

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 259**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/29** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61M 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2005 E 05727716 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1744683**

54 Título: **Aparato y método para la administración transdérmica de agentes de hormona paratiroidea**

30 Prioridad:

**13.05.2004 US 571304 P**  
**01.07.2004 US 585276 P**  
**12.01.2005 US 643660 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.04.2016**

73 Titular/es:

**ALZA CORPORATION (100.0%)**  
**700 Eubanks Drive**  
**Vacaville, CA 95688, US**

72 Inventor/es:

**AMERI, MAHMOUD;**  
**CORMIER, MICHEL J.N.;**  
**MAA, YUH-FUN;**  
**KAMBERI, MARIKA y**  
**DADDONA, PETER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 568 259 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**

Aparato y método para la administración transdérmica de agentes de hormona paratiroidea

**Campo de la presente invención**

5 La presente invención se refiere de manera general a sistemas de administración de agentes transdérmicos. Más particularmente, la invención se refiere a un aparato para la administración transdérmica de agentes de hormona paratiroidea.

**Antecedentes de la invención**

10 Los agentes activos (o fármacos) se administran de la manera más convencional por vía oral o bien por inyección. Por desgracia, muchos agentes activos son completamente ineficaces o tienen una eficacia radicalmente reducida cuando se administran por vía oral, dado que no son absorbidos o bien son afectados de manera adversa antes de entrar en la corriente sanguínea, y por tanto no poseen la actividad deseada. Por otra parte, la inyección directa del agente por vía intravenosa o subcutánea, aunque asegura que no hay modificación del agente durante la administración, es un procedimiento difícil, inconveniente, doloroso e incómodo, que da como resultado a veces un escaso cumplimiento del paciente.

15 Por tanto, en principio, la administración transdérmica proporciona un método para administrar agentes activos que necesitarían de lo contrario ser administrados por inyección hipodérmica o infusión intravenosa. La palabra "transdérmica", como se emplea en la presente memoria, es un término genérico que se refiere a la administración de un agente activo (p.ej., un agente terapéutico, tal como un fármaco, o un agente inmunológicamente activo, tal como una vacuna) a través de la piel al tejido local o al sistema circulatorio sistémico sin corte o penetración sustancial de la piel tal como el corte con un cuchillo quirúrgico o la perforación de la piel con una aguja hipodérmica. La administración transdérmica del agente incluye administración por medio de difusión pasiva, así como administración basada en fuentes de energía externas, tales como electricidad (p.ej., iontoforesis) y ultrasonidos (p.ej., fonoforesis).

20 Los sistemas de administración transdérmica pasiva de agentes que son más comunes incluyen típicamente un reservorio de fármaco que contiene una alta concentración de un agente activo. El reservorio está adaptado para contactar con la piel, lo que permite que el agente se difunda a través de la piel y hacia los tejidos corporales o la corriente sanguínea de un paciente.

30 Como es bien sabido en la técnica, el flujo transdérmico de fármaco es dependiente de las condiciones de la piel, el tamaño y propiedades físicas/químicas de la molécula del fármaco, y el gradiente de concentración a través de la piel. Debido a la baja permeabilidad de la piel a muchos fármacos, la administración transdérmica ha tenido aplicaciones limitadas. Esta baja permeabilidad es atribuida principalmente al estrato córneo, la capa más externa de la piel, que consiste en células lisas, muertas, llenas de fibras de queratina (es decir, queratinocitos) rodeadas por bicapas lipídicas. Esta estructura altamente ordenada de las bicapas lipídicas confiere un carácter relativamente impermeable al estrato córneo.

35 Un método común para aumentar el flujo difusional transdérmico pasivo del agente implica pretratar la piel con, o co-administrar con el agente, un potenciador de la permeación de la piel. Un potenciador de la permeación, cuando se aplica a una superficie del cuerpo a través de la cual se administra el agente, aumenta el flujo del agente a través de la misma. Sin embargo, la eficacia de estos métodos en potenciar el flujo transdérmico de proteínas ha sido limitada, al menos para las proteínas más grandes, debido a su tamaño.

40 Ha habido también muchas técnicas y dispositivos desarrollados para penetrar o interrumpir mecánicamente las capas más externas de la piel, creando de este modo caminos en la piel a fin de aumentar la cantidad de agente que se administra por vía transdérmica. Es ilustrativo el dispositivo de administración de fármacos descrito en la patente de EE.UU. N° 3.964.482.

45 Se describen otros sistemas y aparatos que emplean pequeños elementos perforadores de la piel para aumentar la administración transdérmica de fármacos en las patentes de EE.UU. Nos. 5.879.326, 3.814.097, 5.250.023, 3.964.482, nueva versión N° 25.637, y publicaciones PCT Nos. WO 96/37155, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 98/11937, WO 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 98/00193, WO 99/64580, WO 98/28037, WO 98/29298 y WO 98/29365.

50 Los sistemas y aparatos descritos emplean elementos perforadores de diversas formas y tamaños para perforar la capa más externa (es decir, el estrato córneo) de la piel. Los elementos perforadores descritos en estas referencias generalmente se extienden perpendicularmente desde un miembro plano, fino, tal como una almohadilla o lámina. Los elementos perforadores en algunos de estos dispositivos son extremadamente pequeños, teniendo algunos una longitud de microproyección de sólo aproximadamente 25-400 micrómetros y un grosor de microproyección de solamente aproximadamente 5-50 micrómetros. Estos pequeños elementos de perforación/corte hacen microhendiduras/microcortes correspondientemente pequeños en el estrato córneo para aumentar la administración transdérmica del agente a través de ellos.

Los sistemas descritos incluyen típicamente además un reservorio para contener el agente y también un sistema de administración para transferir el agente desde el reservorio a través del estrato córneo, tal como por dientes huecos del propio dispositivo. Un ejemplo de tal dispositivo se describe en la solicitud de patente internacional WO 93/17754, que tiene un reservorio de agente líquido. El reservorio debe, sin embargo, ser presurizado para forzar el agente líquido a través de los pequeños elementos tubulares y hacia dentro de la piel. Las desventajas de tales dispositivos incluyen la complicación añadida y el gasto para añadir un reservorio de líquido presurizable y complicaciones debidas a la presencia de un sistema de administración impulsado por presión.

Como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° 10/045.842, es posible tener el agente activo que es para ser administrado revestido sobre las microproyecciones en lugar de contenido en un reservorio físico. Esto elimina la necesidad de un reservorio físico independiente y de desarrollar una formulación o composición del agente específicamente para el reservorio.

En particular la solicitud de patente internacional WO02/074173 se refiere a un aparato y método en el que un líquido que contiene un agente se aplica a microproyecciones perforadoras de la piel usando una técnica de revestimiento que reviste selectivamente sólo las microproyecciones perforadoras de la piel y no el sustrato.

La solicitud de patente internacional WO2004/030743 describe un dispositivo de administración transdérmica que comprende un miembro que tiene una pluralidad de microprotrusiones perforadoras del estrato córneo y un revestimiento que incluye un agente biológico, tal como PTH, y un vasoconstrictor.

La solicitud de patente internacional WO2005/004729 se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende al menos una microproyección perforadora del estrato córneo, en donde dicha microproyección tiene una primera porción con un revestimiento hidrófobo y una segunda porción con un revestimiento hidrófilo.

La solicitud de patente internacional WO2005/004842 describe composiciones para revestir un dispositivo de administración transdérmica que tiene microproyecciones perforadoras del estrato córneo que comprenden una formulación de un agente biológicamente activo tal como PTH y un contraíón no volátil.

Como es bien sabido en la técnica, la osteoporosis es un trastorno óseo caracterizado por una pérdida progresiva de hueso que predispone a un individuo a un riesgo aumentado de fractura, típicamente en la cadera, espina dorsal y muñeca. La pérdida progresiva de hueso, que comienza típicamente entre las edades de 30 y 40, es principalmente asintomática hasta que se produce una fractura ósea, conduciendo a un alto grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes. El ochenta por ciento de los afectados por osteoporosis son mujeres, y, en base a estudios recientes, durante los seis años posteriores al comienzo de la menopausia, las mujeres pierden un tercio de su masa ósea.

Como es bien sabido también en la técnica, la hormona paratiroidea (PTH) es una hormona secretada por la glándula paratiroides que regula el metabolismo del calcio y el fosfato en el cuerpo. La PTH ha suscitado gran interés en el tratamiento de la osteoporosis por su capacidad para promover la formación de hueso y, por tanto, la incidencia drásticamente reducida de fracturas. Ensayos clínicos a gran escala han mostrado que la PTH reduce de manera eficaz y de manera segura el porcentaje de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis.

Los agentes basados en PTH han suscitado también interés en el tratamiento de fracturas óseas (tanto en hombres como mujeres) en virtud de su capacidad para acelerar la curación del hueso.

Para este fin, se han desarrollado diversas formulaciones estabilizadas de agentes basados en PTH que pueden ser reconstituidas para inyección subcutánea, que, como se discute más adelante, es el medio convencional de administración. Son ilustrativas las formulaciones descritas en la patente de EE.UU. N° 5.563.122 ("Stabilized Parathyroid Hormone Composition") y la solicitud de patente de EE.UU. N° de Pub. 2002/0107200 ("Stabilized Teriparatide Solutions").

Un agente basado en PTH inyectable aprobado actualmente es FORTEO™ (una inyección de teriparatida derivada de rADN), que contiene hormona paratiroidea humana recombinante (1-34), (rhPTH(1-34)). FORTEO™ se prescribe típicamente para mujeres con una historia de fractura osteoporótica, que tienen múltiples factores de riesgo de fractura, o en las que ha fracasado, o son intolerantes a, una terapia de osteoporosis previa, en base a la evaluación de un médico. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se ha encontrado que FORTEO™ aumenta la densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés) y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

También se ha encontrado que FORTEO™ aumenta la masa ósea en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal que están en alto riesgo de fractura. Estos incluyen hombres con una historia de fractura osteoporótica, o que tienen múltiples factores de riesgo de fractura, o en los que ha fracasado, o son intolerantes a, una terapia de osteoporosis previa. En hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal, se ha encontrado de manera similar que FORTEO™ aumenta la BMD. Además de la inyección subcutánea, también se han investigado otros medios de administración de agentes basados en PTH. Por ejemplo, se discuten diversos métodos de administración pulmonar (es decir, inhalación) en "Pulmonary Delivery of Drugs for Bone Disorders", Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 42, Capítulo 3, págs. 239-248 (31 de agosto de 2000), Patton, "Bioavailability of Pulmonary Delivered Peptides and Proteins: -Interferon, Calcitonins and Parathyroid Hormones", Journal of Controlled Release, Vol. 28, Capítulos 1-3,

págs. 79-85 (enero de 1994), Patton, et al., "Impact of Formulation and Methods of Pulmonary Delivery on Absorption of Parathyroid Hormone (1-34) from Rat Lungs", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 93, Capítulo 5, págs. 1.241-1.252 (mayo de 2004), Codrons, et al., "Systemic Delivery of Parathyroid Hormone (1-34) Using Inhalation Dry Powders in Rats", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 92, Capítulo 5, págs. 938-950 (mayo de 2003) y Pfützner, A, et al., "Pilot Study with Technosphere/PTH(1-34) - A New Approach for Effective Pulmonary Delivery of Parathyroid Hormone (1-34)", *Horm. Metab. Res.*, Vol. 35(5), págs. 319-23.

Se discuten también diversos métodos de administración transdérmica activa de agentes basados en PTH en "The Effect of Electroporation on Iontophoretic Transdermal Delivery of Calcium Regulating Hormones", *Journal of Controlled Release*, Vol. 66, Capítulos 2-3, págs. 127-133 (15 de mayo de 2000) y Chang, et al., "Prevention of Bone Loss in Ovariectomized Rats by Pulsatile Transdermal Iontophoretic Administration of Human PTH(1-34)", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 91, Capítulo 2, págs. 350-361 (febrero de 2002).

A pesar de la eficacia de la PTH en el tratamiento de trastornos tales como osteoporosis, hay varios inconvenientes y desventajas asociados con los métodos descritos de la técnica anterior para administrar PTH, particularmente, por inyección subcutánea. Un inconveniente principal es que la inyección subcutánea es un procedimiento difícil e incómodo, lo que a menudo da como resultado un escaso cumplimiento del paciente.

Se ha documentado previamente que la administración intracutánea de agentes, tales como hGH, usando sistemas de microproyección proporciona un perfil farmacocinético de hGH similar al observado después de administración subcutánea. Véase, p.ej., Cormier, et al., solicitud de patente de EE.UU. N° de Pub. 2002/0128599, titulada "Transdermal Drug Delivery Devices Having Coated Microprotrusions".

La infusión continua de un agente basado en PTH *in vivo* da como resultado resorción activa de hueso. Por lo tanto es de importancia crítica que el agente basado en PTH sea administrado de un modo pulsátil. En base a los resultados de eficacia de la inyección subcutánea de una vez al día, cualquier vía alternativa de administración de PTH debería proporcionar una concentración en sangre de PTH no más lenta que la de PTH inyectada por vía subcutánea.

Sería deseable por tanto proporcionar un sistema de administración de agentes que facilite la administración mínimamente invasiva de agentes basados en PTH. Sería deseable además proporcionar un sistema de administración de agentes que proporcione un perfil farmacocinético del agente basado en PTH similar al observado después de la administración subcutánea.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar un aparato y método para la administración de agentes transdérmicos que proporciona administración intracutánea de un agente basado en PTH a un paciente.

Es otro objeto de la invención proporcionar un aparato y método para la administración de agentes transdérmicos que proporciona un perfil farmacocinético del agente basado en PTH similar a o más rápido que el observado después de la administración subcutánea.

Es otro objeto de la invención proporcionar un aparato y método para la administración de agentes transdérmicos que proporciona una concentración en sangre farmacológicamente activa de un agente basado en PTH durante un periodo de hasta ocho horas.

Es otro objeto de la invención proporcionar una formulación de agente basado en PTH para la administración intracutánea a un paciente.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un aparato y método para la administración de agentes transdérmicos que incluye microproyecciones revestidas con un revestimiento biocompatible que incluye al menos un agente biológicamente activo, preferiblemente, un agente basado en PTH.

### **Compendio de la invención**

De acuerdo con los objetos anteriores y los que serán mencionados y se harán evidentes más adelante, el aparato para administrar por vía transdérmica un agente basado en PTH de acuerdo con la reivindicación 1 comprende generalmente un dispositivo de administración que tiene un miembro de microproyección que incluye una pluralidad de microproyecciones que están adaptadas para perforar el estrato córneo hasta la capa de epidermis subyacente, o capas de epidermis y dermis. El miembro de microproyección incluye un revestimiento biocompatible que tiene al menos un agente basado en PTH dispuesto en el mismo, de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización de la invención, el miembro de microproyección tiene una densidad de microproyecciones de al menos aproximadamente 10 microproyecciones/cm<sup>2</sup>, más preferiblemente, en el intervalo de al menos aproximadamente 200-2.000 microproyecciones/cm<sup>2</sup>.

En una realización, el miembro de microproyección está construido de acero inoxidable, titanio, aleaciones de níquel y titanio, o materiales biocompatibles similares.

En otra realización, el miembro de microproyección está construido de un material no conductor, tal como un

material polimérico. Alternativamente, el miembro de microproyección puede estar revestido con un material no conductor, tal como Parylene<sup>®</sup>, o un material hidrófobo, tal como Teflon<sup>®</sup>, silicio u otro material de baja energía.

5 Las formulaciones de revestimiento aplicadas al miembro de microproyección para formar revestimientos biocompatibles sólidos pueden comprender formulaciones acuosas y no acuosas. Preferiblemente, las formulaciones de revestimiento incluyen al menos un agente basado en PTH, que puede ser disuelto dentro de un vehículo biocompatible o suspendido dentro del vehículo.

10 El agente basado en PTH se selecciona del grupo que consiste en hPTH(1-34), sales y análogos de hPTH, teriparatida y péptidos relacionados. En toda esta solicitud, los términos "agente basado en PTH" y "agente hPTH(1-34)" incluyen, sin limitación, hPTH(1-34) recombinante, hPTH(1-34) sintética, PTH(1-34), teriparatida, sales de hPTH(1-34), derivados simples de hPTH(1-34), tales como amida de hPTH(1-34), y moléculas estrechamente relacionadas, tales como hPTH(1-33) o amida de hPTH(1-31), o cualquier otro péptido osteogénico estrechamente relacionado. La hPTH(1-34) sintética es el agente de PTH más preferido.

15 Ejemplos de sales de hPTH farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, glucuronato, 3-hidroxiisobutirato, tricarbálicato, malonato, adipato, citraconato, glutarato, itaconato, mesaconato, citramalato, dimetilolpropionato, tiglicato, glicerato, metacrilato, isocrotonato, β-hidroxibutirato, crotonato, angelato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartrato, nitrato, fosfato, bencenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y sulfonato.

20 Preferiblemente, el agente basado en PTH está presente en la formulación de revestimiento en una concentración en el intervalo de aproximadamente 1-30% en peso.

La cantidad de agente basado en PTH contenido en el revestimiento biocompatible sólido (es decir, miembro o producto de microproyección) está en el intervalo de aproximadamente 10-100 µg.

25 También preferiblemente, el pH de la formulación de revestimiento está por debajo de aproximadamente pH 6. Más preferiblemente, la formulación de revestimiento tiene un pH en el intervalo de aproximadamente pH 2 - pH 6. Incluso más preferiblemente, la formulación de revestimiento tiene un pH en el intervalo de aproximadamente pH 3 - pH 6.

30 En ciertas realizaciones de la invención, la viscosidad de la formulación de revestimiento que se emplea para revestir las microproyecciones es potenciada añadiendo contraiones de baja volatilidad. En una realización, el agente basado en PTH tiene una carga positiva en el pH de la formulación, y el contraión potenciador de la viscosidad comprende un ácido que tiene al menos dos pKas ácidos. Ácidos adecuados incluyen ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido itacónico, meglutol, ácido mesacónico, ácido succínico, ácido citramálico, ácido tartrónico, ácido cítrico, ácido tricarbálico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido carbónico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

35 Otra realización preferida está dirigida a una mezcla de contraiones potenciadora de la viscosidad, en donde el agente basado en PTH tiene una carga positiva en el pH de la formulación y al menos uno de los contraiones comprende un ácido que tiene al menos dos pKas ácidos. El otro contraión comprende un ácido con uno o más pKas. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico, ácido carbónico, ácido malónico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido levulínico, ácido glutárico, ácido itacónico, meglutol, ácido mesacónico, ácido citramálico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido tricarbálico y ácido etilendiaminotetraacético.

45 En las realizaciones apuntadas de la invención, la cantidad de contraión es preferiblemente suficiente para neutralizar la carga de la PTH. En tales realizaciones, la cantidad del contraión o mezcla de contraiones es preferiblemente suficiente para neutralizar la carga presente en el agente en el pH de la formulación. En realizaciones adicionales, se añade un exceso de contraión (como ácido libre o como sal) al péptido para controlar el pH y proporcionar una capacidad de amortiguación adecuada.

50 En otra realización preferida, el agente comprende hPTH(1-34) y el contraión comprende una mezcla de contraiones potenciadora de la viscosidad elegida del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido clorhídrico, ácido glicólico y ácido acético. Preferiblemente, los contraiones se añaden a la formulación para conseguir una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 20-200 cp.

55 En una realización preferida de la invención, el contraión potenciador de la viscosidad comprende un contraión ácido, tal como un ácido débil de baja volatilidad que exhibe al menos un pKa ácido y un punto de fusión más alto que aproximadamente 50 °C o un punto de ebullición más alto que aproximadamente 170 °C a P<sub>atm</sub>. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico y ácido fumárico.

En otra realización preferida, el contraíón comprende un ácido fuerte que exhibe al menos un pKa menor que aproximadamente 2. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.

5 Otra realización preferida está dirigida a una mezcla de contraiones, en donde al menos uno de los contraiones comprende un ácido fuerte y al menos uno de los contraiones comprende un ácido débil de baja volatilidad.

10 Otra realización preferida está dirigida a una mezcla de contraiones, en donde al menos uno de los contraiones comprende un ácido fuerte y al menos uno de los contraiones comprende un ácido débil que tiene una alta volatilidad y que exhibe al menos un pKa más alto que aproximadamente 2 y un punto de fusión más bajo que aproximadamente 50 °C o un punto de ebullición más bajo que aproximadamente 170 °C a P<sub>atm</sub>. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico y similares.

El contraíón ácido está presente preferiblemente en una cantidad que es suficiente para neutralizar la carga positiva presente en el agente basado en PTH en el pH de la formulación. En una realización adicional, se añade un exceso de contraíón (como ácido libre o como sal) para controlar el pH y para proporcionar una capacidad de amortiguación adecuada.

15 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un amortiguador. Ejemplos de tales amortiguadores incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tricarbálico, ácido malónico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido glutarático, ácido itacónico, ácido mesacónico, ácido citramálico, ácido dimetilolpropiónico, ácido tíglico, ácido 20 glicérico, ácido metacrílico, ácido isocrotónico, ácido β-hidroxibutírico, ácido crotónico, ácido angélico, ácido hidracrílico, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina y mezclas de los mismos.

25 En una realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un antioxidante, que puede comprender agentes secuestrantes, tales como citrato de sodio, ácido cítrico, EDTA (ácido etilen-dinitrilo-tetraacético) o eliminadores de radicales libres, tales como ácido ascórbico, metionina, ascorbato de sodio y similares. Los antioxidantes preferidos en la actualidad comprenden EDTA y metionina.

En las realizaciones apuntadas de la invención, la concentración del antioxidante está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso de la formulación de revestimiento. Más preferiblemente, la concentración del antioxidante está en el intervalo de aproximadamente 0,03-10% en peso de la formulación de revestimiento.

30 En una realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un tensioactivo, que puede ser de ión dipolar, anfótero, catiónico, aniónico o no iónico, que incluye, sin limitación, lauroanfoacetato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de dodeciltrimetilamonio (TMAC), cloruro de benzalconio, polisorbatos tales como Tween 20 y Tween 80, otros derivados de sorbitán, tales como alcoholes lauratoalcoxilados de sorbitán, tales como laureth-4 y derivados de aceite de ricino de polioxietileno, tales como Cremophor EL<sup>®</sup>.

35 En las realizaciones apuntadas de la invención, la concentración del tensioactivo está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso de la formulación de revestimiento. Preferiblemente, la concentración del tensioactivo está en el intervalo de aproximadamente 0,05-1% en peso de la formulación de revestimiento.

40 En una realización adicional de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un material polimérico o polímero que tiene propiedades anfífilas, que puede comprender, sin limitación, derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) o etilhidroxi-etilcelulosa (EHEC), así como plurónicos.

En una realización de la invención, la concentración del polímero que presenta propiedades anfífilas en la formulación de revestimiento está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,03-10% en peso de la formulación de revestimiento.

45 En otra realización, la formulación de revestimiento incluye un polímero hidrófilo seleccionado del siguiente grupo: hidroxietilalmidón, carboximetilcelulosa y sales de la misma, dextrano, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(n-vinilpirrolidona), polietilenglicol y mezclas de los mismos, y polímeros similares.

50 En una realización preferida, la concentración del polímero hidrófilo en la formulación de revestimiento está en el intervalo de aproximadamente 1-30% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 1-20% en peso de la formulación de revestimiento.

55 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye un vehículo biocompatible, que puede comprender, sin limitación, albúmina humana, albúmina humana creada por bioingeniería, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), polihistidina, polisulfato de pentosán, poliaminoácidos, sacarosa, trehalosa, melezitosa, rafinosa y estaquiosa.

Preferiblemente, la concentración del vehículo biocompatible en la formulación de revestimiento está en el intervalo de aproximadamente 2-70% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 5-50% en peso de la formulación de revestimiento.

5 En otra realización, la formulación de revestimiento incluye un agente estabilizante, que puede comprender, sin limitación, un azúcar no reductor, un polisacárido o un azúcar reductor.

Azúcares no reductores adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, estaquirosa o rafinosa.

Polisacáridos adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, dextrano, almidón soluble, dextrina e insulina.

10 Azúcares reductores adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como, por ejemplo, apiosa, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, digitoxosa, fucosa, quercitol, quinovosa, ramnosa, alosa, altrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, hamamelosa, idosa, manosa, tagatosa y similares; y disacáridos tales como, por ejemplo, primeverosa, vicianosa, rutinosa, escilabiosa, celobiosa, gentiobiosa, lactosa, lactulosa, maltosa, melibiosa, soforosa y turanosa, y similares.

15 Preferiblemente, la concentración del agente estabilizante en la formulación de revestimiento está en una relación de aproximadamente 0,1-2,0:1 con respecto al agente basado en PTH, más preferiblemente, aproximadamente 0,25-1,0:1 con respecto al agente basado en PTH.

20 En otra realización, la formulación de revestimiento incluye un vasoconstrictor, que puede comprender, sin limitación, amidefrina, cafaminol, ciclopentamina, desoxiepinefrina, epinefrina, felipresina, indanazolina, metizolina, midodrina, nafazolina, nordefrina, octodrina, ornipresina, oximetazolina, fenilefrina, feniletanolamina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, tetrahidrozolina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, vasopresina, xilometazolina y las mezclas de los mismos. Los vasoconstrictores más preferidos incluyen epinefrina, nafazolina, tetrahidrozolina, indanazolina, metizolina, tramazolina, timazolina, oximetazolina y xilometazolina.

25 La concentración del vasoconstrictor, si se emplea, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1% en peso a 10% en peso de la formulación de revestimiento.

30 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un "modulador de patencia de rutas", que puede comprender, sin limitación, agentes osmóticos (p.ej., cloruro de sodio), compuestos de ión dipolar (p.ej., aminoácidos), y agentes antiinflamatorios, tales como betametasona 21-fosfato sal disódica, triamcinolona acetónido 21-disodio fosfato, hidrocortamato hidrocloreuro, hidrocortisona 21-fosfato sal disódica, metilprednisolona 21-fosfato sal disódica, metilprednisolona 21-succinato sal de sodio, parametasona disodio fosfato y prednisolona 21-succinato sal de sodio, y anticoagulantes, tales como ácido cítrico, sales de citrato (p.ej., citrato de sodio), dextrina sulfato sodio, aspirina y EDTA.

35 En aún otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye un agente solubilizante/complejante, que puede comprender Alfa-Ciclodextrina, Beta-Ciclodextrina, Gamma-Ciclodextrina, glucosil-alfa-Ciclodextrina, maltosil-alfa-Ciclodextrina, glucosil-beta-Ciclodextrina, maltosil-beta-Ciclodextrina, hidroxipropil-beta-Ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-Ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-Ciclodextrina, hidroxietil-beta-Ciclodextrina, metil-beta-Ciclodextrina, sulfobutiléter-alfa-Ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-Ciclodextrina, y sulfobutiléter-gamma-Ciclodextrina. Los agentes solubilizantes/complejantes más preferidos son beta-Ciclodextrina, hidroxipropil-beta-Ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-Ciclodextrina y sulfobutiléter-beta-Ciclodextrina.

40 La concentración del agente solubilizante/complejante, si se emplea, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1% en peso a 20% en peso de la formulación de revestimiento.

45 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un disolvente no acuoso, tal como etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, N,N-dimetilformamida y polietilenglicol 400. Preferiblemente, el disolvente no acuoso está presente en la formulación de revestimiento en el intervalo de aproximadamente 1% en peso a 50% en peso de la formulación de revestimiento.

Preferiblemente, las formulaciones de revestimiento tienen una viscosidad menor que aproximadamente 500 centipoises y mayor que 3 centipoises.

En una realización de la invención, el grosor del revestimiento biocompatible es menor que 25 micrómetros, más preferiblemente, menor que 10 micrómetros, medido desde la superficie de microproyección.

50 De acuerdo con una realización de la invención, el método para administrar un agente basado en PTH a un sujeto comprende (i) proporcionar un miembro de microproyección que tiene una pluralidad de microproyecciones perforadoras del estrato córneo, teniendo el miembro de microproyección un revestimiento biocompatible dispuesto sobre el mismo que incluye al menos un agente basado en PTH, (ii) aplicar el miembro de microproyección a un sitio de la piel sobre el sujeto, por lo cual las microproyecciones perforan el estrato córneo y administran el agente

basado en PTH al sujeto.

Preferiblemente, el miembro de microproyección revestido se aplica a la piel por medio de un aplicador de impacto.

5 También preferiblemente, el miembro de microproyección revestido se deja preferiblemente sobre el sitio de la piel durante un periodo que dura de 5 segundos a 24 horas. Después del tiempo de uso deseado, el miembro de microproyección se retira.

Además, el perfil farmacocinético del agente basado en PTH administrado por vía transdérmica es preferiblemente al menos similar al perfil farmacocinético observado después de la administración subcutánea.

10 En una realización preferida, el agente basado en PTH se selecciona del grupo que consiste en hPTH(1-34), sales y análogos de hPTH, teriparatida y péptidos relacionados. También preferiblemente, la sal de hPTH se selecciona del grupo que consiste en acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, glucuronato, 3-hidroxiisobutirato, tricarbálicato, malonato, adipato, citraconato, glutarato, itaconato, mesaconato, citramalato, dimetilolpropionato, tiglicato, glicerato, metacrilato, isocrotonato, P-hidroxibutirato, crotonato, angelato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartrato, nitrato, fosfato, bencenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y sulfonato.

15 En los métodos de la invención, la administración transdérmica de un agente basado en PTH exhibe preferiblemente un comienzo rápido de acción biológica. También preferiblemente, la administración transdérmica de un agente basado en PTH exhibe una acción biológica sostenida durante un periodo de hasta 8 horas.

20 El agente basado en PTH administrado por vía transdérmica comprende teriparatida (hPTH(1-34)) y el revestimiento biocompatible comprende una dosis del agente basado en PTH en el intervalo de aproximadamente 10-100  $\mu\text{g}$  de dosis, en donde la administración del agente basado en PTH da como resultado una  $C_{\text{max}}$  en plasma de al menos 50 pg/ml después de una aplicación.

25 Se describe un método para mejorar la farmacocinética de un agente basado en PTH administrado por vía transdérmica que comprende proporcionar un miembro de microproyección que tiene una pluralidad de microproyecciones perforadoras del estrato córneo, teniendo el miembro de microproyección un revestimiento biocompatible dispuesto sobre el mismo que incluye al menos un agente basado en PTH, y aplicar el miembro de microproyección a un sitio de la piel sobre el sujeto, por lo cual las microproyecciones perforan el estrato córneo y administran el agente basado en PTH al sujeto de tal modo que la administración del agente basado en PTH tiene una farmacocinética mejorada en comparación con la farmacocinética característica de la administración subcutánea.

30 En las realizaciones apuntadas, la farmacocinética mejorada puede comprender una biodisponibilidad aumentada del agente basado en PTH. La farmacocinética mejorada también puede comprender una  $C_{\text{max}}$  aumentada. Además, la farmacocinética mejorada puede comprender un  $T_{\text{max}}$  disminuido. La farmacocinética mejorada puede comprender además una velocidad de absorción del agente basado en PTH aumentada.

35 El aparato y método de la invención puede ser empleado por tanto de manera segura y de manera eficaz en el tratamiento de la osteoporosis y fracturas óseas.

#### Breve descripción de los dibujos

Se harán evidentes rasgos y ventajas adicionales a partir de la siguiente y más particular descripción de las realizaciones preferidas de la invención, ilustrada en los dibujos acompañantes, y en los que los caracteres referenciados similares se refieren generalmente a las mismas partes o elementos en todas las vistas, y en las que:

40 La FIGURA 1 es una ilustración esquemática de un perfil de concentración pulsátil, según la invención;

La FIGURA 2 es una vista en perspectiva de una porción de un ejemplo de un miembro de microproyección, según la invención;

La FIGURA 3 es una vista en perspectiva del miembro de microproyección mostrado en la FIGURA 2 que tiene un revestimiento depositado sobre las microproyecciones, según la invención;

45 La FIGURA 4 es una vista en sección lateral de un miembro de microproyección que tiene un soporte adhesivo, según la invención;

La FIGURA 5 es una vista en sección lateral de un retenedor que tiene un miembro de proyección dispuesto en el mismo, según la invención;

La FIGURA 6 es una vista en perspectiva del retenedor mostrado en la FIGURA 4;

50 La FIGURA 7 es una vista en perspectiva en despiece de un aplicador y retenedor, según la invención;

La FIGURA 8 es un gráfico que ilustra el perfil de carga para un agente basado en PHT, según la invención;

La FIGURA 9 es un gráfico que ilustra las relaciones molares de una especie de carga neta de un agente basado en PTH, según la invención;

5 La FIGURA 10 es un gráfico que ilustra las relaciones molares de ácido acético y la forma neutra de un agente basado en PTH, según la invención;

La FIGURA 11 es un gráfico que compara la concentración en plasma de un agente basado en PTH después de administración transdérmica y subcutánea, según la invención;

La FIGURA 12 es un gráfico que ilustra el porcentaje de agregación de un agente basado en PTH con y sin sacarosa como estabilizador, según la invención;

10 La FIGURA 13 es un gráfico que ilustra la oxidación de un agente basado en PTH con y sin antioxidantes con el tiempo, según la invención;

La FIGURA 14 es un gráfico que ilustra la concentración en plasma de un agente basado en PTH después de la administración transdérmica, según la invención;

15 La FIGURA 15 es un gráfico que ilustra concentraciones urinarias de cAMP que refleja la biodisponibilidad de un agente basado en PTH, según la invención; y

La FIGURA 16 es un gráfico adicional que compara la concentración en plasma de un agente basado en PTH después de administración transdérmica y subcutánea, según la invención.

#### Descripción detallada de la invención

20 Antes de describir la presente invención en detalle, es de entender que esta invención no está limitada a materiales, métodos o estructuras ejemplificados particularmente, ya que tales pueden, por supuesto, variar. Así, aunque se pueden usar en la práctica de la presente invención varios materiales y métodos similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, se describen en la presente memoria los materiales y métodos preferidos.

Es de entender también que la terminología usada en la presente memoria es para el fin de describir realizaciones particulares de la invención solamente, y no pretende ser limitante.

25 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por alguien que tenga experiencia habitual en la técnica a la que la invención pertenece.

Además, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente memoria, ya sea *supra* o *infra*, se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

30 Finalmente, como se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un, una” y “el, la” incluyen referentes plurales, a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un agente activo” incluye dos o más de tales agentes; la referencia a “una microproyección” incluye dos o más de tales microproyecciones, y similares.

#### Definiciones

35 El término “transdérmica”, como se emplea en la presente memoria, significa la administración de un agente en y/o a través de la piel para terapia local o sistémica.

El término “flujo transdérmico”, como se emplea en la presente memoria, significa la velocidad de administración transdérmica.

40 Los términos “perfil de administración pulsátil” y “perfil de concentración pulsátil”, como se emplean en la presente memoria, significan un aumento post-administración en la concentración en el suero sanguíneo de un agente basado en PTH desde una concentración de línea de base hasta una concentración en el intervalo de aproximadamente 50-1.000 pg/ml en un periodo que oscila de 1 min a 4 h, en donde se alcanza  $C_{max}$ , y una disminución en la concentración en el suero sanguíneo desde  $C_{max}$  hasta la concentración de línea de base en un periodo que oscila de 1-8 h después de que se ha alcanzado  $C_{max}$ . Como se ilustra en la Fig. 1, el perfil de concentración (o farmacocinético) apuntado refleja típicamente un aumento rápido en la concentración en suero sanguíneo después de la administración (es decir, primera región) y un declive ligeramente menos rápido (es decir, segunda región) en relación a la primera región después de que se ha alcanzado  $C_{max}$ , lo que generalmente es reflejado por un pico en el perfil de concentración.

50 Otros perfiles de concentración que dan como resultado una administración pulsátil que comprende un aumento en la concentración en sangre del agente basado en PTH hasta un  $C_{max}$  de 50-1.000 pg/ml dentro de un periodo de

doce horas después de la administración también darían probablemente como resultado el efecto beneficioso deseado, y, por tanto, están dentro del alcance de la presente invención.

Como se discute en detalle en la presente memoria, en una realización de la invención, el “perfil de administración pulsátil” apuntado es reflejado (o evidenciado) por una curva de concentración de agente basado en PTH en el suero sanguíneo del huésped frente al tiempo que tiene un área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) en el intervalo de aproximadamente 0,014-5,24 h·ng/ml y una  $C_{max}$  en el intervalo de aproximadamente 0,13-0,72 ng/ml, para un miembro de microproyección que contiene nominalmente 30 µg de PTH(1-34).

El término “co-administrar”, como se emplea en la presente memoria, significa que se administra un(os) agente(s) suplementario(s) por vía transdérmica antes de que se administre el agente basado en PTH, antes y durante el flujo transdérmico del agente basado en PTH, durante el flujo transdérmico del agente basado en PTH, y/o después del flujo transdérmico del agente basado en PTH. Adicionalmente, se pueden formular en los revestimientos y/o formulaciones dos o más agentes basados en PTH, dando como resultado la co-administración de los agentes basados en PTH.

Los términos “agente basado en PTH” y “agente de hPTH(1-34)”, como se emplean en la presente memoria, incluyen, sin limitación, hPTH(1-34), sales de hPTH, análogos de hPTH, teriparatida, péptidos estrechamente relacionados y agentes que tienen una secuencia peptídica que funciona por los mismos medios que la secuencia de 34 aminoácidos N-terminales (la región biológicamente activa) de la hormona paratiroidea humana de 84 aminoácidos. Los términos “agente basado en PTH” y “agente de hPTH(1-34)” incluyen por tanto, sin limitación, hPTH(1-34) recombinante, hPTH(1-34) sintética, PTH(1-34), teriparatida, sales de hPTH(1-34), derivados simples de hPTH(1-34), tales como amida de hPTH(1-34), y moléculas estrechamente relacionadas, tales como hPTH(1-33) o amida de hPTH(1-31), y péptidos osteogénicos estrechamente relacionados.

Ejemplos de sales de hPTH adecuadas incluyen, sin limitación, acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, glucuronato, 3-hidroxiisobutirato, tricarbálicato, malonato, adipato, citraconato, glutarato, itaconato, mesaconato, citramalato, dimetilolpropionato, tiglicato, glicerato, metacrilato, isocrotonato, β-hidroxiobutirato, crotonato, angelato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartrato, nitrato, fosfato, bencenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y sulfonato.

Los agentes basados en PTH apuntados también pueden estar en diversas formas, tales como bases libres, ácidos, moléculas cargadas o no cargadas, componentes de complejos moleculares o sales no irritantes, farmacológicamente aceptables. Es de entender que se puede incorporar más que un agente basado en PTH en la fuente de agente, reservorios y/o revestimientos de esta invención, y que el uso del término “agente basado en PTH” de ninguna manera excluye el uso de dos o más de tales agentes.

El término “microproyecciones”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a elementos perforadores que están adaptados para perforar o cortar el estrato córneo hasta la capa de epidermis subyacente, o capas de epidermis y dermis, de la piel de un animal vivo, particularmente un mamífero y más particularmente un ser humano.

En una realización de la invención, los elementos perforadores tienen una longitud de proyección menor que 1.000 micrómetros. En una realización adicional, los elementos perforadores tienen una longitud de proyección menor que 500 micrómetros, más preferiblemente, menor que 250 micrómetros. Las microproyecciones tienen además una anchura (designada como “W” en la Fig. 1) en el intervalo de aproximadamente 25-500 micrómetros y un grosor en el intervalo de aproximadamente 10-100 micrómetros. Las microproyecciones pueden estar formadas en diferentes formas, tales como agujas, cuchillas, alfileres, punzones, y combinaciones de los mismos.

El término “miembro de microproyección”, como se emplea en la presente memoria, connota generalmente una matriz de microproyección que comprende una pluralidad de microproyecciones dispuestas en una matriz para perforar el estrato córneo. El miembro de microproyección se puede formar grabando o punzando una pluralidad de microproyecciones desde una lámina fina y plegando o doblando las microproyecciones fuera del plano de la lámina para formar una configuración, tal como la mostrada en la Fig. 2. El miembro de microproyección también se puede formar de otras maneras conocidas, tal como formando una o más tiras que tienen microproyecciones a lo largo de un borde de cada una de la(s) tira(s) como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.050.988.

El término “formulación de revestimiento”, como se emplea en la presente memoria, pretende significar e incluir una composición o mezcla de libre fluidez que se emplea para revestir las microproyecciones y/o matrices de las mismas. Preferiblemente, la formulación de revestimiento incluye al menos un agente basado en PTH, que puede estar en solución o suspensión en la formulación.

El término “revestimiento biocompatible” y “revestimiento sólido”, como se emplea en la presente memoria, pretende significar e incluir una “formulación de revestimiento” en un estado sustancialmente sólido.

Como se indicó anteriormente, la presente invención comprende generalmente un sistema de administración que incluye un miembro (o sistema) de microproyección que tiene una pluralidad de microproyecciones (o matriz de las mismas) que están adaptadas para perforar el estrato córneo hasta la capa de epidermis subyacente, o capas de

epidermis y dermis.

Como se discute en detalle en la presente memoria, una ventaja clave de la presente invención es que el sistema de administración administra el agente basado en PTH a un huésped mamífero, particularmente, un paciente humano, por lo cual el agente basado en PTH en el suero del paciente después de la administración exhibe un perfil de concentración pulsátil preferido. El sistema de administración es susceptible además a la auto-administración de una dosis de bolo de 20 µg de un agente basado en PTH al menos una vez al día.

Haciendo referencia ahora a la Fig. 2, se muestra una realización de un miembro 30 de microproyección para uso con la presente invención. Como se ilustra en la Fig. 2, el miembro 30 de microproyección incluye una matriz 32 de microproyección que tiene una pluralidad de microproyecciones 34. Las microproyecciones 34 se extienden preferiblemente sustancialmente en un ángulo de 90° desde la lámina, que en la realización apuntada incluye aberturas 38.

Según la invención, la lámina 36 puede ser incorporada en un parche de administración, que incluye un soporte 40 para la lámina 36, y puede incluir adicionalmente adhesivo 16 para adherir el parche a la piel (véase la Fig. 4). En esta realización, las microproyecciones 34 están formadas grabando o punzando una pluralidad de microproyecciones 34 desde una lámina 36 fina de metal y doblando las microproyecciones 34 fuera del plano de la lámina 36.

En una realización de la invención, el miembro 30 de microproyección tiene una densidad de microproyecciones de al menos aproximadamente 10 microproyecciones/cm<sup>2</sup>, más preferiblemente, en el intervalo de al menos aproximadamente 200-2.000 microproyecciones/cm<sup>2</sup>. Preferiblemente, el número de aberturas por unidad de área a través de las que pasa el agente es al menos aproximadamente 10 aberturas/cm<sup>2</sup> y menor que aproximadamente 2.000 aberturas/cm<sup>2</sup>.

Como se indicó, las microproyecciones 34 tienen preferiblemente una longitud de proyección menor que 1.000 micrómetros. En una realización, las microproyecciones 34 tienen una longitud de proyección menor que 500 micrómetros, más preferiblemente, menor que 250 micrómetros. Las microproyecciones 34 tienen preferiblemente también una anchura en el intervalo de aproximadamente 25-500 micrómetros y un grosor en el intervalo de aproximadamente 10-100 micrómetros.

En realizaciones adicionales de la invención, la biocompatibilidad del miembro 30 de microproyección puede ser mejorada para minimizar o eliminar el sangrado e irritación después de la aplicación a la piel de un sujeto. Específicamente, las microproyecciones 34 pueden tener una longitud menor que 145 micrómetros, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 50-145 micrómetros, e incluso más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 70-140 micrómetros. También, el miembro 30 de microproyección comprende una matriz que tiene preferiblemente una densidad de microproyecciones mayor que 100 microproyecciones/cm<sup>2</sup>, y más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 200-3.000 microproyecciones/cm<sup>2</sup>.

El miembro 30 de microproyección puede ser fabricado a partir de diversos metales, tales como acero inoxidable, titanio, aleaciones de níquel y titanio, o materiales biocompatibles similares.

Según la invención, el miembro 30 de microproyección también puede ser construido con un material no conductor, tal como un material polimérico. Alternativamente, el miembro de microproyección puede ser revestido con un material no conductor, tal como Parylene®, o un material hidrófobo, tal como Teflon®, silicio u otro material de baja energía. Los materiales hidrófobos apuntados y capas base asociadas (p.ej., fotoresist) se exponen en la solicitud de EE.UU. N° 60/484.142.

Miembros de microproyección que se pueden emplear con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los miembros descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 6.083.196, 6.050.988 y 6.091.975.

Otros miembros de microproyección que se pueden emplear con la presente invención incluyen miembros formados grabando silicio usando técnicas de grabado de chips de silicio o moldeando plástico usando micromoldes grabados, tal como los miembros descritos en la patente de EE.UU. N° 5.879.326.

En ciertas realizaciones de la invención, las microproyecciones 34 están configuradas preferiblemente para reducir la variabilidad en el revestimiento 35 aplicado. Las microproyecciones adecuadas comprenden generalmente una ubicación que tiene una anchura máxima transversal al eje longitudinal que está situada en una posición en el intervalo de aproximadamente 25% a 75% de la longitud de la microproyección desde la punta distal. Proximal a la ubicación de máxima anchura, la anchura de la microproyección se estrecha hacia una anchura mínima. Se encuentran detalles adicionales con respecto a las configuraciones de las microproyecciones apuntadas en la solicitud de EE.UU. N° de serie 60/649.888, presentada el 31 de enero de 2005.

Haciendo referencia ahora a la Fig. 3, se muestra un miembro 30 de microproyección que tiene microproyecciones 34 que incluyen un revestimiento 35 biocompatible que incluye un agente basado en PTH. Según la invención, el revestimiento 35 puede cubrir parcialmente o completamente cada microproyección 34. Por ejemplo, el revestimiento 35 puede estar en un revestimiento de patrón seco sobre las microproyecciones 34. El revestimiento

35 también puede ser aplicado antes o después de que se formen las microproyecciones 34.

Según la invención, el revestimiento 35 puede ser aplicado a las microproyecciones 34 mediante diversos métodos conocidos. Preferiblemente, el revestimiento se aplica solamente a las porciones del miembro 30 de microproyección o microproyecciones 34 que perforan la piel (p.ej., puntas 39).

5 Un método de revestimiento tal comprende revestimiento por inmersión. El revestimiento por inmersión puede ser descrito como un medio para revestir las microproyecciones sumergiendo parcialmente o totalmente las microproyecciones 34 en una solución de revestimiento. Mediante el uso de una técnica de inmersión parcial, es posible limitar el revestimiento 35 a sólo las puntas 39 de las microproyecciones 34.

10 Un método de revestimiento adicional comprende revestimiento por rodillo, que emplea un mecanismo revestidor con rodillo que limita de manera similar el revestimiento 35 a las puntas 39 de las microproyecciones 34. El método de revestimiento por rodillo se describe en la solicitud de EE.UU. N° 10/099.604 (N° de Pub. 2002/0132054). Como se discute en detalle en la solicitud apuntada, el método de revestimiento por rodillo discutido proporciona un revestimiento liso que no es desalojado fácilmente de las microproyecciones 34 durante la perforación de la piel.

15 Según la invención, las microproyecciones 34 pueden incluir además medios adaptados para recibir y/o aumentar el volumen del revestimiento 35, tales como aberturas (no mostrado), ranuras (no mostrado), irregularidades superficiales (no mostrado) o modificaciones similares, en donde el medio proporciona un área de superficie aumentada sobre la que se puede depositar una mayor cantidad de revestimiento.

20 Un método de revestimiento adicional que se puede emplear dentro del alcance de la presente invención comprende revestimiento por pulverización. Según la invención, el revestimiento por pulverización puede abarcar la formación de una suspensión en aerosol de la composición de revestimiento. En una realización, una suspensión en aerosol que tiene un tamaño de gotitas de aproximadamente 10 a 200 picolitros se pulveriza sobre las microproyecciones 10 y después se seca.

25 También se puede emplear revestimiento de patrones para revestir las microproyecciones 34. El revestimiento de patrones se puede aplicar usando un sistema dispensador para posicionar el líquido depositado sobre la superficie de microproyección. La cantidad del líquido depositado está preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 20 nanolitros/microproyección. Se describen ejemplos de dispensadores de líquidos medidos con precisión adecuados en las patentes de EE.UU. Nos. 5.916.524; 5.743.960; 5.741.554; y 5.738.728.

30 Las formulaciones o soluciones para revestimiento de microproyecciones también se pueden aplicar usando tecnología de chorro de tinta usando dispensadores de válvula solenoide conocidos, medios motrices de fluidos opcionales y medios de posicionamiento que son generalmente controlados mediante el uso de un campo eléctrico. Se puede usar otra tecnología de dispensación de líquidos de la industria de la impresión o tecnología de dispensación de líquidos similar conocida en la técnica para aplicar el revestimiento de patrones de esta invención.

35 Haciendo referencia ahora a las Figs. 5 y 6, para almacenamiento y aplicación, el miembro 30 de microproyección está suspendido preferiblemente en un anillo 40 retenedor por lengüetas 6 adhesivas, como se describe en detalle en la solicitud de EE.UU. N° 9/976.762 (N° de Pub. 2002/0091357).

Después de la colocación del miembro 30 de microproyección en el anillo 40 retenedor, el miembro 30 de microproyección se aplica a la piel del paciente. Preferiblemente el miembro 30 de microproyección se aplica a la piel del paciente usando un aplicador 45 de impacto, tal como se muestra en la Fig. 7 y se describe en la solicitud de EE.UU. en tramitación con la presente N° 09/976.978.

40 Como se indicó, según una realización de la invención, las formulaciones de revestimiento aplicadas al miembro 30 de microproyección para formar revestimientos biocompatibles sólidos pueden comprender formulaciones acuosas y no acuosas que tienen al menos un agente basado en PTH. Según la invención, el agente basado en PTH se puede disolver dentro de un vehículo biocompatible o suspender dentro del vehículo.

45 Haciendo referencia ahora a la Fig. 8, se muestra el perfil de carga predicho de hPTH(1-34), un péptido que exhibe 11 pKas ácidos y 6 Pkas básicos. Como se ilustra en la Fig. 8, el péptido presenta una carga eléctrica neta 0 a pH 9. Este punto también se llama punto isoeléctrico o pI.

Haciendo referencia ahora a la Fig. 9, se muestran las relaciones molares predichas de la especie de carga neta de hPTH(1-34). Como se ilustra en la Fig. 8, las especies neutras sólo existen en cantidades significativas en el intervalo de pH de pH 6,5 a pH 11,5. En este intervalo de pH, el péptido tiene una solubilidad en agua reducida y puede precipitar de la solución. La hPTH y análogos estrechamente relacionados de la misma exhiben características similares y se comportan de manera similar a la hPTH(1-34).

50 El dato refleja por tanto que la solubilidad de hPTH(1-34) que es compatible con formulaciones aceptables para revestir una matriz de microproyección de la invención puede ser conseguida a un pH por debajo de aproximadamente pH 6 o por encima de pH 11,5. Por consiguiente, en una realización preferida, el pH de la formulación de revestimiento está en el intervalo de aproximadamente pH 2 - pH 6.

55

Haciendo referencia ahora a la Fig. 10, se muestra una superposición de las relaciones molares para ácido acético y la forma neutra de hPTH(1-34). Como se ilustra en la Fig. 8, el pH de un hexaacetato de PTH (relación molar 1 a 6) en solución es aproximadamente pH 5. A pH 5, están presentes cantidades despreciables de PTH como PTH de carga neta 0 (PTH 0). La PTH es también altamente soluble en agua a concentraciones superiores a 20 %. Durante el secado y el almacenamiento posterior, el ácido acético libre se evaporará, dando como resultado inherentemente la formación de la PTH 0 insoluble en agua. La reconstitución posterior en agua no permitirá la total solubilización de la PTH. Por consiguiente, el uso de un contraíón de baja volatilidad proporciona una formulación soluble sólida de PTH siempre y cuando el pH sea mantenido al menos 2,5 unidades de pH, preferiblemente 3 unidades de pH, por debajo del pI de la PTH. Preferiblemente, esto se puede conseguir proporcionando al menos aproximadamente 2 contraiones de baja volatilidad a cada molécula de PTH.

Por lo tanto, en una realización de la invención, las formulaciones de revestimiento incluyen un contraíón o mezcla de contraiones. Además, en el intervalo de pH preferido de pH 3 - pH 6, el agente basado en PTH llevará una carga positiva.

En una realización preferida, el agente basado en PTH se selecciona del grupo que consiste en hPTH(1-34), sales y análogos de hPTH, teriparatida y péptidos relacionados, que incluyen hPTH(1-34) recombinante, hPTH(1-34) sintética, PTH(1-34), teriparatida, sales de hPTH(1-34), derivados simples de hPTH(1-34), tales como amida de hPTH(1-34), y moléculas estrechamente relacionadas, tales como hPTH(1-33) o amida de hPTH(1-31), y cualquier otro péptido osteogénico estrechamente relacionado. La hPTH(1-34) sintética es el agente PTH más preferido.

Ejemplos de sales de hPTH adecuadas incluyen, sin limitación, acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, glucuronato, 3-hidroxiisobutirato, tricarbálico, malonato, adipato, citraconato, glutarato, itaconato, mesaconato, citramalato, dimetilolpropionato, tiglicato, glicerato, metacrilato, isocrotonato,  $\beta$ -hidroxibutirato, crotonato, angelato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartrato, nitrato, fosfato, bencenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y sulfonato.

Preferiblemente, el agente basado en PTH está presente en la formulación de revestimiento en una concentración en el intervalo de aproximadamente 1-30% en peso.

La cantidad de agente basado en PTH contenido en el revestimiento biocompatible sobre el miembro de microproyección está en el intervalo de 10-100  $\mu$ g.

Preferiblemente, el pH de la formulación de revestimiento está por debajo de aproximadamente pH 6. Más preferiblemente, la formulación de revestimiento tiene un pH en el intervalo de pH 2 - pH 6. Incluso más preferiblemente, la formulación de revestimiento tiene un pH en el intervalo de pH 3 - pH 6.

En ciertas realizaciones de la invención, la viscosidad de la formulación de revestimiento es potenciada añadiendo contraiones de baja volatilidad. En una realización, el agente basado en PTH tiene una carga positiva en el pH de la formulación y el contraíón potenciador de la viscosidad comprende un ácido que tiene al menos dos pKas ácidos. Ácidos adecuados incluyen ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido itacónico, meglutol, ácido mesacónico, ácido succínico, ácido citramálico, ácido tartrónico, ácido cítrico, ácido tricarbálico, ácido etilendiaminotetracético, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido carbónico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Otra realización preferida está dirigida a una mezcla de contraiones potenciadora de la viscosidad, en donde el agente basado en PTH tiene una carga positiva en el pH de la formulación y al menos uno de los contraiones comprende un ácido que tiene al menos dos Pkas ácidos. El otro contraíón es un ácido con uno o más pKas. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico, ácido carbónico, ácido malónico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido levulínico, ácido glutárico, ácido itacónico, meglutol, ácido mesacónico, ácido citramálico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido tricarbálico y ácido etilendiaminotetracético.

En las realizaciones apuntadas de la invención, la cantidad de contraíón es preferiblemente suficiente para neutralizar la carga de la PTH. En tales realizaciones, el contraíón o la mezcla de contraiones es preferiblemente suficiente para neutralizar la carga presente en el agente en el pH de la formulación. En realizaciones adicionales, se añade un exceso de contraíón (como ácido libre o como sal) al péptido para controlar el pH y proporcionar una capacidad de amortiguación adecuada.

En una realización preferida, el agente comprende hPTH(1-34) y el contraíón comprende una mezcla de contraiones potenciadora de la viscosidad elegida del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido clorhídrico, ácido glicólico y ácido acético. Preferiblemente, los contraiones se añaden a la formulación para conseguir una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 20-200 cp.

En una realización preferida, el contraíón potenciador de la viscosidad comprende un contraíón ácido, tal como un

- ácido débil de baja volatilidad. Preferiblemente, el ácido débil de baja volatilidad exhibe al menos un pKa ácido y un punto de fusión más alto que aproximadamente 50 °C o un punto de ebullición más alto que aproximadamente 170 °C a P<sub>atm</sub>. Ejemplos de tales ácidos incluyen, sin limitación, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico y ácido fumárico.
- 5 En otra realización, el contraión comprende un ácido fuerte. Preferiblemente, el ácido fuerte exhibe al menos un pKa menor que aproximadamente 2. Ejemplos de tales ácidos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.
- 10 Otra realización preferida está dirigida a una mezcla de contraiones, en donde al menos uno de los contraiones comprende un ácido fuerte y al menos uno de los contraiones comprende un ácido débil de baja volatilidad.
- Otra realización preferida está dirigida a una mezcla de contraiones, en donde al menos uno de los contraiones comprende un ácido fuerte y al menos uno de los contraiones comprende un ácido débil con alta volatilidad. Preferiblemente, el contraión de ácido débil volátil exhibe al menos un pKa más alto que aproximadamente 2 y un punto de fusión más bajo que aproximadamente 50 °C o un punto de ebullición más bajo que aproximadamente 170 °C a P<sub>atm</sub>. Ejemplos de tales ácidos incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico y similares.
- 15 El contraión ácido está presente preferiblemente en una cantidad suficiente para neutralizar la carga positiva presente en el agente basado en PTH en el pH de la formulación. En realizaciones adicionales, se añade un exceso de contraión (como ácido libre o como sal) para controlar el pH y para proporcionar una capacidad de amortiguación adecuada.
- 20 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un amortiguador. Ejemplos de tales amortiguadores incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tricarbálico, ácido malónico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido glutarático, ácido itacónico, ácido mesacónico, ácido citramálico, ácido dimetilolpropiónico, ácido tíglico, ácido glicérico, ácido metacrílico, ácido isocrotónico, ácido β-hidroxibutírico, ácido crotónico, ácido angélico, ácido hidracrílico, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina y mezclas de los mismos.
- 25 En una realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un antioxidante, que pueden ser agentes secuestrantes, tales como citrato de sodio, ácido cítrico, EDTA (ácido etilen-dinitrilo-tetraacético) o eliminadores de radicales libres tales como ácido ascórbico, metionina, ascorbato de sodio y similares. Los antioxidantes preferidos en la actualidad comprenden EDTA y metionina.
- 30 En las realizaciones apuntadas de la invención, la concentración del antioxidante está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso de la formulación de revestimiento. Preferiblemente, el antioxidante está en el intervalo de aproximadamente 0,03-10% en peso de la formulación de revestimiento.
- 35 En una realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un tensioactivo, que puede ser de ión dipolar, anfótero, catiónico, aniónico o no iónico, que incluyen, sin limitación, lauroanfoacetato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de dodeciltrimetilamonio (TMAC), cloruro de benzalconio, polisorbatos tales como Tween 20 y Tween 80, otros derivados de sorbitán, tales como alcoholes lauratoalcoxilados de sorbitán, tales como laureth-4 y derivados de aceite de ricino de polioxietileno, tales como Cremophor EL®.
- 40 En una realización de la invención, la concentración del tensioactivo está en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso de la formulación de revestimiento. Preferiblemente el tensioactivo está en el intervalo de aproximadamente 0,05-1% en peso de la formulación de revestimiento.
- 45 En una realización adicional de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un material polimérico o polímero que tiene propiedades anfífilas, que puede comprender, sin limitación, derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) o etilhidroxi-etilcelulosa (EHEC), así como plurónicos.
- 50 En una realización de la invención, la concentración del polímero que presenta propiedades anfífilas en la formulación de revestimiento está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,03-10% en peso de la formulación de revestimiento.
- 55 En otra realización, la formulación de revestimiento incluye un polímero hidrófilo seleccionado del siguiente grupo: hidroxietilalmidón, carboximetilcelulosa y sales de la misma, dextrano, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(n-vinilpirrolidona), polietilenglicol y mezclas de los mismos, y polímeros similares.

En una realización preferida, la concentración del polímero hidrófilo en la formulación de revestimiento está en el intervalo de aproximadamente 1-30% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 1-20% en peso de la formulación de revestimiento.

5 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye un vehículo biocompatible, que puede comprender, sin limitación, albúmina humana, albúmina humana creada por bioingeniería, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), polihistidina, polisulfato de pentosán, poliaminoácidos, sacarosa, trehalosa, melezitosa, rafinosa, estaquirosa, manitol y otros alcoholes de azúcar.

10 Preferiblemente, la concentración del vehículo biocompatible en la formulación de revestimiento está en el intervalo de aproximadamente 2-70% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 5-50% en peso de la formulación de revestimiento.

En otra realización, la formulación de revestimiento incluye un agente estabilizante, que puede comprender, sin limitación, un azúcar no reductor, un polisacárido o un azúcar reductor.

Azúcares no reductores adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, estaquirosa o rafinosa.

15 Polisacáridos adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, dextrano, almidón soluble, dextrina e insulina.

20 Azúcares reductores adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como, por ejemplo, apiosa, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, digitoxosa, fucosa, quercitol, quinovosa, ramnosa, alosa, altrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, hamamelosa, idosa, manosa, tagatosa y similares; y disacáridos tales como, por ejemplo, primeverosa, vicianosa, rutinosa, escilabiosa, celobiosa, gentiobiosa, lactosa, lactulosa, maltosa, melibiosa, soforosa y turanosa, y similares.

Preferiblemente, la concentración del agente estabilizante en la formulación de revestimiento está en una relación de aproximadamente 0,1-2,0:1 con respecto al agente basado en PTH, más preferiblemente, aproximadamente 0,25-1,0:1 con respecto al agente basado en PTH.

25 En otra realización, la formulación de revestimiento incluye un vasoconstrictor, que puede comprender, sin limitación, amidefrina, cafaminol, ciclopentamina, desoxiepinefrina, epinefrina, felipresina, indanazolina, metizolina, midodrina, nafazolina, nordefrina, octodrina, ornipresina, oximetazolina, fenilefrina, feniletanolamina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, tetrahidrozolina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, vasopresina, xilometazolina y las mezclas de los mismos. Los vasoconstrictores más preferidos incluyen epinefrina, nafazolina, tetrahidrozolina, indanazolina, metizolina, tramazolina, timazolina, oximetazolina y xilometazolina.

30 Como apreciará alguien que tenga experiencia habitual en la técnica, la adición de un vasoconstrictor a las formulaciones de revestimiento y, por tanto, los revestimientos biocompatibles sólidos de la invención es particularmente útil para prevenir el sangrado que puede ocurrir después de la aplicación del miembro o matriz de microproyección, y para prolongar la farmacocinética del agente basado en PTH mediante la reducción del flujo sanguíneo en el sitio de aplicación y la reducción de la velocidad de absorción desde el sitio de la piel hacia el sistema circulatorio.

35 La concentración del vasoconstrictor, si se emplea, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1% en peso a 10% en peso de la formulación de revestimiento.

40 En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un "modulador de patencia de rutas", que puede comprender, sin limitación, agentes osmóticos (p.ej., cloruro de sodio), compuestos de ión dipolar (p.ej., aminoácidos), y agentes antiinflamatorios, tales como betametasona 21-fosfato sal disódica, triamcinolona acetónido 21-disodio fosfato, hidrocortamato hidroclicloruro, hidrocortisona 21-fosfato sal disódica, metilprednisolona 21-fosfato sal disódica, metilprednisolona 21-succinato sal de sodio, parametasona disodio fosfato y prednisolona 21-succinato sal de sodio, y anticoagulantes, tales como ácido cítrico, sales de citrato (p.ej., citrato de sodio), dextrina sulfato sodio, aspirina y EDTA.

45 En aún otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye un agente solubilizante/complejante, que puede comprender Alfa-Ciclodextrina, Beta-Ciclodextrina, Gamma-Ciclodextrina, glucosil-alfa-Ciclodextrina, maltosil-alfa-Ciclodextrina, glucosil-beta-Ciclodextrina, maltosil-beta-Ciclodextrina, hidroxipropil-beta-Ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-Ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-Ciclodextrina, hidroxietil-beta-Ciclodextrina, metil-beta-Ciclodextrina, sulfobutiléter-alfa-Ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-Ciclodextrina, y sulfobutiléter-gamma-Ciclodextrina. Los agentes solubilizantes/complejantes más preferidos son beta-Ciclodextrina, hidroxipropil-beta-Ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-Ciclodextrina y sulfobutiléter-beta-Ciclodextrina.

50 La concentración del agente solubilizante/complejante, si se emplea, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1% en peso a 20% en peso de la formulación de revestimiento.

En otra realización de la invención, la formulación de revestimiento incluye al menos un disolvente no acuoso, tal como etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, N,N-dimetilformamida y polietilenglicol 400. Preferiblemente, el disolvente no acuoso está presente en la formulación de revestimiento en el intervalo de aproximadamente 1% en peso a 50% en peso de la formulación de revestimiento.

- 5 Se pueden añadir también otros adyuvantes de formulación conocidos a las formulaciones de revestimiento, a condición de que no afecten de manera adversa a las características de solubilidad y viscosidad necesarias de la formulación de revestimiento y la integridad física del revestimiento seco.

Preferiblemente, las formulaciones de revestimiento tienen una viscosidad menor que aproximadamente 500 centipoises y mayor que 3 centipoises.

- 10 En una realización de la invención, el grosor del revestimiento biocompatible es menor que 25 micrómetros, más preferiblemente, menor que 10 micrómetros, medido desde la superficie de microproyección.

15 El grosor deseado del revestimiento es dependiente de varios factores, que incluyen la dosificación requerida y, por tanto, grosor de revestimiento necesario para administrar la dosificación, la densidad de las microproyecciones por unidad de área de la lámina, la viscosidad y concentración de la composición de revestimiento y el método de revestimiento elegido.

20 De acuerdo con una realización de la invención, el método para administrar un agente basado en PTH contenido en el revestimiento biocompatible sobre el miembro de microproyección incluye las siguientes etapas: el miembro de microproyección revestido se aplica inicialmente a la piel del paciente por medio de un actuador, en donde las microproyecciones perforan el estrato córneo. El miembro de microproyección revestido se deja preferiblemente sobre la piel durante un periodo que dura de 5 segundos a 24 horas. Después del tiempo de uso deseado, el miembro de microproyección se retira.

La cantidad de agente basado en PTH contenido en el revestimiento biocompatible está en el intervalo de aproximadamente 10-100  $\mu\text{g}$  por unidad de dosificación.

25 Como se indicó, según la invención, el agente basado en PTH se administra al paciente de un modo pulsátil y, por tanto, exhibe una farmacocinética que da como resultado un perfil de concentración pulsátil. En una realización de la invención, el perfil de concentración pulsátil es reflejado (o evidenciado) por una curva de concentración del agente basado en PTH en el suero sanguíneo del paciente frente al tiempo que tiene un área bajo la curva (AUC) en el intervalo de aproximadamente 0,014-5,24 h·ng/ml y una  $C_{\text{max}}$  en el intervalo de aproximadamente 0,13-0,72 ng/ml para un miembro de microproyección que contiene nominalmente 30  $\mu\text{g}$  de PTH(1-34).

30 En una realización adicional de la invención el perfil de concentración pulsátil es reflejado (o evidenciado) por una curva de concentración del agente basado en PTH en el suero sanguíneo del paciente frente al tiempo que tiene un área bajo la curva (AUC) en el intervalo de aproximadamente 0,014-5,24 h·ng/ml,  $C_{\text{max}}$  en el intervalo de aproximadamente 0,13-0,72 ng/ml, y  $T_{\text{max}}$  en el intervalo de 5-15 min para un miembro de microproyección que contiene nominalmente 30  $\mu\text{g}$  de PTH(1-34).

35 En una realización preferida en la actualidad, se administra una dosis de bolo de 20  $\mu\text{g}$  de un agente basado en PTH de un modo pulsátil dejando el miembro de microproyección en el lugar durante 15 minutos o menos.

40 Los perfiles de concentración pulsátiles apuntados se consiguen preferiblemente por medio de un régimen de administración de PTH en el intervalo de 0,5 (es decir, una vez cada dos días)- 2 pulsos por día, más preferiblemente, un pulso (o dosis) completo por día. Sin embargo, como apreciará alguien que tenga experiencia habitual en la técnica, la PTH también puede ser administrada por medio de diversos regímenes de dosificación adicionales.

45 En todos los casos, después de que se ha aplicado un revestimiento, la formulación de revestimiento se seca sobre las microproyecciones 34 por diversos medios. En una realización preferida de la invención, el miembro 30 de microproyección revestido se seca en condiciones ambientales. Sin embargo, se pueden usar diversas temperaturas y niveles de humedad para secar la formulación de revestimiento sobre las microproyecciones. Adicionalmente, el miembro revestido puede ser calentado, liofilizado, secado por congelación o técnicas similares usadas para retirar el agua del revestimiento.

50 Alguien que tenga experiencia habitual en la técnica apreciará que para facilitar el transporte del fármaco a través de la barrera de la piel, la presente invención también se puede emplear conjuntamente con una amplia variedad de sistemas de iontoforesis o electrotransporte, ya que la invención no está limitada de ninguna manera a este respecto. Se describen sistemas de administración de fármacos por electrotransporte ilustrativos en las patentes de EE.UU. Nos. 5.147.296, 5.080.646, 5.169.382 y 5.169.383.

55 El término "electrotransporte" se refiere, en general, al paso de un agente beneficioso, p.ej., un fármaco o precursor de fármaco, a través de una superficie del cuerpo tal como piel, membranas mucosas, uñas y similares. El transporte del agente es inducido o potenciado por la aplicación de un potencial eléctrico, lo que da como resultado la

aplicación de una corriente eléctrica, que administra o potencia la administración del agente, o, para electrotransporte “inverso”, muestrea o potencia el muestreo del agente. El electrotransporte de los agentes dentro o fuera del cuerpo humano se puede conseguir de diversas maneras.

- 5 Un procedimiento de electrotransporte ampliamente usado, la iontoforesis, implica el transporte inducido eléctricamente de iones cargados. La electroósmosis, otro tipo de procedimiento de electrotransporte implicado en el transporte transdérmico de moléculas no cargadas o cargadas neutralmente (p.ej., muestreo transdérmico de glucosa), implica el movimiento de un disolvente con el agente a través de una membrana bajo la influencia de un campo eléctrico. La electroporación, otro tipo más de electrotransporte, implica el paso de un agente a través de poros formados aplicando un pulso eléctrico, un pulso de alto voltaje, a una membrana.
- 10 En muchos casos, pueden estar ocurriendo simultáneamente en diferentes grados más que uno de los procedimientos apuntados. Por consiguiente, al término “electrotransporte” se le da en la presente memoria su interpretación más amplia posible, para incluir el transporte eléctricamente inducido o potenciado de al menos un agente cargado o no cargado, o mezclas de los mismos, independientemente del (de los) mecanismo(s) específico(s) por el (los) que el agente está siendo transportado realmente.
- 15 Adicionalmente se pueden usar otros métodos potenciadores del transporte, tales como sonoforesis o dispositivos piezoeléctricos, conjuntamente con la invención.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se dan para permitir a los expertos en la técnica entender y practicar más claramente la presente invención. No deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

#### Ejemplo 1

Se evaluó la administración de hPTH(1-34) desde matrices de microproyección revestidas en un modelo de conejillo de indias sin pelo (HGP, por sus siglas en inglés). Se produjeron matrices de microproyección usando grabado foto/químico, y formación. Las matrices de microproyección usadas en este estudio fueron de 2 cm<sup>2</sup> de área, con 25 microproyecciones/cm<sup>2</sup> y una longitud de proyección de 200 μm. Las matrices de microproyección fueron revestidas con una solución acuosa al 25% de hPTH(1-34) a 40 ± 10 μg por 2 cm<sup>2</sup> de matriz, con un revestimiento sólido limitado a los primeros 100 μm de las microproyecciones. Cada matriz de microproyección revestida fue ensamblada a un soporte adhesivo polimérico flexible. El parche resultante fue ensamblado sobre un anillo retenedor y cargado sobre un aplicador de impacto reutilizable en el momento de la aplicación al HGP.

30 Cada HGP anestesiado recibió un parche que fue aplicado a un área de piel limpia durante un tiempo de uso de 1 hora. A diversos intervalos de tiempo después de la aplicación del parche, se tomaron muestras de sangre. Los niveles de hPTH(1-34) en plasma se determinaron usando un inmunoensayo enzimático (Peninsula Lab).

Los niveles en plasma de los HGPs que recibieron parches de matrices de microproyección revestidos con 40 μg de hPTH(1-34) fueron comparados con la administración subcutánea (SC) de 20 μg de hPTH(1-34) (véase la Fig. 11).

35 También se realizó una inyección intravenosa (IV) de 23 μg de hPTH(1-34) en un grupo independiente de 5 animales y se usó el área bajo la curva (AUC) como referencia para calcular las cantidades totales absorbidas/administradas después de SC o administración de matrices de microagujas. Los parámetros farmacocinéticos de hPTH(1-34) después de IV, SC y administración de matrices de microagujas se muestran en la Tabla 1.

40 Los perfiles farmacocinéticos (PK) de hPTH(1-34) inmunorreactiva fueron similares tanto para SC como para administración por matrices de microproyección; t<sub>max</sub> (SC: 10 min frente a 20 min, C<sub>max</sub> (SC: 4,6 ± 1,5 ng/ml frente a 3,4 ± 1,0 ng/ml); AUC<sub>240 min</sub> (SC: 8,2 ± 2,9 μg frente a 6,6 ± 1,8 μg) (n=10 por grupo, media ± DE (desviación estándar)).

45 Los datos indican que la hPTH(1-34) puede ser administrada por vía transdérmica con un perfil PK similar al de la inyección subcutánea, y remarcan la viabilidad de la administración transdérmica de hPTH(1-34) usando una tecnología de matriz de microproyección, que podría ser una alternativa más conveniente para pacientes de osteoporosis.

Tabla 1

Vía de administración	IV	SC	Matriz
<b>Parámetros de dosis única</b>			
Cantidad de dosis (µg)	22,5	19,5	40,0
Dosificación (µg/kg)	30,9	29,2	52,8
Fracción de dosis absorbida/administrada (%)	100	42	17
C <sub>max</sub> (ng/ml)	71,2 +/- 11,2	4,6 +/- 1,5	3,4 +/- 1,0
T <sub>max</sub> (min)	1	20	10
AUC (ng*h/ml)	13,2 +/- 3,8	5,4 +/- 1,7	3,9 +/- 1,1
Dosis absorbida/administrada (µg)		8,2 +/- 2,9	6,6 +/- 1,8

Ejemplo 2

5 El Ejemplo 2 demuestra la utilización de un ácido débil con un agente de hPTH(1-34) para potenciar la viscosidad. La interacción del anión del ácido débil con el agente de hPTH(1-34) cargado positivamente conduce a la formación de enlaces secundarios, p.ej., enlaces de hidrógeno, lo que da como resultado un aumento en la viscosidad de la solución. Cuanto mayor es el número de grupos ácidos, mayor es el número de enlaces secundarios formados entre los aniones y el agente de hPTH(1-34), por tanto mayor el aumento de viscosidad. Por tanto, las capacidades teóricas de potenciación de la viscosidad aumentan cuando se comparan mono-ácidos, di-ácidos, tri-ácidos y tetra-ácidos.

10 Se han incorporado diversos amortiguadores de ácido débil en las formulaciones de hPTH(1-34) en este experimento. También se preparó una formulación de control que incluyó acetato de PTH(1-34) con sacarosa. El experimento investigó las propiedades fisicoquímicas proporcionadas a hPTH(1-34) por diversas mezclas de mono-, di- y tri- ácidos y la estabilidad de las formulaciones en solución durante un periodo de 48 h a 2-8°C. Las formulaciones de hPTH(1-34) fueron tamponadas a un pH 5,2.

15 Haciendo referencia ahora a la Tabla 2, se muestran los resultados de viscosidad de las formulaciones. Las formulaciones tamponadas con ácido cítrico y málico exhibieron el aumento de viscosidad mayor en comparación con la formulación de control (Lote N° 7528069A). El ácido cítrico, un tri-ácido, dio una formulación con la viscosidad más alta.

20 Los datos reflejados en la Tabla 2 demuestran que mezclas de contraiones de ácido cítrico/ácido acético, ácido málico/ácido acético, ácido tartárico/ácido acético y ácido clorhídrico/ácido acético aumentan la viscosidad de hPTH(1-34) con respecto a la formulación de control de 20% de PTH, 20% de sacarosa, 0,2% de Tween 20. En base a los resultados reflejados en la Tabla 2, la tendencia para la potenciación de la viscosidad después de la adición de amortiguadores de ácidos débiles es preferiblemente tri-ácido a di-ácido a mono-ácido.

25 Tabla 2

Formulación, Lote N°	Viscosidad (cP)
20% de PTH, 20% de sacarosa, 0,2% de Tween 20	68
20% de PTH, 20% de sacarosa, 0,5% de HCl, 0,2% de Tween 20	87
20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,2% de ácido glicólico, 0,2% de Tween 20	53
20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,4% de ácido málico, 0,2% de Tween 20	116
20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,2% de ácido tartárico, 0,2% de Tween 20	77
20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,7% de ácido cítrico, 0,2% de Tween 20	172

## Ejemplo 3

El Ejemplo 3 demuestra la utilización de una mezcla de contraiones con un agente de hPTH(1-34) para potenciar la disolución del agente basado en PTH *in vivo*.

5 En un revestimiento sólido sobre una matriz de microproyección, el agente está típicamente presente en una cantidad menor que aproximadamente 1 mg por unidad de dosis. Con la adición de excipientes y contraiones, la masa total de revestimiento sólido puede ser menor que 3 mg por unidad de dosis.

10 La matriz está presente usualmente sobre un soporte adhesivo, que está unido a un anillo retenedor polimérico desechable. Este montaje está típicamente envasado individualmente en una bolsa o un alojamiento polimérico. Además del montaje, este envase contiene una atmósfera (usualmente inerte) que representa un volumen de al menos 3 ml. Este gran volumen (en comparación con el del revestimiento) actúa como un sumidero para cualquier componente volátil. Por ejemplo, a 20°C, la cantidad de ácido acético presente en una atmósfera de 3 ml como resultado de su presión de vapor sería aproximadamente 0,15 mg. Esta cantidad es típicamente la que estaría presente en el revestimiento sólido si se usara ácido acético como contraión. Además, componentes del montaje, tales como el adhesivo, son proclives a actuar como sumideros adicionales para componentes volátiles. Como resultado, durante un almacenamiento a largo plazo, es probable que la concentración de cualquier componente volátil presente en el revestimiento cambie drásticamente. Estas condiciones son típicas de envases de compuestos farmacéuticos donde están presentes usualmente grandes cantidades de excipientes. Incluso con compuestos de biotecnología muy potente que son liofilizados para uso como inyectables, está presente un exceso muy grande de amortiguadores y excipientes en la pasta seca.

20 En solución, o en estado sólido, la volatilización del contraión se produce en la interfaz entre la solución o el sólido y la atmósfera. Una alta difusividad de los solutos minimiza generalmente diferencias en concentración entre la interfaz y la masa de la solución. De manera inversa, en estado sólido, la difusividad es muy lenta, y se alcanzan mayores gradientes de concentración del contraión volátil entre la interfaz y la masa de la solución. En última instancia, la capa exterior del revestimiento se agota en contraión mientras que la masa del revestimiento sólido está relativamente sin cambios, en comparación con el estado seco inicial. Esta situación puede dar como resultado un revestimiento exterior altamente insoluble si el contraión está asociado con un agente que es sustancialmente insoluble en su estado de carga neta neutra. De hecho, la volatilización del contraión da como resultado la formación de las especies neutras insolubles en agua. Esto, a su vez, pone en peligro la disolución del agente del revestimiento sólido tras la exposición a los fluidos biológicos. Por consiguiente, este experimento investigó el efecto de añadir contraiones de baja volatilidad para mejorar la solubilidad del revestimiento.

30 Se prepararon varias formulaciones acuosas que contenían hPTH (1-34), y se exponen en la Tabla 3. Estas formulaciones contenían el contraión volátil ácido acético. Ciertas formulaciones contuvieron los contraiones de baja volatilidad adicionales ácido clorhídrico, ácido glicólico o ácido tartárico. Las matrices de microproyección (longitud de microproyecciones 200 mm, 595 microproyecciones por matriz) tenían un área de contacto con la piel de aproximadamente 2 cm<sup>2</sup>. Las puntas de las microproyecciones se revistieron con las formulaciones apuntadas haciendo pasar las matrices sobre un tambor rotatorio que llevaba las formulaciones de PTH, usando el método y aparato descrito en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 10/099.604, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

40 Se realizaron cuatro revestimientos sucesivos sobre cada matriz de microproyección a una temperatura de 2-8 °C. La cantidad de péptido revestido sobre las matrices se evaluó mediante espectroscopía ultravioleta a una longitud de onda de 275 nm. La microscopía electrónica de barrido reveló que el revestimiento sólido tenía una superficie muy lisa, sin evidencia de grietas. Además, se observó una buena uniformidad de revestimiento de microproyección a microproyección, con el revestimiento limitado a los primeros 100 µm de la punta de las microproyecciones.

45 Se usaron posteriormente matrices revestidas en las puntas preparadas de esta manera para estudios de administración de fármacos en conejillos de indias sin pelo (HGP). Los HGPs fueron anestesiados mediante inyección intramuscular de xilazina (8 mg/kg) y ketamina HCl (44 mg/kg). Los HGPs anestesiados fueron cateterizados a través de la arteria carótida. El catéter fue inundado con suero salino heparinizado (20 UI/ml) para impedir la coagulación. Los HGPs fueron mantenidos bajo anestesia en todo el experimento por medio de inyección de pentobarbital sódico (32 mg/ml) directamente en el catéter (0,1 ml/inyección). Antes de la aplicación, se tomaron muestras de sangre en viales heparinizados (concentración final de heparina a 15 UI/ml), que sirvió como 0 o muestras de línea de base.

50 La aplicación de las matrices de microproyección revestidas se realizó en el costado de los animales anestesiados con un aplicador de impacto impulsado por muelles (energía total=0,4 Julios, administrada en menos que 10 milisegundos), del tipo descrito en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 09/976.798, que se incorpora en su totalidad por referencia en la presente memoria. El sistema aplicado comprendió un dispositivo matriz de microproyecciones revestidas, adherido al centro de un soporte de LDPE con un adhesivo (disco de 7 cm<sup>2</sup>). Los parches fueron retenidos en la piel durante 1 h (n=4-5). Un grupo de animales de control (n=5) recibió una inyección intravenosa de 22 µg de hPTH.

Se recogieron muestras de sangre a través del catéter en la carótida a intervalos de tiempo después de la aplicación del parche. Todas las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente para recogida del plasma, este último se almacenó después a -80 °C hasta el análisis. La hPTH en plasma se determinó mediante el EIA, un kit de inmunoensayo enzimático comercial para hPTH de Peninsula Lab. (San Carlos, CA). La dosis de hPTH administrada por matrices de microproyección fue extrapolada en base al cálculo del área bajo la curva (AUC) en comparación con la administración IV de hPTH.

Como se muestra en la Tabla 3, se administraron diferentes cantidades de PTH de cada formulación sólida. Las formulaciones sólidas que contenían solamente acetato de PTH administraron menos que 2 mg de media. La adición de contraiones de baja volatilidad al acetato de PTH aumentó la administración significativamente hasta 11,2 mg después de la adición del contraión de baja volatilidad ácido glicólico. Los otros dos contraiones ensayados, es decir, ácido tartárico y ácido clorhídrico, también aumentaron la administración de PTH. Específicamente, las mezclas de contraiones de ácido glicólico/ácido acético, ácido tartárico/ácido acético y ácido clorhídrico/ácido acético aumentaron la cantidad administrada de PTH(1-34) con respecto a la formulación de control de 21,2% de PTH, 3,8% de ácido acético.

Tabla 3

Solución de formulación (% en peso)	Relación (PTH:Acetato:contraión de baja volatilidad)	Cantidad de PTH revestida sobre la matriz ( $\mu\text{g}$ ) $\pm$ DE	Cantidad administrada ( $\mu\text{g}$ ) $\pm$ DE
21,2% de PTH, 3,8% de ácido acético, agua (c.s.)	1:3:0	28,0 $\pm$ 6,6	1,1 $\pm$ 1,1
21,2% de PTH, 3,8% de ácido acético, agua	1:3:0	35,0 $\pm$ 11,4	1,5 $\pm$ 1,7
22,3% de PTH, 2,7% de ácido acético, 0,4% de HCl, agua	1:2:2	40,0 $\pm$ 9,8	5,9 $\pm$ 2,5
16,2% de PTH, 3,8% de ácido acético, 0,5% de HCl, 20,2% de excipientes, agua	1:3:3	30,5 $\pm$ 2,3	6,1 $\pm$ 4,0
6,2% de PTH, 3,8% de ácido acético, 2,1% de ácido glicólico, 12,2% de excipientes, agua	1:3:4	45,9 $\pm$ 11,7	11,2 $\pm$ 2,7
16,2% de PTH, 3,8% de ácido acético, 1,2% de ácido tartárico, 20,23% de excipientes, agua	1:3:2	29,0 $\pm$ 4,3	4,2 $\pm$ 1,5

## Ejemplo 4

El Ejemplo 4 muestra la utilización de un agente estabilizante con un agente de hPTH(1-34) para aumentar la estabilidad del agente de hPTH(1-34).

Diez formulaciones, como se muestra en la Tabla 4, fueron revestidas sobre titanio y controladas en cuanto a estabilidad química a 40°C durante un periodo de 60 días. El pH de las formulaciones que contenían los amortiguadores de ácido débil fue aproximadamente pH 5,2, mientras que el pH de las formulaciones que contenían cloruro fue aproximadamente 5,4. La pureza, producto de PTH(1-34) oxidado y agregados solubles fueron controlados en función del tiempo mediante cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RPHPLC) y cromatografía de exclusión de tamaños (SEC), respectivamente. Los resultados para cada formulación se resumen en las Tablas 5-14.

Los datos de estabilidad generados sugieren que el mecanismo principal de la degradación de PTH en estado sólido es por medio de un proceso de agregación. Además, los datos de estabilidad indican que la adición de sacarosa impide la agregación de hPTH(1-34). La Fig. 12 muestra el tanto por ciento de agregación de formulaciones de hPTH(1-34) con y sin sacarosa en el punto de tiempo de 60 días.

Tabla 4

Formulación	Composición de la formulación (% en peso)
A	20% de PTH, 12,7% de HCl
B	20% de PTH, 12,7% de HCl, 0,01% de EDTA
C	20% de PTH, 12,7% de HCl, 1% de metionina, 0,01% de EDTA
D	20% de PTH, 12,7% de HCl, 1,2% de ácido tartárico, 1% de metionina, 0,2% de Tween 20, 0,01% de EDTA
E	20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 0,2% de Tween 20
F	20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA
G	20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 2% de metionina, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA
H	20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,2% de ácido tartárico, 2% de metionina, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA
I	20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,2% de ácido glicólico, 2% de metionina, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA
J	20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,7% de ácido cítrico, 2% de metionina, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA

Tabla 5

Composición de la formulación: 20% de PTH, 12,7% de HCl						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,91 (0,41)	0,22 (7,87)	4,40 (1,25)	1,47 (22,55)	0,10 (5,59)	0,00
10	92,55 (0,82)	0,27 (7,62)	4,39 (0,88)	2,79 (27,97)	2,27 (66,38)	0,39
24	89,76 (1,09)	0,39 (12,76)	4,45 (0,91)	5,41 (18,04)	4,73 (31,30)	1,13
60	85,94 (0,47)	0,38 (9,16)	4,19 (1,18)	9,49 (4,39)	6,93 (5,34)	3,22

5

Tabla 6

Composición de la formulación: 20% de PTH, 12,7% de HCl, 0,01% de EDTA						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,75 (0,13)	0,21 (7,39)	4,33 (1,44)	1,71 (5,00)	0,15 (14,19)	0,00
10	93,04 (0,19)	0,25 (4,00)	4,22 (0,96)	2,48 (7,04)	1,59 (15,78)	0,12
24	91,51 (0,68)	0,36 (13,89)	4,41 (2,16)	3,72 (15,63)	2,66 (30,89)	0,52

Composición de la formulación: 20% de PTH, 12,7% de HCl, 0,01% de EDTA						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
60	87,82 (0,70)	0,37 (3,15)	4,04 (3,73)	7,77 (6,35)	5,54 (3,62)	1,97

Tabla 7

Composición de la formulación: 20% de PTH, 12,7% de HCl, 0,01% de EDTA, 1% de metionina						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,77 (0,14)	0,19 (2,99)	4,29 (1,66)	1,75 (3,73)	0,14 (7,14)	0,00
10	92,83 (0,59)	0,51 (9,93)	4,34 (1,80)	2,32 (20,92)	2,15 (44,83)	0,32
24	90,69 (0,49)	0,36 (18,73)	4,46 (0,69)	4,49 (9,64)	3,01 (37,35)	0,47
60	90,34 (0,71)	0,36 (6,93)	4,36 (10,62)	4,94 (16,60)	3,53 (20,6)	0,79

Tabla 8

Composición de la formulación: 20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,99 (0,38)	0,45 (2,59)	4,21 (1,35)	1,26 (18,38)	0,12 (12,39)	0,00
10	92,98 (0,68)	0,40 (28,67)	4,25 (0,76)	2,38 (30,89)	0,40 (98,97)	0,01
24	92,41 (0,06)	0,54 (6,68)	4,54 (0,34)	2,51 (1,79)	0,25 (10,58)	0,00
60	91,88 (0,37)	0,57 (1,75)	4,24 (1,43)	3,31 (8,41)	0,88 (60,36)	0,00

5

Tabla 9

Composición de la formulación: 20% de PTH, 1,2% de ácido tartárico, 0,01% de EDTA, 1% de metionina, 0,2% de Tween 20						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,79 (0,36)	0,44 (11,53)	4,30 (0,48)	1,47 (18,95)	0,13 (20,35)	0,00
10	93,50 (0,08)	0,34 (3,36)	4,35 (1,09)	1,81 (2,84)	0,62 (131,08)	0,01

<b>Composición de la formulación: 20% de PTH, 1,2% de ácido tartárico, 0,01% de EDTA, 1% de metionina, 0,2% de Tween 20</b>						
<b>RP-HPLC</b>					<b>SEC</b>	
<b>Tiempo (Días)</b>	<b>Pureza de PTH [%] (% RSD)</b>	<b>Óxido total [%] (% RSD)</b>	<b>Isómero [%] (% RSD)</b>	<b>Desconocido [%] (% RSD)</b>	<b>Agregación [%] (% RSD)</b>	<b>Desconocido [%]</b>
24	91,40 (2,04)	0,37 (7,90)	4,34 (0,53)	3,60 (53,01)	2,10 (88,57)	0,08
60	90,40 (0,03)	0,66 (10,04)	3,99 (2,75)	4,95 (0,77)	3,59 (28,55)	0,33

Tabla 10

<b>Composición de la formulación: 20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA, 2% de metionina</b>						
<b>RP-HPLC</b>					<b>SEC</b>	
<b>Tiempo (Días)</b>	<b>Pureza de PTH [%] (% RSD)</b>	<b>Óxido total [%] (% RSD)</b>	<b>Isómero [%] (% RSD)</b>	<b>Desconocido [%] (% RSD)</b>	<b>Agregación [%] (% RSD)</b>	<b>Desconocido [%]</b>
0	93,92 (0,35)	0,36 (3,24)	4,10 (3,51)	1,63 (10,64)	0,15 (10,41)	0,00
10	93,19 (0,67)	0,36 (1,59)	4,32 (1,67)	2,13 (26,75)	0,53 (106,67)	0,03
24	92,66 (0,38)	0,40 (15,94)	4,55 (3,58)	2,39 (8,32)	0,26 (3,85)	0,02
60	92,64 (0,17)	0,39 (15,80)	4,31 (3,04)	2,66 (5,22)	0,49 (48,12)	0,02

5

Tabla 11

<b>Composición de la formulación: 20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,2% de ácido tartárico, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA, 2% de metionina</b>						
<b>RP-HPLC</b>					<b>SEC</b>	
<b>Tiempo (Días)</b>	<b>Pureza de PTH [%] (% RSD)</b>	<b>Óxido total [%] (% RSD)</b>	<b>Isómero [%] (% RSD)</b>	<b>Desconocido [%] (% RSD)</b>	<b>Agregación [%] (% RSD)</b>	<b>Desconocido [%]</b>
0	93,48 (0,12)	0,35 (11,44)	4,40 (0,47)	1,77 (5,35)	0,12 (9,90)	0,01
10	93,50 (0,08)	0,34 (3,36)	4,35 (1,09)	1,81 (2,84)	0,62 (131,08)	0,01
24	92,40 (0,44)	0,37 (14,30)	4,65 (2,28)	2,58 (10,62)	0,34 (37,00)	0,01
60	91,83 (0,06)	0,41 (5,12)	4,49 (1,48)	3,28 (2,13)	0,36 (29,72)	0,01

Tabla 12

Composición de la formulación: 20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 0,2% de Tween 20						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,76 (0,28)	0,44 (2,27)	4,20 (0,86)	1,60 (13,80)	0,14 (4,03)	0,00
10	92,94 (0,29)	0,29 (39,16)	4,21 (1,58)	2,56 (10,80)	0,23 (26,45)	0,00
24	92,58 (0,12)	0,45 (3,14)	4,61 (0,92)	2,36 (5,99)	0,51 (46,21)	0,00
60	92,31 (0,05)	0,47 (3,01)	4,19 (1,69)	3,03 (1,40)	0,38 (11,16)	0,00

5

Tabla 13

Composición de la formulación: 20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,2% de ácido glicólico, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA, 2% de metionina						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,56 (0,12)	0,40 (3,79)	4,29 (1,08)	1,74 (4,78)	0,15 (13,33)	0,00
10	93,41 (0,34)	0,42 (8,43)	4,28 (0,89)	1,90 (16,54)	0,37 (15,51)	0,00
24	91,95 (0,90)	0,51 (6,03)	4,63 (1,14)	2,92 (25,52)	0,48 (42,42)	0,00
60	91,85 (0,54)	0,42 (2,73)	4,47 (3,02)	3,25 (16,05)	0,82 (56,11)	0,01

Tabla 14

Composición de la formulación: 20% de PTH, 20% de sacarosa, 1,7% de ácido cítrico, 0,2% de Tween 20, 0,03% de EDTA, 2% de metionina						
RP-HPLC					SEC	
Tiempo (Días)	Pureza de PTH [%] (% RSD)	Óxido total [%] (% RSD)	Isómero [%] (% RSD)	Desconocido [%] (% RSD)	Agregación [%] (% RSD)	Desconocido [%]
0	93,71 (0,34)	0,37 (3,15)	4,22 (1,54)	1,70 (15,28)	0,11 (10,19)	0,00
10	93,63 (0,11)	0,38 (14,65)	4,23 (0,36)	1,76 (5,71)	0,22 (19,22)	0,00
24	92,29 (0,21)	0,35 (6,66)	4,60 (1,95)	2,76 (3,87)	0,39 (23,47)	0,00
60	90,29 (2,00)	0,33 (9,09)	4,48 (11,25)	4,90 (34,30)	2,14 (86,23)	0,68

Ejemplo 5

El Ejemplo 5 demuestra la utilización de un antioxidante para retrasar la oxidación del agente hPTH(1-34). La Tabla 15 enumera las siete formulaciones que se prepararon para el estudio de estabilidad.

Tabla 15

Formulación	Composición de la formulación (% en peso)
A	25% de PTH
B	25% de PTH, 0,5% de metionina
C	25% de PTH, 1% de metionina
D	25% de PTH, 2% de metionina
E	25% de PTH, EDTA 0,5 mM
F	25% de PTH, EDTA 1 mM
G	25% de PTH, EDTA 3 mM

5

La Tabla 16 remarca los resultados de un estudio de estabilidad de 3 meses. Tres picos detectados por RPHPLC a Tiempos de Retención Relativos de 0,36, 0,53 y 0,68 fueron atribuidos a especies oxidadas de hPTH(1-34), y se denotan como Óxido 1, 2 y 3, respectivamente. En todos los casos, la especie Óxido 3 fue el producto de oxidación predominante.

10

Tabla 16

Oxidación (%)				
Punto de tiempo 0 meses	Óxido 1	Óxido 2	Óxido 3	Óxido total
Formulación	TR = 0,36	TR = 0,56	TR = 0,68	
Control	0,00	0,14	0,31	<b>0,45</b>
0,5% de metionina	0,00	0,13	0,28	<b>0,41</b>
1% de metionina	0,00	0,12	0,29	<b>0,41</b>
3% de metionina	0,00	0,12	0,27	<b>0,39</b>
EDTA 0,5 mM	0,00	0,12	0,26	<b>0,38</b>
EDTA 1 mM	0,00	0,14	0,28	<b>0,42</b>
EDTA 3 mM	0,00	0,15	0,30	<b>0,45</b>
Oxidación (%)				
Punto de tiempo 1 mes	Óxido 1	Óxido 2	Óxido 3	Óxido total
Formulación	TR = 0,36	TR = 0,56	TR = 0,68	
Control	0,00	0,22	0,46	<b>0,68</b>
0,5% de metionina	0,00	0,24	0,49	<b>0,73</b>
1% de metionina	0,00	0,20	0,47	<b>0,67</b>
3% de metionina	0,00	0,14	0,36	<b>0,50</b>

Oxidación (%)				
<b>Punto de tiempo 1 mes</b>	Óxido 1	Óxido 2	Óxido 3	Óxido
<b>Formulación</b>	TR = 0,36	TR = 0,56	TR = 0,68	<b>total</b>
EDTA 0,5 mM	0,00	0,13	0,27	<b>0,40</b>
EDTA 1 mM	0,00	0,14	0,29	<b>0,43</b>
EDTA 3 mM	0,00	0,18	0,36	<b>0,54</b>
Oxidación (%)				
<b>Punto de tiempo 3 meses</b>	Óxido 1	Óxido 2	Óxido 3	Óxido
<b>Formulación</b>	TR = 0,36	TR = 0,56	TR = 0,68	<b>total</b>
Control	0,01	0,33	0,73	<b>1,06</b>
0,5% de metionina	0,01	0,31	0,67	<b>0,98</b>
1% de metionina	0,02	0,26	0,61	<b>0,89</b>
3% de metionina	0,00	0,18	0,50	<b>0,68</b>
EDTA 0,5 mM	0,00	0,17	0,39	<b>0,57</b>
EDTA 1 mM	0,01	0,17	0,41	<b>0,58</b>
EDTA 3 mM	0,01	0,17	0,41	<b>0,59</b>

En resumen, la formulación desprovista de antioxidantes dio el porcentaje más alto de producto oxidado total y la adición de metionina o EDTA retrasó la oxidación. Los resultados indican que la metionina retrasa la oxidación de una manera dependiente de la concentración. Sin embargo, el EDTA no exhibió este fenómeno. La adición de EDTA 0,5 mM a una formulación fue tan eficaz como 3 mM en retrasar la oxidación. Además los resultados indican que el EDTA es más eficaz en impedir la oxidación que la metionina. Estos resultados se ilustran gráficamente en la Fig. 13, que proporciona la suma de especies oxidadas de hPTH (1-34).

#### Ejemplo 6

En este ejemplo, se comparó la administración transdérmica de un agente basado en PTH usando un miembro de microproyección revestido con la administración subcutánea, convencional, de teriparatida PTH (Forteo™). Se realizó un estudio de búsqueda de dosis con 10 mujeres jóvenes, sanas, que recibieron dos tratamientos, separados por al menos cinco días, según la secuencia asignada aleatoriamente de administración subcutánea de 20 µg de Forteo™ y administración transdérmica de 30 µg de un agente basado en PTH por microproyección revestida. La biodisponibilidad de la PTH administrada por vía transdérmica se determinó en 20 mujeres jóvenes, sanas, administrando dos tratamientos, separados por al menos cinco días, según la secuencia asignada aleatoriamente de administración subcutánea de 40 µg de Forteo™ y administración transdérmica de 30 µg de un agente basado en PTH por microproyección revestida.

En el estudio de búsqueda de dosis, dos participantes abandonaron, once sujetos participaron y ocho generaron datos utilizables. Se determinó que tres sujetos tuvieron niveles de PTH en plasma mensurables después de la inyección subcutánea y ocho sujetos tuvieron niveles de PTH en plasma mensurables después de la administración transdérmica. En el estudio de biodisponibilidad, 20 sujetos completaron el estudio, mostrando 15 sujetos niveles de PTH en plasma mensurables después de la administración subcutánea y mostrando 20 sujetos niveles de PTH en plasma mensurables después de la administración transdérmica.

Como se muestra en la Fig. 14, la administración transdérmica de un agente basado en PTH da una absorción eficaz en la corriente sanguínea. La Fig. 12 refleja además un perfil de concentración pulsátil preferido del agente PTH, es decir, rápido comienzo y rápida terminación después de alcanzar C<sub>max</sub>. Además, como se muestra en la Fig. 15, la actividad biológica de PTH después de la administración transdérmica es comparable a la de después de administración subcutánea, como evidencian los niveles aumentados de excreción urinaria de cAMP.

La concentración en plasma de PTH después de la administración subcutánea y la administración transdérmica se compara en la Fig. 16, que muestra además una rápida absorción después de la administración transdérmica. La Fig. 16 refleja de manera similar un perfil de concentración pulsátil preferido del agente basado en PTH, es decir,

rápido comienzo y rápida terminación después de alcanzar Cmax.

Los resultados PK/PD de la administración subcutánea y transdérmica se proporcionan además en la Tabla 17, que indican biodisponibilidad de PTH similar.

Tabla 17

Parámetro	Administración subcutánea de Forteo™ 40 µg	Administración transdérmica de microproyección revestida 30 µg	Valor P
Tmax (h)	0,58	0,13	<0,0001
Cmax (ng/ml)	0,22*	0,32	0,04
AUC (h·ng/ml)	0,75 (cv=152%)	0,94 (cv=216%)	0,28
ΔcAMP (µM)	117 (n=19) p<0,0001	121 (n=18) p<0,0014	0,90

5 \* normalizado a 30 µg de dosis

La seguridad de la administración transdérmica también fue evaluada durante este experimento. De manera general, la administración transdérmica por medio de microproyecciones revestidas se comparó favorablemente con la administración subcutánea convencional, reportando proporciones similares de sujetos efectos adversos, pero ninguno fue serio. Las náuseas y vómitos fueron más comunes con la administración subcutánea.

10 Como apreciará alguien que tenga experiencia habitual en la técnica, la presente invención proporciona numerosas ventajas. Por ejemplo, un aparato y método basado en microproyecciones tiene la ventaja de la administración transdérmica de un agente basado en PTH que exhibe un perfil farmacocinético del agente basado en PTH similar al observado después de administración subcutánea. Otra ventaja es la administración transdérmica de un agente basado en PTH con rápido comienzo de la acción biológica. Aún otra ventaja es la administración transdérmica de un agente basado en PTH con acción biológica sostenida durante un periodo de hasta 8 horas. Además, la administración transdérmica desde una matriz de microproyección revestida con una dosis de 10-100 µg de teriparatida (hPTH(1-34)) da como resultado una Cmax en plasma de al menos 50 pg/ml después de una aplicación.

20 Sin apartarse del alcance de esta invención, alguien con experiencia habitual puede hacer diversos cambios y modificaciones a la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Como tales, estos cambios y modificaciones son apropiados, equitativos, y destinados a estar dentro del intervalo completo de equivalencia de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para administrar por vía transdérmica un agente basado en PTH a un paciente, que comprende:
  - un miembro de microproyección que tiene una pluralidad de microproyecciones que están adaptadas para perforar el estrato córneo del paciente; y
  - un revestimiento biocompatible dispuesto sobre dicho miembro de microproyección, estando formado dicho revestimiento a partir de una formulación de revestimiento que tiene al menos un agente basado en PTH, en donde dicho agente basado en PTH se selecciona del grupo que consiste en hPTH(1-34), sales y análogos de hPTH (1-34), teriparatida y péptidos relacionados a una dosis de 10-100 µg, y en donde la administración del agente basado en PTH da como resultado una  $C_{max}$  en plasma de al menos 50 pg/ml después de una aplicación y un  $T_{max}$  disminuido en comparación con la administración subcutánea.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho revestimiento está dispuesto sobre al menos una de dicha pluralidad de microproyecciones.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho miembro de microproyección tiene una densidad de microproyecciones de
  - (i) al menos aproximadamente 10 microproyecciones/cm<sup>2</sup>, o
  - (ii) en el intervalo de aproximadamente 200-2.000 microproyecciones/cm<sup>2</sup>.
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho miembro de microproyección está construido de un material seleccionado del grupo que consiste en acero inoxidable, titanio y aleaciones de níquel y titanio.
5. El dispositivo de la reivindicación 4, en donde dicho miembro de microproyección está revestido o construido con un material no conductor.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento comprende una formulación acuosa o una formulación no acuosa.
7. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha sal de hPTH(1-34) se selecciona del grupo que consiste en acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, glucuronato, 3-hidroxiisobutirato, tricarbálicato, malonato, adipato, citraconato, glutarato, itaconato, mesaconato, citramalato, dimetilolpropinato, tiglicato, glicerato, metacrilato, isocrotonato, β-hidroxiisobutirato, crotonato, angelato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartrato, nitrato, fosfato, bencenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y sulfonato.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el pH de dicha formulación de revestimiento está por debajo de aproximadamente pH 6, y opcionalmente está en el intervalo de aproximadamente pH 2 - pH 6.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un contraión de baja volatilidad y opcionalmente en donde dicha formulación de revestimiento incluye una pluralidad de contraiones de baja volatilidad.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en donde dicho agente basado en PTH tiene una carga positiva en el pH de dicha formulación de revestimiento y dicho contraión potenciador de la viscosidad comprende un primer ácido que tiene al menos dos pKas ácidos, y opcionalmente en donde dicho primer ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido itacónico, meglutol, ácido mesacónico, ácido succínico, ácido citramálico, ácido tartrónico, ácido cítrico, ácido tricarbálico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido carbónico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.
11. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho agente basado en PTH tiene una carga positiva en el pH de dicha formulación de revestimiento y dicha formulación de revestimiento incluye al menos un segundo contraión que comprende un segundo ácido con uno o más pKas, y opcionalmente en donde dicho segundo ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico, ácido carbónico, ácido malónico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido levulínico, ácido glutárico, ácido itacónico, meglutol, ácido mesacónico, ácido citramálico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido tricarbálico y ácido etilendiaminotetraacético.
12. El dispositivo de la reivindicación 9, en donde la cantidad de dicho contraión de baja volatilidad presente en dicha formulación de revestimiento es suficiente para neutralizar la carga de dicho agente basado en PTH.
13. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho agente basado en PTH comprende hPTH (1-34) y en donde

dicha formulación de revestimiento comprende al menos un contraíón potenciador de la viscosidad.

14. El dispositivo de la reivindicación 13, en donde
- (i) dicho contraíón potenciador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido clorhídrico, ácido glicólico y ácido acético, o
- 5 (ii) dicha formulación de revestimiento tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 20-200 cp.
15. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye un contraíón potenciador de la viscosidad que comprende un contraíón ácido.
16. El dispositivo de la reivindicación 15, en donde dicho contraíón ácido comprende un ácido débil de baja volatilidad que exhibe al menos un pKa ácido.
- 10 17. El dispositivo de la reivindicación 16, en donde dicho ácido débil de baja volatilidad
- (i) tiene un punto de fusión más alto que aproximadamente 50 °C, o
  - (ii) tiene un punto de ebullición más alto que aproximadamente 170 °C a P<sub>atm</sub>, o
  - (iii) se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico y ácido fumárico.
- 15 18. El dispositivo de la reivindicación 15, en donde dicho contraíón ácido comprende un primer ácido fuerte que exhibe al menos un pKa menor que aproximadamente 2.
19. El dispositivo de la reivindicación 18, en donde dicho primer ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.
- 20 20. El dispositivo de la reivindicación 15, que comprende además una pluralidad de contraíones ácidos, en donde al menos un primer contraíón comprende un ácido fuerte y al menos un segundo contraíón comprende un ácido débil de baja volatilidad.
21. El dispositivo de la reivindicación 15, que comprende además una pluralidad de contraíones ácidos, en donde al menos un primer contraíón comprende un ácido fuerte y al menos un segundo contraíón comprende un ácido débil
- 25 de alta volatilidad con al menos un pKa más alto que aproximadamente 2.
22. El dispositivo de la reivindicación 21, en donde dicho ácido débil de alta volatilidad
- (i) tiene un punto de fusión más bajo que aproximadamente 50 °C, o
  - (ii) tiene un punto de ebullición más bajo que aproximadamente 170 °C a P<sub>atm</sub>, o
  - (iii) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico y ácido pentanoico.
- 30 23. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un amortiguador seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tricarbálico, ácido malónico, ácido adípico, ácido citracónico, ácido glutarático, ácido itacónico, ácido mesacónico, ácido citramálico, ácido dimetilolpropiónico, ácido tíglico, ácido
- 35 glicérico, ácido metacrílico, ácido isocrotónico, ácido β-hidroxibutírico, ácido crotónico, ácido angélico, ácido hidracrílico, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina y mezclas de los mismos.
24. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en agentes secuestrantes y eliminadores de radicales libres.
25. El dispositivo de la reivindicación 24, en donde
- (i) dicho agente secuestrante se selecciona del grupo que consiste en citrato de sodio, ácido cítrico y ácido etilendinitilotetraacético, o
  - (ii) dicho eliminador de radicales libres se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, metionina y ascorbato de sodio.
- 40 26. El dispositivo de la reivindicación 24, en donde la concentración de dicho antioxidante está en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso o 0,03-10% en peso de dicha formulación de revestimiento.
- 45 27. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un

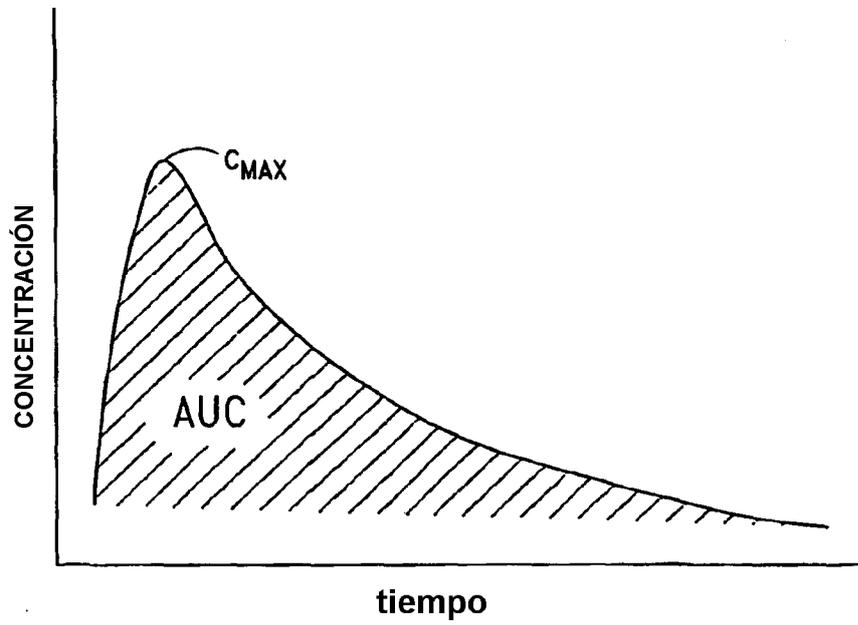
- 5 tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en lauroanfoacetato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de dodeciltrimetilamonio (TMAC), cloruro de benzalconio, polisorbatos, derivados de sorbitán, alcoholes lauratoalcoxilados de sorbitán, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, y mezclas de los mismos, y opcionalmente en donde la concentración de dicho tensioactivo está en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso de dicha formulación de revestimiento.
28. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un material polimérico que tiene propiedades anfífilas.
- 10 29. El dispositivo de la reivindicación 28, en donde dicho material polimérico comprende un derivado de celulosa, y opcionalmente en donde dicho derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) o etilhidroxi-etilcelulosa (EHEC), y plurónicos.
30. El dispositivo de la reivindicación 28, en donde la concentración de dicho polímero está en el intervalo de aproximadamente 0,01-20% en peso de dicha formulación de revestimiento.
- 15 31. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilalmidón, carboximetilcelulosa y sales de la misma, dextrano, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo), poli(n-vinilpirrolidona), polietilenglicol y mezclas de los mismos, y opcionalmente en donde la concentración de dicho polímero hidrófilo está en el intervalo de aproximadamente 1-30% en peso de dicha formulación de revestimiento.
- 20 32. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye un vehículo biocompatible seleccionado del grupo que consiste en albúmina humana creada por bioingeniería, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), polihistidina, polisulfato de pentosán, poliaminoácidos, sacarosa, trehalosa, melezitosa, rafinosa, estaquiosa, manitol y alcoholes de azúcar similares, y opcionalmente en donde la concentración de dicho vehículo biocompatible está en el intervalo de aproximadamente 2-70% en peso de dicha formulación de revestimiento.
- 25 33. El dispositivo de la reivindicación 32, en donde la concentración de dicho vehículo biocompatible está en el intervalo de aproximadamente 5-50% en peso de dicha formulación de revestimiento.
34. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye un agente estabilizante seleccionado del grupo que consiste en un azúcar no reductor, un polisacárido y un azúcar reductor.
- 30 35. El dispositivo de la reivindicación 34, en donde (i) dicho azúcar no reductor se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, estaquiosa y rafinosa, o (ii) dicho polisacárido se selecciona del grupo que consiste en dextrano, almidón soluble y dextrina.
36. El dispositivo de la reivindicación 34, en donde dicho azúcar reductor se selecciona del grupo que consiste en monosacáridos y disacáridos.
37. El dispositivo de la reivindicación 36, en donde
- 35 (i) dicho monosacárido se selecciona del grupo que consiste en apiosa, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, digitoxosa, fucosa, quercitol, quinovosa, ramnosa, alosa, altrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, hamamelosa, idosa, manosa y tagatosa, o
- (ii) dicho disacárido se selecciona del grupo que consiste en primeverosa, vicianosa, rutinosa, escilabiosa, celobiosa, gentiobiosa, lactosa, lactulosa, maltosa, melibiosa, soforosa y turanosa.
- 40 38. El dispositivo de la reivindicación 34, en donde la concentración de dicho agente estabilizante en dicha formulación de revestimiento está en una relación de aproximadamente 0,01-2,0:1 con respecto a dicho agente basado en PTH.
- 45 39. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un vasoconstrictor seleccionado del grupo que consiste en amidefrina, cafaminol, ciclopentamina, desoxiepinefrina, epinefrina, felipresina, indanazolina, metizolina, midodrina, nafazolina, nordefrina, octodrina, ornipresina, oximetazolina, fenilefrina, feniletanolamina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, tetrahidrozolina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, vasopresina, xilometazolina y mezclas de los mismos, y opcionalmente en donde la concentración de dicho vasoconstrictor está en el intervalo de aproximadamente 0,1-10% en peso de dicha formulación de revestimiento.
- 50 40. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye al menos un modulador de la patencia de rutas seleccionado del grupo que consiste en agentes osmóticos, compuestos de ión dipolar, agentes antiinflamatorios y anticoagulantes.
41. El dispositivo de la reivindicación 40, en donde dicho agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que

- 5 consiste en betametasona 21-fosfato sal disódica, triamcinolona acetónido 21-disodio fosfato, hidrocortamato hidrocloruro, hidrocortisona 21-fosfato sal disódica, metilprednisolona 21-fosfato sal disódica, metilprednisolona 21-succinato sal de sodio, parametasona disodio fosfato y prednisolona 21-succinato sal de sodio, o en donde dicho anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, sales de citrato, dextrina sulfato sodio, aspirina y EDTA.
- 10 42. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicha formulación de revestimiento incluye un agente solubilizante/complejante seleccionado del grupo que consiste en Alfa-Ciclodextrina, Beta-Ciclodextrina, Gamma-Ciclodextrina, glucosil-alfa-Ciclodextrina, maltosil-alfa-Ciclodextrina, hidroxietil-beta-Ciclodextrina, metil-beta-Ciclodextrina, sulfobutiléter-alfa-Ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-Ciclodextrina, y sulfobutiléter-gamma-Ciclodextrina, y opcionalmente en donde la concentración de dicho agente solubilizante/complejante está en el intervalo de aproximadamente 1-20% en peso de dicha formulación de revestimiento.
- 15 43. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde
- (i) dicha formulación de revestimiento tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 3-500 centipoises, o
  - (ii) en donde el grosor de dicho revestimiento biocompatible es menor que aproximadamente 25 micrómetros.
- 20 44. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 para administrar por vía transdérmica un agente basado en PTH a un paciente, que comprende las etapas de: aplicar dicho miembro de microproyección a un sitio de la piel de dicho paciente, por lo cual dicha pluralidad de microprotrusiones perforadoras del estrato córneo perforan el estrato córneo y administran dicho agente basado en PTH a dicho paciente; y
- 25 retirar dicho miembro de microproyección de dicho sitio de la piel.
45. El dispositivo de la reivindicación 44, en donde
- (i) dicho miembro de microproyección permanece aplicado a dicho sitio de la piel durante un periodo de tiempo en el intervalo de 5 s a 24 h, o
  - (ii) en donde aplicar dicho miembro de microproyección comprende aplicar dicho miembro de microproyección a dicho sitio de la piel con un aplicador de impacto.
- 30 46. El dispositivo de la reivindicación 44, en donde dicho agente basado en PTH se selecciona del grupo que consiste en hPTH (1-34), sales y análogos de hPTH, teriparatida y péptidos relacionados, y opcionalmente en donde dicha sal de hPTH se selecciona del grupo que consiste en acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, glucuronato, 3-hidroxiisobutirato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartrato, nitrato, fosfato, bencenosulfonato, metanosulfonato, sulfato y sulfonato.
- 35 47. El dispositivo de la reivindicación 44, en donde dicha administración de dicho agente basado en PTH exhibe
- (i) rápido comienzo de acción biológica, o
  - (ii) acción biológica sostenida durante un periodo de hasta 8 horas.
- 40 48. Un miembro de microproyección para mejorar la farmacocinética de un agente basado en PTH administrado por vía transdérmica, teniendo dicho miembro de microproyección una pluralidad de microprotrusiones perforadoras del estrato córneo y un revestimiento dispuesto sobre el mismo que incluye al menos un agente basado en PTH; y que comprende
- aplicar dicho miembro de microproyección a un sitio de la piel de dicho paciente,
  - por lo cual dicha pluralidad de microprotrusiones perforadoras del estrato córneo perforan el estrato córneo y administran dicho agente basado en PTH a dicho paciente; y
  - retirar dicho miembro de microproyección de dicho sitio de la piel;
  - en donde dicha administración del agente basado en PTH tiene una farmacocinética mejorada en comparación con la farmacocinética característica de la administración subcutánea.
- 45 49. El miembro de microproyección de la reivindicación 48, en donde dicha farmacocinética mejorada comprende:
- (i) biodisponibilidad aumentada de dicho agente basado en PTH, o
  - (ii)  $C_{max}$  aumentada, o
  - (iii)  $T_{max}$  disminuido, o

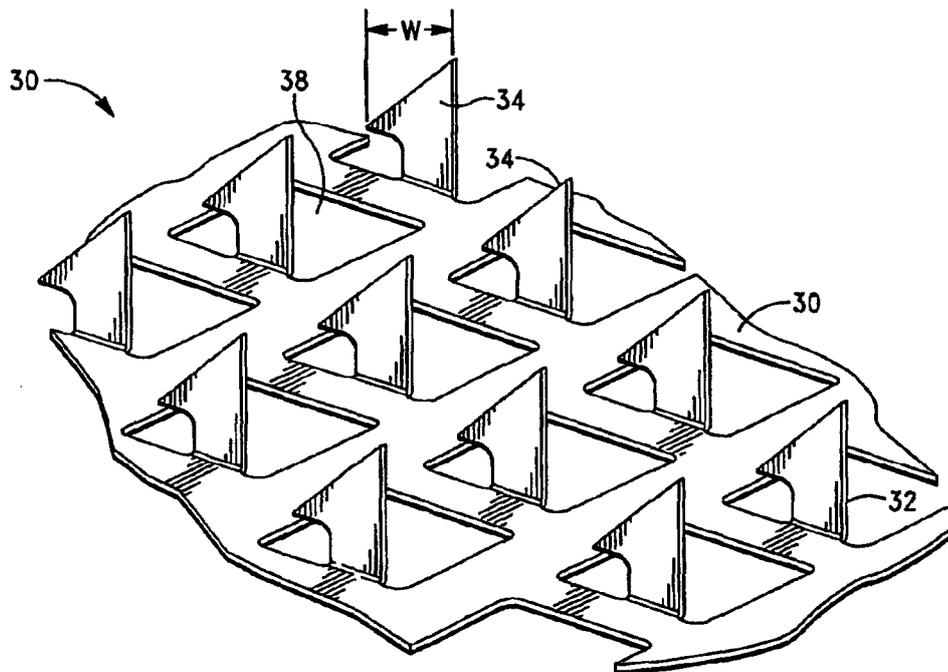
(iv) una velocidad de absorción aumentada de dicho agente basado en PTH.

50. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el revestimiento biocompatible comprende 20% de PTH, 20% de sacarosa, 12,7% de HCl, 0,2% de Tween 20, y 0,03% de EDTA.

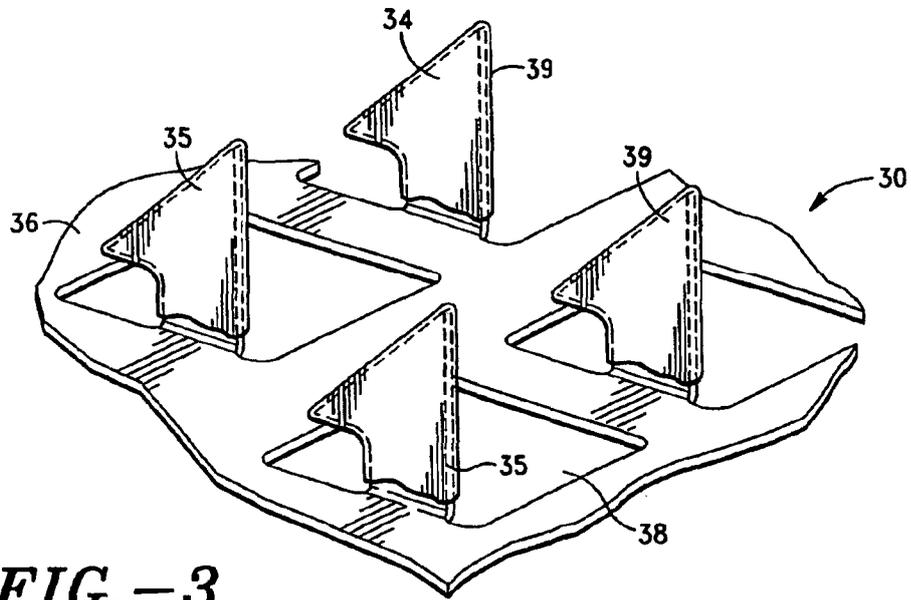
51. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde dicho agente basado en PTH es hPTH(1-34) sintética.



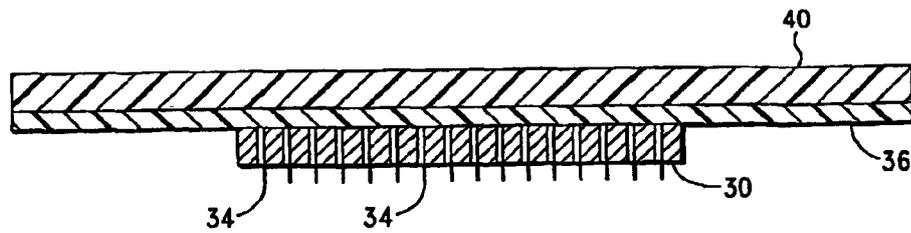
**FIG.-1**



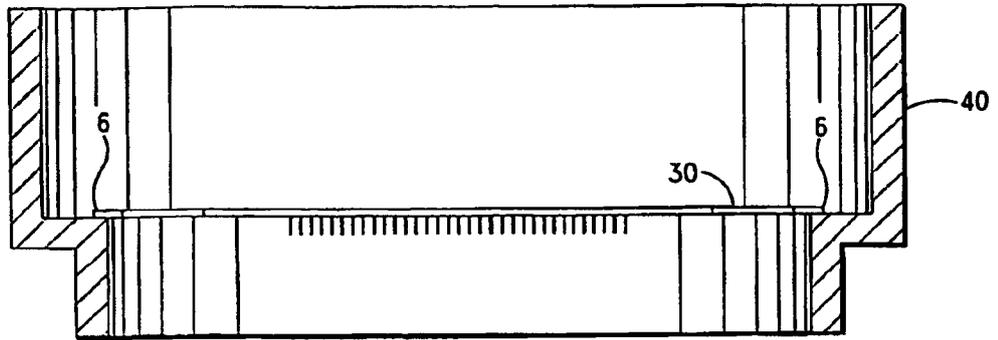
**FIG.-2**



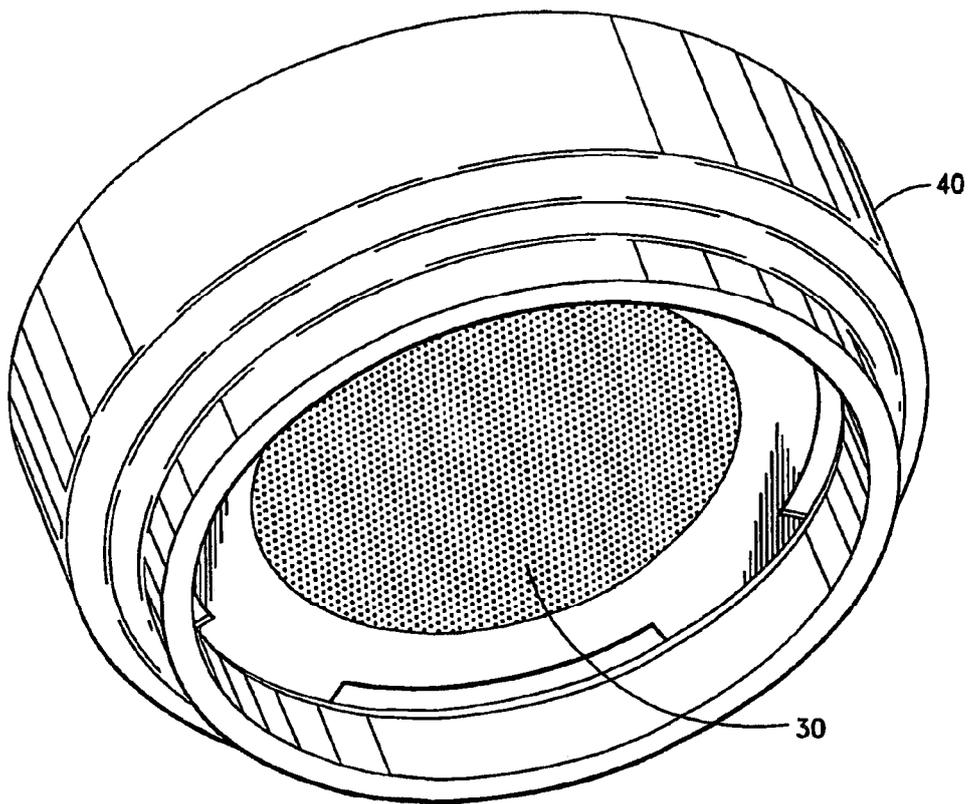
**FIG.-3**



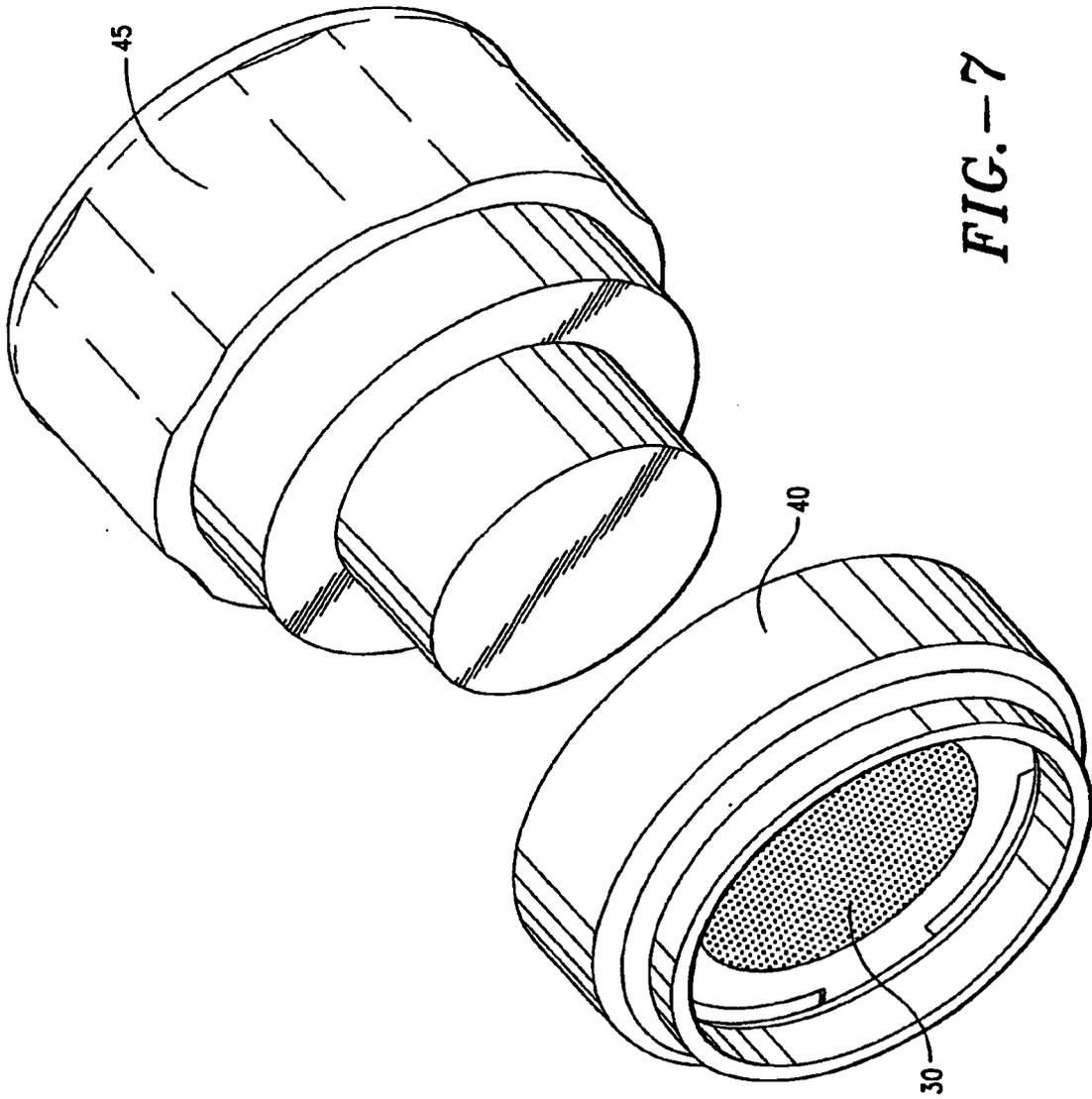
**FIG.-4**



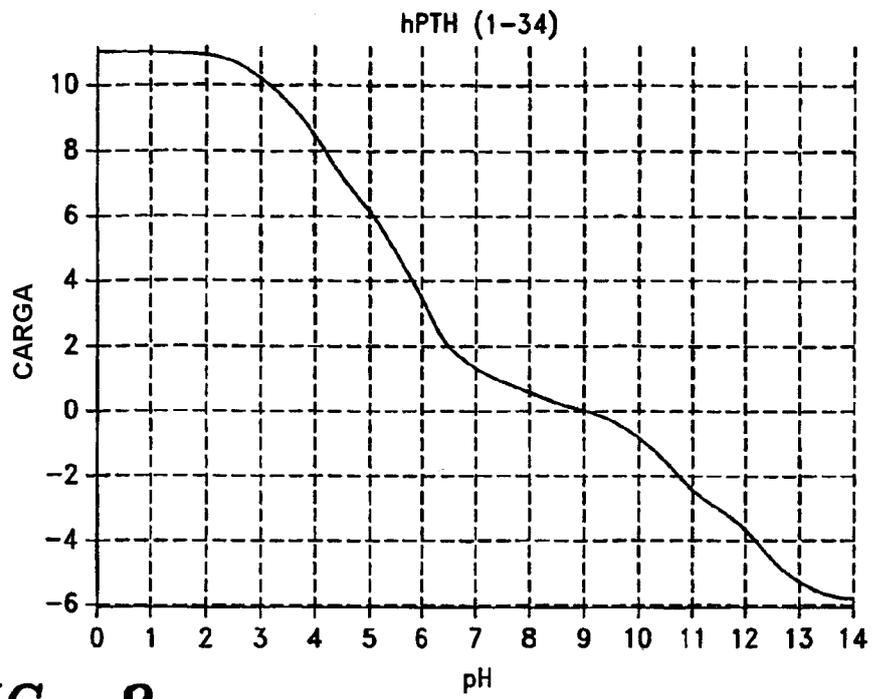
**FIG.-5**



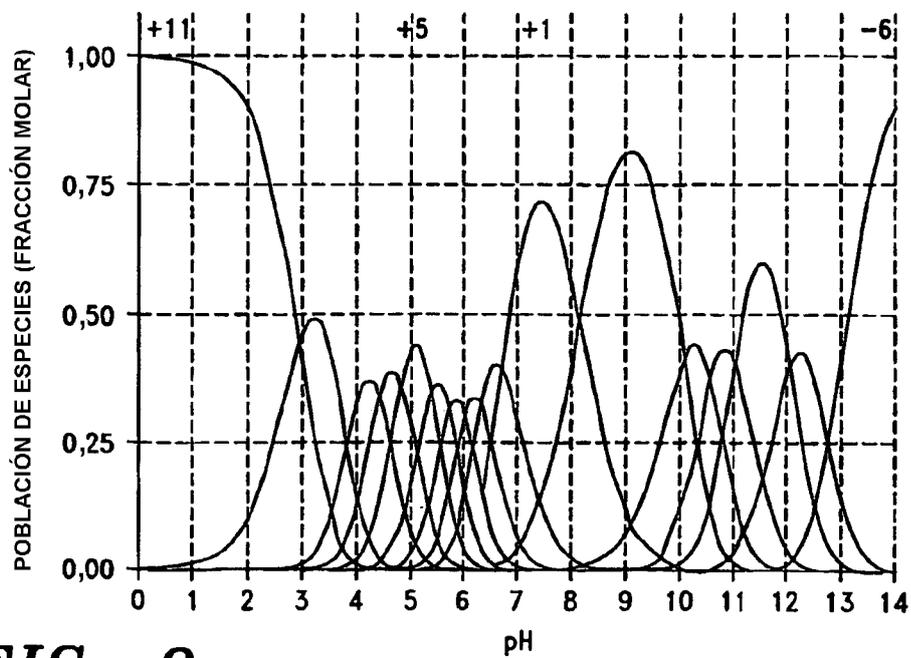
**FIG.-6**



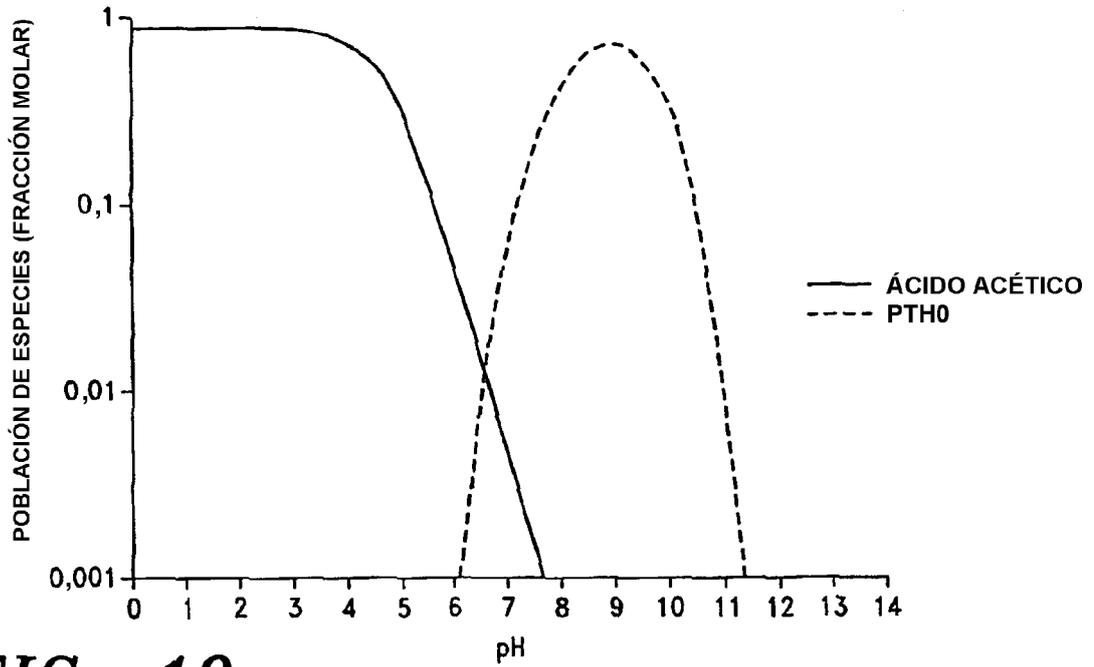
**FIG. - 7**



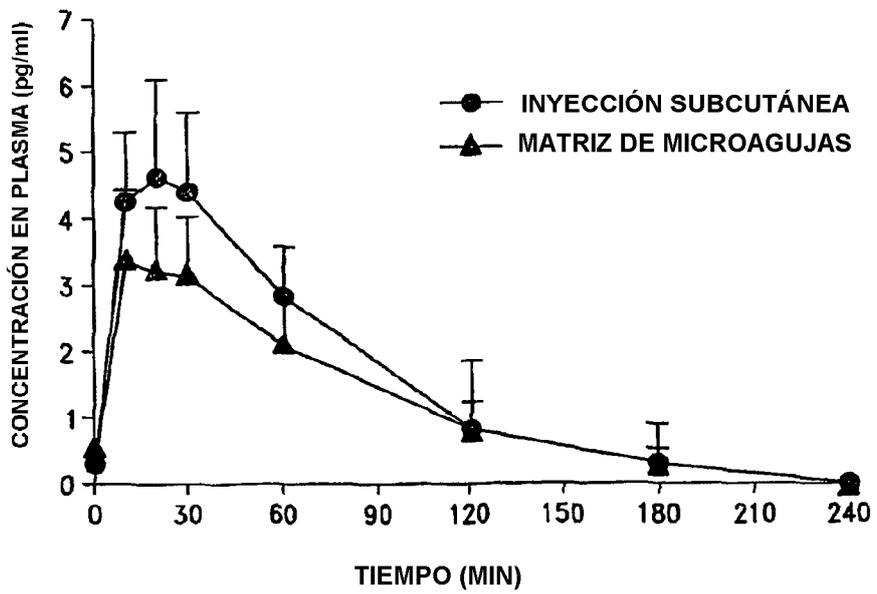
**FIG.-8**



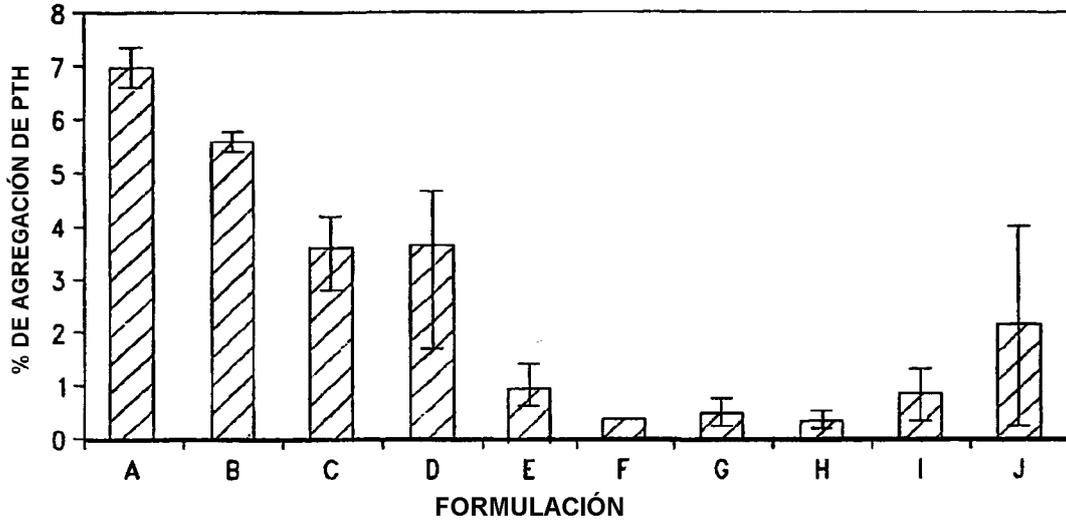
**FIG.-9**



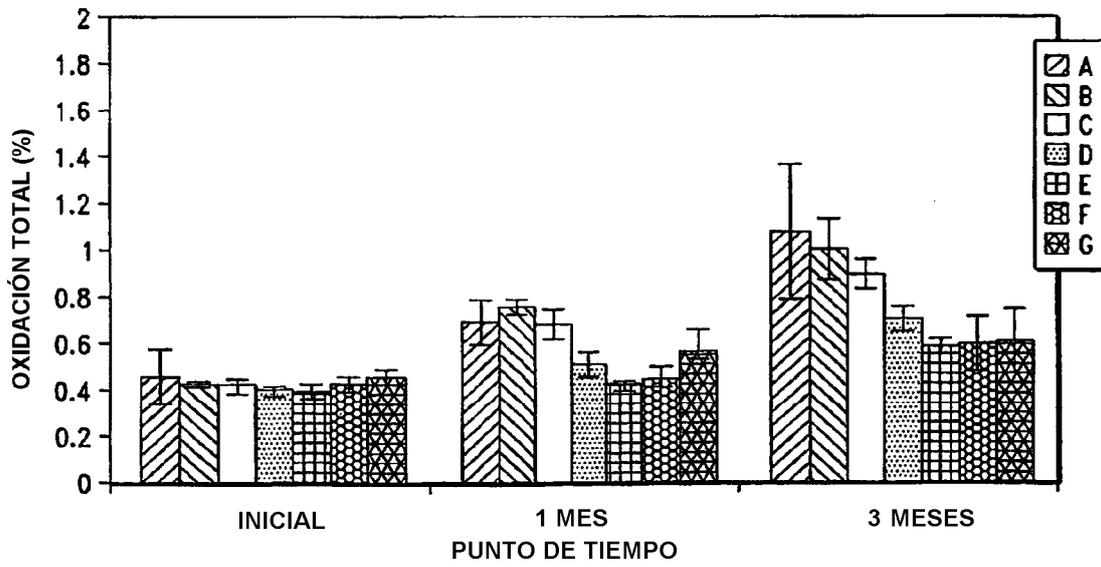
**FIG.-10**



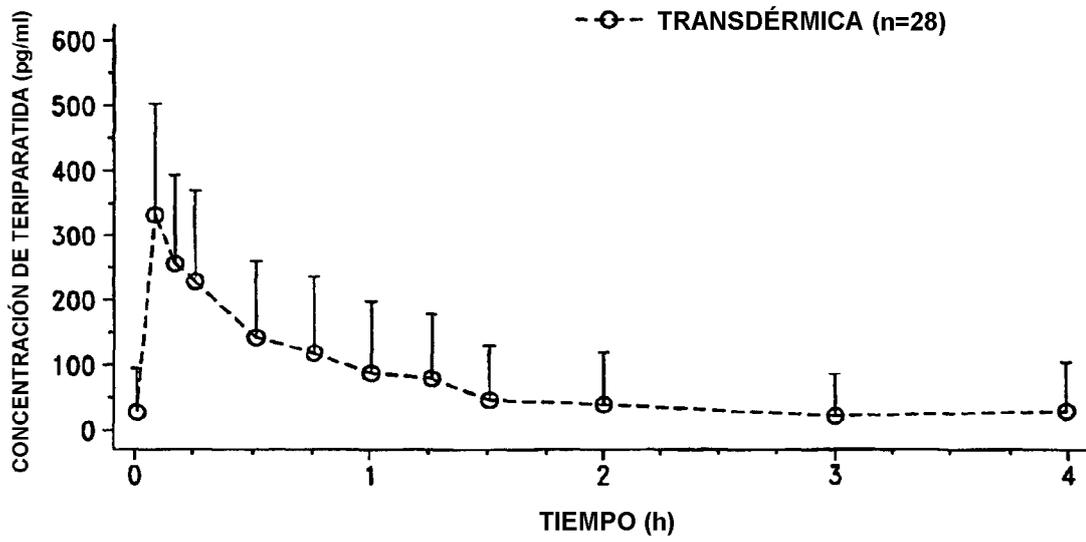
**FIG.-11**



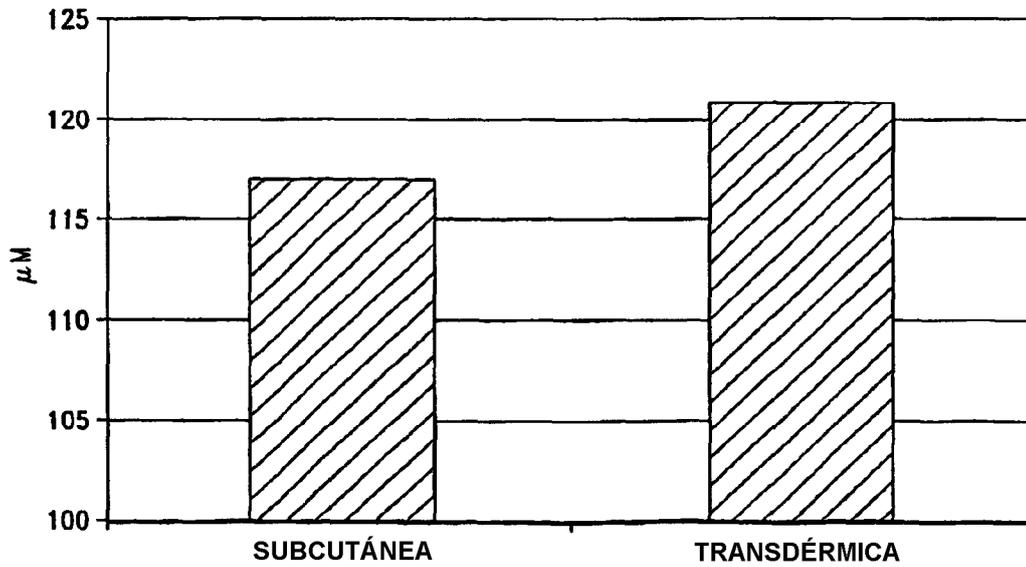
**FIG.-12**



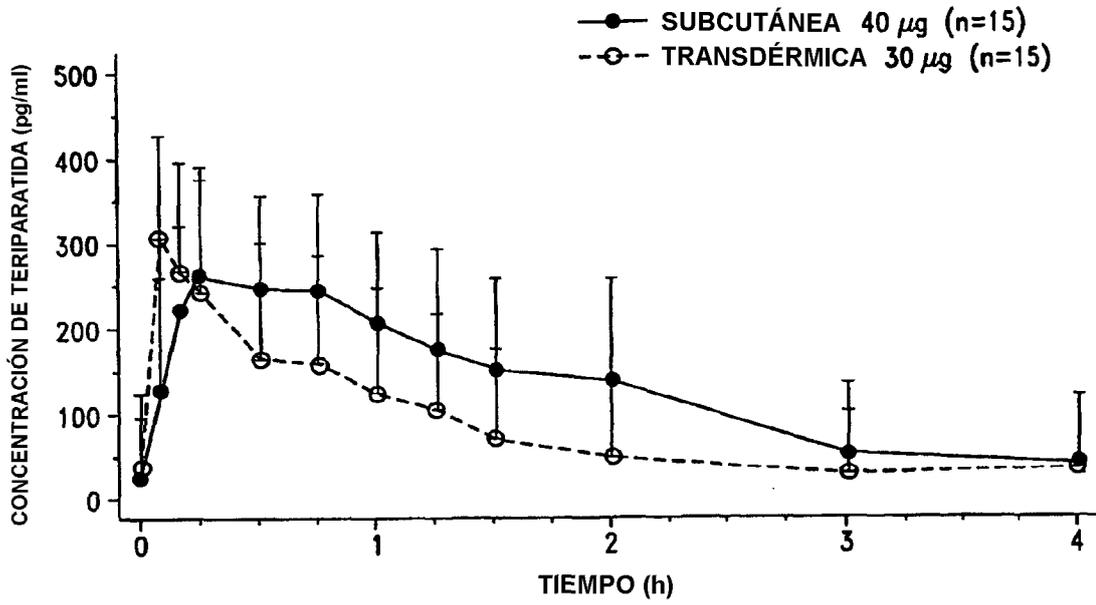
**FIG.-13**



**FIG.-14**



**FIG.-15**



**FIG.-16**