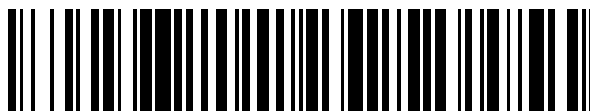


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 454**

51 Int. Cl.:

A61N 1/30

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2006** **E 06748647 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 1877134**

54 Título: **Sistemas transdérmicos para administrar por iontoforesis agentes terapéuticos que incluyen granisetron**

30 Prioridad:

22.04.2005 US 112196

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

20.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ANDERSON, CARTER R.;
SEMBROWICH, WALTER L.;
MORRIS, RUSSELL L. y
COHEN, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 529 454 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

Sistemas transdérmicos para administrar por iontoforesis agentes terapéuticos que incluyen granisetron

Antecedentes de la invención**I. Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere, en general, al campo de la administración transdérmica de agentes terapéuticos mediante una fuerza electromotriz (emf) aplicada, en general conocida como iontoforesis. Más en concreto, la presente aplicación se refiere a la administración transdérmica de agentes tales como el agente antiemético granisetron.

II. Técnica relacionada

- 10 El procedimiento de iontoforesis fue descrito por LeDuc en 1908 y desde entonces ha encontrado un uso comercial en la administración de moléculas de agentes terapéuticos iónicamente cargados, como por ejemplo, polícarpina, lidocaína y dexametasona. En este procedimiento de administración, los iones que llevan una carga positiva son conducidos a través de la piel hasta la zona de un ánodo del sistema eléctrico electrolítico mientras los iones que llevan la carga negativa son conducidos a través de la piel hasta la zona de un cátodo del sistema electrolítico.

- 15 Con anterioridad, y algunos actuales dispositivos iontoforéticos, han sido típicamente contruidos a partir de dos electrodos fijados por materiales adhesivos a un paciente, cada uno conectado por un hilo metálico a un suministro de potencia remoto, generalmente un instrumento eléctrico controlado por microprocesador. Más recientemente, se han desarrollado sistemas iontoforéticos autónomos por cables. Estos sistemas son ventajosos en el sentido de que no incorporan hilos metálicos externos y son de tamaño mucho más pequeño. Ejemplos de dichos sistemas se pueden encontrar en diversas Patentes estadounidenses, ejemplos de las cuales incluyen las Patentes estadounidense 4,927,408; 5,358,483; 5,458,569; 5,466,217; 5,533,971; 5,605,536; 5,651,768; 5,685,837; 6,421,561; el documento WO 00/12172; la Patente 6,653,014. Estos sistemas también incluyen dos electrodos fijados a la piel de los pacientes por medio de materiales adhesivos.

- 25 A diferencia de los parches de administración pasiva, los dispositivos iontoforéticos pueden incorporar la capacidad de modificar las tasas de administración con simples ajustes de la magnitud del flujo de corriente. Esta capacidad puede ser utilizada para crear un sistema aplicable sobre la piel en el que los pacientes pueden autoajustar la administración de la medicación de acuerdo con sus necesidades individuales. Las Patentes 6,171,924; 6,216,033; 6,425,892 y 6,745,071 describen unos dispositivos iontoforéticos en los que los pacientes pueden autoajustarse la dosificación del tratamiento del dolor de fentanilo o sufentanilo utilizando ya sea dosificación de bolos libremente o cambios en la tasa de administración continua.

- 30 También se han descrito dispositivos iontoforéticos en dos etapas, en los que puede ser utilizado inicialmente un alto nivel de corriente para inducir una rápida puesta en marcha de la acción, seguido por una reducción automática de la corriente a un nivel continuo más bajo con el fin de suministrar una dosis de "mantenimiento" a lo largo de un extenso periodo de tiempo. Las Patentes 5,207,752 y 6,421,561 son ejemplos que sirven para describir los dispositivos que presentan dichos perfiles de administración por etapas.

- 35 La presente invención se refiere a una aplicación mejorada de iontoferis útil en el tratamiento de la emesis. La emesis, bajo la forma de náuseas y vómitos, generalmente se produce después de la aplicación de quimioterapia, después del tratamiento postoperatorio con agentes analgésicos o después de la exposición a agentes biológicos y / o radiación, posiblemente en un establecimiento militar. Se debe apreciar que las formas de dosificación orales son cómodas pero no son fiables porque en el caso de la emesis, los pacientes no son capaces de mantener la medicación ingerida.

- 40 El granisetron es un antagonista selectivo de receptores de la 5-hidroxitriptamina (5-HT₃), y comercialmente disponible en formas dosificadas orales o inyectables. Es conocido como un agente eficaz para el tratamiento de la emesis, tanto para una dosis primaria como para una medicación de "dosis de rescate". El término "dosis de rescate" se define como una dosis necesaria adicional para tratar los síntomas de recaída o repetición. Para información adicional véase, por ejemplo, "Estudio de investigación de dosificación del granisetron de pacientes que reciben quimioterapia por cisplatina en dosis elevadas", de A. Riviere en Br. J. Cancer, 69, 967-971 (1994), que proporciona un sumario informativo de la eficacia clínica del granisetron administrado tanto como medicación primaria como dosificación de rescate.

- 45 En cuanto al modo de administración, el inconveniente de la administración oral es evidente según lo indicado con anterioridad. Un inconveniente de las formas de administración inyectables estriba en la naturaleza invasiva de las inyecciones, las cuales podrían resultar dolorosas, requerir especial pericia clínica y producir infecciones y, por tanto, no están indicadas para la autoadministración en una instalación en el campo o en el domicilio.

- 50 Teniendo presentes los inconvenientes de las formas de dosificación orales e inyectables del granisetron, varias empresas han descrito metodologías para un proceso de administración transdérmica. En él se incluyen sistemas de

administración para la administración transdérmica mediante: parches pasivos, parches pasivos calentados, parches pasivos calentados sobre la piel con tratamiento de RF y sistemas de pulverización sobre la piel en los que la cantidad total aplicada es fija y la administración mejora por los potenciadores de la permeación coformulada.

Una ventaja de los sistemas transdérmicos es una capacidad para proporcionar una liberación sostenida de la medicación a lo largo del tiempo, lo que puede servir para proporcionar una duración más prolongada de la acción. Sin embargo, una limitación y un inconveniente significativo de la administración transdérmica pasiva es una iniciación lenta de la suficiente acción para conseguir alivio. No es insólito que un parche transdérmico pasivo tarde varias horas (3 o más) antes de que se consiga una dosificación terapéutica. En la administración terapéutica pasiva, la piel puede actuar como un depósito, y la liberación hacia el torrente sanguíneo se no se producirá hasta que esa área de depósito quede saturada. Este principio lento de acción actúa como una limitación clínica en dos sentidos: 1) no puede sustituir una forma oral o inyectable existente porque es una necesidad aplicar un parche varias horas con carácter previo a un procedimiento de quimioterapia u operativo, y 2) un parche transdérmico de acción lenta no puede razonablemente servir como forma de medicación de rescate, en la que un paciente preferirá, por razones obvias, un tratamiento de acción más rápida. Esta segunda limitación es importante porque se ha demostrado que muchos casos de terapias altamente emetogénicas, como por ejemplo quimioterapia en altas dosis, un porcentaje considerable de pacientes no serán suficientemente servidos por una sola forma de dosis primaria.

Un principio de acción más rápido se puede conseguir transdérmicamente mediante la utilización de un sistema que incluya la iontoforesis. El granisetron en su forma de sal de clorhidrato, es positivamente cargado y puede ser administrado rápidamente a partir de un adaptador del ánodo positivamente cargado. Informes recientes, por ejemplo, el Resumen Científico 1: Evolución de la cinética de penetración iontoforética de granisetron a través de la piel por microdiálisis subcutánea, presentada en la reunión de la AAPS 2003, en octubre de 2003; el Resumen Científico 2: IVIVC de administración microforética de granisetron mediante diálisis subcutánea, presentada en la reunión de la AAPS 2004, de octubre de 2004, han demostrado que con la iontoforesis se puede conseguir una dosificación terapéutica (en un modelo de animal de rata sin pelo) en un tiempo aproximado de dos horas.

El sistema de dos horas descrito en los informes, sin embargo, no es probable que proporcione un beneficio adicional respecto de la emesis, la cual puede producirse hasta varios días después de la exposición a un procedimiento emetogénico. Así mismo, incluso el marco de tiempo de dos horas para la consecución de un nivel de dosis terapéutica es también un periodo de tiempo inaceptablemente largo necesario para que el facultativo y el paciente estén esperando antes de un tratamiento emetogénico como por ejemplo la quimioterapia. Finalmente, los parches de iontoforesis no proporcionan un medio de administrar una segunda dosis de rescate para el tratamiento de la emesis, un episodio en el que la dosis primaria procedente del parche resulta insuficiente.

Por tanto, existe la necesidad de una forma de dosificación transdérmica no costosa, que sea simple de efectuar que no solo proporcione el beneficio obtenido por la liberación de agentes transdérmicos como por ejemplo granisetron, sino que también proporcione una dosificación inicial o primaria y uno o más tratamientos de dosis de rescate autoadministradas seguidas.

El documento US 5540669 A describe un dispositivo de administración de fármacos iontoforético que incluye una fuente de alimentación, un conjunto de electrodos en contacto eléctrico con al menos tres depósitos, conteniendo al menos dos de los depósitos una formulación activa destinada a ser administrada sobre un área aplicada de un paciente, y un conmutador para conmutar el flujo de corriente desde entre el primer electrodo y el tercer electrodo y entre el segundo electrodo y el primer electrodo para reducir la sensibilidad. El dispositivo incluye también un temporizador para controlar la cantidad de tiempo en la que la corriente eléctrica fluye entre un par de electrodos. En una forma de realización, la formulación activa incluye un anestésico local, como por ejemplo lidocaína, y un vasoconstrictor como por ejemplo Epinefrina. De esta manera, el dispositivo está indicado para su uso para administrar anestesia local al área aplicada próxima al primer depósito durante un primer periodo de tiempo y para aplicar anestesia local al área próxima al segundo depósito durante un segundo periodo de tiempo. De esta manera, la conmutación entre pares de electrodos y la iontoforesis por debajo del umbral de la sensación se traduce en una sensación de anestesia para que la corriente pueda ser elevada para administrar el fármaco sin sensibilidad. El documento US-A5540669 divulga la técnica anterior más relevante.

El documento US 6317629B1 describe un dispositivo (10) de administración electrónica. El dispositivo (10) presenta un circuito (32) electrónico que presenta unos componentes electrónicos, como por ejemplo unas baterías (30) montadas sobre ellos. El dispositivo (10) incluye también un par de conjuntos (18, 19) de electrodos. El circuito (32) electrónico está eléctricamente conectado a los conjuntos (18, 19) de electrodos utilizando un adhesivo (34) eléctricamente conductor. El adhesivo (34) puede también ser utilizado para conectar eléctricamente dos o más componentes electrónicos dentro del circuito (32) o para conectar un componente electrónico a un circuito (32) electrónico. En una forma de realización, el adhesivo (44) eléctricamente conductor funciona como un electrodo y conecta eléctricamente el circuito (32) a un depósito (24, 25) que contiene un agente. En otra forma de realización, el adhesivo (93) eléctricamente conductor funciona como un depósito de agente y contiene el agente que va a ser administrado iontoforéticamente.

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona un dispositivo de iontoforesis transdérmica y un procedimiento que tiene la capacidad de administrar una dosificación en bolo de un agente terapéutico, particularmente una dosificación en bolo de granisetron terapéutico utilizando rápidamente un parche transdérmico desechable de un solo uso. En el caso del granisetron, el parche proporciona un principio de un nivel de acción terapéutica en términos generales de menos de una hora. Así mismo, al menos una forma de realización del dispositivo de parche permite que un paciente se autoadministre rápidamente al menos una segunda dosis de rescate después de la dosis primaria inicial.

En una forma de realización, se proporciona un dispositivo de parche desechable aplicable sobre la piel para la administración transdérmica de una pluralidad de dosis de una sustancia terapéutica cargada como por ejemplo granisetron por iontoforesis. El dispositivo incluye un depósito a partir del cual se administra un agente terapéutico dentro del cuerpo (depósito donante) que contiene una cantidad de la sustancia destinada a ser administrada transdérmicamente por iontoforesis, y uno o más electrodos donantes, un contraelectrodo que sirve para completar el circuito eléctrico a través del cuerpo, una fuente de alimentación eléctrica contenida entre el depósito donante y el contraelectrodo y un sistema de control operable por el usuario para controlar el flujo de corriente dentro del circuito para permitir que una pluralidad de dosis sucesivas de la sustancia terapéutica sea administrada a partir del depósito donante. Las múltiples dosis pueden ser controladas mediante conmutación y conexión selectiva de cada uno de una pluralidad de electrodos donantes para ser diseñados para ser oxidados o reducidos en la operación del circuito de iontoforesis.

Los expertos en la materia advertirán que puede ser utilizado un microprocesador u otros circuitos de control electrónicos o eléctricos para regular la tasa del flujo de corriente y, por tanto, la tasa de la administración de la medicación. En una forma de realización alternativa, por ejemplo un circuito de control es habilitado para crear un dispositivo que pueda suministrar el bolo y / o la dosificación de formas de onda alternativas a partir de una configuración de electrodo donante única.

Una primera dosis puede ser suministrada automáticamente por la aplicación del parche sobre la piel de un paciente mediante un dispositivo de conmutación predeterminado del circuito. De modo opcional, el parche puede también ser empleado para suministrar una tasa de administración de granisetron de nivel más bajo después de una dosis de bolo inicial. Dicho sistema se ilustra y describe, por ejemplo, en la Patente estadounidense 6,421,051 transferida al cesionario de la presente solicitud y que se considera incorporada en la presente memoria por referencia a todos los efectos.

En otra forma de realización detallada, se proporciona un parche desechable de aplicación sobre la piel que incorpora un sistema de activación para administrar automáticamente granisetron después de que un sensor desencadena el sistema en base a una señal de alarma. El sistema de control está diseñado para responder a una señal externamente generada, por ejemplo una señal de radiofrecuencia que pueda ser proporcionada a una pluralidad de dichos dispositivos que podrían ser aplicados en soldados en una instalación militar. Un dispositivo de conmutación puede estar dispuesto en el circuito para impedir que se produzca la activación accidental de los parches almacenados.

Mientras otras sustancias pueden ser administradas a partir ya sea de una cámara del ánodo o del cátodo, utilizando la iontoforesis, el dispositivo de la presente divulgación como se ha indicado, una sustancia terapéutica preferente destinada a ser administrada es el granisetron. El granisetron puede, de modo preferente, quedar contenido en una formulación de hidrogel y, de modo preferente, como una especie cargada que puede solo ser administrada con éxito en una dosis terapéutica que utilice una técnica iontoforética activa. En general, el granisetron y otras especies activas terapéuticas contenidas en forma iónica o cargada, para las administraciones de iontoforesis migran transdérmicamente solo utilizando ligeramente sistemas de aplicación pasivos. Dicho enfoque no administraría un nivel de material terapéuticamente eficaz. Los hidrogeles basados en polivinilalcohol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y óxido de polietileno, son ejemplos de hidrogeles que pueden ser coformulados con el granisetron.

Una dosis terapéutica de granisetron generalmente aceptada oscila entre aproximadamente 300 µg y 1000 µg. Los parches de acuerdo con la presente divulgación ofrecen la capacidad de administrar o aplicar una dosis en bolo entre aproximadamente 300 µg y 1000 µg en menos de aproximadamente 1 hora. En este sentido, se ha determinado que una dosis de carga iontoforética entre 20 y 60 mAmin puede ser utilizada para administrar con éxito esta cantidad, de forma que la corriente en el intervalo de 0,3 y 1,0 mA se requeriría para un periodo de administración de una hora. Así mismo, se ha llegado al convencimiento de que un intervalo óptimo de la densidad de la corriente se sitúa entre 50 µA y 250 µA por centímetro cuadrado. Por tanto, el área de contacto del adaptador de administración necesita estar dimensionado teniendo en cuenta esto como un intervalo de densidad de la corriente deseado.

Con respecto a la administración con éxito y rápida de granisetron por iontoforesis, también se ha determinado que el contenido en granisetron total suministrado en el depósito o en el adaptador donante debe sobrepasar la cantidad total deseada para que sea administrada en una cantidad significativa. En general, se ha encontrado que este es un factor de dos o incluso más. Así, si la dosis deseada total destinada a ser administrada, por ejemplo, es de 2

miligramos (2mg), se ha encontrado que al menos se podrían suministrar 4 mg en el depósito o en el adaptador donante. En general, se aprecia una pérdida significativa de la eficiencia de la administración en una segunda dosis o dosis de rescate si el contenido total de granisetron del parche es menos de dos veces la cantidad total de granisetron que se desea administrar. La invención se define en la reivindicación 1.

5 **Breve descripción de los dibujos**

En los dibujos los mismos caracteres de referencia representan las mismas partes:

La Figura 1 es una representación esquemática de una forma de realización de un parche transdérmico de acuerdo con la presente divulgación capaz de administrar una pluralidad de dosis de un agente terapéutico;

10 la Figura 2 es una representación esquemática de una forma de realización alternativa de un parche transdérmico de acuerdo con la presente divulgación selectivamente diseñado para ser activado por una señal externa;

la Figura 3 es una representación esquemática de otra forma de realización de la presente divulgación capaz de administrar una pluralidad de dosis de un agente terapéutico utilizando un único electrodo donante; y

15 la Figura 4 es una representación esquemática de una forma de realización similar a la de la Figura 2, que incluye un elemento para precluir la activación a destiempo.

Descripción detallada

20 La descripción detallada contenida en la presente memoria descriptiva pretende ilustrar los principios de la invención y no limitarlos. Se presenta un número limitado de formas de realización ilustrativa, a modo de ejemplos, y se señala de antemano que los expertos en la materia sin duda advertirán la posibilidad de otros ejemplos que se incluirían en el alcance del concepto inventivo.

La Figura 1 representa un dispositivo de parche iontoforético que automáticamente libera una dosis de granisetron o de otro agente terapéutico tras la aplicación del dispositivo sobre la piel. Ese dispositivo es también capaz de liberar una segunda dosis después de que un paciente active un dispositivo de conmutación.

25 La forma de realización de la Figura 1 ilustra un dispositivo de parche adhesivo aplicado sobre la piel autoalimentado electroforético con la referencia numérica global 10. El parche incluye una cámara del cátodo y un contraelectrodo 12 que contiene un cátodo o un contraelectrodo 14 y una cámara del ánodo o un depósito 16 donante que contiene un par de ánodos 18 y 19 separados y eléctricamente aislados entre sí, pero eléctricamente conectados a unos respectivos conductores 22 y 24 y al material del depósito 16. Un elemento de conmutación en dos posiciones se muestra en la referencia numeral 26 y se muestra un par de fuentes de alimentación, que pueden convencionalmente ser unas baterías tipo botón conectadas en serie en las referencias 28 y 30. Unos elementos de conductor de interconexión adicionales se muestran en las referencias 32, 34 y 36. Así, utilizando el conmutador 26, o bien el ánodo 18 o el 20 pueden ser selectivamente conectados o acoplados dentro de un circuito que sea completado por la aplicación del parche 10 a la piel de un paciente, como es bien conocido.

35 La capacidad de carga y, por tanto, la dosificación asociada o bien con el ánodo 18 o con el 20 puede también ser ajustada a cualquier cantidad deseada mediante el ajuste del contenido de la especie oxidable en cada ánodo de forma que el agotamiento de la especie oxidable o el aislamiento de la conexión produzca una situación de circuito abierto con ese ánodo conectado. Técnicas para llevar a cabo este ajuste se ilustran y describen en la Patente estadounidense 6,653,014 transferida al cesionario de la presente solicitud y que se incorpora por este medio por referencia en la presente memoria para cualquier finalidad.

40 Aunque en las figuras se muestra dispositivos de uno y dos ánodos, se debe apreciar que podrían, de manera opcional, añadirse fácilmente ánodos adicionales, conductores y posiciones de conmutación, si se desea. El circuito, de manera opcional, puede incluir elementos para limitar o controlar el flujo de corriente de forma conocida para conseguir una menor dosificación de duración prolongada en cualquier posición de conmutación. Por ejemplo, puede desear administrar una dosis constante baja de granisetron de quizás alrededor de 40 µg/hr a lo largo de un periodo de tiempo prolongado después de que se haya administrado un bolo inicial o una primera dosis básica. Así mismo, pueden ser utilizados otros tipos o tipos adicionales de fuentes de alimentación de cc y controles incluyendo opcionalmente controles programados, como por ejemplo se muestra en la Figura 3.

50 En operación, cuando el dispositivo de parche de iontoforesis de la Figura 1 es aplicado por adhesivo a la piel de un paciente, ello completará un primer circuito que incluya un ánodo 18, 20 incluido selectivamente, y el parche inmediatamente se activará y comenzará a administrar una dosis de granisetron u otro agente terapéutico contenido en el ánodo o el depósito donante proporcionado con la cantidad de la especie oxidable disponible en el circuito y entonces con el ánodo conectado. Esto, de modo preferente, quedará prefijado por la posición del conmutador 26 ajustado en el punto de fabricación para que un bolo inicial conocido del granisetron como dosis terapéutica inicial pueda ser administrada rápidamente tan pronto como el dispositivo sea aplicado a la piel de un usuario. A

continuación, si se requiere una segunda dosis o una dosis llamada de “rescate”, puede ser activada cuando el usuario opere el conmutador 26 a la posición alternada para conectar un segundo ánodo o ánodo alternado 18, 20 en el circuito para autoadministrarse una dosis adicional de granisetron.

La forma de realización alternativa de la Figura 2, incluye un parche 40 adhesivo similar aplicado a la piel, autoalimentado, que incluye una cámara del cátodo o contradepósito 42 con el cátodo o el contraelectrodo 44, una cámara del ánodo o depósito 46 donante provisto de un único ánodo o electrodo 48 donante. Un conmutador normalmente abierto u otro elemento o dispositivo 50 de activación, conectado con el sensor 52 asociado para recibir señales de activación externas, está dispuesto en el circuito entre el ánodo 48 y un par de fuentes 54 y 56 de alimentación conectadas en serie. Unos elementos de conexión conductores se muestran en las referencias numerales 58, 60, 62 y 64.

Esta forma de realización está diseñada para ser llevada por una persona que tenga la necesidad potencial de recibir una dosis de material terapéutico del parche. La activación del parche y la administración de la medicación, sin embargo, es controlada por una señal generada en el exterior que es recibida por el sensor 52 lo cual, a su vez, activa el elemento 50 para cerrar un conmutador que funcione de cualquier otra manera para completar el circuito. La forma de realización 40 se muestra con un solo ánodo y, por tanto, está diseñada para administrar una sola dosis al usuario.

Se debe apreciar que el dispositivo 52 de detección puede ser diseñado para recibir cualquiera de los muchos tipos de señales incluyendo radiofrecuencia, audio, infrarrojos, etc., y una sola señal puede activar los parches de muchos usuarios como podría suceder entre tropas habitualmente enroladas en una instalación militar. Esta forma de realización proporcionar un medio para la administración de granisetron transdérmica iontoforética automatizada en una situación de maniobras militares, como la que se puede requerir, por ejemplo, con una exposición inesperada de soldados a una radiación o agentes químicos o biológicos.

La Figura 4 muestra una forma de realización 40a activada por sensor similar a la mostrada en la Figura 2 que está provista de un elemento activado por un usuario para proporcionar protección contra una activación no deseada del parche (como por ejemplo en una situación de almacenamiento). Así, la forma de realización de la Figura 4 está provista de un conmutador operado manualmente como se indica en la referencia numeral 70 que está diseñado para ser cerrado por el usuario antes de su activación controlada por sensor. En una posición abierta, el conmutador 70 interrumpe la alimentación sobre el conductor 70 desconectando de esta manera la fuente 56 de alimentación. El cierre del conmutador 70 activa también el sensor 52 el cual, si no, estaría en el modo desactivado. Esta forma de realización se muestra con una única fuente 56 de alimentación pero, como en el caso de la forma de realización de la Figura 2, pueden, por supuesto, ser utilizadas fuentes de alimentación adicionales u otros controles como en la Figura 3. Una vez que el conmutador 70 está ajustado a la posición de cerrado por el usuario, el sistema queda habilitado para su activación automática controlada por sensor.

Otra forma de realización 10a se muestra en la Figura 3 en la que un circuito o elemento 37 de control electrónico está conectado por un conductor 38 al conmutador 26 y por un conductor 39 a la fuente 28 de alimentación. El elemento 37 de circuito de control electrónico puede incluir un microprocesador o un control operado por microprocesador que puede ser un controlador de temporización como los bien conocidos y que puede operar en combinación con un único electrodo 20a donante para administrar una pluralidad de dosis a partir del parche de forma controlada por el elemento 37 y el controlador 26. Este es un esquema alternativo operativo al del agotamiento secuencial de electrodos mostrado en la Figura 1. Un sistema de control puede ser utilizado para proporcionar una administración sostenida o de bajo nivel constante del agente terapéutico. En el caso del granisetron, esta puede ser de aproximadamente de 30 a 50 µg/hr o, de modo preferente, de aproximadamente 40 µg/hr, por ejemplo.

Los ejemplos de la descripción detallada muestran la administración de un agente terapéutico en la que el depósito donante es la cámara del ánodo. Por supuesto, como se indicó con anterioridad, por ejemplo, los expertos en la materia advertirán que el material de carga contraria podría ser administrado utilizando la cámara del cátodo como depósito donante y la cámara del ánodo como el contradepósito. También se contemplan otras variantes de configuración y control. Estas variantes pueden incluir componentes de circuito para controlar la potencia de administración a lo largo del tiempo o circunstancias similares.

La presente memoria se ha descrito con considerable detalle la invención con el fin de ajustarse a la normativa dictada sobre patentes y para proporcionar a los expertos en la materia la información necesaria para aplicar los principios novedosos y para construir y utilizar los componentes especializados referidos según lo exigido. Sin embargo, se debe entender que la invención puede llevarse a cabo mediante un equipamiento y unos dispositivos específicamente distintos, y que pueden llevarse a cabo diversas modificaciones, tanto en cuanto al equipamiento como a los procedimientos operativos, así como respecto a los materiales, sin apartarse del alcance de la invención misma.

REIVINDICACIONES

1.- Un dispositivo (10) desechable aplicado sobre la piel para la administración transdérmica de una pluralidad de dosis de una sustancia terapéutica cargada por iontoforesis, que comprende:

- 5 (a) un depósito (16) donante que contiene una cantidad de una sustancia terapéutica destinada a ser administrada transdérmicamente por iontoforesis, incluyendo además dicho depósito (16) donante una pluralidad de electrodos (18, 20) donantes que proporcionan fuentes separadas de un material reactivo selectivamente conectable para proporcionar una pluralidad de dosis sucesivas de una sustancia terapéutica;
 - 10 (b) un contradepósito (12);
 - (c) una fuente de alimentación (28, 30) eléctrica conectada entre dicho depósito (16) donante y dicho contradepósito (12); y
 - (d) un sistema de control operable por usuario para controlar el flujo de corriente de dicho circuito para permitir que la sustancia terapéutica sea administrada de dicho depósito (16) donante.
- 15 2.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho sistema de control comprende además unos medios de conmutador (26) para conectar selectivamente cada uno de la pluralidad de electrodos (18, 20) donantes dentro de dicho circuito.
- 3.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un circuito se ha completado y una primera dosis es administrada automáticamente tras la aplicación de dicho dispositivo (10) sobre la piel de un paciente.
- 20 4.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que un circuito se ha completado y una primera dosis es administrada automáticamente tras la aplicación de dicho dispositivo (10) sobre la piel de un paciente.
- 5.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho sistema de control comprende además un conmutador (26) de dos posiciones y dicho depósito (16) donante contiene dos electrodos (18, 20) donantes selectivamente conectados a dicho circuito mediante dicho conmutador (26) de forma que un primer electrodo (18) donante reactivo está conectado en dicho circuito tras la aplicación de dicho dispositivo (10) aplicado sobre la piel para proporcionar una primera dosis de dicha sustancia terapéutica y un segundo electrodo (20) donante reactivo puede selectivamente ser conectado mediante la operación de dicho conmutador (26) para administrar una segunda dosis de dicha sustancia terapéutica.
- 25 6.- Un dispositivo (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha sustancia terapéutica es granisetron.
- 30 7.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que cada una de dichas dosis está comprendida entre aproximadamente 300 µg y 1000 µg.
- 8.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que al menos la primera dosis es administrada en aproximadamente 1 hora.
- 35 9.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho granisetron está contenido en una formulación de hidrogel.
- 10.- Un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- la sustancia terapéutica comprende granisetron,
- 40 el dispositivo (10) comprende un circuito (37) de control para controlar la corriente y proporciona un primer circuito eléctrico que comprende un primer electrodo (18) donante para administrar una dosis primaria comprendida entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 1000 µg de granisetron en un periodo de tiempo inferior a 2 horas tras la aplicación del parche (10) sobre la superficie del cuerpo, y el sistema (26) operable por usuario permite la conexión de un segundo electrodo (20) donante en un circuito completo para administrar una dosis adicional comprendida entre aproximadamente 300 µg y 1000 µg de granisetron.
- 45 11.- Un dispositivo (10, 10a) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho granisetron está contenido en una formulación de hidrogel.
- 12.- Un dispositivo (10, 10a) de acuerdo con la reivindicación 10 en el que dicho granisetron se presenta bajo una forma que puede ser solo administrada por iontoforesis.

13.- Un dispositivo (10, 10a) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la cantidad de granisetron administrada en el depósito (16) donante sobrepasa una cantidad total deseada destinada a ser administrada por los dispositivos (10, 10a) a un usuario.

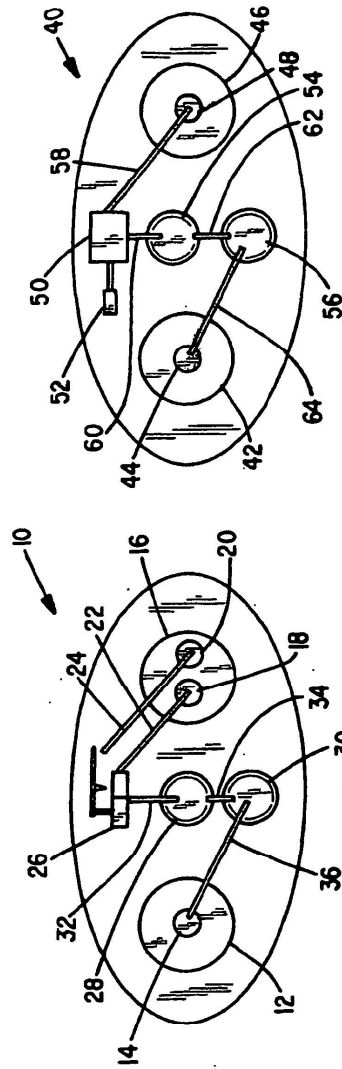


FIG. 1

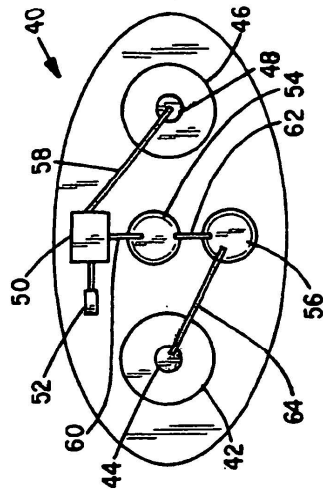


FIG. 2

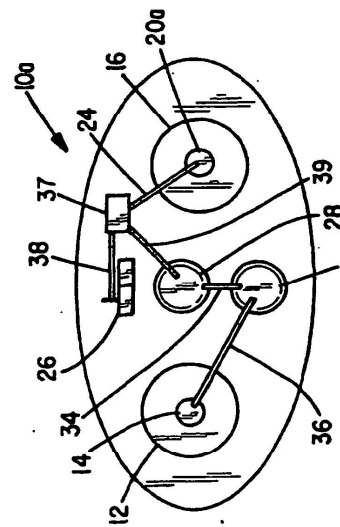


FIG. 3

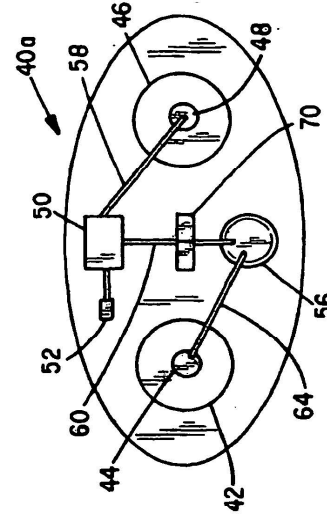


FIG. 4