



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 202**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05749917 .0**

86 Fecha de presentación : **06.06.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1755570**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Dispositivo transdérmico de administración de fármacos que comprende unos medios de extensión-distensión.**

30 Prioridad: **05.06.2004 GB 0412590**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Nemauro Pharma Ltd.**
Unit 16, Loughborough Innovation Centre
Epinal Way, Loughborough
Leicestershire LE11 3EH, GB

72 Inventor/es: **Chowdhury, Dewan Fazlul Hoque**

74 Agente: **Manresa Val, Manuel**

ES 2 302 202 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).

ES 2 302 202 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivo transdérmico de administración de fármacos que comprende unos medios de extensión-distensión.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a la administración de fármacos a un paciente y en particular a su administración transdérmica, sin la utilización de una jeringa. El término "fármaco" se utiliza para hacer referencia a cualquier principio biológicamente activo que se ha de administrar al torrente circulatorio del paciente, tanto si es terapéutico como si no lo es, por ejemplo productos farmacéuticos, vacunas y proteínas. El paciente puede ser un ser humano o un animal.

10 **Antecedentes**

La administración tópica de fármacos se ha limitado históricamente al tratamiento de las heridas y otros trastornos limitados a las partes externas del cuerpo. El primer sistema comercializado de administración de fármacos basado en parches transdérmicos fue el parche Transderm Scop™ en el año 1979. Los parches de nicotina constituyen un ejemplo más reciente e indicativo de la popularidad de los sistemas transdérmicos y su aceptación generalizada como sistemas de administración de fármacos.

20 La administración de fármacos por vía transdérmica presenta varias ventajas sobre vías más convencionales tales como la oral y la intravenosa o la intramuscular. Éstas se listan a continuación:

- La capacidad de alcanzar concentraciones constantes del fármaco en la sangre durante períodos prolongados de hasta una semana.
- Se pueden alcanzar unos perfiles farmacocinéticos predecibles sin las ocasionales fluctuaciones extremas que forman parte inherente de la administración oral de fármacos.
- Se puede realizar inmediatamente la interrupción del tratamiento retirando el sistema transdérmico.
- Resulta muy sencilla la administración por parte del propio paciente en comparación con las vías intravenosa o intramuscular, que requieren que un enfermero o médico para realizar la administración.
- Se evita el efecto de primer paso hepático - el metabolismo del fármaco durante su paso a través del hígado antes de entrar en la circulación general.
- Se trata de un modo de administración de fármacos no invasivo.
- La actividad del paciente no se ve limitada por la utilización de la mayor parte de sistemas transdérmicos.
- Un mayor cumplimiento terapéutico por parte del paciente debido a la menor frecuencia de administración.
- Al utilizar la vía transdérmica se pueden administrar directamente en la circulación general fármacos que son inactivados por los enzimas gastrointestinales o por el pH gastrointestinal (por ejemplo, estrógenos, testosterona, nitroglicerina).
- La reducción de los efectos secundarios asociados a la administración directa en la circulación general y reducción de la dosis administrada.

50 *Mecanismos pasivos de administración de fármacos*

La gran mayoría de sistemas comercializados de administración transdérmica de fármacos se basan en la difusión pasiva de las moléculas del fármaco a través de la piel. Se han realizado dos planteamientos principales en los sistemas transdérmicos que utilizan la difusión pasiva: el adhesivo que incorpora el fármaco y el sistema de depósito. La principal diferencia entre los dos sistemas radica en que en el sistema de depósito el fármaco se carga en una membrana en forma de depósito de fármaco y se ha de difundir a través de la capa adhesiva antes de alcanzar el estrato córneo de la epidermis que ha de penetrar antes de difundirse a través de los capilares y los vasos sanguíneos. En el caso del adhesivo que incorpora el fármaco, el fármaco se carga en la capa adhesiva así como en el depósito. De este modo se elimina cualquier distancia entre el fármaco y el estrato córneo de la epidermis, proporcionando una absorción rápida y una liberación inmediata del fármaco.

En dichos sistemas, el paso del fármaco depende del coeficiente de permeabilidad que es una función de la resistencia a la difusión del fármaco. La propia resistencia se encuentra en función de las tres capas de la piel, el estrato córneo de la epidermis, la epidermis y la dermis, y el excipiente/polímero en el que se incluye el fármaco. Ello se puede representar matemáticamente del siguiente modo:

ES 2 302 202 T3

$$\frac{Dk}{d} = \frac{1}{\text{Resistencia (cm} \cdot \text{seg}^{-1})} = \text{Coeficiente de permeabilidad (cm} \cdot \text{seg}^{-1})$$

en la que Dk es el coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo de la epidermis;

y d es el espesor del estrato córneo de la epidermis.

La resistencia se produce en serie y la resistencia total es la suma de las resistencias individuales provocadas por el excipiente que transporta el fármaco y cada una de las tres capas de la piel. La permeabilidad total es, por lo tanto, inversamente proporcional a la suma de las resistencias individuales.

Dada la relación y la permeabilidad de las capas de la piel comentadas anteriormente, se deduce que las moléculas de fármaco con un tamaño reducido (hidrófilas o lipófilas) constituyen los candidatos con más posibilidades de administración a través de la piel mediante administración pasiva. A fin de analizar la gama de moléculas que se puede administrar a través de la piel resulta necesario en primer lugar comprender la anatomía de la piel y sus propiedades aislantes.

La piel humana está constituida por tres capas principales, la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es la superficie externa de la piel, compuesta principalmente de queratinocitos que diferencian cuatro capas: el estrato germinativo, el estrato de células espinosas, el estrato granular y el estrato superficial. El estrato superficial se conoce asimismo como estrato córneo y constituye la primera línea defensiva entre el ser humano y su medio externo.

La dermis está constituida por dos capas, la dermis papilar y la dermis reticular. En líneas generales, la dermis consiste en componentes celulares y fibrosos, implicados en la síntesis celular y la síntesis del colágeno para la resistencia a la tracción, y la síntesis de fibras elásticas que proporcionan deformabilidad a la piel.

La hipodermis contiene tejido adiposo (graso) y su principal función es unir la dermis con los tejidos subyacentes. Las faneras se originan en la región epidérmica pero se extienden en la dermis. Estas comprenden los folículos pilosos, las glándulas sebáceas, y el músculo erector del pelo (este último responsable de la erección de los folículos pilosos) y las glándulas sudoríparas.

La piel desempeña numerosas funciones. Éstas son la protección, la sensibilidad, la regulación térmica, la formación de defensas mecánicas e inmunitarias, la síntesis de vitamina D como respuesta a la exposición a los rayos UV, la pigmentación para proteger de los rayos UV y la intervención en la cicatrización de las heridas.

La barrera protectora de la piel está compuesta por una combinación de proteínas y de lípidos que forman el estrato córneo, la capa más externa. Dicha capa se descama y se regenera continuamente, y proporciona protección contra la entrada de agua, productos químicos, bacteria y hongos. Se llega a la conclusión, por lo tanto, de que se trata de la capa más importante con respecto a la administración transdérmica de fármacos, en el sentido que constituye una barrera contra la penetración de los fármacos. La barrera presenta la forma de 15 a 20 capas de células epidérmicas planas, parcialmente deshidratadas, muertas y queratinizadas. El espesor de dicha capa se encuentra comprendido entre 10 y 20 μm en función de la región corporal, encontrándose las capas más espesas en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Dicha barrera constituye, de hecho, una barrera más importante para la administración de fármacos que las barreras epiteliales de las vías de administración gastrointestinal, nasal, bucal, vaginal o rectal. Además, en la superficie de la piel se encuentran residuos, microorganismos, sebo y otros materiales, pero éstos constituyen una barrera insignificante para la penetración de los fármacos.

La barrera del estrato córneo está compuesta aproximadamente de un 40% de lípidos, un 40% de proteínas y un 20% de agua. La naturaleza rica en lípidos impide el transporte de moléculas hidrófilas y cargadas, y facilita el transporte de las moléculas lipófilas. La estructura es análoga a la de una pared de ladrillo y mortero con la proteína hidratada realizando la función de los ladrillos y los lípidos realizando la del mortero. A pesar de la barrera anterior para la administración de los fármacos, una vez las moléculas del fármaco han atravesado el estrato córneo, su entrada en las capas inferiores de la piel y su posterior absorción en la circulación general se produce con relativa rapidez y sin obstáculos.

Los fármacos pueden penetrar la piel a través del estrato córneo 2, a través de las glándulas sudoríparas 2 o a través de los folículos pilosos 3, tal como se indica en la figura 1.

Mecanismos activos de administración de fármacos

Aparte de los métodos pasivos descritos anteriormente, se han investigado numerosos métodos activos de administración de fármacos a través de la piel. Dichos sistemas se pueden clasificar en líneas generales en dos categorías: eludir o retirar el estrato córneo y la administración de fármacos asistida eléctricamente. Los métodos asistidos eléctricamente son la iontoforesis, la fonoforesis, el electrotransporte, la utilización de ondas de esfuerzo y la administración fotomecánica. La administración folicular permite eludir el estrato córneo, y se pueden utilizar las técnicas de microescisión y microagujas para retirar o penetrar la capa aislante. Éstas se describen con un mayor detalle posteriormente.

*Administración de fármacos asistida eléctricamente**Iontoforesis*

5 La iontoforesis es un método no invasivo de administración de fármacos y utiliza energía eléctrica de bajo nivel de un modo seguro y efectivo. Utiliza campos eléctricos bipolares para transportar moléculas del fármaco a través de la piel hacia el tejido subyacente. Se ha determinado que el mecanismo mediante el que se aumenta la penetración se debe al aumento de los poros y/o la formación de nuevos poros además de una mayor diferencia de potencial electroquímico a través de la piel. Existe la posibilidad de que se produzcan daños tisulares dolorosos en función de la morfología del área de aplicación.

Fonoforesis

15 La utilización de ultrasonidos (denominada asimismo sonoforesis o fonoforesis) en la administración de fármacos se publicó por primera vez en la década de 1950 y actualmente existen numerosos ejemplos de su utilización para aumentar la administración transdérmica de fármacos entre ellos la administración de moléculas grandes tales como las proteínas. Se han utilizado ultrasonidos dentro del intervalo de frecuencias de 20 kHz a 19 MHz para incrementar la permeabilidad de la piel, aunque se ha demostrado que las frecuencias con unos valores inferiores a 100 kHz presentan una capacidad superior para aumentar la permeabilidad cutánea.

25 El mecanismo de acción general comprende los efectos térmicos en los que intervienen los ultrasonidos, la cavitación transitoria y corrientes acústicas. Los efectos térmicos implican la elevación de la temperatura de la piel lo que puede aumentar la difusión de las moléculas a través de la piel. La eficiencia de la transmisión de los ultrasonidos a través de la piel se reduce mediante la atenuación debida a la dispersión y a la absorción, aunque se alcanza un incremento de temperatura tisular de unos pocos grados, en función de la duración de la aplicación de los ultrasonidos. Se supone que el efecto térmico se ve aumentado aún más mediante la fuerza de la presión de las radiaciones sobre las moléculas, que se produce como consecuencia de la absorción por parte del tejido de la energía de las ondas, que impulsa las moléculas en la dirección de la propagación de las ondas. La exposición de la piel a los ultrasonidos provoca la formación de burbujas que pueden ser burbujas llenas de gases ligeros o burbujas llenas de vapor que se colapsan violentamente provocando la formación de cavidades. Ello puede producir alteraciones de la estructura de la piel debido a las ondas de choque que se crean como resultado del colapso. La oscilación de las burbujas de cavitación provoca la corriente del líquido, y ello se denomina corriente acústica que puede facilitar asimismo la difusión del fármaco a través de la piel.

35 Las principales desventajas son las consecuencias potenciales de cambios permanentes en la estructura cutánea debido a las burbujas de cavitación.

Electrotransporte

40 En el electrotransporte se aplica un pequeño impulso eléctrico a la superficie cutánea lo que provoca la creación de un paso acuoso transitorio a través de la capa superior de la piel y su membrana proteica y lipídica. Para que se produzca el electrotransporte el voltaje en la piel ha de alcanzar unos pocos centenares de milivoltios con un impulso de campo eléctrico comprendido entre 10 μ s y 100 ms. Inicialmente al aplicar el impulso se carga la membrana y tras un corto período de estabilidad se vuelve inestable en cuyo punto se produce el electrotransporte.

Ondas de esfuerzo

50 Se ha utilizado la aplicación de ondas de esfuerzo a la piel utilizando láser para aumentar la permeabilidad de la piel a las moléculas del fármaco. Sin embargo, se ha demostrado asimismo que un calentamiento suave de la piel antes de utilizar ondas de esfuerzo provocadas por láser (LISW) aumenta significativamente aún más la permeabilidad de la piel (2). Se considera que el mecanismo consiste en un incremento de la fluidez de los lípidos intercelulares, lo que produce la distensión de los corneocitos, lo que permite que el láser forme canales para el paso del fármaco a través de la piel. Las principales complicaciones de dicho método son la complejidad del procedimiento y los costes prohibitivos del equipo.

Administración fotomecánica

60 La administración fotomecánica de fármacos implica la utilización de gradientes de alta presión para incrementar la permeabilidad de la piel. Se crea la presión mediante un impulso de esfuerzo mecánico, generado mediante un láser. Ello provoca un incremento transitorio de la permeabilidad de la piel a las moléculas del fármaco. La propiedad aislante de la piel se recupera en unos minutos. Se ha demostrado que las macromoléculas de hasta 40 kDa pueden atravesar la barrera de la piel durante el lapso transitorio de su función aislante.

*Retirar o eludir la superficie de la piel**Administración folicular de fármacos*

5 La administración folicular de fármacos utiliza poros asociados a las faneras, tales como los folículos pilosos y el tallo del pelo, y las glándulas sebáceas, para eludir el estrato córneo y permitir que los fármacos penetren en las capas más profundas de la piel. El área de la sección transversal de la vía folicular es relativamente pequeña; sin embargo, el abundante riego sanguíneo de las faneras de la piel asociado con la administración folicular aumenta la absorción de los fármacos y de este modo incrementa el paso de los fármacos a través de la piel.

10

Microescisión

15 Ésta es una técnica que crea unos microcanales a través del estrato córneo y de los tejidos subyacentes, que utiliza una combinación de transferencia de la cantidad de movimiento y escisión. La cantidad de movimiento se distribuye mediante un mecanismo de escisión que utiliza una corriente de partículas agudas inertes en suspensión en un gas que se aceleran hacia la piel con un ángulo oblicuo. Ello tiene como resultado la producción indolora de microorificios o canales en la superficie de la piel. La diferencia entre ésta y la utilización de microagujas consiste en que al retirar la microaguja la abertura que se creó se cierra sobre sí misma. Se han creado unos orificios con un diámetro comprendido entre 100 y 200 μm y una profundidad de 200 μm , y se pueden producir repetidamente, rápidamente, con precisión y sin dolor. El control preciso del tamaño de la partícula, la corriente, la presión del gas transportador, el área y el período de exposición resultan críticos, y limitan por lo tanto sus aplicaciones prácticas. Se ha demostrado que la piel cicatriza rápidamente y no presenta episodios adversos como consecuencia de la escisión.

20

Técnicas de microfabricación

25

Conjuntos de microagujas

30 El concepto de microaguja se desarrolló por primera vez en la década de los 70, pero los primeros conjuntos de microagujas para aumentar la permeabilidad de la piel se desarrollaron por Hashmi y *otros*. a finales de la década de los 90 al tener una mayor disponibilidad generalizada de técnicas de fabricación. Ha sido posible producir conjuntos de agujas con una longitud controlada, para evitar la penetración de los nervios, y con una fuerza suficientemente elevada para penetrar el estrato córneo, proporcionando de este modo un vehículo para superar la barrera protectora de la piel a fin de mejorar la administración del fármaco de un modo indoloro. Se pueden utilizar para “preparar” la superficie de la piel antes de la administración del fármaco mediante un parche por ejemplo. Se pueden utilizar asimismo las microagujas para administrar fármacos directamente en la piel comunicándose con un depósito del fármaco, con el posterior control mediante sistemas de circuitos electrónicos integrados y mecanismos de puesta en funcionamiento.

35

Jeringa de mems (sistema microelectromecánico)

40 La jeringa de MEMS se basa en el silicio y las técnicas de litografía blanda. Consiste en un conjunto de microagujas de silicio puntiagudas huecas y un depósito deformable de PDMS (polidimetilsiloxano) para almacenar el fármaco. El diseño del sistema tiene en cuenta el problema de la formación de coágulos provocada por la sedimentación de partículas producida por el corte al administrar el fármaco y se ha probado satisfactoriamente en modelos con tejidos cutáneos. Las agujas se diseñan para que penetren la piel a una profundidad de hasta 200 μm , de un modo indoloro ya que no existen terminales nerviosos a dichas profundidades, desde la que el fármaco se puede difundir hacia capas más profundas de la piel y ser absorbido por la sangre.

45

La ventaja de dicho sistema es que proporciona un medio de administración de fármacos en una forma seca y liofilizada, lo que significa que no se han de controlar las temperaturas de almacenamiento, ya que los fármacos y las vacunas se pueden distribuir ampliamente en emplazamientos alejados y del tercer mundo.

50

La invención

55 La presente invención proporciona un dispositivo de administración transdérmica de fármacos tal como se define en la reivindicación 1.

Además, las características preferidas de la presente invención se definen en las reivindicaciones subordinadas.

60 En la presente especificación, el término “inferior” y los términos relacionados se utilizan para indicar la cara del dispositivo de administración transdérmica de fármacos que se pretende poner en contacto con la piel del paciente durante su utilización. El término “superior” y los términos relacionados se utilizan para indicar la cara opuesta del dispositivo. No se pretende que dichos términos definan la orientación absoluta del dispositivo.

65 Cuando entra en contacto con la piel del paciente, el dispositivo realiza la administración activa de los fármacos en el organismo. El dispositivo provoca la rotura de la principal barrera de la piel para la entrada de materiales extraños, es decir, el estrato córneo de la epidermis. Además, el sistema provoca una expansión de los poros de la vía folicular de la piel, mejorando aún más las vías de entrada para dichos agentes. La rotura se puede producir asimismo en las capas lipídicas subyacentes provocando un mayor incremento de la difusión de dichos agentes a través de la piel.

ES 2 302 202 T3

El dispositivo presenta el potencial de administrar los siguientes tipos de fármacos y agentes terapéuticos y moléculas:

- Proteínas y macromoléculas
- Fármacos iónicos
- Fármacos no iónicos
- Fármacos lipófilos
- Fármacos hidrófilos
- Vacunas

El dispositivo presenta el potencial de administrar las siguientes formulaciones:

- Sólidos - por ejemplo, partículas y materiales liofilizados
- Líquidos
- Semisólidos
- Emulsiones
- Geles

El dispositivo presenta utilizaciones potenciales en las siguientes categorías terapéuticas, entre otras:

- La anticoncepción - por ejemplo, el etinilestradiol y una nueva progesterona, la norelgestromina.
- Los dolores provocados por el cáncer - por ejemplo, el Duragesic, una formulación de citrato de fentanilo, un potente analgésico opiode, utilizado habitualmente en el tratamiento del dolor crónico debido al cáncer.
- El SNC - por ejemplo, los parches de rotigotina para la estimulación de la dopamina requerida para reducir los síntomas fluctuantes de la enfermedad de Parkinson y la selegilina para la depresión.
- La diabetes - por ejemplo, la insulina.
- La hormonoterapia reconstitutiva y dolores relacionados - por ejemplo, el Estraderm (estradiol), indicado para el alivio de los síntomas vasomotores de moderados a graves y en el tratamiento de la osteoporosis.
- La cardiovascular - por ejemplo, Nitroderm TTS (nitroglicerina).
- Vacunas - por ejemplo, para provocar una respuesta inmunitaria.

El dispositivo puede aumentar la penetración de la piel a través de una o más vías entre ellas, pero sin limitarse a las mismas, las listadas a continuación:

- Transfanérica - el agente atraviesa el estrato córneo de la epidermis mediante una trayectoria “secundaria” (por ejemplo un folículo piloso o una glándula sudorípara). Dada la densidad relativa de folículos pilosos y de glándulas sudoríparas en el organismo humano, los folículos pilosos resultan con mucha diferencia la vía más habitual para la administración de fármacos. La acción mecánica sobre el depósito ejercerá presión sobre su contenido forzando de este modo su paso a través de las salidas disponibles. En este caso se forzará su paso hacia los poros y los folículos. Dichos poros y folículos expandirán su diámetro debido a las fuerzas ejercidas en los mismos mediante la extensión del depósito y su capa adhesiva subyacente que se encuentra en contacto con la piel. Este efecto se puede incrementar aún más mediante la utilización de “vacío” descrita posteriormente.
- Transcelular - el agente atraviesa el estrato córneo de la epidermis mediante la vía más directa y se distribuye repetidamente entre, y se difunde a través, de los corneocitos y las bicapas lipídicas extracelulares. La velocidad de penetración se verá incrementada drásticamente al romperse la capa de células proteicas muertas de la piel por la fuerza física ejercida en las mismas mediante la extensión del depósito y su capa adhesiva subyacente que se encuentra en contacto con la piel, descomponiendo de este modo la principal barrera para la entrada del fármaco. Dicha rotura del estrato córneo de la epidermis puede ser microscópica y/o macroscópica.

ES 2 302 202 T3

- Bicapas lipídicas - La rotura de las bicapas lipídicas subyacentes puede provocar un mayor incremento de la difusión de los agentes a través de la piel y la estimulación de reacciones localizadas de tipo inmunitario.

Los dibujos

5 La figura 1 es una sección transversal de la piel humana, que representa vías de administración transdérmica de fármacos.

10 La figura 2 es una vista explosionada que representa la estructura general de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos según una forma de realización preferida de la presente invención.

Las figuras 3 y 4 son secciones transversales esquemáticas a través de dos formas de realización alternativa de capa de depósito en un dispositivo según la presente invención.

15 Las figuras 5 y 6 son vistas esquemáticas en planta de dos formas de realización alternativas de la capa de extensión de un dispositivo según la presente invención.

20 La figura 7 es una sección transversal esquemática que representa la estructura general de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos según una segunda forma de realización preferida de la presente invención.

Descripción detallada de los dibujos

25 El dispositivo de administración transdérmica de fármacos representado en la figura 2 comprende una capa de depósito 10 que consiste en una serie de cámaras que contienen uno o más fármacos u otras moléculas terapéuticas en uno o más tipos de formulación. La capa de depósito 10 es elástica y su superficie inferior se encuentra limitada por una membrana elástica 12, que está perforada por poros a través de los que puede pasar la formulación farmacéutica. Se aplica una capa adhesiva 14 a la membrana 12, con la intención de unir el dispositivo a la piel del paciente. La capa adhesiva 14 ha de ser apta para unir de un modo amovible la membrana 12 a la piel de un ser humano o de un animal.

30 Una segunda capa adhesiva 16, que puede comprender un adhesivo distinto del de la capa 14, une una superficie superior de la capa de depósito 10 a una capa de extensión 18. En dicha forma de realización de la presente invención, la capa de extensión 18 se realiza como un dispositivo microelectromecánico (MEMS). Una tercera capa adhesiva 20, que puede ser similar a la segunda capa 16, une la capa de extensión con una capa de control 22, que comprende el sistema de circuitos microelectrónicos de control para la capa de extensión 18. Los contactos eléctricos entre la capa de extensión 18 y la capa de control 22 se indican esquemáticamente mediante líneas de puntos 23.

35 El dispositivo funciona mediante la capa de extensión 18 que extiende y distiende alternativamente la capa de depósito 10, de tal modo que el fármaco se extrae a la fuerza de las cámaras de la capa de depósito 10 y a través de los poros de la membrana elástica 12.

40 El estiramiento y la distensión de la capa de depósito 10 provocan el estiramiento y elongación y la distensión de los poros 26 de la base de la capa de depósito 10. La fuerza sobre el contenido del depósito provoca que el contenido se vea físicamente forzado a salir en la dirección de la superficie de la piel y sus faneras.

45 El estiramiento y la distensión de la capa de depósito 10 provocan el estiramiento y la distensión de la capa adhesiva 14 en la base de la capa de depósito 10 que se encuentra unida a la piel. Ello posteriormente provoca el estiramiento y la distensión de la piel y su capa superficial, el estrato córneo de la epidermis, y los poros tales como los poros sudoríparos y los folículos pilosos. La extensión y la distensión de la superficie de la piel provoca la rotura de las células de la superficie de la piel/la barrera y el aumento de los diámetros de los poros de las faneras, incrementando de este modo la administración del fármaco o agente terapéutico a través de la piel hacia el organismo.

50 Un primer ejemplo de capa de depósito 10 se representa esquemáticamente en la figura 3. La capa 10 se divide en un cierto número de cámaras cuboidales 24, presentando cada una de las mismas unos poros 26 a través de la parte de la membrana elástica 12 que forma la superficie inferior de la cámara.

55 Un segundo ejemplo de capa de depósito 10 se representa esquemáticamente en la figura 4. La capa 10 comprende un cierto número de cámaras en forma de cúpula 24, presentando cada una de las mismas unos poros 26 a través de la parte de la membrana elástica 12 que forma la superficie inferior de la cámara.

60 Cada cámara 24 es suficientemente elástica para extenderse como respuesta a las fuerzas de extensión y distensión ejercidas sobre las mismas por parte de la capa de extensión 18 del sistema. Resulta asimismo suficientemente rígida y/o externamente limitada para permitir la extensión sin ningún incremento significativo de volumen. Preferentemente, se produce un descenso del volumen, teniendo como resultado la presurización de las cámaras cuando se acciona el dispositivo. La capa de depósito 10 puede comprender numerosas cámaras grandes 24, midiendo cada una de ellas hasta 10 mm de diámetro, o varios centenares de cámaras más pequeñas 24, midiendo cada una de ellas unos pocos micrómetros de diámetro.

ES 2 302 202 T3

El material de la composición de las cámaras de depósito 24 puede ser polimérico, por ejemplo la gama Eudragit (marca comercial registrada) de polímeros farmacéuticos comercializada por Röhm GmbH, polímeros reticulados del ácido acrílico, o PDMS (polidimetilsiloxano).

5 Se pueden realizar los poros 26 para que se abran en el estado distendido de la membrana 12 y se expandan y se distiendan al aplicar el estímulo de extensión/distensión. El diámetro de los poros se puede encontrar comprendido entre unos pocos micrómetros y 1000 micrómetros (1 mm).

10 Alternativamente, se pueden realizar los poros para que reduzcan, por lo que el material no se retira durante la creación de los poros, provocando que los poros se cierren durante el estado de distensión y se abran o se extiendan durante la fase de extensión.

15 La capa de extensión 18 puede ser cuadrada, redonda o presentar cualquier otra forma, que puede ser o no de la forma y del tamaño del parche transdérmico final. Se puede disponer encima, debajo o en uno o más bordes de la capa de depósito 10.

20 El grado de extensión y de distensión puede ser $\leq 0,1\%$ de las dimensiones nominales totales del sistema, o hasta aproximadamente el 200% de las dimensiones nominales totales del sistema, determinándose el límite superior por la extensibilidad de la piel del ser humano o del animal al que se ha de adherir el dispositivo. La frecuencia de la extensión y distensión puede estar comprendida entre un ciclo por cada 300 segundos y 1000 ciclos por segundo.

25 Diversos factores se encuentran interrelacionados por lo que se refiere al efecto de la administración del fármaco, por ejemplo, el grado de la extensión del poro por ciclo de extensión, y la frecuencia de funcionamiento del extensor, y las propiedades físicas y químicas de la formulación en la que se encuentra comprendido el fármaco.

30 La extensión prolongada, es decir, una trayectoria sin obstrucciones prolongada entre el depósito y los poros de la piel, puede resultar beneficiosa, por ejemplo, cuando se utiliza una disolución de baja viscosidad y baja tensión interfacial para formular el fármaco, que se aloja en el depósito del dispositivo, desde el que sale fácilmente al accionar el extensor.

35 Una extensión y una distensión rápidas pueden resultar beneficiosas por ejemplo cuando se utiliza una formulación de alta viscosidad para incorporar el fármaco antes de alojar el fármaco en el depósito del dispositivo de administración. En este caso, la presión mecánica puede resultar más importante para facilitar la distribución en los poros de la piel desde los que el fármaco se puede difundir gradualmente en la circulación sanguínea.

40 Tal como se ha descrito anteriormente, el dispositivo según la presente invención proporciona tres modos posibles de administración del fármaco, particularmente, a través de los poros, mediante la rotura de las células proteicas muertas del estrato córneo de la epidermis y mediante la rotura de las bicapas lipídicas. Se deduce que donde se produce la difusión del fármaco a través de los poros dilatados, donde la frecuencia de funcionamiento del extensor puede ser de un nivel tan bajo como una vez cada 300 segundos, quedan pocas posibilidades de administración mediante las vías segunda y tercera mencionadas anteriormente, debido a que el funcionamiento de la capa de extensión puede no resultar suficientemente enérgico para provocar la rotura de tanto el estrato córneo de la epidermis como de las bicapas lipídicas subyacentes con una frecuencia tan baja.

45 Pueden existir circunstancias en las que se puede necesitar que los diversos modos de administración se complementen entre sí a fin de alcanzar la eficacia terapéutica. Ello por lo tanto puede requerir, por ejemplo, una frecuencia inicial elevada durante un período corto, que tenga como resultado la rotura del estrato córneo de la epidermis y de las bicapas lipídicas subyacentes, seguido por una frecuencia inferior para dar tiempo a una mayor difusión para que se realice entonces mediante las tres vías. La capa de extensión se puede controlar para que funcione con cualquier pauta de frecuencia temporal.

50 La capa de extensión 18 puede estar compuesta por un cierto número de materiales, que comprenden, pero sin limitarse a los mismos, derivados de fibras sintéticas, gelatinosas, metálicas y sintéticas, y materiales piezoeléctricos que, cuando se construyen apropiadamente y se conectan con la capa de control 22, responderán al estímulo de control que provoca la extensión y la distensión. Preferentemente, sin embargo, la capa de extensión 18 se realiza preferentemente como un dispositivo microelectromecánico (MEMS) que consiste en un motor de escala micrométrica o algún otro sistema mecánico que provoque la extensión y la distensión de una capa de material que se encuentre conectada a la capa de depósito 10. Un ejemplo de sistema MEMS que se ha descubierto que resulta particularmente apropiado utiliza un material electropolimérico, una película fina que se puede unir a la capa de depósito 14 para que actúe como capa de extensión 18.

65 La extensión y la distensión provocada por la capa de extensión pueden provocar la elongación a lo largo de un único eje, tal como se representa en la figura 5. En dicho ejemplo, los elementos 28 de un motor microelectromecánico se deslizan entre sí para extender la capa de extensión rectangular 18 en la dirección representada mediante las flechas blancas. Sin embargo, se pueden utilizar otras disposiciones de los elementos del motor para alcanzar el mismo resultado.

ES 2 302 202 T3

Alternativamente, la extensión y la distensión provocadas por la capa de extensión 18 pueden ser iguales en todas las direcciones para proporcionar una extensión y una distensión equivalentes de la capa de depósito 10 en todas las direcciones, o pueden ser desiguales en diversas direcciones para proporcionar una extensión y una distensión desiguales en diversas direcciones. La figura 6 representa un ejemplo de una capa de extensión circular 18 que se extiende mediante un motor microelectromecánico (no representado) por igual en todas las direcciones, tal como se representa mediante las flechas blancas, o comprende una película de material electropolimérico que se expanda igualmente en todas las direcciones al conectarlo a una fuente de alimentación eléctrica.

La capa de control 22 comprenderá el sistema apropiado de circuitos microelectrónicos, diseñado para controlar la extensión y la distensión de la capa de extensión 18, en lo que se refiere al grado y la frecuencia de la extensión y la distensión. La fabricación de la capa de control 22 se ha de realizar utilizando técnicas estándar de fabricación de circuitos integrados, y unos materiales, un diseño y una conexión con la capa de extensión 18 apropiados, tal como resultará evidente para un experto en la materia.

La distensión de la capa de depósito 14 puede ser pasiva, es decir, realizada por la capa de depósito elástica 14 que vuelve de un modo natural a su estado distendido. Preferentemente, y especialmente cuando el dispositivo va a funcionar con frecuencias elevadas, la capa de extensión 18 se puede controlar activamente para que conduzca la capa de depósito 14 a su estado distendido.

La capa de control 22 puede comprender asimismo una fuente de alimentación eléctrica, que puede ser una fuente de alimentación eléctrica estándar en forma de película fina o puede utilizar la técnica celular con película polimérica, que proporciona energía a partir de una película fina de un polímero u otro material pelicular fino.

La capa de extensión 18 se puede configurar de tal modo que active las cámaras 24 de la capa de depósito 10 tanto colectivamente, o en grupos, o individualmente mediante el control sobre la activación de los movimientos de la capa de extensión mediante la capa de control 22, y la conexión apropiada de la capa de extensión 18 con la capa de depósito 10 y sus cámaras 24.

La activación del dispositivo puede ser instantánea, retardada o intermitente durante un período de horas o días.

Los adhesivos apropiados farmacéuticamente aceptables y compatibles se han de utilizar en capas adhesivas 16, 20 para conectar las diversas capas y componente y la capa adhesiva 14 que entrará en contacto con la piel. Las capas adhesivas 14, 16, 20, en particular la capa 14 que entra en contacto con la piel, han de ser suficientemente fuertes para resistir las fuerzas laterales de extensión, y ser suficientemente flexibles para permitir la distensión de nuevo a su estado original.

El paso de los fármacos u otras moléculas terapéuticas a través de la capa adhesiva 14 no ha de suponer un impacto significativo en el funcionamiento global del capa adhesiva 14, provocando de este modo el afinamiento de la capa adhesiva 14 y minimizar aún más cualquier efecto en el paso de los fármacos a través de la capa adhesiva. Se puede realizar poros en la capa adhesiva 14. Si son directamente opuestos a los poros 26 de la capa de depósito 10, proporcionarán una trayectoria sin obstrucciones para el flujo de materiales.

Dado que la capa superior de la piel, el estrato córneo de la epidermis, consiste en células muertas, se puede concebir que con los ciclos repetidos de extensión y distensión, se puede perder la adherencia a la piel en áreas determinada debido a la extracción completa de células muertas de la piel procedentes del estrato córneo de la epidermis, en particular allí donde el grado de extensión es grande.

En dichas circunstancias una característica beneficiosa sería incrementar la rugosidad superficial de la membrana elástica porosa 12, de tal modo que se incremente el área de contacto con la piel. Dicha superficie rugosa puede ser uniforme o no uniforme y puede incluso proporcionar unos puntos de anclaje en la superficie de la piel, consiguiendo de este modo que la pérdida localizada de adherencia sea menos probable o se elimine completamente.

Una mejora adicional del dispositivo se ilustra en la figura 7, en contacto con la piel de un paciente 30. El dispositivo mejorado comprende unas características adicionales en la capa de depósito 10 que pueden incrementar aún más la absorción del fármaco a través de las faneras de la piel y asimismo aumentar su difusión.

En dicha forma de realización de la presente invención, la membrana elástica 12 comprende unos poros grandes 26 con unas paredes ligeramente rígidas. Una membrana más fina y plegable 36 cierra herméticamente los poros 26 de la cámara 24 que contiene el fármaco. La membrana plegable 36 es suficientemente resistente para que no se rompa con la aplicación de un estímulo de extensión y distensión a la capa de depósito 10. Los poros 32 de la capa adhesiva 14 se alinean con los poros 26 de la membrana elástica 12.

Unos microcanales 34 conectan los poros 26, 32 con una bomba u otro dispositivo productor de vacío (no representado), que puede ser microelaborado. La activación de la bomba provocará la evacuación de los poros 26, 32 y por lo tanto una reducción de la presión en los poros. Como resultado de ello se hundirán los poros 26, 32 y en cierta medida, se hundirán los poros de la propia piel que se han ensanchado mediante el movimiento de flexión/distensión del dispositivo.

ES 2 302 202 T3

Una vez se alcanza el nivel crítico de vacío, la membrana plegable 36 se hundirá, provocando que el fármaco llene tanto las cavidades de los poros 26, 32 del dispositivo conduciéndolo fuera de la capa de depósito 10, como los poros de la piel 30 que se han hundido parcialmente hacia la superficie superior. Como resultado de ello, la velocidad de absorción del fármaco o agente terapéutico aumentará drásticamente.

5

En el dispositivo mejorado tal como se ha descrito e ilustrado, la membrana plegable 36 se puede romper únicamente una vez, por lo tanto dicho dispositivo es más adecuado para administrar una dosis unitaria del fármaco. Se pueden proporcionar unos medios alternativos para disponer un cierre hermético temporal entre las cámaras 24 y los poros 26. Una de dichas alternativas sería una microválvula, que permanece cerrada hasta que la diferencia de presión en la misma supera un valor crítico y a continuación se abre para liberar el fármaco de la cámara 24. Cuando la bomba se desconecta y la diferencia de presión disminuye de nuevo, dicha válvula se puede cerrar de nuevo, permitiendo la reutilización del dispositivo. Por lo tanto, el dispositivo mejorado se puede utilizar para administrar el fármaco intermitentemente durante un período prolongado.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos que comprende:

5 una capa de depósito (10) que comprende una o más cámaras (24) destinadas a contener un fármaco, una superficie inferior de la capa de depósito (10) limitada por una membrana elástica (12), que está perforada por poros (26) a través de los que se puede distribuir el fármaco desde las cámaras (24); y

10 unos medios de extensión (18), que actúan al recibir un estímulo de control para deformar la capa de depósito (10) entre un primer estado en el que los poros (26) presentan un tamaño reducido y un segundo estado en el que los poros (26) se encuentran dilatados.

15 2. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 1, en el que las cámaras (24) se encuentran más comprimidas en el segundo estado que en el primer estado.

3. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el primer estado es un estado de distensión de la capa de depósito (10)

20 4. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de extensión (18) se conectan a la capa de depósito (10) de tal modo que cuando se activan los medios de extensión (18) se estira la capa de depósito (10).

25 5. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 4, en el que cuando se activan los medios de extensión (18), se estira la capa de depósito (10) a lo largo de un único eje.

6. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 4, en el que cuando se activan los medios de extensión (18), se estira la capa de depósito (10) a lo largo de dos ejes ortogonales.

30 7. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de extensión (18) se unen a una superficie superior de la capa de depósito (10).

8. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de extensión (18) se realizan como un dispositivo microelectromecánico (MEMS).

35 9. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además unos medios de control (22) para proporcionar el estímulo de control a los medios de extensión (18).

40 10. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 9, en el que los medios de control (22) consisten en un control microelectrónico, que puede controlar la activación de los medios de extensión (18) según una pauta predefinida de administración del fármaco.

45 11. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una capa de material adhesivo (14) sobre la membrana elástica (12), a través de la cual puede pasar el fármaco, siendo el material adhesivo (14) adecuado para adherir el dispositivo a la piel (30) de un paciente.

12. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 11, en el que los poros (32) se realizan en la capa de material adhesivo (14) para colaborar en el paso del fármaco a través de la capa.

50 13. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:

55 un cierre hermético (36) entre las cámaras (24) de la capa de depósito (10) y los poros (32) a través de una membrana elástica (14);

una microbomba conectada a los poros (32) a través de la membrana elástica (14), pudiendo la microbomba disminuir la presión del aire en los poros (32) suficientemente para romper el cierre hermético (36) y por lo tanto liberar el fármaco de las cámaras (24) hacia los poros (32).

60 14. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 12, en el que el cierre hermético (36) se realiza mediante una membrana plegable, que se rompe cuando la diferencia de presión en la misma supera un valor crítico.

65 15. Dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 12, en el que el cierre hermético se realiza mediante una válvula, que se abre únicamente cuando la diferencia de presión en la misma supera un valor crítico.

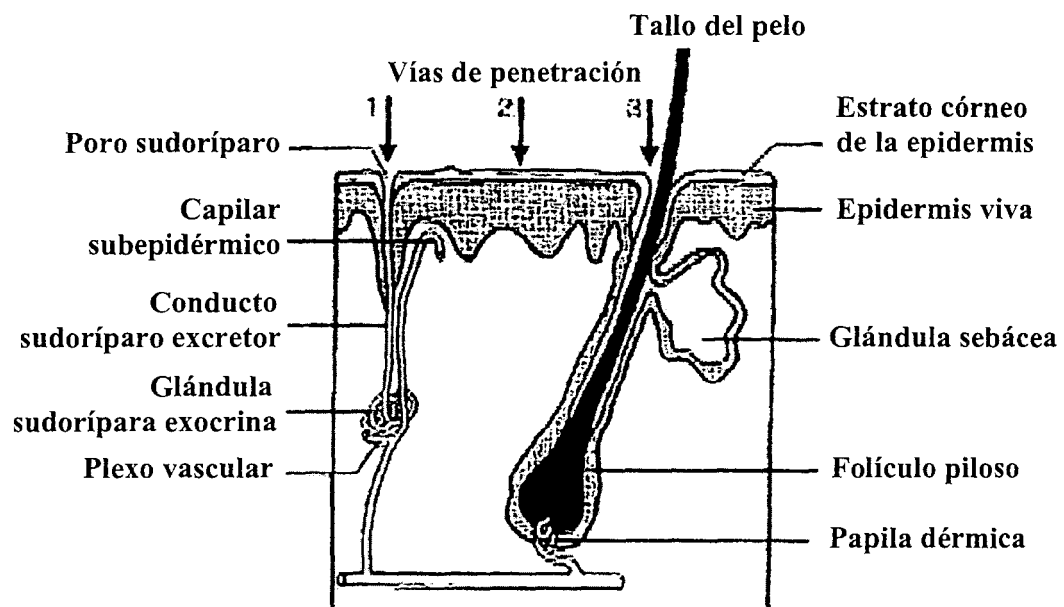


Figura 1

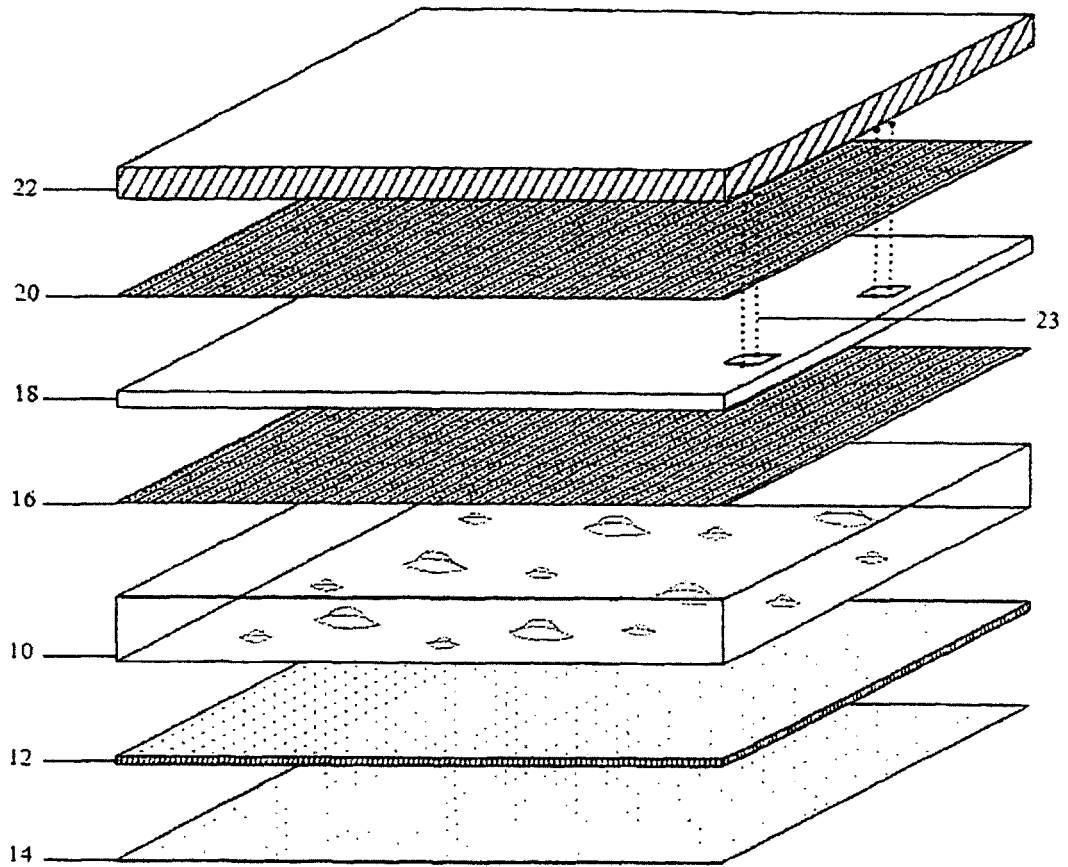


Figura 2

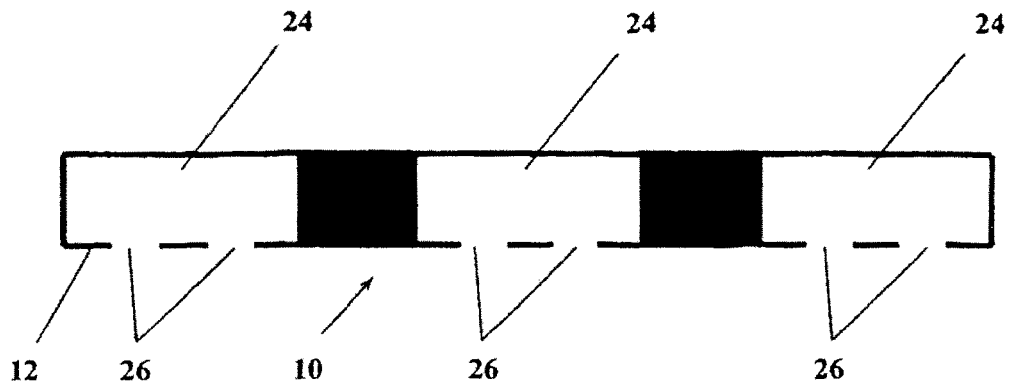


Figura 3

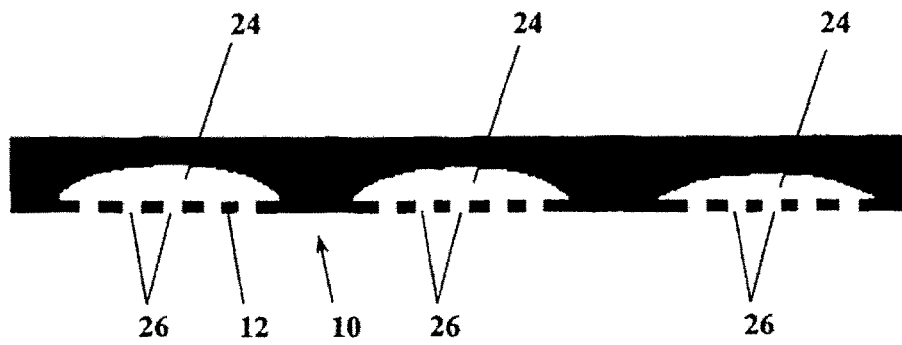


Figura 4

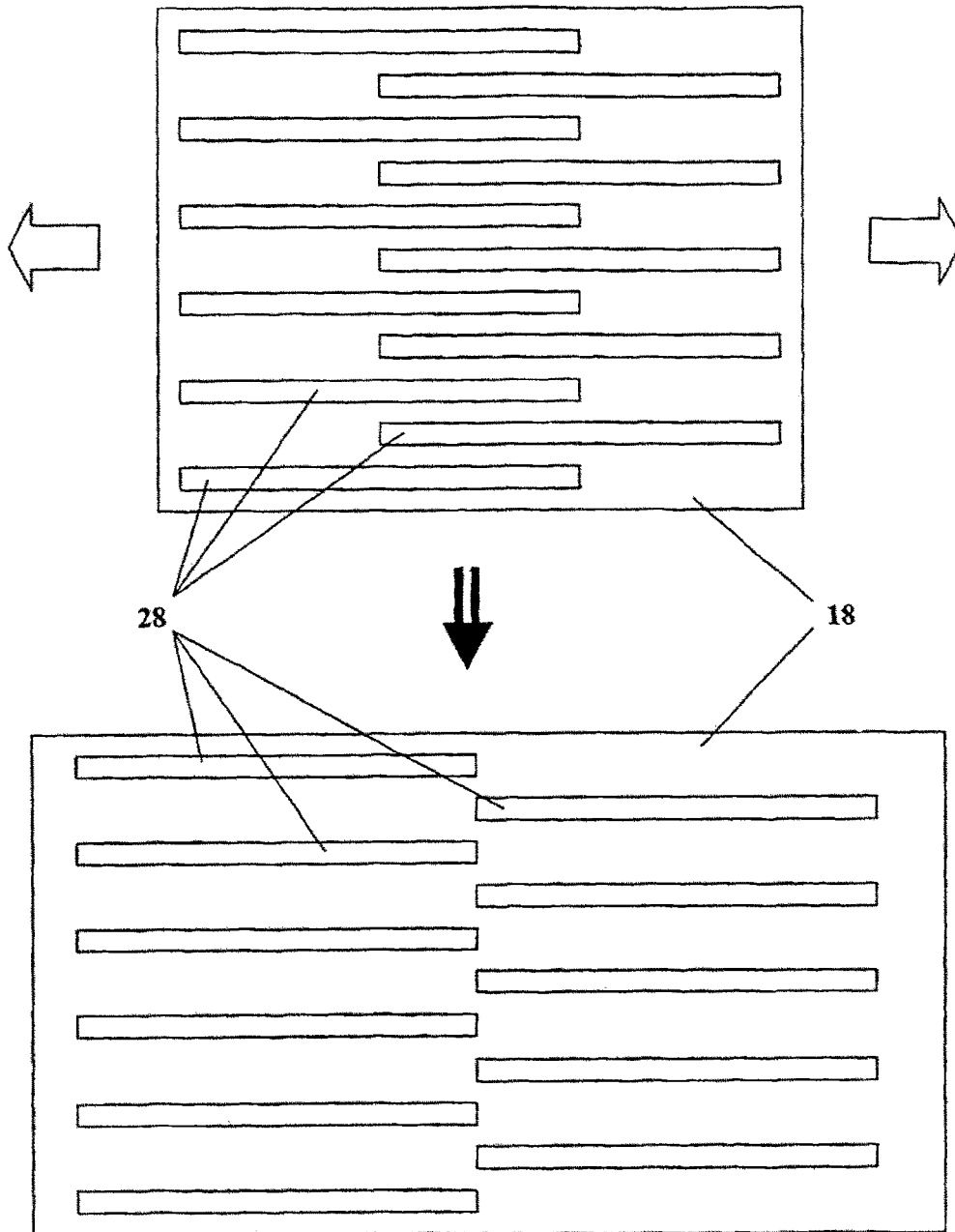


Figura 5

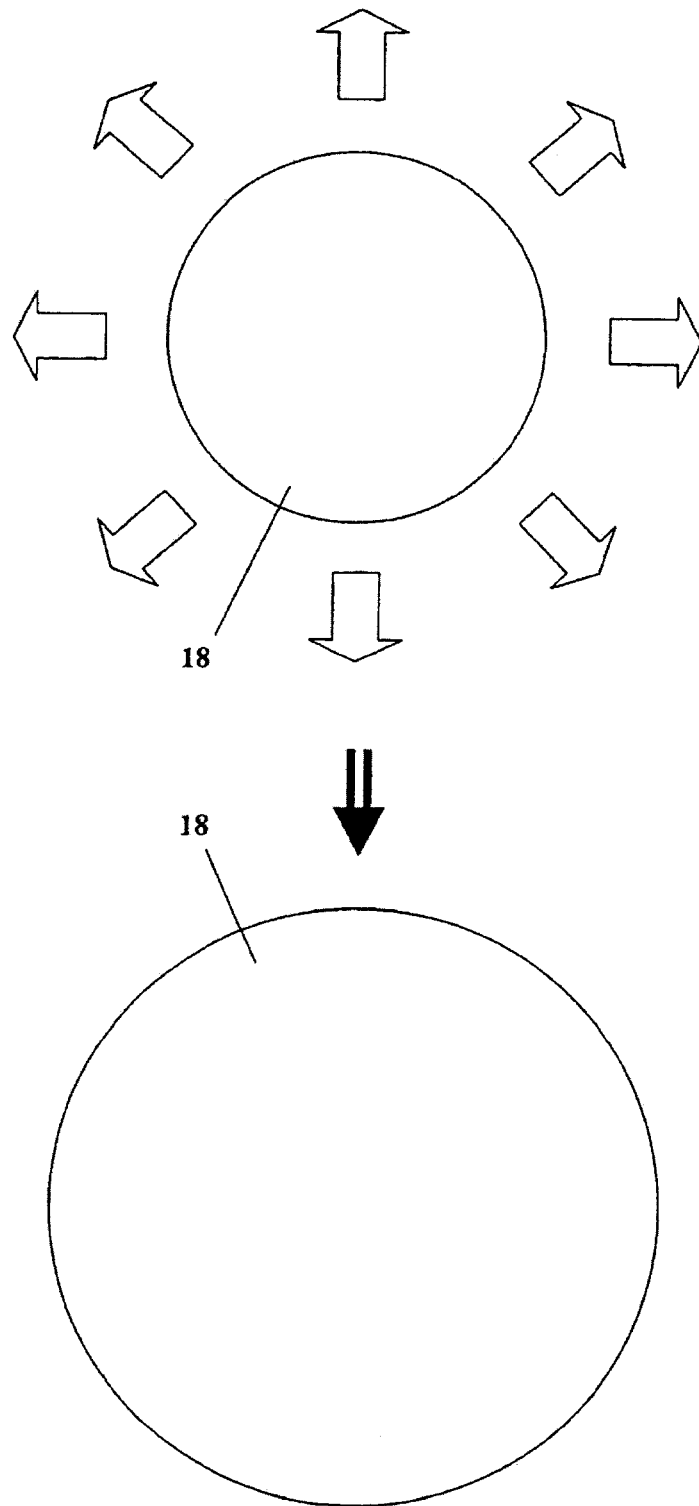


Figura 6

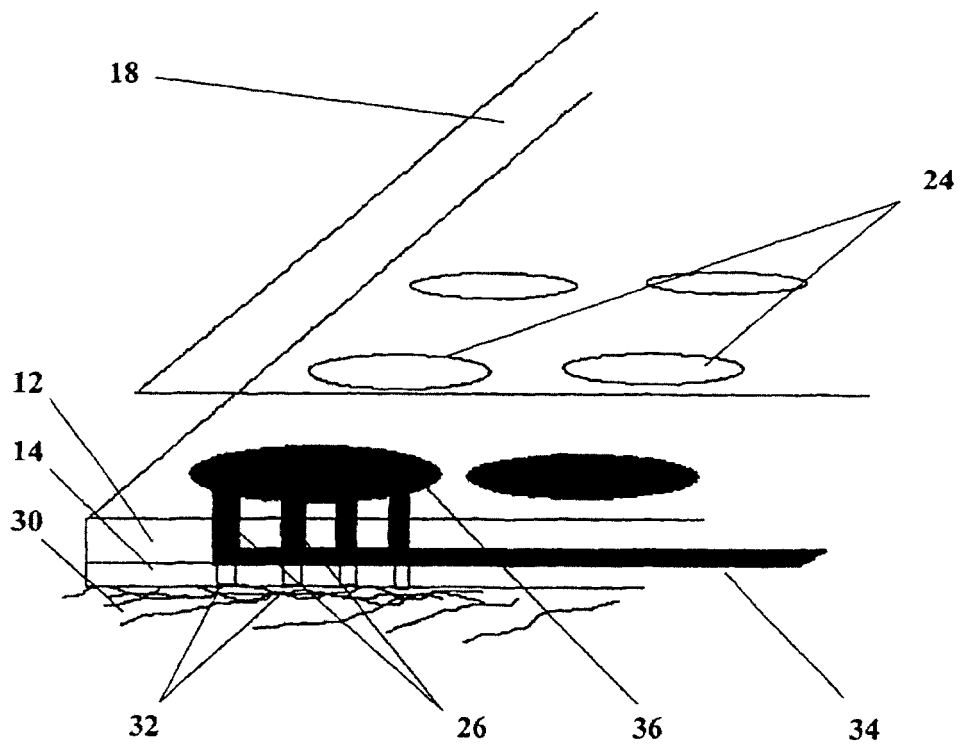


Figura 7