



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 226 102**

⑤① Int. Cl.7: **A61K 9/70**
A61K 47/12

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **98908760 .6**

⑧⑥ Fecha de presentación: **27.02.1998**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0910353**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.1999**

⑤④ Título: **Administración transdérmica de fármacos básicos usando sistemas adhesivos no polares y agentes solubilizantes ácidos.**

③⑩ Prioridad: **28.02.1997 US 808211**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2005

⑦③ Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route nº 202
Raritan, New Jersey 08869-0606, US

⑦② Inventor/es: **Audett, Jay y**
Bailey, Susan, E.

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 226 102 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

Administración transdérmica de fármacos básicos usando sistemas adhesivos no polares y agentes solubilizantes ácidos.

Campo técnico

Esta invención se refiere de forma general al suministro transdérmico de fármacos, y más particularmente, se refiere a sistemas de suministro de fármacos para la administración transdérmica de fármacos básicos, a depósitos de fármacos contenidos en dichos sistemas, a procedimientos para suministrar transdérmicamente fármacos básicos y a composiciones farmacéuticas formuladas para suministrar transdérmicamente fármacos básicos.

Antecedentes

El suministro de fármacos a través de la piel proporciona muchas ventajas; en primer lugar, dicho medio de suministro es una forma cómoda, conveniente y no invasiva de administrar fármacos. Las tasas de absorción y metabolismo variables encontradas en el tratamiento oral se evitan, y otros inconvenientes inherentes –por ejemplo, irritación gastrointestinal y similares- también se eliminan. La administración transdérmica de fármacos también hace posible un alto grado de control de las concentraciones en sangre de cualquier fármaco en particular.

El concepto de suministro transdérmico de un fármaco es conocido. Por ejemplo, el documento WO97/09985, documento comprendido en el Artículo 54(3) EPC, desvela la administración transdérmica de olanzapina y de sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de la misma. El procedimiento implica tratar a un individuo que padece o es susceptible de padecer psicosis, manía aguda o estados de ansiedad leves, particularmente, aquellos afectos de esquizofrenia o enfermedades esquizofreniformes, mediante el suministro de olanzapina o una sal de la misma a través de la piel o el tejido mucoso.

El documento EP-0582502 desvela una preparación farmacéutica destinada al suministro transdérmico, que contiene alufosina (N-[3-[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-metilamino]propil]tetrahydro-2- furancarboxamida) o una de sus sales y una mezcla compuesta por agua, uno o más disolventes orgánicos y uno o más promotores de la absorción.

El documento WO93/03697 desvela una disolución que comprende prazosina y una composición incrementadora de la penetración en la piel de un compuesto que contiene sulfhidrilo, un éster de un ácido graso y un disolvente polar, para su suministro transdérmico, para tratar la hipertensión o la hipertrofia prostática benigna. La formulación se emplea en forma de parche cutáneo que comprende (a) una capa de soporte impermeable, (b) un depósito de una disolución incrementadora de la prazosina, (c) un miembro de soporte poroso que retiene la disolución pero que no supone una barrera para la penetración de la disolución, (d) una capa adhesiva periférica para fijar el parche a la piel, y (e) una capa de revestimiento de liberación.

El documento WO93/00058 desvela un procedimiento para ajustar la concentración de saturación de un fármaco en una composición transdérmica para su aplicación sobre la dermis, que comprende la mezcla de polímeros con diferentes parámetros de solubilidad, de forma que se module la administración del fármaco. En una forma de realización, una composición dérmica comprende un fármaco, un polímero de acrilato y un polisiloxano.

La piel es una membrana estructuralmente compleja y relativamente gruesa. Las moléculas que se desplazan desde el entorno hacia la piel intacta y a través de ésta deben penetrar primero el estrato córneo y cualquier material en su superficie. Después deben penetrar la epidermis viable, la dermis papilar y las paredes capilares hacia el torrente sanguíneo o los canales linfáticos. Para ser absorbidas, las moléculas deben superar una resistencia diferente a la penetración en cada tipo de tejido. El transporte a través de la membrana de la piel es, por lo tanto, un fenómeno complejo. Sin embargo, son las células del estrato córneo las que presentan la barrera principal frente a la absorción de composiciones tópicas o de fármacos administrados transdérmicamente. El estrato córneo es una fina capa de células densas altamente queratinizadas de aproximadamente 10-15 micrómetros de espesor sobre la mayoría del cuerpo. Se cree que el alto grado de queratinización de estas células, así como su denso empaquetamiento, es lo que crea, en la mayoría de los casos, una barrera sustancialmente impermeable ante la penetración de fármacos.

Con objeto de incrementar la permeabilidad de la piel, y en particular de incrementar la permeabilidad del estrato córneo (es decir, de forma que se consiga una penetración aumentada, a través de la piel, de un fármaco que ha de suministrarse transdérmicamente), la piel puede pretratarse con un agente incrementador de la penetración (o “potenciador de la permeabilidad”, como algunas veces se denominará en esta invención) antes de la aplicación de un fármaco; alternativamente, se administran conjuntamente un fármaco y un incrementador de la penetración.

La tasa a la que se produce la administración transdérmica de un fármaco puede expresarse como flujo cutáneo, es decir, como una cantidad de fármaco que atraviesa una unidad de área superficial de la piel por unidad de tiempo. El flujo cutáneo se ve afectado por numerosos factores, uno de los cuales es la permeabilidad de la piel.

Otro factor que afecta al flujo cutáneo es la solubilidad del fármaco en el depósito en el que está contenido. En ciertos tipos de sistemas transdérmicos, en los que el fármaco es sólo un poco soluble en el depósito, el flujo cutáneo

varía con el tiempo; esto es, mientras que inicialmente el flujo de fármaco está por encima del valor mínimo requerido para obtener niveles farmacéuticamente activos del fármaco, el flujo subsiguientemente desciende hasta un punto por debajo del valor objetivo.

5 Este efecto es especialmente problemático en los casos en los que se desea la administración hasta el estado de equilibrio de un fármaco durante un periodo prolongado de tiempo. Un procedimiento para superar este problema y obtener un perfil de flujo de un estado en equilibrio, es solubilizar un mayor porcentaje de fármaco en el depósito. Haciendo esto se reduce la tasa de flujo inicial, y consecuentemente se incrementa el flujo en tiempos posteriores, debido a la mayor concentración de fármaco disuelto remanente en el depósito; el resultado neto es una administración al estado de equilibrio mejorada.

15 La presente invención está dirigida a un nuevo procedimiento y a una composición para incrementar la solubilización de un fármaco en el depósito de fármaco en el que está contenido. La invención se basa en el descubrimiento de que añadiendo determinados agentes ácidos al depósito de fármaco se aumenta la solubilidad del fármaco en el depósito, y se mejora así la administración al estado de equilibrio del fármaco.

Descripción de la invención

20 Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de administración de fármacos para la administración transdérmica de un fármaco básico, que comprende un compuesto laminado de una capa de soporte y al menos una capa de depósito polimérica que comprende el fármaco y una composición incrementadora de la solubilización, según se describirá en detalle en la presente invención.

25 Es otro objeto de la invención proporcionar un depósito de fármaco para su uso en un sistema transdérmico para la administración de fármacos básicos.

30 Es aún otro objeto de la invención proporcionar un procedimiento para incrementar el flujo al estado de equilibrio de un fármaco básico a través de la piel, que comprende la administración transdérmica de un fármaco en combinación con una cantidad incrementadora de la solubilización de una composición incrementadora de la solubilización, según se describirá en detalle en la presente invención.

35 Es todavía otro objeto de la invención proporcionar una composición en cuestión para administrar un fármaco a través de la piel a un flujo terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo predeterminado, que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco básico; (b) una composición incrementadora de la solubilización; y (c) un vehículo adecuado para la administración transdérmica de fármacos.

40 Los objetos, ventajas y nuevas características adicionales de la invención se establecerán, en parte, en la descripción que sigue, y, en parte, serán apreciables por los expertos en la materia tras el examen de lo siguiente, o podrán aprenderse mediante la práctica de la invención.

Breve descripción de los dibujos

45 La Fig. 1 ilustra de forma esquemática una forma de realización de un sistema de administración transdérmica que puede usarse junto con la presente invención.

La Fig. 2 ilustra de forma esquemática una forma de realización alternativa de un sistema de administración transdérmica que puede usarse junto con la presente invención.

50 La Fig. 3 es un perfil de flujo cutáneo obtenido para tamsulosina en una formulación que no incluye una composición incrementadora de la solubilización.

La Fig. 4 es un perfil de flujo cutáneo obtenido para una formulación de tamsulosina que incluye una composición incrementadora de la solubilización.

55 Formas de llevar a cabo la invención

60 Antes de describir la presente invención detalladamente, debe entenderse que esta invención no se limita a fármacos, formulaciones o sistemas transdérmicos concretos ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología se usa en esta invención con el propósito de describir únicamente formas de realización concretas, y no pretende ser limitante.

65 Debe apreciarse que, según se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural, salvo que el contenido dictase claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un incrementador de la penetración" incluye un mezcla de dos o más incrementadores de la penetración, la referencia a "un portador" o "un vehículo" incluye mezclas de portadores o vehículos, y similares.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en esta invención tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la materia a la que corresponde la invención.

ES 2 226 102 T3

Aunque en la práctica de esta invención puede usarse cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en esta invención, los materiales y procedimientos preferibles se describen en esta invención.

5 Para describir y reivindicar la presente invención se usará la siguiente terminología, según las definiciones descritas a continuación.

Por administración “transdérmica”, los solicitantes pretenden incluir tanto la administración transdérmica (o “percutáneo”) como el suministro a través de mucosas, es decir, la administración mediante el paso de un fármaco a través de la piel o tejido mucoso y hacia el torrente sanguíneo.

10 El “incremento de la penetración” según se usa en esta invención se refiere a un aumento en la permeabilidad de la piel ante un agente farmacológicamente activo, es decir, de forma que se aumente la tasa a la cual el fármaco penetra a través de la piel y entra en el torrente sanguíneo. La penetración incrementada efectuada mediante el uso de dichos incrementadores puede observarse midiendo la tasa de difusión del fármaco a través de piel animal o humana, usando aparatos de difusión celular según se describe en los Ejemplos de esta invención.

15 El “incremento de la solubilización”, según se usa en esta invención, se refiere a un aumento en la solubilidad de los componentes de una formulación farmacosa en el depósito de fármaco, incluido el propio fármaco, sin carácter limitativo, de forma que se obtenga una administración del fármaco al estado de equilibrio. El efecto de la solubilización incrementada sobre la administración del fármaco puede observarse representando el perfil de administración del fármaco obtenido mediante la medición de la tasa de difusión a través de la piel animal o humana, usando aparatos de difusión celular, según se describe en los Ejemplos de esta invención.

20 Los “portadores” o “vehículos”, según se usa en esta invención, se refieren a los materiales portadores adecuados para la administración transdérmica de un fármaco, e incluyen cualquiera de los materiales conocidos en la materia, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similares, que no sea tóxico y que no interactúe con otros componentes de la composición de una forma perjudicial. El término “portador” o “vehículo”, según se usa en esta invención, también puede referirse a estabilizantes, inhibidores de la cristalización, agentes dispersantes u otros tipos de aditivos útiles para facilitar la administración transdérmica de un fármaco. Se apreciará que los compuestos clasificados como “vehículos” o “portadores” pueden actuar a veces como incrementadores de la penetración, y viceversa, y consecuentemente, estas dos clases de compuestos químicos o composiciones pueden coincidir en algunas ocasiones.

25 Por “mezcla ácida isómera” se entiende una composición que incluye dos isómeros de un único ácido, es decir, dos compuestos que tienen composiciones químicas idénticas pero diferentes configuraciones geométricas.

30 Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material puede ser suministrado a un individuo junto con la formulación farmacosa deseada sin causar efectos biológicos indeseables ni interactuar de forma perjudicial con ninguno de los componentes del depósito del fármaco en el que está contenido.

35 Por el término “agente farmacológicamente activo” o “fármaco” se entiende un material o compuesto químico adecuado para su suministro transdérmico o a través de las mucosas que induce un efecto sistémico deseado. Dichas sustancias incluyen las amplias clases de compuestos administrados normalmente a través de las superficies y membranas corporales, incluida la piel. En general, esto incluye: antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivíricos; analgésicos y combinaciones analgésicas; anorexígenos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivantes; antidepressivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañosas; antieméticos; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares, incluidos bloqueantes de los canales de calcio y betabloqueantes tales como pindolol, y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos; vasodilatadores, incluidos coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos descongestivos; hormonas tales como estradiol y otros esteroides, incluidos corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes. Sin embargo, la invención se dirige principalmente al suministro transdérmico de fármacos básicos, dado que las composiciones solubilizantes de esta invención se han encontrado particularmente útiles para facilitar la administración de fármacos básicos usando sistemas transdérmicos compuestos por materiales no polares. Algunos ejemplos de fármacos básicos específicos incluyen, sin carácter limitativo, tamsulosina, olanzapina, prazosina, terazosina, fentolamina, fenoxibenzamina, alfuzosina y Rec 15/2739.

40 Por cantidad “terapéuticamente eficaz” se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de un compuesto para proporcionar el efecto terapéutico deseado, es decir, una dosis de un fármaco que es eficaz para aliviar los síntomas de la dolencia o enfermedad en tratamiento.

45 Una cantidad “eficaz” de una composición incrementadora de la penetración, según se usa en esta invención, significa una cantidad que proporcionará el aumento deseado en la permeabilidad de la piel, y consecuentemente, la profundidad de penetración, la tasa de administración y la cantidad de fármaco administrado deseados.

ES 2 226 102 T3

Una cantidad "eficaz" de una composición incrementadora de la solubilización, según se usa en esta invención, significa una cantidad que proporcionará el aumento deseado en la solubilidad de los componentes de la formulación farmacológica en el depósito de fármaco, y consecuentemente, la tasa de suministro y la cantidad de fármaco administrado deseados.

5

Por molécula o material "no polar" se entiende aquel que no tiene un momento dipolar eléctrico permanente y que por lo tanto no tiene tendencia a interactuar con moléculas o materiales polares.

Por "área predeterminada de la piel" se entiende un área definida de piel o tejido mucoso viva continua e intacta. Esa área estará generalmente en el intervalo desde aproximadamente 5 cm² hasta aproximadamente 100 cm², más generalmente en el intervalo desde aproximadamente 10 cm² hasta aproximadamente 100 cm², aún más generalmente en el intervalo desde aproximadamente 20 cm² hasta aproximadamente 60 cm². Sin embargo, los expertos en la materia de administración transdérmica de fármacos apreciarán que el área de piel o tejido mucoso a través del cual se suministra el fármaco puede variar significativamente, dependiendo de la configuración del parche, la dosis y similares.

15

La invención se centra en la administración transdérmica de un fármaco básico con una composición incrementadora de la solubilización. Se ha encontrado que la presente composición incrementadora de la solubilización es particularmente útil para facilitar el suministro de fármacos básicos usando sistemas transdérmicos que contienen depósitos de fármacos comprendidos por materiales no polares tales como adhesivos de poliisobutileno o similares. Los sistemas en los que es útil la invención son típicamente "parches" transdérmicos que se llevan durante al menos cuatro días; sin embargo, la invención es más útil en conexión con sistemas transdérmicos diseñados para llevarse durante aproximadamente siete días.

20

La propia composición incrementadora solubilizante es preferiblemente un líquido, que es una mezcla ácida isómera. Algunos ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, sin carácter limitativo, dímeros de ácido oleico y ácido neodecanoico, siendo particularmente preferibles los dímeros de ácido oleico. El solubilizante constituye al menos aproximadamente el 0,10% en peso del depósito, y preferiblemente representa aproximadamente entre el 0,25% en peso y el 1,0% en peso del depósito.

25

La composición incrementadora solubilizante se usa junto con una composición incrementadora de la penetración en la piel que comprende un componente éster, un componente ácido y un componente éter. Algunos incrementadores adecuados incluyen, sin carácter limitativo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida (DMA), decilmethylsulfóxido (C₁₀MSO), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de glicerol (GML), lecitina, las azacicloheptán-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilaclazacicloheptán-2-ona (disponible con la marca registrada Azone[®] de *Whitby Research Incorporated*, Richmond, VA), alcoholes y similares. El incrementador de la penetración también puede ser un aceite vegetal, según se describe en la patente de EE.UU. comúnmente asignada con el n° 5.229.130 a Sharma. Dichos aceites incluyen, por ejemplo, aceite de girasol, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz.

30

35

Los incrementadores preferibles para su uso en combinación con las presentes composiciones solubilizantes comprenden butirrolactona o butirrolactona sustituida con uno o más sustituyentes hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haluro y/o amino. También son preferibles los incrementadores lipófilos con la fórmula [RCOO]_nR', en la que n es 1 ó 2, R es un alquilo C₁-C₁₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, y R' es hidrógeno o un alquilo C₁-C₁₆ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo.

40

45

Dentro del grupo de los incrementadores definidos por [RCOO]_nR', un primer subconjunto de compuestos está representado por la fórmula [CH₃(CH₂)_mCOO]_nR', en la que m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, n es 1 ó 2 y R' es un residuo de un alquilo inferior (C₁-C₃) que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. Los incrementadores preferibles dentro de este grupo incluyen un éster que es un laurato de un alquilo inferior (C₁-C₃) (es decir, m es 10 y n es 1) tal como "PGML". Los expertos en la materia apreciarán que el material disponible comercialmente vendido como "PGML" es típicamente, aunque no necesariamente, una mezcla del propio monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol y bien propilenglicol, laurato de metilo o ambos. Así, los términos "PGML" o "monolaurato de propilenglicol" según se usan en esta invención pretenden englobar tanto el compuesto puro como la mezcla que típicamente se obtiene comercialmente. También dentro de este grupo, un segundo subconjunto de compuestos, a saber, ésteres de alcoholes grasos representados por la fórmula CH₃(CH₂)_m-O-CO-CHR¹R², en la que R¹ y R² son independientemente hidrógeno, hidroxilo o un alquilo inferior (C₁-C₃), y m es como anteriormente. Los incrementadores particularmente preferibles dentro de este grupo son lactato de laurilo y lactato de miristilo. Además, un tercer subconjunto dentro de este grupo son los análogos de ácidos grasos, es decir, ácidos con la fórmula estructural CH₃(CH₂)_m-COOH, en la que m es como anteriormente. Un ácido particularmente preferible es el ácido láurico.

50

55

60

Otras composiciones incrementadoras son en las que un compuesto lipófilo como se acaba de describir, particularmente PGML, se combina con un compuesto hidrófilo, tal como un alcanodiol C₂-C₆.

65

Un incrementador hidrófilo preferible dentro de este grupo es el 1,3-butanodiol. Dichas composiciones incrementadoras se describen detalladamente en la publicación PCT n° WO95/05137, publicada el 23 de febrero de 1995. Otro incrementador hidrófilo que puede incluirse en estas composiciones es un éter seleccionado del grupo formado por dietilenglicol monoetil éter (Transcutol[®]) y dietilenglicol monometil éter. Dichas composiciones incrementadoras se

ES 2 226 102 T3

describen detalladamente en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.053.227 y 5.059.426 de Chiang y col., ambas de asignación común incluidas en la presente invención. También puede incorporarse butirolactona en la composición incrementadora.

5 Una composición incrementadora particularmente preferible para su uso junto con las presentes composiciones solubilizantes, según se prevé en esta invención, es una composición de tres componentes que contiene: un compuesto lipófilo con la fórmula $[\text{RCOO}]_n\text{R}'$, en la que n, R y R' son como anteriormente, preferiblemente un compuesto lipófilo con la fórmula $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}'$ o $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{-O-CO-CHR}^1\text{R}^2$, en las que m, n, R, R¹ y R² son como se definió anteriormente; un ácido graso $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en la que m es como se definió para el éster; y un compuesto hidrófilo seleccionado del grupo formado por dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, PG, 1,3-butanodiol y butirolactonas, según se ha descrito anteriormente. Las cantidades relativas de los tres componentes en esta composición incrementadora son preferiblemente, aunque no necesariamente, como sigue: (1) aproximadamente entre el 1 y el 20% en peso, preferiblemente entre el 1% en peso y el 10% en peso, más preferiblemente el 5% en peso, del componente lipófilo; (2) aproximadamente entre el 1% en peso y el 20% en peso, preferiblemente desde 10 aproximadamente entre el 6% en peso y el 10% en peso, más preferiblemente el 7% en peso, del componente ácido graso; y (3) aproximadamente entre el 60% en peso y el 95% en peso, preferiblemente entre el 70% en peso y el 90% en peso, más preferiblemente el 85% en peso, del componente hidrófilo.

20 La cantidad de composición incrementadora presente en la formulación farmacosa dependerá de varios factores, por ejemplo, la fuerza de la composición incrementadora en particular, el aumento deseado en la permeabilidad de la piel y la cantidad de fármaco que es necesario administrar.

25 Otros componentes que pueden incluirse en la formulación farmacosa incluyen portadores, aglutinantes, pigmentos, colorantes y otros aditivos que no afecten negativamente a las propiedades mecánicas o adhesivas de la formulación.

30 El procedimiento de administración de las presentes composiciones puede variar, pero necesariamente implica la aplicación de la composición seleccionada sobre una superficie definida de la piel u otro tejido durante un período de tiempo suficiente para proporcionar el nivel en sangre deseado de fármaco durante el periodo de tiempo deseado. El procedimiento puede implicar la aplicación directa de la composición como ungüento, gel, crema o similares, o puede implicar el uso de un dispositivo de administración del fármaco tal como se enseña, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n^o 3.742.951, 3.797.494 y 4.568.343. El procedimiento también puede implicar, si se desea, un pretratamiento de la piel con un incrementador para aumentar la permeabilidad de la piel frente al fármaco aplicado.

35 Puede elaborarse un sistema de administración transdérmica con la composición incrementadora descrita anteriormente para administrar fármacos para una administración prolongada del fármaco. El flujo cutáneo objetivo para la administración de un fármaco en particular puede conseguirse ajustando la composición del vehículo y la carga del vehículo, así como ajustando el área superficial a través del que se suministran las composiciones en la piel.

40 Los sistemas de administración transdérmica de fármacos preferibles para su uso en esta invención contienen uno o más depósitos de fármaco/incrementador de la penetración, una capa de soporte y, opcionalmente, una o más capas adicionales, tal y como apreciarán fácilmente los expertos en la materia de la administración transdérmica de fármacos.

45 En la Fig. 1, se muestra un tipo de sistema de administración de fármacos para la administración transdérmica de tamsulosina. El sistema está en forma de compuesto laminado, denominado de forma general (10), que comprende una capa de soporte (11), una capa de depósito (12) que contiene el fármaco (12a), bien dispersado en la misma o bien adsorbido o absorbido sobre un material hidrófilo particulado, y un revestimiento de liberación (13).

50 La capa de soporte (11) funciona como elemento estructural principal del dispositivo, y proporciona al dispositivo la mayor parte de su flexibilidad, porte y, preferiblemente, oclusividad. El material usado en la capa de soporte debería ser inerte e incapaz de absorber el fármaco, el incrementador u otros componentes de la composición farmacéutica contenidos dentro del dispositivo. El soporte está hecho preferiblemente con una o más hojas o láminas de un material elástico flexible que sirve como cubierta protectora para evitar la pérdida de fármaco y/o de vehículo mediante la transmisión a través de la superficie superior del dispositivo, y preferiblemente impartirá un grado de oclusividad al dispositivo, de forma que el área de la piel cubierta en su aplicación quede hidratada. El material usado para la capa de soporte debería permitir al dispositivo seguir el contorno de la piel y usarse cómodamente en áreas de la piel tales como articulaciones u otros puntos de flexión, que normalmente están sometidos a tensiones mecánicas con poca o ninguna probabilidad de que el dispositivo se despegue de la piel debido a diferencias en la flexibilidad o elasticidad de la piel y del dispositivo. Algunos ejemplos de materiales útiles como capas de soporte son poliésteres, polietileno, polipropileno, poliuretanos y poliéter amidas. La capa está preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente 15 micrómetros hasta aproximadamente 250 micrómetros de espesor, y si se desea, puede estar pigmentada, metalizada o provista de una terminación mate adecuada para escritura.

65 La capa de depósito (12) de la Fig. 1 funciona como el medio para contener el fármaco y como un adhesivo para asegurar el dispositivo sobre la piel durante el uso. Esto es, cuando el revestimiento adhesivo (13) se retira antes de la aplicación del dispositivo sobre la piel, la capa de depósito (12) sirve como superficie basal del dispositivo que se adhiere a la piel. La capa de depósito (12) está comprendida por un adhesivo sensible a la presión adecuado para un contacto a largo plazo con la piel. También debe ser física y químicamente compatible con la tamsulosina

ES 2 226 102 T3

y con los portadores y vehículos empleados. Los materiales adecuados para esta capa incluyen, por ejemplo, poli-butilenos, poliiisobutilenos, polibutadieno, polietileno, copolímeros de estireno-butadieno, poliiisopreno, copolímeros de etileno/acrílico, siliconas y sus copolímeros, y copolímeros de butadieno/acrilonitrilo, aceite mineral gelificado o espesado, vaselina y varios geles acuosos y polímeros hidrófilos que pueden servir como agentes espesantes. Los materiales preferibles son adhesivos no polares, y un material particularmente preferible es el poliiisobutileno.

El revestimiento de liberación (13) es un elemento desechable que sirve únicamente para proteger el dispositivo antes de su aplicación. Típicamente, el revestimiento de liberación está formado a partir de un material impermeable al fármaco, vehículo y adhesivo, y que es fácilmente despegable del adhesivo de contacto. Los revestimientos de liberación se tratan típicamente con silicona o fluorocarbonos. Actualmente es preferible el poliéster recubierto con silicona.

En una variación de esta forma de realización, la capa de depósito (12) comprende una matriz de un polímero hidrófobo en fase continua, con una fase particulada de un silicato inorgánico hidratado y de fármaco adsorbido o absorbido por el mismo. Un sistema tal se describe, por ejemplo, en la publicación PCT n° WO94/07468, titulada "Two-Phase Matrix for Sustained Release Drug Delivery Device". Como se explica en esta solicitud, los polímeros que pueden usarse como la fase hidrófoba continua son polisiloxanos, poliiisobutileno, poliácrlatos basados hidrófobos en disolvente, poliuretanos, copolímeros plastificados de etileno-acetato de vinilo, copolímeros amida en bloque de poliéter de bajo peso molecular, polímeros de estireno-butadieno y adhesivos basados en acetato de vinilo, constituyendo el polímero hidrófobo generalmente aproximadamente entre el 30% en peso y el 95% en peso, más típicamente entre el 40% en peso y el 60% en peso de la matriz. El silicato inorgánico dispersado está en forma de particulados que típicamente están en el intervalo de tamaño no coloidal de 0,001 a 0,1 mm, más habitualmente de 0,01 a 0,05 mm.

En otra variación de esta forma de realización, se prevé un depósito de polímero que contiene partículas absorbentes. En este caso, el polímero usado es un adhesivo que está sustancialmente libre de grupos funcionales y por sí mismo tiene unas propiedades de flujo en frío aceptables (por ejemplo, siliconas, poliiisobutileno, copolímeros en bloque de poliestireno y polibutadieno/poliiisopreno).

Un excesivo flujo en frío puede dar lugar a sistemas matriciales transdérmicos con altas cargas vehiculares. En ausencia de otros aditivos, los polímeros adhesivos pueden volverse plastificados por acción del vehículo. Por esta razón se incluyen materiales absorbentes porosos en el adhesivo. Los absorbentes constituyen típicamente entre el 5% y el 15% en peso de los componentes de la formulación farmacosa, y son capaces de absorber aproximadamente entre el 10% y el 50% en peso de estos componentes. Algunos ejemplos de materiales absorbentes usados para este propósito incluyen gel de sílice porosa, tierra de diatomeas porosa y polímeros de sorción no hilados. Los adhesivos poliméricos seleccionados para su uso en el sistema matricial transdérmico carecen de grupos funcionales y son incapaces de formar enlaces con las partículas absorbentes.

Las propiedades de flujo en frío de los adhesivos poliméricos de la presente invención se consideran aceptables cuando la adhesión del parche transdérmico a la piel del usuario permanece alta a lo largo del periodo de administración del fármaco, y el adhesivo no se extiende más allá de los límites del parche.

La Fig.2 ilustra un tipo diferente de compuesto laminado que puede servir como sistema de administración transdérmica en esta invención. Ese sistema se muestra de forma general en (14), con la capa de soporte (15), una capa de adhesivo superior de sujeción (16), un adhesivo de contacto inferior (17), una capa de origen (18) colocada entre las dos capas adhesivas y un revestimiento de liberación (19). La capa de soporte y el revestimiento de liberación son como se describió anteriormente con relación a la estructura de la Fig. 1. Con respecto a las capas de depósito de fármaco (16) y (17), los materiales adecuados son según se describió anteriormente, por ejemplo, polisiloxanos, poliiisobutilenos, poliácrlatos, poliuretanos, copolímeros plastificados de etileno-acetato de vinilo, polímeros en bloque de amidas de poliéter de bajo peso molecular, gomas adhesivas y mezclas de los mismos.

La capa de origen (18) es una capa fina y flexible de un material adsorbente que proporciona la superficie sobre la que se imprime o, de otro modo, se deposita, la formulación farmacosa o los componentes de la misma. La capa de origen permite que una formulación líquida se imprima en su superficie como resultado de tener unas propiedades superficiales que no se encuentran en las capas adhesivas típicas, y está colocada entre las capas adhesivas para eliminar el flujo adhesivo en frío. Durante la fabricación, el fármaco y/o la formulación incrementadora se depositan en forma líquida sobre la capa de origen superyacente a la capa adhesiva de contacto, con un patrón sustancialmente uniforme. La capa de origen debería ser de un material capaz de adsorber temporalmente la formulación depositada sobre el mismo, de forma que la formulación no pueda ser desplazada de la capa durante el proceso de laminado, y no se vea así deteriorada su difusibilidad hacia la capa adhesiva en el parche transdérmico ensamblado. Por las razones anteriores, es preferible un material no tejido tal como polietileno, polipropileno, poliamidas, algodón, rayón o un poliéster 100% no tejido, de aproximadamente 25 μm a 250 μm (de 0,001" a 0,010") de espesor.

Las capas de depósito adhesivas en estos sistemas tendrán generalmente, aunque no necesariamente, un intervalo de espesores de desde aproximadamente 25 μm hasta aproximadamente 635 μm (entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 milésimas de pulgada), preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 μm hasta 380 μm (entre 1 y 15 milésimas de pulgada). Si se usan dos o más capas de depósito, las capas de depósito en conjunto deberían cumplir los criterios de espesor anteriormente mencionados. Sin embargo, el espesor del depósito dependerá, sin

embargo, de varias consideraciones, incluida la cantidad de fármaco a incorporar en el depósito, el tamaño deseado del parche y similares.

5 Los expertos en la materia apreciarán que pueden preverse variaciones de los sistemas anteriormente mencionados en las que aún se incluyan capas de depósito de fármaco adicionales junto con capas de origen, tales como de tela no tejida, entre las mismas.

10 En cualquiera de estos sistemas transdérmicos puede ser deseable incluir una membrana de control de la tasa en el dispositivo, en el lado de la piel de uno o más de los depósitos de fármaco. Los materiales usados para formar dicha membrana se seleccionan para limitar el flujo de uno o más componentes, es decir, incrementadores, vehículos y similares, contenidos en la formulación farmacosa. Algunos materiales representativos útiles para formar membranas de control de la tasa incluyen poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, poliamidas, poliésteres, copolímero de etileno-etacrilato, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-metilacetato de vinilo, copolímero de etileno-etilacetato de vinilo, copolímero de etileno-propilacetato de vinilo, poliisopreno, poliacrilonitrilo, copolímero de etileno-propileno y similares. Una material particularmente preferible útil para formar la membrana de control de la tasa es el copolímero de etileno-acetato de vinilo.

20 En la siguiente sección experimental se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a las cifras usadas (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deberían justificarse algunos errores y desviaciones experimentales. Salvo que se indique de otro modo, la temperatura es en grados C y la presión es atmosférica o próxima a esta.

Experimental

25 *Materiales*

Se proporcionó tamsulosina base libre por parte de Yamanouchi Pharmaceutical. El adhesivo de poliisobutileno (PIB) se formuló con componentes GRAS. Todos los otros compuestos químicos fueron de pureza médica o analítica.

30 *Preparación de los sistemas prototipo*

El actual diseño de sistema está compuesto por dos capas adhesivas con un material no tejido en el medio. En un tarro se colocaron la tamsulosina, los rellenos, los aditivos o los incrementadores sólidos. Los disolventes se añadieron a los componentes secos hasta que la mezcla era una suspensión gruesa (aproximadamente 3 veces el peso del relleno usado). La suspensión se agitó usando una pala de alto cizallamiento durante 10-30 minutos, para romper cualquier aglomeración grande. La disolución de poliisobutileno premezclada se añadió a la suspensión que contenía el fármaco, que entonces se rotó durante 12 horas para formar una mezcla adhesiva uniforme. La mezcla se enmoldó en un revestimiento de liberación con un cuchillo Gardner. Las láminas de molde se secaron a 80°C durante 1,5 horas para eliminar todo el disolvente. El material no tejido se laminó sobre una mitad de las láminas adhesivas; un material de soporte se laminó sobre la otra mitad. Los laminados se cortaron en troquel a 30 cm² antes de pulverizar los vehículos líquidos. La disolución de la combinación de vehículos se pulverizó sobre el lado no tejido del parche, y entonces se raspó con Kimwipes para eliminar el exceso de vehículo. El material soporte/adhesivo/no tejido se laminó en la cubierta de revestimiento de liberación/adhesiva después de que el material no tejido fuera pulverizado con el vehículo. Los sistemas se almacenaron en bolsas de almacenaje precintadas durante al menos tres días antes de los estudios de flujo cutáneo, para permitir un equilibrado completo.

Penetración en la piel desde vehículos y prototipos

50 Se montó piel cadavérica humana pretratada sobre una célula de difusión de Franz modificada para los estudios de penetración. La cámara receptora estaba llena de tampón fosfato, 7,5 ml, a un pH de 7,0 para la penetración desde los vehículos incrementadores. En la cámara emisora se colocaron las combinaciones de vehículo saturado con tamsulosina. Para los sistemas de matriz sólida, se descubrieron los revestimientos de liberación de parches perforados (de 0,9525 cm de diámetro), y se colocó la capa adhesiva de fármaco sobre el estrato córneo. Las muestras de disolución receptora (7,5 ml) se tomaron generalmente cada 24 horas durante el experimento de flujo de siete días. Se añadieron otros 7,5 ml de disolución tampón nueva para rellenar el receptor. La concentración de tamsulosina en las disoluciones receptoras se cuantificó mediante un análisis por HPLC. El flujo cutáneo (mg/cm²/h) se calculó a partir de la pendiente de la cantidad acumulativa de fármaco que penetró a través de la piel frente al tiempo, en el estado de equilibrio. Para cada formulación se realizaron de tres a seis replicados.

60 *Procedimiento por HPLC*

Se usó una HPLC en fase inversa (Shimadzu) con una columna de 4,6 x 125 mm Nucleosil 100 C18. La fase móvil era el 27% de acetonitrilo y el 73% de una disolución 0,005 N de ácido perclórico acuoso. La tasa de flujo era de 0,9 ml/min, con detección a 280 nm. El tiempo de retención de la tamsulosina fue de aproximadamente 5 minutos. Se usó el área bajo el pico para calcular la concentración, y el intervalo de la curva de calibración fue desde 0,5 mg/ml hasta 20 mg/ml.

Resultados

Las Figs. 3 y 4 ilustran los resultados de los anteriores estudios de flujo usando diferentes composiciones incrementadoras y solubilizantes.

5

La Fig. 3 ilustra el perfil de flujo obtenido para una composición que contiene el 2% de tamsulosina, el 2% de ácido láurico, el 15% de gel de sílice 244 FP, el 81% de poliisobutileno a un peso de recubrimiento de 35 mg/cm², y el 25% de 1,3-butanodiol:PGML 90 (9,5:0,5). La línea mostrada a 0,50 μg/cm² representa el flujo mínimo para un sistema de tamsulosina de 30 cm². Como puede apreciarse, se observó un flujo cutáneo mayor durante los primeros dos días del estudio, seguido de un descenso gradual hasta que los valores de flujo cutáneo cayeron por debajo del mínimo durante el último día del ensayo de siete días.

10

La Fig. 4 ilustra los resultados para una composición similar que contiene un dímero de ácido oleico (“EMPOL 1008”, obtenido de Henkel). La composición evaluada en este estudio contenía el 2% de tamsulosina, el 2% de ácido láurico, el 0,5% de EMPOL 1008, el 80,5% de poliisobutileno a un peso de recubrimiento de 35 mg/cm², y el 25% de 1,3-butanodiol:PGML 90 (9,5:0,5). En la presente invención, el flujo cutáneo inicial fue reducido debido a la aumentada solubilidad del fármaco en la matriz adhesiva, mientras que el flujo aumentó en puntos temporales posteriores debido a la mayor concentración de fármaco disuelto. En la presente invención, el resultado neto es una administración mejorada en el estado de equilibrio con la adición únicamente del 0,5% de dímero de ácido oleico como agente solubilizante.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un sistema de administración de fármaco para la administración transdérmica de un fármaco básico, que comprende un compuesto laminado de:

i) una capa de soporte que es sustancialmente impermeable al fármaco; y

10 ii) al menos una capa polimérica de depósito que comprende:

a) una formulación que comprende el fármaco,

15 b) una composición incrementadora de la solubilización que constituye al menos aproximadamente el 0,10% en peso de la capa polimérica de depósito y que comprende un dímero de ácido oleico, ácido neodecanoico o una mezcla de los mismos, en el que la composición incrementadora de la solubilización es eficaz para facilitar la solubilización del fármaco en la capa polimérica de depósito,

c) un material adhesivo polimérico no polar,

20 **caracterizado** porque la capa polimérica de depósito comprende adicionalmente una composición incrementadora de la penetración en la piel, en el que la composición incrementadora de la penetración en la piel comprende:

25 (i) un componente lipófilo con la fórmula $[\text{RCOO}]_n\text{R}'$, en la que n es 1 ó 2, R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, y R' es hidrógeno o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo,

(ii) un componente ácido con la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en la que m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, y

30 (iii) un componente hidrófilo seleccionado del grupo formado por dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, PG, 1,3-butanodiol y butirrolactonas;

35 en el que el sistema suministra para la administración transdérmica del fármaco a un flujo terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo predeterminado.

2. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 1, en el que el componente ácido es ácido laúrico.

40 3. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que el componente lipófilo tiene la fórmula $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}'$ o $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{-O-CO-CHR}^1\text{R}^2$, en las que n es 1 ó 2, m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, R' es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo y R¹ y R² son independientemente hidrógeno, hidroxilo o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

45 4. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 3, en el que el componente lipófilo es PGML, lactato de laurilo o lactato de miristilo.

50 5. El sistema de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fármaco básico se selecciona del grupo formado por tamsulosina, olanzapina, prazosina, terazosina, fentolamina, fenoxibenzamina, alfuzosina y Rec 15/2739.

6. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 5, en el que el fármaco básico es tamsulosina.

55 7. El sistema de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el flujo terapéuticamente eficaz es de al menos aproximadamente $0,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

8. El sistema de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el periodo de tiempo predeterminado es de al menos cuatro días.

9. Un depósito de fármaco que comprende:

60 a) una formulación de fármaco que comprende un fármaco básico,

65 b) una composición incrementadora de la solubilización que constituye al menos aproximadamente el 0,10% en peso del depósito de fármaco y que comprende un dímero de ácido oleico, ácido neodecanoico o una mezcla de los mismos, en el que la composición incrementadora de la solubilización es eficaz para facilitar la solubilización del fármaco en el depósito de fármaco,

c) un material adhesivo polimérico no polar, y

ES 2 226 102 T3

caracterizado porque el depósito de fármaco comprende adicionalmente una composición incrementadora de la penetración en la piel que comprende:

- (i) un componente lipófilo con la fórmula $[\text{RCOO}]_n\text{R}'$, en la que n es 1 ó 2, R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, y R' es hidrógeno o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo,
- (ii) un componente ácido con la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en la que m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, y
- (iii) un componente hidrófilo seleccionado del grupo constituido por dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, PG, 1,3-butanodiol y butirrolactonas;

en el que la composición incrementadora de la solubilización se prevé para la administración transdérmica del fármaco a un flujo terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo predeterminado.

10. El depósito de fármaco de la reivindicación 9, en el que el componente ácido es ácido láurico.

11. El depósito de fármaco de la reivindicación 9 o de la reivindicación 10, en el que el componente lipófilo tiene la fórmula $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}'$ o $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{-O-CO-CHR}^1\text{R}^2$, en la que n es 1 ó 2, m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, R' es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo y R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, hidroxilo o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

12. El depósito de fármaco de la reivindicación 11, en el que el componente lipófilo es PGML, lactato de laurilo o lactato de miristilo.

13. El depósito de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el fármaco básico se selecciona del grupo constituido por tamsulosina, olanzapina, prazosina, terazosina, fentolamina, fenoxibenzamina, alfuzosina y Rec 15/2739.

14. El depósito de fármaco de la reivindicación 13, en el que el fármaco básico es tamsulosina.

15. El depósito de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que el flujo terapéuticamente eficaz es de al menos aproximadamente $0,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

16. El depósito de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que el periodo de tiempo predeterminado es de al menos cuatro días.

17. Uso de un fármaco básico, una composición incrementadora de la solubilización y una composición incrementadora de la penetración en la piel para la elaboración de un fármaco para alcanzar el flujo al estado de equilibrio del fármaco básico a través de la piel, en el que la composición incrementadora de la solubilización constituye al menos aproximadamente el 0,10% en peso del fármaco y comprende un dímero de ácido oleico, ácido neodecanoico o una mezcla de los mismos, en el que la composición incrementadora de la solubilización se selecciona para proporcionar la administración transdérmica del fármaco a un flujo terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo predeterminado, y **caracterizado** porque la composición incrementadora de la penetración en la piel comprende:

- (i) un componente lipófilo con la fórmula $[\text{RCOO}]_n\text{R}'$, en la que n es 1 ó 2, R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, y R' es hidrógeno o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo,
- (ii) un componente ácido con la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en la que m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, y
- (iii) un componente hidrófilo seleccionado del grupo constituido por dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, PG, 1,3-butanodiol y butirrolactonas.

18. El uso de la reivindicación 17, en el que el componente ácido es ácido láurico.

19. El uso de la reivindicación 17 o de la reivindicación 18, en el que el componente lipófilo tiene la fórmula $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}'$ o $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{-O-CO-CHR}^1\text{R}^2$, en las que n es 1 ó 2, m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, R' es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo y R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, hidroxilo o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

20. El uso de la reivindicación 19, en el que el componente lipófilo es PGML, lactato de laurilo o lactato de miristilo.

21. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que el fármaco básico se selecciona del grupo constituido por tamsulosina, olanzapina, prazosina, terazosina, fentolamina, fenoxibenzamina, alfuzosina y Rec 15/2739.

ES 2 226 102 T3

22. El uso de la reivindicación 21, en el que el fármaco básico es tamsulosina.

23. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que el flujo terapéuticamente eficaz es de al menos aproximadamente $0,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

24. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en el que el periodo de tiempo predeterminado es de al menos cuatro días.

25. Una formulación de fármaco que comprende:

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco básico,
- b) una composición incrementadora de la solubilización que constituye al menos aproximadamente el 0,10% en peso de la formulación de fármaco y que comprende un dímero de ácido oleico, ácido neodecanoico o una mezcla de los mismos,
- c) un vehículo adecuado para la administración transdérmica de un fármaco, y

caracterizada porque la formulación de fármaco comprende adicionalmente una composición incrementadora de la penetración en la piel que comprende:

- i) un componente lipófilo con la fórmula $[\text{RCOO}]_n\text{R}'$, en la que n es 1 ó 2, R es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, y R' es hidrógeno o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo,
- ii) un componente ácido con la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en la que m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, y
- iii) un componente hidrófilo seleccionado del grupo constituido por dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, PG, 1,3-butanodiol y butirolactonas.

26. La formulación de fármaco de la reivindicación 25, en la que el componente ácido es ácido láurico.

27. La formulación de fármaco de la reivindicación 25 o de la reivindicación 26, en la que el componente lipófilo tiene la fórmula $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}'$ o $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{-O-CO-CHR}^1\text{R}^2$, en la que n es 1 ó 2, m es un número entero en el intervalo de 8 a 16, R' es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo y R¹ y R² son independientemente hidrógeno, hidroxilo o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

28. La formulación de fármaco de la reivindicación 27, en la que el componente lipófilo es PGML, lactato de laurilo o lactato de miristilo.

29. La formulación de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en la que el fármaco básico se selecciona del grupo constituido por tamsulosina, olanzapina, prazosina, terazosina, fentolamina, fenoxibenzamina, alfuzosina y Rec 15/2739.

30. La formulación de fármaco de la reivindicación 29, en la que el fármaco básico es tamsulosina.

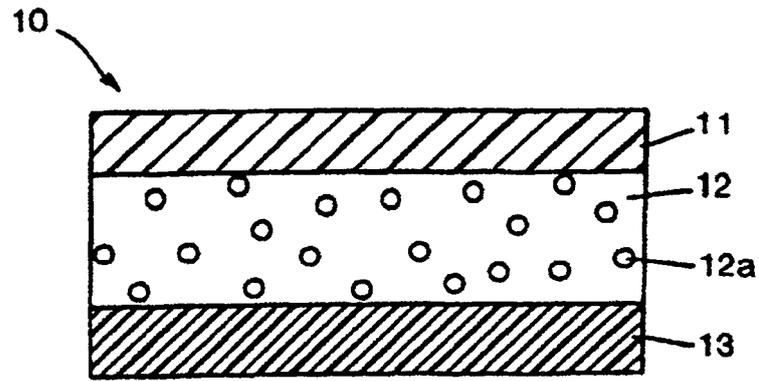


FIG. 1

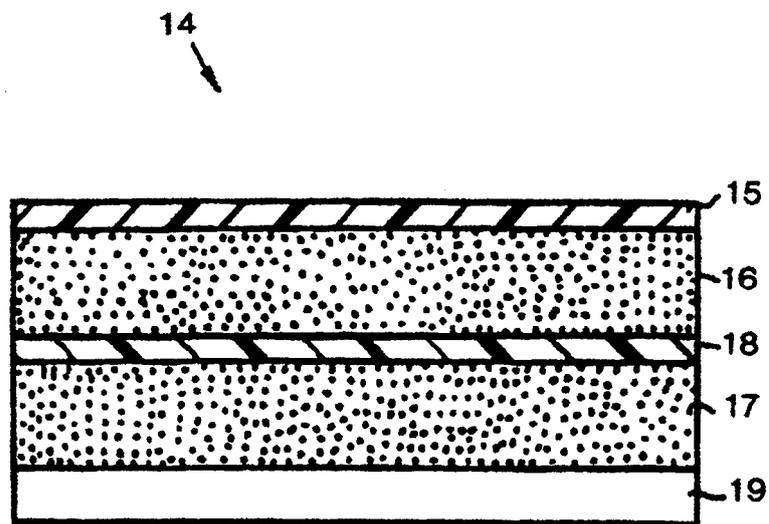


FIG. 2

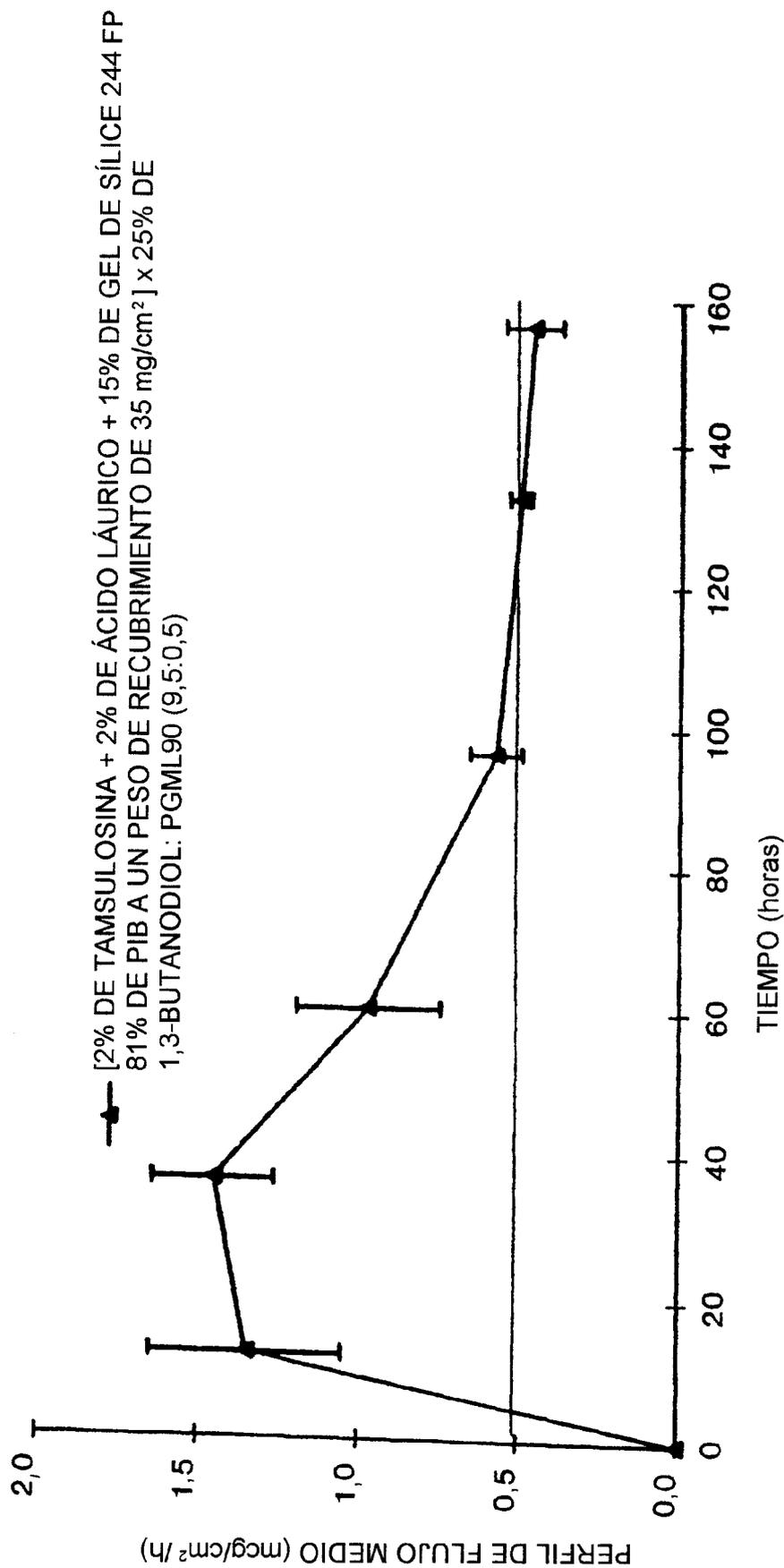


FIG. 3

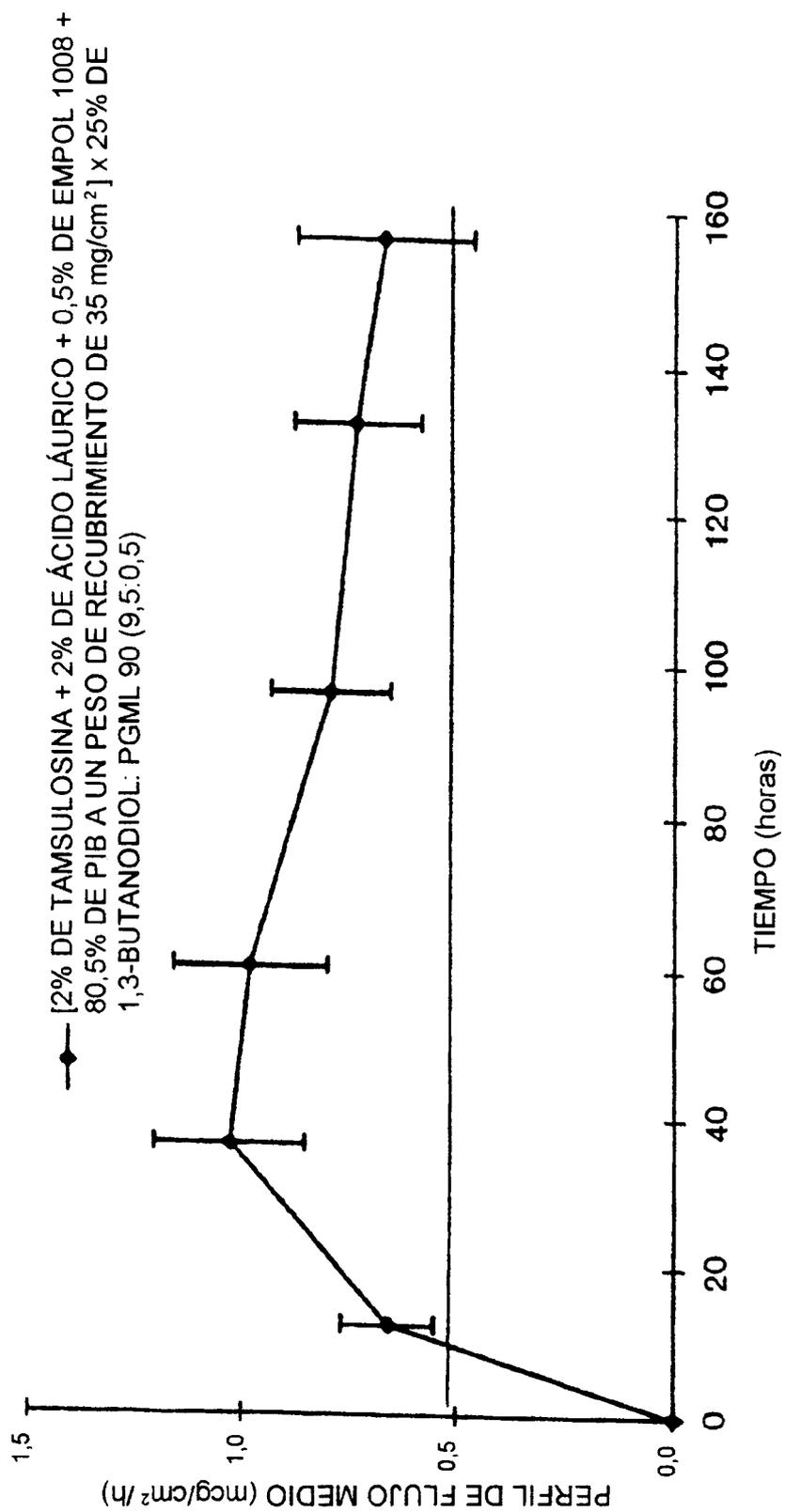


FIG. 4