

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 955**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015** **PCT/US2015/000302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016** **WO16105530**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015** **E 15828407 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3237013**

54 Título: **Formulaciones transdérmicas**

30 Prioridad:

23.12.2014 US 201462096148 P

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

17.11.2023

73 Titular/es:

HOFFMAN, STEVEN (100.0%)

1 Awbery

Court Henderson, NV 89052, US

72 Inventor/es:

HOFFMAN, STEVEN

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 953 955 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

Formulaciones transdérmicas

5 Antecedentes

La administración transdérmica de agentes terapéuticos tiene muchas ventajas, incluida la comodidad y que evita el metabolismo del tracto gastrointestinal. Pero en ausencia de agentes potenciadores de la penetración, muchos agentes terapéuticos no son capaces de penetrar en la piel en concentraciones terapéuticamente eficaces. Como tales, se necesitan composiciones que faciliten la penetración de agentes terapéuticos a través de la piel.

Además, la pérdida de humedad de la piel da como resultado una piel seca que puede ser incómoda, dolorosa o poco atractiva. También se necesitan composiciones que mejoren la piel seca y aumenten o mantengan la hidratación de la piel.

El documento US 2007/248658 se refiere al uso de poliuretanos formadores de película que se usan en agentes para el cuidado del cabello o mezclas de estos poliuretanos con otros polímeros en preparación farmacéutica para la administración dérmica o transdérmica de ingredientes activos, así como parches y preparaciones farmacéuticas que contienen estos poliuretanos para el cuidado del cabello.

Compendio

La presente divulgación se refiere a composiciones que comprenden un primer componente, un segundo componente, un alcohol alquílico C₂₋₁₀ y un ácido orgánico que tiene de 1 a 25 átomos de carbono, donde el primer y el segundo componentes se definen adicionalmente en la presente memoria. También se describen métodos para preparar y usar estas composiciones.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

La presente divulgación puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones deseadas y los ejemplos incluidos en la misma. En la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que la siguen se hará referencia a una serie de términos que tienen los siguientes significados:

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión "que comprende" puede incluir las realizaciones "que consiste en" y "que consiste esencialmente en". Las expresiones "comprende(n)", "incluye(n)", "que tiene", "tiene", "puede", "contiene(n)" y variantes de las mismas, tal como se usan en la presente memoria, están destinadas a ser frases de transición abiertas, términos o palabras que requieren la presencia de los ingredientes/etapas nombrados y permiten la presencia de otros ingredientes/etapas. Sin embargo, dicha descripción debe interpretarse como que también describe composiciones o procesos como "que consisten en" y "que consisten esencialmente en" los ingredientes/etapas enumerados, lo que permite la presencia de solo los ingredientes/etapas nombrados, junto con cualquier impureza que pueda resultar de los mismos, y excluye otros ingredientes/etapas.

Salvo que se indique lo contrario, se debe entender que los valores numéricos incluyen valores numéricos que son iguales cuando se reducen al mismo número de cifras significativas y valores numéricos que difieren del valor declarado por menos del error experimental de técnica de medición convencional del tipo descrito en la presente divulgación para determinar el valor.

Todos los intervalos descritos en la presente memoria incluyen el punto final mencionado y pueden combinarse independientemente (por ejemplo, el intervalo "de 2 a 10" incluye los puntos finales, 2 y 10, y todos los valores intermedios). Los puntos finales de los intervalos y cualquier valor dado a conocer en la presente memoria no se limitan al intervalo o valor preciso; son lo suficientemente imprecisos para incluir valores que se aproximan a estos intervalos y/o valores.

Tal como se usa en la presente memoria, el lenguaje de aproximación se puede aplicar para modificar cualquier representación cuantitativa que pueda variar sin que resulte en un cambio en la función básica con la que está relacionada. Por consiguiente, un valor modificado por un término o términos, tales como "aproximadamente" y "sustancialmente", puede no estar limitado al valor preciso especificado, en algunos casos. Al menos en algunos casos, el lenguaje de aproximación puede corresponder a la precisión de un instrumento para medir el valor. El modificador "aproximadamente" también se debe considerar como revelador del intervalo definido por los valores absolutos de los dos puntos finales. Por ejemplo, la expresión "de aproximadamente 2 a

aproximadamente 4" también describe el intervalo "de 2 a 4". El término "aproximadamente" puede referirse a más o menos un 10 % del número indicado. Por ejemplo, "aproximadamente un 10 %" puede indicar un intervalo de un 9 % a un 11 %, y "aproximadamente 1" puede significar 0,9-1,1. Otros significados de "aproximadamente" pueden ser evidentes a partir del contexto, tal como redondeo, por lo que, por ejemplo,

5 "aproximadamente 1" también puede significar de 0,5 a 1,4.

Tal como se usa en la presente memoria, "alquilo" se refiere a cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tales como de 1 a 6 o de 1 a 7 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ abarca

10 tanto alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, está previsto que se incluyan todas las versiones de cadena ramificada y lineal que tienen ese número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo "butilo" está destinado a incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-

15 pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo.

Tal como se usa en la presente memoria, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado ramificado o de cadena lineal que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. El grupo puede estar en configuración cis o trans alrededor del enlace doble o de los enlaces dobles. El grupo también puede ser un grupo aromático, por ejemplo, un resto fenilo o fenileno. Los grupos alquenilo típicos incluyen etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-

20 dien-2-ilo; fenileno. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente memoria, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal insaturado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono derivado por la eliminación de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo precursor. Los grupos alquinilo típicos incluyen etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono.

25

30

La presente divulgación está dirigida a composiciones que hidratan la piel o que facilitan y/o mejoran la permeación transdérmica de agentes terapéuticos a través de la piel. Tal como se usa en la presente memoria, "hidratar" se refiere a aumentar la hidratación o prevenir una pérdida de hidratación adicional. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "permeación transdérmica" incluye tanto el suministro percutáneo como el suministro transmucosal, es decir, el paso a través de la piel o tejido mucoso y hacia el torrente sanguíneo. Tal como se usa en la presente memoria en referencia a la penetración transdérmica, el término "potenciación" se refiere al aumento de la velocidad a la que un agente terapéutico penetra en la piel o el tejido mucoso y entra en el torrente sanguíneo. Estas composiciones incluyen un primer componente, un segundo componente, un alcohol, un ácido orgánico y, opcionalmente, agua. Otras composiciones de la divulgación comprenden además un agente terapéutico.

35

40

Según la divulgación, el primer componente comprende

- un compuesto de la fórmula I

45
$$R-(OCH_2CH_2)_y-OH \text{ (I)}$$

en donde R es alquilo C₁₋₂₀; e y es de 1 a 25.

El primer componente es un compuesto de la fórmula I. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁₋₂₀, que puede ser un alquilo de cadena lineal o ramificada. Los compuestos preferidos de la fórmula I en los que R es alquilo C₁₋₂₀ incluyen, por ejemplo, cetomacrogol 1000; octadecan-1-ol, etoxilado; polioxietilen(12)tridecil éter; polioxietilen(10)tridecil éter; éter polioxietilénico de alcohol graso, éter nonilciclohexílico ramificado con polioxietileno (TRITON N-101), éter monododecílico de nonaetilenglicol, 23-[[4-(2,4,4-trimetil-2-pentanol)ciclohexil]oxi]-3,6,9,12,15,18,21-heptaotricosan-1-ol y combinaciones de los mismos. El éter monododecílico de nonaetilenglicol es particularmente preferible.

50

55

En algunas realizaciones, y es de 1 a 25. En realizaciones preferidas, y es de 5 a 15, preferiblemente de 8 a 10, siendo 9 particularmente preferido. En otras realizaciones, y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25.

Las composiciones de la divulgación pueden comprender de aproximadamente un 0,1 % en volumen a aproximadamente un 40 % en volumen del primer componente. En realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente un 1 % en volumen a aproximadamente un 40 % en volumen del primer componente. En otras realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente un 0,1 % en volumen a aproximadamente un 5 % en volumen del primer componente. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender aproximadamente un 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5,

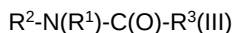
60

65

5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o aproximadamente un 40 % en volumen del primer componente.

Según la divulgación, las composiciones también incluyen un segundo componente que comprende

- un compuesto de la fórmula III



en donde

cada R^1 es independientemente H o alquilo C_{1-3} ; y

R^2 y R^3 son independientemente alquilo C_{1-7} o junto con los átomos a los que están unidos forman una lactama que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

El segundo componente es el compuesto de la fórmula III. R^1 es metilo, etilo, propilo o isopropilo, siendo metilo particularmente preferido.

Preferiblemente, R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman una lactama que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, la lactama puede incluir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos, que pueden formar parte del anillo de lactama o que pueden formar una ramificación exocíclica. Los ejemplos de lactamas preferidas incluyen pirrolidonas tales como 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, 5-metil-2-pirrolidona y 1-etil-2-pirrolidona. Preferiblemente, la lactama es 1-metil-2-pirrolidinona o 2-pirrolidona.

Las composiciones de la divulgación pueden comprender de aproximadamente un 0,01 % en volumen a aproximadamente un 10 % en volumen del segundo componente. En realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente un 0,01 % en volumen a aproximadamente un 5 % en volumen del segundo componente. En realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente un 0,01 % en volumen a aproximadamente un 4 % en volumen del segundo componente. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender aproximadamente un 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o aproximadamente un 10 % en volumen del segundo componente.

En algunas realizaciones de la divulgación, la proporción, en volumen, del primer componente al segundo componente es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 4:1.

Los alcoholes para uso en las composiciones de la divulgación incluyen alcoholes alquílicos C_{2-10} que tienen al menos un resto -OH o al menos dos restos -OH. Por ejemplo, los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etanol, isopropanol, 1-propanol, butanol, t-butanol, pentanol, 1-octanol y combinaciones de los mismos, siendo particularmente preferido el etanol.

Las composiciones de la divulgación pueden comprender de aproximadamente un 0,1 % en volumen a aproximadamente un 50 % en volumen del alcohol alquílico C_{2-10} . En realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente un 1 % en volumen a aproximadamente un 50 % en volumen del alcohol alquílico C_{2-10} . En otras realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente un 0,1 % en volumen a aproximadamente un 5 % en volumen del alcohol alquílico C_{2-10} . Por ejemplo, las composiciones pueden comprender aproximadamente un 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o aproximadamente un 50 % en volumen del alcohol alquílico C_{2-10} .

Las composiciones de la divulgación también incluyen un ácido orgánico que tiene de 1 a 25 átomos de carbono.

Los ácidos orgánicos para usar en la divulgación incluyen ácidos grasos. Tal como se usa en la presente memoria, el término "ácido graso" tiene su significado ordinario tal como lo entendería una persona con experiencia ordinaria en la técnica e incluye una molécula que tiene un grupo carboxílico y una cadena de hidrocarburos. Las descripciones del número de átomos de carbono en un ácido graso en la presente memoria se refieren al número de átomos de carbono en la cadena de hidrocarburos del ácido graso, independientemente de si la cadena de hidrocarburos es lineal o ramificada.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "ácido graso" también incluye ácidos grasos monoinsaturados, que contienen un enlace doble o triple en la cadena de hidrocarburos, y ácidos grasos poliinsaturados, que contienen más de un enlace doble y/o triple en la cadena de hidrocarburos. Dichos ácidos incluyen ácidos grasos omega 3, omega 6, omega 9, otros ácidos grasos tales como ácido miristoleico y palmitoleico y ácidos grasos conjugados. Los ejemplos de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados incluyen (a) ácidos grasos omega 3, tal como ácido hexadecatrienoico ($C_{16:3}$); (a modo de ejemplo, $C_{16:3}$

indica que el ácido hexadecatrienoico tiene 16 átomos de carbono en su cadena de hidrocarburos y 3 enlaces dobles; el número de átomos de carbono y enlaces dobles en la cadena de hidrocarburos de otro ejemplo de ácidos grasos insaturados se designa de forma análoga en la presente memoria), ácido alfa linolénico (C18:3) y ácido eicosapentanoico (20:5), (b) ácidos grasos omega 6, como ácido linoleico (18:2), ácido docosadienoico (C22:2), ácido araquidónico (C20:4) y ácido tetracosatetraenoico (C24:5), (c) ácidos grasos omega 9, tales como ácido oleico (C18:1), ácido eicosenoico (C20:1) y ácido nerviónico (C24:1), y (d) ácidos grasos conjugados tales como ácido ruménico (C18:2), ácido eleostático (C18:3) y ácido rumelénico (C18:3).

Las composiciones de la divulgación pueden comprender de aproximadamente un 0,01 % en volumen a aproximadamente un 15 % en volumen del ácido orgánico. En alguna realización, las composiciones comprenden de aproximadamente un 1 % en volumen a aproximadamente un 15 % en volumen del ácido orgánico. En realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente un 0,01 % en volumen a aproximadamente un 5 % en volumen del ácido orgánico. En otras realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente un 0,01 % en volumen a aproximadamente un 3 % en volumen del ácido orgánico. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender aproximadamente un 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o aproximadamente un 15 % en volumen del ácido orgánico.

Las composiciones de la divulgación pueden ser anhidras. Tal como se usa en la presente memoria, "anhidro" se refiere a composiciones que comprenden menos de un 1 % en volumen de agua, preferiblemente menos de un 0,05 % en volumen o menos de un 0,025 % en volumen de agua. En la técnica se conocen los métodos para determinar el contenido de agua.

Las composiciones de la divulgación pueden incluir agua. En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender hasta un 99 % en volumen de agua. En otros aspectos más, las composiciones pueden comprender un 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % en volumen de agua. En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender un 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 % en volumen de agua.

Las composiciones de la divulgación que incluyen agua pueden contener opcionalmente una o más sales fisiológicamente aceptables. Aunque sin estar sujetos a ninguna teoría en particular, se cree que controlar la cantidad de sal que está presente permite controlar la profundidad a la que la presente composición penetra en la piel, teniendo la concentración de sal una relación generalmente inversa a la profundidad de penetración. Las sales para usar en las composiciones incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio y mezclas de los mismos. Una forma preferida de cloruro de sodio es la solución de cloruro de sodio bacteriostático.

Las composiciones de la divulgación también pueden incluir un agente terapéutico. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "agente terapéutico" se refiere a un compuesto que, tras la administración a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz, proporciona un beneficio terapéutico al paciente. Un agente terapéutico puede designarse en la presente memoria como fármaco o producto biológico. Los expertos en la técnica apreciarán que la expresión "agente terapéutico" no se limita a fármacos o productos biológicos, o a materiales que han recibido aprobación reglamentaria.

Por ejemplo, dichos agentes terapéuticos incluyen hormonas como estrógenos, progestinas y andrógenos para la salud masculina y femenina, esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos para la inflamación y/o diversas manifestaciones de insuficiencia adrenal o exceso de hormona pituitaria, medicamentos contra las náuseas/antieméticos, antidepresivos tricíclicos, medicamentos para la migraña y otros medicamentos para el dolor, incluidos los AINE y narcóticos, hipnóticos, algunos bloqueadores beta, bloqueadores alfa, agentes bloqueantes neuromusculares, diuréticos, medicamentos antipalúdicos, dermatológicos, antimetabolitos, péptidos como leuprolida, goserelina o histrelina. En otras realizaciones, el agente terapéutico puede ser un agente para tratar el Alzheimer, un agente anabólico, un agente analgésico, un agente anestésico, un antiácido, un agente antiasmático, un agente antiolesterolémico, un agente antilipídico, un anticoagulante, un agente anticonvulsivo, un antidiarreico, un antiemético, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un agente antimaníaco, un antimigraña, un agente contra las náuseas, un antidepresivo del SNC, un agente antineoplásico, un agente contra la obesidad, un agente antiparkinsoniano, un agente antipirético, un agente antiespasmódico, un agente antitrombótico, un agente antiuricémico, un agente antianginoso, un antihistamínico, un antitusígeno, un supresor del apetito, un producto biológico, un dilatador cerebral, un agente del sistema nervioso central, un dilatador coronario, un descongestionante, un diurético, un agente eritropoyético, un expectorante, un sedante gastrointestinal, una hormona o un agonista o antagonista de una hormona, un agente que posee una mezcla de propiedades agonistas y antagonistas sobre un receptor hormonal, un agente hiperglucémico, un agente hipoglucemiante, una prostaglandina o prostanoides, un estrógeno o antiestrógeno, un progestágeno o antiprogestina, un andrógeno o antiandrógeno, un agonista o antagonista opiáceo u opioide, una fenotiazina, una butirofenona, una benzamida, un glucocorticoide, un antagonista de la dopamina, un hipnótico, un agente hipoglucemiante, una resina de intercambio iónico, un laxante, un suplemento mineral, un agente mucolítico, un fármaco neuromuscular, un AINE, un oligonucleótido, un agente antiparkinsoniano, un péptido o polipéptido, un vasodilatador periférico, un psicotrópico, un

polinucleótido, un sedante, un estimulante, un agente tiroideo, un agente antitiroideo, un relajante uterino, un agente de maduración cervical, un agente para la inducción del parto, una vitamina, un profármaco o un agente promotor de la cicatrización.

- 5 Los productos terapéuticos también incluyen peróxido de benzoílo, ácido salicílico, yodo y aceite de orégano.

Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen ropinirol, pramipexol, sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán, naratriptán, frovatriptán, zolpidem, zaleplón, eszopiclona, ramelteón, doxepina, ketoprofeno, ketorolaco, piroxicam, meloxicam, diclofenaco, mifepristona, ulipristal, sildenafil, vardenafilo, tadalafil, letrozol, anastrozol, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, morfina, naloxona, naltrexona, leuprolida, goserelina, histrelin, piridoxina, doxilamina, dimenhidronato, difenhidramina, meclizina, prometazina, proclorperazina, droperidol, metaclopramida, haloperidol, prednisona, metilprednisolona, cortisol, tiotropina, hormona liberadora de tiotropina, estradiol, progesterona, hormona liberadora de gonadotropina, agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina e insulina.

Los compuestos adicionales adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen estrógenos, que pueden ser útiles como anticonceptivos y/o terapias hormonales para la menopausia y otras afecciones endocrinas. Los estrógenos adecuados que no se mencionan en otra parte de esta memoria descriptiva incluyen etinilestradiol y estradiol-17beta.

Los compuestos adicionales adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen progesteronas y progestinas, que pueden ser útiles como anticonceptivos y/o terapias hormonales, o ambos, para la menopausia y otras afecciones endocrinas. Las progesteronas y progestinas adecuadas que no se mencionan en otra parte de esta memoria descriptiva incluyen: progesterona, norgestimato, norelgestromina (también llamada norgestimato de 17-desacetilo), norgestrel, levonorgestrel, acetato de ciproterona, gestodeno, desogestrel, dienogest, droperinona, noretindrona y acetato de noretindrona.

Otros compuestos adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen agentes antiinfecciosos. Los agentes antiinfecciosos adecuados que no se mencionan en otra parte de esta memoria descriptiva incluyen fenticonazol (base, nitrato o ambos) y fluconazol.

Los compuestos adicionales adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen suplementos nutricionales y vitaminas. Los suplementos nutricionales y las vitaminas adecuados que no se mencionan en otra parte de esta memoria descriptiva incluyen carbonato de calcio, colecalciferol (un metabolito de la vitamina D), ácido fólico, folato y metafolina.

Otros compuestos adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen compuestos útiles para tratar trastornos del sistema nervioso central (SNC). Los compuestos adecuados útiles para tratar trastornos del sistema nervioso central (SNC) no mencionados en otra parte de esta memoria descriptiva incluyen metilfenidato (por ejemplo para el TDAH), paroxetina (base, sal de mesilato o ambos), ácido valproico, carbonato de litio, fentanilo, lidocaína y rivastigmina.

En realizaciones preferidas, una composición de la invención incluye un agente terapéutico que es un antagonista del receptor de serotonina. Preferiblemente, el antagonista del receptor de serotonina comprende un antagonista del receptor 5-HT₃. Aún más preferiblemente, el antagonista del receptor de serotonina se selecciona entre ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, tropisetrón, palonosetrón o sales de los mismos.

Las composiciones de la invención pueden diseñarse para administrarlas a la piel o tejido mucoso de un paciente que necesita tratamiento. Las composiciones de la invención se pueden formular como geles, parches transdérmicos, lociones, cremas, aerosoles, vahos, emulsiones o dispersiones. Los excipientes apropiados para formular un gel, parche transdérmico, loción, crema, aerosol o vaho son fácilmente evidentes para un experto en la materia e incluyen estabilizantes, emulsionantes, espesantes, antimicrobianos, humectantes, propelentes, agentes dispersantes, polímeros y adhesivos, tales como adhesivos sensibles a la presión. En particular, los excipientes que pueden usarse para formar un gel transdérmico incluyen alcoholes, glicoles, glicerina, hidroxitolueno butilado (BHT) y agua.

También entran dentro del alcance de la divulgación composiciones para usar en métodos que comprenden administrar cualquiera de las composiciones descritas a la piel de un mamífero durante un tiempo y en condiciones eficaces para lograr el paso de al menos una parte de la composición a través de la piel. La permeación en la piel se puede medir utilizando técnicas conocidas en la técnica.

Las composiciones de la divulgación pueden usarse en un método para administrar un agente terapéutico a un mamífero. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, estos métodos comprenden aplicar cualquiera de las composiciones descritas a la piel de un mamífero durante un tiempo suficiente para lograr la permeación de al

menos una parte del agente terapéutico a través de la piel. El agente terapéutico de permeación en la piel se puede medir utilizando técnicas conocidas en este campo.

5 Las composiciones de la divulgación se pueden usar en métodos para humedecer la piel. Por ejemplo, estos métodos pueden comprender identificar en un mamífero un área de la piel que tiene un nivel de humedad indeseablemente bajo y aplicar en la piel cualquiera de las composiciones descritas. Preferiblemente, el nivel de humedad aumenta o no disminuye.

10 Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden aplicar a cualquier superficie de piel conveniente. Las superficies de la piel de interés incluyen: brazos, piernas, torso, cabeza, cuello, etc. El área de la superficie que cubre la formulación transdérmica después de la aplicación es generalmente suficiente para proporcionar la cantidad deseada de administración del agente y, en ciertas realizaciones, oscila entre aproximadamente 1 cm² y aproximadamente 200 cm².

15 Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden aplicar una sola vez o una pluralidad de veces durante un período de tiempo determinado, por ejemplo, el curso de la enfermedad que se está tratando, donde el programa de dosificación cuando se administra una pluralidad de parches a lo largo de un período de tiempo determinado puede ser diario, semanal, quincenal, mensual, etc.

20 Las composiciones de la divulgación incluirán, en algunas realizaciones, uno o más componentes adicionales además de los componentes arriba discutidos. Los componentes adicionales incluyen un potenciador de la absorción transdérmica, un conservante (por ejemplo, parabeno), un antioxidante, un agente estabilizador, un agente de carga que contiene un polímero hidrófilo; agentes de reticulación; y un agente plastificante.

25 El siguiente ejemplo se proporciona para ilustrar las composiciones, procesos y propiedades de la presente divulgación.

Ejemplo

30 *Ejemplo 1. Composición hidratante (no correspondiente a la invención)*

Se combinan éter monododecílico de nonaetilenglicol (3 ml, 5,14 % en volumen), 1-metil-2-pirrolidinona (0,3 ml, 0,515 % en volumen), etanol (4 ml, 6,86 % en volumen), ácido oleico (1 ml, 1,72 % en volumen) y agua (50 ml, 85,8 % en volumen) para formar una mezcla. La composición resultante se aplica a un área de la piel que está seca o que necesita humedad para aliviar los síntomas de la piel seca.

Ejemplo 2. Composición acuosa para la administración transdérmica de un agente terapéutico (no correspondiente a la invención)

40 Se combinan éter monododecílico de nonaetilenglicol (3 ml), 1-metil-2-pirrolidinona (0,3 ml), etanol (4 ml), ácido oleico (1 ml) y agua (50 ml) para formar una mezcla. Una cantidad eficaz de un agente terapéutico se combina con la mezcla para formar una composición transdérmica. La composición transdérmica se aplica a la piel de un paciente en una cantidad y durante un tiempo suficientes para que el agente terapéutico penetre a través de la piel y entre en el torrente sanguíneo del paciente para conseguir un efecto terapéutico.

45 *Ejemplo 3. Composición anhidra para administración transdérmica de un agente terapéutico*

Se combinan éter monododecílico de nonaetilenglicol (3 ml), 1-metil-2-pirrolidinona (0,3 ml), etanol (4 ml), ácido oleico (1 ml) para formar una mezcla. Una cantidad eficaz de un agente terapéutico se combina con la mezcla para formar una composición transdérmica.

Ejemplo 4. Administración transdérmica de un agente terapéutico utilizando una composición anhidra

55 La composición transdérmica del Ejemplo 3 se aplica a la piel de un paciente en una cantidad y durante un tiempo suficientes para que el agente terapéutico penetre a través de la piel y entre en el torrente sanguíneo del paciente para conseguir un efecto terapéutico.

Ejemplo 5. Composición transdérmica acuosa para tejido sensible

60 La composición del Ejemplo 3 (1 ml) se mezcla con 99 ml de agua. La composición acuosa resultante se puede aplicar a un tejido sensible, por ejemplo, una membrana mucosa, durante un tiempo suficiente para que el agente terapéutico penetre a través del tejido sensible y entre en el torrente sanguíneo del paciente para lograr un efecto terapéutico.

65 *Ejemplo 6. Composición transdérmica acuosa para piel normal*

La composición del Ejemplo 3 (1 ml) se mezcla con 49 ml de agua. La composición acuosa resultante se puede aplicar a piel normal durante un tiempo suficiente para que el agente terapéutico penetre a través de la piel y entre en el torrente sanguíneo del paciente para lograr un efecto terapéutico.

5 *Ejemplo 7. Composición transdérmica acuosa de insulina*

10 Se combinan éter monododecílico de nonaetilenglicol (3 ml), 1-metil-2-pirrolidinona (0,3 ml), etanol (4 ml), y ácido oleico (1 ml). A continuación se añade insulina (3 ml, 100 unidades/ml, LANTUS SOLOSTAR, Sanofi) para formar una mezcla. A continuación, la mezcla (1 ml) se combina con 24 ml de agua. La composición acuosa resultante se puede aplicar a piel o tejido durante un tiempo suficiente para que la insulina penetre a través de la piel y entre en el torrente sanguíneo del paciente para lograr un efecto terapéutico.

Ejemplo 8. Composición transdérmica acuosa de insulina

15 Se combinan éter monododecílico de nonaetilenglicol (3 ml), 1-metil-2-pirrolidinona (0,3 ml), etanol (4 ml), y ácido linoleico (1 ml). A continuación, se añade insulina (3 ml, 100 unidades/ml, LANTUS SOLOSTAR, Sanofi) para formar una mezcla. A continuación, la mezcla (1 ml) se combina con 32,3 ml de agua. La composición acuosa resultante se puede aplicar a piel o tejido durante un tiempo suficiente para que la insulina penetre a través de la piel y entre en el torrente sanguíneo del paciente para lograr un efecto terapéutico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 - 5 (a) una composición que comprende éter monodecílico de nonaetilenglicol, 1-metil-2-pirrolidona, etanol, ácido linoleico y, opcionalmente, agua y
 - (b) que comprende además un agente terapéutico.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 que incluye agua.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición (a) comprende:
 - 15 aproximadamente un 36 % en volumen de éter monodecílico de nonaetilenglicol;
 - aproximadamente un 4 % en volumen de 1-metil-2-pirrolidona;
 - aproximadamente un 48 % en volumen de etanol; y
 - 20 aproximadamente un 12 % en volumen de ácido linoleico.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende
 - 25 aproximadamente un 5 % en volumen de éter monodecílico de nonaetilenglicol;
 - aproximadamente un 0,5 % en volumen de 1-metil-2-pirrolidona;
 - aproximadamente un 7 % en volumen de etanol;
 - 30 aproximadamente un 2 % en volumen de ácido linoleico; y
 - aproximadamente un 85 % en volumen de agua.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de gel, parche transdérmico, loción, crema, aerosol, emulsión o dispersión.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho agente terapéutico es insulina.
- 40 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un método de administración de dicha composición a la piel de un mamífero durante un tiempo y bajo condiciones eficaces para lograr el paso de al menos una parte de dicha composición a través de dicha piel.
- 45 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un método que comprende las etapas de identificar en un mamífero un área de la piel que tiene un nivel de humedad indeseablemente bajo y aplicar dicha composición a dicha piel.
9. La composición de la reivindicación 6 para uso en un método que comprende aplicar dicha composición a la piel de un mamífero durante un tiempo suficiente para lograr la penetración de al menos una parte del agente terapéutico a través de la piel.
- 50 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en la administración transdérmica de un agente terapéutico.