

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 668**

51 Int. Cl.:

A61N 1/30

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2009 E 09811818 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2331200**

54 Título: **Diseño de electrodo de sacrificio y especie de administración adecuada para periodos prolongados de aplicación de iontoforesis**

30 Prioridad:

02.09.2008 US 93464 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EISCHEN, KATHLEEN, A.;
ANDERSON, CARTER, R. y
MORRIS, RUSSELL, L.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 481 668 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

Diseño de electrodo de sacrificio y especie de administración adecuada para periodos prolongados de aplicación de iontoforesis

Antecedentes de la invención

5 I. Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a un sistema de administración transdérmica de agentes terapéuticos mediante el uso de dispositivos de iontoforesis de uso cutáneo para la introducción de dichas sustancias en el cuerpo. Más específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento de administración segura y prolongada de fármacos que están formulados en forma de sales de clorhidrato, incluyendo particularmente aquellos que normalmente son irritantes de la piel, tales como donepezilo HCl, mediante el uso de un parche de uso cutáneo que incluye un sistema de electrodo de sacrificio basado en un metal activo.

II. Técnica relacionada

El proceso de iontoforesis ha encontrado uso comercial en la administración de muchos compuestos agentes terapéuticos cargados iónicamente. En este procedimiento de administración, los iones portadores de una carga son llevados a través de la piel en el sitio de un electrodo de carga similar. El tiempo de aplicación del nivel de flujo de corriente (presentado habitualmente en unidades de mili-amp minutos) se correlaciona directamente con la cantidad de fármaco administrado, y la eficacia del fármaco administrado puede ser medida mediante la proporción de corriente portada por las moléculas de fármaco con respecto a la corriente portada por los iones competidores no farmacológicos con la misma carga que la medicación.

Se han desarrollado sistemas iontoforéticos portables integrales en los que los circuitos eléctricos y el suministro de energía se han integrado en un único parche de uso cutáneo que incluye un par de electrodos en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto. Una consideración importante relativa a la fiabilidad y la función de los dispositivos iontoforéticos se basa en la elección y el diseño de los electrodos usados. Los materiales del electrodo pueden ser "inertes", que permanecen invariables durante el paso de la corriente. Algunos ejemplos incluyen platino, oro y carbono. Sin embargo, los materiales de electrodo inertes están asociados con la posibilidad de cambios en el pH en los sitios del electrodo como resultado de la oxidación electroquímica del agua en el ánodo y la reducción del agua en el cátodo. Estas reacciones se producen con un flujo de corriente y producen cambios ácidos en el ánodo y cambios alcalinos en el cátodo que pueden provocar irritaciones o quemaduras cutáneas moderadas o incluso graves con un parche de uso cutáneo.

Los cambios de pH asociados con los materiales de electrodos inertes pueden ser eliminados mediante el uso de materiales de electrodo de "sacrificio" que son materiales que son consumidos por una reacción electroquímica durante el paso de la corriente. Por ejemplo, el cloruro de plata del cátodo se reduce a plata durante el paso de la corriente. Por el contrario, los ánodos de sacrificio se oxidan, e incluyen materiales tales como plata, cinc u otros materiales fácilmente oxidables (metales que se oxidan preferiblemente a agua).

En los dispositivos de iontoforesis, el contenido en material de sacrificio debe ser al menos suficiente para administrar la cantidad prevista de fármaco y para que dure durante el periodo de administración previsto. Para conseguir esto, es deseable que el electrodo esté diseñado para continuar funcionando hasta que el material de sacrificio de un electrodo esté completamente agotado, evitando cualquier ruptura prematura en la conexión eléctrica al electrodo durante un periodo de administración prolongado.

Otro factor importante a tener en consideración con la iontoforesis para periodos de administración prolongados se refiere a la irritación de la piel. Los compuestos que por sí mismos son irritantes de la piel no se han contemplado por lo tanto como adecuados para su administración mediante el uso de dispositivos iontoforéticos, ya que estos dispositivos requieren el contacto de la piel con estos compuestos. Esto es particularmente significativo en aplicaciones diseñadas para administrar dichos compuestos en la piel durante periodos prolongados (periodos de al menos 6 horas y de hasta 7 días o más, por ejemplo).

El documento US 2006/0184093 describe una familia de depósitos que pueden usarse con un controlador individual para proporcionar un abanico de regímenes de administración de fármacos terapéuticos en un sistema de electrotransporte. El sistema de electrotransporte incluye una unidad de placas de circuitos, una batería, un electrodo de ánodo, un electrodo de cátodo, un depósito de ánodo y un depósito de cátodo. Los depósitos pueden comprender materiales poliméricos en hidrogel. El documento US 2004/0167460 describe una unidad de electrodo para un dispositivo de iontoforesis en el que la unidad de electrodo incluye una primera capa superior que contiene un material metálico consumible o de sacrificio y una capa de base conductora. Toda la cantidad de la capa superior del ánodo consumible o de sacrificio se hace reaccionar antes de la reacción con cualquier parte de la capa de base. El consumo de una pequeña fracción del área de la base conductora es suficiente para cortar la conducción eléctrica.

55 Sumario de la invención

Mediante el presente desarrollo, ahora puede conseguirse con éxito una administración transdérmica prolongada eficaz y segura para la piel de una diversidad de sustancias terapéuticas, incluyendo analgésicos, antibióticos e incluyendo sustancias terapéuticas que por sí mismas son irritantes entre moderados y fuertes de la piel, mediante el uso de iontoforesis. Ciertos compuestos en una forma salina compatible pueden formularse en hidrogeles basados en agua a una concentración generalmente de aproximadamente el 10 % o menos, y pueden administrarse con éxito y de forma segura transdérmicamente mediante el uso de dispositivos de iontoforesis. Los dispositivos de iontoforesis incluyen un electrodo de sacrificio de un material fácilmente oxidable en un parche de uso cutáneo utilizable a unas densidades de corriente muy bajas, generalmente menores de $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Los parches de acuerdo con la invención pueden administrar dichos compuestos en la piel durante periodos de al menos 6 horas y de hasta 7 días o más en un entorno de pH generalmente estable.

Las formas de realización proporcionan dispositivos de parches iontoforéticos que son portables de forma segura durante un periodo prolongado y dedicados a la administración de un compuesto cargado positivamente que puede estar formulado en forma de una sal de clorhidrato contenida en un hidrogel basado en agua (acuoso). Algunos ejemplos de parches incluyen un ánodo de sacrificio que contiene una cantidad de metal fácilmente oxidable, tal como plata, que está diseñado para ser consumido durante un periodo prolongado. Estos parches incluyen adicionalmente una fuente de corriente eléctrica que puede ser controlada a un bajo nivel de salida, seguro para la piel.

Una forma de realización particular ejemplar proporciona un parche iontoforético portable de uso único dedicado a la administración de donepezilo HCl, un producto farmacéutico bien conocido como irritante de la piel. En el parche se incorpora una cantidad del fármaco en un hidrogel acuoso portado por una almohadilla de un gel de administración absorbente. El parche incluye un ánodo que contiene plata y un cátodo de cloruro de plata, y está adicionalmente configurado para administrar el fármaco mediante el uso de una densidad de corriente $< 100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ durante un periodo de hasta 7 días.

Un aspecto importante de la invención tiene que ver con el electrodo y la construcción del conductor de conexión. Consecuentemente, se han concebido electrodos, particularmente ánodos, en los que el material de sacrificio es completamente consumido durante el funcionamiento prolongado de los dispositivos de iontoforesis. Se ha averiguado que, con objeto de asegurar el consumo completo del material del electrodo de sacrificio y eliminar un fallo prematuro del electrodo provocado por el corte prematuro del segmento conector, un electrodo de sacrificio configurado como una capa continua necesita un segmento conductor de conexión o un segmento de cuello generalmente $\geq 5\%$ de la dimensión del ancho máximo correspondiente del ánodo, y preferiblemente, el segmento conductor de conexión es $\geq 10\%$ del correspondiente ancho máximo. El ánodo debería contener adicionalmente suficiente plata de sacrificio u otro metal fácilmente oxidable para administrar la cantidad requerida del agente terapéutico durante el periodo de tiempo requerido antes de que se consuma. El metal puede ser una capa aplicada como mediante un proceso de serigrafiado, o similares, y el espesor de la capa metálica puede variar, pero generalmente es de desde aproximadamente 0,0002 pulgadas (5 micrómetros) hasta aproximadamente 0,002 pulgadas (50 micrómetros).

En ciertas formas de realización, la capa del ánodo se aplica en la parte superior de una almohadilla de administración del fármaco absorbente de gel, diseñada para contener un hidrogel formulado con la sal de clorhidrato cargada positivamente que se va a administrar. El área del ánodo está adaptada para recibir la almohadilla de administración del fármaco absorbente de gel que contiene la sal de clorhidrato que se va a administrar. El área del ánodo necesita englobar el área en contacto por el agente para todo el agente que se va a administrar. Preferiblemente, la superficie de la almohadilla de gel en la que se aplica la plata es irregular o rugosa o está configurada de otro modo para aumentar el área eficaz del electrodo y crear un área superficial relativamente alta, que es mayor que el área superficial del correspondiente electrodo de superficie lisa con un área dimensional igual. Esta construcción también reduce la resistencia de contacto entre el electrodo y el gel.

Como se ha indicado, se ha averiguado que mediante el uso del sistema de electrodo de la presente invención puede realizarse a una iontoforesis de una forma que es segura para la piel y eficaz incluso para la administración de conocidos agentes irritantes de la piel que incluyen donepezilo HCl. Como se ha indicado, también se ha averiguado que las dosis clínicamente eficaces de este agente pueden ser administradas durante hasta siete días sin síntomas adversos en la piel en la gran mayoría de los casos.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, en los que caracteres iguales denotan partes iguales a lo largo de los mismos:

las Figuras 1A y 1B representan unas representaciones esquemáticas de una configuración típica de la técnica anterior de un ánodo de sacrificio de plata, que tiende a un fallo prematuro, estando ilustrado el modo de fallo en la Figura 1B;

la Figura 2 es una representación esquemática de un diseño de ánodo de acuerdo con la presente invención utilizando una zona interconectada extendida;

la Figura 3 es una representación de un diseño de ánodo alternativo de acuerdo con la presente invención utilizando múltiples conexiones eléctricas;

las Figuras 4A y 4B son representaciones de otros diseños de ánodo utilizando formas rectangulares y circulares; las Figuras 5A y 5B son representaciones esquemáticas de las secciones transversales de una capa de ánodo metálico que muestra una topografía convencional y preferida;

la Figura 6A representa una vista en despiece ordenado de una construcción de un parche iontoforético adecuado para su uso con la invención;

la Figura 6B representa una representación esquemática de un ejemplo de circuito adecuado para el parche de la Figura 6a;

la Figura 7 representa una representación gráfica de los niveles de corriente de varios grupos de ratas lampiñas durante un experimento de iontoforesis de 24 horas;

la Figura 8 representa la relación entre la administración del agente y los niveles de corriente en comparación con la administración pasiva para donepezilo HCl; y

la Figura 9 representa un perfil para donepezilo administrado en bolo por vía IV.

Descripción detallada

La invención concierne a un procedimiento para el tratamiento de un sujeto transdérmicamente con varias sustancias terapéuticas, particularmente fármacos que son normalmente irritantes de la piel, que pueden ser administrados de forma segura en forma de una sal mediante el uso de un parche de iontoforesis de uso cutáneo. Mediante de la presente invención se ha averiguado, por ejemplo, que puede administrarse transdérmicamente una cantidad eficaz de donepezilo a un sujeto durante un periodo prolongado sin irritar sustancialmente la piel del sujeto. Se sabe que el donepezilo es un agente irritante de la piel. El Hoja de Datos de Seguridad del Material (MSDS) para este compuesto avisa de que es perjudicial si se pone en contacto con la piel.

La invención concierne, en un aspecto, a un parche transdérmico integral iontoforético para la administración prolongada de un fármaco cargado positivamente en forma de una sal, preferiblemente de una sal de clorhidrato. El parche es particularmente útil para la administración a largo plazo de agentes ejemplificados por el donepezilo y de otros agentes que normalmente son irritantes de la piel. Además, el electrodo que se va a usar en el parche iontoforético comprende una cantidad de metal de sacrificio, preferiblemente de plata, y preferiblemente es generalmente de forma plana y se aplica, por ejemplo, mediante un proceso de serigrafado.

Se ha averiguado que los ánodos de sacrificio que contienen plata son particularmente útiles para la administración de agentes terapéuticos o de fármacos que están presentes en forma de sales de clorhidrato (HCl). Al oxidarse la plata, los iones de plata (Ag^+) producidos se combinan con los iones cloruro (Cl^-) del fármaco para formar cloruro de plata insoluble (AgCl). La reacción no interfiere con la oxidación adicional de la plata metálica y también reduce la generación de iones competidores (iones con una carga similar a la del fármaco), cuya existencia puede reducir la eficacia de administración del fármaco.

Definiciones

1. El término "electrodo" o "ánodo", según se usa en el presente documento, se define como la porción del metal fácilmente oxidable, tal como plata, en el parche iontoforético que está en contacto con una disolución de fármaco cargado positivamente.

2. Según se usa en este documento, los términos "área de cuello" o "segmento de conexión de cuello" del electrodo o del ánodo es la región más estrecha de electrodo en contacto con la disolución de fármaco. Típicamente, el área de cuello es un borde del depósito del fármaco cercano a la fuente de energía y proporciona contacto eléctrico a la fuente de energía en el circuito.

3. El término "administración prolongada" se define como una administración sostenida de medicación desde el parche de iontoforesis durante un periodo de al menos 6 horas, y tan larga como de 7 días o más.

4. Los términos "seguro para la piel" y "no irrita sustancialmente la piel del sujeto", según se usan en este documento, se entiende que incluyen parches, cuyo funcionamiento da como resultado una puntuación de eritema cutáneo de 2,50 o menos, preferiblemente de 2,00 o menos, o lo más preferiblemente, de 1,00 o menos, aproximadamente dos horas después de retirar el parche. En este sistema de puntuación, 0 = no hay eritema, 1 = eritema muy ligero (apenas perceptible), 2 = eritema bien definido, 3 = eritema entre moderado y grave, 4 = eritema grave con una ligera formación de escaras.

Electrodos

En relación con esta invención, también hemos descubierto que ciertos diseños o construcciones de ánodos de sacrificio proporcionan una protección superior frente a un fallo prematuro, es decir, un fallo del electrodo debido a una ruptura prematura en la conexión eléctrica con el electrodo antes del agotamiento del material metálico de sacrificio en el área del electrodo. Consecuentemente, se ha averiguado que si el área de cuello del electrodo plano es de un ancho generalmente un 5 % o más del ancho máximo del electrodo, tanto en la dirección x como y, o como mucho que rodee completamente al electrodo, el arco conductor es suficiente para que el electrodo sea fiable durante su funcionamiento para el periodo completo de administración prolongado calculado para el agotamiento del metal de sacrificio.

Para minimizar los desechos del metal de sacrificio tal como la plata, y también para minimizar la resistencia al

contacto del electrodo con el depósito de fármaco, se ha encontrado una superficie optimizada. Se ha descubierto que la superficie optimizada es un contorno superficial rugoso, en el que la diferencia entre los puntos altos y bajos de la superficie del electrodo es del 25 % o más de la superficie total del electrodo. Mediante el uso de un contorno superficial rugoso, el área de la superficie en contacto eficaz entre el metal de sacrificio y el fármaco puede aumentarse en un 50 % o más en comparación con el área basada en la correspondiente superficie plana. Este electrodo de contorno superficial rugoso también puede contemplarse como un electrodo de elevada área superficial, en el que el área superficial real del electrodo excede el área superficial de un correspondiente electrodo virtual que está definido por las mismas dimensiones de largo y ancho que el electrodo de elevada área superficial.

Las Figuras 1A - 5B ilustran la técnica anterior representativa y presentan unos diseños preliminares de ánodos de sacrificio. La Figura 1A representa una representación esquemática de una configuración de ánodo de plata de sacrificio típico de la técnica anterior generalmente en 20 que incluye un electrodo principal 22 situado en un área de contacto para una almohadilla de fármaco en 24. El electrodo principal 22 se muestra con un ancho en la vertical o eje y de (c - d) y un área de cuello definida como (a - b) que representa la parte más estrecha de una conexión eléctrica 26 que conecta el electrodo 22 con una correspondiente fuente de energía. El área de cuello (a - b) también representa el ancho más estrecho en el eje y o vertical. Con los ánodos previos, se ha encontrado que típicamente el ancho (a - b) < 5 % del ancho (c - d). Como se muestra en el dibujo esquemático de la Figura 1B, la estrechez o la carencia de un área conectora suficiente con respecto a la conexión 26 a menudo da como resultado una ruptura prematura en la conexión eléctrica antes del consumo del material del electrodo principal o de sacrificio. Dicha ruptura se muestra en 28.

La Figura 2, por otro lado, ilustra una representación esquemática de un diseño de ánodo de acuerdo con la presente invención de forma general en 30, que incluye un electrodo principal 32 situado en un área de contacto para una almohadilla de fármaco en transparente en 34 y que tiene una gran área de conexión eléctrica a una fuente de energía o área de cuello en 36. Esta figura ilustra una configuración de electrodo en la que (a - b) > 10 % de (c - d).

La Figura 3 muestra una forma de realización alternativa del electrodo de sacrificio de la invención de forma general en 40 que incluye un electrodo principal 42 situado en un área de contacto para una almohadilla de fármaco en 44 y que está provisto con múltiples conexiones eléctricas a una fuente de energía mostrada como un par de conexiones en 46 y 48. Esta forma de realización tiene un ancho de área de cuello combinado (a - b) que también es > 10 % del ancho máximo del electrodo principal del electrodo mostrado en (c - d).

En las formas de realización ilustradas en las FIGS. 2 y 3, el área de contacto de la almohadilla de fármaco excede el área del electrodo principal. Como tales, en estas formas de realización, ninguno de los electrodos principales se extiende fuera del área de contacto de la almohadilla de fármaco, y por lo tanto el "área de cuello" está definida únicamente por la una o más o conexiones eléctricas que se extienden desde el electrodo principal más allá del área de contacto para el fármaco.

Una forma de realización adicional se muestra en la Figura 4A en 50, en la que se muestra el electrodo principal como un dispositivo circular en 52 que excede el ancho o se extiende más allá del área de la almohadilla de fármaco mostrada en transparente en 54. Como tal, al contrario que en las formas de realización mostradas en las FIGS. 2 y 3, el electrodo principal se extiende fuera del área del contacto de la almohadilla de fármaco y un ejemplo de formas de realización en las que al menos una porción del electrodo principal se extienden más allá del área definida por la almohadilla de fármaco. En la forma de realización mostrada en la Figura 4A, debido a que una porción del electrodo principal se extiende más allá del área definida por la almohadilla de fármaco, el área de cuello engloba el electrodo. Se muestra una conexión eléctrica en 56. Como tal, el área de cuello en la forma de realización ilustrada en la Figura 4A incluye tanto la conexión eléctrica como la porción del electrodo principal, que se extienden más allá del área definida por la almohadilla de fármaco.

La Figura 4B representa un electrodo principal con forma rectangular 60 que también excede el área de la almohadilla de fármaco mostrada en transparente en 62 con la conexión eléctrica 64. Como con la Figura 4A, el área de cuello en la forma de realización ilustrada en la Figura 4B incluye tanto la conexión eléctrica como la porción del electrodo principal, que se extienden más allá del área definida por la almohadilla de fármaco.

Con respecto a las formas de realización de las Figuras 4A y 4B, estas son ejemplos de configuraciones de dispositivos en los que el electrodo principal tiene un área que excede el área de contacto de la almohadilla de fármaco, en las que en algunos casos el área del electrodo principal puede exceder el área de la almohadilla de fármaco en un 5 % o más, tal como en un 10 % o más, incluyendo un 15 % o más. Dependiendo de una configuración deseada dada, el electrodo principal se extiende más allá de todos los lados de la almohadilla de fármaco o sólo de algunos de los lados de la almohadilla de fármaco.

La Figura 5A es un esquema de una capa de electrodo de ánodo de sacrificio 70 establecido como una superficie lisa 72 o una capa de sustrato 74 que produce un área de electrodo igual al área de la superficie lisa.

La Figura 5B ilustra una capa de ánodo de sacrificio 80 con una superficie rugosa en 82 que puede corresponderse con la superficie rugosa proporcionada por una almohadilla de fármaco en la que el electrodo puede ser establecido

de forma que el espesor mínimo del material que cubre la almohadilla de fármaco sea del 50 % o menos del espesor máximo. En cualquier caso, sin embargo, es apreciable que mediante la utilización de una superficie rugosa se aumentará significativamente el área superficial eficaz del electrodo y se creará un área relativamente alta de material de reactivo que es mayor que el área ocupada por el electrodo, según determinan las dimensiones de largo y ancho. Esto permite la colocación de una mayor cantidad de material de electrodo consumible en un área más pequeña y también aumenta el área de contacto entre la almohadilla de fármaco que contiene el fármaco y el electrodo, reduciendo así la resistencia al contacto entre un material farmacológico formulado y el electrodo. Dicha construcción puede aumentar el área de contacto entre un 50 y un 100 % basada en la huella del electrodo. La forma de realización ilustrada en la Figura 5B proporciona un ejemplo de un electrodo con una elevada área superficial.

Debería destacarse que en ciertas formas de realización de la invención puede haber presente un área de cuello como la que se ha descrito anteriormente, pero puede no haber presente un electrodo de elevada área superficial. Aún en otras formas de realización, puede no haber presente un área de cuello como la que se ha descrito anteriormente, pero puede haber presente un electrodo de elevada área superficial. En otras forma de realización más, pueden estar presentes tanto un área de cuello como se ha descrito anteriormente como un electrodo de elevada área superficial.

Parches de uso cutáneo

Los parches de la invención son preferiblemente integrales con respecto a la administración de una sustancia de interés, como una sal de clorhidrato formulada en forma de un hidrogel acuoso adecuado para su administración transdérmica. Los parches administran los compuestos mediante el uso de iontoforesis y, más preferiblemente, son dispositivos integrales completos o combinados que sólo necesitan ser extraídos del envase y aplicados sobre la piel del paciente o sujeto, o que únicamente requieren un simple montaje antes de ser aplicados sobre la piel. La aplicación del parche sobre la piel completa el circuito eléctrico de iontoforesis y el dispositivo comienza la administración transdérmica del compuesto terapéutico inmediatamente. Preferiblemente, la duración del tiempo necesario para alcanzar un nivel clínicamente eficaz no es mayor de aproximadamente 6 horas y ese nivel puede ser mantenido durante 7 días o más.

Una forma de realización de un parche adecuado para la administración de donepezilo HCl o de otra sustancia farmacológica de acuerdo con la invención se muestra de forma generalizada en 100 en la vista en despiece ordenado de la Figura 6A, e incluye una capa de refuerzo flexible no conductora e impermeable 102 que es la capa superior en un parche aplicado y que puede estar unida a una capa de liberación despegable 104. La capa de refuerzo 102 tiene un patrón adhesivo periférico de un material adhesivo de calidad médica aplicado en la superficie interior o inferior por debajo de la capa de liberación (mostrado esquemáticamente en 106). El adhesivo debería ser uno adecuado para una adhesión a relativamente largo plazo a la piel de un paciente o sujeto de una forma que también precinte la periferia del parche y evite la fuga de cualquier material más allá del borde adhesivo. Dichos materiales son artículos fácilmente disponibles en el comercio.

El parche incluye adicionalmente una unidad de circuito eléctrico 110 que incluye una fuente de energía que puede estar en forma de un par de células de litio conectadas en serie 112, un ánodo de plata serigrafiado 114, un electrodo de cátodo serigrafiado de plata-cloruro de plata 116. Como se muestra en el diagrama esquemático de la Figura 6B, el circuito también puede contener un transistor y un resistor conectados en serie mostrados en 120 para proporcionar un control sobre el nivel de corriente de salida. El circuito mostrado se completa al aplicarlo sobre la piel, y representa un ejemplo de una configuración que puede usarse para hacer funcionar un parche de iontoforesis y proporcionar un control sobre el nivel de corriente. Dichos circuitos son generalmente conocidos y a los expertos en la técnica se les ocurrirán muchas variaciones aplicables. En algunos casos, el circuito está configurado para proporcionar las corrientes de suministro descritas anteriormente.

Se incluye una capa de esparadrapo de calidad médica de doble cara 122 para proporcionar la adhesión interna de los componentes en el dispositivo en un estado ensamblado, incluyendo la adhesión entre la capa de refuerzo despegable 102 y la unidad de circuito eléctrico 110, las almohadillas absorbentes 124 y 126 y los electrodos 114 y 116 y un miembro de cinta espumada de calidad médica moldeado 128 que define unos huecos diseñados para contener las almohadillas absorbentes 124 y 126.

Una de las almohadillas que contiene gel absorbente 124, 126 está asociada, y en comunicación eléctrica, con cada electrodo. Se usa una almohadilla de gel para contener o retener el compuesto terapéutico de interés que se va a administrar, y en la otra almohadilla hay contenido un correspondiente material de gel conductor para completar el circuito en el momento en el que el parche se aplica sobre la piel.

Debería apreciarse que el hecho de asociar el material que contiene la almohadilla que se va a administrar con el ánodo o con el cátodo depende de la propia carga del material. Consecuentemente, el clorhidrato u otro material salino administrado de acuerdo con los ejemplos de la presente invención están cargados positivamente, y por lo tanto se administran desde la almohadilla 124 asociada con el ánodo 114, y la almohadilla del cátodo 126 está impregnada con un material de gel conductor no farmacológico. Como se ha indicado, los huecos del parche para recibir y contener las almohadillas de gel absorbentes están proporcionados por una barrera de espuma moldeada

128, según se muestra en la figura.

Las estructuras de almohadilla del ánodo y del cátodo son preferiblemente de un material no tejido para mantener la continuidad del material de hidrogel que contiene el fármaco en la estructura, y pueden incluir varias capas, posiblemente hasta tres capas, de material. Algunos ejemplos de materiales que pueden ser adecuados para la matriz absorbente no tejida incluyen algodón, polipropileno, polietileno y poliéster. Más preferiblemente, el material absorbente es polipropileno. Un ejemplo de una forma de realización incluye una gruesa capa de polipropileno con perforaciones, una capa delgada de una red permeable de polietileno, y una capa delgada de polipropileno oclusivo periférico como en 124a y 126a en la Figura 6A. Las capas pueden estar termofusionadas entre sí, sin la necesidad de adhesivos. Las tres capas se cortan para que tengan la misma forma perimetral exterior. La capa oclusiva 124a, 126a se corta con la forma de un anillo perimetral que permanece intacto y oclusivo. Dentro del anillo, la capa oclusiva 124a, 126a se corta completamente o se perfora de forma que la región interior se haga permeable. La región permeable se moldea para coincidir con la forma de los electrodos de ánodo 114 y de cátodo 116, lo que permite al gel migrar a través de esta capa y entrar en contacto con el área completa de los electrodos cuando se ensambla el dispositivo para su uso.

Importantemente, los anillos oclusivos 124a y 126a proporcionan una barrera para la migración del gel, por lo que la superficie exterior permanece relativamente seca durante el almacenamiento si las almohadillas están almacenadas por separado, y pueden estar diseñados para la unión adhesiva de la almohadilla 124, 126 a un correspondiente hueco de electrodo mediante el uso de un material adhesivo de los anillos durante la activación del dispositivo.

Los geles se formulan preferiblemente con un intervalo de viscosidad preferiblemente entre 8.000 - 120.000 centipoises, pero este no está limitado siempre que el gel conserve su forma para ser ensamblado con éxito en el parche. Los geles útiles en el sistema pueden ser formulados disolviendo una cantidad apropiada del fármaco formulado en un agente de gelificación reticulado o reticulable tal como HPMC (hidroxipropilmetil celulosa) de forma que se cree un gel conductor con una viscosidad apropiada. También pueden usarse otros agentes gelificantes, tales como PVP (polivinilpirrolidona), PEO (óxido de polietileno) o PVA (alcohol polivinílico). Se han formulado con éxito geles a partir de polvo de HPMC al 2 % p/p contenidos en una malla absorbente.

Al ser envasado, el parche integrado de iontoforesis de la invención está diseñado para contener el material terapéutico que se va a administrar, preferiblemente en forma de un hidrogel absorbido en las almohadillas absorbentes de composite 124 y contenido en el parche al ser fabricado. Por lo tanto, la única operación que queda para el usuario puede ser abrir el envase y aplicar el parche en un área afectada que se desea tratar. De esta forma, los sujetos pueden tratarse con éxito a sí mismos simplemente colocando el parche sobre la piel mediante el uso del adhesivo en la posición deseada.

Como se ha indicado, las almohadillas absorbentes de hidrogel también pueden almacenarse por separado en un envase común, y simplemente aplicarse al parche cuando se abre el envase.

Una forma de realización preferida usada como un ejemplo en este documento está dedicada a la administración de donepezilo HCl. El donepezilo HCl, un inhibidor de la colinastrasa, está indicado en el tratamiento del Alzheimer entre leve y moderado, la séptima causa de muerte en los Estados Unidos. El cumplimiento por parte del paciente con un régimen de elevada frecuencia de dosificación es un factor limitante en la disfunción cognitiva. La utilidad clínica de las formas de dosificación orales también está limitada por los efectos secundarios gastrointestinales provocados por la activación del sistema colinérgico periférico. Como se ha indicado, el donepezilo HCl también se ha identificado como un irritante definido de la piel considerado como perjudicial si se pone en contacto con la piel por Sequoia Research en su Hoja de Datos de Seguridad del Material (MSDS).

De acuerdo con el presente desarrollo, se ha usado con éxito una iontoforesis como una técnica para conseguir los niveles terapéuticos deseados mediante el uso de parches "activos" desechables de bajo coste fáciles de usar utilizando un bajo nivel de corriente CC para impulsar iones de carga similar de sales solubles de forma no invasiva a través de la piel. El donepezilo (PM = 415,96, pKa = 8,9), en su forma de sal de HCl, está cargado positivamente a un pH de 6,0, y por lo tanto sería un candidato deseable para una administración iontoforética anódica si pudiera superarse la implicación negativa relativa a la irritación de la piel.

Aunque anteriormente se han descrito ciertas formas de realización de la invención en relación con la administración de HCL, como se ha resumido anteriormente, la invención es adecuada para la administración de una gran diversidad de agentes activos. Por ejemplo, otros agentes que hallan un uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer pueden ser administrados a través de los dispositivos de la invención, tales como, pero no se limitan a: rivastigmina, galantamina, tacrina, amiridina, minaprina, hupercina y huprina.

Otro tipo de agente activo de interés que puede estar presente en los dispositivos de la invención es un antiemético. Algunos agentes antieméticos específicos de interés incluyen, pero no se limitan a: alosetrón, azasetrón, bemasetrón, cilansetrón, dolasetrón, granisetron, indisetron, itasetron, ondansetrón, palonosetrón, ramosetrón, tropisetron y zatosetrón.

También son de interés los analgésicos. Algunos analgésicos de interés incluyen, pero no se limitan a: fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, hidromorfona, oxicodona, propoxifeno, pentazocina, metadona,

tilidina, butorfanol, buprenorfina, levorfanol, codeína, oximorfona, meperidina y dihidrocodeinona.

Por supuesto también pueden administrarse otros tipos de agentes mediante el uso de los dispositivos de la invención, y la invención no está limitada a la administración de los anteriores agentes activos específicos en su sentido más amplio.

- 5 Se llevaron a cabo experimentos para demostrar que los electrodos de sacrificio diseñados de acuerdo con la presente invención son fiables y seguros para la piel durante unos periodos de administración prolongados, mediante el uso de donepezilo HCl como un compuesto modelo. En un primer experimento, el Ejemplo I, se realizaron mediciones de la corriente y análisis de sangre para verificar que el fármaco había sido administrado de una forma continua durante todo el período de aplicación. En un segundo experimento, el Ejemplo II, se llevó a cabo una evaluación para determinar si el dispositivo de administración prolongada creado de acuerdo con esta invención tenía una irritación potencial mínima. En un tercer experimento, el Ejemplo III, se llevó a cabo un experimento para determinar si el dispositivo de administración prolongada creado de acuerdo con esta invención tenía una sensibilización de la piel potencial mínima.

Ejemplo i

- 15 Se usó un dispositivo electrónico portable para demostrar la viabilidad de la administración iontoforética y el efecto de la corriente sobre la dosis terapéutica de donepezilo HCl administrado en ratas lampiñas, mediante el uso de los electrodos de sacrificio diseñados de acuerdo con esta invención.

Procedimientos experimentales

- 20 Se usaron parches que consisten en un ánodo de Ag y un cátodo de Ag / AgCl con 7 voltios de potencia. Se usó un transistor en serie en cada parche para establecer la corriente a un nivel deseado. Se impregnaron las almohadillas absorbentes del ánodo y del cátodo durante una noche con el fármaco y con una formulación salina, respectivamente, y se usaron al día siguiente. Los niveles reales establecidos y la dosis esperada/día (establecida a partir de las mediciones previas de eficacia *in vitro*) son como sigue:

Tabla I: Diseño experimental que muestra los grupos de tratamiento con la dosis objetivo

Grupo N°	Tratamiento (nivel de corriente)	N° de animales	Nivel de dosis objetivo (mg/día)
1	IV	3	-
2	Pasiva (0 mA)	4	0
3	0,13 mA	4	2,5
4	0,26 mA	4	5,0
5	0,39 mA	4	7,5

- 25 Se monitorizó la corriente a lo largo del periodo de aplicación para asegurar unas conexiones adecuadas. Se colocaron parches en cada animal durante 24 horas y se recogieron muestras sanguíneas hasta las 72 h en unos puntos temporales predeterminados. Se extrajo el fármaco a partir de las muestras plasmáticas mediante precipitación de proteínas y se analizó mediante una RP-HPLC mediante el uso de una detección de fluorescencia a una excitación de 325 nm y una emisión de 390 nm. El análisis farmacocinético se realizó mediante el uso de WinNonlin.

Resultados y discusión

- Se mantuvo un nivel constante de corriente en todos los grupos, lo que indicaba la fiabilidad de los electrodos (Fig 7).
- 35 Se observó un aumento significativo en la cantidad de donepezilo administrado a través de la piel de las ratas lampiñas con un aumento en los niveles de corriente en comparación con la administración pasiva, según se observó en la Fig 8.

Se usaron los valores de aclaramiento de la dosis en bolo IV (Fig 9, Tabla II) para calcular la dosis administrada por día (Tabla III).

Tabla II: parámetros farmacocinéticos del bolo IV (n = 3)

Parámetro	Unidades	Valor
Velocidad constante de eliminación (λ_z)	(1/h)	0,19
Volumen de distribución (V_z)	(ml/kg)	12766,66
Aclaramiento	(ml/h/kg)	2285,733
AUC _{0-∞}	(h*ug/ ml)	1,076667

Tabla III: dosis administrada para los diferentes grupos

Grupo	Dosis administrada ± DT (mg/día)	Nivel deseado (mg/día)
2 (pasiva)	0	0
3 (0,13 mA)	2,55 ± 0,75	2,5
4 (0,26 mA)	5,83 ± 0,37	5,0
5 (0,39 mA)	8,75 ± 2,83	7,5

5 Conclusión

El donepezilo HCl fue administrado iontoforéticamente con éxito durante un periodo prolongado sin interrupción ni signos de fallo prematuro. La administración iontoforética transdérmica también consiguió los niveles terapéuticos deseados de 2,5, 5,0 y 7,5 mg por día.

Ejemplo II

10 Resultados de las pruebas de irritación cutánea primaria

Propósito: esta prueba fue diseñada para determinar el potencial de irritación dérmica del parche iontoforético de prueba sobre la piel afeitada del conejo, según requieren ciertas normativas para la biocompatibilidad de dispositivos médicos.

Preparación de la muestra de prueba: los artículos de prueba se prepararon mediante la instilación de 0,5 ml de gel en cada almohadilla de electrodo del dispositivo iontoforético. El gel se diseminó uniformemente sobre la almohadilla y se dejó absorber durante aproximadamente 24 horas.

Resumen de los procedimientos experimentales: antes de la aplicación, las almohadillas de gel se colocaron en los parches marcados como fármaco, y las almohadillas de gel salino se colocaron en los parches marcados como salino. Además se prepararon parches de control negativo colocando almohadillas secas en parches adhesivos. Los parches preparados se aplicaron en la piel dorsal afeitada de tres (3) conejos adultos albinos, dos (2) artículos de prueba ("fármaco" y "salino") y un (1) parche de control negativo a cada lado de la piel paravertebral. El tronco de cada animal se envolvió con una venda elástica fijada con esparadrapo hipoalérgico durante una exposición mínima de 6 horas. Las observaciones de irritación de la piel se realizaron 60 ± 6 minutos después de retirar el vendaje, y a las 24 ± 2, 48 ± 2, y 72 ± 2 horas. Las reacciones de los tejidos se calificaron por los signos evidentes de eritema y de edema.

Se calcularon las sumas de las puntuaciones de eritema y de edema para el artículo de prueba y los sitios de control únicamente para los periodos de observación de 24, 48 y 72 horas para cada conejo. Las puntuaciones totales se dividieron por 6 (2 sitios de observación x 3 periodos de observación) para determinar la puntuación de irritación primaria de la observación media. Después se totalizó la puntuación de irritación primaria para los sitios de prueba de cada conejo, y se restó del total de la puntuación de la irritación primaria de control. Este valor se dividió por el número total de animales para producir el Índice de Irritación Primaria. Se clasificó la respuesta como despreciable, ligera, moderada o grave del artículo de prueba basándose en el Índice de Irritación Primaria (PII) Tabla IV.

TABLA IV: CATEGORÍAS DE LA RESPUESTA DE IRRITACIÓN PRIMARIA EN EL CONEJO

CATEGORÍA DE LA RESPUESTA	PUNTUACIÓN MEDIA COMPARATIVA (PII)
Despreciable	De 0 a 0,4
Ligera	De 0,5 a 1,9
Moderada	De 2 a 4,9
Grave	De 5 a 8
Nota - el Índice de Irritación Primaria (PII) se determina añadiendo la puntuación de irritación primaria para cada animal y dividiendo la puntuación total por el número de animales.	

Resultados: véase la Tabla V. Índice de Irritación Primaria (PII) = 0

Conclusión: el artículo de prueba se considera no irritante.

5 **TABLA V: CÁLCULO DE LOS TOTALES DE LA PUNTUACIÓN DE IRRITACIÓN DE PRUEBA Y DE CONTROL PRIMARIA PARA CADA CONEJO**

CONEJO #3951	60 MINUTOS		24 HORAS		48 HORAS		72 HORAS		SUMA DE LAS OBSERVACIONES	MEDIAS DE LAS OBSERVACIONES
	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO		
PRUEBA total (puntuación fármacos)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuación total PRUEBA (Salino)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuación total CONTROL	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1 / 6
Puntuación de irritación primaria Media de las observaciones de prueba (-) media de las observaciones de control										0*

* El valor negativo se indica como cero.

CONEJO #3952	60 MINUTOS		24 HORAS		48 HORAS		72 HORAS		SUMA DE LAS OBSERVACIONES	MEDIAS DE LAS OBSERVACIONES
	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO		
PRUEBA total (puntuación fármacos)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuación total PRUEBA (Salino)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuación total CONTROL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuación de irritación primaria Media de las observaciones de prueba (-) media de las observaciones de control										0*

CONEJO #3953	60 MINUTOS		24 HORAS		48 HORAS		72 HORAS		SUMA DE LAS OBSERVACIONES	MEDIAS DE LAS OBSERVACIONES
	IZQUI ERDO	DERE CHO	IZQUI ERDO	DERE CHO	IZQUI ERDO	DERE CHO	IZQUI ERDO	DERE CHO		
PRUEBA total (puntuacion fármacos)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuacion total PRUEBA (Salino)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuacion total CONTROL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 / 6
Puntuación de irritación primaria Media de las observaciones de prueba (-) media de las observaciones de control										0*

CONEJO #	PUNTUACIONES DE IRRITACIÓN PRIMARIA	CATEGORÍA DE RESPUESTA DE IRRITACIÓN
3951	0	De 0 a 0,4 ----- Despreciable
3952	0	
3953	0	
Total	0	
Índice de irritación primaria (PII) Total / 3	0	

Referencias técnicas:

16 CFR, Parte 1500.41, Method of Testing Primary Irritant Substances, 1 - 1 97.

- 5 ISO 10993-10: 2002 Standard, "Biological Evaluation of Medical Devices, Parte 10 - Tests for Irritation and Sensitization" páginas 6 - 10, 21.

Marzulli, F. N., Maibach, H. I., Dermatotoxicology 4ª Edición, páginas 201 - 208, Hemisphere Publishing Corp. Nueva York, NY, 1991.

- 10 U.S. EPA - Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS), Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.1200 Acute Dermal Toxicity.

Ejemplo IIIPrueba de sensibilización repetida con parche dérmico

Método de Buehler modificado para dispositivos médicos

- 15 Propósito: esta prueba fue diseñada para evaluar el potencial alergénico o la capacidad sensibilizante del artículo de prueba iontoforético. Esta prueba se usó como un procedimiento para el cribado de alérgenos de contacto en cobayas y la extrapolación de los resultados a seres humanos, pero no establece el riesgo real de sensibilización en seres humanos.

Preparación de la muestra de prueba: el artículo de prueba consistía en un dispositivo iontoforético con los electrodos de esta invención, con almohadillas absorbentes con geles transparentes de fármaco y de salino.

- 20 Resumen de los procedimientos experimentales: a las cobayas se les colocaron parches con un artículo de prueba, y a cinco cobayas se les colocaron parches con un control en blanco. Las vendas y los parches se retiraron después de seis (6) horas de exposición. Después de un periodo de descanso de 24 horas, se observó cada sitio en cada animal para analizar el eritema y el edema. Este procedimiento se repitió una vez a la semana durante tres semanas para un total de tres aplicaciones. Después de un periodo de descanso de dos semanas, a los animales se les aplicó tópicamente un parche con un artículo de prueba apropiado en los nueve animales de prueba y el control en blanco
- 25

en los animales de control. Los parches se retiraron después de 6 horas de exposición. Se observaron los sitios del parche dérmico para analizar el eritema y el edema 24 y 48 horas después de eliminar el parche. Cada animal fue evaluado para comprobar la respuesta de sensibilización basada en las puntuaciones dérmicas. Los resultados de la prueba se basaron en la incidencia y en la gravedad de la reacción de sensibilización.

5 Los resultados del estudio se resumen en las Tablas VI - IX.

Conclusión: el artículo de prueba se considera no sensibilizante.

TABLA VI: RESUMEN DE LA EXPOSICIÓN DÉRMICA

CRITERIO MEDIDO	24 HORAS	48 HORAS
Puntuaciones totales de exposición del grupo de prueba	0	0
Gravedad (Total / 10)	0 / 10	0 / 10
Incidencia %	0 %	0 %
Puntuaciones totales de exposición del grupo de control	0	0
Gravedad (Total / 5)	0 / 5	0 / 5
Incidencia %	0 %	0 %

TABLA VII: OBSERVACIONES DÉRMICAS DE INDUCCIÓN 24 HORAS DESPUÉS DE QUITAR LOS VENDAJES

ANIMAL #	PARCHE 1		PARCHE 2		PARCHE 3	
	GRUPO DE PRUEBA					
	NS	Fármaco ^a	NS	Fármaco ^a	NS	Fármaco ^a
39801	0	0	0	0	0	0
39802	0	0	0	0	0	0
39803	0	0	0	0	0	0
39804	0	0	0	0	0	0
39805	0	0	0	0	0	0
39806	0	0	0	0	0	0
39807	0	0	0	0	0	0
39808	0	0	0	0	0	0
39809	0	0	0	0	0	0
39810	0	0	0	0	0	0
	GRUPO DE CONTROL NEGATIVO					
	NS	Fármaco ^b	NS	Fármaco ^b	NS	Fármaco ^b
39811	0	0	0	0	0	0
39812	0	0	0	0	0	0
39813	0	0	0	0	0	0
39814	0	0	0	0	0	0
39815	0	0	0	0	0	0

^a = parche farmacológico con el artículo de prueba
^b = parche farmacológico únicamente con disolución salina normal
(proporcionado por el patrocinador)

TABLA VIII: OBSERVACIONES DÉRMICAS DE EXPOSICIÓN (24 HORAS DESPUÉS DE QUITAR LOS VENDAJES)

ANIMAL #	24 HORAS		48 HORAS	
	Parches del grupo de prueba			
	NS	Fármaco ^a	NS	Fármaco ^a
39801	0	0	0	0
39802	0	0	0	0
39803	0	0	0	0
39804	0	0	0	0
39805	0	0	0	0
39806	0	0	0	0
39807	0	0	0	0
39808*	-	-	-	-
39809	0	0	0	0
39810	0	0	0	0
TOTAL DE PUNTUACIONES	0	0	0	0
GRAVEDAD (TOTAL / 10)	0 / 10	0 / 10	0 / 10	0 / 10
INCIDENCIA %	0 %	0 %	0 %	0 %
ANIMAL #	GRUPO DE CONTROL NEGATIVO			
	NS	Fármaco ^b	NS	Fármaco ^b
39811	0	0	0	0
39812	0	0	0	0
39813	0	0	0	0
39814	0	0	0	0
39815	0	0	0	0

* Se encontró un animal muerto el día 19, no se considera relacionado con el artículo de prueba

^a = parche farmacológico con el artículo de prueba

^b = parche farmacológico únicamente con disolución salina normal (proporcionado por el patrocinador)

TABLA IX: CONTROLES POSITIVOS (REALIZADOS EL 03/28/07)

ANIMAL #	PUNTUACIÓN A LAS 24 HORAS	PUNTUACIÓN A LAS 48 HORAS
GRUPO DE PRUEBA		
35464	2	1
35465	1	1
35466	2	1
35467	2	2
35468	2	2
35469	2	2

(continuación)

ANIMAL #	PUNTUACIÓN A LAS 24 HORAS	PUNTUACIÓN A LAS 48 HORAS
GRUPO DE PRUEBA		
35470	2	2
35471	1	1
35472	2	1
35473	2	2
TOTAL DE PUNTUACIONES	18	15
GRAVEDAD (TOTAL / 10)	18 / 10	15 / 10
INCIDENCIA %	100 %	100 %
GRUPO DE CONTROL NEGATIVO		
35474	0	0
35475	0	0
35476	0	0
35477	0	0
35478	0	0
TOTAL DE PUNTUACIONES	0	0
GRAVEDAD (TOTAL / 5)	0 / 5	0 / 5
INCIDENCIA %	0 %	0 %

REFERENCIAS TÉCNICAS:

- 5 Dermatotoxicology, Marzulli, F. N. y Maibach, H. I., editores, 4ª edición, 1991, páginas 381 - 3385, Hemisphere Publishing, Corporation, Nueva York.
- ISO 10993-10: 1995 Standard, "Biological Evaluation of Medical Devices, Parte 10 - Tests for Irritation and Sensitization" páginas 13 - 15.
- Principles and Methods of Toxicology, Wallace Hayes, A., editor, 3ª edición, 1994.
- Dermatotoxicology Capítulo 21, páginas 777, Raven Press, Nueva York.
- 10 Ritz H. L. y Buehler E. V. (1980). Procedure for Conducting the Guinea Pig Assay. Current Concepts in Dermatology, Drill V. A. y Lazar P. (eds), Academic Press, Nueva York, NY, páginas 25 - 40.
- U.S. EPA - Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS), Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.2600 Skin Sensitization

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de iontoforesis portable (100) de administración prolongada de una especie farmacéutica cargada positivamente a partir de una formulación salina que comprende:
 - (a) un ánodo (32, 42, 52, 62) de sacrificio basado en un metal fácilmente oxidable en forma de una capa generalmente plana con un área de cuello de conexión (36, 46, 48, 56, 64) que tiene un ancho que es generalmente un 5 % o más de la dimensión del ancho máximo del electrodo, de forma que dicho ánodo permanecerá conectado durante la vida útil deseada del ánodo de sacrificio;
 - (b) en el que el ánodo de sacrificio está configurado para tener una vida útil mínima de al menos 6 horas en unas condiciones seguras para la piel, y es consumido completamente durante la utilización prolongada del ánodo de sacrificio; y
 - (c) una almohadilla (124) de gel de administración de fármaco en contacto eléctrico con dicho ánodo (114) para la acomodación de un gel que contiene una especie farmacéutica cargada positivamente en una forma salina formulada para una administración transdérmica.
2. Un dispositivo como en la reivindicación 1 en el que dicho ancho de dicha área de cuello es ≥ 10 % de dicho ancho máximo del ánodo.
3. Un dispositivo como en la reivindicación 1 en el que dicha especie cargada positivamente es donepezilo, preferiblemente en forma de donepezilo HCl.
4. Un dispositivo como en la reivindicación 1 en el que dicho metal fácilmente oxidable es plata y en el que dicho ánodo (80) tiene una superficie con una textura rugosa en contacto con dicha almohadilla de administración del fármaco (124), aumentando así el área de contacto entre los mismos.
5. Un dispositivo como en la reivindicación 1 en el que dicho ánodo incluye una pluralidad de segmentos de conexión de cuello (46, 48).
6. Un dispositivo como en la reivindicación 1 que comprende componentes de circuito (110) para controlar la corriente de salida de forma que la administración de dicho fármaco se realice mediante el uso de una densidad de corriente $\leq 100 \mu\text{A}/\mu\text{m}^2$.
7. Un dispositivo como en la reivindicación 1 en el que dicho ánodo tiene una vida máxima de 7 días o más.
8. Un dispositivo como en la reivindicación 1 que incluye un cátodo fácilmente reducible (116) en serie con dicho ánodo, de forma que el dispositivo funciona a un pH estable en ambos electrodos.
9. Un dispositivo como en la reivindicación 3 en el que la concentración de dicho donepezilo está en forma de donepezilo HCl y generalmente es de un 10 % o menos, y está contenido en un hidrogel acuoso.
10. Un dispositivo como en la reivindicación 1 en el que dicho ánodo de sacrificio está basado en plata, dicha almohadilla de administración de fármaco recibe y absorbe un gel que contiene dicha especie cargada positivamente en forma de una sal de clorhidrato para su administración; y que comprende adicionalmente componentes de circuito (110) para controlar la corriente de salida, de forma que la administración del fármaco se realice mediante el uso de una corriente generalmente $\leq 100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.
11. Un dispositivo como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que dicha especie farmacéutica se selecciona de entre el grupo que consiste en analgésicos, antieméticos, agentes útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y sustancias que normalmente son irritantes de la piel.
12. Un dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 en el que dicho dispositivo comprende adicionalmente una fuente integrada de energía eléctrica.
13. Un ánodo de sacrificio (32, 42, 52, 62) para un dispositivo de iontoforesis (100) para un funcionamiento a largo plazo que comprende:
 - (a) una cantidad de metal fácilmente oxidable que incluye plata formando una capa continua (70) sobre un sustrato de almohadilla de gel de administración de fármaco (124);
 - (b) un segmento de conexión conductor (36, 46, 48, 56, 64) que conecta dicha capa continua de plata en un circuito de iontoforesis, teniendo dicho segmento de conexión un ancho generalmente del 5 % o más del ancho máximo de dicho ánodo de sacrificio, de forma que dicho ánodo permanecerá conectado durante la vida útil prevista del ánodo, y es totalmente consumido durante el funcionamiento prolongado del ánodo de sacrificio; y
 - (c) en el que dicha almohadilla de gel de administración de fármaco (124) tiene una superficie rugosa.
14. Un ánodo de sacrificio como en la reivindicación 13 en el que el espesor de dicha plata es de aproximadamente 5 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros, y en el que dicho ancho de dicho segmento de conexión es ≥ 10 % de dicho ancho máximo del ánodo.

5 15. Un procedimiento de fabricación de un ánodo de sacrificio que es completamente consumido durante el funcionamiento prolongado del ánodo de sacrificio para su uso en la administración de fármacos, procedimiento que comprende serigrafiar una cantidad de metal fácilmente oxidado que forma una capa en una almohadilla de gel de administración de fármaco absorbente para contener una cantidad de un hidrogel conductor que incluye una especie farmacéutica, en el que dicho ánodo está provisto de un área de cuello, de forma que permanecerá conectado en un circuito correspondiente durante la vida útil prevista del ánodo de sacrificio.

16. Un procedimiento como la reivindicación 15 en el que la superficie de la almohadilla de gel es rugosa e incluye la formulación de una cantidad de una sal de dicha especie farmacéutica en dicho hidrogel a ser absorbido en dicha almohadilla de gel.

10

FIG. 1A

(TÉCNICA ANTERIOR)

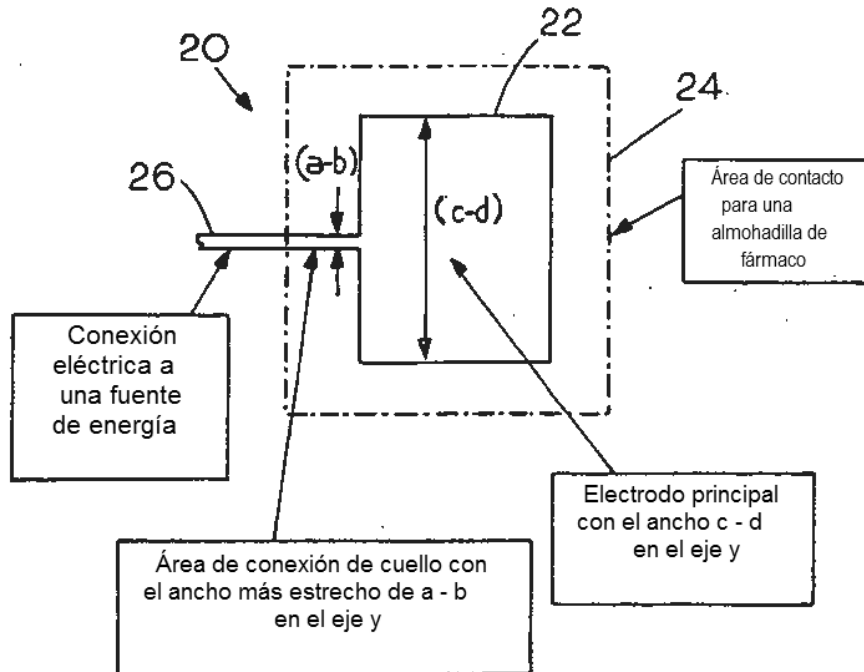


FIG. 1B

(TÉCNICA ANTERIOR)

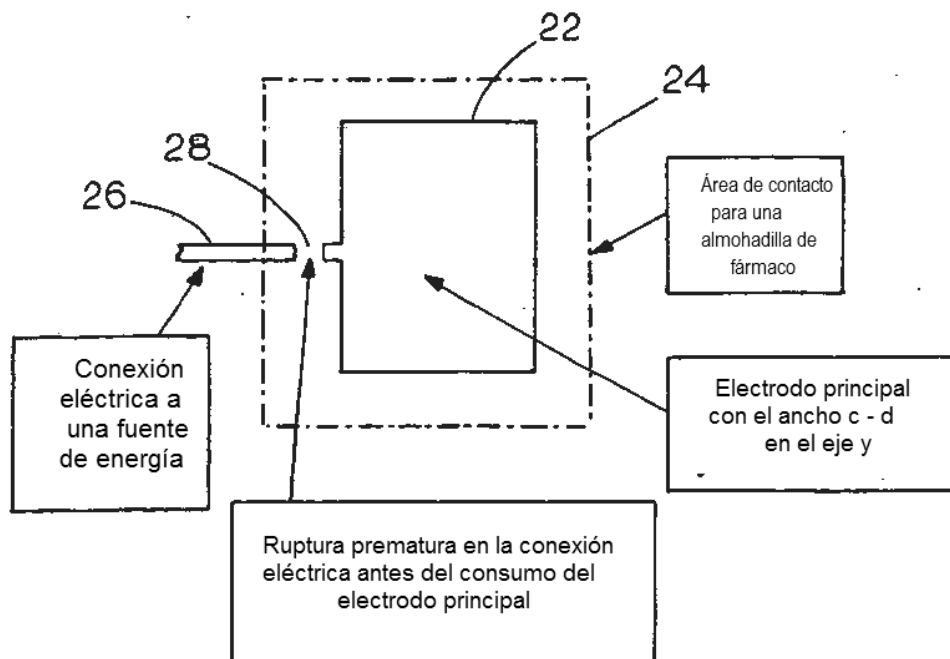


FIG. 2

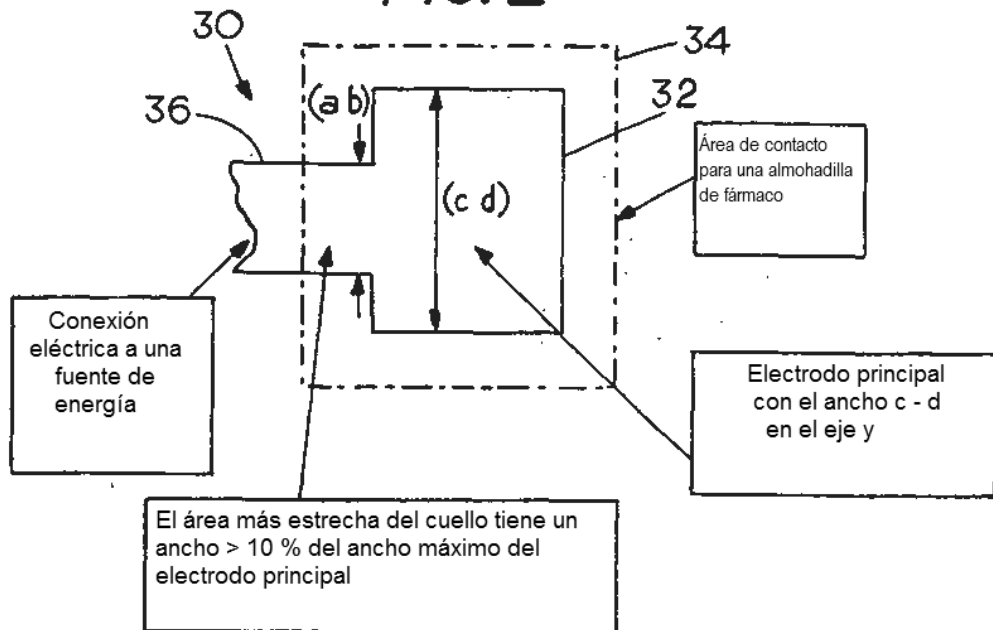


FIG. 3

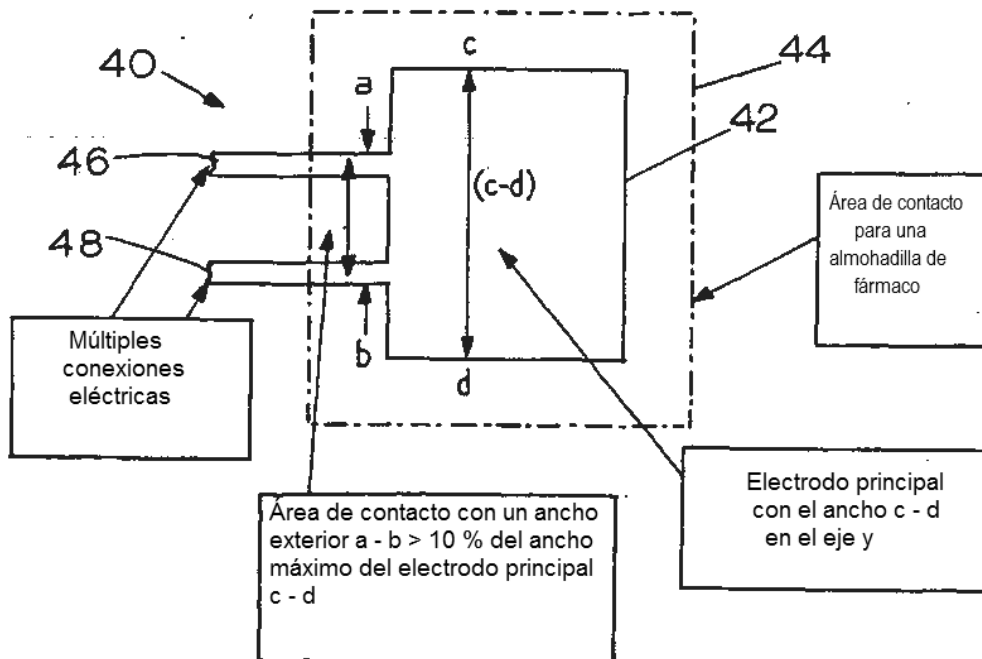


FIG. 4A

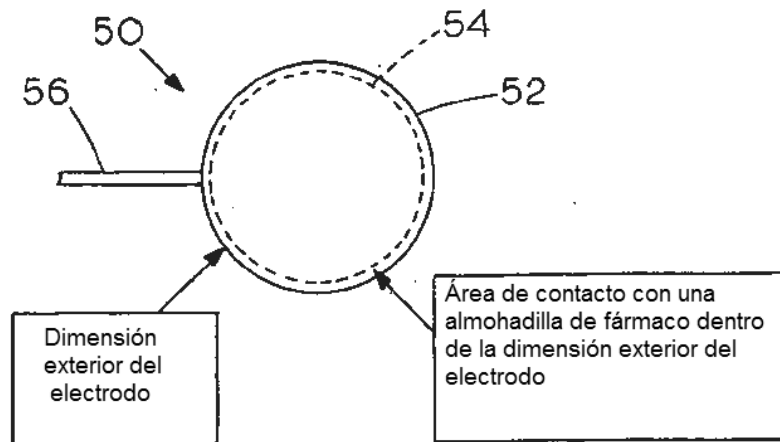


FIG. 4B

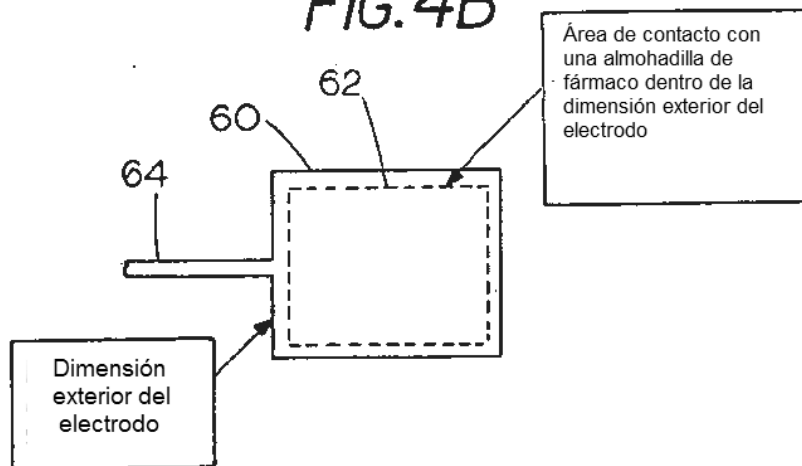


FIG. 5A

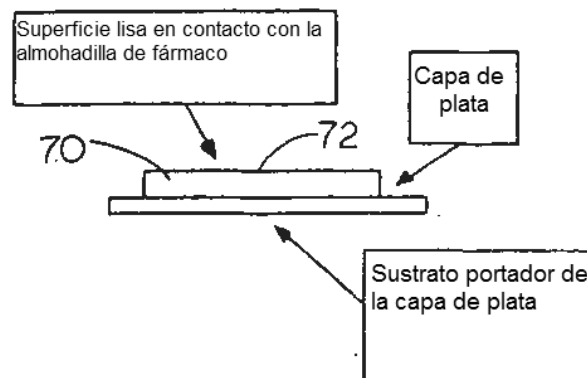


FIG. 5B

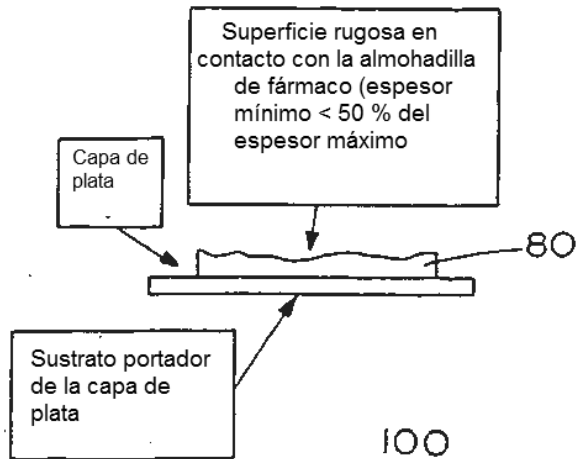


FIG. 6A

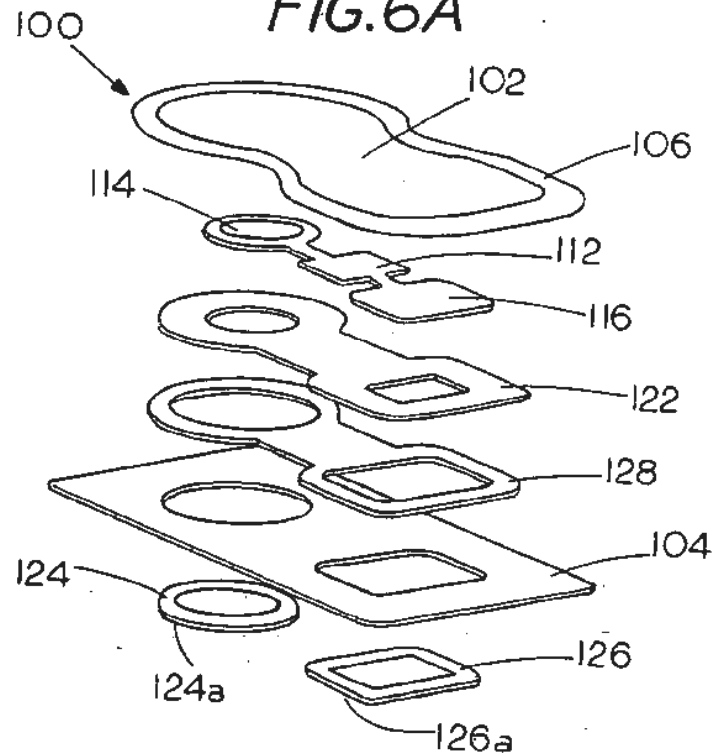


FIG. 6B

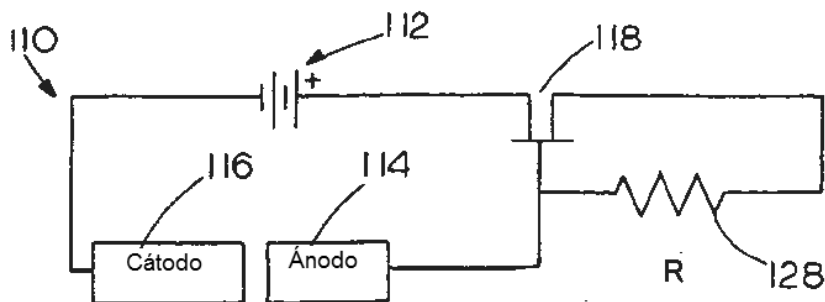


FIG. 7

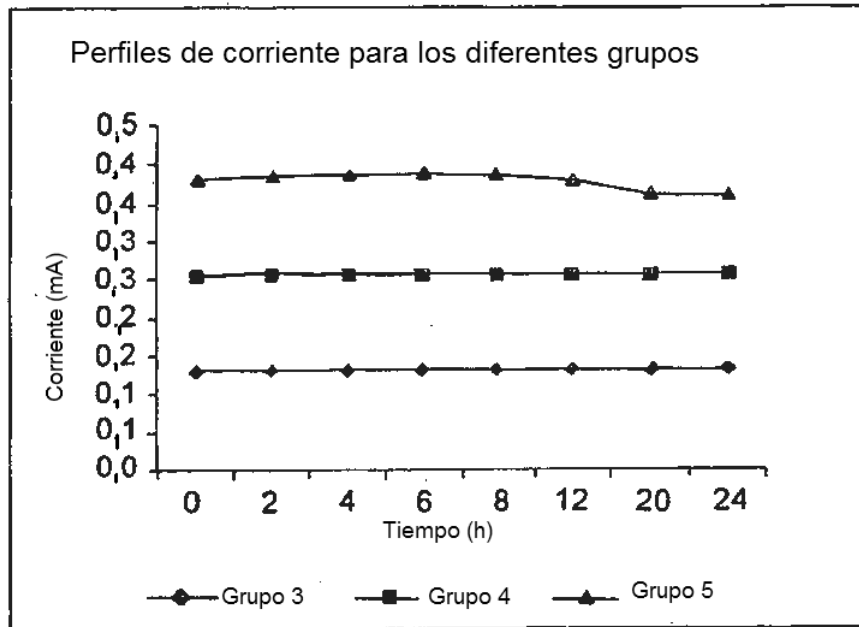


FIG. 8

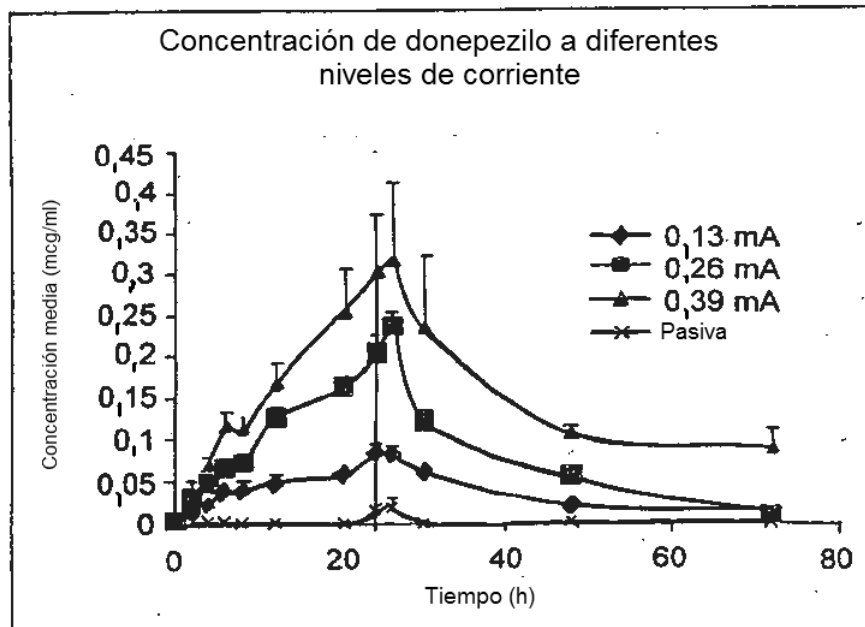


FIG. 9

