



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 940**

(51) Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98960687 .6**

(86) Fecha de presentación : **02.12.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1047475**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2000**

(54) Título: **Iontoforesis con ajuste programado de la corriente eléctrica.**

(30) Prioridad: **17.12.1997 US 69858 P**

(73) Titular/es: **ALZA CORPORATION
1900 Charleston Road, P.O. Box 7210
Mountain View, California 94039-7210, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(72) Inventor/es: **Gupta, Suneel, K. y
Haak, Ronald, P.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Iontoforesis con ajuste programado de la corriente eléctrica.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere en general a un sistema de administración por electrotransporte (en lo sucesivo designado "ETS") para la administración transdérmica o transmucosal de un agente beneficioso (por ejemplo un fármaco a un paciente). Más particularmente, la presente invención se refiere a un ETS portátil o usado por el paciente que presenta un regulador de administración automatizado que compensa eléctricamente cualquier variación de la eficacia aparente de transporte del dispositivo, para proporcionar la tasa de administración de fármaco deseada.

Antecedentes de la invención

15 El término "electrotransporte" en la forma utilizada en la presente memoria se refiere en general a la administración de un agente (por ejemplo un fármaco) a través de una membrana, por ejemplo piel, membrana mucosa o uñas. La administración de fármaco es por lo menos parcialmente inducida o ayudada mediante la aplicación de un potencial eléctrico. Por ejemplo, puede introducirse un agente terapéutico beneficioso en la circulación sistémica de un animal (por ejemplo un humano) mediante administración por electrotransporte a través de la piel.

20 El proceso de electrotransporte se ha encontrado útil en la administración transdérmica de fármacos que comprenden hidrocloruro de lidocaína, hidrocortisona, fluoruro, penicilina, fosfato sódico de dexametasona y otros muchos fármacos. Quizá la utilización más común del electrotransporte se dé en el diagnóstico de la fibrosis quística mediante la administración iontoforética de sales de pilocarpina. La pilocarpina estimula la producción de sudor; el sudor se recoge y se analiza su contenido de cloruro para detectar la presencia de la enfermedad.

30 Los sistemas de electrotransporte actualmente conocidos utilizan por lo menos dos electrodos situados en contacto íntimo con alguna parte del cuerpo del animal (por ejemplo la piel). Un primer electrodo, denominado electrodo activo o electrodo donante, introduce el agente terapéutico (por ejemplo un fármaco o profármaco) en el cuerpo mediante electrotransporte. El segundo electrodo, denominado contraelectrodo o electrodo de retorno, cierra el circuito eléctrico con el primer electrodo a través del cuerpo del animal. Una fuente de energía eléctrica, por ejemplo una batería, suministra corriente eléctrica al cuerpo a través de los electrodos. Por ejemplo, si el agente terapéutico que debe introducirse en el cuerpo presenta carga positiva (por ejemplo un catión), el ánodo será el electrodo activo y el cátodo servirá de contraelectrodo para completar el circuito. Si el agente terapéutico que debe introducirse está cargado negativamente (es decir, un anión), el cátodo será el electrodo donante y el ánodo el contraelectrodo.

40 Alternativamente, tanto el ánodo como el cátodo pueden utilizarse para introducir en el cuerpo fármacos de carga opuesta. En esta situación, ambos electrodos se consideran electrodos donantes y contraelectrodos. Por ejemplo, el ánodo puede administrar un agente terapéutico catiónico y simultáneamente actuar como "contraelectrodo" del cátodo. Similarmente, el cátodo puede administrar un agente terapéutico aniónico y simultáneamente actuar como "contraelectrodo" del ánodo.

45 Un procedimiento de electrotransporte ampliamente utilizado, la electromigración (también denominada iontopfosis), implica el transporte eléctricamente inducido de iones cargados. Otro tipo de electrotransporte, la electroosmosis, implica el flujo eléctricamente facilitado de un líquido disolvente desde el electrodo donante al contraelectrodo o desde el contraelectrodo al electrodo donante, bajo la influencia del campo eléctrico aplicado.

50 Otro tipo más de procedimiento de electrotransporte, la electroporación, implica la formación de poros de existencia transitoria en una membrana biológica mediante la aplicación de impulsos de alta tensión. Un agente terapéutico puede ser administrado, en parte, a través de la piel, por difusión pasiva, gracias a la diferencia de concentración entre la concentración del fármaco en el depósito donante del ETS y la concentración del fármaco en los tejidos del cuerpo del animal. En cualquier proceso de transporte específico pueden producirse simultáneamente más de uno de estos procesos en una extensión determinada.

55 Por consiguiente, debería darse al término "electrotransporte" tal como se utiliza en la presente memoria una interpretación lo más amplia razonablemente para que incluya el transporte eléctricamente inducido o mejorado de por lo menos un agente terapéutico, ya sea con carga, sin carga o una mezcla de ambos. Además, los términos corriente de carga y corriente que fluye a través de la piel se definen como la corriente que fluye entre los dos electrodos.

60 Los sistemas de electrotransporte generalmente requieren un depósito o fuente del agente, o un precursor del agente que debe introducirse en el cuerpo mediante electrotransporte. Los ejemplos de tales depósitos o fuentes de agentes, preferentemente ionizados o ionizables, comprenden una bolsa como la descrita en la patente US nº 4.250.878 de Jacobsen, o un cuerpo gelificado preformado como el dado a conocer en la patente US nº 4.383.529 de Webster. Tales depósitos se encuentran conectados eléctricamente al ánodo o al cátodo del ETS para disponer una fuente fija o móvil de una o más de las especies terapéuticas deseadas.

Recientemente se han publicado diversas patentes US en el campo del electrotransporte, lo cual señala un interés permanente en este modo de administración de fármacos. Por ejemplo, la patente US nº 3.991.755 de Vemon *et al*,

la patente US nº 4.141.359 de Jacobsen *et al*, la patente US nº 4.398.545 de Wilson, la patente US nº 4.250.878 de Jacobsen, la patente US nº 5.207.752 de Sorenson *et al*, la patente US nº 5.213.568 de Lattin *et al* y la patente US nº 5.498.235 de Flower dan a conocer ejemplos de sistemas de electrotransporte y algunas aplicaciones de los mismos.

5 El documento WO-A-86/07269 da a conocer un aparato de electrotransporte que comprende un primer electrodo, un segundo electrodo, una fuente de energía eléctrica conectada con los electrodos, por lo menos un depósito de agente beneficioso asociado con un electrodo y un regulador para regular la fuente de energía. El regulador comprende unos "medios informáticos" para alojar instrucciones programadas respecto a la administración del fármaco y para transmitir señales a la fuente de energía para la generación y administración del fármaco a través de la piel.

10 Más recientemente, los sistemas de administración por electrotransporte se han reducido, especialmente con el desarrollo de circuitos eléctricos miniaturizados (por ejemplo circuitos integrados) y baterías más ligeras y potentes (por ejemplo baterías de litio). La aparición de circuitería electrónica miniaturizada económica y de baterías compactas de alta energía ha significado que todo el sistema puede ser de dimensiones suficientemente reducidas para ser colocado 15 sin molestias en la piel del paciente y debajo la ropa. Esto permite al paciente mantener su movilidad y poder realizar sus actividades normales, incluso durante los períodos en los cuales el sistema de electrotransporte se encuentra activo administrando el fármaco.

20 No obstante, los ETS de la técnica anterior siguen adoleciendo de algunos inconvenientes que restringen la aplicación más amplia de los dispositivos ETS. Uno de tales inconvenientes es la dificultad para regular la tasa de fármaco administrado al usuario del ETS cuando la eficacia de transporte aparente del ETS para el fármaco utilizado no es constante. (La expresión "eficacia de transporte aparente", en lo sucesivo "ATE", se refiere a una medición de la cantidad de fármaco suministrado para un período de tiempo unitario por un "ETS". Más específicamente, la ATE de un ETS para un fármaco en uso es igual a la cantidad de fármaco administrado por el ETS por un período de tiempo 25 unitario dividido por la salida de corriente eléctrica media durante este período de tiempo. En la presente memoria, la expresión "corriente eléctrica media" es la corriente media que fluye entre dos electrodos del ETS.

30 La ATE de un ETS para un fármaco puede variar en función del tiempo o en función de otros parámetros, tales como el nivel de pH del electrodo donante, cuando se requiere el mantenimiento de una tasa de administración constante. Por ejemplo, en el caso del sistema de ETS de fentanilo a demanda, normalmente es necesario que todas las dosis 35 administradas al usuario en cualquier período de tiempo durante el período de aplicación sean iguales, para que el paciente sienta el mismo alivio después de cada dosis. Si la tasa administrada de fármaco no se regula adecuadamente, el resultado puede ser una situación de sobredosis o de dosis insuficiente. No obstante, en determinadas situaciones, la ATE de fentanilo administrado por un ETS parece variar sustancialmente durante la administración mediante el ETS, 40 haciendo problemática la administración de fentanilo con una tasa constante mediante un ETS de la técnica anterior.

45 La estabilización de la ATE de algunos fármacos a humanos parece producirse rápidamente, facilitando su administración mediante tecnología ETS de la técnica anterior. Por ejemplo, algunos estudios clínicos piloto que implican la administración transdérmica asistida eléctricamente de metoclopramida han demostrado repetidamente que la ATE para este fármaco parece estabilizarse en una hora de aplicación.

No obstante, en determinadas aplicaciones, por ejemplo, la administración a demanda de fentanilo en ciertas condiciones, la ATE de los dispositivos ETS de la técnica anterior, impidiendo el mantenimiento de la tasa de administración de fármaco dentro de un rango aceptable con dispositivos ETS de la técnica anterior.

50 Por lo tanto, se necesita un ETS perfeccionado que mantenga una tasa constante de administración de fármaco cuando la ATE varía.

Sumario de la invención

55 La presente invención supera los inconvenientes de la técnica anterior previamente mencionados. La presente invención consiste en un aparato que mantiene una tasa constante de administración de fármaco para un ETS mientras varía la ATE. Más específicamente, el regulador de ETS de la presente invención mantiene la tasa constante de administración de fármaco ajustando automáticamente la corriente de salida para compensar la ATE variable.

60 Se demostrará que para administrar el nivel deseado de un fármaco utilizando un ETS en primer lugar debe obtenerse un modelo exacto del perfil de ATE que varía con un parámetro particular o parámetros. Una vez obtenido un modelo exacto de la ATE, se calcula el perfil de corriente de salida media (es decir, la media de la corriente de salida que varía a través del tiempo) para mantener una tasa constante de administración de fármaco. La presente invención 65 ajusta automáticamente la corriente de salida, o tiempo de aplicación de corriente en determinadas aplicaciones tales como la dosificación bajo demanda, para encontrar el perfil de corriente de salida necesario para mantener la tasa objetivo de administración de fármaco para el modelo de ATE seleccionado.

Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 es un trazado de la línea de tiempo de una ATE e i_{avg} (corriente media de carga) para una tasa constante de administración de fármaco cuando la ATE es una función linealmente creciente del tiempo.

ES 2 281 940 T3

La figura 2 es un trazado de una ATE y una i_{avg} para una tasa constante de administración de fármaco cuando la ATE es una función linealmente creciente del nivel de pH.

La figura 3 es un trazado de la línea de tiempo de una ATE e i_{avg} para una tasa constante de administración de fármaco cuando la ATE es una función exponencialmente creciente del tiempo.

La figura 4 es un diagrama de bloques esquemático de un ejemplo de forma de realización preferida de un regulador.

10 Exposición detallada de la invención

I. Eficacia de Transporte Aparente

Como primera etapa en la administración del nivel deseado de un fármaco utilizando un ETS, debe obtenerse un modelo exacto del perfil de ATE del fármaco.

La cantidad de fármaco administrado por un ETS y la ATE para un ETS se determinan ante todo mediante la carga eléctrica, la densidad de corriente y la formulación del electrodo donante del ETS. Cuando la ATE se evalúa en función del tiempo de aplicación, la cinética de estabilización puede ser bastante rápida algunas veces, por ejemplo para la metocloplamida. En el caso de otros fármacos, como por ejemplo el electrotransporte de fentanilo en determinadas condiciones, la ATE puede tardar más tiempo en estabilizarse. La figuras 1 a 3 ilustran una variedad de modelos de ATE que tardan en estabilizarse.

Modelo de ATE 1

La figura 1 muestra el modelo más sencillo de perfil de ATE, que es una función linealmente creciente del tiempo. Más específicamente, el perfil de ATE para un fármaco particular que aumenta linealmente con el tiempo (t) puede efectuarse como:

$$30 \quad \text{ATE}(t) = \text{ATE}_o + K_{\text{ATE}} * t \quad \text{Ec.(1)}$$

donde ATE_o es la ATE en el inicio del tiempo de aplicación y K_{ATE} es una constante de proporcionalidad. La ecuación (1) está representada por una línea de crecimiento constante 11 en la figura 1. Esto significa que la eficacia de administración de fármaco (ATE) aumenta a medida que transcurre el tiempo y se necesita menos corriente de carga para administrar la misma cantidad de fármaco.

Modelo de ATE 2

Además de variar como función lineal del tiempo, la ATE también puede ser función de otros parámetros. Por ejemplo, en algunos casos de ETS a demanda de fentanilo, la ATE podría cambiar como función del número de dosis administradas. Similarmente, el pH del electrodo donante, que podría cambiar en función del tiempo de descarga, podría alterar la ATE. Por lo tanto, si la ATE varía con el pH del electrodo donante, la relación puede formularse del modo siguientes:

$$45 \quad \text{ATE}(\text{pH}) = \text{ATE}_o + K_{\text{ATE}} * \text{pH} \quad \text{Ec.(2)}$$

En la figura 2, una línea de crecimiento constante 21 representa la ATE como función del nivel de pH. No obstante, la ATE puede ser una función linealmente decreciente o también puede ser una función que presente características no lineales del nivel de pH. A continuación se presenta un ejemplo de una función ATE que tiene características no lineales.

Modelo de ATE 3

En algunos casos de la administración transdérmica eléctricamente asistida de fentanilo, utilizando una corriente continua de entre 0,01 y 0,1 mA/cm², la ATE parece necesitar cierta cantidad de tiempo para estabilizarse. Por ejemplo, en un estudio clínico piloto que implica una formulación específica de fentanilo, una corriente de 0,1 mA/cm², un área de electrodo de 2 cm², y un período de aplicación de 24 horas, en la hora 12 la ATE era de aproximadamente el 200% de la tasa a 1 hora. Entre las horas 12 y 24, el incremento sólo fue de aproximadamente un 10%.

Por lo tanto, el estudio anterior indica que para algunas formulaciones de fentanilo la ATE podría modelarse como una función creciente de la ecuación siguiente:

$$65 \quad \text{ATE} = \text{ATE}_o * (1 - \exp^{(-K_{\text{ATE}}^2 * t)}) \quad \text{Ec. (3)}$$

ES 2 281 940 T3

en la que KAT2 representa una segunda constante de proporcionalidad. Esta ecuación (3) se representa mediante la curva 31 de la figura 3. Además de una función ATE exponencialmente creciente, dentro de esta invención se consideran otras funciones no lineales ATE.

- 5 En general, la ATE es una función de muchos parámetros, por ejemplo tiempo, nivel de pH, número de dosis aplicadas y iones opuestos, es decir:

$$\text{ATE} = f(a, b, c, \dots) \quad \text{Ec.(4)}$$

- 10 Es una función general que puede ser una función lineal o no lineal de los parámetros.

II Obtención de la i_{avg} deseada

- 15 La cantidad total de fármaco administrado (AMT) es directamente proporcional a la ATE multiplicada por la corriente media (i_{avg}), es decir

$$\text{AMT} = \text{ATE} * i_{\text{avg}} * K \quad \text{Ec. (5)}$$

- 20 en la que K es una constante de proporcionalidad obtenida empíricamente. La ecuación (5) muestra que cuando se conocen la ATE y K, el nivel deseado de AMT se mantiene ajustando adecuadamente la corriente a la i_{avg} deseada. La i_{avg} deseada también se denomina corriente de carga buscada. Además, la ecuación (5) indica que la i_{avg} y la ATE son inversamente proporcionales entre sí para mantener una AMT constante. Así, para mantener un nivel constante de 25 administración, la i_{avg} debe disminuir cuando la ATE aumenta, y la i_{avg} debe aumentar cuando la ATE disminuye.

Por lo tanto, como segunda etapa de la administración de un nivel deseado de un fármaco utilizando un ETS, se necesita un modelo exacto de la i_{avg} deseada de un fármaco.

- 30 Con el modelo de ATE 1, la i_{avg} debe ajustarse con la misma proporcionalidad, es decir:

$$i_{\text{avg}}(t) = i_o - K_{\text{ATE}} * t \quad \text{Ec.(6)}$$

- 35 en la que i_o es la corriente media inicial. La ecuación anterior se representa mediante la línea linealmente decreciente 13 de la figura 1. La tasa de disminución de la i_{avg} debe ser igual a la tasa de aumento de la ATE para que la AMT sea constante a través del tiempo.

- 40 Con el modelo de ATE 2, si se entiende la funcionalidad entre el pH y la ATE y si un sensor colocado en el electrodo donante indica que el pH ha cambiado, la i_{avg} puede ajustarse para mantener la tasa de administración dentro de las especificaciones de rendimiento según la relación:

$$i_{\text{avg}}(\text{pH}) = I_o - K_{\text{ATE}} * \text{pH} \quad \text{Ec.(7)}$$

- 45 Una línea linealmente decreciente 23 de la figura 2 representa la ecuación anterior. Similarmente a la forma de realización con el modelo ATE 1, la i_{avg} (pH) es inversamente proporcional a la ATE para mantener un nivel de AMT constante.

- 50 En esta forma de realización, el sensor determina los niveles de pH que cambian, pero en otras formas de realización consideradas dentro de esta invención el sensor también puede determinar el nivel de dosificación que ya ha sido administrada por el ETS, el nivel de corriente instantánea y/o la tensión, la resistencia de la piel tratada o cualesquiera otros parámetros que ayuden a generar los ajustes adecuados del i_{avg} .

- 55 Con el modelo de ATE 3, la i_{avg} debe disminuir del modo siguiente:

$$i_{\text{avg}}(t) = i_o * \exp^{(-k\text{AT}2*t)} \quad \text{Ec.(8)}$$

- 60 para mantener una AMT constante, como muestra la curva 33 de la figura 3.

No obstante, en otras situaciones determinadas, la ATE de fentanilo varía en función del tiempo de modo que si se desea una AMT constante, la i_{avg} debe aumentar del modo siguiente:

$$i_{\text{avg}}(t) = i_o * (1 - \exp^{(-k\text{AT}2*t)}) \quad \text{Ec.(9)}$$

ES 2 281 940 T3

Finalmente, para cualquier función ATE general como las representadas por la ecuación (4), la función i_{avg} deseada se obtiene conforme a la función general para mantener una AMT constante.

III Corriente de carga i_L

Una vez determinada la i_{avg} deseada, se implementa el ETS para regular la corriente de carga i_L para generar la i_{avg} deseada. Un regulador interior del ETS genera una corriente e carga i_L según un modelo predeterminado de corriente de carga. La figura 4 representa un ejemplo de forma de realización preferida de un ETS de esta clase que comprende una fuente de electricidad 51, un regulador 53, un sensor 59 y un par de electrodos 55 y 57.

La fuente de energía eléctrica 51 es preferentemente una batería portátil ligera conectada al regulador 53, pero la fuente de energía 51 también pueden ser diversas baterías conectadas individualmente al regulador 53.

El regulador 53 recibe la energía eléctrica de la fuente de energía 51 y suministra la corriente eléctrica i_L que fluye entre los electrodos 55 y 57 según un modelo de corriente de carga predeterminado. La corriente de carga fluye desde el electrodo 55 a través de la piel tratada 60 al electrodo 57. El (los) depósito(s) de fármaco están acoplados a uno de los dos electrodos 55 y 57 o a ambos. El regulador 53 también recibe información captada por el sensor 59, pero el regulador 53 es capaz de operar con y sin el sensor 59.

En un ejemplo de forma de realización del regulador 53 que suministra la corriente de carga i_L para el modelo de ATE 2 descrito anteriormente, el sensor 59 determina el nivel de pH del electrodo 55. No obstante, el sensor 59 puede conectarse a otros dispositivos o superficies de la piel para determinar el nivel de dosificación que ya ha sido administrada por el ETS, el nivel de corriente instantánea y/o de tensión, la resistencia de la piel tratada y otros parámetros.

En un ejemplo de forma de realización preferida, el regulador se implementa con un microcontrolador, microprocesador u otros dispositivos electrónicos programables, o mediante cualquier medio posible como los conocidos por los expertos en diseño de circuitos eléctricos. A continuación, la corriente de carga deseada i_{avg} se descarga desde un procesador externo al regulador. Esta forma de realización puede utilizarse cuando un paciente lleva su ETS a un médico que dispone de un programador ETS. Cuando el médico receta un fármaco que debe administrarse al paciente con el ETS, el médico descarga en el ETS la función i_{avg} adecuada desde el ETS programador. Seguidamente, el ETS selecciona y genera el modelo de corriente de carga i_L adecuado a partir de la i_{avg} descargada. Alternativamente, el modelo de corriente de carga i_L se descarga directamente permitiendo al ETS saltarse la etapa de cálculo del modelo de corriente de carga i_L a partir de una i_{avg} descargada.

En otro ejemplo de forma de realización, las funciones i_{avg} se almacenan previamente en el ETS. A continuación, el paciente o el médico seleccionan una función i_{avg} adecuada a partir de las funciones previamente almacenadas. Alternativamente, los modelos de corriente de carga i_L están almacenados en el ETS, permitiendo al paciente o al médico seleccionar directamente un modelo de carga i_L adecuado.

En otro ejemplo más de forma de realización, el regulador interior del ETS se implementa con tarjetas de circuito o componentes intercambiables con uno o más modelos de corriente de carga i_L implementados en cada uno de los circuitos intercambiables. El paciente o el médico pueden insertar a continuación una tarjeta o componente intercambiable adecuado para el fármaco específico que debe ser administrado.

A continuación se describe con mayor detalle el modelo de corriente de carga. Si la corriente de carga i_L es una corriente continua, el modelo de corriente de carga generado realiza ajustes en la corriente de carga i_L cambiando el nivel de la corriente de carga.

En otra forma de realización, si la corriente de carga i_L es una corriente de impulsos (onda rectangular), el modelo de corriente de carga generado realiza ajustes en la corriente de carga i_L cambiando la magnitud o variando el ciclo de trabajo del impulso i_L . Por ejemplo, una i_{avg} de un impulso de 0 a 0,05 mA/cm², ciclo de trabajo 10%, es 0,005 mA/cm². Para los fines de esta forma de realización, se estipula que la frecuencia es inferior a 100 Hz. Doblando la i_{avg} anterior, se cumple incrementando la corriente de carga i_L a entre 0 y 0,1 mA/cm² mientras el ciclo de trabajo se mantiene constante a 10%, o doblando el ciclo de trabajo a 20% mientras se mantiene la corriente de carga i_L a entre 0 y 0,05 mA/cm². (Debe tenerse en cuenta que estas relaciones son aproximadas). Si se utiliza otra corriente modulada, la corriente de carga i_L puede cambiarse cambiando la forma de la onda. En el caso de la corriente continua o corriente de impulsos, el tiempo total de aplicación de la corriente también podría ajustarse para obtener una tasa deseada de administración del agente, particularmente en aplicaciones de administración a demanda.

En otra forma de realización, la tensión suministrada a través de los electrodos 55 y 57 es controlada por el regulador 53 para alcanzar la i_{avg} deseada. Esto es posible porque la tensión de carga y la corriente de carga i_L entre los dos electrodos 55 y 57 sigue la ley de Ohm (tensión = intensidad * resistencia), por lo tanto, la corriente de carga se regula regulando la tensión de carga cuando la resistencia de la piel es conocida por el sensor.

Estos procedimientos pueden implementarse utilizando los enfoques descritos anteriormente. Las formas de onda de la corriente eléctrica o las tensiones de salida (que a su vez controlan la corriente de salida) pueden controlar-

ES 2 281 940 T3

se preprogramando elementos de circuito, por ejemplo procesadores o controladores, o cambiando componentes o tarjetas.

Puede utilizarse cualquier agente, mientras esté por lo menos parcialmente ionizado. Los términos “fármaco” y

- 5 “agente” se utilizan en esta memoria de forma intercambiable y se pretende darles su interpretación razonable más extendida, a saber cualquier sustancia terapéuticamente activa que se administra a un organismo vivo para producir u efecto deseado, normalmente beneficioso. Por ejemplo, los términos “fármaco” y “agente” comprenden compuestos y moléculas terapéuticos de todas las categorías terapéuticas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, antiinfectantes (como antivíricos y antivirales), analgésicos (como fentanilo, sulfentanilo, buprenorfina, y combinaciones analgésicas), anestésicos, antiartríticos, antiastmáticos (como terbutalina), anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, anti-diarreicos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antimigrañas, preparaciones antimareo (escopolamina u odansentron), antineoplásicos, antiparkinson, antipurílicos, antisicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos (incluyendo gastrointestinales y urinarios), anticolinérgicos, simpatomiméticos, xantina y derivados de la misma, preparados cardovasculares (incluyendo bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina), beta-agonistas (como dobutamina y ritodrina), 10 betabloqueadores, antiarrítmicos, antihipertensivos (como el atenolol), inhibidores ACE (como el lisinopril), diuréticos, vasodilatadores (incluyendo los generales, los coronarios, los periféricos y los cerebrales), estimulantes del sistema nervioso central, preparados contra la tos y los resfriados, descongestionantes, diagnósticos, hormonas (como hormonas paratiroides), hipnóticos, inmunosupresores, prostaglandinas, proteínas, péptidos, sicoestimulantes, sedantes y tranquilizantes.
- 15

- 20 20 Más preferentemente, el dispositivo de electrotransporte de la presente invención administra fármacos y/o agentes incluyendo baclofeno, beclometasona, betametasona, buspirona, cromolín sodio, diltiazem, docosazosín, droperidol, encainida, fentanilo, hidrocortisona, indometacina, cetoprofeno, lidocaína, metotrexato, metoclopramida, miconazol, midazolam, nicardipina, piroxicam, prazosín, escopolamina, sufentanilo, terbutalina, testosterona, tetracaína y bera- 25 pamil.

- 25 Preferentemente el dispositivo de transporte de la presente invención también puede administrar péptidos, polipeptidos, proteínas y otras macromoléculas. Tales moléculas son conocidas en la técnica como moléculas difíciles de administrar transdermicamente o transmucosalmente debido a su tamaño. Por ejemplo tales moléculas pueden presentar pesos moleculares del rango de 300 a 40.000 daltons y comprenden, aunque no con carácter limitativo, LHRH y análogos e la misma (por ejemplo buserelina, goserelina, gonadolerina, nafrelina y leuprolida), GHRH, GHRF, insulina, insulinotropina, heparina, calcitonina, octreotido, endorfina, TRH, NT-36 o N-[(S)-4-oxo-2-aceteinil] carbonil] L-histidil-L-prolinamida, lipresina, hormonas pituitarias (por ejemplo HGH, HMG, HCG, acetato de desmopresina), folículos luteoides, a-ANF, factor de liberación del factor de crecimiento (GFRF), b-MSH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparaginasa, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquímica, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoietina, epoprostenol (inhibidor de la agregación plaquetaria), glucagon, hirulog, hialuronidasa, interferón, interleukin-2, menotropinas (por ejemplo urofolitropina (FSH) y LH), oxitocina, estreptoquinasa, activador del plasminógeno de los tejidos, uroquinasa, vasopresina, desmopresina, análogos ACTH, ANP, inhibidores de la liberación de ANP, antagonistas de la angiotensina II, agonistas 30 de la hormona antidiurética, antagonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de la pradiquinina, CD4, ceredasa, CSF, encefalinas, fragmentos de FAB, supresores del péptido IgE, factores neurotróficos, factores de estimulación de colonias, hormona paratiroides y agonistas, antagonistas de la hormona paratiroides, antagonistas de la prostaglandina, pentigérido, proteína C, proteína S, inhibidores de la renina, timosín alfa-1 antitripsina (recombinante), y TGF-beta.
- 35

40 45

50

55

60

65

ES 2 281 940 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Aparato de electrotransporte para la administración de un agente beneficioso según un perfil deseado de tasa de administración del agente beneficioso, comprendiendo el aparato de electrotransporte:

- (a) un primer electrodo;
- (b) un segundo electrodo;
- 10 (c) una fuente de energía conectada eléctricamente con los electrodos;
- (d) por lo menos un depósito de agente beneficioso asociado con un electrodo; y
- 15 (e) un regulador para regular la fuente de energía,

20 **caracterizado** porque durante la utilización el regulador genera una corriente de carga buscada, a la cual el agente beneficioso es administrado conforme al perfil deseado de tasa de administración de agente benficioso, según un modelo de corriente de carga predeterminado almacenado por el aparato, habiendo sido determinado dicho modelo de corriente de carga predeterminado a partir de una eficacia de transporte aparente predeterminada para el aparato para el agente beneficioso, en el que la eficacia de transporte aparente del agente beneficioso:

- a) incrementa linealmente con el tiempo y la corriente de carga buscada disminuye linealmente con el tiempo;
- 25 b) cambia de forma no lineal con el tiempo y la corriente de carga buscada cambia de forma no lineal con el tiempo; o
- c) cambia junto con la corriente de carga buscada según los cambios del nivel de pH de uno o ambos electrodos.

30 2. Aparato según la reivindicación 1, en el que el modelo de corriente de carga predeterminado es una función lineal de la corriente de carga respecto al tiempo, una función no lineal de la corriente de carga respecto al tiempo, o una función de la corriente de carga respecto al nivel de pH de uno de los electrodos.

35 3. Aparato según la reivindicación 1 ó 2, en el que el modelo de corriente de carga predeterminado se describe mediante la función:

- (a) $i_0 - K_{ATE} * t$
40 en la que i_0 es la corriente de carga inicial y K_{ATE} es una constante de proporcionalidad; o mediante la función
- (b) $i_0 * \exp^{(-K_{ATE}+t)}$
45 en la que i_0 es la corriente de carga inicial, K_{ATE} es una constante de proporcionalidad y t es el tiempo; o
- (c) es una función del nivel de pH de uno de los electrodos.

50 4. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

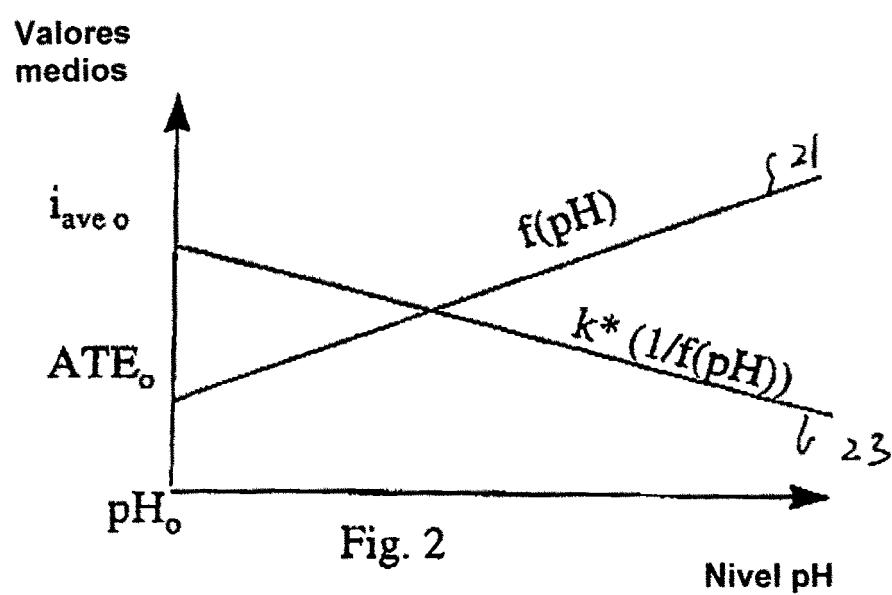
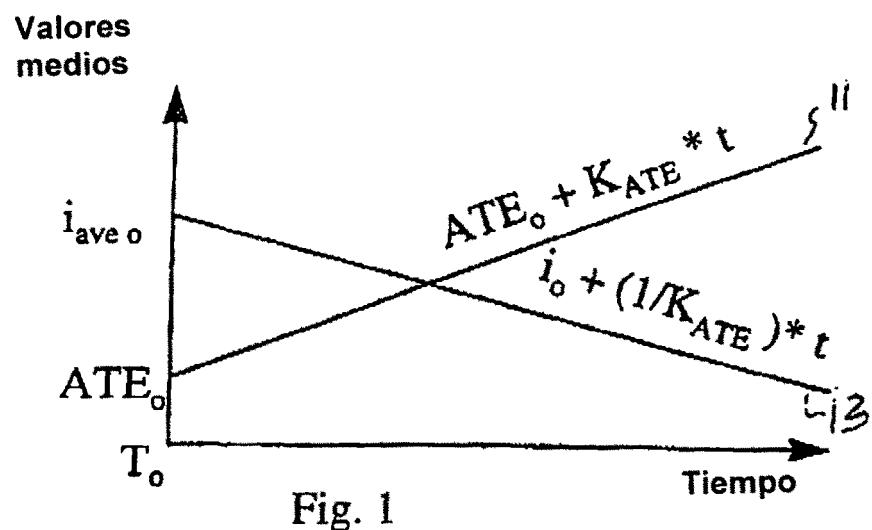
la corriente de carga es una corriente continua que durante la utilización se ajusta al nivel de la corriente de carga buscada por el regulador; o

55 la corriente de carga es una corriente de impulsos, en la que la magnitud, el tiempo o el ciclo de trabajo de los impulsos de la misma durante la utilización son ajustados por el regulador.

5. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el modelo de corriente de carga predeterminado se descarga externamente.

60 6. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el aparato comprende una tarjeta de circuito o un componente intercambiables.

7. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente beneficioso es fentanilo.



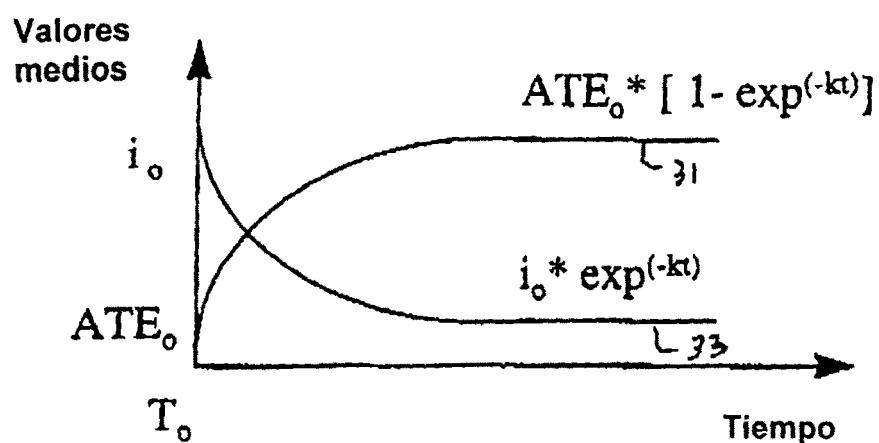


Fig. 3

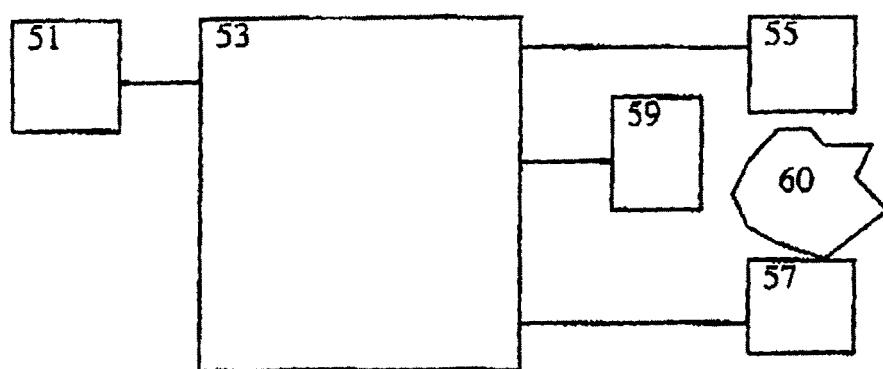


Fig. 4