

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 251**

51 Int. Cl.:

A61N 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2003 E 03749699 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **30.11.2005 EP 1599255**

54 Título: **Sistema iontoforético de administración de medicamentos**

30 Prioridad:

21.02.2003 US 371851

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.02.2013

73 Titular/es:

**TEIKOKU PHARMA USA, INC. (100.0%)
1718 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, CARTER R.;
MORRIS, RUSSELL L.;
ANDERSON, CLAYTON J. y
GRACE, LORI A.**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 251 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

I. Campo de la Invención

5 [0001] La presente invención se refiere a la administración transdérmica de agentes terapéuticos por el uso de dispositivos llevados en la piel. Más particularmente, la invención se dirige a un sistema que se puede llevar puesto y utiliza el principio de iontoforesis como un medio para introducir sustancias dentro del cuerpo. El sistema está envasado como un sistema autónomo fácilmente activado en forma de un parche bastante pequeño sobre la piel que contiene electrodos y un agente terapéutico. Cuando se aplica a la piel, el sistema completa un circuito y puede iniciar un flujo y duración controlada de corriente correspondiente a la velocidad deseada y cantidad del agente terapéutico a administrar.

10 II. Técnica Relacionada

15 [0002] El proceso de iontoforesis fue descrito por LeDuc en 1908, y desde entonces ha encontrado uso comercial en la administración de compuestos cargados iónicamente tales como pilocarpina, dexametasona, y lidocaína. En este método de administración, los iones que tienen una carga positiva son conducidos por la piel en el lugar de un ánodo del sistema eléctrico electrolítico, mientras que los iones que tienen una carga negativa son conducidos por la piel en el sitio de un cátodo del sistema eléctrico electrolítico.

20 [0003] Con dispositivos iontoforéticos, el tiempo de aplicación y el nivel de flujo de corriente (normalmente indicado en unidades de miliamperio-minutos) entre el ánodo y el cátodo está directamente correlacionado con la cantidad de medicamento administrada. La eficiencia de administración del medicamento en un sistema iontoforético puede ser medida por la proporción de corriente llevada por moléculas de medicamento, respecto a la corriente llevada por iones competidores sin medicación con la misma carga que la medicación.

25 [0004] Los dispositivos de iontoforesis han incluido convencionalmente dos electrodos unidos a un paciente, cada uno de ellos conectado por medio de un cable a un instrumento eléctrico controlado por microprocesador. La medicación se coloca bajo uno o ambos de los electrodos, para administración en el cuerpo cuando el instrumento es activado. El instrumento se diseña para regular el flujo de corriente y el tiempo de aplicación. Ejemplos de tales instrumentos se describen en las patentes 5.254.081, y 5.431.625. La energía para estos dispositivos es normalmente provista por pilas CC, lo que cuando se proporciona energía para el circuito controlado por microprocesador permite la aplicación de un voltaje a los electrodos para crear un flujo de corriente regulado. Estos sistemas con microprocesador son desventajosos por el hecho de que los pacientes están "unidos por cable" a un instrumento, lo que limita la movilidad del paciente y la capacidad de llevar a cabo actividades diarias normales. Un periodo normal de aplicación para la creación de anestesia en la piel es aproximadamente 10-20 minutos, lo que consume tiempo del instrumento, cuidador, y paciente.

30 [0005] Más recientemente, han sido desarrollados sistemas iontoforéticos que pueden llevarse puestos en los que los circuitos eléctricos y el suministro de energía están integrados en un parche individual. Estos sistemas son ventajosos porque no tienen cables externos, y son mucho más pequeños de tamaño. Ejemplos de tales sistemas pueden encontrarse en las patentes U.S. 5.358.483; 5.458.569; 5.466.217; 5.605.536; y 5.651.768.

35 [0006] Normalmente, los iones de medicamento son administrados en el cuerpo desde un depósito acuoso de "medicamento" contenido en el dispositivo iontoforético, y se administran el contra-iones de carga opuesta desde un depósito "contra". Un paso crítico en la iontoforesis implica el proceso para la incorporación de iones de medicamento y contra-iones en el dispositivo. Es bien conocido que si tal dispositivo es impropriadamente cargado, el dispositivo no rendirá como se desea.

40 [0007] Con mucha frecuencia, las soluciones de medicamento/ion son almacenadas a distancia en cantidades a granel e introducidas a una capa absorbente del electrodo de iontoforesis en el momento de uso. Ejemplos de tales sistemas se describen en las patentes 5.087.241; 5.087.242; 5.846.217; y 6.421.561. Una ventaja de este enfoque es que los electrodos son envasados y almacenados en estado seco, lo que es óptimo para la vida en almacenamiento. Una desventaja de este enfoque es que los electrodos pueden ser fácilmente rellenos demasiado o no lo suficiente, por ello este aspecto requiere personal experimentado con buena técnica. Adicionalmente, dado que la solución de medicamento es almacenada por separado de los electrodos, se necesita la gestión de dos inventarios.

45 [0008] Para evitar la necesidad de que los usuarios incorporen el medicamento acuoso o depósito de iones en el momento de uso, la solución de medicamento puede ser preenvasada en el electrodo. Desafortunadamente, esto reduce inevitablemente la vida en almacenamiento. Durante el almacenaje, la humedad que emana de la solución de medicamento puede ser absorbida en materiales adyacentes, resultando en corrosión de componentes metálicos, degradación de fuentes de energía, e hidratación inadecuada del parche de medicamento. Las Patentes 5.738.647 y 5.817.044 divulgan un dispositivo donde un depósito acuoso se almacena en contacto con un conjunto de electrodo, y una capa seca de medicamento se introduce al depósito acuoso en el momento de uso. Desafortunadamente, con esta configuración el electrodo es aún almacenado en un medio húmedo, y es por tanto susceptible a deterioro corrosivo.

[0009] En la patente 5.685.837, se describe un sistema en el que un medicamento de interés, en forma seca, es preenvasado en el electrodo(s). Esto ofrece dos ventajas. Primera, la humedad no está presente para comprometer la integridad de los componentes metálicos del electrodo durante el almacenaje, y segunda, el medicamento de interés permanece muy estable. Esto ofrece una particular ventaja para la administración de ciertos medicamentos, tales como grandes polipéptidos, que tienen una estabilidad pobre en forma de solución. Sin embargo, este enfoque requiere un paso de activación de la humedad en el momento de uso, lo que puede implicar un retraso de tiempo o introducir una razón para fallo mecánico.

[0010] Muchas patentes describen sistemas donde las soluciones de medicamento son coenvasadas con el dispositivo iontoforético, pero posicionadas separadas de los electrodos y otros componentes metálicos hasta que se implementa un paso de "activación" en el momento de uso. Las Patentes 5.158.537; 5.288.289; 5.310.404; 5.320.598; 5.385.543; 5.645.527; 5.730.716; y 6.223.075 describen tales dispositivos. En estos dispositivos, un líquido co-ensvasado constituyente de electrolito se almacena a distancia de los electrodos, en un contenedor rompible y una etapa de acción mecánica en el momento de uso induce una transferencia de fluido a un depósito receptor adyacente a los electrodos. Estos sistemas permiten que sean incorporados volúmenes precisos de fluido en el momento de fabricación para evitar relleno en exceso; sin embargo, estos dispositivos son mecánicamente complejos, y pueden fallar si, por ejemplo, el envase es apretado durante el envío, el contenedor rompe y los fluidos son liberados prematuramente. Otros modos de fallo incluyen comprometer la ruta de administración del flujo durante el almacenaje, si por ejemplo el material plastificante hidrofóbico desgasificador es absorbido dentro del canal de fluido, inhibiendo la transferencia de fluido en el momento de uso.

[0011] Otra estrategia para incorporar medicamento dentro del dispositivo iontoforético se describe en la Patente US 4.383.529. En esa divulgación, se transfiere un gel preformado que contiene el medicamento a un recipiente de electrodo en el momento de uso. Las ventajas de este sistema incluyen la provisión de un volumen preciso predeterminado de gel de medicamento para prevenir sobrellenado, y el hecho de que usar la forma de gel de la matriz de medicamento asegura que el líquido no "fugará" durante el almacenaje o transferencia. Una desventaja significativa del dispositivo descrito, sin embargo, existe porque el usuario debe alinear visualmente el gel dentro del recipiente en el momento de uso, lo que es un proceso que puede ser difícil para pacientes ancianos. Adicionalmente, ese dispositivo requiere que el usuario aplique un material mucilago al electrodo antes de incorporar el gel de modo que se asegure la integridad del contacto eléctrico entre el electrodo y el gel de medicamento. Además, es necesario en el momento de uso rotar el gel sobre la capa de mucilago para extraer aire atrapado, lo que introduce otra fuente de error dependiente de la técnica. Finalmente, los geles de interés se almacenan por separado de los electrodos en una bolsa de plástico, o similar, y esto requiere la gestión y almacenamiento de dos componentes separados.

[0012] US 6496727B1 describe un método para cargar fiablemente un depósito-electrodo durante un proceso de línea de ensamblaje de alta velocidad en el que una alícuota del material se aplica a un material absorbente sobre una superficie interior de un cierre que se pone entonces en contacto físico con una superficie de contacto de paciente de un depósito altamente absorbente. El cierre forma un sello desmontable con una pared interior sobre la que se dispone el depósito altamente absorbente, y produce un dispositivo prellenado listo para usar.

[0013] Así, mientras que existe una variedad de dispositivos en la clase, cada uno de los cuales tiene ciertos atributos, permanece una necesidad de un sistema iontoforético sencillo de administración de medicamento que combine los atributos deseados y elimine los inconvenientes antes mencionados. La presente invención proporciona tal dispositivo en forma de un sistema iontoforético de administración de medicamento que es fiable, autónomo, sencillo de usar, y de larga conservación

RESUMEN DE LA INVENCION

[0014] La presente invención soluciona muchos de los problemas asociados con anteriores sistemas iontoforéticos autónomos de administración de medicamentos por la provisión de un sistema fiable autónomo que disfruta de una larga vida de almacenamiento estable y que es también bastante fácil de usar. La presente invención contempla un dispositivo iontoforético que puede llevarse puesto que es preenvasado como una unidad completa autónoma que incluye la especie o el medicamento activos a administrar y contraiones. El sistema incluye una provisión para aislar fuentes de humedad de los electrodos y de la fuente de energía durante el almacenaje para optimizar la estabilidad en almacenamiento. El sistema inventivo proporciona un mecanismo sencillo fácil de usar por el usuario para transferir el medicamento a administrar y depósitos de contraiones a los electrodos con el fin de activar el circuito del dispositivo. El sistema iontoforético autónomo de administración del medicamento de la presente invención contempla el almacenaje de todos los elementos del dispositivo en un dispositivo sencillo a ser activado en un envase externo único. Dependiendo del medicamento u otra especie activa terapéutica a administrar, la particular especie de ión puede ser selectivamente u opcionalmente almacenada en estado seco o estado húmedo con el fin de optimizar la estabilidad en almacenamiento.

[0015] Es un aspecto importante de la presente invención que proporciona un dispositivo envasado autónomo, completo que incluye todos los componentes necesarios para la administración iontoforética, incluyendo un dispositivo que puede llevarse puesto; una matriz anódica acuosa; y una matriz catódica acuosa. Los tres

componentes (como almacenados) son soportados sobre un sustrato plano, fino, que adicionalmente sirve como un revestimiento de liberación, que es eliminado durante la activación del dispositivo. No necesita incluirse ningún componente externo. Si la especie o el medicamento activo a administrar es de una carga positiva, es asociado con el electrodo anódico, si el medicamento a administrar es de una carga negativa, es asociado con el electrodo catódico.

[0016] Todo el dispositivo con el sustrato y sus componentes son envasados juntos, preferiblemente en una bolsa de almacenamiento convencional de lámina médica o similar (no mostrada en las figuras). Dentro de la bolsa de lámina, las matrices acuosas anódica y catódica son cada una aislada del dispositivo iontoforético por una membrana de liberación impermeable al agua que se despegas y elimina en el momento de activación. En el caso en que el medicamento a administrar permanezca estable cuando se disuelva en una solución acuosa, el medicamento es incorporado dentro de la matriz acuosa apropiada en el momento de fabricación. Si, sin embargo, el medicamento tiene una limitada estabilidad en almacenamiento cuando se disuelve, el medicamento se incorpora como una capa seca adyacente al electrodo relacionado del dispositivo iontoforético, y se disuelve en la matriz acuosa en el momento de activación.

[0017] La activación y colocación del dispositivo es rápida y sencilla. Primero, la bolsa almacenada herméticamente se rompe revelando el sustrato y sus tres componentes con las matrices acuosas catódica y anódica permaneciendo aisladas del dispositivo iontoforético separadas por las membranas impermeables al agua antes indicadas. Para activar el dispositivo, las cubiertas de membrana impermeable que aíslan las matrices acuosas anódica y catódica son simplemente despegadas y retiradas. El sustrato es entonces plegado hacia dentro sobre sí mismo en posiciones predeterminadas para aciolar las matrices acuosas con el dispositivo iontoforético. Para este fin, se proveen preferiblemente una o más líneas de doblado claramente visibles sobre el sustrato para asegurar la alineación apropiada cuando el dispositivo se pliega. Un material adhesivo provisto sobre el dispositivo iontoforético sirve para fijar las matrices acuosas al dispositivo cuando se acoplan durante la etapa de plegado. El acoplamiento de las matrices acuosas activa el dispositivo y el dispositivo así activado puede ser retirado del sustrato o capa de liberación del recubrimiento y colocarse sobre el cuerpo para comenzar la administración del medicamento.

[0018] Un elemento clave de esta invención es la facilidad de transferencia exitosa de las matrices acuosas catódica y anódica al dispositivo iontoforético en el momento de de activación lo que se facilita por la incorporación de las líneas de plegado (que pueden ser líneas de puntos, perforaciones o similares) que aseguran la apropiada alineación plegada. Adicionalmente, las matrices necesitan ser mantenidas en su lugar durante el acto de plegar el sustrato. Mientras esto puede lograrse de varias formas, preferiblemente se proporciona una pequeña cantidad de material adhesivo liberador de envase para mantener las matrices en su lugar. Alternativamente, pueden ser mantenidas en su lugar sin adhesivos por contención en una parte rebajada disuelta en el sustrato. La transferencia exitosa de la matriz al dispositivo iontoforético requiere que un adhesivo presente sobre la superficie del dispositivo receptor (adhesivo de transferencia) forme una unión que sea más fuerte que la del material adhesivo del envase que fijaba las matrices al recubrimiento o sustrato de liberación. Se ha encontrado también que el material adhesivo sobre el dispositivo iontoforético debería idealmente rodear al menos una parte del electrodo, de tal modo que mantenga el contacto adecuado entre el electrodo y la matriz durante el proceso de iontoforesis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019] En los dibujos en los que cifras similares identifican partes similares en los mismos:

la Figura 1a es una vista esquemática despiezada de una realización de un dispositivo construido de acuerdo con la invención cuando está envasado y almacenado;

la Figura 1b es una vista esquemática en sección de la realización de la Figura 1a cuando está montada;

las Figuras 1c y 1d representan vistas en sección y superiores que ilustran una realización alternativa de una matriz de cátodo o ánodo;

la Figura 2 es una vista superior de la realización de las Figuras 1a y 1b;

las Figuras 3a-3e son vistas esquemáticas en sección del dispositivo de la Figura 1, durante la activación escalonada para uso;

la Figura 4 es una vista esquemática en sección de una realización alternativa del dispositivo de la invención;

la Figura 5 es una vista superior de otra realización del dispositivo de la invención;

la Figura 6 es una vista superior de una configuración alternativa del dispositivo de la Figura 5;

la Figura 7 es una vista superior de una realización alternativa del dispositivo de la Figura 1, en el que el medicamento está almacenado en estado seco y es disuelto en el momento de la activación;

la Figura 8 es un esquema eléctrico de un circuito preferido para regulación de velocidad; y

la Figura 9 es una vista superior de una realización de dos posiciones del dispositivo de la invención adecuada para el sistema de administración de citrato de fentanil como un medio de gestión del dolor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 **[0020]** La presente invención proporciona un sistema de iontoforesis fácil de usar completamente autónomo en una unidad individual preenvasada. Nada necesita ser añadido a la unidad preenvasada para la activación y el uso. Excepto por la eliminación de recubrimientos de liberación o capas de soporte y una o más operaciones sencillas de plegado, el dispositivo está completamente listo para usarse. Diversas posibles realizaciones preferidas de dispositivos que comprenden los conceptos inventivos serán descritas a continuación. Estas realizaciones se presentan para ilustrar los conceptos de la invención y no deben interpretarse como limitativas en modo alguno.

10 **[0021]** Así, las Figuras 1a, 1b y 2 ilustran respectivamente una vista despiezada, una vista seccionada en alzado y una vista superior de una realización de tal dispositivo, generalmente en 10, en estado envasado y almacenado. El dispositivo 10 se almacena como un dispositivo alargado diseñado para plegarse sobre sí mismo cuando es activado y usado para formar un aplicador compacto de medicamento para llevarse puesto sobre la piel. Incluye una capa continua de soporte o sustrato 12 que está también diseñada como una capa de liberación, como se verá, provista con líneas de plegado como en 14 y 16, respectivamente. Una matriz de ánodo 18 y una matriz de cátodo 20 son respectivamente adheridas de forma liberable a la capa del soporte o sustrato continuo pelable 12 por cantidades bastante más pequeñas de capas de adhesivo de envase de transferencia o liberación 22 y 24. La capa del sustrato 12 es generalmente una capa delgada impermeable al agua, de un material tal como policarbonato, polietileno, polipropileno o similar. Las cubiertas impermeables a la humedad 26 y 28 están en forma de capas de revestimiento de liberación que sirven como barreras protectores durante el almacenaje de la matriz de ánodo 18 y matriz de cátodo 20, respectivamente. Las cubiertas impermeables a la humedad 26, 28 incluyen dispositivos con lengüetas de tirar como en 30 y 31 para la extracción por despegado en el momento de activación del dispositivo.

15 **[0022]** Un dispositivo de circuito iontoforético, generalmente descrito por 32, se fija al lado opuesto del sustrato 12 como por una capa de soporte recubierta con adhesivo 34. El dispositivo iontoforético 32 incluye además un ánodo 36 y un cátodo 38 eléctricamente conectados a un circuito electrónico opcional o selectivamente usado representado por 40 utilizando capas eléctricamente conductoras 42 y 44, respectivamente.

20 **[0023]** El circuito electrónico opcional 40 es preferiblemente de un tipo convencional conocido e incluye una fuente de energía, resistencias, interruptores y otros componentes convencionales de circuitos. Estos sistemas son bien conocidos por los entendidos en la materia como útiles para controlar el flujo de corriente y por ello no necesitan ser descritos aquí en mayor detalle. En ausencia del circuito electrónico opcional o selectivo 40, la energía para el dispositivo puede ser proporcionada por medios galvánicos o espontáneos usando recubrimientos oxidantes y reductores, sobre el ánodo (por ejemplo, Zinc) y el cátodo (por ejemplo, Cloruro de Plata).

25 **[0024]** El dispositivo en estado almacenado incluye un par de rebajes o cámaras vacíos 46 y 48 definidos por partes de las capas estructurales como en 50, 52 y 54 como se ve mejor en la vista superior de la Figura 2, que están preferiblemente hechos de material plegable tal como una espuma de poliuretano de célula cerrada, o similar. Las cámaras vacías 46 y 48 se dimensionan para recibir la matriz de cátodo 18 y matriz de ánodo 20, respectivamente. Se disponen aberturas correspondientes 46a y 48a en la capa de liberación 12. Las líneas de pliegue 14 y 16 están situadas en el punto medio entre las respectivas matrices 18 y 20 y las cámaras 46 y 48, respectivamente, y están posicionadas y anguladas de tal modo que las matrices están alineadas para ser recibidas en las cámaras vacías cuando el sustrato se pliega durante la secuencia de activación como se describirá. Mientras que las líneas de pliegue se representan como una muesca en las Figuras, los entendidos en la materia reconocerán que hay muchos modos alternativos de predeterminar una línea de pliegue preferencial, como utilizando perforaciones, líneas de ldesgarro, articulaciones, etc.

30 **[0025]** Los fondos de las cámaras 46 y 48 están provistos con zona de capas adhesivas receptoras de transferencia en 56 y 58, respectivamente, que están diseñadas para fijar las matrices 18 y 20 a los electrodos 36 y 38, respectivamente, del dispositivo iontoforético 32 cuando son transferidas desde el sustrato de envase 12 cuando el dispositivo se activa. La Figura 1c muestra una vista despiezada de un sistema de matriz para bien un ánodo o un cátodo similar al mostrado en la Figura 1a con la excepción de que se dispone un anillo estructural 60 rodeando la matriz. El anillo estructural 60 está diseñado para transferirse dentro de la correspondiente abertura como en 46 en el dispositivo activado con la matriz 18.

35 **[0026]** Las Figuras 3a-3e ilustran los pasos en el proceso de activación para la realización del dispositivo representado en las Figuras 1 y 2. En las Figuras 3a y 3b las arandelas de tirar 30, 31 han sido utilizadas para retirar las cubiertas o revestimientos de liberación de la membrana impermeable a la humedad 26 y 28 de las matrices 18 y 20. Como se ilustra en las Figuras 3c y 3d, los sustratos 12 y 13 se pliegan entonces respectivamente por las líneas de plegado 14 y 16 para acoplar las matrices 18 y 20 con el dispositivo iontoforético 32. Las matrices 18 y 20 se fijan en su lugar sobre el dispositivo iontoforético 32 por el adhesivo en 56 y 58. Esto permite que el sustrato o la capa de soporte 12 sea totalmente pelado sin afectar a las matrices 18, 20 que están también dentro de las aberturas 46a y 48a.

48a exponiendo por ello las matrices adheridas de modo que el dispositivo puede ser dado vuelta en la Figura 3e y aplicado a la piel de un paciente utilizando el adhesivo sobre la capa de soporte recubierta con adhesivo 34, lo que también completa el circuito y por tanto activa el dispositivo para iniciar la transferencia del medicamento de interés.

5 [0027] La Figura 4 es una vista esquemática en sección de una configuración alternativa 62 del dispositivo 10 de la Figura 1. En esta realización, la matriz de ánodo 18 y la matriz de cátodo 20 están contenidas en partes rebajadas 64 y 66 del sustrato 12, respectivamente. Las cubiertas de liberación impermeables a la humedad 26 y 28 son utilizadas como en la realización previa junto con la retirada de las lengüetas de tirar 30 y 31. Esta realización, sin embargo, elimina la necesidad de las capas adhesivas 22 y 24 para mantener las matrices 18 y 20 en su lugar antes de la activación. Esta realización es particularmente útil para situaciones en las que los iones de medicamento no son estables en presencia del material adhesivo 22, 24.

10 [0028] La Figura 5 ilustra otra realización alternativa en forma de una disposición lado a lado en 70 en la que las matrices conteniendo el medicamento 18 y 20 se posicionan a un lado y el dispositivo iontoforético es localizado al otro lado. Una línea única de plegado 72 separa los dos y es todo lo que se necesita para transferir las matrices al dispositivo de iontoforesis para la activación.

15 [0029] La Figura 6 ilustra otra realización más 80, que es similar a la realización de la Figura 5 incluyendo una línea única de plegado en 82, siendo la única diferencia el uso de la cubierta sencilla de liberación impermeable a la humedad 84 con lengüeta de tirar sencilla en esquina 86 para cubrir ambas matrices 18 y 20. Esto, por supuesto, simplifica el proceso de activación al realizar la retirada por despegado de la cubierta de la matriz de ambas matrices en un solo paso.

20 [0030] La Figura 7 ilustra una vista similar a la Figura 2 de una realización que es similar a la ilustrada en las Figuras 1a, 1b y 2 pero en la que se incorpora en el dispositivo de administración iontoforético 32 una capa adicional de medicamento ilustrada a través de la abertura 90 en el electrodo apropiado 36. Esta configuración puede ser usada en lugar de incorporar el medicamento en la matriz 18 como se ilustra, o 20 según el caso, cuando el medicamento no es estable con el paso del tiempo en una matriz acuosa. La capa de medicamento vista en 90 está en un estado seco y puede ser incorporada en un tampón de filtrado u otra matriz adecuada insoluble o soluble en agua durante el almacenamiento. Tras la activación, la capa de medicamento 90 se disuelve dentro de sea la matriz de gel de ánodo, como se ilustra, sea la matriz de gel de cátodo 20, dependiendo de la carga de medicamento.

25 [0031] Las matrices acuosas 18 y 20 en esta invención están preferiblemente formadas de un material de gel hidrofílico, para asegurar que la matriz mantiene una estructura uniforme durante el proceso de plegado. Obviamente, si la matriz fuese de baja viscosidad, por ejemplo en estado líquido, se deformaría durante el proceso de plegado. Se ha encontrado que agarosa 1-3%, o alcohol de polivinilo reticulado 10-12% son unos ejemplos aceptables de gel para este fin. Son también aceptables sustancias que proporcionan una alta viscosidad, tales como polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa. Los entendidos en la técnica reconocerán el beneficio de incorporar también aditivos como humectantes (ej. goma guar) y agentes antifúngicos (ej. metil o butil parabeno). Además, se ha encontrado que es beneficioso incorporar un material fibroso tal como celulosa, poliéster, o polipropileno dentro de la matriz. El material fibroso sirve para diversos fines; primero, sirve para proporcionar una forma definida para dispersar la solución acuosa durante el proceso de fabricación. Segundo, sirve para ayudar a retener la forma de la matriz durante el proceso de plegado. Y tercero, se ha descubierto que el material fibroso sirve como una base para adherencia apropiada. Por ejemplo, se ha encontrado que un hidrogel acuoso de agarosa se adhiere muy pobremente a los adhesivos médicos convencionales, como los que se encuentran en, por ejemplo, cintas médicas. Sin embargo, se ha encontrado que las mismas soluciones de gel presentes adhieren muy bien en una matriz fibrosa.

30 [0032] Un uso preferido del sistema de administración de esta invención es para la administración del compuesto opioide fentanilo, como un medio de gestionar el dolor debido a, por ejemplo, los efectos de cáncer crónico. El fentanilo es un compuesto muy potente, y muy peligroso porque, por ejemplo, un ritmo de dosificación demasiado elevado puede llevar a una depresión respiratoria. La administración transdérmica de fentanilo puede ser llevada a cabo de forma pasiva, cuando el medicamento está en forma de base libre, como el producto comercial Duragesic (Johnson & Johnson). El fentanilo es capaz de administrarse por iontoforesis cuando se formula como sal clorhidrato o sal de citrato ionizada, y está cargado positivamente y por tanto administrable desde el ánodo. Una ventaja de la iontoforesis se deriva de la oportunidad de control mejorada; por ejemplo, un comienzo más rápido de la posible acción con iontoforesis comparado con la introducción pasiva. Ya que la forma iónica de fentanilo no es permeable pasivamente a través de la piel, teóricamente, la velocidad y cantidad de fentanilo administrado pueden ser reguladas totalmente por el flujo de corriente. Los dispositivos iontoforéticos para la administración de fentanilo se describen en las Patentes U.S. 5.232.438, 6.171.294 y 6.216.033. En estos dispositivos, un interruptor de activación inicia un flujo de corriente CC predeterminado (regulado por circuitos electrónicos) en un intervalo de tiempo predeterminado (por ejemplo hasta 20 minutos) para proporcionar una dosis de fentanilo en bolus del orden de 60 microgramos.

35 [0033] Se ha descubierto según la presente invención que la regulación de voltaje es una alternativa más segura y preferida a la regulación de corriente en la administración iontoforética de fentanilo. En la regulación de corriente,

5 cuando el dispositivo es activado, un circuito electrónico ajusta automáticamente un voltaje aplicado para alcanzar un nivel conocido de corriente. El voltaje de corriente depende de, entre otras cosas, el nivel de corriente deseado y la resistencia de la piel del paciente. Tras la iniciación de la corriente, la piel está a menudo seca, el voltaje aplicado es por tanto muy alto, y una elevada densidad de corriente se centrará en una zona de piel con la menor cantidad de resistencia. Esta concentración de corriente puede por sí sola causar daño a la piel en el sitio local, y lleva a poner en peligro la integridad de la piel que puede llevar a transferencia pasiva con iones de fentanilo transferibles no pasivamente en otro caso. Por tanto, el control de la administración total del medicamento es puesto en peligro en cuanto a que no está ya controlado por iontoforesis sola.

10 **[0034]** En el control del voltaje, se aplica un voltaje fijo entre electrodos, y la corriente resultante variará de acuerdo a la resistencia de la piel (por ejemplo, orientación de Ohmios). Se ha encontrado que la corriente aumentará lentamente con el paso del tiempo, ya que la piel se hidrata bajo los electrodos y por tanto se vuelve menos resistiva. También, aún cuando el proceso es más lento, la integridad de la piel se preserva de una manera preferida para la administración iontoforética de fentanilo. Con un circuito de voltaje controlado, el flujo de corriente puede ser regulado en *quasi* manera con incorporación de resistencia interna a la fuente de voltaje fija. De este modo, la resistencia total del sistema es una función de la resistencia de la piel combinada con la resistencia interna del circuito. Si la resistencia interna del circuito es alta respecto a la resistencia de la piel, la variabilidad de velocidad debida a diferencias entre pacientes, lugares, y velocidad de hidratación se reducen. Se ha descubierto que se prefiere el control del voltaje en el intervalo de 3-12 voltios, con resistencias internas en el intervalo de 5-300 kohms, puesto que son adecuados para el control de velocidad y para la preservación de la integridad de la piel.

20 **[0035]** Una desventaja significativa de la administración pasiva se deriva de una incapacidad de modular la velocidad de administración de un modo reversible. Esto es una desventaja significativa en la administración de medicamentos de gestión del dolor tales como fentanilo, porque el dolor es generalmente no constante. En un sistema iontoforético con regulación de corriente la velocidad de administración es ajustable de forma reversible elevando o disminuyendo un voltaje aplicado para lograr un nivel de corriente deseado. Sin embargo, este enfoque de regulación de corriente puede llevar a un daño inaceptable de la piel, como se ha descrito antes. Se ha descubierto que una simple velocidad de administración de dos niveles, utilizando un circuito electrónico regulador de voltaje, es suficiente para aplicaciones de gestión del dolor, donde el nivel se ajusta cortocircuitando de forma reversible una parte de la resistencia interna.

30 **[0036]** La Figura 8 es un esquema eléctrico del circuiro electrónico 100 regulando la velocidad de admnistración de 2 niveles con un interruptor ajustable al paciente 102 mostrado en la posición "baja" con R1 y R2 en serie en el circuito. La Figura 9 es una vista superior de un dispositivo de administración de fentanilo activado según la invención 110 con un interruptor de índice de velocidad de dos posiciones ajustable al paciente 112. Aunque no serían visibles desde arriba, los electrodos se representan con líneas discontinuas en 114 y 116 en la Figura 9. Como se muestra, el dispositivo está en un estado de velocidad de administración "elevada" con una conexión de tipo interruptor acoplada para reducir la resistencia interna del dispositivo.

40 **[0037]** Esta invención ha sido descrita aquí en considerable detalle con el fin de cumplir con los estatutos de patente y proporcionar a los expertos en la técnica la información necesaria para aplicar los principios novedosos y construir y usar tales componentes especializados como se requiera. Sin embargo, debe entenderse que la invención puede ser llevada a cabo por equipos y dispositivos específicamente diferentes, y que pueden realizarse diversas modificaciones, tanto al equipo como a los procedimientos de funcionamiento, sin abandonar el ámbito de la propia invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema iontoforético de administración de medicamento autónomo preenvasado que puede llevarse puesto (10,62,70,80) que comprende:
- (a) un sustrato retirable (12);
 - 5 (b) una matriz acuosa de ánodo(18) llevada de forma retirable sobre dicho sustrato (12) y aislada por una membrana de liberación impermeable al agua (26,84);
 - (c) una matriz acuosa de cátodo (20) llevada de forma retirable sobre dicho sustrato (12) y aislada por una membrana de liberación impermeable al agua (28,84);
 - 10 (d) un dispositivo de iontoforesis (32) incluyendo un electrodo de ánodo (36) y un electrodo de cátodo (38) y una fuente de energía eléctrica (40) llevada sobre dicho sustrato (12);
 - (e) en donde dicho dispositivo de iontoforesis (32) incluye rebajes conformados (46,48,64,66) asociados con dicho ánodo (36) y dicho cátodo (38) configurados para recibir dicha matriz acuosa de ánodo (18) y dicha matriz acuosa de cátodo (20), respectivamente, en relación conductora;
 - 15 (f) al menos una línea de plegado (14,16,72,82) sobre dicho sustrato retirable para permitir al sistema preenvasado plegarse sobre sí mismo para asociar por ello dicha matriz de ánodo(18) y dicha matriz de cátodo (20) con dicho electrodo de ánodo (36) y dicho electrodo de cátodo (38); y
 - (g) una cantidad de una especie de ión terapéutico a ser administrada transdérmicamente por iontoforesis situada en al menos una de dicha matriz de ánodo (18), dicha matriz de cátodo (20) y dicho dispositivo de iontoforesis.
- 20 2. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 que además comprende una cantidad de adhesivo (34) para retener dicha matriz acuosa de ánodo y dicha matriz acuosa de cátodo inicialmente sobre dicho sustrato.
3. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha membrana de liberación impermeable al agua (26) asociada con dicha matriz acuosa de ánodo (18) está separada de dicha membrana de liberación impermeable al agua (28) asociada con dicha matriz acuosa de cátodo (20) y en el que ambas dichas membranas de liberación impermeables al agua están provistas con lengüetas de tirar (30,31) que las capacitan para ser despegadas cuando se desee.
- 25 4. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que la retirada de dicho sustrato retirable (12) expone dicha matriz de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) para aplicación a la piel de un paciente.
- 30 5. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha matriz acuosa de ánodo (18) y dicha matriz acuosa de cátodo (20) son llevadas en rebajes (46,48,64,66) en dicho sustrato.
6. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicho sustrato (12) está provisto con una pluralidad de líneas de plegado (14,16,72,82).
- 35 7. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha especie de ión terapéutico es una forma de fentanilo y está situada en dicha matriz de ánodo (18).
8. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha matriz de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) incluyen un hidrogel o material altamente viscoso.
- 40 9. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 8 en el que dicho hidrogel o material altamente viscoso se selecciona del grupo compuesto de agarosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, carboximetilcelulosa, y combinaciones de los mismos.
10. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha matriz de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) incluyen un material fibroso.
- 45 11. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 10 en el que dicho material fibroso se selecciona del grupo compuesto de celulosa, poliéster y polipropileno y combinaciones de los mismos.
12. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 10 en el que dicha matriz de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) incluyen un hidrogel o material altamente viscoso.
13. Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 11 en el que dicha matriz

de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) contienen un hidrogel o material altamente viscoso seleccionado del grupo compuesto de agarosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa son también aceptables.

- 5 **14.** Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha cantidad de especie de ión terapéutico a ser administrada transdérmicamente por iontoforesis está situada en dicho dispositivo de iontoforesis (32) en un estado seco previo a la activación.
- 15.** Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha matriz de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) incluyen al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en humectantes y agentes antifúngicos.
- 10 **16.** Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicho dispositivo de iontoforesis(32) incluye un sistema de control de voltaje (100).
- 17.** Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 16 en el que dicho dispositivo de control de voltaje además incluye un interruptor de dos posiciones alto-bajo (112).
- 15 **18.** Un sistema d iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 con dos líneas de plegado (14, 16) sobre el sustrato respectivamente situadas en puntos medios entre las respectivas matrices (18, 20) y el dispositivo de iontoforesis (32) configuradas de tal modo que cuando el sustrato se pliega por dichas líneas de plegado (14, 16), las matrices acoplan con el dispositivo de iontoforesis.
- 20 **19.** Un sistema iontoforético de administración de medicamento como en la Reivindicación 1 en el que dicha matriz de ánodo (18) y dicha matriz de cátodo (20) están dispuestas sobre lados opuestos de y separados de dicho dispositivo de iontoforesis (32) cuando dicho sistema está en un estado preenvasado.

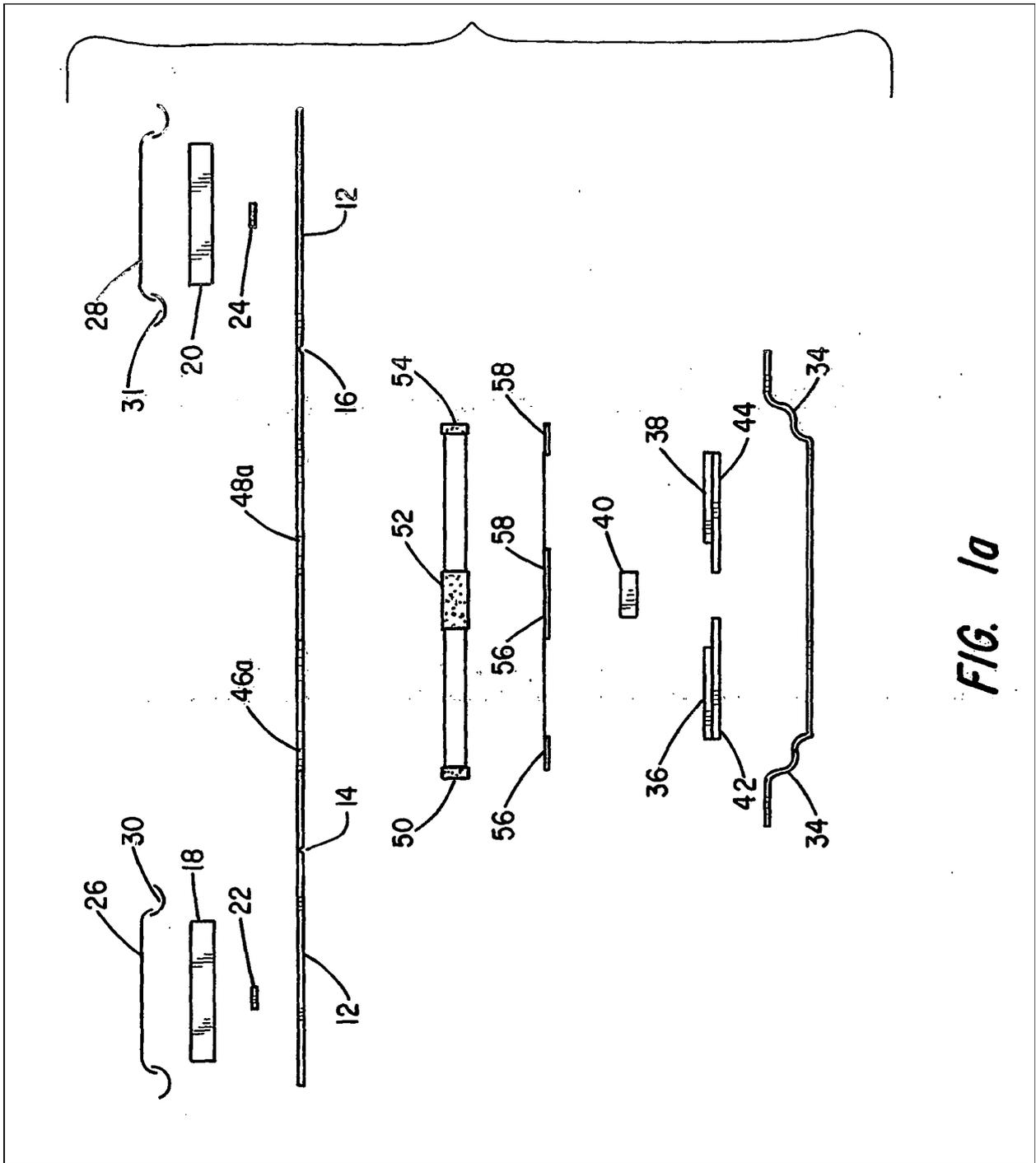


FIG. 1a

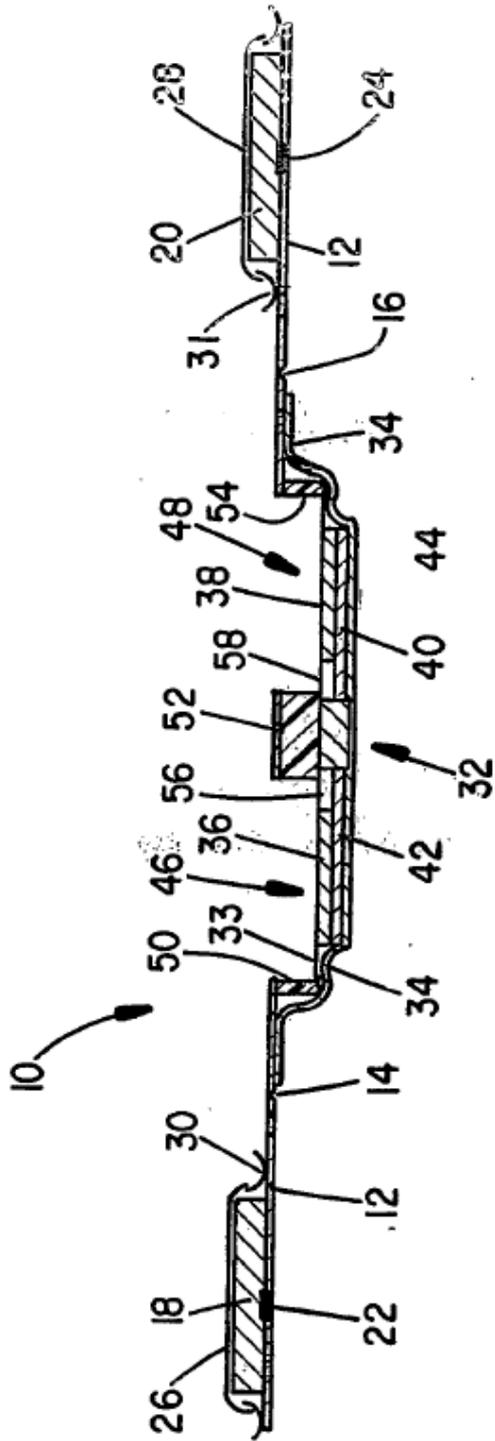


FIG. 1b

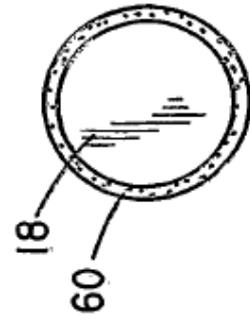


FIG. 1d

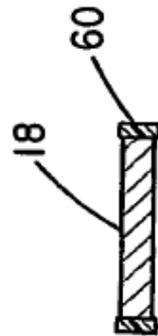


FIG. 1c

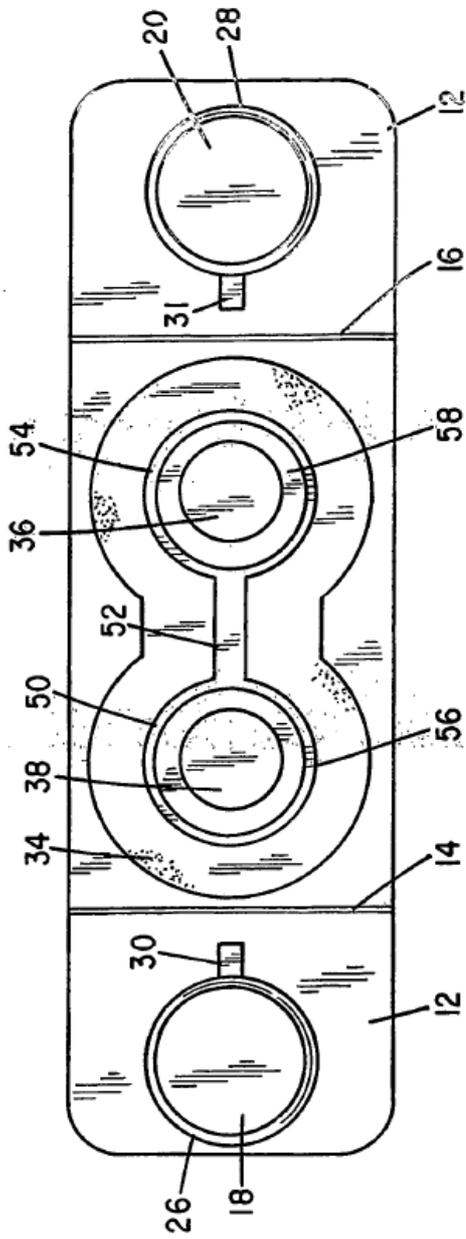


FIG. 2

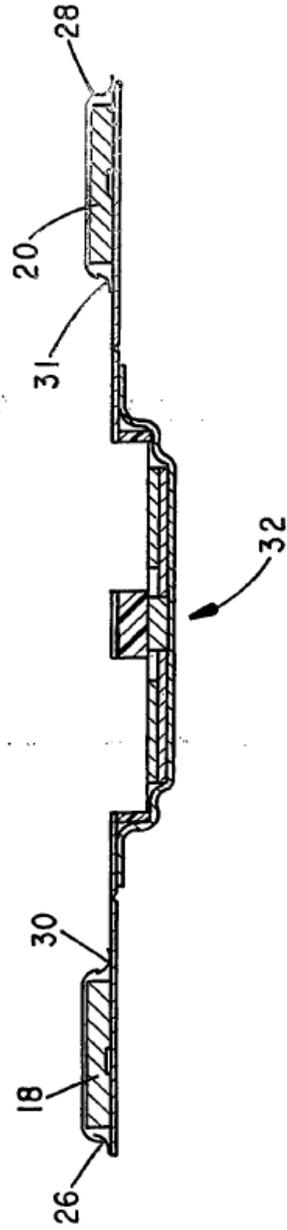


FIG. 3a

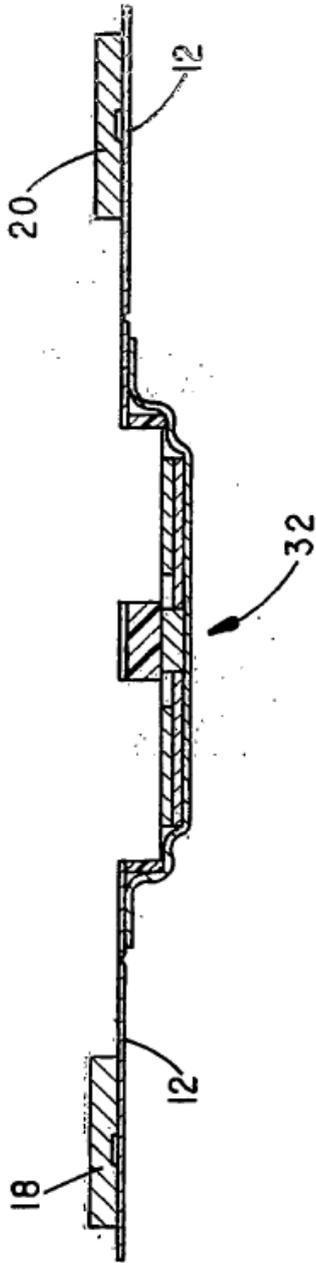


FIG. 3b

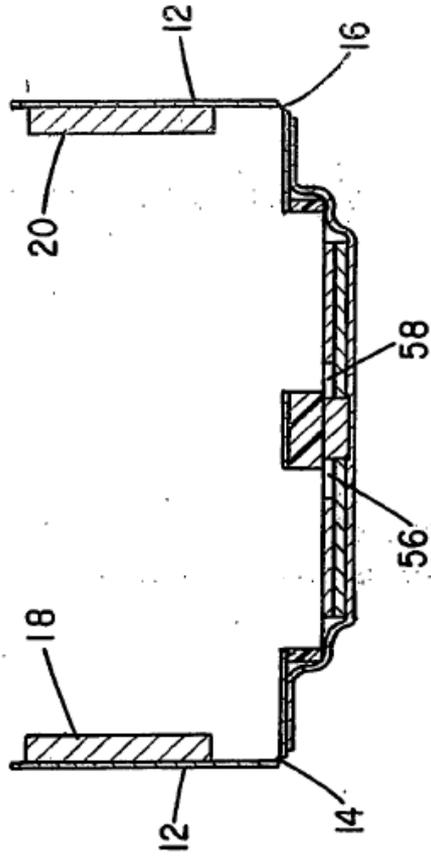


FIG. 3c

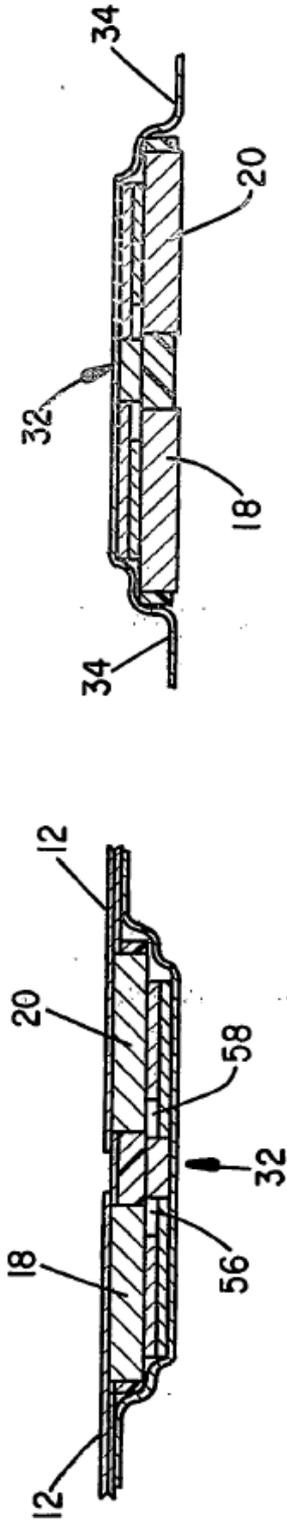


FIG. 3d

FIG. 3e

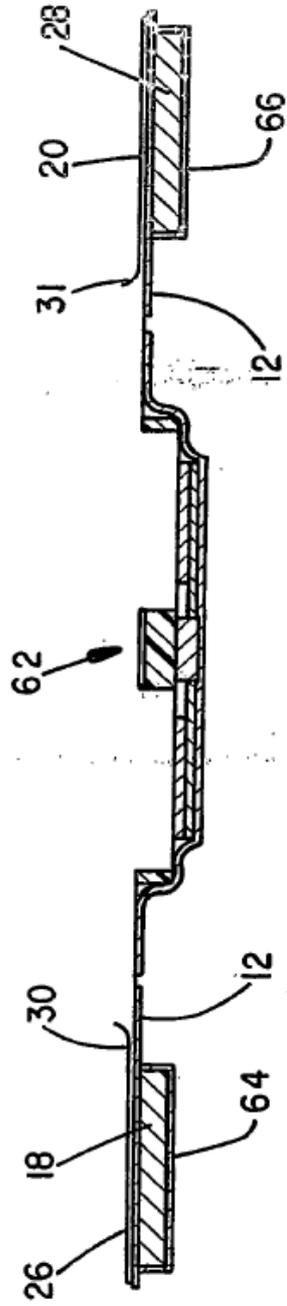


FIG. 4

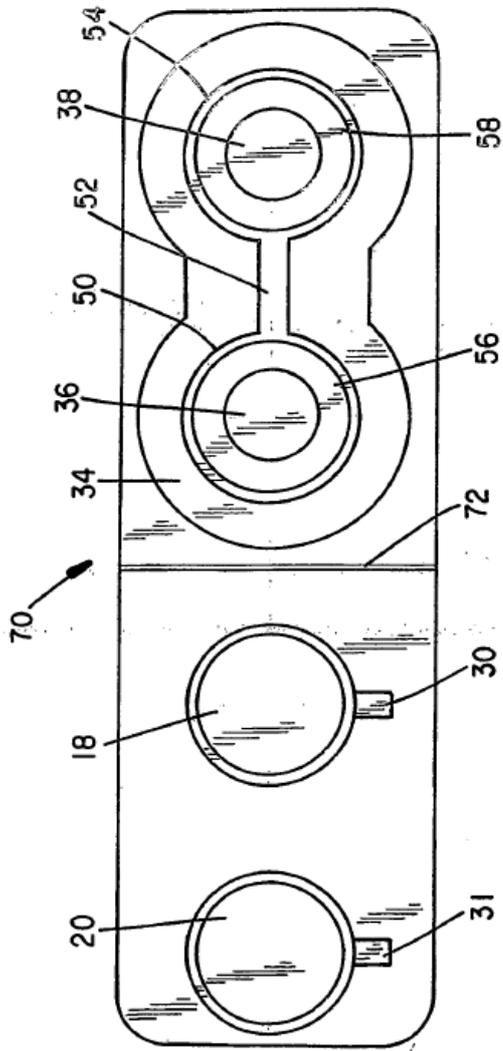


FIG. 5

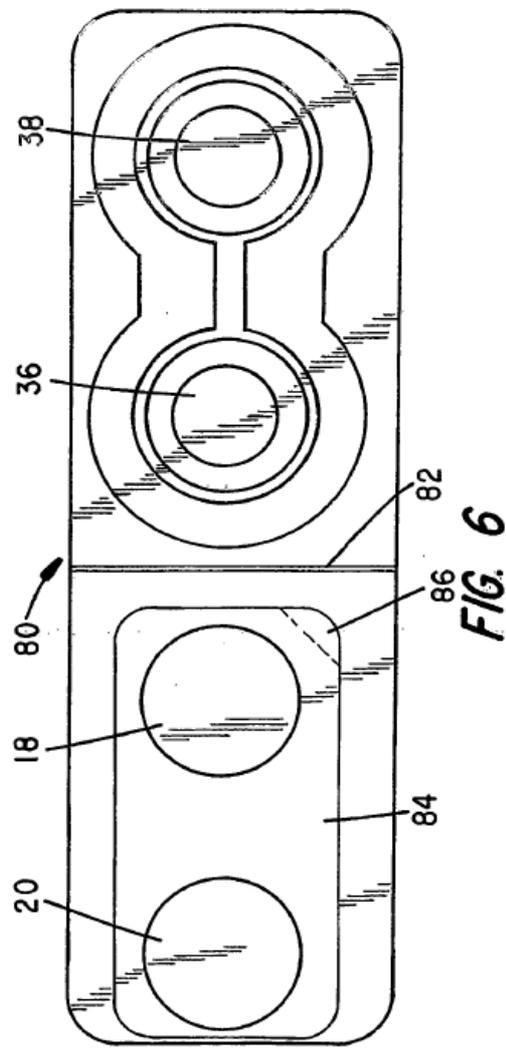
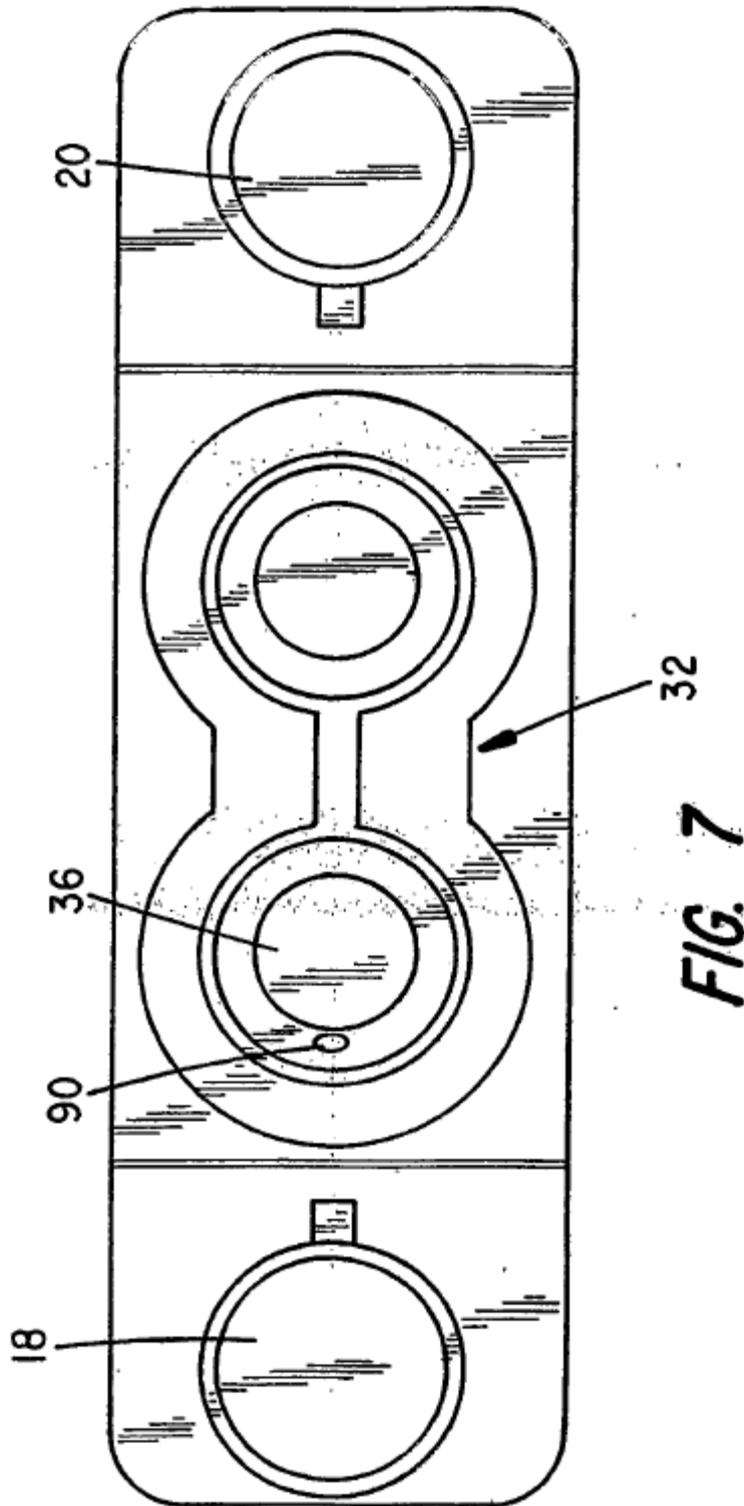


FIG. 6



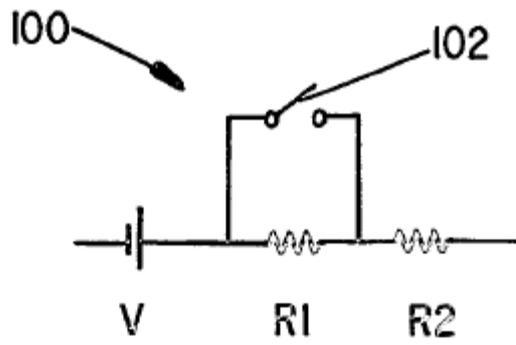


FIG. 8

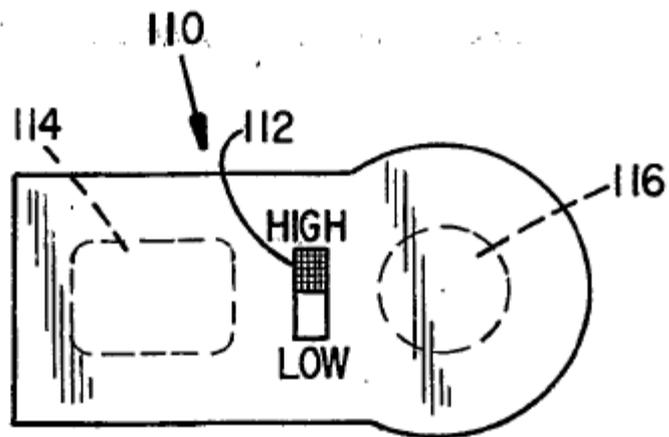


FIG. 9