



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 941**

(51) Int. Cl.:

A61N 1/30 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99956789 .4**

(86) Fecha de presentación : **29.10.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1135188**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2001**

(54) Título: **Dispositivo de electrotransporte que comprende un agente antimicrobiano compatible.**

(30) Prioridad: **02.11.1998 US 106873 P**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(72) Inventor/es: **Chin, Ivan, W.;
Murdock, Thomas, O. y
Cormier, Michel, J., N.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

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

ES 2 297 941 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de electrotransporte que comprende un agente antimicrobiano compatible.

5 **Antecedentes de la invención**

A. **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un dispositivo de administración por electrotransporte transdérmico que incluye 10 un reservorio catódico que contiene un agente antimicrobiano que es compatible con el material del reservorio catódico. Asimismo, la presente invención se refiere a un procedimiento para administrar transdérmicamente un fármaco a un paciente por electrotransporte a partir de un dispositivo de administración farmacológica y un procedimiento para preparar un dispositivo de administración por electrotransporte transdérmico.

15 B. **Descripción de la técnica relacionada**

La administración transdérmica de fármacos, mediante difusión a través de la epidermis, ofrece mejoras respecto a procedimientos de administración más tradicionales, tales como inyecciones subcutáneas y la administración oral. La administración transdérmica de fármacos también evita el efecto de primer paso hepático que se observa con la 20 administración oral de fármacos. Tal como se ha utilizado en el pasado, la expresión "administración transdérmica" comprende ampliamente la administración de un agente a través de una superficie corporal, tal como la piel, mucosa, uñas u otra superficie corporal (por ejemplo una superficie de órgano) de un animal.

La piel actúa como la barrera principal frente a la penetración transdérmica de materiales en el alojamiento y 25 representa la principal resistencia del alojamiento frente a la administración transdérmica de agentes beneficiosos, tales como fármacos. Hasta el momento, los esfuerzos se han centrado en reducir la resistencia física o en incrementar la permeabilidad de la piel frente a la administración de fármacos por difusión pasiva. Se han intentado diversos procedimientos para incrementar la tasa de flujo transdérmico de fármaco, más notablemente mediante la utilización de intensificadores del flujo químico.

30 Entre otros enfoques para incrementar las tasas de administración transdérmica de fármaco se incluyen la utilización de fuentes energéticas alternativas, tales como la energía eléctrica y la energía ultrasónica. La administración transdérmica asistida eléctricamente también se denomina electrotransporte. El término "electrotransporte" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere de manera general a la administración de un agente beneficioso (es decir, un fármaco) a través de una membrana, tal como piel, membrana mucosa, uñas u otras superficies corporales, que resulta 35 inducida o ayudada por la aplicación de un potencial eléctrico. Por ejemplo, puede introducirse un agente beneficioso en la circulación sistémica del alojamiento humano mediante administración por electrotransporte a través de la piel. Un procedimiento de electrotransporte ampliamente utilizado, denominado electromigración (también denominado iontoporesis) implica el transporte eléctricamente inducido de iones cargados. Otro tipo de electrotransporte, denominado 40 electroosmosis, implica el flujo de un líquido, que contiene el agente que debe administrarse, bajo la influencia de un campo eléctrico. Todavía otro tipo de procedimiento de electrotransporte, denominado electroporación, implica la formación de poros de existencia transitoria en una membrana biológica mediante la aplicación de un campo eléctrico. Puede administrarse transdérmicamente un agente de manera pasiva (es decir, sin asistencia eléctrica) o activamente 45 (es decir, bajo la influencia de un potencial eléctrico). Sin embargo, en cualquier procedimiento determinado de electrotransporte, puede producirse simultáneamente en algún grado más de uno de dichos procesos, incluyendo por lo menos cierta difusión "pasiva". De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el término "electrotransporte", tal como se utiliza en la presente memoria, recibe la interpretación más amplia posible, de manera que incluye el transporte inducido o incrementado eléctricamente de por lo menos un agente, que puede encontrarse cargado, no cargado, o 50 ser una mezcla de ambos tipos, sea cual sea el mecanismo o mecanismos específicos mediante los que se transporta realmente el agente.

Los dispositivos de administración por electrotransporte utilizan por lo menos dos electrodos que se encuentran en contacto eléctrico con alguna parte de la piel, uñas, membrana mucosa u otra superficie corporal. Un electrodo, denominado comúnmente electrodo "donante", es el electrodo a partir del que se administra el agente en el alojamiento. 55 El otro electrodo, denominado típicamente el electrodo "contador" sirve para cerrar el circuito eléctrico a través del alojamiento. Por ejemplo, si el agente que debe administrarse se encuentra cargado positivamente, es decir un catión, entonces el electrodo anódico es el electrodo donante, mientras que el electrodo catódico es el electrodo contador que sirve para completar el circuito. Alternativamente, si un agente se encuentra cargado negativamente, es decir es un anión, el electrodo catódico es el electrodo donante y el electrodo anódico es el electrodo contador. Además, tanto los electrodos anódicos como los catódicos pueden considerarse electrodos donantes en el caso de que deban administrarse 60 iones agentes tanto aniónicos como catiónicos, o agentes disueltos sin carga.

Además, los dispositivos de administración por electrotransporte generalmente requieren por lo menos un reservorio o fuente del agente beneficioso que debe administrarse en el alojamiento. Entre los ejemplos de dichos reservorios 65 donantes se incluyen una bolsa o cavidad, una almohadilla o esponja porosa y un polímero hidrofílico o una matriz de gel. Estos reservorios donantes se encuentran eléctricamente conectados a los electrodos anódicos o catódicos y a la superficie corporal, y situados entre los mismos, proporcionando una fuente fija o renovable de uno o más agentes beneficiosos. Los dispositivos de electrotransporte también presentan una fuente de alimentación eléctrica, tal como

una o más baterías. Típicamente, en cualquier momento dado, un polo de la fuente de alimentación se encuentra eléctricamente conectado al electrodo donante, mientras que el polo opuesto se encuentra eléctricamente conectado al electrodo contador. Debido a que se ha mostrado que la tasa de administración de fármaco por electrotransporte es aproximadamente proporcional a la corriente eléctrica aplicada a través del dispositivo, muchos dispositivos de electrotransporte típicamente presentan un controlador eléctrico que controla el voltaje y/o la corriente aplicada a través de los electrodos, regulando de esta manera la tasa de administración de fármaco. Estos circuitos de control utilizan una diversidad de componentes eléctricos para controlar la amplitud, polaridad, temporización, forma de onda, etc., de la corriente y/o voltaje eléctricos suministrados por la fuente de alimentación. Ver, por ejemplo, McNichols *et al.*, patente US nº 5.047.007.

10 Un dispositivo variable según la temperatura e iontoporético para la aplicación en el alojamiento de un paciente se describe en Bosniak *et al.*, patente US nº 5.169.384. El dispositivo puede aplicar o eliminar selectivamente energía térmica de partes de un alojamiento de un paciente, así como administrar iontoporéticamente un compuesto. En diversas formas de realización, el dispositivo se configura para aplicarse en la cara o en la rodilla del paciente.

15 En un desarrollo adicional de los dispositivos por electrotransporte, se ha favorecido particularmente la utilización de hidrogeles como las matrices de reservorio de fármaco y electrolito, en parte debido a que el agua es el solvente líquido preferido para la utilización en la administración de fármaco por electrotransporte debido a su excelente biocompatibilidad en comparación con otros solventes líquidos, tales como alcoholes y glicoles. Los hidrogeles presentan 20 un contenido elevado de agua en el equilibrio y pueden absorber rápidamente agua. Además, los hidrogeles tienden a presentar una buena compatibilidad con la piel y las membranas mucosas.

25 Los dispositivos de administración por electrotransporte se preparan, transportan y almacenan (o se almacenan, transportan y almacenan), se prescriben y después se utilizan. Como resultado, los dispositivos deben presentar componentes con vidas útiles prolongadas que, en algunos casos, deben satisfacer los requisitos legales. Por ejemplo, la US Food and Drug Administration exige vidas útiles de entre seis y dieciocho meses para algunos materiales. Un factor de complicación para conseguir una vida útil prolongada es que el ambiente acuoso en los reservorios del electrodo proporciona un medio excelente para el crecimiento de microorganismos. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, 30 puede incorporarse un agente antimicrobiano en el medio acuoso de los reservorios del electrodo para inhibir la proliferación de microorganismos.

35 Se han utilizado varios agentes antimicrobianos en diferentes ambientes. Entre los agentes antimicrobianos conocidos (denominados en ocasiones biocidas) se incluyen hidrocarburos clorados, organometales, compuestos liberadores de halógenos, sales metálicas, compuestos orgánicos de azufre, compuestos de amonio cuaternario y fenólicos. Entre los compuestos ilustrativos se incluyen ácido sóblico, ácido benzoico, metilparabén y cloruro de cetilpiridinio. Por ejemplo, la patente US nº 5.434.144 describe composiciones tópicas, algunos de las cuales incluye parabén o sal 40 cetilpiridinio.

45 En el contexto de los dispositivos de electrotransporte, la patente US nº 5.668.120 describe en la columna 8, líneas 16 a 21, que pueden incluirse opcionalmente conservantes, tales como metilparabén y cloruro de cetilpiridinio, en el vehículo líquido de medio de iontoporesis y entre algunos de los ejemplos de la patente se incluyen dichos compuestos. Además, las patentes US nº 4.585.652 y nº 5.788.666 dan a conocer que puede administrarse mediante iontoporesis cloruro de cetilpiridinio, mientras que la patente US nº 5.298.017 describe varios tipos diferentes de material que pueden administrarse mediante electrotransporte.

45 Exposición de la invención

50 Se ha descubierto que se absorben diversos agentes antimicrobianos en el material polimérico, que constituye el alojamiento que contiene el medio acuoso, reduciendo de esta manera la efectividad del agente antimicrobiano en los medios acuosos. También se ha determinado que puede mantenerse la efectividad del agente antimicrobiano evitando la administración transdérmica del agente antimicrobiano en el paciente mediante electrotransporte mientras se administra un fármaco en el paciente mediante electrotransporte.

55 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico, que comprende un ánodo, un cátodo y una fuente de alimentación eléctrica conectada eléctricamente al ánodo y al cátodo, incluyendo el cátodo un electrodo catódico y un reservorio catódico que comprende un alojamiento compuesto de un material polimérico y un medio acuoso en contacto con el alojamiento, en el que el medio acuoso comprende: i) un fármaco o una sal electrolito o una mezcla de los mismos, e ii) una sal cetilpiridinio en una cantidad de por lo menos 0,005% en peso para inhibir el crecimiento microbiano en el medio acuoso, en el que si se introduce una muestra del material polimérico en una solución acuosa de la sal cetilpiridinio a una concentración de 0,1 mg/ml, durante cuatro semanas a 25°C entonces la cantidad de sal cetilpiridinio que es absorbida por el material polimérico como es determinada por HPLC es inferior a 0,25 mg por gramo de material polimérico. Cuando se proporciona corriente eléctrica a partir de la fuente de alimentación eléctrica, el fármaco preferentemente se administra transdérmicamente en el paciente mediante electrotransporte a partir del 60 reservorio anódico, y la sal cetilpiridinio no se administra transdérmicamente en el paciente mediante electrotransporte a partir del reservorio catódico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico. El procedimiento comprende preparar un medio acuoso que comprende: i) un fármaco o una sal electrolito o una mezcla de los mismos, e ii) una sal cetilpiridinio en una cantidad de por lo menos 0,005% en peso para inhibir el crecimiento microbiano en el medio acuoso, e introducir el medio acuoso en el reservorio catódico de un dispositivo que comprende un ánodo, un cátodo y una fuente de alimentación eléctrica conectada eléctricamente al ánodo y al cátodo, incluyendo el cátodo un electrodo catódico y un reservorio catódico que comprende un alojamiento compuesto de un material polimérico, en el que el medio acuoso se encuentra en contacto con el alojamiento del reservorio catódico, y en el que dicho material polimérico se selecciona de manera que si se introduce una muestra del material polimérico en una solución acuosa de la sal cetilpiridinio a una concentración de 0,1 mg/ml durante cuatro semanas a 25°C, la cantidad de sal cetilpiridinio absorbida por el material polimérico según determinación mediante HPLC es inferior a 0,25 mg por gramo de material polimérico.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista explosionada en perspectiva de un dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte según una forma de realización de la presente invención.

Modos de poner en práctica la invención

Tal como se ha indicado anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico concebido para administrar un fármaco en un paciente a través de la piel o de una membrana mucosal. El dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico comprende un ánodo, un cátodo y una fuente de alimentación eléctrica conectada eléctricamente al ánodo y al cátodo, incluyendo el cátodo un electrodo catódico y un reservorio catódico que comprende un alojamiento compuesto de un material polimérico y un medio acuoso en contacto con el alojamiento, comprendiendo dicho medio acuoso: i) un fármaco o una sal electrolito o una mezcla de los mismos, e ii) una sal cetilpiridinio en una cantidad de por lo menos 0,005% en peso para evitar el crecimiento microbiano en el medio acuoso, y siendo compatible dicho material polimérico con la sal cetilpiridinio.

La sal cetilpiridinio utilizada en la presente invención es un agente antimicrobiano altamente efectivo y puede eliminar o por lo menos inhibir el crecimiento de una serie de microorganismos, tanto bacterias como hongos. La efectividad antimicrobiana en el reservorio catódico resulta especialmente pronunciada dentro de un intervalo de pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7,5, preferentemente de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6,5, presente en el medio acuoso del reservorio catódico y, en los niveles inferiores de estos intervalos de pH, el pH mismo puede proporcionar cierto nivel de actividad antibacteriana.

La sal cetilpiridinio se encuentra presente en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento microbiano en el medio acuoso. El medio acuoso contiene por lo menos 0,005% en peso de la sal cetilpiridinio preferentemente, el medio acuoso contiene entre 0,005% y aproximadamente 2% en peso de la sal cetilpiridinio, y más preferentemente contiene entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1% en peso de la sal cetilpiridinio. En el cálculo del peso del medio acuoso, no se ha incluido la cantidad de la matriz de gel (en la medida en que se encuentre presente una).

La sal cetilpiridinio puede ser un sal haluro de cetilpiridinio o una mezcla de la misma. La sal cetilpiridinio preferentemente es una sal haluro de cetilpiridinio y el cloruro de cetilpiridinio resulta especialmente preferido.

La sal cetilpiridinio puede utilizarse en el reservorio catódico de sustancialmente cualquier dispositivo de administración por electrotransporte transdérmico. En general, un dispositivo de electrotransporte proporciona la administración transdérmica del fármaco mediante transporte inducido o incrementado eléctricamente del fármaco en una forma que puede ser cargada, no cargada o una mezcla de ambas, con independencia del mecanismo o mecanismos específicos mediante los que se transporta el fármaco. El electrotransporte se basa en el potencial eléctrico para incrementar el flujo o tasa de administración de fármaco en comparación con los sistemas pasivos (es decir, no asistidos eléctricamente) de administración transdérmica que administran un fármaco a través de la piel únicamente mediante difusión. Un mecanismo especialmente aplicable es mediante ionoforesis, en la que el fármaco se administra en forma cargada (ionizada). Tal como se ha comentado anteriormente, cuando el fármaco debe administrarse en forma de catión, el fármaco originalmente se encuentra presente en un reservorio anódico del dispositivo de administración de fármaco. Por otra parte, cuando el fármaco debe administrarse en forma de anión, el fármaco originalmente se encuentra presente en un reservorio catódico del dispositivo de administración de fármaco. También resulta posible disponer de fármacos en ambas formas catiónica y aniónica que se administren simultáneamente a partir del reservorio anódico y del reservorio catódico, respectivamente.

Puede utilizarse con la presente invención cualquier fármaco que pueda administrarse transdérmicamente mediante electrotransporte incluyendo, sin limitación, antimicrobianos, tales como antibióticos y agentes antiviricos; analgésicos, tales como fentanilo, sufentanilo y buprenorfina, y combinaciones analgésicas; anestésicos; anoréxicos; antiartríticos; agentes antiasmáticos, tales como la terbutalina; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihistaminas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrana; preparaciones antimareo por movimiento, tales como escopolamina y ondasetron; antinauseantes; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos, incluyendo los gastrointestinales y urinarios; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares, incluyendo bloqueantes del canal de calcio, tales

como nifedipina; beta-agonistas, tales como dobutamina y ritrodrina; beta-bloqueantes; antiarrítmicos; antihipertensivos, tales como atenolol; inhibidores de la ACE, tales como ranitidina; diuréticos; vasodilatadores, incluyendo los generales, coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y para el resfriado; descongestionantes; diagnósticos; hormonas, tales como hormonas paratiroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasímpatolíticos; para simpatomiméticos; prostaglandinas; proteínas; péptidos; psicoestimulantes; sedantes y tranquilizantes.

Entre los fármacos más específicos se incluyen baclofén, beclometasona, betametasona, buspirona, cromolín sódico, ditiazem, doxazosin, droperidol, encainida, fentanilo, hidrocortisona, indometacina, cetoprofén, lidocaína, metotretato, metoclopramida, miconazol, midazolam, nicardipina, piroxicam, prazosin, escopolamina, sufentanil, terbutalina, testosterona, tetracaína y verapamil.

La presente invención también resulta útil en la administración controlada de péptidos, polipéptidos, proteínas u otras macromoléculas difíciles de administrar transdérmica o transmucosalmente debido a su tamaño. Estas sustancias macromoleculares presentan típicamente un peso molecular de por lo menos aproximadamente 300 daltons, y más típicamente, un peso molecular comprendido dentro del intervalo de entre aproximadamente 300 y 40.000 daltons. Entre los ejemplos de péptidos y proteínas que pueden administrarse utilizando el dispositivo de la presente invención se incluyen, sin limitación, LHRH, análogos de LHRH, tales como buserelina, goserelina, gonadorelina, nafrelina, naturetina, leuprórido, GHRH, GHRF, insulina, insulinotropina, heparina, calcitonina, octreótido, endorfina, TRH, NT-36 (nombre químico: N-[(s)-4-oxo-2-azetidinil]carbonil]-L-histidil-L-prolinamida], liprecina, hormonas pituitarias (por ejemplo HGH, HMG, HCG, acetato de desmopresina), luteoides foliculares, α -ANF, factor liberador de factor de crecimiento (GFRF), β -MSH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparaginasa, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistonina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoyetina, epoprostenol (inhibidor de la agregación de plaquetas), glucagón, hirulog, hialuronidasa, interferón, interleuquina-2, menotropinas (urofolitropina (FSH) y LH), oxitocina, estreptoquinasa, activador del plasminógeno tisular, uroquinasa, vasopresina, desmopresina, análogos de ACTH, ANP, inhibidores de la eliminación de ANP, antagonistas de la angiotensina II, agonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de la bradiquinina, CD4, ceredasa, CSF, encefalinas, fragmentos FAB, péptidos supresores de IgE, IGF-1, factores neurotróficos, factores estimulantes de colonias, hormona paratiroides y agonistas, antagonistas de la hormona paratiroides, antagonistas de la prostaglandina, pentigétilo, proteína C, proteína S, inhibidores de la renina, timosina alfa-1, trombolíticos, TNF, vacunas, análogos de antagonistas de vasopresina, antitripsina alfa-1 (recombinante) y TGF-beta.

Los fármacos particularmente preferidos que pueden administrarse mediante el dispositivo y procedimiento de la presente invención son el fentanilo y el sufentanilo, que son opiáceos sintéticos que se caracterizan por su rápido efecto analgésico y corta duración de acción. Son extremadamente potentes y se estima que son 80 y 800 veces más potentes que la morfina, respectivamente. Ambos fármacos son compuestos amina y por lo tanto son bases débiles la fracción principal de las cuales se encuentra en forma catiónica en un medio acuoso ácido. En el caso de que se utilice fentanilo o sufentanilo como el fármaco que debe administrarse a partir del reservorio anódico, el reservorio catódico se encuentra típicamente sustancialmente libre de fármaco. Se dan a conocer ejemplos de dispositivos de administración por electrotransporte transdérmico de fentanilo y de sufentanilo en las patentes WO nº 96/39222, nº 96/39223 y nº 96/39224.

En el caso de que se utilice fentanilo en el dispositivo, se utiliza en la forma de sal de adición de ácido, particularmente la sal cloruro, y la concentración inicial en el medio acuoso del reservorio anódico (es decir, antes de administrar ningún fármaco en el paciente) se encuentra comprendida entre 10 y aproximadamente 50 mg/ml, preferentemente de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 55 mg/ml, basado en el número de moles de sal fentanilo contenidos en el reservorio donante, no el número equivalente de moles de base libre fentanilo. Además, la concentración se basa en el volumen de solvente líquido, no en el volumen total del reservorio. En otras palabras, la concentración no incluye el volumen de reservorio representado por la matriz del mismo (por ejemplo el hidrogel u otro material de matriz).

En el contexto de la presente invención, se prefiere el fentanilo al sufentanilo. A una concentración de por lo menos 5,7 mg/ml en el ambiente de pH sustancialmente neutro del reservorio anódico, el fentanilo puede proporcionar propiedades antimicrobianas contra microorganismos, tales como *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, esporas de *B. pumilus* y *C. albicans*. A esta concentración, el fentanilo también inhibe el crecimiento de otros microorganismos, tales como *A. niger*, y elimina este hongo a concentraciones del orden de 22,7 mg/ml. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, cuando se utiliza fentanilo o un fármaco con propiedades antimicrobianas similares, como el fármaco que debe administrarse en el paciente a partir de reservorio anódico, el reservorio anódico no necesita contener un agente antimicrobiano separado.

El electrodo catódico y el electrodo anódico comprenden material eléctricamente conductor, tal como un metal. Por ejemplo, los electrodos pueden formarse a partir de hoja metálica, malla metálica, sobre metal depositado o pintado sobre un soporte adecuado o mediante calandrado, evaporación de película o mediante mezcla del material eléctricamente conductor en una matriz ligante de polímero. Entre los ejemplos de materiales eléctricamente conductores adecuados se incluyen carbono, grafito, plata, zinc, aluminio, platino, acero inoxidable, oro y titanio. Por ejemplo, tal como se ha indicado anteriormente, el electrodo anódico puede estar compuesto de plata que también es electroquímicamente oxidable. El electrodo catódico puede estar compuesto de carbono y cloruro de plata electroquímicamente reducible. La plata resulta preferida respecto a otros metales debido a su toxicidad relativamente reducida para los

mamíferos. Resulta preferente el cloruro de plata debido a que la reacción de reducción electroquímica que ocurre en el cátodo ($\text{AgCl} + \text{e}^- \rightarrow \text{Ag} + \text{Cl}^-$) produce iones cloruro que son prevalentes y no tóxicos en la mayoría de animales.

Alternativamente, los electrodos pueden formarse a partir de una matriz de polímero que contiene un filtro conductor, tal como polvos de un metal, grafito en polvo, fibras de carbono y otros materiales conocidos de relleno eléctricamente conductor. Los electrodos basados en polímero pueden fabricarse mezclando el filtro conductor en una matriz de polímero, preferentemente una mezcla de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos. Los polímeros hidrofóbicos proporcionan integridad estructural, mientras que los polímeros hidrofílicos pueden incrementar el transporte de iones. Por ejemplo, los polvos de zinc, polvos de plata, carbono en polvo, fibras de carbono y mezclas de los mismos 10 pueden mezclarse en una matriz de polímero hidrofóbico, encontrándose la cantidad preferida de relleno conductor comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 90 por ciento en volumen, siendo el resto la matriz de polímero u otros aditivos inertes.

La fuente de alimentación eléctrica conectada eléctricamente al ánodo y al cátodo puede ser de cualquier variedad. 15 Por ejemplo, si los electrodos contador y donante son de metales diferentes o presentan diferentes semirreacciones, resulta posible que el sistema genere su propia energía eléctrica. Entre los materiales típicos que proporcionan un par galvánico se incluyen un electrodo donante de zinc y un electrodo contador de cloruro de plata. Esta combinación produce un potencial de aproximadamente un voltio. En caso de utilizar un par galvánico, el electrodo donante y el electrodo contador son partes integrales del proceso de generación de energía. Este sistema alimentado por par 20 galvánico, en ausencia de algún medio de control, se activa automáticamente cuando los líquidos y/o tejidos corporales forman un circuito completo con el sistema. Existen numerosos otros ejemplos de sistemas de par galvánico que resultan potencialmente útiles en la presente invención.

En algunos casos puede resultar necesario aumentar la potencia suministrada por el par electrodo galvánico. Lo 25 anterior puede conseguirse utilizando una fuente de alimentación eléctrica separada. Esta fuente de energía típicamente es una batería o una pluralidad de baterías, conectadas en serie o en paralelo, y situadas entre el electrodo catódico y el electrodo anódico, de manera que un electrodo se encuentra conectado a un polo de la fuente de alimentación y el otro electrodo se encuentra conectado al polo contrario. Comúnmente resultan adecuadas una o más baterías de botón de 3 voltios para alimentar los dispositivos de electrotransporte. Una batería preferida es una batería de botón de litio 30 de 3 voltios.

La fuente de alimentación puede incluir circuitos electrónicos para controlar el funcionamiento del dispositivo de electrotransporte. De esta manera, la fuente de alimentación puede incluir circuitos concebidos para permitir al paciente encender y apagar manualmente el sistema, tal como en un régimen de medicación según demanda, o encender 35 y apagar el sistema en una periodicidad deseada, por ejemplo para ajustarse a los patrones naturales o circadianos del alojamiento. Además, los medios de control pueden limitar el número de dosis que pueden administrarse al paciente. Un controlador o microprocesador relativamente simple podría controlar la corriente como función del tiempo o podría generar formas de onda de corriente complejas, tales como pulsos u ondas sinusoidales. Los circuitos de control 40 también pueden incluir un biosensor y algún tipo de sistema de retroalimentación que monitorice señales biológicas, proporcione una evaluación de la terapia y ajuste la administración de fármaco de acuerdo a los mismos. Un ejemplo típico es la monitorización del nivel de azúcar en sangre para la administración controlada de insulina.

El medio acuoso en el reservorio catódico, así como el medio acuoso presente típicamente en el reservorio anódico, 45 puede ser cualquier material adaptado para absorber y contener una cantidad suficiente de líquido en el mismo con el fin de permitir el transporte de agente a través del mismo mediante electrotransporte. Por ejemplo, pueden utilizarse gasas, almohadillas o esponjas compuestas de algodón o de otro tejido absorbente, tanto natural como sintético. Más preferentemente, los medios acuosos están compuestos, por lo menos en parte, de uno o más polímeros hidrofílicos. Los polímeros hidrofílicos típicamente resultan preferidos debido a que agua es el medio preferido de transporte iónico y los polímeros hidrofílicos presentan un contenido de agua en el equilibrio relativamente elevado. Más preferentemente, los medios acuosos en los reservorios son matrices de polímero compuestas, por lo menos en parte, de 50 polímero hidrofílico. Más preferentemente, los medios acuosos en reservorios son matrices de polímero compuestas, por lo menos en parte, de polímero hidrofílico. Resultan preferidas las matrices insolubles de polímero hidrofílico sobre los polímeros hidrofílicos solubles en vista de las propiedades estructurales de los mismos (por ejemplo menos hinchado con la absorción de agua).

55 El medio acuoso puede ser un gel, en el que el gel está formado de un polímero hidrofílico que es insoluble o soluble en agua. Estos polímeros pueden mezclarse con los componentes en cualquier proporción, pero preferentemente representan entre un porcentaje reducido y hasta aproximadamente 50 por ciento del reservorio. Los polímeros pueden ser lineales o entrecruzados. Entre los polímeros hidrofílicos adecuados se incluyen copoliésteres, tales como HYTREL® (DuPont De Nemours & Co., Wilmington, Del.), polivinilpirrolidonas, alcohol polivinílico, óxidos de polietileno, tales como POLYOX (Union Carbide Corp.), CARBOPOL® (BF Goodrich of Akron, Ohio), mezclas de polioxietileno o polietenglicoles con ácido poliacrílico, tales como POLYOX® mezclados con CARBOPOL®, poliacrilamida, KLUCEL®, dextrano entrecruzado, tal como SEPHADEX® (Pharmacia Fine Chemicals, AB, Uppsala, Suecia), WATER LOCK® (Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa) que es un polímero poli(acrilato sódico-co-acrilamida) injertado con almidón, derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y carboximetilcelulosa-Na entrecruzada, tal como Ac-DiSol (FMC Corp., Philadelphia, Pa.), hidrogeles, tales como polihidroxietil-metacrilato (National Patent Development Corp.), gomas naturales, quitosano, pectina, almidón, goma guar, goma garrofín y similares, además de mezclas de los mismos. De

ellos, resultan preferidos los alcoholes polivinílicos en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 35% en peso, preferentemente de entre aproximadamente 19% y aproximadamente 23% en peso del contenido del reservorio. Esta lista es únicamente ejemplificativa de los materiales adecuados para la utilización en la presente invención. Pueden encontrarse otros polímeros hidrofílicos adecuados en J.R. Scott & W.J. Roff, *Handbook of Common Polymers* (CRC Press, 1971).

Opcionalmente, puede encontrarse presente un polímero hidrofóbico, para mejorar la integridad estructural. Preferentemente el polímero hidrofóbico es fusible por calor, con el fin de incrementar la laminación con capas contiguas. Entre los polímeros hidrofóbicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, poliisobutilenos, polietileno, polipropileno, polisoprenos y polialquenos, gomas, copolímeros, tales como KRATON®, polivinilacetato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamidas, tales como nilones, poliuretanos, cloruro de polivinilo, resinas acrílicas o metacrílicas, tales como polímeros de ésteres de ácido acrílico o metacrílico con alcoholes, tales como n-butanol, 1-metil-pentanol, 2-metil-petanol, 3-metil-pentanol, 2-ethyl-butanol-isoctanol, n-decanol, solos o copolimerizados con monómeros etilénicamente insaturados, tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, N-alcoximetil-acrilamidas, N-alcoximetil-metacrilamidas, N-terc-butilacrilamida, ácido itacónico, ácidos alquil-maleámicos N-ramificados, en los que el grupo alquilo presenta 10 a 24 átomos de carbono, glicol-diacrilatos y mezclas de los mismos. La mayor parte de los polímeros hidrofóbicos anteriormente indicados son fusibles por calor. Sin embargo, los materiales utilizados en el reservorio catódico deben seleccionarse de manera que son compatibles con la sal cetilpiridinio.

Los medios en los reservorios anódico y catódico pueden formarse mezclando el fármaco, electrolito u otro componente o componentes deseados con un polímero inerte mediante procedimientos como la mezcla en fundido, moldeo en solvente o extrusión. Típicamente el medio del reservorio anódico contiene un fármaco destinado a ser administrado, mientras que el medio del reservorio catódico contiene un electrolito, que típicamente es una sal biocompatible, tal como cloruro sódico y sal cetilpiridinio. La presencia de la sal cetilpiridinio en el reservorio catódico resulta ventajosa debido a que al ionizarse, el catión cetilpiridinio no se administra en el paciente mediante electrotransporte al suministrar corriente eléctrica al dispositivo.

Además del fármaco y el electrolito, los reservorios anódico y catódico también pueden contener otros materiales convencionales, tales como rellenos inertes y similares. Por ejemplo, el reservorio catódico puede contener entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1,0% en peso de una sal electrolito, tal como cloruro sódico, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1,0% en peso de ácido cítrico o un material comparable y entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1,0% en peso de citrato trisódico dihidrato o un material comparable, en el que el ácido cítrico y el citrato trisódico dihidrato funcionan como sistema tampón.

Además de un fármaco catiónico, agua y el hidrogel, el reservorio anódico puede contener intensificadores de flujo, tal como se da a conocer en la patente US nº 5.023.085, tampones, tal como se da a conocer en la patente US nº 5.624.415, resinas haluro, tal como se da a conocer en la patente WO nº 95/27530, y otros excipientes conocidos. Entre los componentes adicionales específicos se incluyen EDTA sódica en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1,0% en peso o L-histidina o L-histidina HCl en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 2,5% en peso.

Además, puede situarse una o más membranas controladoras de tasa, tales como las dadas a conocer en las patentes US nº 5.080.646 y nº 5.147.296, entre el reservorio donante y la superficie corporal para controlar la tasa a la que se administra el agente o se limita la administración pasiva de agente cuando la fuente de alimentación se encuentra en modo “apagado”.

Haciendo referencia a la fig. 1, que ilustra un dispositivo ejemplificativo de electrotransporte, que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención. La fig. 1 muestra una vista explosionada en perspectiva de un dispositivo de electrotransporte 10 que presenta un interruptor de activación en la forma de interruptor de pulso 12 y un visualizador en la forma de diodo emisor de luz (LED) 14. El dispositivo 10 comprende un alojamiento superior 16, un conjunto de placa de circuitos 18, un alojamiento inferior 20, electrodo anódico 22, electrodo catódico 24, reservorio anódico 26, reservorio catódico 28 y adhesivo compatible con la piel 30. El alojamiento superior 16 presenta alas laterales 15 que ayudan a sostener el dispositivo 10 sobre la piel del paciente. El alojamiento superior 16 preferentemente está compuesto de un elastómero moldeable por inyección (por ejemplo acetato de vinil-etyleno).

El conjunto de placa de circuitos impresos 18 comprende un circuito integrado 19 acoplado a componentes eléctricos discretos 40 y a una batería 32. El conjunto de placa de circuitos impresos 18 se encuentra unido al alojamiento 16 mediante postes (no mostrados) que pasan a través de aberturas 13a y 13b, calentando/fundiendo los extremos de los postes con el fin de soldar por calor el conjunto de placa de circuitos 18 al alojamiento 16. El alojamiento inferior 20 se une al alojamiento superior 16 por medio de un adhesivo 30, adhiriendo la superficie superior 34 del adhesivo 30 tanto al alojamiento inferior 20 como al alojamiento superior 16, incluyendo las superficies inferiores de las alas 15.

Se muestra (parcialmente) en la cara inferior del conjunto de placa de circuitos impresos 18 una batería 32, que preferentemente es una batería de botón y más preferentemente una batería de litio. También pueden utilizarse otros tipos de baterías para alimentar el dispositivo 10.

Las salidas de circuito (no mostradas en la fig. 1) del conjunto de placa de circuitos 18 se encuentran en contacto eléctrico con los electrodos 24 y 22 a través de las aberturas 23, 23' en los rebajes 25, 25' formadas en el alojamiento inferior, por medio de tiras adhesivas eléctricamente conductores 42, 42'. Los electrodos 22 y 24, a su vez, se encuentran en contacto mecánico y eléctrico directo con las caras superiores 44', 44 de los reservorios 26 y 28. Las caras inferiores 46', 46 de los reservorios 26, 28 entran en contacto con la piel del paciente a través de las aberturas 29', 29 en el adhesivo 30.

Al deprimir el botón-pulsador 12, los circuitos electrónicos en el conjunto de placa de circuitos 18 envían una corriente DC predeterminada a los electrodos/reservorios 22, 26 y 24, 28 para un intervalo de administración de duración predeterminada, por ejemplo aproximadamente 10 a 20 minutos. Preferentemente, el dispositivo transmite al usuario una confirmación visual y/o audible del inicio del intervalo de administración de fármaco, o de bolo, al iluminarse el LED 14 y/o producirse una señal sonora audible procedente de, por ejemplo, un "avisador". Se administra a continuación fármaco analgésico, por ejemplo fentanilo o sufentanilo, a través de la piel del paciente, por ejemplo en el brazo, durante el intervalo predeterminado de administración. En la práctica, un usuario recibe información sobre el inicio del intervalo de administración de fármaco mediante señales visuales (se enciende el LED 14) y/o audibles (un pitido de un "avisador").

El electrodo anódico 22 preferentemente está compuesto de plata y el electrodo catódico 24 preferentemente está compuesto de carbono y cloruro de plata cargado en un material de matriz de polímero, tal como poliisobutileno. Tanto el reservorio 26 como el reservorio 28 están compuestos preferentemente de material de hidrogel de polímero tal como se describe en la presente memoria. Los electrodos 22, 24 y los reservorios 26, 28 son retenidos por el alojamiento inferior 20. Para las sales fentanilo y sufentanilo, el reservorio anódico 26 es el reservorio "donante" que contiene el fármaco y el reservorio catódico 28 contiene un electrolito biocompatible y la sal cetilpiridinio. Si el material del electrodo está compuesto de materiales que pueden absorber la sal cetilpiridinio, puede situarse una membrana de intercambio iónico entre el electrodo 24 y el reservorio 28. De esta manera, por ejemplo, puede situarse una membrana de intercambio aniónico (no mostrada en la fig. 1), tal como una membrana de intercambio aniónico SYBRON® o RAIPORE®, entre el electrodo catódico 24 y el reservorio catódico 28, de manera que los cationes cetilpiridinio no penetren a través de dicha membrana y por lo tanto no entrarán en contacto con el electrodo catódico.

El botón-pulsador 12, los circuitos electrónicos en el conjunto de placa de circuitos 18 y la batería 32 se "sellan" adhesivamente entre el alojamiento superior 16 y el alojamiento inferior 20. El alojamiento superior 16 está preferentemente compuesto de caucho u otro material elastomérico. El alojamiento inferior 20 está compuesto de material laminar polimérico que puede moldearse con facilidad para formar rebajes 25, 25' y cortarse para formar aberturas 23, 23'. El alojamiento inferior, particularmente las partes que contienen el reservorio anódico 26 y el reservorio catódico 28, está compuesto de un material polimérico. El material polimérico es compatible con la sal cetilpiridinio, de manera que la sal cetilpiridinio resulta sustancialmente no absorbida en el material polimérico. Entre los materiales poliméricos adecuados se incluyen polietilén tereftalato, polietilén tereftalato modificado con ciclohexano dimetilol (denominado polietilén tereftalato glicol o PETG) que provoca que el polímero sea más amorfos, polipropileno y mezclas de los mismos. Los materiales poliméricos preferidos son tereftalato de polietileno y PETG, que se encuentran disponibles comercialmente y PETG es el más preferido. Un PETG adecuado se encuentra comercializado por Easan Chemical Products, Inc. bajo la denominación copoliéster PETG 6763 KODAR®.

El dispositivo ensamblado 10 preferentemente es resistente al agua (es decir resistente a salpicaduras y más preferentemente resistente al agua). El sistema presenta un perfil bajo que se adapta con facilidad al alojamiento, permitiendo de esta manera libertad de movimientos en el sitio donde se porta. El reservorio anódico de fármaco 26 y el reservorio catódico 28 se encuentran situados en la cara del dispositivo que entra en contacto con la piel 10 y se encuentran suficientemente separados para evitar el cortocircuito eléctrico accidental durante la manipulación y utilización normales.

El dispositivo 10 se adhiere a la superficie corporal del paciente (por ejemplo la piel) por medio de un adhesivo periférico 30 que presenta una cara superior 34 y una cara que entre en contacto con el alojamiento 36. La cara adhesiva 36 presenta propiedades adhesivas que garantizan que el dispositivo 10 permanece fijo en el alojamiento durante la actividad normal del usuario, y aún de esta manera permite la retirada razonable tras el periodo de utilización predeterminado (por ejemplo 24 horas). La cara adhesiva superior 34 se adhiere al alojamiento inferior 20 y retiene los electrodos y los reservorios de fármaco en el interior de los rebajes 25, 25' del alojamiento así como retienen el alojamiento inferior 20 unido al alojamiento superior 16. El dispositivo también se proporciona habitualmente con una cinta de liberación (no mostrada) que se encuentra inicialmente unida a la cara de contacto con el alojamiento 36 del adhesivo 30 y que se retira previamente a la unión al paciente. La cinta de liberación típicamente es polietilén-etylén tereftalato siliconado, de manera que la sal cetilpiridinio también es compatible con este material.

El botón-pulsador 12 se encuentra situado en la cara superior del dispositivo 10 y se acciona con facilidad a través de la ropa. Una doble presión del botón-pulsador 12 dentro de un periodo corto de tiempo, por ejemplo tres segundos, se utiliza preferentemente para activar el dispositivo 10 para la administración de fármaco, minimizando de esta manera la probabilidad de activación accidental del dispositivo 10.

Tras activar el botón-pulsador, una alarma audible señal el inicio de la administración de fármaco, momento en el que el circuito suministra un nivel predeterminado de corriente DC a los electrodos/reservorios durante un intervalo

de administración predeterminado (por ejemplo 10 minutos). La LED 14 permanece “encendida” durante la totalidad del intervalo de administración, indicando que el dispositivo 10 se encuentra en modo activo de administración de fármaco. La batería presenta preferentemente suficiente capacidad para alimentar continuamente el dispositivo 10 al nivel predeterminado de corriente DC para el periodo de utilización completo (por ejemplo 24 horas). El circuito integrado 19 puede diseñarse de manera que se administre una cantidad de fármaco predeterminada en el paciente a lo largo de un tiempo predeterminado, y después deje de funcionar hasta una nueva activación del botón-pulsador, y que tras la administración de un número predeterminado de dosis, no resulta posible una administración adicional a pesar de la presencia de fármaco adicional en el reservorio donante.

10 El material del reservorio catódico se selecciona de manera que resulte compatible con la sal cetilpiridinio, de manera que la efectividad antimicrobiana de la sal cetilpiridinio dentro del reservorio puede mantenerse incluso a lo largo de un periodo prolongado, tal como el que puede encontrarse durante el transporte y almacenamiento, o almacenamiento, transporte y almacenamiento previamente a la utilización del dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico. Lo expuesto anteriormente implica que el material que contiene el medio acuoso del 15 reservorio catódico, tal como el alojamiento inferior del dispositivo ilustrado en la fig. 1, se selecciona de manera que no absorba cantidades sustanciales de la sal cetilpiridinio que reducirían la efectividad antimicrobiana del mismo en el reservorio catódico. Este material también puede utilizarse para la cinta de liberación (no representada), que típicamente se sitúa sobre la superficie que entra en contacto con el alojamiento 36 del adhesivo periférico 30. Tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, el término “compatible” significa que el material no absorberá una 20 cantidad sustancial de sal cetilpiridinio del medio acuoso durante el almacenamiento. Para determinar si un material polimérico es compatible con la sal cetilpiridinio, puede prepararse una solución acuosa de la sal cetilpiridinio a una concentración de 0,1 mg/ml, sumergir una muestra del material polimérico durante cuatro semanas a 25°C y determinar la cantidad de sal cetilpiridinio que resulta absorbida por el material polimérico mediante HPLC. Si la cantidad de sal cetilpiridinio absorbida es inferior a 0,25 mg por gramo de material polimérico, preferentemente inferior a 0,10 25 mg por gramo del material polimérico, más preferentemente inferior a 0,025 mg por gramo del material polimérico, el material polimérico puede considerarse compatible con la sal cetilpiridinio.

Tal como se ha indicado anteriormente, entre los materiales poliméricos adecuados que pueden utilizarse para formar el reservorio catódico se incluyen polietilén tereftalato, polietilén tereftalato modificado con ciclohexano di-metilol. Los materiales poliméricos pueden conformarse en la forma deseada (por ejemplo la forma del alojamiento inferior) mediante moldeo en caliente o cualquier otra técnica adecuada.

El medio acuoso que debe estar contenido en el reservorio anódico puede prepararse de acuerdo con cualquier técnica convencional. Por ejemplo, cuando el medio acuoso es una formulación de hidrogel, puede estar compuesto de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% en peso de alcohol polivinílico, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,4% en peso de tampón, y la cantidad deseada de fármacos, tales como sal fentanilo o sufentanilo, particularmente la sal hidrocloruro. El resto es agua y otros ingredientes convencionales. La formulación e hidrogel puede prepararse mezclando todos los ingredientes, incluyendo la sal fentanilo o sufentanilo, en un único recipiente a una temperatura elevada de entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 95°C durante por lo menos 40 aproximadamente 0,5 horas. A continuación, la mezcla caliente se vierte en un molde de espuma y se almacena a una temperatura de congelación de aproximadamente -35°C durante un periodo de tiempo suficiente (por ejemplo durante la noche) para entrecruzar el alcohol polivinílico. Tras calentar hasta la temperatura ambiente, se obtiene un gel elastomérico resistente adecuado para la introducción en el reservorio anódico del dispositivo de administración por electrotransporte transdérmico.

45 El medio acuoso que se encontrará contenido en el reservorio catódico también puede prepararse de acuerdo con cualquier técnica convencional. Por ejemplo, cuando el medio acuoso es una formulación de hidrogel, puede estar compuesta de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% en peso de alcohol polivinílico e ingredientes, tales como cloruro sódico, citrato trisódico, ácido cítrico y la sal cetilpiridinio en las cantidades indicadas anteriormente, 50 equilibrando con agua. La formulación de hidrogel puede prepararse mezclando todos los ingredientes y utilizando el procedimiento descrito con respecto a la preparación de la formulación de hidrogel utilizada en el reservorio anódico.

Los diversos aspectos de la presente invención pueden ponerse de manifiesto a partir de los ejemplos y ejemplos comparativos siguientes. Sin embargo, debe apreciarse que la presente invención no se encuentra limitada por las 55 formas de realización representativas mostradas en los ejemplos.

Ejemplo 1

Con el fin de ilustrar la efectividad antimicrobiana de la sal cetilpiridinio de la presente invención, se prepararon 60 formulaciones de hidrogel catódico que contenían 0,01%, 0,02% y 0,03% de cloruro de cetilpiridinio con tres especies bacterianas, una especie de levadura, una especie de moho (estos microorganismos se encuentran especificados para el ensayo *Antimicrobial Preservative Effectiveness Test*) y una especie de moho ambiental. Todos los porcentajes en el presente ejemplo son en peso a menos que se indique lo contrario. La viabilidad de los inóculos en los hidrogeles catódicos se sometió a ensayo de acuerdo con el ensayo *Antimicrobial Effectiveness Test*, que se genera con referencia 65 y en cumplimiento de los procedimientos descritos en la Farmacopea US 23, <51> *Antimicrobial Preservatives-Effectiveness*; British Pharmacopoeia (BP) Appendix XVI C, *Efficacy of Antimicrobial Preservation*, y Farmacopea Europea (EP) VIII. 15 *Efficacy of Antimicrobial Preservation*.

ES 2 297 941 T3

Los microorganismos utilizados eran los siguientes:

Bacterias	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538
5	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
Levadura	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
10	Moho <i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
	Aislado ambiental Especies de <i>Cladosporium</i> (aislado ambiental)

15 Las formulaciones utilizadas en los ensayos son las siguientes:

	Fórmula I	Fórmula II	Fórmula III
20	Agua purificada, USP 80,28%	80,27%	80,26%
	Alcohol polivinílico lavado 19,00%	19,00%	19,00%
25	Cloruro sódico, USP 0,10%	0,10%	0,10%
	Cloruro trisódico 0,37%	0,37%	0,37%
	Ácido cítrico, USP 0,24%	0,24%	0,24%
	Cloruro de cetilpiridinio 0,01%	0,02%	0,03%
	pH 4,5	4,5	4,5

30 Se prepararon muestras de la formulación de hidrogel de la Formulación 1 mediante la adición a un vaso de vidrio de 250 ml con camisa, de 80,28 g de agua purificada USP, 0,10 g de cloruro sódico, USP, 0,37 g de citrato trisódico, 0,24 g de ácido cítrico y 0,01 g de cloruro de cetilpiridinio. La mezcla resultante se agitó durante 5 a 10 minutos con una varilla de vidrio y las sales se disolvieron por completo. Se añadió alcohol polivinílico lavado, 19,00 g, al vaso y se insertó en la boca del vaso un tapón de goma provisto de un termómetro termopar y de una varilla de vidrio con una pala Delrin. La mezcla se calentó hasta una temperatura de entre 90°C y 95°C bajo agitación y se mantuvo a la temperatura durante aproximadamente 60 minutos. La solución de alcohol polivinílico caliente se enfrió hasta aproximadamente 60°C y se transfirió a una jeringa de polipropileno de 60 ml. La jeringa de polipropileno y el contenido de la misma se introdujeron en un bloque calentador de aluminio calentado previamente a 60°C y se dispuso en un alojamiento de cátodo de PETG de 2,0 cm² que contenía el electrodo de cloruro de plata/poliisobutileno/negro de carbono y cinta adhesiva eléctricamente conductora, tal como una cinta sensible a la presión compuesta de poliisobutileno y negro de carbono. El alojamiento de PETG lleno se cubrió con un revestimiento de polietilén tereftalato (PET) y las muestras se introdujeron en un congelador a -35°C durante aproximadamente 24 horas. Los hidrogeles congelados se dejó que se calentaran hasta la temperatura ambiente, proporcionando un cátodo hidrogel que contenía cloruro de cetilpiridinio como aditivo antimicrobiano. El pH del hidrogel cátodo era de 4,5.

45 Se prepararon muestras de las formulaciones de hidrogel de las formulaciones 2 y 3 utilizando la misma técnica excepto porque los porcentajes de cada uno de los componentes eran los proporcionados en la tabla anterior.

Se utilizaron los medios siguientes en los ensayos:

- 50
- Ágar tripticasa soja (TSA) con lecitina y polisorbato 80, Difco, código n° 0553-17-2, o equivalente,
 - Ágar dextrosa de Sabouraud (SDA), Difco, código n° 0305-17-3, o equivalente,
 - 55
 - Ágar tripticasa soja (TSA), BBL 11043 o equivalente,
 - Tampón fosfato, BBL n° 11544 o equivalente con la adición de 0,1% de polisorbato 80, BBL n° 11925, o equivalente.

60 *Preparación de inóculos estándares*

Se prepararon suspensiones de inóculos para cada uno de los seis organismos de rato de acuerdo con un procedimiento estándar y sólo se utilizaron cultivos con menos de cinco pasajes. Las suspensiones se ajustaron a aproximadamente $1,0 \times 10^8$ unidades formadoras de colonia (CFU)/ml de acuerdo con un procedimiento estándar. Inmediatamente antes de la inoculación, se confirmaron las concentraciones de los inóculos mediante el procedimiento de vertido en placa (ver la descripción proporcionada en la Farmacopea US 1995 y en la publicación "Biology of Microorganisms", 3^a edición, 1979, cuyo contenido se incorpora como referencia).

ES 2 297 941 T3

En el procedimiento de vertido en placa se utilizó ágar tripticasa soja (TSA) para las bacterias y ágar dextrosa de Sabouraud (SDA) para las levaduras y los mohos. Las placas de TSA se incubaron a una temperatura de entre 30°C y 35°C durante 48 a 72 horas. Las placas de SDA inoculadas con *A. niger* se incubaron a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 3 días. Las placas de SDA se inocularon con *C. albicans* y especies de *Cladosporium* a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 5 a 7 días. Tras la incubación, se enumeraron las colonias. El número medio de colonias contado en las placas por triplicado se multiplicó por el factor de dilución para obtener el número de organismos por sistema.

10 Procedimiento de ensayo de muestras

Para someter a ensayo las muestras, se retiraron los revestimientos protectores de los alojamientos de reservorio bajo condiciones asepticas. Se inoculó cada formulación de hidrogel con 6 μ l de la suspensión de microorganismos (aproximadamente $6,0 \times 10^6$ CFU/alojamiento). Inmediatamente tras la inoculación, se sustituyó el revestimiento y el alojamiento inoculado se devolvió al paquete original, que se selló utilizando un sellador térmico. Los paquetes resellados que contenían los alojamientos inoculados se incubaron a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se analizaron tres réplicas de alojamientos inoculados a las 0 horas y 2, 7, 14, 21 y 28 días después de la inoculación. Este procedimiento se repitió para cada uno de los seis microorganismos sometidos a ensayo. Con el fin de evaluar las muestras, se analizó cada hidrogel extrayéndolo en primer lugar del paquete y del alojamiento, introduciéndolo en un tubo con tapón de rosca que contenía 5,4 ml de tampón fosfato con 0,1% de polisorbato 80. Se agitó con vórtex cada tubo durante 2 minutos. Utilizando el procedimiento de vertido en placa, se sembraron en placa de TSA diluciones en serie con lecitina y polisorbato 80 de todas las bacterias, y de SDA de las levaduras y los mohos. A continuación, las placas se incubaron y se enumeraron de la manera expuesta anteriormente.

25 Los resultados de los ensayos proporcionados en las Tablas 1 a 3, que indican que las formulaciones de hidrogel catódico que contenían 0,01%, 0,02% y 0,03% de cloruro de cetilpiridinio cumplen los requisitos de eficacia de conservante antimicrobiano indicados en la Farmacopea US 23, Microbiological Tests <51> *Antimicrobial Preservatives-Effectiveness*, que son: 1) se reducen las concentraciones de bacterias viables en un mínimo de 3 logs tras 14 días sin incrementos posteriores, y 2) las concentraciones de levaduras y mohos viables permanecen a las concentraciones iniciales o por debajo de las mismas durante la totalidad del estudio de 28 días.

30 A las tres concentraciones de cloruro de cetilpiridinio, los recuentos microbianos viables de todas las bacterias y levaduras de reto se habían reducido para el día 2 del estudio a un nivel inferior a los niveles más bajos detectables del ensayo, que son de 10 CFU/alojamiento. A una concentración de 0,03% de CPC, también se habían reducido los recuentos de mohos viables a menos de 10 CFU/alojamiento para el día 2 del estudio. A una concentración de 0,02% de CPC, sobrevivieron menos de 0,1% de *A. niger* para el día 2, y se redujeron las especies de *Cladosporium* a menos de 10 CFU/alojamiento. A una concentración de 0,01% de CPC, se redujo *A. niger* a menos de 10 CFU/alojamiento, y se redujeron las especies de *Cladosporium* a menos de 0,1% para el día 14.

40 El análisis adicional de los resultados experimentales indicó que las formulaciones de hidrogel catódico que contenían 0,01%, 0,02% y 0,03% de cloruro de cetilpiridinio también satisfacían los requisitos de conservante antimicrobiano para preparaciones tópicas indicadas en la Farmacopea Británica, que son: 1) se reduce el recuento de bacterias viables a un mínimo de tres logs a las 48 horas, con recuperación nula de bacterias de ensayo a los 7 días o posteriormente, y 2) se reduce el recuento de hongos viables en un mínimo de dos logs para el día 14, y no se han incrementado los hongos de ensayo para el día 28.

45 Además, las formulaciones de hidrogel catódico que contenían 0,01%, 0,02% y 0,03% de cloruro de cetilpiridinio también satisfacían los requisitos de conservante antimicrobiano para preparaciones tópicas indicados en los criterios A de la Farmacopea Europea, que son: 1) se reducen las bacterias viables por lo menos en dos logs y en tres logs para los días 2 y 7, respectivamente, sin incrementos posteriores, 2) se redujo el recuento de hongos viables en un mínimo de dos logs para el día 14, sin incremento de los hongos de ensayo el día 28.

55

60

65

ES 2 297 941 T3

TABLA 1

Organismo	ATCC	CFU ^c de muestra de concentración inicial ^b	CFU a 0 horas ^d / sistema	CFU a 2 días/ sistema	CFU a 7 días/ sistema	CFU a 14 días/ sistema	CFU a 21 días/ sistema	CFU a 28 días/ sistema
<i>S. aureus</i>	6538	9,0x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	8739	7,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	9027	1,0x10 ⁶	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	10231	7,8x10 ⁵	2,0 ± 2,0x10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>A. niger</i>	16404	7,8x10 ⁵	3,2 ± 0,2x10 ⁴	1,1 ± 0,2x10 ²	27 ± 9	<10	<10	<10
<i>Cladosporium sp.^e</i>	N/A ^f	9,0x10 ⁵	3,1 ± 0,1x10 ⁴	<10	<10	1,6 ± 0,5x10 ²	<10	<10

Formulación: agua purificada USP (80,28%), alcohol polivinílico lavado (19,00%), cloruro sódico, USP (0,10%), citrato trisódico (0,37%), ácido cítrico, USP (0,24%), cloruro de cetilpiridinio (0,01%)

^b Concentración inicial de la muestra: valor de línea base para determinar todos los cambios posteriores de la concentración de organismo en los diversos puntos del tiempo

^c CFU: unidades formadoras de colonia

^d hora 0: recuento de placa inmediatamente después de la inoculación. Este recuento no es representativo de la concentración de inoculación debido a la posible acción inmediata del antimicrobiano

^e Aislado ambiental: aislado a partir de los hidrogeles catódicos sin antimicrobiano

^f N/A: no aplicable

Formulación: agua purificada USP (80,28%), alcohol polivinílico lavado (19,00%), cloruro sódico, USP (0,10%), citrato trisódico (0,37%), ácido cítrico, USP (0,24%), cloruro de cetilpiridinio (0,01%)

^b Concentración inicial de la muestra: valor de línea base para determinar todos los cambios posteriores de la concentración de organismo en los diversos puntos del tiempo

^c CFU: unidades formadoras de colonia

^d hora 0: recuento de placa inmediatamente después de la inoculación. Este recuento no es representativo de la concentración de inoculación debido a la posible acción inmediata del antimicrobiano

^e Aislado ambiental: aislado a partir de los hidrogeles catódicos sin antimicrobiano

^f N/A: no aplicable

55

60

65

ES 2 297 941 T3

TABLA 2

Organismo	ATCC	CFU ^c de muestra de concentración inicial ^b	CFU a 0 horas ^d / sistema	CFU a 2 días/ sistema	CFU a 7 días/ sistema	CFU a 14 días/ sistema	CFU a 21 días/ sistema	CFU a 28 días/ sistema
<i>S. aureus</i>	6538	9,0x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	8739	7,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	9027	1,0x10 ⁶	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	10231	7,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>A. niger</i>	16404	7,8x10 ⁵	<10 ³	30 ± 22	<10	<10	<10	<10
<i>Cladosporium</i> sp. ^e	N/A ^f	9,0x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10

Formulación: agua purificada USP (80,27%), alcohol polivinílico lavado (19,00%), cloruro sódico, USP (0,10%), citrato trisódico (0,37%), ácido cítrico, USP (0,24%), cloruro de cetilpiridinio (0,02%)

^b Concentración inicial de la muestra: valor de línea base para determinar todos los cambios posteriores de la concentración de organismo en los diversos puntos del tiempo

^c CFU: unidades formadoras de colonia

^d hora 0: recuento de placa inmediatamente después de la inoculación. Este recuento no es representativo de la concentración de inoculación debido a la posible acción inmediata del antimicrobiano

^e Aislado ambiental: aislado a partir de los hidrogeles catódicos sin antimicrobiano

^f N/A: no aplicable

Formulación: agua purificada USP (80,27%), alcohol polivinílico lavado (19,00%), cloruro sódico, USP (0,10%), citrato trisódico (0,37%), ácido cítrico, USP (0,24%), cloruro de cetilpiridinio (0,02%)

^b Concentración inicial de la muestra: valor de línea base para determinar todos los cambios posteriores de la concentración de organismo en los diversos puntos del tiempo

^c CFU: unidades formadoras de colonia

^d hora 0: recuento de placa inmediatamente después de la inoculación. Este recuento no es representativo de la concentración de inoculación debido a la posible acción inmediata del antimicrobiano

^e Aislado ambiental: aislado a partir de los hidrogeles catódicos sin antimicrobiano. fN/A: no aplicable

50

55

60

65

ES 2 297 941 T3

TABLA 3

Organismo	ATCC	CFU ^c de muestra de concentración inicial ^b	CFU a 0 horas ^d / sistema	CFU a 2 días/ sistema	CFU a 7 días/ sistema	CFU a 14 días/ sistema	CFU a 21 días/ sistema	CFU a 28 días/ sistema
<i>S. aureus</i>	6538	9,0x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	8739	7,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	9027	1,0x10 ⁶	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	10231	7,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>A. niger</i>	16404	7,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10
<i>Cladosporium sp.^e</i>	N/A ^f	9,0x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	<10	<10	<10

Formulación: agua purificada USP (80,26%), alcohol polivinílico lavado (19,00%), cloruro sódico, USP (0,10%), citrato trisódico (0,37%), ácido cítrico, USP (0,24%), cloruro de cetilpiridinio (0,03%)

^b Concentración inicial de la muestra: valor de línea base para determinar todos los cambios posteriores de la concentración de organismo en los diversos puntos del tiempo

^c CFU: unidades formadoras de colonia

^d hora 0: recuento de placa inmediatamente después de la inoculación. Este recuento no es representativo de la concentración de inoculación debido a la posible acción inmediata del antimicrobiano

^e Aislado ambiental: aislado a partir de los hidrogeles catódicos sin antimicrobiano

^f N/A: no aplicable

Ejemplo 2

Con el fin de ilustrar la efectividad antimicrobiana de la sal cetilpiridinio de la presente invención, se prepararon formulaciones de hidrogel catódico que contenían 0,08% de cloruro de cetilpiridinio con diversos microorganismos, incluyendo bacterias, levaduras y mohos. Los organismos utilizados fueron *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* y *A. niger*, así como cuatro aislados de hongos ambientales. Los procedimientos de ensayo seguidos fueron los mismos que los comentados anteriormente con respecto a la Farmacopea US, la Farmacopea Británica y la Farmacopea Europea.

Los microorganismos utilizados fueron los siguientes:

Bacterias *S. aureus* ATCC 6538

E. coli ATCC 8739

P. aeruginosa ATCC 9027

Levadura *C. albicans* ATCC 10231

Moho *A. niger* ATCC 16404

Aislados ambientales Especies de *Penicillium* (aislado ambiental)

Especies de *Cladosporium* (aislado ambiental)

Especies de *Aspergillus* (aislado ambiental)

Cryptococcus albidus (aislado ambiental)

La formulación utilizada en el ensayo era la siguiente:

Formulación 4

Agua purificada, USP (84,21%), PVOH lavado (15,00%), ácido cítrico, USP (0,24%), citrato trisódico dihidrato, USP (0,37%), cloruro sódico, USP (0,10%), cloruro de cetilpiridinio (0,08%), pH 4,5.

ES 2 297 941 T3

Se prepararon muestras de la formulación de una manera similar al procedimiento proporcionado anteriormente en el Ejemplo 1.

Se utilizaron los medios siguientes en los ensayos:

- Ágar tripticasa soja (TSA) con lecitina y polisorbato 80, BBL, código nº 4311764, o equivalente,
- Ágar dextrosa de Sabouraud (SDA), BBL, código nº 4311584, o equivalente,
- Caldo tripticasa soja (TSB), BBL, código nº 4311768, o equivalente,
- Solución tris-salina (TS) que contenía 0,05% de polisorbato 80,
- Líquido A (USP): 0,1% de bacto-peptamina, Difco, código nº 0905-01, o equivalente,
- Líquido D (USP): 0,1% de bacto-peptamina, Difco, código nº 0905-01, o equivalente,
- 0,1% de polisorbato 80, Difco, código nº x257-07, o equivalente.

20 Estandarización de los inóculos de reto

Se prepararon cultivos microbianos tal como se describe en las Farmacopeas US, Británica y Europea. En particular, se subcultivaron cultivos bacterianos en TSB y se incubaron a una temperatura de entre 30°C y 35°C durante 18 a 24 horas, los cultivos de levadura (*C. albicans* y *Cryptococcus albidus*) se subcultivaron en TSB y se incubaron a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 48 horas bajo agitación (aireado para obtener una concentración más elevada de organismo). Tras la incubación, cada suspensión se lavó mediante centrifugación a 10.000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Los cultivos se lavaron dos veces con agua destilada estéril y los pellets se resuspendieron en agua estéril. Las concentraciones preparadas de suspensión se determinaron turbidimétricamente mediante lectura de los valores de absorbancia a una longitud de onda de 530 nm. Se ajustaron las concentraciones de suspensión para rendir aproximadamente 108 unidades formadoras de colonia (CFU) por mililitro y se utilizaron inmediatamente después.

Se cultivaron las esporas fúngicas (moho) tal como se describe en la Farmacopea US. En particular, se cultivaron los cultivos de *A. niger*, especies de *Cladosporium*, especies de *Aspergillus* y especies de *Penicillium* sobre la superficie de placas de SDA a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 1 semana o hasta obtener esporulación intensa. Tras la incubación, se recolectó cada cultivo fúngico en solución tris-salina estéril que contenía 0,05% de polisorbato 80. Se determinó el número de CFU/ml en la suspensión mediante el procedimiento de vertido en placa en SDA. Se ajustaron los recuentos de esporas a aproximadamente 10⁸ CFU por mililitro.

40 Procedimiento de ensayo

Con el fin de inocular las muestras, se siguió el procedimiento siguiente para todos los microorganismos. Utilizando una técnica aséptica en un ambiente protegido, se introdujeron treinta muestras de formulación de hidrogel en placas de Petri de 45 mm de diámetro (un gel por placa). Se retiraron los revestimientos protectores de los geles y se almacenaron asépticamente en placas de Petri.

45 Se inoculó cada alojamiento con tres alícuotas de 3 µl de suspensión de microorganismo (aproximadamente 10⁶ CFU/alojamiento). Se determinaron las concentraciones de inóculo utilizando el procedimiento de vertido en placa al inicio, en la parte intermedia y al final del procedimiento de inoculación. Inmediatamente tras la inoculación, se introdujeron las placas de Petri que contenían alojamientos inoculados en las bolsas originales cubiertas con hoja metálica para proteger la muestra de la luz y frente a la pérdida de humedad. Se eliminó el volumen de aire en exceso en el interior de las bolsas de hoja metálica mediante presión suave sobre ambas caras de la bolsa de hoja metálica, asegurándose de que las bolsas no entrasen en contacto con el inóculo sobre la superficie de los hidrogeles. Se sellaron las bolsas utilizando un sellador térmico. Tras 24 horas, se abrió cada bolsa de hoja metálica mediante un corte y se sustituyó el revestimiento sobre la superficie inoculada de cada muestra (para simular el estado de almacenamiento del producto) y se resellaron las bolsas con el sellador térmico. Las bolsas reselladas que contenían los alojamientos inoculados se almacenaron a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante un periodo de 28 días. Se recuperaron cinco alojamientos inoculados por organismo los días 2, 7, 14, 21 y 28 posteriores a la inoculación.

60 Con el fin de analizar los alojamientos, se retiraron de las bolsas cada uno de los cinco alojamientos con revestimiento inoculado, y se introdujeron en cinco tubos de tapón de rosca que contenían, cada uno de ellos, 20 ml de líquido D (USP). Se introdujeron los tubos con las muestras y los revestimientos en un agitador horizontal y los contenidos se agitaron a aproximadamente 200 rpm durante 30 minutos. Los tubos se retiraron del agitador y se agitaron con vórtex a velocidad elevada durante 1 minuto. Se prepararon diluciones en serie de 10 veces de cada tubo y se cultivaron alícuotas utilizando el procedimiento de vertido en placa con 20 a 30 ml de medio nutritivo: TSA con lecitina y polisorbato 80 para las bacterias y SDA para los hongos. Se incubaron los cultivos bacterianos a una temperatura de entre 30°C y 35°C durante 48 horas y los cultivos fúngicos se incubaron a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 3 a 5 días.

ES 2 297 941 T3

Se resumen los resultados en la Tabla 4. Tal como puede determinarse a partir de la Tabla 4, los recuentos de bacterias viables de *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa* y los recuentos de levaduras viables de *C. albicans* y *Cryptococcus albidus* (aislado ambiental) sobre la superficie de las muestras inoculadas se redujeron a menos de 10 CFU/alojamiento, que es la máxima sensibilidad del procedimiento de ensayo, tras 2 días de exposición y posteriormente (una reducción superior a 4 logs). Los recuentos de mohos viables de *A. niger* y de los aislados ambientales (especies de *Cladosporium*, especies de *Penicillium* y especies de *Aspergillus*) en las muestras inoculadas se redujeron en más de 3 logs para el día 2 y no se produjeron incrementos alcanzado el día 28. Los resultados de los ensayos indican que la formulación de hidrogel catódico que contenía 0,08% de cloruro de cetilpiridinio cumple los requisitos de eficacia de conservante antimicrobiano expuestas anteriormente en las Farmacopeas US, Británica y Europea.

10

Ejemplos comparativos

A título comparativo, las Tablas 5 y 6 proporcionan los resultados de los ensayos de muestras de hidrogel (las formulaciones que se indican después de cada Tabla) sin cloruro de cetilpiridinio durante un periodo de doce meses. Se observó crecimiento fúngico en estas formulaciones, tal como se presenta en las Tablas.

20

TABLA 4

25

Organismos ^b	Tiempo de exposición					
	Día 0	Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	2,7 ± 0,3x10 ⁶	<10d	<10	<10	<10	<10
<i>E. coli</i> ATCC 8739	4,3 ± 0,4x10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	1,1 ± 0,2x10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	2,0 ± 0,5x10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> ATCC 16404	4,4 ± 0,9x10 ⁵	3,8 ± 0,8x10 ²	0,8 ± 1,3x10 ¹	2,9 ± 0,9x10 ²	6,2 ± 2,9x10 ¹	8,6 ± 2,4x10 ¹
<i>Cladosporium</i> <i>sp.</i> ^c	2,9 ± 0,5x10 ⁵	<10	<10	2,6 ± 1,1x10 ¹	2 ± 4,5	<10
<i>Cryptococcus</i> <i>albidus</i> ^c	2,4 ± 0,1x10 ⁵	<10	<10	<10	<10	<10
<i>Penicillium</i> <i>sp.</i> ^c	7,8 ± 1,4x10 ⁵	<10	<10	3,8 ± 1,8x10 ¹	0,8 ± 0,8x10 ¹	<10
<i>Aspergillus</i> <i>sp.</i> ^c	2,6 ± 0,8x10 ⁶	<10	<10	1,6 ± 0,9x10 ¹	2,2 ± 1,3x10 ¹	<10

30

35

40

Formulación: agua purificada USP (84,21%), PVOH lavado (15,00%), ácido cítrico, USP (0,24%), citrato trisódico, USP (0,37%), cloruro sódico, USP (0,10%), cloruro de cetilpiridinio (0,08%)

45

^b Concentraciones de organismo: unidades formadoras de colonia (CFU)/sistema

50

^c Aislados ambientales

55

^d Sensibilidad máxima del procedimiento de ensayo

60

65

ES 2 297 941 T3

TABLA 5

Organismos ^b	Día 0	Día 7 ^c	Día 15	Mes 1 ^d	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	4,6 ± 1,2x10 ²	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> ATCC 16404	6,3 ± 0,3x10 ²	6,3 ± 0,6x10 ²	5,7 ± 1,2x10 ²	4,6 ± 1,0x10 ²	4,8 ± 1,9x10 ²	1,5 ± 1,3x10 ²	2,5 ± 0,7x10 ¹	9,7 ± 0,7x10 ¹

5 Formulación: agua purificada USP (87,29%), PVOH lavado (12,00%), ácido cítrico, USP (0,24%), citrato trisódico, USP (0,37%), cloruro sódico, USP (0,10%), pH 4,0

10 ^b Concentraciones fúngicas: unidades formadoras de colonia (CFU)/sistema; n=4 ó 3

15 ^c Máxima sensibilidad del procedimiento de ensayo

20 ^d Se detectó una especie de *Penicillium* al nivel de 10⁴ CFU de una de las cuatro unidades inoculadas con *A. niger* ATCC 16404

25 ^e Se detectó una especie de *Penicillium* al nivel de 10⁵ CFU de dos de las cuatro unidades y una especie de *Aspergillus* al nivel de 10⁴ CFU de las otras dos unidades inoculadas con *A. niger* ATCC 16404

25 (no se detectaron contaminantes en las muestras sometidas a ensayo nuevamente)

TABLA 6

Organismos ^b	Día 0	Día 7	Día 15	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Levadura	1,1 ± 0,6x10 ²	<10	<10	<10	<10	<10	<10	TBD
<i>Penicillium</i> sp.	1,1 ± 0,2x10 ³	8,7 ± 11x10 ¹	1,0 ± 1,0x10 ¹	1,0 ± 1,7x10 ²	3,6 ± 6,2x10 ²	<10	<10	TBD
<i>Cladosporium</i> sp.	1,0 ± 0,3x10 ²	<10	<10	<10	1,1 ± 1,8x10 ²	<10	<10	TBD

30 Formulación: agua purificada USP (87,29%), PVOH lavado (12,00%), ácido cítrico, USP (0,24%), citrato trisódico, USP (0,37%), cloruro sódico, USP (0,10%), pH 4,0

35 ^b Se aislaron una levadura Y *Cladosporium* sp. a partir del ambiente de preparación. *Penicillium* sp. Se aisló a partir de gel inoculado con *A. niger* ATCC 16404 en el experimento anterior

45 Concentraciones fúngicas: unidades formadoras de colonia (CFU)/sistema; n=3 excepto el punto de los 6 meses (n=6)

Ejemplo 3

50 Con el fin de ilustrar la compatibilidad del cloruro de cetilpiridinio con el polietilén tereftalato modificado con ciclohexano dimetilol (obtenido de Easan Chemical Products, Inc. bajo la denominación copoliéster PETG 6763 KODAR®) y utilizando un electrodo catódico compuesto de poliisobutileno, carbono y cloruro de plata, se preparó la formulación siguiente en un hidrogel.

TABLA 7

Materia prima	% en peso
Agua purificada, USP	84,215
Ácido cítrico	0,240
Citrato trisódico dihidrato	0,370
Cloruro sódico	0,100
Alcohol polivinílico lavado Moviol 66-	15,000
Cloruro de cetilpiridinio	0,075

ES 2 297 941 T3

Se preparó la formulación de hidrogel mediante la adición de 84,2 g de agua purificada, USP, 0,24 g de ácido cítrico, 0,37 g de citrato trisódico dihidrato, 0,10 g de cloruro sódico y 15,0 g de alcohol polivinílico lavado en un vaso de vidrio de 250 ml con camisa. Se insertó en la boca del vaso un tapón de goma provisto de una entrada de nitrógeno, embudo de adición de polvos, termómetro termopar y varilla de agitación de acero inoxidable con una pala Delrin. La mezcla se agitó (Arrow 850, ajuste de velocidad= 1 a 2) bajo calentamiento a 90°C-95°C y se mantuvo a la temperatura durante 70 minutos. Se enfrió la solución de tampón citrato del alcohol polivinílico se enfrió a 50°C y se añadieron 0,075 g de cloruro de cetilpiridinio al vaso. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se disolvió por completo el cloruro de cetilpiridinio. Se transfirió la solución de polímero a una jeringa de polipropileno de 60 ml previamente calentada a 55°C con un bloque calentador de aluminio y se dispensó en alojamientos inferiores termoformados del material PETG (que contenía un cátodo compuesto de 29% en peso de polisobutileno, 2,5% en peso de carbono y 68% en peso de cloruro de plata, y que presenta una densidad por unidad de área de aproximadamente 0,35 mg/cm²) con un dispensador de pasta de soldadura Multicore. Las muestras de formación de hidrogel catódico se cubrieron con un revestimiento de polietilén tereftalato siliconado y los sistemas llenos se almacenaron en un congelador a -20°C durante 18 horas y se dejó que se calentaran hasta la temperatura ambiente sobre la superficie de trabajo. Las muestras de formación de hidrogel entrecruzado, el alojamiento de material polimérico y el revestimiento de polietilén tereftalato se pesaron y se empaquetaron individualmente en una bolsa metálica revestida de Surlyn sellada.

Las muestras de formación de hidrogel catódico se sacaron de las bolsas metálicas tras almacenarlas a 4°C, a 25°C y a 40°C durante 1, 4, 8, 12, 24 y 48 semanas. Las muestras de formulación de hidrogel catódico se extrajeron con una fase móvil compuesta de 60% de agua/40% de acetonitrilo y se determinó el contenido de cloruro de cetilpiridinio (CPC) mediante análisis de HPLC. Se proporcionan los resultados del ensayo en la Tabla 8 siguiente.

TABLA 8

25

Tiempo (semanas)	% en peso de CPC (4°C)	% en peso de CPC (25°C)	% en peso de CPC (40°C)
0	0,075	0,075	0,075
1	0,084	0,082	0,080
4	0,070	0,077	0,064
8	0,071	0,073	0,067
12	0,058	0,061	0,053
24	0,055	0,059	0,052
48	0,055	0,053	0,043

Con el fin de entender más completamente los resultados anteriormente proporcionados, se indica que el peso del hidrogel catódico es 0,64 g. Por lo tanto, el contenido de cloruro de cetilpiridinio (basado en 0,075% en peso de CPC en el hidrogel) era 0,48 mg de CPC/hidrogel, que corresponde a 0,75 mg de CPC/g de hidrogel. Tras 48 semanas a 4°C, a 25°C y a 40°C, la concentración de CPC en el hidrogel catódico se redujo a 0,055% en peso, 0,053% en peso y 0,043% en peso, respectivamente. La concentración de CPC en la formación de hidrogel catódico tras 48 semanas a 4°C, a 25°C y a 40°C fue de 0,55, 0,53, 0,43 mg de CPC/g de hidrogel. La cantidad de CPC perdida al transferirse al cátodo compuesto tras 48 semanas a 4°C, a 25°C y a 40°C fue de 0,20, 0,22 y 0,32 mg de CPC/g de hidrogel, respectivamente. El área de cátodo compuesto de AgCl/PIB era de 2,33 cm². Se calculó la cantidad de CPC perdida tras 48 semanas a 4°C, a 25°C y a 40°C basada en el contacto con 1,0 cm² de compuesto AgCl/PIB en 0,086, 0,094 y 0,137 mg de CPC/g de hidrogel/cm² de compuesto, respectivamente.

Los experimentos de extracción posteriores demostraron que el cloruro de cetilpiridinio se perdió principalmente por transferencia al cátodo compuesto. Tal como se ha indicado anteriormente, una solución potencial a esta situación consiste en proporcionar una membrana de intercambio aniónico, tal como la membrana de intercambio aniónico SYBRON® o RAIPORE®, entre el electrodo y el contenido del reservorio, de manera que los cationes de cetilpiridinio no penetren a través de dicha membrana y por lo tanto no entren en contacto con el electrodo catódico.

55

Datos de absorción

Con el fin de ilustrar la absorción del cloruro de cetilpiridinio y del cloruro de bencilo por parte de materiales poliméricos adicionales, se prepararon dos conjuntos de soluciones. Un conjunto de soluciones de muestra estaba compuesto de 0,01% de cloruro sódico, 0,24% de ácido cítrico, 0,37% de citrato sódico, 0,03% de ácido benzoico (BA) y 76% de agua. Lo expuesto anteriormente proporcionó una concentración de 397 µg de BA/ml, que se encuentra en el extremo superior del intervalo de ensayo en el procedimiento experimental para el BA, pero que es un décimo de la normalmente utilizada en las formulaciones de hidrogel.

65

El otro conjunto de soluciones de muestra contenía CPC disuelto en agua a una concentración de 58,1 µg/ml, que se encuentra próxima al centro del intervalo de ensayo para el CPC.

ES 2 297 941 T3

Los materiales poliméricos siguientes se sometieron a ensayo:

EXX-216 Polipropileno relleno de TiO₂ (obtenido de Exxon Chemical Co.)

5 EXX-210 Polipropileno (0,1 milímetros de grosor)

ACLAR Laminado obtenido de Techniplex constituido por 0,13 milímetros de cloruro de polivinilo (PVC)/0,05 milímetros de polietileno/0,15 milímetros de ACLAR® (una película de fluorohalocarbono)

10 Para los ensayos, se cortaron 150 cm² de material de ensayo en trozos pequeños y se sumergieron en 50 ml de solución de ensayo. Se preparó una muestra de cada material en una botella de extracción de vidrio de 100 ml para el almacenamiento a 25°C y otra para el almacenamiento a 40°C. Debido a que resultaría de esperar que las caras de PVC y de ACLAR® del material de ensayo trilaminado mostrasen diferentes propiedades, se preparó un segundo conjunto de muestras con dos trozos de ACLAR® laminados con un trozo de cinta adhesiva eléctricamente conductora, 15 de manera que únicamente la cara ACLAR® se encontrase expuesta a la solución de ensayo.

20 Debido a que la cinta adhesiva eléctricamente conductora podría absorber los agentes antimicrobianos, se preparó un control intercalando la cinta entre portaobjetos de microscopía de vidrio. Otro control fueron simplemente portaobjetos de microscopía de vidrio. Todas las muestras exponían la misma proporción de área superficial de ensayo por 25 cada ml de solución de ensayo. Todas las muestras con la cinta adhesiva eléctrica presentaban aproximadamente el mismo área de cinta expuesta por ml de solución.

25 Las botellas de muestra preparadas se pesaron y se almacenaron a 25°C y a 40°C durante ocho semanas. En t=1 día, 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas, las muestras se equilibraron a la temperatura ambiente y se pesaron. Cualquier muestra que hubiese perdido más de 0,1 g durante el periodo de almacenamiento anterior se retornaba a su peso correcto mediante la adición de agua antes del muestreo. Las muestras se mantuvieron pequeñas para minimizar el efecto sobre los tiempos restantes. Se registraron nuevos pesos antes de devolver las muestras a las cámaras en cada ocasión. Al final del estudio, se retiraron de las soluciones los trozos de muestras para la inspección visual.

30 Se proporcionan los resultados de los ensayos en la Tabla 9. En la Tabla, "ACLAR (transparente)" se refiere a trozos de la muestra de ACLAR completamente sumergidos en solución. "ACLAR (laminado)" se refiere a ACLAR laminado con la cinta adhesiva eléctricamente conductora, de manera que únicamente se expuso la cara ACLAR. Se utilizó la misma nomenclatura con los ejemplos de portaobjetos de vidrio. Además, se indica que los ensayos de ácido benzoico se terminaron tras 4 semanas debido a que no se había detectado ningún cambio de concentración en ninguna 35 de las muestras a ninguna temperatura.

TABLA 9

40 **Solución de CPC: 58,08 µg/ml**

Nº	Material	Temp.	T=0	1				2		4		8	
				1 día	semana	semanas							
1	Control 4C	4	58,08	56,87	56,13	54,33	55,58	55,68					
2	Control 25C	25	58,08	56,94	57,25	55,29	56,20	55,29					
3	Control 40C	40	58,08	56,94	57,32	56,50	56,80	57,40					
4	EXX-210 (transparente) 25C	25	58,08	54,00	56,61	54,80	56,28	54,28					
00	EXX-210 (transparente) 40C	40	58,08	53,17	51,80	54,68	53,14	54,92					
6	EXX-216 (blanco) 25C	25	58,08	54,32	56,82	54,53	56,28	56,91					
7	EXX-216 (blanco) 40C	40	58,08	55,10	56,08	56,26	55,43	52,64					
8	ACLAR (transparente) 25C	25	58,08	63,62	55,65	56,77	67,17	56,50					
9	ACLAR (transparente) 40C	40	58,08	54,22	57,90	54,83	56,25	53,89					
10	ACLAR (laminado) 25C	25	58,08	57,40	57,17	57,02	56,60	55,86					
11	ACLAR (laminado) 40C	40	58,08	57,17	57,68	58,53	52,79	50,99					
12	Portaobjetos de vidrio 40C	40	58,08	52,36	49,96	49,67	51,57	48,61					
13	Portaobjetos de vidrio (laminado) 40C	40	58,08	52,64	52,51	50,75	49,32	48,88					

60

65

ES 2 297 941 T3

TABLA 2
Datos experimentales

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Solución de ácido benzoico: 397,25 µg/ml

Nº	Material	Temp.	T=0	1 día	1 semana	2 semanas	4 semanas
1	Control 4C	40	397,25	396,96	399,35	397,62	399,01
	Control 25C		397,25	397,26	398,32	398,65	401,43
	Control 40C		397,25	396,37	398,17	398,95	400,14
4	EXX-210 (transparente) 25C	25	397,25	396,22	397,15	394,97	395,29
	EXX-210 (transparente) 40C		397,25	397,26	394,50	395,56	397,55
6	EXX-216 (blanco) 25C	40	397,25	395,48	396,12	396,59	396,58
	EXX-216 (blanco) 40C		397,25	396,22	396,26	397,33	396,91
8	ACLAR (transparente) 25C	25	397,25	397,70	398,32	397,92	397,71
	ACLAR (transparente) 40C		397,25	398,30	397,59	397,77	400,79
10	ACLAR (laminado) 25C	40	397,25	398,30	397,00	398,65	396,74
	ACLAR (laminado) 40C		397,25	397,55	396,70	397,92	396,42
12	Portaobjetos de vidrio 40C	40	397,25	400,97	398,91	399,83	399,17
	Portaobjetos de vidrio (laminado) 40C		397,25	400,52	397,73	398,65	398,85

A partir de los ensayos de ensayo y las observaciones visuales, se advierte que todos los materiales de ensayo de CP mostraron alguna pérdida de CPC en comparación con los controles. Las mayores pérdidas fueron las muestras de control que contenían los portaobjetos de vidrio. Los resultados fueron similares para el vidrio con o sin la cinta adhesiva eléctricamente conductora.

Se obtuvieron datos de absorción adicionales para revestimientos llenados de talco de polipropileno, de PETG y de PET siliconado, utilizando soluciones de cátodo que contenían cloruro de cetilpiridinio (CPC).

Las soluciones y las muestras se describen a continuación:

Preparación de solución de cátodo: 1,0 mg/ml de CPC

Se añadieron a un matraz volumétrico de 1.000 ml, 1,379 g de ácido cítrico, 6,321 g de citrato trisódico dihidrato, 1,149 g de cloruro sódico y 1,0 g de cloruro de cetilpiridinio. A continuación, se llenó el matraz hasta la marca con agua millipore y se agitó durante aproximadamente 15 minutos hasta la disolución completa de todas las sales.

Preparación de solución de cátodo: 0,1 mg/ml de CPC

Se añadieron a un matraz volumétrico de 500 ml, 50 ml de la solución de CPC 1,0 mg/ml mediante una pipeta de 50 ml. A continuación, el matraz se llenó hasta la marca con agua millipore y se agitó el contenido hasta la homogeneidad.

Preparación de muestras de polipropileno llenadas de CPC/talco

Las láminas de polipropileno llenadas de talco (disponibles bajo la denominación Proprint) se cortaron en discos de 2 cm². En cada vial de vidrio se introdujeron 24 discos. El peso de los 24 discos era de aproximadamente 1,0 gramo. En cada vial se midieron 2 ml de la solución correcta con una pipeta de repetición. Se prepararon dieciocho muestras por solución. Se registró el peso de todos los viales en el tiempo t=0. Las muestras se almacenaron en una cámara ambiental a 25°C.

Preparación de muestras de CPC/PETG

En cada botella para medio de vidrio de 125 ml se añadieron aproximadamente 9,5 g de alojamientos inferiores trilaminados azules. Los alojamientos se cortaron en trozos pequeños para permitir que pasasen por el cuello del tarro. A continuación, en cada jarro se introdujeron 16,6 ml de la solución de CPC correcta. Se prepararon tres muestras de cada concentración de solución. Se registró en el tiempo t=0 el peso del PETG introducido en cada muestra. A continuación, las muestras se introdujeron en un agitador a temperatura ambiente.

Preparación de muestras de CPC/PET

En cada botella para medio de vidrio de 125 ml se añadieron aproximadamente 8,2 g de revestimiento de PET siliconado. El revestimiento se cortó en trozos más pequeños para garantizar el peso por el cuello del jarro. A continuación, se introdujeron en cada jarro 16,6 ml de la solución de CPC correcta. Se prepararon tres muestras de cada solución. Se registró en el tiempo t=0 el peso de PET introducido en cada muestra. A continuación, las muestras se introdujeron en un agitador a temperatura ambiente.

ES 2 297 941 T3

Preparación de soluciones de control

Las soluciones de CPC originales preparadas para estos estudios de compatibilidad se utilizaron como soluciones de control. Se almacenaron en matraces volumétricos de vidrio a temperatura ambiente.

5 Se extrajeron las soluciones de control de CPC y las muestras de ensayo de las cámaras ambientales y del agitador tras 24 horas, 1, 2, 4, 8 y 16 semanas. Las muestras de Proprint se pesaron para determinar si se había producido alguna pérdida evaporativa de agua. En caso perdida, se añadía agua al vial para igualar el peso del tiempo anterior. Las muestras de PET y de PETG se resellaron y se devolvieron al agitador tras el análisis, mientras que las muestras de Proprint se descartaron tras cada tiempo. Las soluciones de ensayo se muestraron y se analizaron para el contenido de CPC mediante análisis de HPLC.

10 Se proporcionan los resultados en las Tablas 10 y 11, y representan la cantidad real de CPC absorbida por gramo de sustrato. Estos valores se determinaron calculando los mg de CPC perdidos/ml de solución. Este valor se multiplicó 15 por el volumen total de solución, obteniendo los mg totales de CPC perdido. A continuación, este último valor se dividió por el peso total de sustrato en la muestra, obteniendo los mg de CPC perdidos por gramo de sustrato.

TABLA 10

mg de CPC absorbidos por gramo de Proprint		
Semanas	CPC 0,1 mg/ml	CPC 1,0 mg/ml
0	0,100	1,023
0,14	0,104	0,098
1	0,145	0,048
2	0,156	0,101
4	0,72	0,271
8	0,173	0,492
16	0,178	0,202

TABLA 11

mg de CPC absorbidos por gramo de PETG y de PET				
Semanas	CPC-PET 0,1 mg/ml	CPC-PETG 0,1 mg/ml	CPC-PET 1,0 mg/ml	CPC-PETG 1,0 mg/ml
Concentración t=0	0,100	0,100	1,000	1,000
0,14286	0,062	0,018	0,046	-0,022**
1	0,157	0,023	0,052	-0,079**
2	0,176	0,022	0,123	0,087
4	NPD*	0,024	0,367	-0,009**
8	0,182	0,026	0,216	0,013
16	0,182	0,014	0,130	-0,317**

50 *No se determinó producto

*Los valores negativos se deben a una concentración de CPC superior a la concentración en t=0

55 Ejemplo 4

Con el fin de ilustrar la compatibilidad del cloruro de cetilpiridinio (CPC) con un cátodo compuesto de cloruro de plata/carbono y otros materiales del alojamiento, se preparó y se sometió a ensayo un hidrogel catódico. El hidrogel catódico se preparó mediante la adición de 3,0 g de L-histidina y 148,84 g de agua purificada, USP, en un vaso de vidrio de 250 ml con camisa. Se introdujo una barra magnética de agitación recubierta de Teflon en el vaso y se disolvió por completo la L-histidina. Se introdujo un electrodo de pH en la solución acuosa de L-histidina y se ajustó el pH a 4,5 mediante la adición gota a gota de ácido hidroclórico concentrado (1,968 g). Se añadió agua purificada adicional, USP (8,032 g), proporcionando 200 g de la mezcla. Se extrajo la barra magnética de agitación del vaso con camisa y se añadieron al vaso 38,0 g de alcohol polivinílico lavado. Se insertó en la boca del vaso con camisa un tapón de goma provisto de un termómetro termopar y una varilla de agitación de acero inoxidable con una pala Delrin. La mezcla se agitó bajo agitación a 90°C y se mantuvo a la temperatura durante 70 minutos. La solución de alcohol polivinílico se enfrió hasta 60°C y se añadieron 0,16 g de cloruro de cetilpiridinio al vaso con camisa. La mezcla se agitó durante

ES 2 297 941 T3

aproximadamente 10 minutos y se disolvió por completo el cloruro de cetilpiridinio. La solución se transfirió a una jeringa de polipropileno de 60 ml previamente calentada con un bloque calentador de aluminio hasta 60°C y se dispensó en alojamientos inferiores compuestos de polipropileno lleno de talco (disponible bajo la denominación Proprint) con un dispensador de pasta de soldadura Multicore. Los reservorios catódicos llenos de hidrogel se cubrieron con un revestimiento de polietilén tereftalato (PET) siliconado y los sistemas llenos se almacenaron en un congelador a -20°C durante 18 horas y se dejó que se calentaran hasta 4°C durante 2 horas y después se dejó que se calentaran hasta la temperatura ambiente. El hidrogel entrecruzado se extrajo del reservorio de hidrogel y se pesó para determinar el peso inicial. El pH inicial del hidrogel catódico era de 4,53. Las muestras se sellaron individualmente en una bolsa metálica revestida de Surlyn y se almacenaron a 40°C.

En las semanas 1, 4, 8, 12, 32 y 56, se extrajeron los hidrogeles del alojamiento inferior y se extrajeron con una fase móvil compuesta de 60% de agua/40% de acetonitrilo y se determinó la concentración de cloruro de cetilpiridinio mediante análisis de HPLC (AAM 1.443). Se extrajeron los componentes de la carcasa inferior por separado para determinar la cantidad de cloruro de cetilpiridinio que se había difundido hacia el interior de los mismos y los resultados se proporcionan en la Tabla 12.

TABLA 12

Tiempo (semanas)	Hidrogel (% en peso de CPC)	Alojamiento (% en peso de CPC)	Revestimiento de PET (% en peso de CPC)	Laminado de AgCl/ECAT (% en peso de CPC)
0	0,086	0	0	0
1	0,076	0,001	0,000	0,005
4	0,058	0,002	0,002	0,012
8	0,049	0,001	0,002	0,015
12	0,043	0,001	0,002	0,017
32	0,043	0,002	0,003	0,017
56	0,043	0,002	0,004	0,014

Aunque la presente invención se ha descrito haciendo referencia a determinadas formas de realización preferidas, resulta evidente que los expertos en la materia podrán introducir modificaciones y variaciones de las mismas sin apartarse del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones siguientes.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico (10) que comprende un ánodo, un
cátodo y una fuente de alimentación eléctrica (32) conectada eléctricamente al ánodo y al cátodo, comprendiendo el
cátodo un electrodo catódico (24) y un reservorio catódico (28) que comprende un alojamiento (20) compuesto de un
material polimérico y un medio acuoso en contacto con el alojamiento, en el que el medio acuoso comprende: i) un
fármaco o una sal electrolito, o una mezcla de los mismos, e ii) una sal cetilpiridinio en una cantidad de por lo menos
0,005% en peso para inhibir el crecimiento microbiano en el medio acuoso, en el que si se sumerge una muestra del
material polimérico en una solución acuosa de la sal cetilpiridinio a una concentración de 0,1 mg/ml durante cuatro
10 semanas a 25°C, entonces la cantidad de sal cetilpiridinio absorbida por el material polimérico determinada por HPLC,
es inferior a 0,25 mg por gramo de material polimérico.
- 15 2. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 1, en el
que el medio acuoso presenta un pH de 3 a 7,5.
- 20 3. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 2, en el
que el medio acuoso presenta un pH de 3,5 a 6,5.
- 25 4. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 1, 2 ó 3, en
el que el medio acuoso comprende un tampón.
- 30 5. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindica-
ciones anteriores, en el que el material polimérico se selecciona de entre el grupo constituido por polietilén tereftalato,
polietilén tereftalato modificado con ciclohexano dimetilol, polipropileno y mezclas de los mismos.
- 35 6. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindica-
ciones anteriores, en el que el ánodo incluye un electrodo anódico (22) y un reservorio anódico (26) que contiene un
fármaco.
- 40 7. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 6, en el
que el reservorio anódico contiene una sal de adición de ácido fentanilo.
- 45 8. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 7, en el
que el reservorio anódico no contiene agente antimicrobiano.
- 50 9. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivin-
dicaciones 6 a 8, en el que el reservorio catódico contiene un medio acuoso de una sal electrolito y se encuentra
sustancialmente libre de fármaco.
- 55 10. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivin-
dicaciones 6 a 9, en el que, cuando se proporciona corriente eléctrica a partir de la fuente de alimentación eléctrica,
se administra fármaco transdérmicamente al paciente mediante electrotransporte a partir del reservorio anódico, y no
son administrados transdérmicamente iones cetilpiridinio al paciente mediante electrotransporte a partir del reservorio
catódico.
- 60 11. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivin-
dicaciones 6 a 10, en el que no se administra sustancialmente fármaco a partir del reservorio catódico cuando fluye
corriente a partir de la fuente de alimentación eléctrica.
- 65 12. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindi-
caciones anteriores, en el que la sal cetilpiridinio es una sal haluro.
- 70 13. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 12, en el
que la sal haluro de cetilpiridinio es el cloruro de cetilpiridinio.
- 75 14. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según la reivindicación 12, en el
que el medio acuoso contiene de 0,005% a 2% en peso de sal cetilpiridinio.
- 80 15. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindi-
caciones anteriores, en el que el medio acuoso contiene de 0,01% a 1% en peso de la sal cetilpiridinio.
- 85 16. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindi-
caciones anteriores, en el que la sal cetilpiridinio es el único agente antimicrobiano en el reservorio catódico.
- 90 17. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindi-
caciones anteriores, que comprende una membrana de intercambio aniónico entre el electrodo catódico y el reservorio
catódico.

ES 2 297 941 T3

18. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medio acuoso es un hidrogel.
19. Dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la administración del fármaco a través de la piel.
20. Procedimiento para la preparación de un dispositivo de administración de fármaco por electrotransporte transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho procedimiento preparar el medio acuoso y la sal cetilpiridinio en el medio acuoso, e introducir el medio acuoso en el reservorio catódico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

