7 (10), 1042-1047, 1990 y Rigg y otros, Shed Snake Skin y Hairless Mouse Skin as Model Membranes for Human Skin During Permeation Studies, J. Invest. Dermatol., 94; 235-240, 1990, que la piel de serpiente mudada es una membrana modélica adecuada para piel humana.

##### *Piel de grosor completo*

Los animales usados en estas investigaciones se obtuvieron del zoológico de the Victorian College of Pharmacy, Monash University, Parkville, Australia.

##### *a. Piel de ratón sin pelo*

Se usaron ratones sin pelo de 4-8 semanas de edad. La piel del ratón se retiró y piel de grosor completo se aisló del torso, la grasa subcutánea y el tejido conectivo se retiraron y la piel se cortó en círculos de  $2-0 \text{ cm}^2$ , y a continuación se puso en celdas de difusión para medidas del flujo.

##### *b. Piel de cobaya*

Se usaron cobayas adultas de cualquier sexo (intervalo de peso 500 g-750 g). El pelo del costado del lomo y del lomo se retiró con la ayuda de cera depilatoria (Arielle™) bajo anestesia con halotano. Siete días más tarde, después de que el estrato córneo se hubiera regenerado completamente, las cobayas se sacrificaron y la piel se retiró y se puso sobre una plancha refrigerada. La grasa subcutánea y el tejido conectivo se retiraron y la piel se cortó en círculos y se puso a continuación en las celdas de difusión para las medidas del flujo. Para experimentos *in vivo* las cobayas se alojaron en jaulas individuales y las formulaciones de hidroquinona tópicas se aplicaron a las áreas libres de pelo. Cada cobaya recibía la formulación de prueba o control en la zona contralateral correspondiente, permitiendo así que cada animal actuara como su propio control.

## ES 2 348 313 T3

### *Experimentos de difusión en piel in vitro en celdas de tipo Franz*

El trabajo que usaba hidroquinona se realizó usando celdas de difusión de Franz verticales que tenían un área de difusión efectiva de 1,3 cm<sup>2</sup>, una temperatura de la cámara receptora de 37 ó 32 grados Celsius y un volumen de la cámara receptora de 13 ml de solución salina normal.

### *Experimentos de difusión en piel in vitro en celdas de difusión horizontales*

Un dispositivo de celda de difusión de flujo pasante de acero inoxidable modificado basado en el mostrado en primer lugar por Cooper en J. Pharm. Sci. 73(8), 1984 se usó para realizar los experimentos sobre la difusión de los fármacos desde diversas composiciones donantes a través de la piel (serpiente o ratón sin pelo). La celda de difusión de flujo pasante usada para realizar los presentes experimentos se muestra en la Figura 1. La celda consiste en una sección superior (1) y una sección inferior (2). Un soporte (4) de malla de alambre de acero inoxidable se aloja en una depresión (5) en la sección inferior de la celda. La muestra (3) de piel, cortada como un círculo, se pone cuidadosamente sobre el soporte (4) y las dos secciones (1, 2) de las celdas se aseguran entre sí mediante roscas (no mostradas), usando los orificios (9) de colocación, para formar una junta hermética. Una abertura (8) en la sección superior de la celda, que tiene un área de 0,79 cm<sup>2</sup> (0,5 cm de diámetro), forma una cavidad por encima de la piel en la que se aplica la formulación tópica. En la mayoría de los casos, 400 microlitros de formulación, solución o suspensión que contenía la sustancia farmacológica que había de probarse se aplicaron uniformemente sobre la piel. La sección de fondo de la celda está provista de tubos de entrada (6) y salida (7) que conectan con el fondo de la depresión (5) y a través de los cuales una solución receptora era bombeada por una bomba peristáltica de microcasete (Watson Marlow, UK) (no mostrada) a un caudal constante para mantener condiciones de hundimiento. La solución receptora consistía en 50% de propilenglicol en agua, hecha isotónica con cloruro sódico al 0,9% y conservada con azida sódica al 0,1% o fluoruro sódico al 0,1%. Para evitar que se formaran burbujas de aire bajo la piel, la malla (4) de alambre asegura un flujo turbulento del receptor. La depresión (5) está llena con solución receptora antes de colocar la piel en la celda. La solución receptora se desgasificó al pulverizar la solución en gotículas finas bajo vacío mientras se agitaba a 40°C. La desgasificación se repitió tres veces. Estas precauciones eliminaban la necesidad de una cámara de burbujas en la celda de difusión. Las celdas de difusión se fijaron en una barra calentadora metálica hueca que mantenía la temperatura de piel normal de 32°C (± 0,5°C) de medios de agua circulante calentada (Thermomix, Braun, Alemania). Cada celda de difusión había recogido su solución receptora a través del tubo (7) en viales de polietileno (viales de centelleo de líquido de 6 ml, Packard instruments, Países Bajos) a intervalos de 2 ó 4 horas durante 24 horas, por medio de un colector de fracciones giratorio automatizado (Retriever II, ISCO, Australia). La cantidad de fármaco en cada vial que contenía solución receptora se determinó mediante HPLC en fase inversa. Antes del análisis, cada vial se pesó con una balanza analítica (Mettler, AT261, Australia) y el volumen se calculó a partir de la densidad de la solución receptora que era 1,0554 g/cm<sup>3</sup> a 22°C.

La concentración de fármaco aplicado en cada muestra de celda de difusión se midió usando cromatografía líquida a alta presión (HPLC). La solución receptora se ensayó pura, con 20 microlitros inyectados (autoinyector WISP 712, Waters, Australia) hacia una fase móvil recientemente preparada y desgasificada (mediante filtración). Cada fármaco se preparó usando una precolumna equipada con un inserto C18 y una columna de HPLC  $\mu$ Bandapak C18 (30 cm x 3,9 nm) (Waters). La absorbancia se midió a la longitud de onda apropiada usando un detector de absorbancia graduable de Waters y el área de los picos se representó y se integró usando un integrador Shimadzu C-R3A. Los resultados presentados para cada experimento son los valores promedio de cuatro celdas de difusión de réplica a no ser que se indique otra cosa. Las condiciones de ensayo usadas para cada fármaco diferente se dan en cada ejemplo.

#### Ejemplo 1

(No está dentro del alcance de las reivindicaciones)

El método de la celda de difusión *in vitro* descrito anteriormente se usó para comparar la penetración de 400 microlitros de ketoprofeno al 2% p/v en etanol acuoso al 70% v/v aplicados a la piel de serpiente mudada después de la aplicación de 400 microlitros de los diferentes potenciadores de la penetración dérmica en una solución al 2% v/v en etanol al 70%, 2 horas antes de la aplicación del ketoprofeno. El experimento de control implicaba la aplicación de 400 microlitros de etanol acuoso al 70% solo durante 2 horas, seguido por la aplicación de 400 microlitros de la solución de ketoprofeno al 2%. Las muestras se ensayaron de acuerdo con el método descrito previamente. La longitud de onda de detección era 255 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55:45) llevada hasta pH 3,0 con ácido ortofosfórico (BDH, Australia). La Tabla 1 muestra el flujo medio de ketoprofeno a través de la piel de serpiente durante 24 horas según se determina mediante la regresión lineal de la cantidad acumulativa de ketoprofeno que cruza la piel frente al tiempo (Unidades = microgramos/cm<sup>2</sup>.h). La Figura 2 muestra las gráficas representativas de cantidad acumulativa media frente al tiempo para el ketoprofeno.

TABLA 1

| Tipo de potenciador              | Flujo medio +/- error estándar (microg/cm <sup>2</sup> .h) | Valor de p con relación al control | Relación de potenciación |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Control - sin potenciador, n = 9 | 0,96 ± 0,18                                                | -                                  | -                        |
| Azona, n = 2                     | 2,58 ± 0,23                                                | 0,0029                             | 2,7                      |
| Dimetil-PABA de octilo, n = 3    | 2,25 ± 0,14                                                | 0,0068                             | 2,3                      |
| Metoxicinamato de octilo, n = 3  | 3,22 ± 0,28                                                | 0,0003                             | 3,35                     |
| Salicilato de octilo, n = 2      | 27,66 ± 5,26                                               | <0,0070                            | 28,81                    |

NB. Relación de potenciación = potenciador del flujo medio/control del flujo medio

La significación estadística se determinó por medio de una prueba t de Student. Azone se seleccionó como el potenciador de la penetración estándar para comparación ya que se ha usado ampliamente en experimentos de penetración percutánea previa.

#### Ejemplo 2

(No está dentro del alcance de las reivindicaciones)

El método de la celda de difusión *in vitro* descrito anteriormente se usó para comparar la penetración de 30 microlitros de la formulación comercial Indospray™ (Rhône-Poulenc Rorer, Australia), que es una solución al 1,0% p/p de indometacina en etanol al 95% v/v, cuando se aplica a la piel de serpiente. Se aplicaron 10 microlitros de concentraciones crecientes de dimetil-PABA de octilo en etanol absoluto 30 minutos antes de la aplicación de la formulación de indometacina. El experimento de control implicaba la aplicación de 10 microlitros de etanol absoluto solo 30 minutos antes de la aplicación de la formulación de indometacina. Las muestras se ensayaron de acuerdo con el método descrito previamente. La longitud de onda de detección era 254 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55% v/v:45% v/v) llevados hasta pH 3,0 con ácido ortofosfórico. La Tabla 2 muestra el flujo medio de indometacina a través de la piel de serpiente durante 24 horas.

TABLA 2

| Tipo de potenciador       | Concentración de potenciador (% v/v) | Flujo medio +/- error estándar (microg/cm <sup>2</sup> .h) | Valor de p con relación al control | Relación de potenciación |
|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Control - sin potenciador | n/a                                  | 1,24 +/- 0,05                                              | -                                  | -                        |
| Dimetil-PABA de octilo    | 1,6                                  | 1,43 +/- 0,14                                              | ns                                 | 1,2                      |
| como anteriormente, n = 3 | 3,2                                  | 1,71 +/- 0,32                                              | ns                                 | 1,4                      |
| como anteriormente        | 6,4                                  | 1,94 +/- 0,09                                              | 0,0005                             | 1,6                      |

ns = no significativamente diferente estadísticamente

Estos resultados demuestran la capacidad de los potenciadores de la penetración dérmica que han de aplicarse solos antes de la exposición de la piel a las formulaciones de ingrediente o ingredientes fisiológicamente activos sin potenciadores de la penetración. La potenciación de la penetración percutánea es intensiva, así como es dependiente de la dosis, de modo que el nivel deseado de potenciación puede alcanzarse al utilizar la dosis apropiada de potenciador de la penetración dérmica aplicado a la piel.

## Ejemplo 3

(No está dentro del alcance de las reivindicaciones)

- 5 Se repitió el mismo protocolo que en el Ejemplo 1, excepto que los potenciadores de la penetración dérmica se incluían en la formulación de ketoprofeno, de modo que 400 micromoles de ketoprofeno al 2% p/v y potenciador de la penetración dérmica al 2% v/v en etanol acuoso al 70% v/v se aplicaban a la piel desde el principio del experimento de difusión.
- 10 La Tabla 3 muestra el flujo medio de ketoprofeno a través de la piel de serpiente durante 24 horas. La Figura 3 muestra las gráficas representativas de cantidad acumulativa media frente al tiempo para el ketoprofeno.

TABLA 3

| Tipo de potenciador               | Flujo medio +/- error estándar (microg/cm <sup>2</sup> .h) | Valor de p con relación al control | Relación de potenciación |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Control - sin potenciador, n = 10 | 0,78 ± 0,07                                                | -                                  | -                        |
| Azona, n = 2                      | 2,84 ± 0,11                                                | <0,0001                            | 3,6                      |
| Dimetil-PABA de octilo, n = 2     | 2,71 ± 0,18                                                | <0,0001                            | 3,5                      |
| Metoxicinamato de octilo, n = 2   | 2,08 ± 0,39                                                | 0,0413                             | 2,7                      |
| Salicilato de octilo, n = 4       | 61,68 ± 14,89                                              | <0,0059                            | 79,1                     |

Estos resultados muestran la capacidad de los potenciadores de la penetración dérmica que han de aplicarse junto con el ingrediente o los ingredientes fisiológicamente activos dentro de la misma formulación para alcanzar su potenciación de la absorción percutánea.

## Ejemplo 4

(No está dentro del alcance de las reivindicaciones)

- La Tabla 4 muestra el flujo medio (% de dosis/h) +/- el error estándar de la media de hidroquinona (HQ) que penetra a través de piel de cobaya de grosor completo *in vitro* desde una formulación en forma de gel aplicada a la piel a una dosis de 15 mg/cm<sup>2</sup>. Se añadió hidroquinona radiomarcada (C14, Amersham) a cada una de las formulaciones tópicas. A intervalos de tiempo especificados, 200 microlitros de solución receptora se extrajeron con una micropipeta y se reemplazaron por 200 microlitros de solución salina normal reciente. Las muestras de 200 microlitros se añadieron a 800 microlitros de agua que a su vez se añadían a 10 ml de cóctel de centelleo que consistía en 1 l de Toluene<sup>TM</sup>, 5 g de PPO, 0,1 g de POPOP y 500 ml de Triton X<sup>TM</sup>. El conteo de centelleo se realizó en un instrumento Packard Tricarb 460C. Las desintegraciones por minuto se determinaron mediante un procedimiento estándar externo y se calcularon mediante el sistema de datos del instrumento.

TABLA 4

| Tipo de potenciador                     | Flujo (% de dosis/h) | Relación de potenciación (potenciador/control) |
|-----------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|
| PARSOL® MCX 3% v/v                      | 0,93 ± 0,19*         | 2,7                                            |
| ESCALOL® 507 3% v/v                     | 1,02 ± 0,09*         | 2,9                                            |
| AZONE 5% v/v, PARSOL® MCX 3% v/v        | 1,48 ± 0,08*         | 4,3                                            |
| AZONE 5% v/v, ESCALOL® 507 3% v/v       | 0,74 ± 0,02*         | 2,1                                            |
| PARSOL® MCX 3% v/v, ESCALOL® 507 3% v/v | 1,30 ± 0,10*         | 3,7                                            |
| Control (sin potenciador)               | 0,35 ± 0,10          | -                                              |

n > 10, \* significativamente diferente estadísticamente del control, p < 0,01 después de la prueba t de Student

## ES 2 348 313 T3

La Tabla 5 muestra el efecto de la penetración de hidroquinona (HQ) a través de piel de cobaya de grosor completo *in vivo* sobre el contenido de melanina medio ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )  $\pm$  error estándar de la media después de la aplicación de una solución de dosis finita (5 micromoles/ $\text{cm}^2$ ). El contenido de melanina se midió mediante absorbancia por reflectancia desde la piel tratada y no tratada de acuerdo con los métodos esbozados en la tesis doctoral en farmacia de Anderson, J.R., titulada *The Development of Techniques for Measuring the Bioavailability of Topical Depigmenting Agents* (School of Pharmaceutics, Victorian College of Pharmacy Ltd., Parkville, Victoria, Australia, Diciembre de 1985).

TABLA 5

| Concentración de HQ/tipo de potenciador       | Contenido de melanina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | Valor de p con relación al control | Relación de potenciación (potenciador/control) |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1% p/v de HQ control*                         | $57,5 \pm 3,7$                                      | -                                  |                                                |
| 1% p/v de HQ 2% v/v de dimetil-PABA de octilo | $38,2 \pm 3,1$                                      | 0,002*                             | 1,5                                            |
| 2% p/v de HQ control^                         | $36,8 \pm 8,1$                                      | -                                  |                                                |
| 2% p/v de HQ, 2% v/v de Azone                 | $39,5 \pm 9,6$                                      | 0,35^                              | 0,93                                           |

n = 8, Diferencias estadísticamente significativas probadas para usar una prueba t de Student.

### Ejemplo 5

La Tabla 6 muestra la cantidad media ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) de ibuprofeno que penetra a través de piel de ratón sin pelo de grosor completo *in vitro* cuando se aplican 400 microlitros de ibuprofeno al 2% p/v y potenciador de la penetración dérmica al 2% v/v en etanol acuoso al 70% v/v. De nuevo, el Azone se seleccionó como el patrón para la comparación y la formulación de control no contenía potenciador de la penetración. La longitud de onda de detección era 210 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua 55:45 llevados hasta pH 3,0 con ácido ortofosfórico.

TABLA 6

| Tipo de potenciador                | Después de 12 horas | Después de 24 horas |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 2% v/v de metoxicinamato de octilo | 1099*               | 2458*               |
| 2% v/v de dimetil-PABA de octilo   | 1123*               | 2981*               |
| 2% v/v de Azone                    | 1036*               | 2684*               |
| Control (sin potenciador)          | 474                 | 1819                |

n = 8, \* significativamente diferente estadísticamente del control,  $p < 0,05$  después de ANOVA sobre rangos.

### Ejemplo 6

La Tabla 7 muestra la cantidad media ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )  $\pm$  error estándar de la media de testosterona que ha penetrado a través de piel porcina neonatal con dermatoma (300  $\mu\text{m}$  de grosor) cuando se aplicaban 10 microlitros de testosterona al 12% p/v y 8% v/v de potenciador de la penetración dérmica en etanol absoluto. La longitud de onda de detección era 241 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55%:45%).

TABLA 7

| Tipo de potenciador              | Después de 4 horas | Después de 24 horas |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|
| 8% v/v de dimetil-PABA de octilo | 72 ± 10*           | 227 ± 7*            |
| Control (sin potenciador)        | 4 ± 1              | 13 ± 2*             |
| Relación de potenciación         | 18                 | 17                  |

n = 3, \* significativamente diferente estadísticamente del control,  $p < 0,003$  después de la prueba t de Student.

## Ejemplo 7

La Tabla 8 muestra el flujo medio ( $\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ) de hidrocortisona que penetra a través de piel de serpiente *in vitro* cuando se aplicaban 400 microlitros de hidrocortisona al 1% p/v y dimetil-PABA de octilo al 2% v/v en etanol acuoso al 70% v/v. La formulación de control no contenía potenciador de la penetración. La longitud de onda de detección era 242 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (35%:65%).

TABLA 8

| Tipo de potenciador              | Flujo medio +/- error estándar ( $\text{microg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ) | Valor de p con relación al control | Relación de potenciación |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Control - sin potenciador        | 0,14 +/- 0,04                                                                 | -                                  | -                        |
| 8% v/v de dimetil-PABA de octilo | 0,79 +/- 0,06                                                                 | < 0,0001                           | 5,8                      |

Para ilustrar adicionalmente la presente invención y sus ventajas, se dan los siguientes ejemplos específicos, entendiéndose que los mismos se consideran solo ilustrativos y de ningún modo limitativos. En los ejemplos, la eficacia de los potenciadores de la penetración dérmica se ilustra al medir la penetración en la piel de agentes fisiológicamente activos. Además, la penetración en la piel de los potenciadores de la penetración dérmica de esta invención era comparable con la de otros potenciadores de la penetración así como formulaciones de agentes bioinfluyentes con adyuvantes comunes. Las comparaciones realizadas generalmente consistían en medir la penetración relativa a través de piel de serpiente mudada de las diversas formulaciones. En los ejemplos, los estudios de penetración en piel *in vitro* se realizaron usando el mismo aparato de celda de difusión *in vitro* que se menciona previamente.

## Ejemplo 8

La Tabla 9 muestra el flujo medio a lo largo de 24 h y las relaciones de potenciación para un número de diferentes compuestos preferidos después de que se apliquen a la piel en una dosis de 5 microlitros/ $\text{cm}^2$ . Los dos potenciadores de la penetración dados como ejemplos son dimetil-PABA de octilo y Azone. Ambos potenciadores de la penetración estaban de nuevo a una concentración de 8% v/v dentro de las formulaciones y el control no contenía un potenciador de la penetración. Se usó una concentración de 2% p/v de estradiol en la formulación y la longitud de onda de detección era 212 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (40%:60%). Se usó una concentración de 6% p/v de progesterona en la formulación, la longitud de onda de detección era 240 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55%:45%). Se usó una concentración de 6% p/v de acetato de noretisterona en la formulación. La longitud de onda de detección era 240 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55%:45%) ajustados hasta pH 3,0 con ácido ortofosfórico. Se usó una concentración de 20% de ibuprofeno en la formulación, la longitud de onda de detección era 210 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55%:45%) ajustados hasta pH 3,0 con ácido ortofosfórico. Se usó en la formulación una concentración de 20% de flurbiprofeno, la longitud de onda de detección era 247 nm y la fase móvil consistía en acetonitrilo:agua (55%:45%) ajustados hasta pH 3,0 con ácido ortofosfórico.

TABLA 9

| Fármaco                  | Tipo de potenciador           | Flujo medio +/- error estándar (microg/cm <sup>2</sup> .h) | Valor de p cfr. Control | Relación de potenciación |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Estradiol                | Control, n = 3                | 0,06 +/- 0,01                                              | -                       | -                        |
|                          | Azone                         | 0,40 +/- 0,05                                              | < 0,003                 | 6,4                      |
|                          | Dimetil-PABA de octilo        | 0,26 +/- 0,01                                              | < 0,0001                | 4,1                      |
| Progesterona             | Control, n = 3                | 0,40 +/- 0,02                                              | -                       | -                        |
|                          | Azone; n = 3                  | 2,17 +/- 0,33                                              | < 0,05                  | 5,4                      |
|                          | Dimetil-PABA de octilo        | 0,95 +/- 0,03                                              | < 0,0001                | 2,4                      |
| Acetato de noretisterona | Control                       | 0,14 +/- 0,02                                              | -                       | -                        |
|                          | Azone                         | 0,16 +/- 0,02                                              | < 0,0001                | 1,1                      |
|                          | Dimetil-PABA de octilo        | 1,85 +/- 0,07                                              | < 0,0001                | 12,8                     |
| Ibuprofeno               | Control                       | 5,39 +/- 0,50                                              | -                       | -                        |
|                          | Azone                         | 13,53 +/- 1,38                                             | 0,0014                  | 2,5                      |
|                          | Dimetil-PABA de octilo        | 13,16 +/- 1,21                                             | 0,001                   | 2,4                      |
| Flurbiprofeno            | Control, n = 3                | 0,81 +/- 0,05                                              | -                       | -                        |
|                          | Azone                         | 2,05 +/- 0,42                                              | 0,0559                  | 2,5                      |
|                          | Dimetil-PABA de octilo, n = 3 | 2,91 +/- 0,30                                              | 0,0023                  | 3,6                      |

Los valores de flujo obtenidos para estos fármacos son clínicamente pertinentes, dado por ejemplo que en la terapia de reemplazo de hormonas para mujeres postmenopáusicas los sistemas de suministro transdérmicos actuales pretenden proporcionar 25 a 100 microgramos de estradiol al día y 250 microgramos de noretisterona al día (Estracombi<sup>TM</sup>) y en las terapias de reemplazo de testosterona el objetivo varía de reemplazar 0,1 a 0,3 mg al día en mujeres que carecen de testosterona (Patente de EE.UU. N° 5.460.820) hasta 5 a 6 mg al día en hombres hipogonadales deficientes en testosterona (Androderm<sup>TM</sup>) y hasta 6 a 10 mg al día para anticoncepción masculina (ref. J. Clin. Endocrinol. Metabl. Vol. 81, 4113-4121, 1996). Para los NSAIDs, el flujo de fármaco incrementado por ibuprofeno y flurbiprofeno se predice deseablemente sobre la base de que esto conducirá a concentraciones locales superiores del fármaco activo en la zona buscada de dolor e inflamación.

#### Ejemplo 9

Las Figuras 5 y 6 muestran los niveles en plasma medios de testosterona y estradiol, respectivamente, después de la aplicación de los aerosoles transdérmicos tópicos (descritos en los Ejemplos 12 y 11, respectivamente) a cerdos domésticos en destete (de 7 a 8 semanas de edad) *in vivo*. Los niveles de testosterona y estradiol en plasma se determinaron mediante radioinmunoensayos de alta especificidad, usando estuches ("kits") de ensayo disponibles comercialmente. El ensayo de estradiol (Orion Diagnostica, Finlandia) se efectuó de acuerdo con las directrices de los fabricantes. El ensayo de testosterona (Pantex, CAL, EE.UU. de A.) también se efectuó de acuerdo con las directrices, con el procedimiento modificado para incluir una etapa de extracción (éter dietílico al 90%/acetato de etilo al 10%) para retirar cualesquiera efectos de matriz específicos de la especie. Las formulaciones de control eran los mismos sistemas de aerosol anteriores, excepto que no contenían potenciador de la penetración dérmica.

Los cerdos macho que recibían la dosis de testosterona se castraron quirúrgicamente 1 semana antes del inicio del estudio para retirar cualquier interferencia de la producción endógena de testosterona y al mismo tiempo una cánula cefálica se insertó para facilitar el muestreo de sangre. Estos procedimientos se realizaron bajo halotano anestésico general (Fluotane<sup>TM</sup>).

A los resultados mostrados se les sustraía la línea de base, donde el nivel de testosterona de la línea de base en el tiempo 0 era 4,3 nmol/l +/- 1,1 nmol/l (media +/- error estándar de la media) para el grupo de prueba (n = 4) y era < 0,5 nmol/l para cada cerdo en el grupo de control (n = 7). Una sola aplicación de 9 pulverizaciones sobre 180 cm<sup>2</sup> se aplicó a las 9 am y se tomaron muestras de sangre a los intervalos mostrados durante 24 h. El peso corporal medio de los cerdos era 19,9 kg +/- 0,8 kg y 17,2 kg +/- 0,4 kg para los grupos de prueba y control, respectivamente. El área bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo (AUC) era 2,2 veces mayor (p < 0,05) para la formulación potenciadora de la penetración en comparación con el control. Los resultados calculados para la AUC se normalizaron hasta un peso corporal de 20 kg suponiendo que el volumen de distribución es directamente proporcional al peso corporal.

Los cerdos macho que recibían la dosis de estradiol tenían niveles de estradiol de la línea de base de < 0,02 nmol/l para todos los cerdos del grupo de prueba (n = 4) y < 0,02 nmol/l para todos los cerdos del grupo de control (n = 6). Una sola aplicación de tres pulverizaciones sobre 30 cm<sup>2</sup> se aplicó a las 9 am y se tomaron muestras de sangre a los intervalos mostrados durante 24 h. Los pesos corporales medios de los cerdos eran 21,3 kg +/- 1,0 kg y 17,5 kg +/- 0,4 kg para el grupo de prueba y control, respectivamente. El área bajo la curva de plasma frente al tiempo (AUC) era 14,1 veces mayor (p < 0,0003) para la formulación potenciadora de la penetración en comparación con el control. Los resultados calculados para la AUC se normalizaron hasta un peso corporal de 20 kg suponiendo que el volumen de distribución es directamente proporcional al peso corporal.

#### Ejemplo 10

Se usaron cerdos macho según se describe anteriormente y la pulverización de testosterona se aplicó diariamente sobre 180 cm<sup>2</sup> según se describe previamente. Se realizó una aplicación diaria de testosterona a las 9 am durante 6 días consecutivos y al sexto día se tomaron muestras de sangre a los intervalos mostrados durante 24 h en la Figura 7. Se tomó una muestra de sangre de la línea de base al tiempo = 0 h, el día 1, y era 2,8 nmol/l +/- 1,1 nmol/l (media +/- media del error estándar), n = 4. La Figura 7 muestra el nivel medio en plasma de testosterona frente al tiempo durante 24 h. A los resultados mostrados se les sustrae la testosterona de la línea de base y son representativos del perfil de estado estacionario esperado para la testosterona.

La Figura 8 muestra la cantidad acumulativa media de testosterona que cruza la piel de cerdo doméstico en destete *in vivo*, según se determina mediante análisis de Wagner-Nelson, que indica que el Flujo = Concentración en plasma x Depuración (Berner B., John V.A., Pharmacokinetic Characterisation of Transdermal Delivery Systems, Clin. Pharmacokinet., 26(2): 121-134, 1994.). La depuración se determinó antes del inicio del estudio mediante una dosis en bolo de testosterona intravenosa y se encontró que era 663 ml/h.kg +/- 139 ml/h.kg, que era similar al valor presentado para varones de 655 ml/h.kg (Mazer N.A., Heiber W.E., Moellmer J.F., Meikle A.W., Stringham J.D., Sanders S.W., Tolman K.G., Odell W.D., Enhanced transdermal delivery of testosterone: a new physiological approach for androgen replacement in hypogonadal men, J. Control. Release., 19, 347-362, 1992). También se incluye para comparación en la Figura 8 la penetración *in vivo* esperada a través de piel humana y la penetración *in vitro* de testosterona a través de piel de serpiente mudada. La penetración *in vivo* a través de piel humana se basaba en una permeabilidad 2,2 veces inferior de testosterona en piel humana en comparación con piel de cerdo según se determinaba *in vivo* (Bartek M.J., LaBudde J., Maibach H.I., Skin Permeability *In Vivo*: Comparison in Rat, Rabbit, Pig y Man, J. Invest. Dermatol., 58 (3): 114-123, 1972).

La Figura 8 muestra la naturaleza controlada de la penetración de testosterona a través de la piel *in vivo*, así como la buena capacidad predictiva del modelo de difusión en piel de serpiente mudada *in vitro* para determinar la probable penetración de la testosterona a través de piel humana. Por lo tanto, se prevé que los valores de flujo obtenidos en el Ejemplo 8 serán muy similares a los obtenidos en seres humanos en un entorno clínico.

Además, esta Figura 9 representa los niveles en plasma predichos de testosterona en varones de un peso nominal de 70 kg basado en el valor de depuración de testosterona en varones mostrado anteriormente. Para comparación, se da el intervalo de confianza al 95% del nivel en plasma de testosterona en varones adultos sanos normales (Mazer y otros, J. Control. Release., 19, 347-362, 1992). Según se muestra, este sistema de suministro es bastante capaz de alcanzar el nivel deseado de reemplazo de testosterona en hombres hipogonadales deficientes en testosterona basándose en una aplicación simple una vez al día del sistema de suministro.

#### Dispositivo de aerosol

Un recipiente para aerosol de vidrio revestido con plástico de un volumen de llenado de 10 ml se equipó con una válvula de dosis medida de calidad farmacéutica de un volumen de descarga nominal (50 µl para el aerosol de estradiol y 100 µl para el aerosol de testosterona).

Una junta tórica de acero inoxidable cierra la válvula en el recipiente para aerosol.

El recipiente para aerosol se carga con al menos un agente fisiológicamente activo, potenciador de la penetración dérmica no volátil, portador líquido volátil y opcionalmente cualesquiera otros diluyentes, portadores, tensioactivos o aditivos, seguido por el propelente de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado.

## ES 2 348 313 T3

Una boquilla de pulverización de calidad farmacéutica y una pieza envolvente para aerosol se ajusta para mantener la boquilla de pulverización perpendicular a la piel a una altura de 50 mm.

### 5 Método de uso del aerosol

1. Manténgase el dispositivo recto en la palma de la mano preferida con el pulgar descansando suavemente sobre el botón accionador.
- 10 2. Hágase descansar la abertura de la pieza envolvente sobre la piel y presiónese el botón accionador una vez y libérese el botón. Retírese el dispositivo de la piel.
3. Repítanse las etapas 1 y 2 en una nueva área de piel hasta que se haya administrado el número correcto de dosis.
- 15 4. Déjese que la formulación aplicada se seque sobre la piel durante 1 minuto.

20 Durante la aplicación de la pulverización, la pieza envolvente de la boquilla envuelve la pulverización, proporcionando un sistema cerrado eficaz que deposita el agente activo en la piel, y de modo que cuando la pulverización alcanza la superficie de la piel no sufre ningún rebote apreciable a la atmósfera. Una dosis definida de agente activo y potenciador de la penetración se fuerza a través de una boquilla de pulverización uniforme a una presión constante desde una altura definida para dar una dosis uniforme por  $\text{cm}^2$ .

### 25 Ejemplo 11

#### *Aerosol transdérmico de dosis medida de 17- $\beta$ -Estradiol*

|    |                                                                                 |               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 30 | Ingrediente activo                                                              | Concentración |
|    | 17- $\beta$ -Estradiol                                                          | 2% p/v        |
|    | Potenciador de la penetración dérmica no volátil:                               |               |
| 35 | Dimetil-para-aminobenzoato de octilo                                            | 8% v/v        |
|    | (Escalol 507, Padimate O)                                                       |               |
|    | Líquido volátil:                                                                |               |
| 40 | Etanol absoluto (AR)                                                            | 60% v/v       |
|    | Propelente volátil:                                                             |               |
| 45 | Éter dimetílico                                                                 | 30% v/v       |
|    | para dar una presión de la formulación final de $2,0 \text{ kp/cm}^2$ (30 psi). |               |

50 Una pulverización de  $50 \mu\text{l}$  aplicará 1 mg de 17- $\beta$ -estradiol sobre un área de aproximadamente  $10 \text{ cm}^2$ . Se administrarán 3 pulverizaciones a la piel del antebrazo, aplicando una dosis de 3 mg sobre aproximadamente  $30 \text{ cm}^2$ .

55

60

65

## ES 2 348 313 T3

### Ejemplo 12

#### *Aerosol transdérmico de dosis medida de testosterona*

|    |                                                                                  |               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 5  | Ingrediente activo                                                               | Concentración |
|    | Testosterona                                                                     | 12% p/v       |
|    | Potenciador de la penetración dérmica no volátil:                                |               |
| 10 | Dimetil-para-aminobenzoato de octilo<br>(Escalol 507, Padimate O)                | 8% v/v        |
|    | Líquido volátil:                                                                 |               |
| 15 | Etanol absoluto (AR)                                                             | 50% v/v       |
|    | Propelente volátil:                                                              |               |
| 20 | Éter dimetílico                                                                  | 35% v/v       |
|    | para dar una presión de la formulación final de 2,4 kp/cm <sup>2</sup> (35 psi). |               |

25 Una pulverización de 100  $\mu$ l aplicará 12 mg de testosterona sobre un área de aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>. Se administrarán 9 pulverizaciones a un área definida de piel del torso (caja torácica), aplicando una dosis de 108 mg sobre aproximadamente 180 cm<sup>2</sup>.

30 A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a no ser que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra “comprende”, o variaciones tales como “comprenden” o “que comprende”, implica la inclusión de un integrante o grupo de integrantes indicado pero no la exclusión de ningún otro integrante o grupo de integrantes.

35

40

45

50

55

60

65

# REIVINDICACIONES

1. Un sistema no oclusivo de suministro transdérmico de fármacos que comprende:

- (a) una composición de suministro transdérmico de fármacos; y
- (b) un aplicador de suministro de fármacos para proporcionar una aplicación de una dosis medida de la composición de suministro transdérmico de fármacos en forma de pulverización a una zona de la piel de un animal,

donde la composición de suministro transdérmico de fármacos comprende:

- (i) una cantidad eficaz de al menos un agente sistémicamente activo que es un fármaco;
- (ii) al menos un potenciador no volátil de la penetración dérmica; y
- (iii) al menos un líquido volátil; y

donde el aplicador comprende una boquilla impulsora y una pieza envolvente para mantener la boquilla a una altura predeterminada por encima de, y perpendicular a, la piel a la que se va a aplicar la pulverización,

donde (i) la dosis medida suministrada por el aplicador de dosis medidas y (ii) la pieza envolvente, tomadas juntas, controlan la cantidad de la dosis aplicada,

donde el potenciador de la penetración dérmica tiene escasa toxicidad para la superficie dérmica del animal y es tolerada por ella.

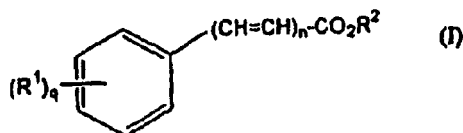
2. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 1, donde la pieza envolvente define una superficie de aplicación de la pulverización y tiene forma circular.

3. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado** porque, después de una aplicación de una dosis medida de la composición a la superficie dérmica, la superficie dérmica está seca en 3 minutos desde la aplicación.

4. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el aplicador aplica una dosis unitaria medida de la composición de suministro transdérmico de fármacos que es suficiente para proporcionar una concentración sistémica fisiológicamente eficaz del agente activo.

5. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 1, donde el aplicador comprende un conjunto de bomba para proporcionar una pulverización de la composición de suministro transdérmico de fármacos vía una boquilla.

6. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el potenciador de la penetración dérmica es un éster de tipo filtro solar de fórmula (I):



donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haluro, hidroxilo o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> independientemente son hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

n es 0 o 1; y

q es 1 o 2.

## ES 2 348 313 T3

7. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 6, donde el potenciador de la penetración dérmica se selecciona de para-aminobenzoato de alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, dimetil-para-aminobenzoato de alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, cinamato de alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, un metoxycinamato de alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> o un salicilato de alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>.

5 8. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, **caracterizado** porque dicho éster es dimetil-para-aminobenzoato de octilo, para-metoxycinamato de octilo o salicilato de octilo.

10 9. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque la composición de suministro de fármacos no está sobresaturada con el agente sistémicamente activo.

15 10. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque el líquido volátil es etanol o isopropanol.

20 11. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque el agente sistémicamente activo es un esteroide, un derivado hormonal, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, un analgésico opiáceo, un antinauseabundo, un antiestrógeno, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un ansiolítico, una prostaglandina, un fármaco anti-viral, un compuesto anti-migrañoso, un agente antihipertensivo, un compuesto antipalúdico, un broncodilatador, un antidepresivo, un agente anti-Alzheimer, un agente anti-Parkinson, un antiandrógeno, o un agente anoréxico.

25 12. Un sistema de suministro transdérmico de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque el agente sistémicamente activo es testosterona, estradiol, etinilestradiol, progesterona, acetato de noretisterona, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, fentanilo, buprenorfina escopolamina, proclorperazina, metoclopramida, ondansetron, tamoxifeno, epitioestanol, exemestano, 4-hidroxiandrostenediona y sus derivados, finasterida, turosterida, LY191704, MK306, alprazolam, alprostadil, prostaciclina y sus derivados, melatonina, n-docosanol, tromantadina, profármacos lipófilos de aciclovir, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, sumatriptano, clonidina, amlodipina, nitrendipina, primaquina, minoxidil, profármacos de minoxidil, pilocarpina, salbutamol, terbutalina, salmeterol ibogaína, bupropiona, rolipram, flufenazina, haloperidol, N-0923, acetato de ciproterona o mazindol.

35

40

45

50

55

60

65

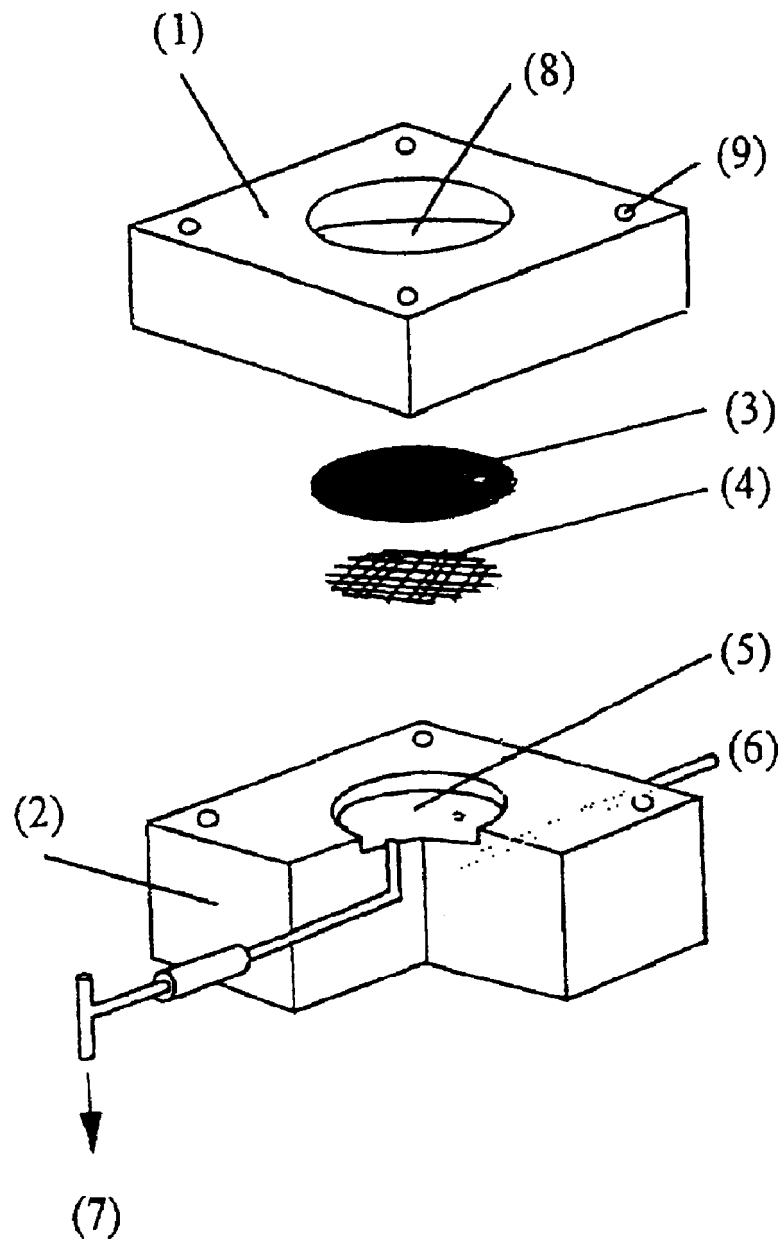


Figura 1

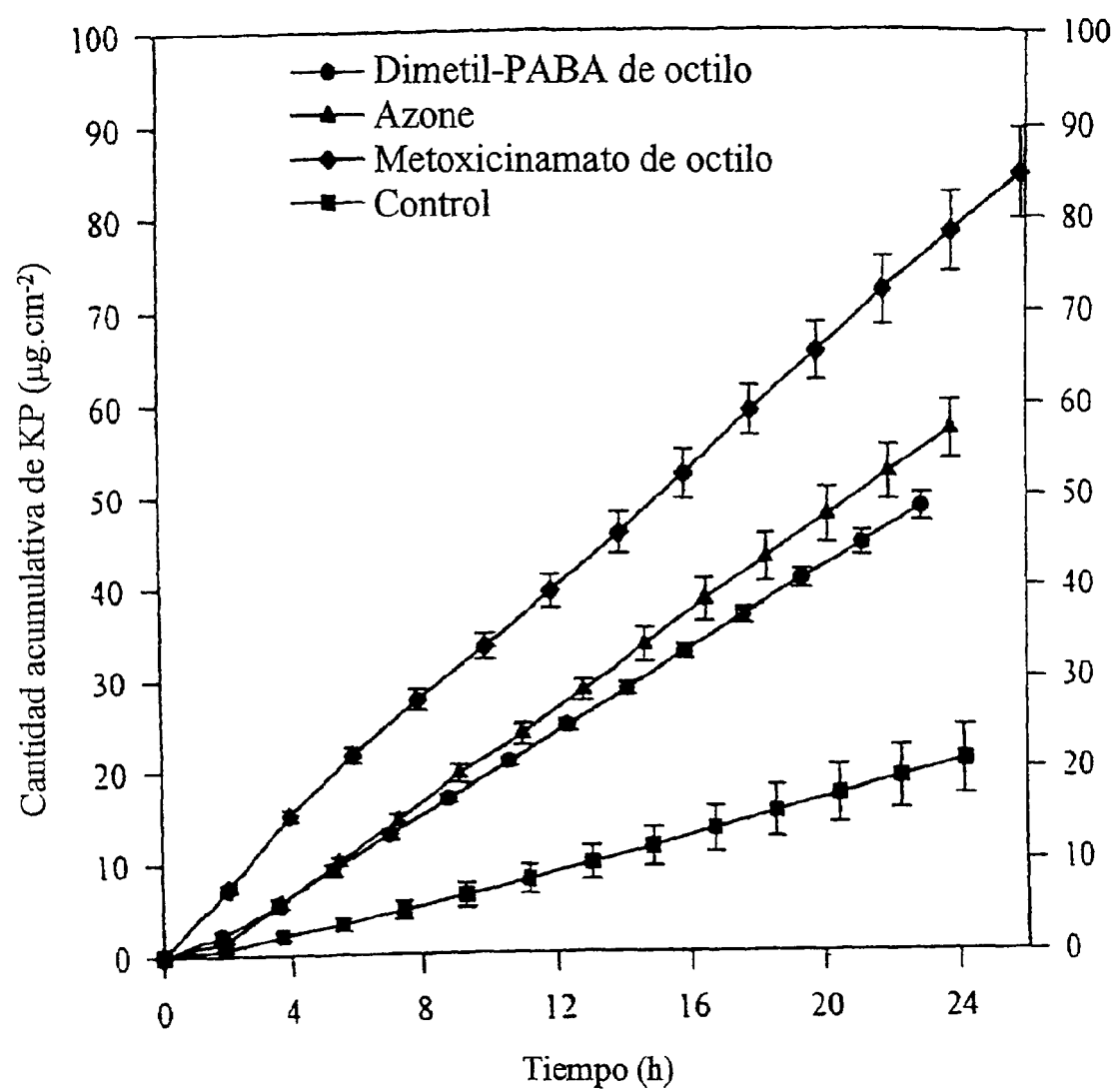


Figura 2

(no está dentro del alcance de las reivindicaciones)

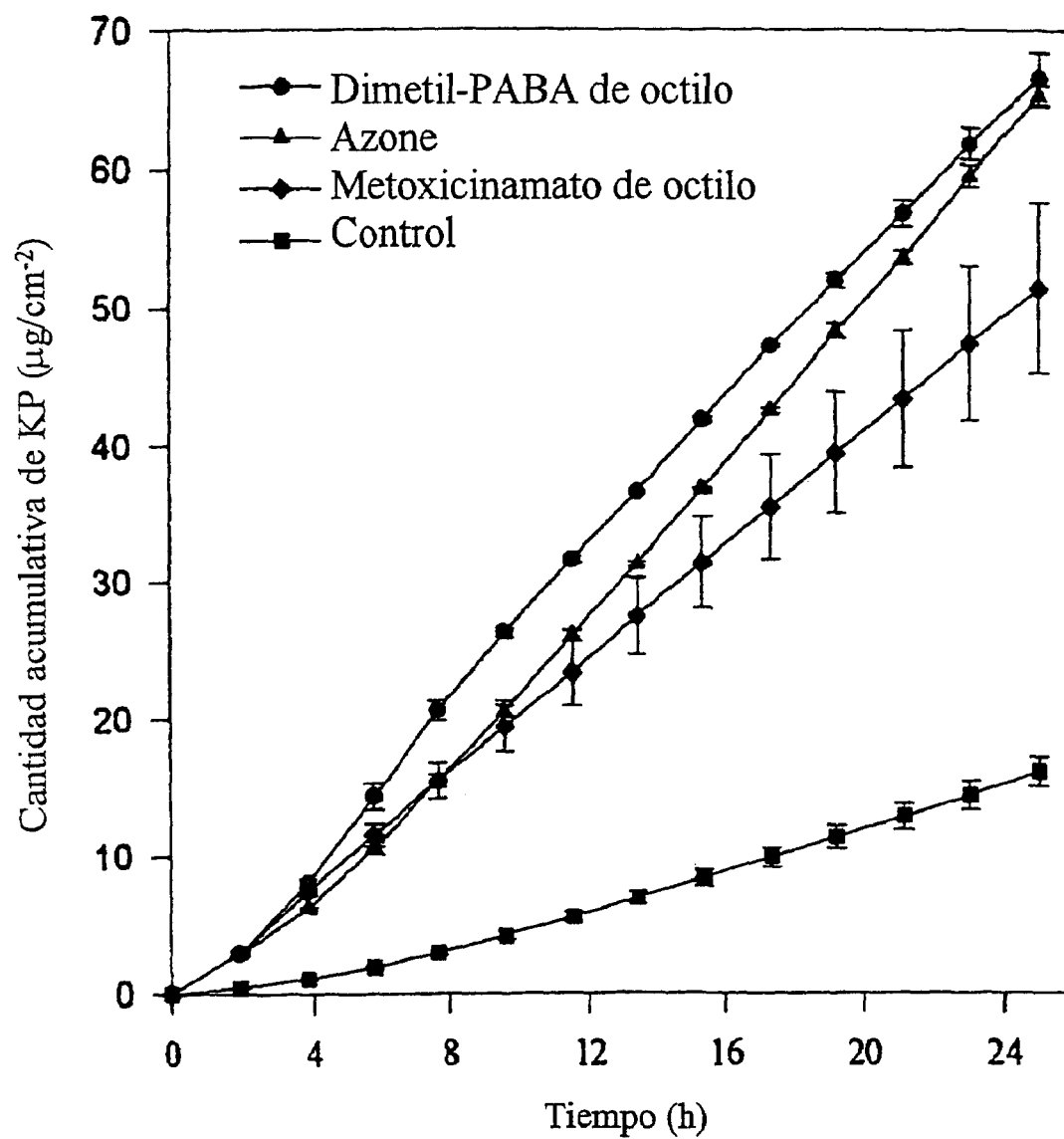


Figura 3

(no está dentro del alcance de las reivindicaciones)

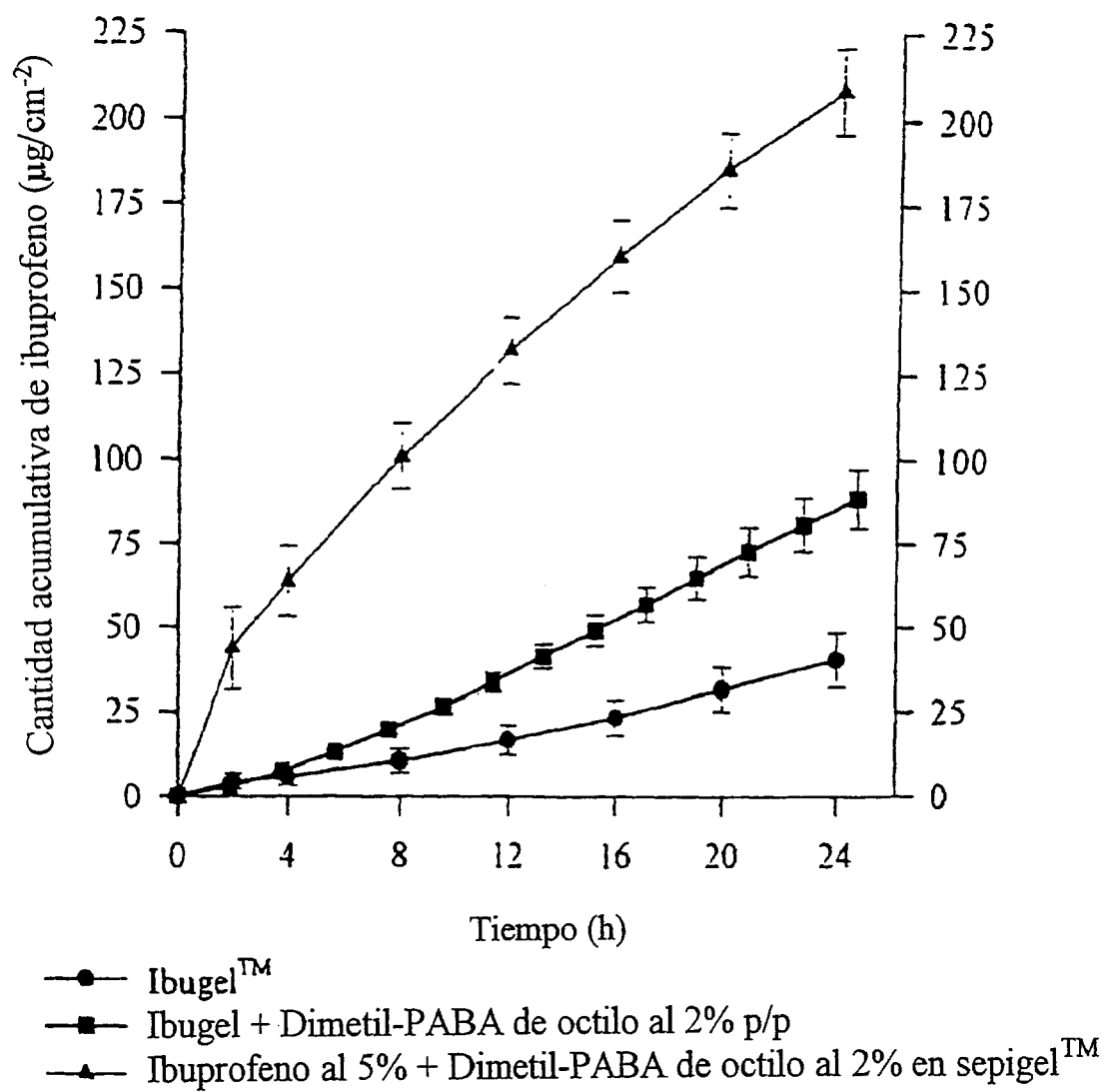


Figura 4

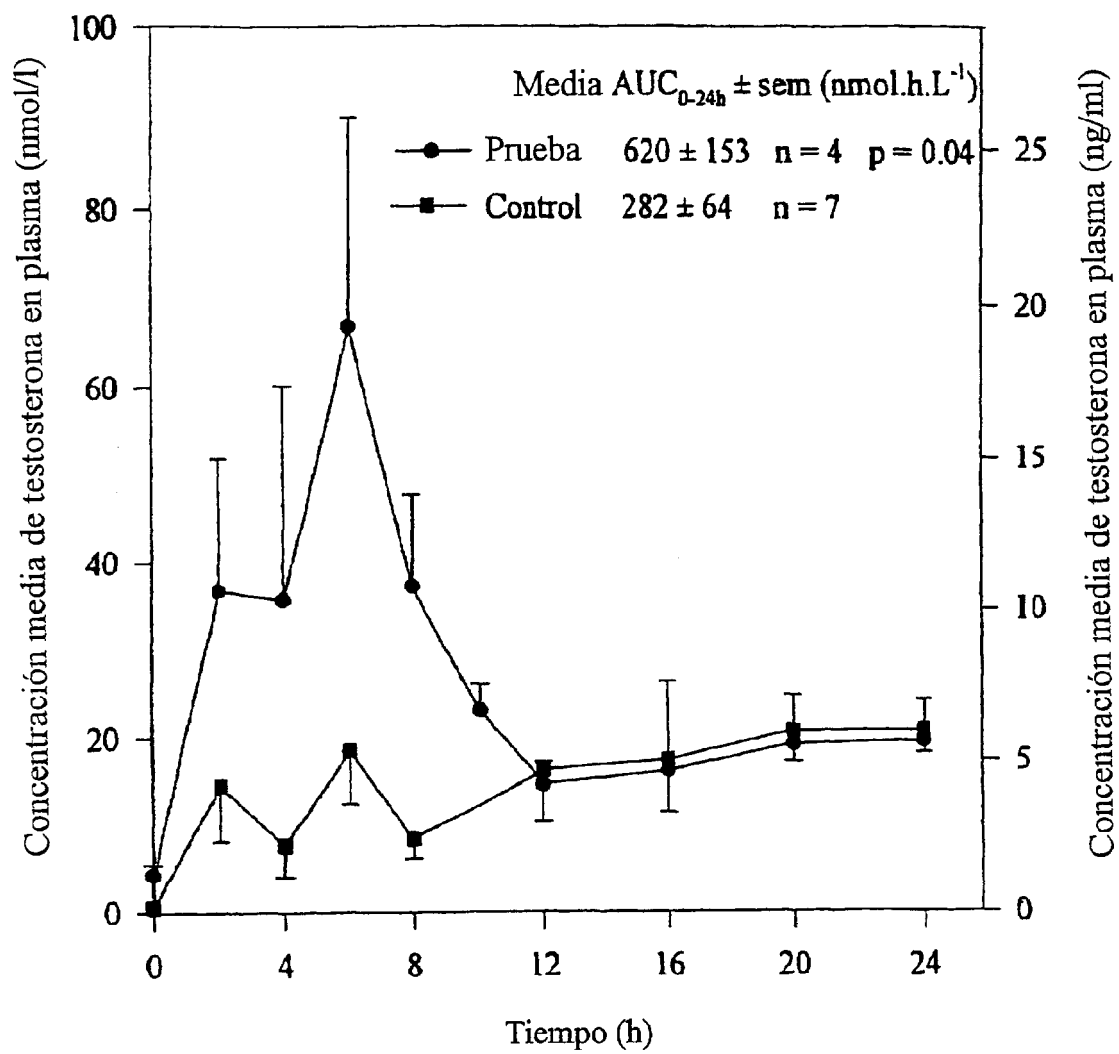


Figura 5

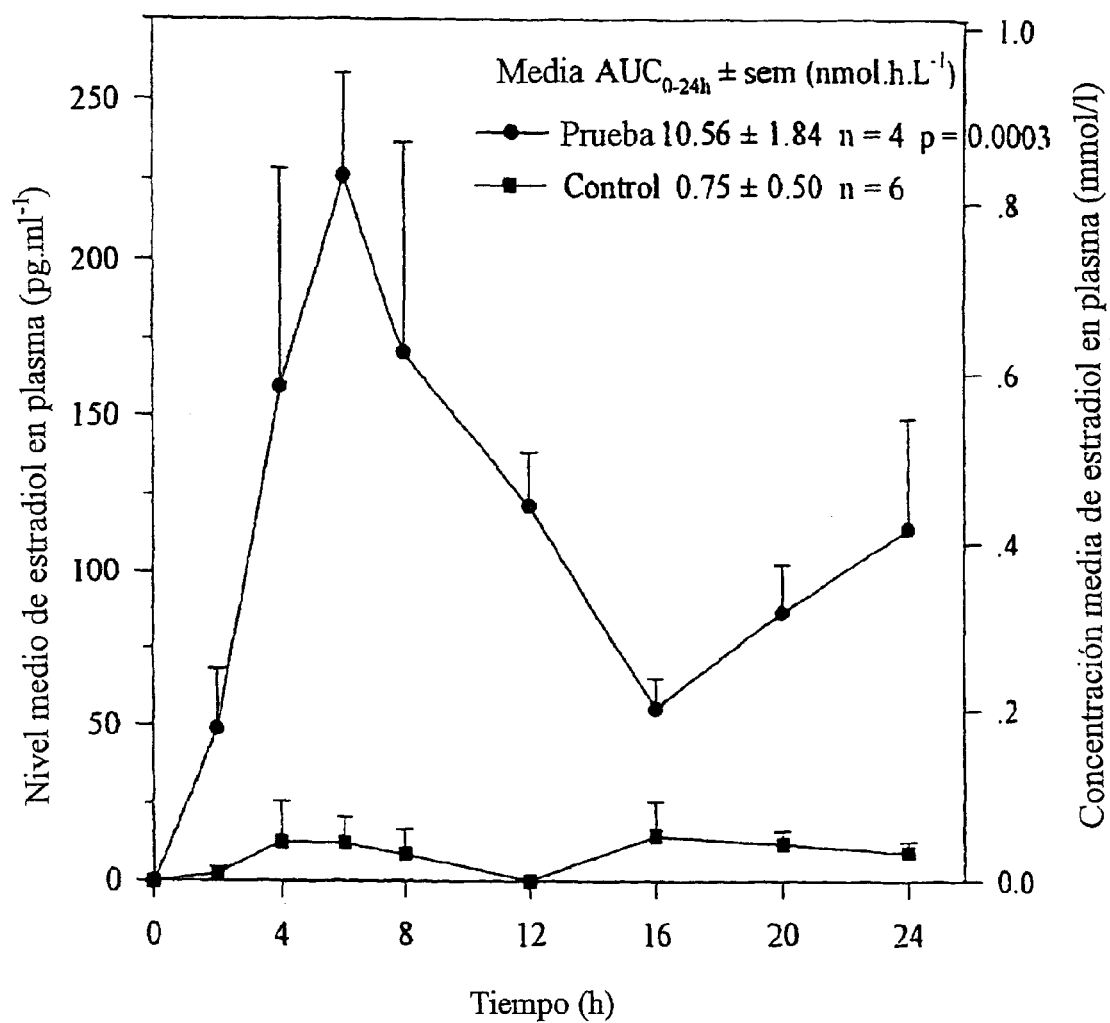


Figura 6

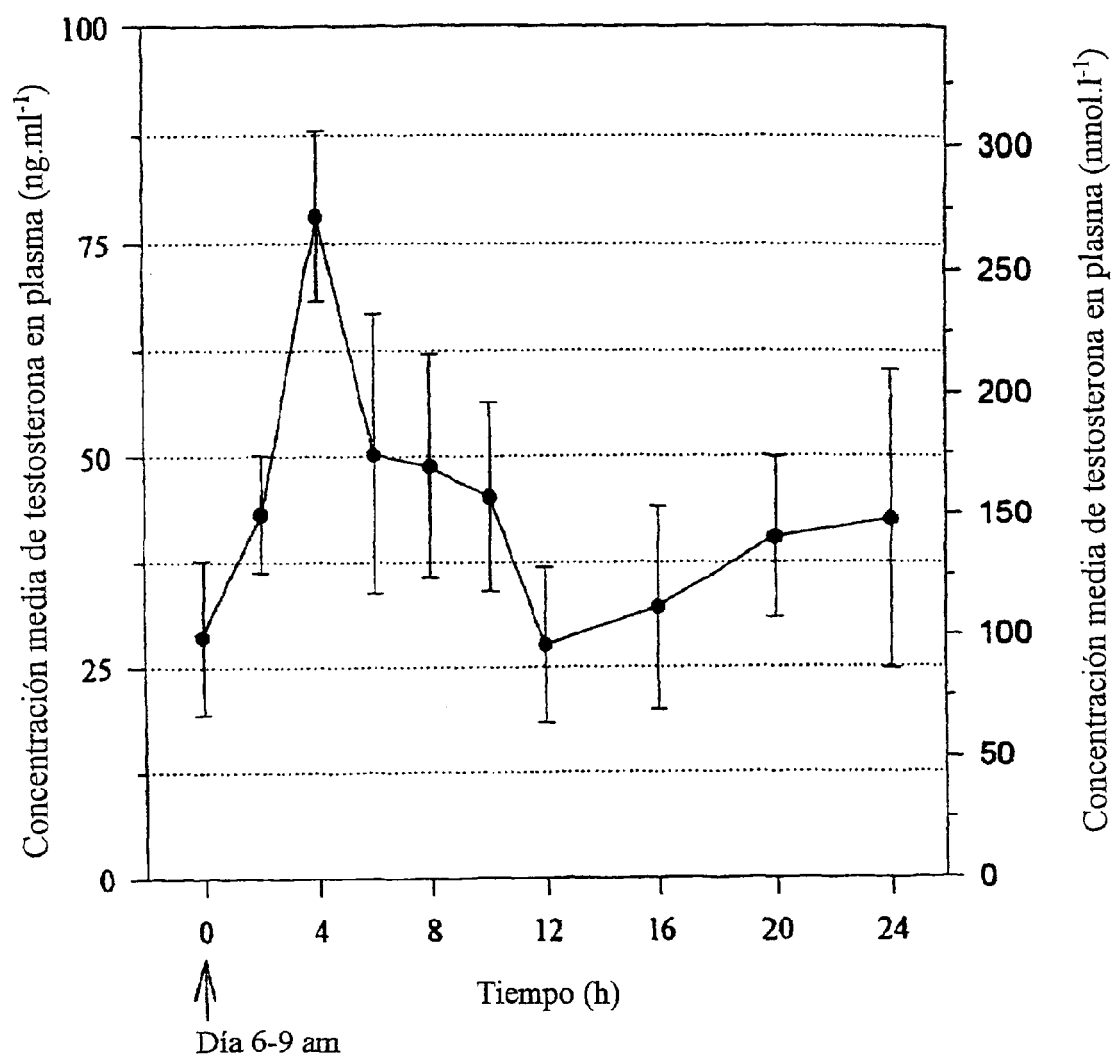


Figura 7

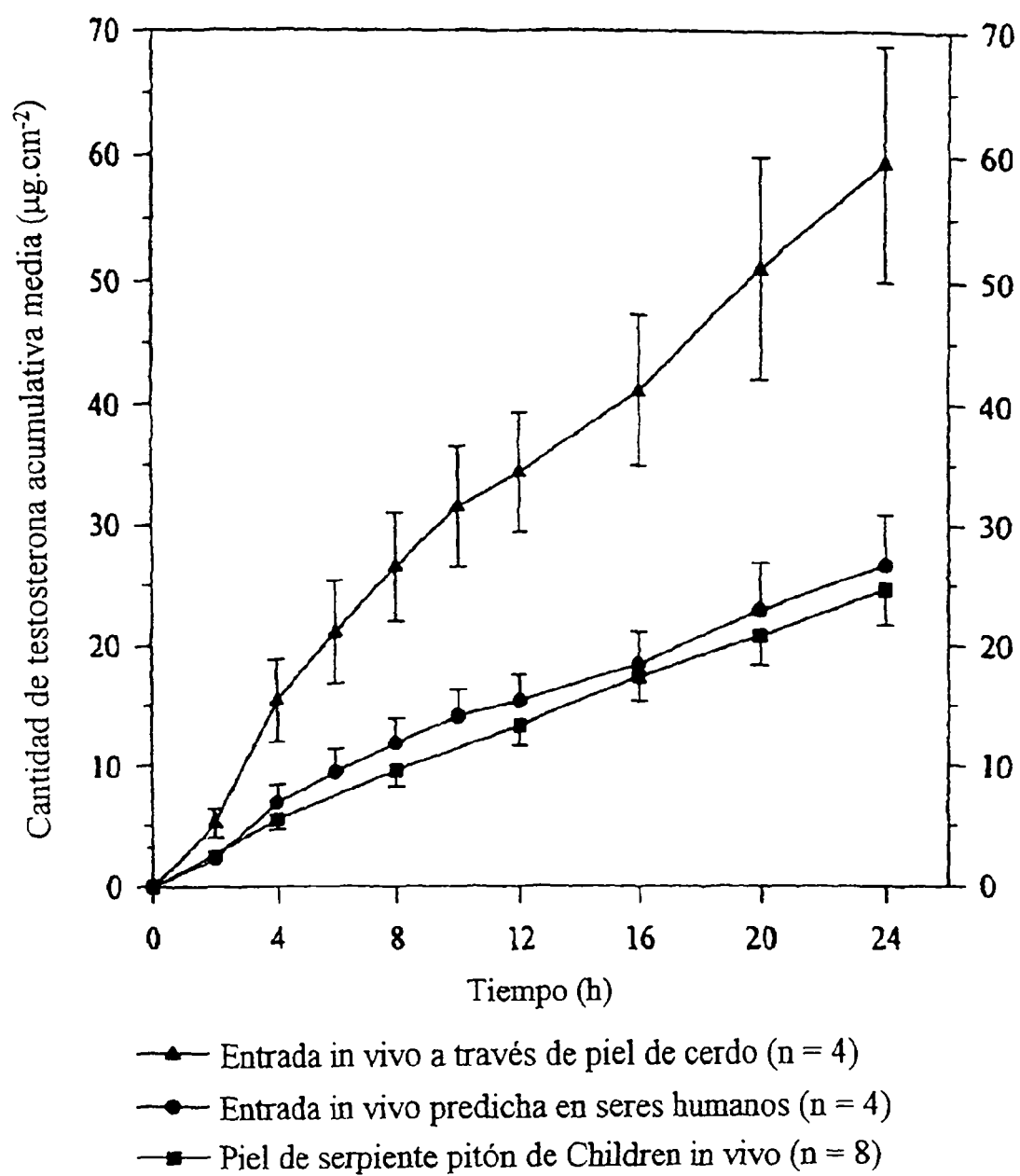


Figura 8

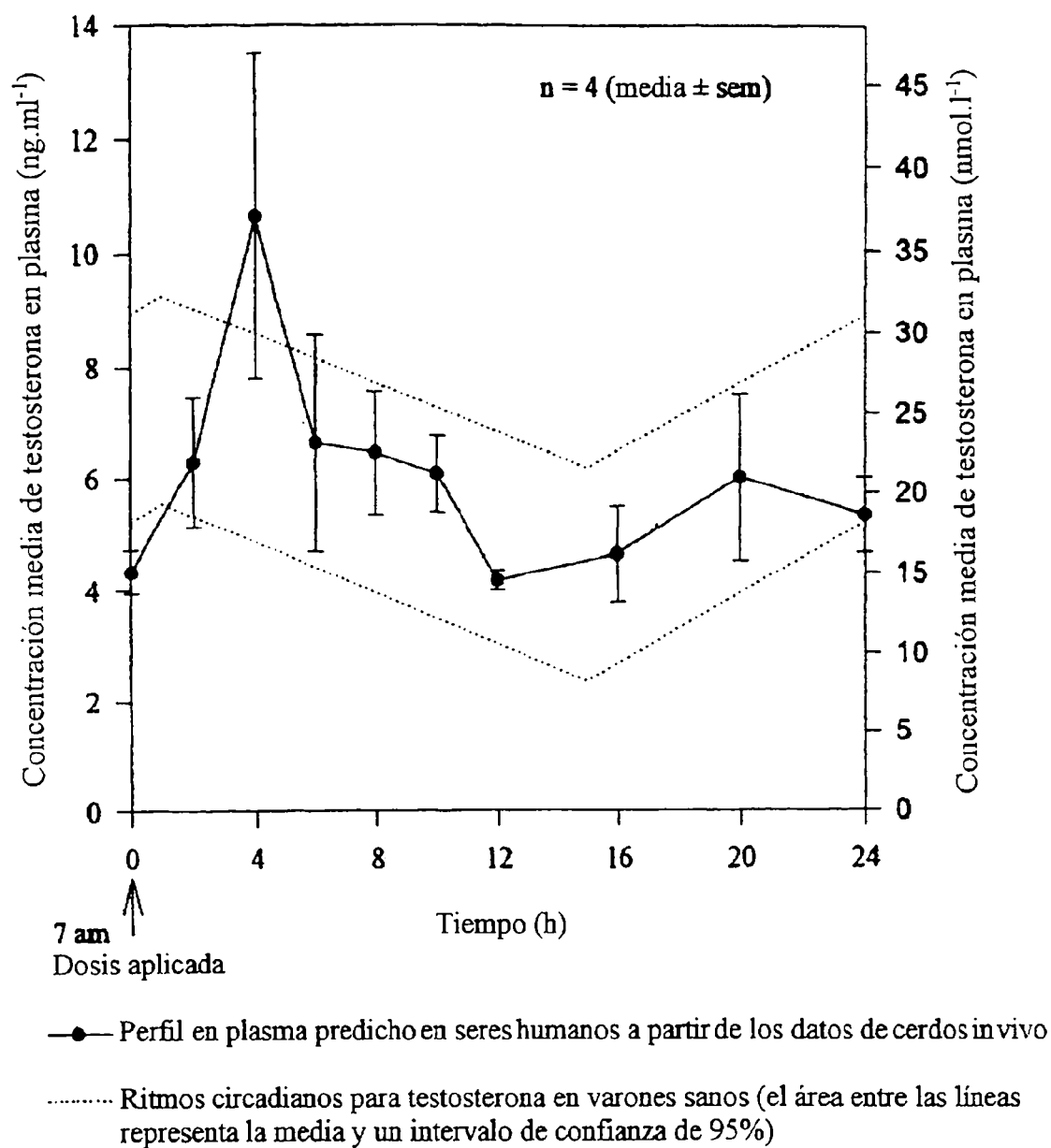


Figura 9