



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 742**

51 Int. Cl.:
A61N 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97952320 .6**

86 Fecha de presentación : **09.12.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0957981**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.1999**

54 Título: **Recipientes para administración de medicamentos por electrotransporte, conteniendo cargas inertes.**

30 Prioridad: **17.12.1996 US 33102 P**

73 Titular/es: **ALZA CORPORATION**
950 Page Mill Road, P.O. Box 10950
Palo Alto, California 94303-0802, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

72 Inventor/es: **Murdock, Thomas, O.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Recipientes para administración de medicamentos por electrotransporte conteniendo cargas inertes.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a administración de medicamentos por electrotransporte. Más en particular, la invención se refiere a un método para hacer un nuevo tipo de depósito de medicamento para incorporación a un sistema de administración de medicamentos por electrotransporte. La invención también se refiere a nuevos depósitos de medicamentos y a sistemas de administración de medicamentos por electrotransporte conteniendo estos depósitos.

Antecedentes de la invención

La administración de medicamentos a través de la piel proporciona muchas ventajas; primariamente, tales medios de administración son una forma cómoda, conveniente y no invasiva de administrar medicamentos. Se evitan las velocidades variables de absorción y metabolismo inherentes al tratamiento oral, y también se eliminan otros inconvenientes inherentes, por ejemplo, irritación gastrointestinal y análogos. La administración transdérmica de medicamento también hace posible un alto grado de control sobre concentraciones en sangre de cualquier medicamento particular.

Sin embargo, muchos medicamentos no son adecuados para administración transdérmica pasiva de medicamentos a causa de su tamaño, características de carga iónica e hidrofiliidad. Un método de superar esta limitación para lograr administración transdérmica de tales medicamentos es el uso de corriente eléctrica para transportar activamente medicamentos al cuerpo a través de la piel intacta. El método de la invención se refiere a tal técnica de administración, es decir, a administración de medicamento por “electrotransporte” o “iontoforética”.

Aquí los términos “electrotransporte”, “iontoforesis” y “iontoforética” se utilizan para hacer referencia a la administración transdérmica de agentes farmacéuticamente activos por medio de una fuerza electromotriz aplicada a un depósito conteniendo agente. El agente se puede suministrar por electromigración, electroporación, electroósmosis o cualquier combinación de las mismas. La electroósmosis también se ha denominado electrohidroquinesis, electroconvección y ósmosis inducida eléctricamente. En general, la electroósmosis de una especie a un tejido resulta de la migración de disolvente en el que se contiene la especie, como resultado de la aplicación de fuerza electromotriz al depósito de especie terapéutica, es decir, flujo de disolvente inducido por electromigración de otras especies iónicas. Durante el proceso de electrotransporte, se pueden producir algunas modificaciones o alteraciones de la piel tal como la formación de poros de existencia transitoria en la piel, también denominada “electroporación”. En el sentido en que se usa aquí, también se incluye en el término “electrotransporte” el transporte asistido eléctricamente de especies mejorado por modificaciones o alteraciones de la superficie corporal (por ejemplo, formación de poros en la piel). Así, en el sentido en que se usa aquí, los términos “electrotransporte”, “iontoforesis” y “iontoforética” se refieren a (1) la administración de medicamentos o agentes cargados por electromigración, (2) la administración de medicamentos o agentes no cargados por el proceso de electroósmosis, (3) la administración de medicamentos cargados o no cargados por electroporación, (4) la administración de medicamentos o agentes cargados por los procesos combinados de electromigración y electroósmosis, y/o (5) la administración de una mezcla de medicamentos o agentes cargados y no cargados por los procesos combinados de electromigración y electroósmosis.

Los sistemas para administrar medicamentos ionizados a través de la piel se conocen desde hace algún tiempo. La memoria descriptiva de la Patente británica número 410.009 (1934) describe un dispositivo de administración iontoforética que superó una de las desventajas de los primeros dispositivos, a saber, la necesidad de inmovilizar al paciente cerca de una fuente de corriente eléctrica. El dispositivo se realizó formando, a partir de los electrodos y el material conteniendo el medicamento a administrar, una pila galvánica que producía la corriente necesaria para administración iontoforética. Este dispositivo permitió al paciente desplazarse durante la administración de medicamento y así requería sustancialmente menos interferencia con las actividades diarias del paciente que los sistemas previos de administración iontoforética.

Los dispositivos de electrotransporte presentes utilizan al menos dos electrodos. Estos dos electrodos se disponen de manera que estén en contacto eléctrico íntimo con alguna porción de la piel del cuerpo. Un electrodo, llamado el electrodo activo o donante, es el electrodo desde el que se administra medicamento al cuerpo. El otro electrodo, llamado el contraelectrodo o electrodo de retorno, sirve para cerrar el circuito eléctrico a través del cuerpo. En unión con la piel del paciente, el circuito se termina por la conexión de los electrodos a una fuente de energía eléctrica, por ejemplo, una batería, y generalmente a circuitería capaz de controlar la corriente que pasa a través del dispositivo. Si la sustancia iónica a introducirse en el cuerpo tiene carga positiva, el electrodo positivo (el ánodo) será el electrodo activo y el electrodo negativo (el cátodo) servirá como el contraelectrodo, completando el circuito. Si la sustancia iónica a administrar está cargada negativamente, el electrodo catódico será el electrodo activo y el electrodo anódico será el contraelectrodo.

Los dispositivos de electrotransporte existentes requieren además un depósito o fuente del agente farmacéuticamente activo que se ha de administrar o introducir en el cuerpo. Tales depósitos de medicamento están conectados al ánodo o el cátodo del dispositivo de electrotransporte para proporcionar una fuente fija o renovable de una o varias especies o agentes deseados. Los depósitos de tales dispositivos pueden incluir rellenos inertes, según se ve por ejemplo en WO 91/16944.

Así, un dispositivo o sistema de electrotransporte, con sus electrodos donante y contraelectrodo, puede ser considerado como una pila electroquímica que tiene dos electrodos, teniendo cada electrodo una reacción de pila media asociada, entre los que fluye corriente eléctrica. La corriente eléctrica que fluye a través de las porciones conductoras (por ejemplo, metal) del circuito es transportada por electrones (conducción electrónica), mientras que la corriente que fluye a través de las porciones conteniendo líquido del dispositivo (es decir, el depósito de medicamento en el electrodo donante, el depósito de electrolito en el contraelectrodo, y el cuerpo del paciente) es transportada por iones (conducción iónica). La corriente es transferida desde las porciones de metal a la fase líquido por medio de reacciones de transferencia de carga de oxidación y reducción que tienen lugar típicamente en la interface entre la porción de metal (por ejemplo, un electrodo de metal) y la fase líquido (por ejemplo, la solución de medicamento). Una descripción detallada de las reacciones electroquímicas de transferencia de carga de oxidación y reducción del tipo implicado en el transporte eléctricamente asistido de medicamentos se puede ver en textos de electroquímica como J. S. Newman, *Electrochemical Systems* (Prentice Hall, 1973) y A. J. Bard y L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications* (John Wiley & Sons, 1980).

Generalmente, para administración transdérmica de medicamentos, se prefiere que el flujo de medicamento sea independiente de la concentración de medicamento en los depósitos. El flujo de medicamento independiente de la concentración tiene lugar típicamente por encima de un nivel de concentración umbral, consiguientemente, es deseable mantener una mayor concentración de medicamento en el depósito de medicamento.

Con respecto a los medicamentos más costosos, tales como péptidos y proteínas producidos a partir de líneas de células de ingeniería genética, y/o medicamentos altamente potentes para los que una dosis muy baja puede ser eficaz, también es deseable minimizar la cantidad de medicamento cargada en el depósito. Aunque es posible mantener la concentración de medicamento por encima del nivel umbral requerido para flujo de medicamento independiente de la concentración reduciendo la carga de medicamento y el volumen del depósito, hay limitaciones relativas a lo pequeño que puede ser el depósito de medicamento. Por ejemplo, reducir el volumen del depósito donante reduciendo la zona de contacto con la piel incrementa la posibilidad de irritación cutánea, es decir, la irritación producida por la corriente eléctrica aplicada y/o componentes de la composición de medicamento administrada a la piel. Además, si se reduce el volumen del depósito donante disminuyendo el grosor del depósito, aumenta la posibilidad de cortocircuito eléctrico entre los electrodos y la piel; los depósitos más finos también son inherentemente más difíciles de fabricar con uniformidad exacta.

Así, se necesita en la técnica un método de minimizar la carga de medicamento en un depósito donante por electrotransporte manteniendo, no obstante, la concentración de medicamento por encima de un nivel requerido para flujo de medicamento independiente de la concentración, sin reducir el tamaño o el volumen del depósito. La presente invención resuelve esta necesidad, y se refiere a nuevos depósitos de medicamentos para uso en unión con un sistema de administración de medicamentos por electrotransporte y métodos de hacer estos nuevos depósitos. En contraposición a los métodos anteriores para hacer depósitos de medicamento para uso en sistemas de administración de medicamentos por electrotransporte, la presente invención proporciona un depósito que permite cargar en el sistema cantidades de medicamento más pequeñas, en virtud de un material de relleno inerte dispersado por todo el depósito de medicamento.

Consiguientemente, la invención es un depósito donante para un dispositivo de electrotransporte como el definido en la reivindicación 1, así como un método para minimizar la carga de agente terapéutico de tal depósito donante como se define en la reivindicación 24.

La invención también proporciona un dispositivo de administración de medicamentos por electrotransporte como se define en la reivindicación 23 que es capaz de administrar agentes terapéuticos tal como péptidos, proteínas, o sus fragmentos a un costo razonable.

Otros aspectos, ventajas y características nuevas de la invención se expondrán en parte en la descripción siguiente.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 es una vista en perspectiva despiezada de una realización de un sistema de administración de medicamentos por electrotransporte que puede ser usado en unión con formulaciones de medicamento hechas usando el método novedoso.

Descripción de la invención

Antes de describir la presente invención con detalle, se ha de entender que esta invención no se limita a medicamentos, vehículos, sistemas de administración por electrotransporte concretos, o análogos, puesto que pueden variar.

Se debe observar que, en el sentido en que se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “uno/a” y “el/la” incluyen múltiples referentes a no ser que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un medicamento” o “un agente terapéutico” incluye una mezcla de dos o más medicamentos o agentes, la referencia a “un relleno inerte” incluye la referencia a uno o varios rellenos inertes, y análogos.

A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado que el que entienden comúnmente las personas con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque se puede usar métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos en la práctica para la verificación de la presente invención, aquí se describen los materiales y métodos preferidos.

Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la terminología específica siguiente según las definiciones expuestas a continuación.

Por los términos “agente terapéutico”, “medicamento” o “agente farmacéuticamente activo” en el sentido en que se usa aquí se entiende cualquier material o compuesto que induce un efecto local o sistémico deseado, y es capaz de administrarse por electrotransporte. A continuación se expondrán ejemplos de tales sustancias.

El término “material de relleno inerte” se refiere a un material que no tiene sustancialmente tendencia a interactuar con el agente terapéutico, con lo que se pretende indicar que tal material de relleno inerte no se unirá, absorberá, adsorberá o reaccionará químicamente con ninguna cantidad significativa de agente terapéutico. El material será generalmente particulado o fibroso, o puede estar compuesto de una perla de vidrio, malla polimérica o análogos, como se explicará en detalle a continuación.

Con “matriz polimérica” se pretende hacer referencia a una solución de un polímero en un solvente apropiado, un polímero conteniendo solvente que se ha hinchado por absorción o adsorción del solvente, una composición incluyendo una fase polímero, conteniendo solvente, dispersadas, combinada con una fase solvente continua para formar una composición viscosa, coloidal, u otra forma de matriz polimérica que tiene las características químicas y/o físicas que permiten la incorporación de medicamento en ella y el uso como un depósito en un sistema de administración de medicamentos por electrotransporte (por ejemplo, viscosidad, propiedades surfactantes, y análogos).

Un “hidrogel” es un polímero útil para formar dichas matrices poliméricas y capaz de absorber al menos aproximadamente 20% en peso de agua.

En una primera realización se facilita un nuevo dispositivo de administración de medicamentos por electrotransporte, administrando efectivamente el dispositivo un agente terapéutico a través de una superficie del cuerpo de un animal minimizando al mismo tiempo la cantidad de agente terapéutico contenida dentro del depósito de medicamento del dispositivo. Más específicamente, el dispositivo de electrotransporte incorpora un depósito de polímero conteniendo agente terapéutico que tiene un volumen predeterminado (V), incluyendo el depósito una matriz polimérica con una cantidad predeterminada (q) de un agente terapéutico dispersado en ella y una cantidad de un material de relleno inerte efectiva para lograr una concentración (p) del agente terapéutico en la matriz polimérica que excede de q/V . Este depósito de polímero conteniendo agente terapéutico también es nuevo y representa un aspecto adicional de la invención actualmente reivindicada.

El material de relleno inerte permite así la deseada concentración del agente terapéutico en el depósito de medicamento, y así, a su vez, mantiene el flujo del agente terapéutico. La concentración de medicamento se puede reducir sin poner en peligro el tamaño del depósito de medicamento.

Los materiales adecuados para uso como el relleno inerte incluyen, aunque sin limitación: perlas de vidrio; materiales minerales de relleno, tales como dióxido de titanio, talco, cuarzo en polvo, o mica; y materiales poliméricos de relleno. Los ejemplos de materiales poliméricos de relleno son: mallas poliméricas, tal como malla polimérica Saati; polvos poliméricos que tienen tamaños de partícula de entre aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ a aproximadamente $150\ \mu\text{m}$, tal como ceras de polímero micronizado de polietileno (por ejemplo, Aqua Poly 250), polipropileno (por ejemplo, Propyltex® 140S), politetrafluoroetileno (por ejemplo, Fluo 300), ceras Fischer-Tropsch (por ejemplo, MP-22C, que se pueden obtener de Micro Powders, Inc.), y sus mezclas; perlas de polímero entrecruzado, tal como estireno/divinilbenceno (por ejemplo, Amberlite® XAD-4 1090 o Amberlite® XAD 16-1090), acrílico/divinilbenceno (por ejemplo, Amberlite® XAD-7) (que se puede obtener de Rohm y Haas), o análogos; polímeros celulósicos, tal como dextranos entrecruzados (por ejemplo, Sephadex®) (que se puede obtener de Pharmacia Laboratories); sólidos poliméricos que tienen pesos moleculares medios de entre aproximadamente 20.000 y aproximadamente 225.000, tal como alcohol polivinílico (por ejemplo, Airvol® 103, que se puede obtener de Air Products; Mowiol® 4-98 y Mowiol® 66-100, que se puede obtener de Hoechst), polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone PVP K-29/32; International Specialty Products), óxido de polietileno (Union Carbide), hidroxipropil celulosa (Aqualon), hidroxietil celulosa (Union Carbide), y sus mezclas.

El depósito de medicamento es una matriz polimérica que se compone generalmente, aunque no necesariamente, de un hidrogel. Los polímeros adecuados útiles para formar depósitos de hidrogel incluyen: alcoholes polivinílicos; polivinil pirrolidona; polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, y análogos; poliuretanos; óxido de polietilenos; polianhídridos; copolímeros de polivinil pirrolidona/acetato de vinilo, y análogos; y sus mezclas y copolímeros.

Los agentes terapéuticos útiles en conexión con los nuevos depósitos y dispositivos de administración de la invención incluyen cualquier compuesto farmacéutico o químico que sea capaz de ser administrado por electrotransporte. En general, esto incluye agentes en las principales zonas terapéuticas incluyendo, aunque sin limitación, antiinfecciosos tal como antibióticos y agentes antivirales, analgésicos incluyendo fentanil, sufentanil, buprenorfina y combinaciones

analgésicas, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, agentes antiasmáticos tal como terbutalina, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarréicos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, preparaciones antimigraña, preparaciones antienfermedad del movimiento tal como escopolamina y ondansetron, antinauseosos, antineoplásicos, medicamentos antiparkinsonismo, antipruríticos, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, incluyendo anticolinérgicos gastrointestinales y urinarios, simpatomiméticos, derivados de xantina, preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de los canales de calcio tal como nifedipina, beta-bloqueantes, beta-agonistas tal como dobutamina y ritodrina, antiarrítmicos, antihipertensivos tal como atenolol, inhibidores ACE tal como rinitidina, diuréticos, vasodilatadores, incluyendo generales, coronarios, periféricos y cerebrales, estimulantes del sistema nervioso central, preparaciones contra la tos y el resfriado, descongestionantes, diagnósticos, hormonas tal como hormona paratiroidea, bisfosforatos, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, para-simpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, psicoestimulantes, sedantes y tranquilizantes. La invención también es especialmente útil en unión con la administración por electrotransporte de proteínas, péptidos y sus fragmentos, naturales, sintetizados químicamente o producidos de forma recombinante.

Con respecto a la administración de péptidos, polipéptidos, proteínas y otras especies, estas sustancias tienen típicamente un peso molecular medio de al menos aproximadamente 300 Daltons, y tienen más típicamente un peso molecular de al menos aproximadamente 300 a 40.000 Daltons. Los ejemplos específicos de péptidos y proteínas en esta banda de tamaño incluyen, sin limitación, GHRH, GHRF, insulina, insulotropina, calcitonina, octreótido, endorfina, TRH, NT-36 (N-[[s)-4-oxo-2-azetidil] carbonil]-L-histidil-L-prolinamida), lipresina, hormonas pituitarias (por ejemplo, HGH, HMG, acetato de desmopresina, etc), luteoides del folículo, α ANF, factores de crecimiento tal como factor de liberación del factor de crecimiento (GFRF), β MSH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparragina, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoyetina, epoprostenol (inhibidor de agregación de plaquetas), glucagón, HCG, hirulog, hialuronidasa, interferon, interleucinas, menotropinas (urofolitropina (FSH) y LH), oxitocina, estreptoquinasa, activador plasminogénico tisular, uroquinasa, vasopresina, desmopresina, análogos de ACTH, ANP, inhibidores de aclaramiento de ANP, antagonistas de angiotensina II, agonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de bradiquinina, CD4, ceredasa, CSIs, encefalinas, fragmentos FAB, supresores peptídicos IgE, IGF-1, factores neurotróficos, factores estimulantes de colonias, hormona paratiroidea y agonistas, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de la prostaglandina, pentigetido, proteína C, proteína S, inhibidores de renina, timosín alfa-1, trombolíticos, TNF, vacunas, análogos de antagonista de vasopresina, antitripsina alfa-1 (recombinante), y TGF-beta.

La hormona de liberación de hormona luteinizante ("LHRH") y análogos de LHRH tal como goserelina, buserelina, gonadorelina, nafarelina y leuprolido, representan otra clase de péptidos y proteínas en este rango de tamaño que son útiles en conexión con la presente invención. Un análogo de LHRH preferido es goserelina. La goserelina es un análogo de decapeptido sintético de LHRH que tiene la estructura química Pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂. El medicamento es útil en el tratamiento de cánceres de próstata y mama y en el tratamiento de ciertos trastornos ginecológicos.

El depósito de polímero conteniendo agente terapéutico se prepara incorporando cantidades predeterminadas de un agente terapéutico y un material de relleno inerte a una matriz polimérica. La matriz polimérica es típicamente, aunque no necesariamente, una solución acuosa, conteniendo preferiblemente entre aproximadamente 1% en peso a 50% en peso de polímero. El relleno inerte constituye típicamente hasta aproximadamente 60% en volumen, preferiblemente 5 a 60% en volumen, más preferiblemente 20 a 60% en volumen, y muy preferiblemente 40 a 60% en volumen del depósito de polímero. Una cantidad relativamente pequeña del agente terapéutico, entre aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente 0,01% en peso a aproximadamente 3% en peso, y más preferiblemente aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 2% en peso de total mezcla, es todo lo que se usa típicamente en esta invención.

La incorporación del agente terapéutico y el material de relleno inerte a la matriz polimérica puede ser realizada por cualquier método conocido en la técnica, tal como agitación aérea, doble mezcla planetaria, mezcla Brabender, bomba de dosificación volumétrica, dispensación por extrusión, o análogos.

El agente terapéutico puede ser incorporado primero a la matriz polimérica, seguido de la incorporación del material de relleno inerte a la matriz polimérica conteniendo agente terapéutico para formar un depósito de polímero conteniendo agente terapéutico que puede entonces ser usado en un sistema de administración de medicamentos por electrotransporte. Alternativamente, el material de relleno inerte puede ser incorporado primero a la matriz polimérica, seguido de la adición del agente terapéutico a la matriz polimérica conteniendo relleno inerte. Alternativamente, el método de esta invención puede implicar incorporar simultáneamente el agente terapéutico y el material de relleno inerte a la matriz polimérica.

La figura 1 ilustra un dispositivo representativo de administración por electrotransporte que puede ser usado en unión con los depósitos de medicamento de la presente invención. El dispositivo 10 incluye una envoltura superior 16, un conjunto de placa de circuitos 18, una envoltura inferior 20, electrodo de ánodo 22, electrodo de cátodo 24, depósito de ánodo 26, depósito de cátodo 28 y adhesivo compatible con la piel 30. La envoltura superior 16 tiene alas laterales 15 que contribuyen a mantener el dispositivo 10 en la piel del paciente. La envoltura superior 16 se compone preferiblemente de un elastómero moldeable por inyección (por ejemplo, etileno acetato de vinilo). El conjunto de placa de circuitos impresos 18 incluye un circuito integrado 19 acoplado a componentes discretos 40 y una batería

32. El conjunto de placa de circuitos 18 está unido a la envoltura 16 por postes (no representados en la figura 1) que pasan a través de agujeros 13a y 13b, calentándose/fundiéndose los extremos de los postes para piquetear por calor el conjunto de placa de circuitos 18 a la envoltura 16. La envoltura inferior 20 está unida a la envoltura superior 16 por medio de adhesivo 30, adhiriéndose la superficie superior 34 del adhesivo 30 a la envoltura inferior 20 y la envoltura superior 16 incluyendo las superficies inferiores de las alas 15.

En el lado inferior del conjunto de placa de circuitos 18 se muestra (parcialmente) una batería de pila de botón 32. También se puede emplear otros tipos de baterías para alimentar el dispositivo 10.

El dispositivo 10 se compone en general de batería 32, circuitería electrónica 19, 40, electrodos 22, 24, y depósitos de medicamento polimérico 26, 28, todos los cuales se integran en una unidad autónoma. Las salidas (no representadas en la figura 1) del conjunto de placa de circuitos 18 hacen contacto eléctrico con los electrodos 24 y 22 a través de agujeros 23, 23' en las depresiones 25, 25' formadas en la envoltura inferior 20, por medio de tiras adhesivas conductoras eléctricas 42, 42'. A su vez, los electrodos 22 y 24 están en contacto mecánico y eléctrico directo con los lados superiores 44', 44 de los depósitos de medicamento 26 y 28. Los lados inferiores 46', 46 de los depósitos de medicamento 26, 28 contactan la piel del paciente a través de los agujeros 29', 29 en el adhesivo 30.

El dispositivo 10 tiene opcionalmente una característica que permite al paciente autoadministrarse una dosis de medicamento por electrotransporte. Al pulsar el interruptor de botón pulsador 12, la circuitería electrónica en el conjunto de placa de circuitos 18 suministra una corriente CC predeterminada al electrodo/depósitos 22, 26 y 24, 28 durante un intervalo de administración de longitud predeterminada. El interruptor de botón pulsador 12 está situado convenientemente en el lado superior del dispositivo 10 y se acciona fácilmente a través de la ropa. Se utiliza preferiblemente una doble pulsación del interruptor de botón pulsador 12 dentro de un período de tiempo breve, por ejemplo, tres segundos, para activar el dispositivo para administrar medicamento, minimizando por ello la probabilidad de accionamiento accidental del dispositivo 10. Preferiblemente, el dispositivo transmite al usuario una confirmación visual y/o audible del inicio del intervalo de administración de medicamento por medio del LED 14 que se ilumina y/o una señal sonora audible, por ejemplo, de un "zumbador". Se administra medicamento a través de la piel del paciente por electrotransporte, por ejemplo, en el brazo, durante el intervalo de administración predeterminado.

El electrodo anódico 22 se compone preferiblemente de plata y el electrodo catódico 24 se compone preferiblemente de cloruro de plata. Ambos depósitos 26 y 28 se componen preferiblemente de un material polimérico, generalmente un hidrogel, como se ha descrito anteriormente. Los electrodos 22, 24 y los depósitos 26, 28 son retenidos por la envoltura inferior 20.

Los depósitos poliméricos 26 y 28 contienen solución medicamentosa y material de relleno inerte uniformemente dispersado en al menos uno de los depósitos 26 y 28. Se puede usar concentraciones de medicamento en el rango de aproximadamente 1×10^{-4} M a 1,0 M o más, prefiriéndose las concentraciones de medicamento en la porción inferior del rango.

El interruptor de botón pulsador 12, la circuitería electrónica en el conjunto de placa de circuitos 18 y la batería 32 "se sellan" con adhesivo entre la envoltura superior 16 y la envoltura inferior 20. La envoltura superior 16 se compone preferiblemente de caucho u otro material elastomérico. La envoltura inferior 20 se compone preferiblemente de un material laminar plástico o elastomérico (por ejemplo, polietileno) que se puede moldear fácilmente para formar depresiones 25, 25' y cortar para formar agujeros 23, 23'. El dispositivo montado 10 es preferiblemente resistente al agua (es decir, a prueba de salpicaduras) y es muy preferiblemente estanco al agua. El sistema tiene un perfil bajo que se adapta fácilmente al cuerpo, permitiendo por ello libertad de movimiento a, y alrededor de, el lugar de uso. Los depósitos 26 y 28 están situados en el lado del dispositivo 10 en contacto con la piel y están separados suficientemente para evitar el cortocircuito eléctrico accidental durante la manipulación normal y el uso.

El dispositivo 10 se adhiere a la superficie del cuerpo del paciente (por ejemplo, la piel) por medio de un adhesivo periférico 30 que tiene un lado superior 34 y un lado 36 de contacto con el cuerpo. El lado adhesivo 36 tiene propiedades adhesivas que garantizan que el dispositivo 10 permanezca en posición en el cuerpo durante la actividad normal del usuario, y permite, no obstante, la extracción razonable después del período predeterminado de uso (por ejemplo, 24 horas). El lado superior adhesivo 34 se adhiere a la envoltura inferior 20 y retiene los electrodos y depósitos de medicamento dentro de la depresión de envoltura 25, 25' además de retener la envoltura inferior 20 unida a la envoltura superior 16.

Aunque la invención se ha descrito en unión con sus realizaciones específicas preferidas, se ha de entender que la descripción anterior así como los ejemplos que siguen tienen la finalidad de ilustrar, pero no de limitar, el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes a los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

ES 2 285 742 T3

Ejemplo 1

Preparación de depósito polimérico de hidrogel conteniendo relleno inerte de acetato de celulosa

- 5 Se añadió 59,0 g de agua purificada, USP, a una probeta de vidrio con camisa de 250 ml. En la boca de la probeta se introdujo un tapón de caucho equipado con un embudo de adición de polvo, termómetro de termopar, y un eje de agitación de acero inoxidable con una pala Delrin®. El agua se agitó con un agitador aéreo mientras se calentaba a 70°C. Se añadió hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) (Methocel K-100MP, Dow Chemical) a la probeta a través del embudo de adición de polvo y la mezcla se agitó durante 5-10 minutos para preparar una dispersión uniforme de HPMC en el agua caliente. Se añadió poli(vinil alcohol), 10,0 g, (Mowiol® 66-100, Hoechst Celanese) a la probeta a través del embudo de adición de polvo y la mezcla se calentó a aproximadamente 90°C a 95°C y mantuvo a dicha temperatura durante 70 minutos. La solución de poli(vinil alcohol) se enfrió a 75°C y se añadieron 15,0 g de celulosa acetato (Aldrich Chemical) a la probeta en alcuotas de 5,0 g a través del embudo de adición de polvo y agitó durante 5 a 10 minutos. La solución de poli(vinil alcohol) se enfrió a 60°C y se añadieron 15,0 g de AG 3-X4 (50% en forma de HCl) (BioRad) de resina de intercambio iónico a la probeta y la mezcla se agitó durante 5 a 10 minutos. La solución de poli(vinil alcohol) se transfirió a una jeringa de polipropileno que se había calentado previamente a 60°C con un bloque de calentamiento de aluminio, y la solución de poli(vinil alcohol) se dispensó con un dispensador de pasta de soldadura Multicore a depósitos de hidrogel moldeados en espuma de 2,0 cm² x 0,16 cm. Los depósitos de hidrogel llenos se colocaron en un congelador a -20°C durante 18 horas y posteriormente se sacaron del congelador y dejaron calentar a 4°C durante un intervalo de ocho horas. El hidrogel conteniendo el relleno inerte de acetato de celulosa se usó posteriormente para estudios de administración de medicamentos.

Ejemplo 2

- 25 *Preparación de depósito polimérico de hidrogel conteniendo relleno inerte de acrílico/divinilbenceno*

- Se añadieron 39,0 g de agua purificada, USP, a una probeta de vidrio con camisa de 250 ml y un caucho tope equipado con un embudo de adición de polvo, termómetro de termopar, y en la boca de la probeta se introdujo un eje de agitación de acero inoxidable con una pala Delrin®. El agua se agitó con un agitador aéreo mientras se calentaba a 70°C. Se añadió hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) (Methocel K-100MP, Dow Chemical) a la probeta a través del embudo de adición de polvo y la mezcla se agitó durante 5-10 minutos para preparar una dispersión uniforme de HPMC en el agua caliente. Se añadió poli(vinil alcohol), 10,0 g, (Mowiol 66-100, Hoechst Celanese) a la probeta a través del embudo de adición de polvo y la mezcla se calentó a 90°C a 95°C y mantuvo a dicha temperatura durante 70 minutos. La solución de poli(vinil alcohol) se enfrió a 75°C y se añadieron 35,0 g de perlas de polímero acrílico/divinilbenceno entrecruzado (Amberlite® XAD-7; Rohm & Haas) a la probeta a través del embudo de adición de polvo y agitó durante 5 a 10 minutos. La solución de poli(vinil alcohol) se enfrió a 60°C y se añadieron 15,0 g de AG 3-X4 (50% en forma de HCl) (BioRad) resina de intercambio iónico a la probeta y la mezcla se agitó durante 5 a 10 minutos. La solución de poli(vinil alcohol) se transfirió a una jeringa de polipropileno que se había calentado previamente a 60°C con un bloque de calentamiento de aluminio y la solución de poli(vinil alcohol) se dispensó con un dispensador de pasta de soldadura Multicore a depósitos de hidrogel moldeados en espuma de 2,0 cm² x 0,16 cm. Los depósitos de hidrogel llenos se colocaron en un congelador a -20°C durante 18 horas y posteriormente se sacaron del congelador y dejaron calentar a 4°C durante un intervalo de ocho horas. El hidrogel conteniendo el relleno inerte Amberlite® XAD-7 se usó posteriormente para estudios de administración de medicamentos.

- 45 Ejemplo 3

Preparación de depósitos poliméricos conteniendo acetato de goserelina relleno inerte

- El objetivo del experimento era determinar la compatibilidad de una solución de acetato de goserelina con varios materiales de relleno enumerados en la tabla 1 y averiguar qué materiales se unían irreversiblemente a acetato de goserelina.

55

60

65

TABLA 1
Materiales de relleno analizados

Descripción	Nombre comercial	Fuente
Malla de polipropileno	Saati Mesh 980/47	Saati
Cera de polietileno micronizada	Propyltex 140S	Micron Powders
Politetrafluoroetileno micronizado	Fluo 300	Micron Powders
Cera Fischer-Tropsch micronizada	MP-22C	Micron Powders
Cera de polietileno micronizada	Aqua Poly 250	Micron Powders
Dióxido de titanio	Spectraspray White 50802	Warner Franklin
Resina de estireno/divinilbenceno	Amberlite® XAD-4	Rohm & Haas
Resina de acrílico/divinilbenceno	Amberlite® XAD-7	Rohn & Haas
Resina de estireno/divinilbenceno	Amberlite®XAD16/1090	Rohn & Haas
Celulosa tipo 20	Sigmacell®	Sigma
Dextrano/epiclorhidrina	Sephadex® G-25	Sigma
Gel de sílice	Nucleosil®100-10	Phenomenex

Se pesó una muestra de 0,15 g del relleno inerte introduciéndose en un vial de polipropileno y se añadieron 2,5 ml de HPLC-agua. Se colocó un tapón en el vial y se dejó que la muestra se equilibrase a temperatura ambiente durante la noche para asegurar que el relleno inerte estuviese completamente hidratado antes de la adición de la solución de acetato de goserelina. Se abrieron los viales y se añadió 0,50 ml de una solución de acetato de goserelina a la muestra para obtener una solución de acetato de goserelina de 1,0 mg/ml en contacto con el relleno inerte. Las muestras se colocaron en una agitadora a temperatura ambiente y las muestras se sacaron después de 24 horas, 72 horas, 1 semana, 2 semanas, y 3 semanas y la concentración de acetato de goserelina en solución se determinó por ensayo HPLC. Se prepararon muestras de control añadiendo 2,5 ml de HPLC-agua y 0,5 ml de la solución de acetato de goserelina para obtener una solución de acetato de goserelina de 1,0 mg/ml. Las soluciones de acetato de goserelina de control se almacenaron a 4°C y 25°C y muestrearon cada punto de tiempo. El análisis HPLC de las soluciones de acetato de goserelina en contacto con el relleno inerte después de tres semanas se expone en la tabla 2.

TABLA 2
Estudio de materiales de relleno con acetato de goserelina

Material de relleno (Nombre comercial)	Goserelina (% control)
Malla de polipropileno (Saati Mesh 980/47)	106,4
Fluo 300 (Micronized PTFE Wax)	89,9
MP-22C (Micronized F-T Wax)	119,3
Propyltex 140S (Micronized PE Wax)	101,8
AquaPoly 250 (Micronized PE Wax)	89,5
Silicato de magnesio (123 Talc)	70,2
Dióxido de titanio (Spectraspray White 50802)	80,6
Dextrano/Epíclorohidrina (Sephadex G-25)	86,4

ES 2 285 742 T3

Celulosa tipo 20 (Sigmacell®)	70,1
Acetato de celulosa	108,5
Gel de sílice (Nucleosil® 100-10)	51,4
Poli/vinil alcohol) (Airvol 103)	92,7

Los resultados expuestos en la tabla 2 indican que el acetato de goserelina es aceptablemente compatible con ceras poliméricas micronizadas tal como polietileno y cera Fischer-Tropsch en base al ensayo HPLC de las muestras. La malla de polipropileno y acetato de celulosa también eran rellenos inertes aceptables dado que no se detectó esencialmente ninguna pérdida de acetato de goserelina de la solución de prueba después de tres semanas. Los rellenos minerales tales como dióxido de titanio (Spectraspray White 50802), dióxido de silicio (Nucleosil® 100-10) y silicato de magnesio (123 talco) en contacto con la solución de acetato de goserelina dieron lugar a una pérdida de acetato de goserelina de aproximadamente 30% a 50% de la solución de prueba después de tres semanas. Las resinas Amberlite® XAD en contacto con la solución de prueba de acetato de goserelina dieron lugar a recuperación de 0% de acetato de goserelina después de 24 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un depósito donante (26, 28) para un dispositivo de administración de agente por electrotransporte (10), teniendo el depósito un volumen predeterminado (V) y estando compuesto de una matriz polimérica conteniendo una cantidad predeterminada (q) de un agente terapéutico a administrar, conteniendo también la matriz polimérica un material de relleno inerte que no tiene sustancialmente tendencia a interactuar con el agente, estando presente el material de relleno inerte en la matriz en una forma que permite el electrotransporte del agente a través de y desde el depósito a una superficie del cuerpo del paciente, **caracterizado** porque la cantidad de agente en el depósito es entre 0,001% en peso y 10% en peso de la mezcla total del depósito y el material de relleno inerte está presente en la matriz polimérica en una cantidad de hasta aproximadamente 60% en volumen que logra una concentración (p) de agente terapéutico en la matriz que excede de q/V .
2. El depósito de la reivindicación 1, donde la matriz polimérica incluye un polímero hinchable en agua seleccionado del grupo que consta de alcoholes polivinílicos, polivinil pirrolidona, polímeros celulósicos, poliuretanos, óxido de polietileno, polianhídridos, copolímeros de polivinil pirrolidona/acetato de vinilo, y sus mezclas y copolímeros.
3. El depósito de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el material de relleno inerte no tiene sustancialmente tendencia a unir, absorber, adsorber o reaccionar químicamente con el agente terapéutico.
4. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el material de relleno inerte incluye aproximadamente 5% en volumen a 60% en volumen de la matriz polimérica.
5. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el material de relleno inerte incluye aproximadamente 20% en volumen a 60% en volumen de la matriz polimérica.
6. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el material de relleno inerte incluye aproximadamente 40% en volumen a 60% en volumen de la matriz polimérica.
7. El depósito de cualquier reivindicación precedente, donde el material de relleno inerte es en forma de partículas sólidas o fibras dispersadas en la matriz polimérica.
8. El depósito de la reivindicación 7, donde el material de relleno inerte se selecciona del grupo que consta de perlas de vidrio, polvos de polímero, perlas de polímero, sólidos de polímero, polímeros de celulosa, rellenos minerales, y sus mezclas.
9. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el material de relleno inerte se compone de una malla de polímero.
10. El depósito de la reivindicación 9, donde la malla de polímero se compone de polipropileno.
11. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el material de relleno inerte se compone de un polímero en polvo.
12. El depósito de la reivindicación 11, donde el polímero en polvo incluye un polímero micronizado con tamaño de partícula de aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ a aproximadamente $50\ \mu\text{m}$.
13. El depósito de la reivindicación 12, donde el polímero micronizado se selecciona del grupo que consta de ceras de polietileno, ceras de polipropileno, ceras de politetrafluoroetileno, ceras Fischer-Tropsch y sus mezclas.
14. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el material inerte incluye perlas de un material polimérico entrecruzado.
15. El depósito de la reivindicación 14, donde el material polimérico entrecruzado se selecciona del grupo que consta de copolímeros acrílico/divinilbenceno, copolímeros de estireno/divinilbenceno, y sus mezclas.
16. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el material de relleno inerte se compone de un polímero sólido.
17. El depósito de la reivindicación 16, donde el polímero sólido se selecciona del grupo que consta de alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, y sus mezclas.
18. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el material de relleno inerte se compone de un material de relleno mineral.
19. El depósito de la reivindicación 18, donde el material de relleno mineral se selecciona del grupo que consta de dióxido de titanio, mica, cuarzo en polvo, talco, y sus mezclas.

ES 2 285 742 T3

20. El depósito de cualquier reivindicación precedente, donde la cantidad de agente está dentro del rango de aproximadamente 0,01% en peso-3% en peso.

5 21. El depósito de cualquier reivindicación precedente, donde la cantidad de agente está dentro del rango de aproximadamente 0,1% en peso-2% en peso.

22. El depósito de cualquier reivindicación precedente, donde la concentración de agente dentro del depósito está dentro del rango de aproximadamente 1×10^{-4} M a 1,0 M.

10 23. Un dispositivo de administración de agente por electrotransporte (10), incluyendo un electrodo donante (22), un contraelectrodo (24) y una fuente de potencia eléctrica (32) adaptada para conectar eléctricamente con los electrodos donante y contraelectrodo, donde el electrodo donante (22) está conectado eléctricamente a un depósito donante (26, 28) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

15 24. Un método para minimizar la carga de agente terapéutico de un depósito polimérico donante (26, 28) para un dispositivo de administración por electrotransporte (10), manteniendo al mismo tiempo una concentración (p) del agente terapéutico en el depósito por encima de un nivel requerido para flujo del agente independiente de la concentración sin reducir el tamaño o volumen del depósito, conteniendo el depósito una cantidad predeterminada (q) del agente terapéutico a administrar, **caracterizado** porque el método incluye dotar al depósito de una cantidad
20 de agente terapéutico entre 0,001% en peso y 10% en peso y poner hasta aproximadamente 60% en volumen de un material de relleno inerte en una matriz polimérica, no teniendo el material de relleno sustancialmente tendencia a interactuar con el agente terapéutico, para producir un depósito donante compuesto de un agente terapéutico y matriz polimérica conteniendo relleno inerte.

25 25. El depósito de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde el agente es un analgésico.

26. El depósito de la reivindicación 25, donde el analgésico es fentanil.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

