

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 042**

51 Int. Cl.:

A61N 1/30 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2010 PCT/US2010/001227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10123584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2010 E 10767443 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2421601**

54 Título: **Sistema para la administración transdérmica iontoforética de agentes quelados**

30 Prioridad:

25.04.2009 US 214642 P
23.05.2009 US 217011 P
07.07.2009 US 459862

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2016

73 Titular/es:

INCUBE LABS, LLC (100.0%)
2051 Ringwood Avenue
San Jose, CA 95131, US

72 Inventor/es:

IMRAN, MIR;
HASHIM, MIR;
PATEL, SANJAY y
BERENSON, RONALD, J.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 589 042 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

Sistema para la administración transdérmica iontoforética de agentes quelados

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] Las realizaciones descritas en el presente se refieren a la administración transdérmica de diversos agentes terapéuticos. Más específicamente, las realizaciones descritas en el presente se refieren a la administración transdérmica iontoforética de diversos complejos quelados. Aún más específicamente, las realizaciones descritas en el presente se refieren a la administración transdérmica iontoforética de diversos complejos quelados de hierro. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

ANTECEDENTES

15 [0002] La deficiencia de nutrientes es un problema de la sanidad en todo el mundo. La deficiencia de hierro, en particular, constituye la forma más común de deficiencia nutricional en el mundo, y solo en el Tercer Mundo afecta a más de 3.000 millones de personas. Esta deficiencia está asociada con una serie de enfermedades y afecciones, y es responsable de 100.000 muertes maternas durante partos todos los años, además de 134.000 muertes infantiles. También es comórbida con una serie de infecciones parasitarias y representa un factor subyacente clave en problemas en el desarrollo mental infantil.

25 [0003] La anemia ferropénica es una de las enfermedades más graves causadas por la deficiencia de hierro. Constituye una fase avanzada de la deficiencia de hierro y se produce cuando la ingestión alimentaria o la absorción de hierro resultan insuficientes, y la hemoglobina –que contiene hierro– no puede formarse.

30 [0004] Los niños y las mujeres premenopáusicas son los dos grupos más propensos a contraer esta enfermedad. La causa principal de la anemia ferropénica en las mujeres premenopáusicas es la sangre que se pierde durante la menstruación. Las causas en los niños incluyen la desnutrición durante el embarazo, la desnutrición, el nacimiento prematuro, el sangrado gastrointestinal y la infección parasitaria.

35 [0005] La forma típica de tratamiento de la anemia ferropénica incluye la administración por vía oral o intravenosa de diversos compuestos ferrosos. Sin embargo, estos dos tratamientos poseen una serie de limitaciones. Los preparados orales de hierro, en particular, presentan muchos inconvenientes. Lo más importante, en primer lugar provocan efectos secundarios gastrointestinales entre los que figuran las náuseas, la distensión abdominal, el estreñimiento y la diarrea. Esto tiene como consecuencia la interrupción de los suplementos de hierro en aproximadamente el 40-66% de los pacientes que toman dichos suplementos. Además, la absorción de hierro es variable y está afectada por la ingestión oral de otros compuestos. Por ejemplo, la ingestión oral de productos alimenticios reduce la absorción de hierro en aproximadamente un 50%, lo que resulta problemático, ya que muchos pacientes toman hierro con alimentos con el fin de reducir los efectos secundarios gastrointestinales.

40 [0006] En segundo lugar, se sabe que muchos fármacos reducen la absorción de hierro. Por ejemplo, se sabe que la ingestión oral de antiácidos y otros fármacos que reducen el pH del estómago disminuye la absorción de hierro. A su vez, la ingestión oral de hierro también reduce la absorción de muchos fármacos, incluidos los antibióticos. Además, muchas enfermedades asociadas con la anemia ferropénica no responden bien a los suplementos de hierro por vía oral, debido a que el hierro no puede ser absorbido adecuadamente a través de las células del sistema gastrointestinal. Este es el caso en particular de ciertas afecciones inflamatorias del intestino, como por ejemplo la enfermedad de Crohn. Además, las enfermedades asociadas con la deficiencia funcional de hierro, como por ejemplo la anemia de insuficiencia renal, también se asocian con la absorción limitada de hierro administrado por vía oral. Este también es el caso de muchas otras de las llamadas “afecciones inflamatorias” asociadas con la deficiencia funcional de hierro, como por ejemplo las asociadas con la artritis reumatoide y a otras enfermedades autoinmunitarias, así como la anemia secundaria al cáncer o a un tratamiento de quimioterapia contra el cáncer. Este es el caso en particular de los pacientes aquejados de estas enfermedades que son tratados con eritropoyetina, los cuales presentan una demanda sustancialmente incrementada de hierro.

55 [0007] La administración intravenosa también presenta una serie de limitaciones. Entre las mismas figuran el dolor y la infección en el punto de la inyección, el requisito de conexión a un goteo intravenoso durante un período prolongado de administración (con el fin de reducir el riesgo de anafilaxia) y el requisito de mezclar, almacenar y administrar la medicación en forma líquida usando técnicas estériles. Este último puede ser particularmente problemático en países del Tercer Mundo, donde no se dispone fácilmente de refrigeración adecuada y agujas estériles, lo que limita la vida útil y expone al paciente a la infección. Además, la administración intravenosa puede incluir varios factores de riesgo, incluidas la anafilaxia y las complicaciones cardiovasculares.

60 [0008] En WO2007/098058 se describen métodos, dispositivos y kits para la administración sublingual de fármacos mediante el uso de la iontoforesis. Un agente activo se administra por vía sublingual mediante la colocación de una dosis oral en estado sólido que contiene el agente activo en la región sublingual de un paciente y

la aplicación de iontoforesis durante un periodo de tiempo apropiado. Preferentemente, se aplica una corriente de hasta 4 mA a la región sublingual. Se pueden utilizar diferentes intervalos de tiempo para administrar la iontoforesis; preferentemente se administra la iontoforesis durante un máximo de dos minutos cada vez. Se puede hacer uso de cualquier dispositivo adecuado para la aplicación de iontoforesis en la región sublingual, aunque el dispositivo preferido es un dispositivo manual que contiene un mango, dos electrodos, uno de los cuales se encuentra en el mango y el otro está unido al extremo del mango, y una conexión a una fuente de alimentación. Se puede utilizar el dispositivo para administrar un agente activo mediante iontoforesis a la región sublingual de un paciente, uniendo el segundo electrodo del dispositivo a una dosis oral en estado sólido que contiene el agente activo que se va a administrar. Un kit contiene el dispositivo para la aplicación de la iontoforesis y una o varias dosis orales en estado sólido, preferentemente en forma de una o varias pastillas u obleas. Las pastillas u obleas pueden ser completamente solubles o comestibles, o pueden contener un componente no comestible y no disoluble. En una realización preferida, la dosis oral en estado sólido contiene insulina o un componente análogo de la misma y uno o varios excipientes, preferentemente EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y ácido cítrico.

[0009] En WO/9820869 se describen formulaciones para la administración transdérmica con asistencia eléctrica de lidocaína y epinefrina, así como métodos y dispositivos para la administración con asistencia eléctrica de anestésicos locales, preferentemente la lidocaína. Preferentemente, las composiciones comprenden aproximadamente entre 1-10% de lidocaína, aproximadamente entre 0,01-0,2% de epinefrina y uno o varios antioxidantes, quelantes de metal u otros agentes, los cuales dificultan el crecimiento microbiano y mejoran la estabilidad de la epinefrina. También se describe un dispositivo de administración por electrotransporte para administrar uno o varios agentes, preferentemente lidocaína, mediante el electrotransporte a través de una superficie del cuerpo, como por ejemplo la piel. El dispositivo comprende un par de unidades de electrodo (en los que al menos uno de los cuales comprende el agente que se va a administrar), una fuente de energía eléctrica conectada a las unidades de electrodo y un medio de circuito que conecta las unidades de electrodo y la fuente de alimentación, comprendiendo el medio de circuito un circuito de activación y un circuito generador de corriente. El circuito de activación está conectado eléctricamente a la fuente de alimentación y responde a la conclusión de un circuito entre las unidades de electrodo, en cuyo momento se detecta la resistencia entre las unidades de electrodo. Cuando la resistencia es igual o mayor que un valor umbral predeterminado, se suministra un voltaje pulsado a través de las unidades de electrodo, lo que reduce la resistencia de la superficie del cuerpo a un valor inferior al valor umbral. Cuando la resistencia es inferior al valor umbral, el circuito de activación activa el circuito generador de corriente, que está conectado eléctricamente al circuito de activación para generar corriente con el fin de administrar los agentes y puede ser activado de forma selectiva por el circuito de activación.

[0010] Por consiguiente, existe la necesidad de métodos mejorados de administración de fármacos para el tratamiento de la deficiencia de hierro, incluida la anemia, y otras afecciones médicas relacionadas que pueden extender la vida útil y pueden utilizarse más fácilmente en entornos que carecen de refrigeración o suministros médicos estériles.

BREVE RESUMEN

[0011] Las realizaciones descritas en la presente proporcionan un dispositivo, sistema y método para la administración transdérmica iontoforética de fármacos y otros agentes terapéuticos. Un gran número de realizaciones proporcionan un dispositivo, sistema y método para la administración transdérmica iontoforética de fármacos quelados y agentes terapéuticos. Realizaciones específicas proporcionan un dispositivo, sistema y método para la administración de compuestos quelados de hierro para el tratamiento de la deficiencia de hierro, incluido el tratamiento de la anemia ferropénica (en lo sucesivo denominada "anemia"), y afecciones relacionadas. Dichas realizaciones resultan especialmente útiles en el tratamiento de la anemia mediante la administración por vía transdérmica de dosis controladas de hierro en una forma bien tolerada por el paciente, y que a la vez causa un nivel mínimo de tatuaje, marcas u otros efectos cromogénicos en la piel debido a la reacción oxidativa del hierro con la piel.

[0012] Una realización proporciona un método para la administración transdérmica iontoforética de un complejo quelado de hierro para el tratamiento de la anemia, que comprende el siguiente enfoque. Se aplica a la piel un parche que comprende un electrodo activo y un complejo quelado de hierro; también se aplica un segundo parche que contiene un electrodo que actúa como electrodo de retorno. En muchas realizaciones, (incluidas aquellas que utilizan corriente alterna para administrar el complejo quelado), el segundo parche puede incluir el complejo quelado y el segundo electrodo puede, por consiguiente, actuar también como un electrodo activo.

[0013] El complejo quelado puede comprender un ion de hierro (por ejemplo, ion ferroso (Fe^{2+}) o férrico (Fe^{3+})) que está unido electrostáticamente a un agente quelante, como por ejemplo pirofosfato. A continuación se suministra una corriente eléctrica a la piel desde el electrodo activo, y el flujo de corriente penetra a través de las capas de la piel a las capas subdérmicas antes de fluir de nuevo al electrodo de retorno. La corriente sirve para transportar el complejo quelado a través de la piel mediante la fuerza electromotriz, siendo el ion de hierro sustancialmente no reactivo cromogénicamente con la piel durante el transporte, de tal manera que apenas se producen tatuajes o marcas en la piel debido a la formación de productos oxidativos insolubles creados por los iones de hierro reactivos

(Fe²⁺ o Fe³⁺). Estos iones de hierro reactivos pueden formar precipitados de color en la piel, que tienen como consecuencia un tatuaje. A continuación se disocia el complejo de hierro en el tejido subdérmico por fagocitosis o procesos intracelulares afines con el fin de liberar el hierro, donde se une rápidamente a la transferrina. El complejo también puede ser absorbido en el torrente sanguíneo y transportado en su forma cromogénicamente no reactiva al bazo, donde el complejo se disocia por fagocitosis u otros procesos celulares.

[0014] Otra realización proporciona un dispositivo de administración transdérmico iontoforético que comprende una unidad de electrodo activo conformable a un contorno de una superficie de la piel, y una unidad de electrodo de retorno conformable a un contorno de una superficie de la piel. En muchas realizaciones, las unidades de electrodo comprenden parches conformables a la piel. En consecuencia, en estas y otras realizaciones relacionadas, el dispositivo de administración transdérmico iontoforético comprende un dispositivo de parche de administración transdérmica iontoforética, en lo sucesivo denominado un "dispositivo de parche". La unidad de electrodo activo incluye un depósito para el agente terapéutico, una capa porosa de contacto con el tejido en comunicación de fluido con el depósito y un conector para acoplar la unidad de electrodo activo a una fuente de alimentación eléctrica, como por ejemplo una fuente alimentada por batería.

[0015] En algunas realizaciones, el parche también puede incluir un puerto de cierre automático. El puerto de cierre automático comprende una silicona u otro material elastomérico y permite llenar la unidad de electrodo mediante un recipiente externo con solución de agente terapéutico, por ejemplo una botella comprimible.

[0016] La unidad de electrodo de retorno comprende una capa conductora de contacto con el tejido y un conector para acoplar la unidad de electrodo a la fuente de energía eléctrica. En muchas realizaciones la unidad de electrodo de retorno también puede comprender una unidad de electrodo activo y, por consiguiente, incluir un depósito, un puerto de cierre automático y una capa porosa de contacto con el tejido.

[0017] En otro aspecto, la descripción proporciona un kit para la administración transdérmica iontoforética del fármaco/agente terapéutico, el cual incluye una realización del dispositivo transdérmico iontoforético y un recipiente de mezcla. El recipiente de mezcla contiene una dosis previamente medida de agente terapéutico en estado sólido. Normalmente, el agente terapéutico formará parte de una composición de agente terapéutico que puede incluir uno o varios excipientes farmacéuticos, por ejemplo conservantes. La composición de agente terapéutico está configurada para ser almacenada durante un período de tiempo prolongado en estado sólido y disuelta en líquido con el fin de producir una solución de agente terapéutico que posea una concentración suficiente para el tratamiento de una afección médica de un paciente, como por ejemplo anemia, usando para ello la administración transdérmica iontoforética de la solución de agente terapéutico. En muchas realizaciones, el agente terapéutico comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hierro en forma de uno o varios compuestos quelados de hierro, incluido el pirofosfato férrico, para el tratamiento de la anemia.

[0018] El recipiente de mezcla también incluye un aplicador que posee una punta para penetrar en el puerto de cierre automático de la unidad de electrodo activo, y un puerto para la adición de líquido con el fin de disolver el agente terapéutico. Este puerto también puede comprender un puerto de cierre automático fabricado con un material elastomérico para permitir la inyección de fluidos de mezcla utilizando una jeringa o el extremo de penetración en tejidos de un kit intravenoso.

[0019] El recipiente de mezcla tiene el volumen, forma y calidad elástica radial apropiados para permitir que un usuario mezcle el agente terapéutico en el líquido añadido con el fin de preparar la solución de agente terapéutico y después suministrar la solución al electrodo activo mediante la inserción de la punta del aplicador a través del puerto de cierre automático de la unidad de electrodo y la compresión del recipiente de mezcla. En diversas realizaciones el recipiente de mezcla puede comprender una botella comprimible fabricada con uno o varios polímeros elásticos, por ejemplo PEAD (polietileno de alta densidad) o polipropileno.

[0020] En las reivindicaciones adjuntas se expone la invención. Los ejemplos, realizaciones o aspectos de la presente descripción que no están incluidos en el ámbito de las mencionadas reivindicaciones son proporcionados únicamente a título ilustrativo y no forman parte de la invención.

[0021] A continuación se describen más detenidamente detalles adicionales de estas y otras realizaciones, haciendo referencia para ello a las figuras de los dibujos adjuntos.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

[0022] La Figura 1 es una vista esquemática de una realización de un sistema para la administración transdérmica iontoforética de diversos agentes terapéuticos.

La Figura 2a es una vista lateral esquemática en la que se muestra la colocación de una realización de un dispositivo de parche transdérmico iontoforético en la superficie de la piel, en la que el dispositivo comprende una unidad de electrodo activo y una unidad de electrodo de retorno.

La Figura 2b es una vista lateral esquemática en la que se muestra la colocación de una realización de un dispositivo de parche transdérmico iontoforético en la superficie de la piel, en la que el dispositivo comprende dos unidades de electrodo activo.

La Figura 2c es una vista lateral esquemática en la que se muestra la administración de un complejo terapéutico quelado desde un dispositivo de parche transdérmico iontoforético colocado en la piel.

Las Figuras 3a y 3b constituyen una vista lateral y una vista superior en las que se muestra una realización de una unidad de electrodo activo.

La Figura 4 es una vista lateral esquemática en la que se muestra una realización de un kit y un sistema para la administración transdérmica iontoforética de un agente terapéutico.

Las Figuras 5a y 5b son vistas en perspectiva en las que se muestran realizaciones de envases para el kit de administración transdérmica iontoforética. En la Figura 5a se muestra el envasado en su totalidad y el kit envasado con instrucciones de uso, mientras que en la Figura 5b se muestra el uso de solapas en el envase para la apertura del mismo.

La Figura 6 es una vista lateral en la que se ilustra una realización de un recipiente de mezcla que contiene una dosis previamente medida de un agente terapéutico.

Las Figuras 7a-7c son vistas laterales esquemáticas en las que se ilustra el uso del recipiente de mezcla; en la Figura 7a se muestran métodos para rellenar el recipiente de mezcla con una bolsa de líquido intravenoso o una jeringa; en la Figura 7b se muestra la solución mezclada de agente terapéutico; en la Figura 7c se muestra el uso del recipiente de mezcla para rellenar la unidad de electrodo activo.

La Figura 8a es una vista esquemática en la que se ilustra una realización de una fuente de alimentación de energía solar.

Las Figuras 8b, 8c y 8d constituyen una vista superior, una vista en sección transversal y una vista en perspectiva en las que se ilustran realizaciones de una fuente de alimentación ponaible.

La Figura 9 es un diagrama de bloques en el que se ilustra la configuración de los diversos componentes de una realización de la fuente de alimentación.

Las Figuras 10a y 10b son gráficos en los que se muestran realizaciones de una forma de onda de señal eléctrica que tiene componentes de CC y CA, que se utiliza para proporcionar la fuerza electromotriz para la administración transdérmica iontoforética de un agente terapéutico. En la Figura 10a se muestran los componentes independientes de CC y CA, mientras que en la Figura 10b se muestra la combinación de los mismos.

La Figura 11 es un gráfico en el que se muestra una realización de una forma de onda de señal de CA utilizada para suministrar la fuerza electromotriz para la administración transdérmica iontoforética de un agente terapéutico.

La Figura 12 es un gráfico en el que se ilustra la cantidad de cloruro ferroso administrado a través de piel porcina mediante el uso de una forma de onda de CC y CA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0023] Muchas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan un sistema y un método para la administración transdérmica iontoforética de diversos agentes terapéuticos, incluidos los complejos quelados. Como se usa en el presente, un complejo quelado comprende una fracción terapéutica, como por ejemplo un ion de hierro, que está unida electrostáticamente a una fracción inactiva como el pirofosfato. También como se utiliza en el presente, la expresión “administración transdérmica” se refiere a la administración de un compuesto, por ejemplo un fármaco u otro agente terapéutico o biológico, a través de una o varias capas de la piel (por ejemplo, la epidermis, la dermis, etc.). Las capas de la piel incluyen la epidermis (E), la dermis (D) y la subdermis (SD). La capa más superior de la epidermis incluye la capa córnea (SC por sus siglas en inglés, *stratum corneum*).

[0024] La iontoforesis es un método no invasivo para propulsar concentraciones elevadas de una sustancia cargada, conocida como el agente activo, por vía transdérmica mediante una fuerza electromotriz de repulsión usando una pequeña carga eléctrica. El agente activo puede incluir un fármaco, otro tipo de agente terapéutico o un compuesto biológico. La carga es aplicada por una fuente de energía eléctrica a una unidad de electrodo activo colocado en la piel que contiene un agente activo cargado de manera similar y un disolvente en el que se disuelve. La corriente fluye desde la unidad de electrodo a través de la piel y después vuelve por medio de una unidad de

electrodo de retorno o contraelectrodo también colocada en la piel. Una unidad de electrodo con carga positiva, denominado el ánodo, repelerá un agente activo con carga positiva, o anión, hacia el interior de la piel, mientras que una unidad de electrodo cargado negativamente, denominado el cátodo, repelerá un agente activo con carga negativa, o catión, hacia el interior de la piel.

[0025] Por lo que respecta a continuación a las Figuras 1-7, una realización de un sistema (5) para la administración transdérmica iontoforética de un agente terapéutico a una ubicación de tejido (TS) (por ejemplo, el brazo (A)) en la piel (S) de un paciente comprende al menos dos unidades de electrodos (15), que incluyen una unidad de electrodo activo (20) y una unidad de electrodo de retorno (30); y una fuente de alimentación (100), como se muestra en la realización de la Figura 1. Colectivamente, los electrodos activo y de retorno (20 y 30) comprenden un dispositivo de administración transdérmica iontoforética (10), también descritos en el presente como dispositivo de parche (10) o parche (10).

[0026] Las unidades de electrodo activo y de retorno son conformables a un contorno (C) de una superficie de la piel (S), como se muestra en las realizaciones de las Figuras 2a y 2b. En un gran número de realizaciones, las unidades de electrodo comprenden parches conformables a la piel (15p) fabricados a partir de capas de material elastomérico o de otro polímero flexible. La unidad de electrodo activo (20) incluye un depósito (21) para el agente terapéutico, una capa porosa de contacto con el tejido (24) en comunicación de fluido con el depósito, una capa adhesiva (25) para adherir la unidad a la piel y un conector eléctrico (26) para acoplar la unidad de electrodo (20) a una fuente de energía eléctrica (100), como por ejemplo una batería y/o una fuente de energía solar.

[0027] En algunas realizaciones, el electrodo activo puede incluir un puerto de cierre automático (22) acoplado mediante fluido al depósito para llenar el depósito con el agente terapéutico. El puerto de cierre automático (22) comprende una silicona u otro material elastomérico y permite llenar la unidad de electrodo con una solución terapéutica (54) usando un recipiente de mezcla (40) descrito en el presente y/o una jeringa, y llevar a cabo esta operación utilizando una técnica estéril. En algunas realizaciones, el puerto puede incluir un canal (27) que acopla mediante fluido el puerto (22) al depósito (21). La capa conductora porosa (24) puede comprender fibras de polímero, como por ejemplo fibras de PET o una espuma de polímero conocida en la técnica. Se puede seleccionar la porosidad de la capa conductora porosa (24) dependiendo del agente terapéutico particular y del régimen de voltaje de corriente. Se pueden seleccionar porosidades elevadas para agentes terapéuticos y/o soluciones de agentes terapéuticos de un mayor peso molecular (54) que poseen una mayor viscosidad. La capa adhesiva (25) normalmente se colocará en el perímetro (25p) de la unidad de electrodo y comprenderá varios adhesivos desprendibles conocidos en las técnicas de los electrodos biomédicos.

[0028] La unidad de electrodo de retorno (30) comprende una capa conductora de contacto con el tejido (31), una capa adhesiva (35) y un conector (36) para acoplar la unidad de electrodo a la fuente de energía eléctrica. En muchas realizaciones, la unidad de electrodo de retorno (30) también puede comprender una unidad de electrodo activo (20), como se muestra en la realización de la Figura 2b y, por lo tanto, puede incluir un depósito (21), un puerto de cierre automático (22), un canal (27) y una capa porosa de contacto con el tejido (24).

[0029] En diversas realizaciones, las unidades de electrodo (20 y 30), junto con un recipiente de mezcla (40), que incluye un agente terapéutico en estado sólido (51), pueden comprender un kit (60) para la administración transdérmica iontoforética de un agente terapéutico (51), como se muestra en la realización de la Figura 4. En diversas realizaciones, el sistema (5) puede incluir un kit (60) y una fuente de alimentación (100), como también se muestra en la Figura 4. El kit (60) puede estar envasado en un envase estéril (70), como se muestra en las realizaciones de las Figuras 5a y 5b. En estas realizaciones, el kit (60) también puede incluir instrucciones de uso (65) del kit, en las que se detallan la dosis específica del agente terapéutico, las instrucciones de mezcla y el régimen de suministro de potencia/corriente que se deberá utilizar. El envase (70) puede incluir varias marcas identificativas (75), como por ejemplo marcas que identifican el tipo, la dosis y la fecha de vencimiento del agente (51), así como el tamaño del parche de los electrodos (20 y 30). El envase también puede estar fabricado a partir de materiales impermeables/resistentes al vapor con el fin de proteger el kit (60) contra la oxidación y el vapor de agua, extendiendo así la vida útil del kit (60), incluido el agente terapéutico (51). Adicionalmente, el envase (70) puede incluir solapas desgarrables (74) para facilitar la apertura del envase mediante una técnica estéril.

[0030] El recipiente de mezcla (40) contiene una dosis medida previamente de agente terapéutico (51) en estado sólido, como se muestra en la realización de la Figura 6. Normalmente, el agente terapéutico formará parte de una composición de agente terapéutico (50) que puede incluir uno o varios excipientes farmacéuticos (52), como por ejemplo conservantes. La composición del agente terapéutico (50) está configurada para ser almacenada durante un período prolongado en estado sólido y disuelta en el líquido con el fin de producir una solución de agente terapéutico (54) que posea una concentración suficiente para tratar una afección médica de un paciente, como por ejemplo anemia, utilizando para ello la administración transdérmica iontoforética de la solución del agente terapéutico (54).

[0031] Por lo que respecta a continuación a las Figuras 6, 7a, 7b y 7c, el recipiente de mezcla (40) incluye un aplicador (41) con una punta (42) para penetrar en el puerto de cierre automático (22) de la unidad de electrodo

activo, y un puerto (43) para añadir líquido (53), como por ejemplo una solución salina o agua destilada para disolver la composición de agente terapéutico y formar una solución de agente terapéutico (54). El aplicador (41) también puede incluir una funda extraíble (46). El puerto (43) también puede comprender un puerto de cierre automático fabricado a partir de un material elastomérico para permitir la inyección de fluidos de mezcla sirviéndose de una jeringa o el extremo que penetra en el tejido de una bolsa de líquido intravenoso, como se muestra en la realización de la Figura 7a. El recipiente de mezcla también puede incluir varias marcas de medición (47) para ayudar a llenar el recipiente con una cantidad seleccionada de líquido (53).

[0032] El recipiente de mezcla (40) posee una forma, volumen y calidad elástica radial tales que permiten a un usuario mezclar el agente terapéutico (51) en el líquido añadido (53) para preparar la solución de agente terapéutico (54) y después suministrar la solución a la unidad de electrodo activo (20) mediante la inserción de la punta del aplicador (42) a través del puerto de cierre automático (22) de la unidad de electrodo y la compresión del recipiente de mezcla (40) hasta que alcanza un estado comprimido (40s), como se muestra en las realizaciones de las Figuras 7a-7c. Por consiguiente, el recipiente de mezcla (40) comprende una botella comprimible (40s) fabricada a partir de uno o varios polímeros resistentes, como por ejemplo PEAD (polietileno de alta densidad) o polipropileno. Además, el aplicador (41) y la punta (42) poseen la suficiente resistencia de columna y agudeza para poder perforar el puerto (22) cuando se sujeta el cuerpo del recipiente (48) y se pincha el puerto (22).

[0033] En una realización de un método para utilizar el kit (60) y el recipiente (40), después de abrir el envase (70), el usuario llena el recipiente (40) en el paso de llenado (81), ya sea mediante la inserción de la punta (42) en la bolsa de líquido intravenoso estéril (53) o mediante el uso de una jeringa, como se muestra en la Figura 7a. A continuación, agita el recipiente en un paso de mezcla (82) para mezclar la composición terapéutica (50) y formar una solución terapéutica (54), como se muestra en la Figura 7b. Finalmente, añade la solución mezclada (54) a la unidad de electrodo (20) mediante la inserción de la punta (42) a través del puerto sellable (22) y la compresión del recipiente en una etapa de llenado de la unidad de electrodo (83), como se muestra en la Figura 7c.

[0034] Como se explica en el presente, en muchas realizaciones el agente terapéutico (51) forma parte de una composición terapéutica (50) que comprende el agente terapéutico en estado sólido (51) y uno o varios excipientes farmacéuticos (52). Los excipientes apropiados (52) pueden incluir conservantes y tampones para mantener un pH seleccionado de la solución (54). Se puede solidificar uno o varios de estos excipientes (52), junto con el agente terapéutico (51), mediante el uso de métodos como la cristalización y la liofilización. En diversas realizaciones, la composición de agente terapéutico (50) y el agente terapéutico (51) también pueden adoptar una forma líquida concentrada que se diluye en el recipiente de mezcla (40). Ya sea en estado sólido o líquido, la composición de agente terapéutico (50) y el agente terapéutico (51) se diluyen con un disolvente (53), también conocido como vehículo (53), para formar una solución de agente terapéutico (54) que se carga en las unidades de electrodo activo (20) utilizando el recipiente de mezcla (40) u otros medios. Los disolventes apropiados (53) pueden comprender agua destilada y varias soluciones acuosas, incluidas soluciones salinas o soluciones salinas tamponadas.

[0035] En diversas realizaciones, el agente terapéutico (51) puede incluir, con carácter enunciativo, pero no limitativo: compuestos de hierro, antibióticos (por ejemplo, penicilina, ampicilina, eritromicina, ciprofloxacina, vancomicina, etc.), anticuerpos, proteínas, polipéptidos, insulina y otros compuestos para la regulación de glucosa, diversos fármacos antidiarreicos (por ejemplo, el óxido de loperamida), diversos agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, la doxorubicina), diversas vacunas (por ejemplo, vacunas contra la difteria, el cólera, el tétano, la gripe, el sarampión y la polio; las vacunas también pueden ser en forma de patógenos desactivados y anticuerpos) y diversas hormonas que poseen propiedades para el control de la natalidad (por ejemplo, el estrógeno y la progesterona, así como combinaciones de las mismas). Los agentes terapéuticos también pueden incluir diversos profármacos que se metabolizan en su forma activa una vez liberados en el cuerpo. Entre los profármacos apropiados figuran análogos de nucleósidos antivirales, estatinas reductoras de lípidos, profármacos de enzima orientados a genes/anticuerpos para la quimioterapia, fosfato de etopósido, valganciclovir y fosamprenavir. De nuevo, estos agentes terapéuticos se pueden liofilizar, incluidos los anticuerpos, las vacunas, las proteínas y los péptidos.

[0036] En realizaciones específicas, el agente terapéutico (51) y el agente de composición (50) pueden comprender una o varias sales ferrosas para el tratamiento de anemia, como por ejemplo el cloruro férrico o el cloruro ferroso; también se prevén otras sales. La composición también puede comprender uno o varios conservantes, como por ejemplo el ácido ascórbico, para preservar el estado de carga/estado iónico de la sal ferrosa (que cuenta con un estado de carga de +2) con el fin de evitar su conversión a una sal férrica (que cuenta con un estado de carga de +3). Para las realizaciones que se sirven de un cloruro ferroso, se puede mezclar la solución terapéutica (54) para que tenga una concentración comprendida en un intervalo entre 200 y 1000 mg/ml, con realizaciones específicas de 300, 400, 500 y 750 mg/ml.

[0037] Se puede determinar la cantidad o dosis del agente terapéutico respectivo (51) y/o la composición terapéutica (50) que se incluirán en el recipiente de mezcla (40) basándose en la enfermedad que se va a tratar (por ejemplo, anemia, diabetes, etc.) y el peso, edad, etc., del paciente. Además, las dosis pueden basarse en dosis terapéuticamente eficaces conocidas para una enfermedad particular que se administran por vía oral, por vía intravenosa o por otros medios de administración (por ejemplo, por vía intranasal, por inhalación, etc.) con ajustes

para la diferente absorción/asimilación del método conocido (por ejemplo, en el caso de compuestos de hierro administrados por vía oral). Por ejemplo, en el caso de compuestos de hierro administrados por vía oral (por ejemplo, sulfato ferroso) para el tratamiento de anemia, normalmente se suministran 50 mg de hierro elemental, de los cuales únicamente de 10 a 25 mg son realmente absorbidos en el torrente sanguíneo. Por consiguiente, la dosis de hierro elemental en el recipiente de mezcla puede encontrarse en un intervalo entre 10 y 25 mg o entre 10 y 50 mg, con realizaciones específicas de 10, 15, 20, 25, 30, 40 y 50 mg. Además, en realizaciones específicas, se pueden desarrollar curvas de respuesta a la dosis para la administración transdérmica iontoforética de agentes terapéuticos específicos que utilizan métodos farmacológicos conocidos. Estos métodos pueden incluir la medición de diversos biomarcadores del estado del hierro en el cuerpo, incluidas una o ambas de las concentraciones de hierro en suero, así como el tanto por ciento de saturación de hierro en transferrina (en el presente denominado la saturación de hierro en transferrina). De nuevo, se pueden realizar ajustes que tengan en cuenta el peso y la edad del paciente, así como su enfermedad específica, por ejemplo, la anemia gestacional.

[0038] En realizaciones específicas, la dosis de un complejo quelado de hierro (55) en el recipiente de mezcla (40) y/o el parche (10) puede ajustarse o valorarse basándose en la medición de uno o varios biomarcadores del estado del hierro, como por ejemplo la concentración de hierro en suero o la saturación de hierro en transferrina. Otros biomarcadores de este tipo pueden incluir las concentraciones en suero/plasma de uno o varios componentes entre los que figuran la ferritina, la transferrina, la proteína C reactiva, la hemoglobina (por ejemplo, el hematocrito) y la bilirrubina. Una o ambas de las velocidades de administración del complejo quelado de hierro (55) a la piel también se pueden valorar basándose en la medición de uno o varios biomarcadores del estado del hierro. Se puede lograr dicha valoración o titulación de las velocidades de administración mediante el ajuste de los parámetros de suministro eléctrico descritos en este documento, por ejemplo, la corriente, el voltaje, la forma de onda y el tiempo de suministro, etc. En realizaciones particulares, puede lograrse la valoración de las velocidades de administración del complejo terapéutico mediante la modulación de la corriente utilizada para la administración iontoforética. Se puede realizar la modulación en frecuencia, amplitud o ambas.

[0039] En determinadas realizaciones, la composición terapéutica (50) puede comprender un complejo quelado (55) que comprende una fracción o un agente terapéutico (56) que están unidos electrostáticamente a un agente o fracción quelante (57). En muchos casos, la fracción terapéutica (56) tiene una carga positiva, como por ejemplo en una fracción de hierro para el tratamiento de la anemia, y la fracción quelante tiene una carga negativa. Se puede administrar el complejo quelado (55) a la piel (S) y al tejido subdérmico subyacente (SD) mediante diversos métodos transdérmicos iontoforético descritos en el presente. Esto puede incluir la aplicación a la piel de un parche (10) que contiene el complejo quelado disuelto en solución y a continuación la aplicación de una corriente para introducir el complejo en la piel y en el tejido subyacente (SD), como se muestra en la Figura 2c. Una vez transportada a través de la piel (S) y al interior del tejido subdérmico subyacente (SD), la fracción terapéutica (56) permanece unida a la fracción no reactiva (57) hasta que uno o varios mecanismos celulares (por ejemplo, la fagocitosis) actúan sobre ella.

[0040] El proceso anterior permite al complejo quelado (55) ser no reactivo cromogénicamente con la piel durante el transporte a través de la piel. Específicamente, el complejo produce marcas cromogénicas mínimas o no produce ninguna marca cromogénica en la piel, incluidas las capas epidérmica y subdérmica. En el caso del hierro, estas marcas, conocidas como tatuajes, son el resultado de la formación de productos oxidativos insolubles (específicamente, sales de óxido de hierro insolubles) creados por los iones de hierro reactivos (por ejemplo, Fe^{2+} o Fe^{3+}). Estas sales se precipitan a continuación en las capas epidérmica o dérmica para formar precipitados de color que causan los tatuajes. El uso de complejos quelados de hierro minimiza o elimina la producción de estas sales, eliminando así la aparición de tatuajes u otras decoloraciones relacionadas que causan cambios cosméticos en la piel. Como se explicará más adelante, el uso de complejos quelados de hierro también reduce la cantidad de cambios cosméticos provocados por quemaduras, irritación u otras lesiones en la piel que hayan sido el resultado del suministro de corriente.

[0041] Los complejos quelados de hierro apropiados (55) que no son reactivos cromogénicamente incluyen el pirofosfato férrico y las sales de hierro afines. En estas y otras realizaciones afines, el ion de hierro férrico u otro ion de hierro están suficientemente unidos electrostáticamente al pirofosfato o a otra fracción inactiva, de tal manera que el ion férrico no está disponible para formar sales insolubles dentro de la piel. Por lo tanto, el ion de hierro es sustancialmente no reactivo cromogénicamente con la piel. Otros complejos quelados de hierro apropiados pueden incluir edetato, etilen-diamino-edetato, etilen-diamino-succinato, citrato férrico, citrato de amonio férrico, citrato de colina férrico, citrato de manganeso férrico, citrato de quinina férrico, citrato de sodio férrico, formiato férrico, gluconato férrico, sulfato de amonio férrico, oxalato de amonio férrico, oxalato de potasio férrico, oxalato de sodio férrico, trisglicinato férrico, bisglicinato férrico, sacarato ferroso, Ferrlecit, gluconato ferroso, Ferrum vitis, sacarato hidróxido ferroso, sándwich de hierro-arena, sal de hierro de acetilacetona, complejo de hierro-dextrano, hierro-dextrina, hierro-sorbitol-ácido cítrico, óxido de hierro sacarato, fumarato ferroso, porfirina de hierro, ftalocianina de hierro, cyclam de hierro, ditiocarboxi-hierro, deferoxamina-hierro, bleomicina-hierro, ferrozina-hierro, perhaloporfirina de hierro, ácido alquilendiamina-N,N' disuccínico-hierro (III), hidroxipiridona-hierro (III), aminoglucósida-hierro, transferrina-hierro, tiocianato de hierro, cianuros de complejo de hierro, porfirinato hierro (III), poliaminopolicarbonato hierro, ditiocarbamato hierro, adriamicina hierro, antraciclina-hierro, metil-D-glucamina ditiocarbamato (MGD)-hierro,

ferrioxamina B, citrato ferroso, sulfato ferroso, complejo de gluconato férrico, succinato ferroso, poliglicopiranosil hierro, ácido poliaminodisuccínico hierro, biliverdina-hierro, deferiprona hierro, oxihidruro-dextrano férrico, ditiolato dinitrosil hierro, lactoferrina de hierro, sales complejas férricas 1,3-PDTA, sales-ácido de hierro dietilentriaminopentaacético, sales-ácido de hierro ciclohexanodiaminotetraacético, sales-ácido de hierro metiliminodiacético, complejo de hierro-ácido glicol éter diaminotetraacético, hidroxipirona férrica, succinato férrico, cloruro férrico, sulfato de glicina férrico, aspartato férrico, gluconato ferroso sódico, polimaltosa hidróxida ferrosa, así como otros complejos, mezclas y/o combinaciones quelados de hierro aceptables farmacéuticamente. Además de la selección del complejo quelado (55), también se pueden reducir las marcas cromogénicas durante el transporte a la piel mediante la selección de uno o varios parámetros eléctricos (por ejemplo, corriente, voltaje, forma de onda, etc.) de administración iontoforética.

[0042] En el caso del pirofosfato férrico o moléculas similares, se produce una disociación mediante diversos procesos celulares, como por ejemplo la fagocitosis, en los que el complejo quelado (55) es engullido por macrófagos (58) u otras células (58) y la molécula se descompone en el citoplasma de la célula (59) del macrófago (58), generando sus componentes de agentes terapéuticos por la acción de varios enzimas dentro del macrófago u otro fagocito. La fagocitosis se puede producir por vía subdérmica próxima a la ubicación del tejido (TS) o en el bazo o en otras ubicaciones. También se prevé el uso de otros procesos celulares y/o metabólicos para la disociación. Por lo que respecta al pirofosfato férrico, el hierro elemental (en forma de iones férricos) liberado por la fagocitosis puede unirse a continuación a la transferrina, donde es transferido por el plasma para ser utilizado por todo el cuerpo en varios procesos metabólicos, entre los que figuran la síntesis de diversos compuestos biológicos, por ejemplo la síntesis de hemo, la formación de glóbulos rojos en la médula ósea y el almacenamiento en el hígado, donde es absorbido por los hepatocitos. El ion férrico también puede ser absorbido y unido intracelularmente a una molécula de ferritina, que es la principal proteína almacenadora de hierro intracelular. Esto puede ocurrir directamente dentro de los macrófagos o indirectamente cuando la transferrina transporta el hierro y lo libera en una ubicación donde es absorbido y unido a la ferritina dentro de la ubicación. Para los pacientes que sufren de anemia ferropénica, puede utilizarse el hierro liberado por la fagocitosis u otro proceso metabólico para mejorar la cantidad de síntesis de hemo en el hígado o la médula ósea. Este proceso, a su vez, puede aumentar la cantidad de hemoglobina en la sangre.

[0043] Además de reducir o eliminar la formación de tatuajes y otras marcas relacionadas, también se pueden configurar diversas realizaciones de la descripción que utilizan complejos quelados de hierro para reducir al mínimo las quemaduras, el eritema (por ejemplo, enrojecimiento) u otras irritaciones o lesiones en la piel que son el resultado del suministro de corriente a la piel para una iontoforesis transdérmica. Esto se debe a varios factores. En primer lugar, la reducción al mínimo de la formación de precipitados impide un aumento de la impedancia eléctrica de la piel a causa de tales precipitados y, a su vez, la cantidad de calentamiento óhmico de la piel. Asimismo, cuando los iones permanecen en una solución, aumentan la conductividad de la piel, reduciéndose de esta forma la impedancia. Por último, puesto que no existen precipitados o son mínimos, se administra más hierro suministrado iontoforéticamente a las capas de tejido subdérmico en una forma que puede ser utilizada por el cuerpo. De este modo se reduce el período de tiempo total de suministro de corriente, y por consiguiente los amperios hora, de la corriente suministrada, lo que tiene como consecuencia menores daños en la piel. Como se explica en el presente, es deseable mantener la cantidad total de corriente suministrada por debajo de un determinado nivel, por ejemplo, por debajo de los 100 mA-minuto, y se prefiere aún más por debajo de los 80 mA-minuto.

[0044] Diversas realizaciones de la descripción prevén el uso de complejos quelados, entre los que figuran complejos quelados de hierro, en una amplia variedad de plataformas de administración transdérmica iontoforética. Estas incluyen realizaciones que emplean CC, CA, administración desde un solo parche, administración desde dos parches y múltiples realizaciones de corriente que incluyen las que se sirven de una o varias corrientes para producir un movimiento oscilatorio del agente terapéutico, como se describe en la solicitud de patente provisional estadounidense con número de serie 61/214.642 (dichas realizaciones implican el uso de múltiples corrientes alternas suministradas por pares independientes de electrodos que crean dos fuerzas electromotrices que actúan sobre el hierro o sobre otro agente activo en su forma iónica. La primera fuerza actúa sobre los iones de forma perpendicular a la superficie de la piel e impulsa su introducción en la piel. La segunda fuerza oscila los iones de manera horizontal a la superficie de la piel, provocando una acción de "tamizado" de los iones de hierro o de los iones de los otros agentes con el fin de canalizarlos a través de la capa córnea, un proceso que se describe como "osciloforesis"). Se pueden ajustar los parámetros eléctricos (por ejemplo, la corriente, el voltaje, la forma de onda, el período de suministro, etc.), así como otros parámetros (por ejemplo, el tamaño del parche, la concentración de la solución de agentes, etc.) para cada plataforma con el fin de conseguir la dosis deseada del agente terapéutico seleccionado. Además, en varias realizaciones de corriente iontoforética de CA, se puede modular la corriente (por ejemplo, modular la frecuencia y/o la amplitud) para lograr uno o varios de los siguientes objetivos: (i) la titulación o valoración de la dosis total suministrada de agente terapéutico; (ii) la titulación o valoración (por ejemplo, la mejora) de la velocidad de administración del agente terapéutico (por ejemplo, mediante el aumento de la corriente); (iii) la reducción al mínimo del dolor percibido por parte del paciente (normalmente al mantener la amplitud por debajo de un nivel específico); y (iv) la reducción al mínimo de la cantidad de lesión térmica y decoloración asociada de la piel (por ejemplo, al mantener la amplitud por debajo de un nivel establecido y/o los amperios hora por debajo de una cantidad total). Se puede lograr dicha modulación mediante el uso una o varias realizaciones de controlador (150).

[0045] También se prevé el uso de complejos quelados para las realizaciones que emplean una difusión puramente pasiva del agente terapéutico, así como combinaciones de difusión pasiva y activa (por ejemplo, la administración transdérmica iontoforética y pasiva).

5 **[0046]** En diversas realizaciones que emplean complejos quelados de hierro, como por ejemplo el pirofosfato de hierro, se pueden configurar los parámetros eléctricos y el régimen de administración para suministrar cantidades terapéuticamente eficaces de hierro para el tratamiento de la anemia ferropénica y otras enfermedades afines. En diversas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de hierro administrada usando un complejo quelado de hierro puede encontrarse comprendida en un intervalo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 300 mg, con
10 realizaciones específicas entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 mg y entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 mg. Para las realizaciones que emplean pirofosfato férrico, la cantidad de pirofosfato férrico necesaria para lograr estas dosis administradas es de aproximadamente tres veces la dosis administrada deseada, ya que el hierro supone aproximadamente un tercio del peso molecular del pirofosfato férrico. Las concentraciones de pirofosfato férrico para lograr estas dosis pueden estar comprendidas en un intervalo entre aproximadamente 10 y 50 mg/ml, con realizaciones específicas de 20, 30 y 40 mg/ml. Así, por ejemplo, para un parche que contiene aproximadamente 1 ml de solución, la concentración de pirofosfato férrico necesaria para administrar 10 mg de hierro sería de aproximadamente 30 mg/ml. Se pueden utilizar diferentes concentraciones para parches de diferente tamaño. También se pueden ajustar las concentraciones utilizando la metodología de curva de respuesta a la dosis.

20 **[0047]** Por lo que respecta a las Figuras 8-9, a continuación se describirán las realizaciones de la fuente de alimentación (100). Diversas realizaciones prevén fuentes de alimentación portátiles (100) que pueden ser transportadas a mano y que incluso el usuario puede llevar puestas. En diversas realizaciones, la fuente de alimentación (100) puede ser alimentada por baterías o por una fuente de alimentación eléctrica externa (de CA o CC). También puede ser alimentada por energía solar, como se describe en el presente.

30 **[0048]** Una realización de un suministro portátil (100) mostrado en la Figura 8a puede incluir una pantalla (101) para la visualización de las formas de onda eléctricas (102) y los datos (103), uno o varios botones/interruptores de control (104) para el control y selección de varias funciones, un panel táctil/teclas (105) para la introducción de datos y uno o varios pares de conectores eléctricos (106) para la conexión a dispositivos de parche (10). La fuente de alimentación puede ser alimentada por baterías o también puede ser alimentada por una alimentación de CA externa u otra fuente de energía. Asimismo, en algunas realizaciones el suministro (100) puede incluir una célula solar (120) como fuente de energía directa, y también con el fin de cargar las realizaciones de suministro (100) que tienen baterías recargables mencionadas en el presente. La célula solar (120) puede comprender cualquier número de
35 células y sistemas fotovoltaicos conocidos en la técnica y cuenta con suficiente área y características de generación de energía para suministrar energía a la fuente de alimentación (100), tanto para carga como para energía directa. En diversas realizaciones, se pueden configurar las células (120) para generar aproximadamente de 50 a 1000 vatios de potencia, con realizaciones específicas de 100, 200 y 500 vatios. En realizaciones específicas, la célula solar (120) puede comprender células producidas a partir de silicio que incluyen silicio monocristalino, policristalino y amorfo. Además, la célula (120) puede ser acoplada de forma desmontable al suministro (100) por medio de un cable (107) acoplado a un conector de alimentación (108). El cable (107) puede tener una longitud suficiente (por ejemplo, 30 pies (9,15 m) o más) para permitir que la célula pueda ser colocada de forma remota en una ventana o tejado, o en otro lugar en el que se recibe luz directa del sol o una mayor cantidad de luz solar cuando el suministro (100) es utilizado en una ubicación que no recibe luz directamente.

45 **[0049]** En algunas realizaciones, se puede configurar la fuente de alimentación (100) para que tenga múltiples canales de salida (110), de manera que proporcione una señal eléctrica/de potencia (115) a múltiples dispositivos de parche (10) y, a su vez, permita la administración transdérmica iontoforética a múltiples ubicaciones en un único paciente o en múltiples pacientes. En realizaciones preferidas, la fuente de alimentación puede tener hasta ocho canales (110), y se prevén cantidades adicionales. Cada canal (110) puede ser controlado de forma independiente mediante el uso de un controlador (150), descrito en el presente, u otros medios de control.

55 **[0050]** En un gran número de realizaciones, la fuente de alimentación (100) puede ser una fuente de alimentación portátil (100) configurada para ser transportada por el usuario o que este puede incluso llevar puesta, por ejemplo, en su brazo. En realizaciones particulares, la fuente de alimentación (100) puede ser incorporada a un sistema ponible (5w) (que incluye parches 10) que se lleva puesta en el brazo, en la pierna o en otro sitio de un usuario. En las Figuras 8b, 8c y 8d se muestra una realización de una fuente de alimentación (100) y un sistema (5w) ponibles. El sistema ponible (5w) que incluye una fuente de alimentación (100) puede ser configurado para ser llevado en el brazo/pierna del usuario, conectándose al brazo mediante una banda para brazo/pierna, como el dispositivo (6) o un dispositivo similar. También se puede configurar para ser unido al dispositivo de parche (10) como se describe más adelante. Alternativamente, se puede llevar en el cinturón del usuario y estar conectado mediante cableado conectivo. Para realizaciones ponibles en el brazo y la pierna, la fuente de alimentación ponible (100) puede tener un factor en curva o de forma similar para facilitar su colocación en el brazo o la pierna. Puede comprender incluso materiales conformables para ajustarse a la forma del brazo o la pierna. De forma similar al suministro portátil (100), el suministro ponible (100) también puede incluir una pantalla (101) y uno o varios botones

o interruptores (104), así como otras características de realizaciones de alimentación ponible (100). También puede incluir un lector de códigos de barras (109) para leer los códigos de barras en el envase del kit (40), el dispositivo (10) o el recipiente (30), así como varios otros códigos de barras. También puede incluir uno o varios conectores o accesorios eléctricos (106), ya sea para acoplarse a los conectores (26) de los parches (10) directamente o a través de un sistema de cableado (no mostrado). También se puede configurar la fuente de alimentación ponible (100) para conectar el dispositivo de banda para brazo (6) a través de VELCRO u otro medio de fijación (por ejemplo, un broche de presión o un accesorio similar). El dispositivo de banda (6) también puede ser un componente integral de la fuente de alimentación (100) que permite al usuario deslizar fácilmente la banda (6) o envolverla alrededor de su brazo o pierna. Otra posibilidad consiste en configurar realizaciones de una fuente de alimentación ponible (100) para unir las directamente a realizaciones de parche (10) que incluyen capas adhesivas que se pegan a la piel del usuario. De nuevo, en dichas realizaciones la fuente de alimentación (100) puede unirse a un parche (10) mediante VELCRO u otros medios de unión.

[0051] Normalmente, una fuente de alimentación ponible incluirá una batería (140), aunque también se prevén medios de almacenamiento y/o generación de energía, como por ejemplo un dispositivo de recolección de energía y/o una célula solar. Se pueden utilizar estos dispositivos alternativos solos o en combinación con la batería (140). La batería (140) puede ser de peso ligero y poseer un factor de forma que se puede integrar fácilmente en la fuente de alimentación. Entre las baterías apropiadas figuran las baterías alcalinas, de plomo-ácido, de níquel-hidruro metálico, de litio, de células de iones de litio y de componentes químicos similares. El tamaño de la batería puede incluir las variedades de doble AA conocidas en la técnica. También se prevén otros tamaños estándar.

[0052] En algunas realizaciones preferidas, se puede configurar la fuente de alimentación (100) para que sea alimentada por energía solar y/o tener una batería recargable por energía solar u otros medios de recarga que incluyan un generador de manivela (también se pueden configurar estas realizaciones para la conexión a una fuente de alimentación externa). En consecuencia, en estas realizaciones la fuente de alimentación (100) incluirá típicamente una célula solar (120), circuitos de recarga (130), una batería (140) y un controlador (150), como se muestra en la realización de la Figura 9. Entre las baterías recargables apropiadas figuran las de plomo-ácido, níquel-hidruro metálico, litio, células de iones de litio y componentes químicos similares. El controlador (150) incluirá típicamente un microprocesador (151) para controlar una o varias funciones de la fuente de alimentación, recursos de memoria para almacenar uno o varios algoritmos de software y datos utilizados por el microprocesador, un convertidor CC-CC para aumentar el voltaje de la batería, un convertidor CC-CA para suministrar potencia de CA a uno o varios dispositivos (10) y un multiplexor o carril de alimentación para suministrar señales independientes de potencia/eléctricas (115) a cada canal (110). El microprocesador puede incluir uno o varios algoritmos para controlar diversas funciones de la fuente de alimentación (100), por ejemplo, el régimen de corriente aplicado al dispositivo (10) para un agente terapéutico específico y un paciente específico.

[0053] Mediante el uso del controlador (150) se pueden configurar diversas realizaciones de la fuente de alimentación (100) para llevar a cabo múltiples funciones. Entre las mismas figuran: (i) la generación y el suministro de voltaje y corriente a uno o varios dispositivos (10); (ii) la generación de una señal de potencia/eléctrica específica (115) para cada dispositivo (10); (iii) la implementación de regímenes de alimentación/señal (por ejemplo, corriente, voltaje y frecuencia y formas de onda durante un ciclo de trabajo) para pacientes y agentes terapéuticos específicos; (iv) la supervisión del voltaje, la corriente, la impedancia y la dosis de corriente en cada canal; (v) la regulación que incluye la modulación de la señal (por ejemplo, voltaje, corriente y frecuencia) para cada canal basándose en el voltaje, corriente, etc., supervisados; y (vi) la realización de varias funciones de administración de energía que incluyen la detección del nivel de carga de la batería, la recarga de las baterías y la conmutación entre el suministro de batería y de energía solar cuando sea necesario.

[0054] También se pueden configurar diversas realizaciones de la fuente de alimentación (100) para suministrar voltajes y corrientes seleccionables a uno o varios dispositivos de parche (10). En diversas realizaciones, los voltajes pueden encontrarse en un intervalo comprendido entre 1-14 voltios, con realizaciones específicas de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 voltios. En realizaciones específicas también se puede configurar la fuente de alimentación para que posea diferentes modos de funcionamiento de voltaje, por ejemplo un modo de funcionamiento de voltaje bajo, medio y alto que pueden corresponder a intervalos ejemplares de 1-6, 6-12 y 12-14 voltios, aunque también se prevén otros intervalos.

[0055] Las corrientes pueden estar incluidas en el intervalo de 0,1 a 0,8 mA, con realizaciones específicas de 0,1, 0,2, 0,3 y 0,4 mA, aunque se prevén otros valores. El controlador también puede incluir algoritmos para limitar la dosis total de corriente (en amperios hora) aplicada al paciente. En realizaciones específicas, la dosis de corriente total puede estar limitada a menos de 100, 80, 60 o 40 mA-minuto. En diversas realizaciones, el controlador puede cerrar la corriente cuando se alcanza la dosis máxima o se cambia la polaridad del voltaje, de manera que el agente terapéutico se suministre a partir de ese momento desde la otra unidad/parche de electrodo (para realizaciones de parche doble). El controlador también puede estar configurado para disminuir la corriente, por ejemplo, de 0,3 mA a 0,1 mA, a medida que se aproxima a la dosis de máxima corriente. De esta forma se puede administrar la cantidad deseada de agente terapéutico sin exceder un umbral de dosis de corriente.

[0056] En diversas realizaciones se puede configurar el controlador (130) para generar señales (115) que poseen características específicas, así como un ciclo de trabajo específico de señales (115) que dependen de uno o varios factores, como por ejemplo el agente terapéutico, el paciente y la afección médica que se va a tratar. La señal (115) puede ser de CC, CA o una combinación de las dos. Para las realizaciones de CC, la señal (115) puede tener un intervalo comprendido entre 1 y 100 voltios. Tanto en las realizaciones de CC como en las de CA, la señal (115) puede ser controlada por un controlador (150) por lo que respecta a la corriente, de tal manera que la corriente se fija y el voltaje varía. En estas realizaciones y otras relacionadas, la corriente puede ser controlada en un intervalo comprendido entre aproximadamente 10 μ A y 4 mA. Ya se trate de CC o CA, es posible modular la señal (115) para llevar a cabo una o varias de las siguientes funciones: (i) la reducción al mínimo de la percepción de dolor por parte del paciente (por ejemplo, mediante la modulación de la amplitud); (ii) la valoración o titulación de la velocidad de administración del agente terapéutico; (iii) la valoración de la cantidad total del agente terapéutico administrado.

[0057] Por lo que respecta a continuación a las Figuras 10a, 10b y 11, en realizaciones específicas la señal (115) puede comprender una señal combinada (115c) que posee un componente de señal de CC (116) y un componente de señal de CA suprayacente (117). Se puede configurar el componente de CA (117) para llevar a cabo varias funciones, incluida la neutralización de la acumulación de carga capacitiva en el tejido de la piel que se puede producir durante la aplicación de una corriente o voltaje transdérmicos, tal y como se muestra en las realizaciones de las Figuras 10a y 10b. También se puede configurar para oscilar el complejo quelado (55) en una o varias direcciones con respecto a la piel con el fin de mejorar el transporte del complejo a través de la piel. La amplitud de la señal (117) puede estar comprendida en el intervalo entre 1 y 100% de la señal de CC, con realizaciones específicas de 10%, 20% y 50%. El componente de CA (117) puede estar conformado para comprender una onda sinusoidal, cuadrada o de diente de sierra, con una frecuencia en un intervalo entre aproximadamente 1 y 100 Hz, entre aproximadamente 1 y 50 Hz, entre aproximadamente 1 y 25 Hz y entre aproximadamente 1 y 10 Hz. Además, en estas y otras realizaciones la señal (115) puede tener una forma trapezoidal (115t) u otra forma afín en la que el voltaje se incrementa lentamente durante la parte ascendente (118) y disminuye durante la parte descendente (119). La pendiente de las partes (118 y 119) está configurada para reducir el dolor sentido por el paciente como resultado de un aumento o disminución repentinos del voltaje aplicado por vía transdérmica.

[0058] Asimismo, en un gran número de realizaciones la señal (115) puede comprender sustancialmente una señal de CA (115ac) donde el voltaje se invierte en polaridad a una frecuencia determinada, como se muestra en la realización de la Figura 11. La frecuencia de la señal de CA puede estar comprendida en el intervalo entre aproximadamente 1 y 100 Hz, entre aproximadamente 1 y 50 Hz, entre aproximadamente 1 y 25 Hz, y entre aproximadamente 1 y 10 Hz. La forma de onda de la señal (115) puede comprender una forma trapezoidal (115t) u otra forma similar, en la que el voltaje se incrementa y disminuye gradualmente. También se prevén otras formas de onda que incluyen la onda sinusoidal, etc. Durante su uso, dichas realizaciones de señal de CA pueden aumentar significativamente la cantidad de agente terapéutico administrado (51) mediante uno o varios medios, incluidas la prevención y/o neutralización de la acumulación de carga capacitiva en la piel, así como la acumulación de capas iónicas en la piel, las cuales pueden impedir el transporte del agente terapéutico (51) al interior de la piel impulsado por la aplicación de voltaje transdérmico. También se puede conseguir este objetivo al oscilar el complejo terapéutico (55) en una o varias direcciones con respecto a la piel para encontrar las vías de entrada de menor resistencia a través de la misma, como por ejemplo separaciones en la capa córnea. En un ejemplo mostrado en la Figura 12, se obtuvo casi un aumento de 10 veces en el transporte de cloruro ferroso a través de piel porcina para el uso de una señal de CA en comparación con una señal de CC.

[0059] En diversas realizaciones, la fuente de alimentación (100) puede incluir diversas características para facilitar un uso por parte del personal médico, tanto en un entorno de hospital como sobre el terreno. Por ejemplo, la fuente de alimentación puede incluir un lector de código de barras o estar configurada para ser acoplada a dicho lector de código de barras (no mostrado) para la lectura de códigos de barras en el envase del kit (40), el dispositivo (10) o el recipiente (30), así como varios otros códigos de barras. Además, la fuente de alimentación puede incluir una abrazadera para fijar el suministro a un poste para bolsas intravenosas o a otro soporte vertical o dispositivo.

[0060] Asimismo, en diversas realizaciones se puede configurar el suministro (100), incluidos sus componentes electrónicos, para que tenga una mayor durabilidad y fiabilidad con el fin de soportar varios extremos de temperatura y humedad y permitir su uso en una variedad de condiciones y entornos ambientales, incluidos los ambientes tropicales y desérticos. Esto se puede lograr mediante el uso de componentes electrónicos de especificaciones militares conocidos en la técnica, así como el uso de varios revestimientos y recubrimientos protectores de polímero internos y externos con el fin de aportar una resistencia a la humedad, la arena y el polvo. Además, se puede fabricar la fuente de alimentación para que tenga un alto grado de tolerancia a fallos y, por consiguiente, estar construida con componentes tolerantes a fallos y/o componentes de repuesto, como por ejemplo una batería y un controlador de reserva. También se prevén componentes adicionales de reserva. Además, se pueden configurar uno o varios de los componentes electrónicos de la fuente de alimentación para que sean modulares y permitan su sustitución rápida y fácil sin necesidad de reemplazar toda la unidad. Esta operación podrá ser facilitada gracias al uso de software de diagnóstico incorporado al controlador (150) para identificar los módulos y componentes defectuosos o el momento en que los componentes muestran indicaciones de fallos o necesitan ser reemplazados. Por ejemplo, el software de gestión de la batería puede indicar el momento en que la batería del suministro, por ejemplo una batería de plomo-

ácido, se está aproximando al final de su ciclo de vida. Esto se puede lograr mediante el análisis de la forma de onda del voltaje de la batería bajo una carga.

Conclusión

5

[0061] La descripción anterior de diversas realizaciones ha sido presentada con fines ilustrativos y descriptivos. El parche iontoforético puede ser modificado en tamaño, forma y dosis de agente terapéutico para diferentes afecciones médicas, diferentes ubicaciones de tejidos y diversas aplicaciones pediátricas. Asimismo, las realizaciones de la descripción poseen amplias aplicaciones para el tratamiento de una serie de enfermedades y afecciones que pueden resultar beneficiadas por la administración transdérmica de un agente terapéutico de una forma tal que reduzca o evite la probabilidad de irritación o decoloración de la piel.

10

[0062] La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para la administración transdérmica iontoforética de una cantidad terapéuticamente eficaz de hierro para el tratamiento de la deficiencia de hierro, comprendiendo este sistema:
- 5 un parche (10) que comprende un electrodo (24, 26, 31, 36 y 100) y un complejo quelado de hierro (55) que comprende un ion de hierro unido electrostáticamente a un agente quelante, y en el que el complejo quelado de hierro (55) comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hierro para el tratamiento de la deficiencia de hierro;
- 10 en el que el electrodo (24, 26, 31, 36 y 100) está configurado para suministrar una corriente eléctrica a la piel (20, 30, 24, 31 y 21) de tal manera que la corriente transporta el complejo quelado de hierro (55) a través de la piel (20, 30, 24, 31 y 21); y
- en el que el ion de hierro está lo suficientemente unido electrostáticamente a un agente quelante de tal manera que el ion de hierro no es reactivo cromogénicamente con la piel durante el transporte.
- 15 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) comprende pirofosfato férrico.
3. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) comprende citrato de amonio férrico.
- 20 4. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) se selecciona de entre el grupo que consiste en citrato férrico, citrato de amonio férrico, citrato de colina férrico, citrato de manganeso férrico, citrato de quinina férrico y citrato de sodio férrico.
- 25 5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) se selecciona de entre el grupo que consiste en gluconato férrico, sulfato de amonio férrico, oxalato de amonio férrico, oxalato de potasio férrico, oxalato de sodio férrico, trisglicinato férrico, bisglicinato férrico y aspartato férrico.
- 30 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) comprende un complejo de hierro, una sal de hierro, una sal de hierro férrico o una sal de hierro ferroso.
7. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) libera hierro disponible para su unión con ferritina o transferrina; o
- en el que el complejo (55) es transportado sin una precipitación sustancial de hierro en la piel.
- 35 8. El sistema de la reivindicación 1, en el que hasta 10 mg de hierro elemental es transportado a través de la piel; o
- en el que hasta 20 mg de hierro elemental es transportado a través de la piel; o
- en el que hasta 30 mg de hierro elemental es transportado a través de la piel.
- 40 9. El sistema de la reivindicación 1, en el que el complejo quelado de hierro (55) libera hierro disponible para la síntesis de hemo.
10. El sistema de la reivindicación 1, en el que el agente quelante (57) posee una carga negativa.
- 45 11. El sistema de la reivindicación 1, en el que la corriente comprende una corriente alterna.

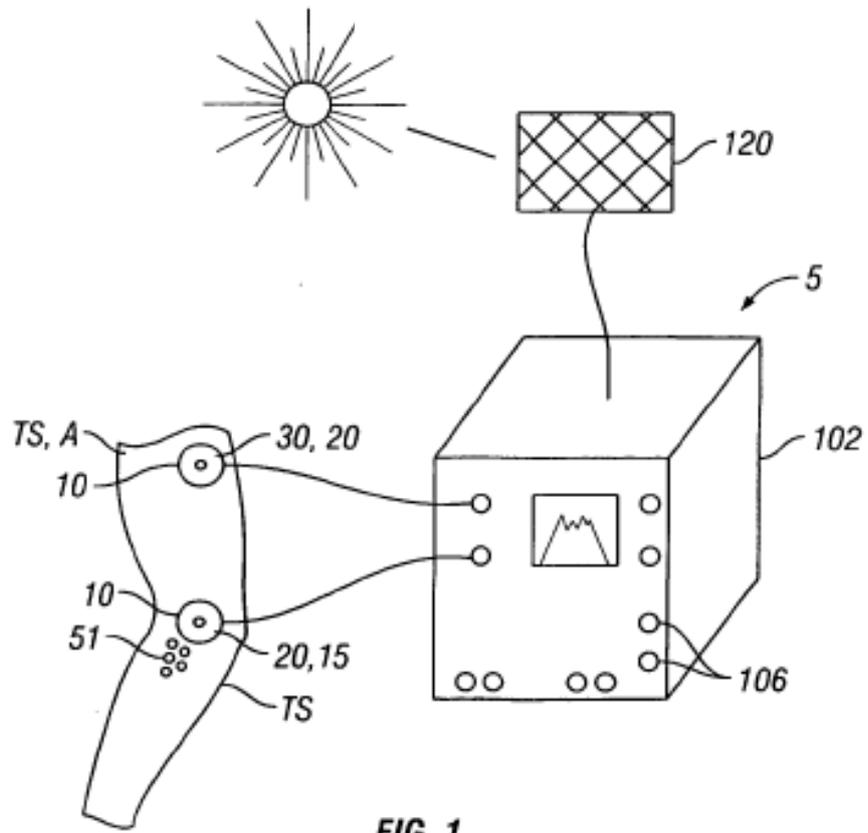


FIG. 1

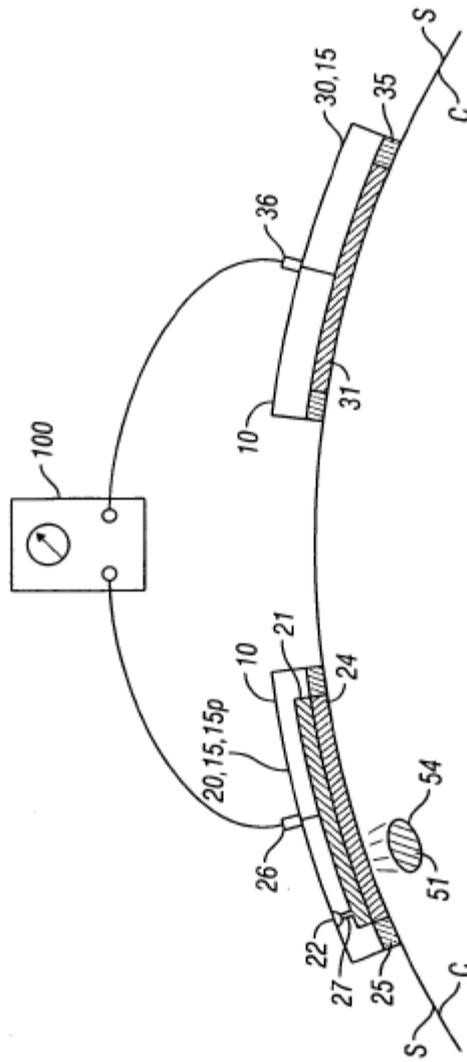


FIG. 2A

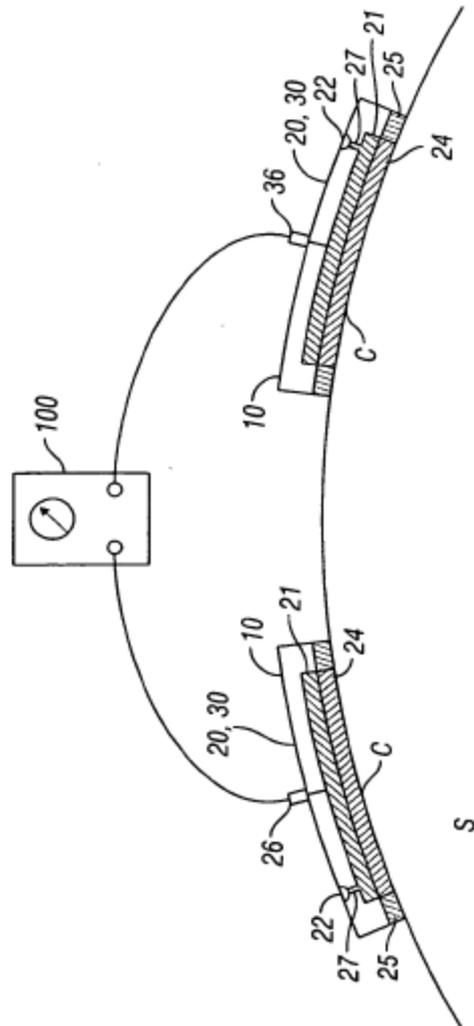
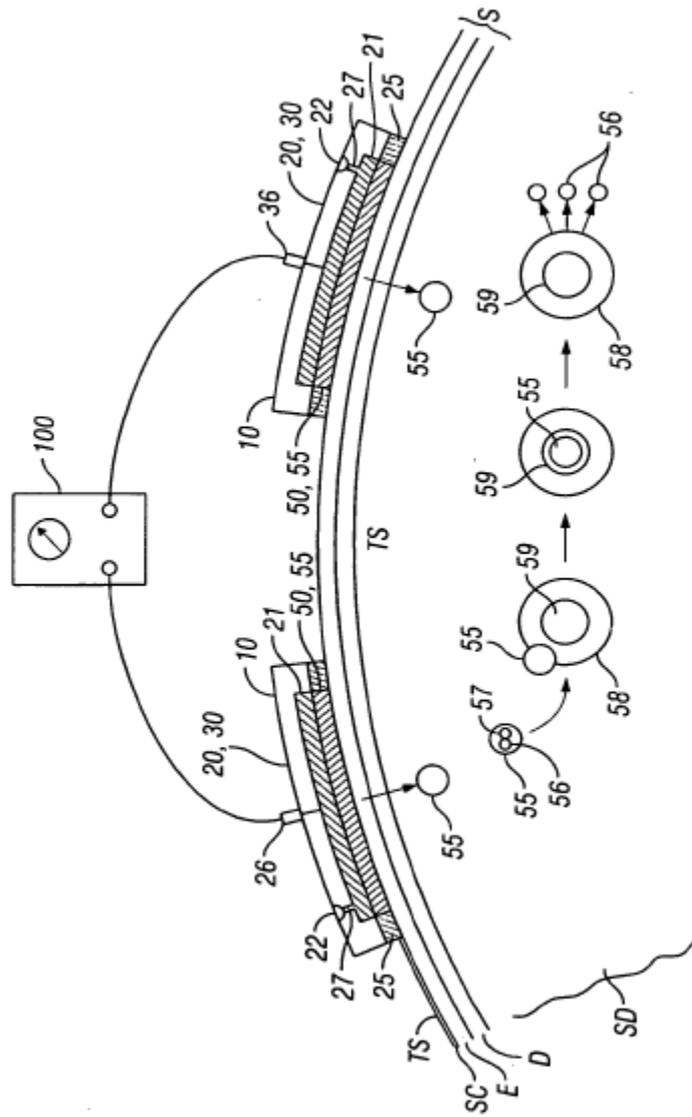


FIG. 2B



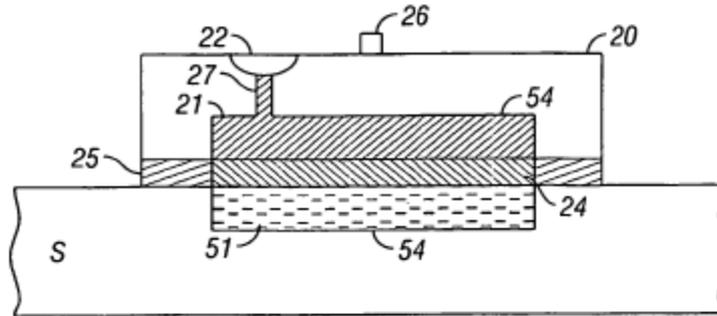


FIG. 3A

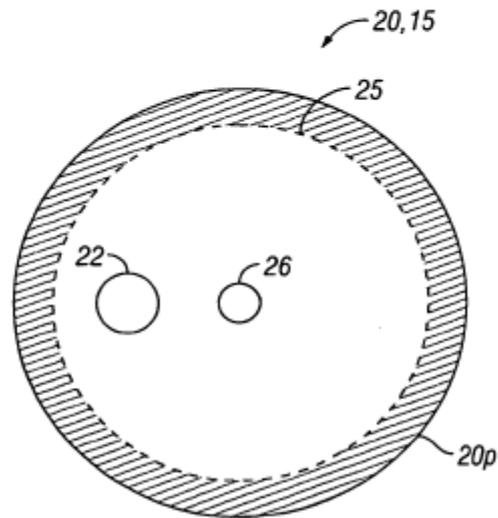


FIG. 3B

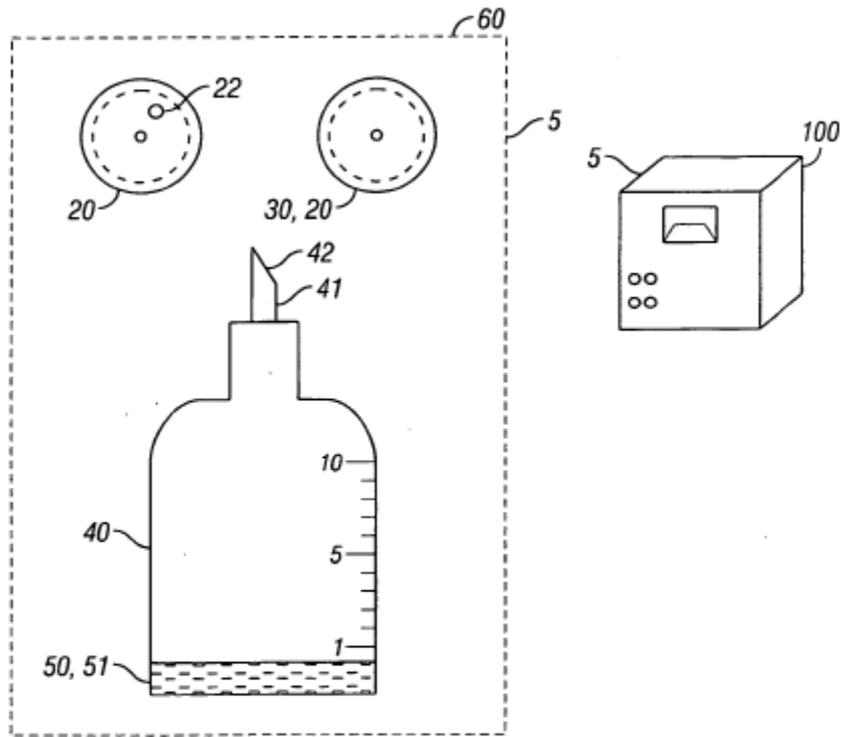


FIG. 4

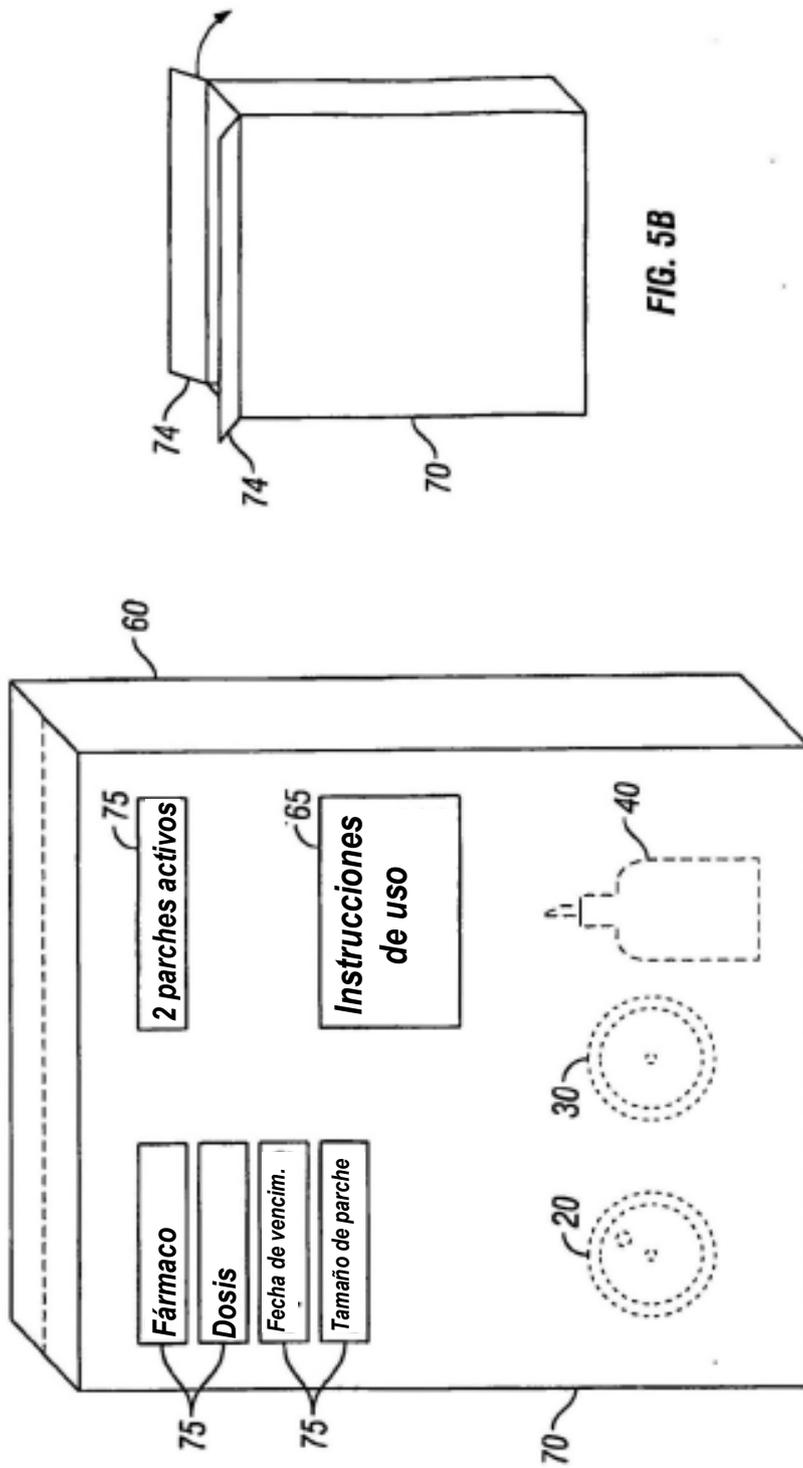


FIG. 5A

FIG. 5B

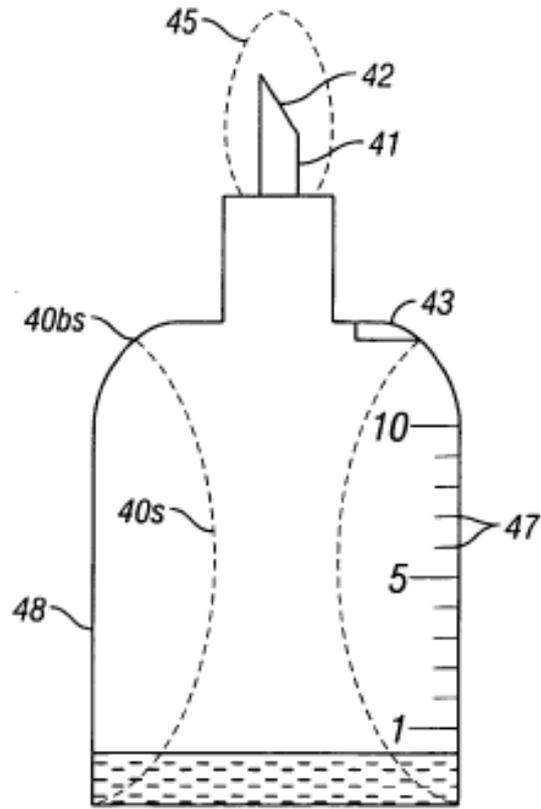
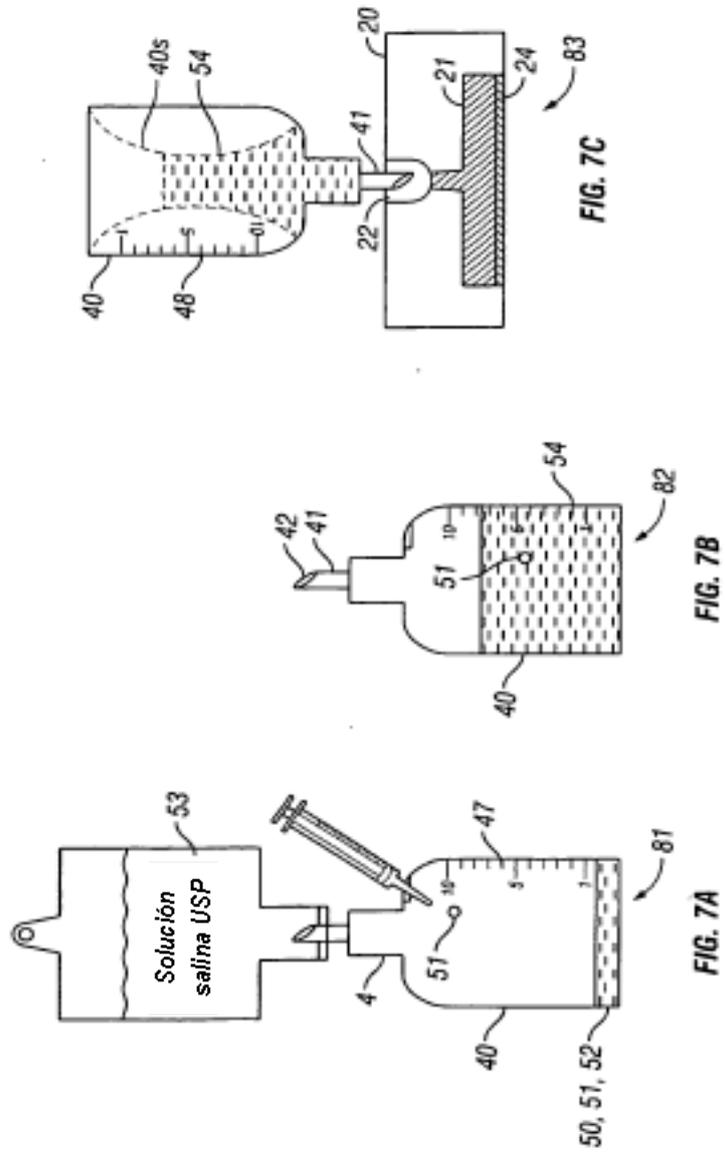


FIG. 6



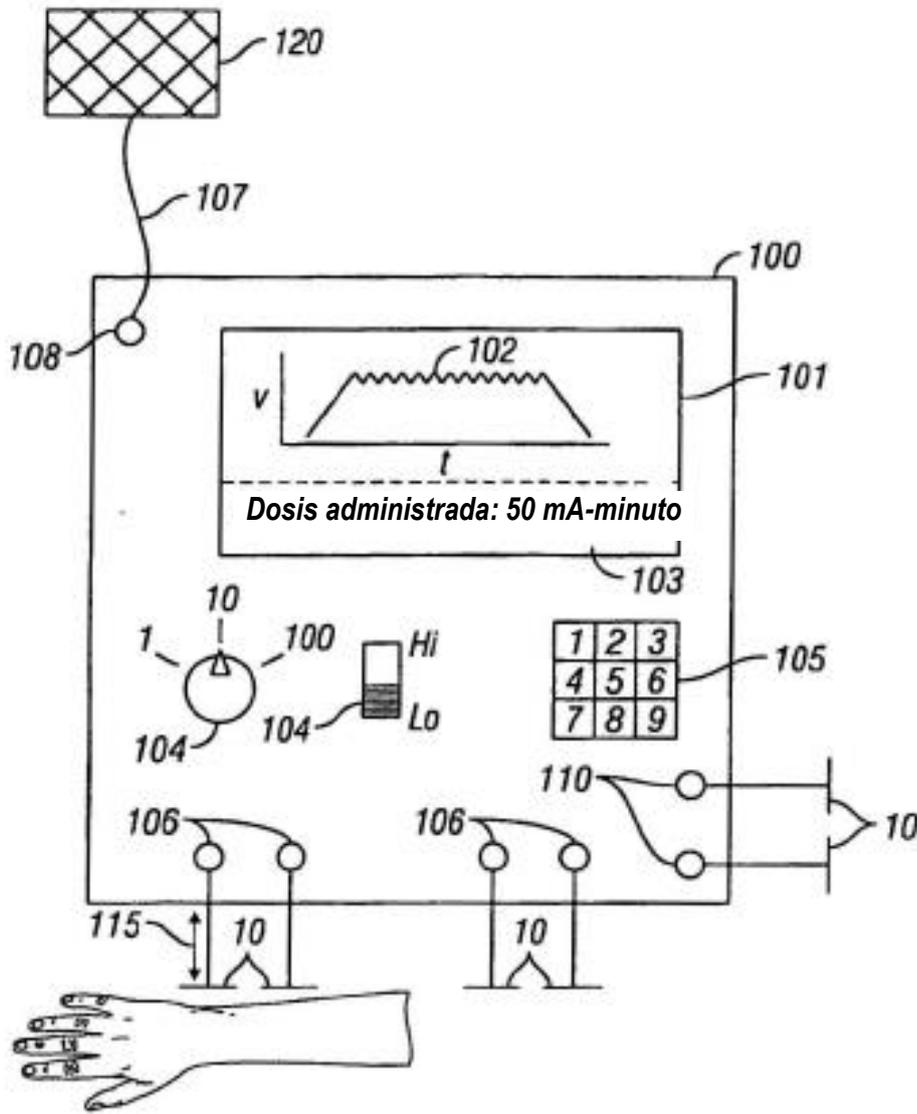


FIG. 8A

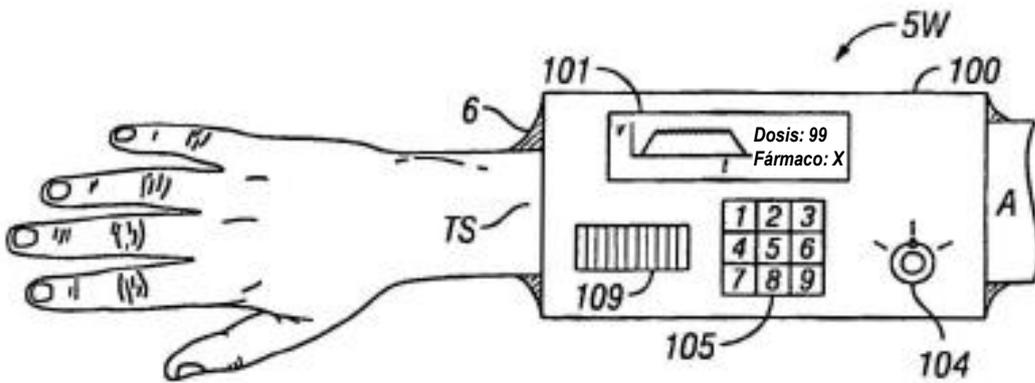


FIG. 8B

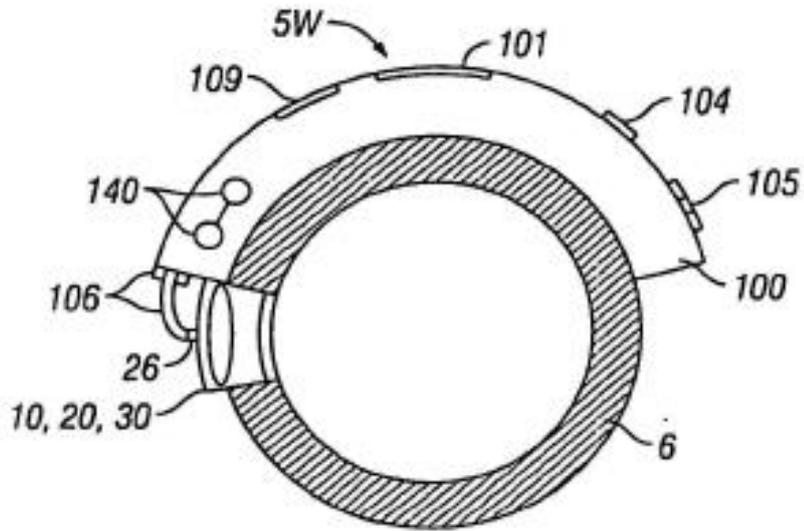


FIG. 8C

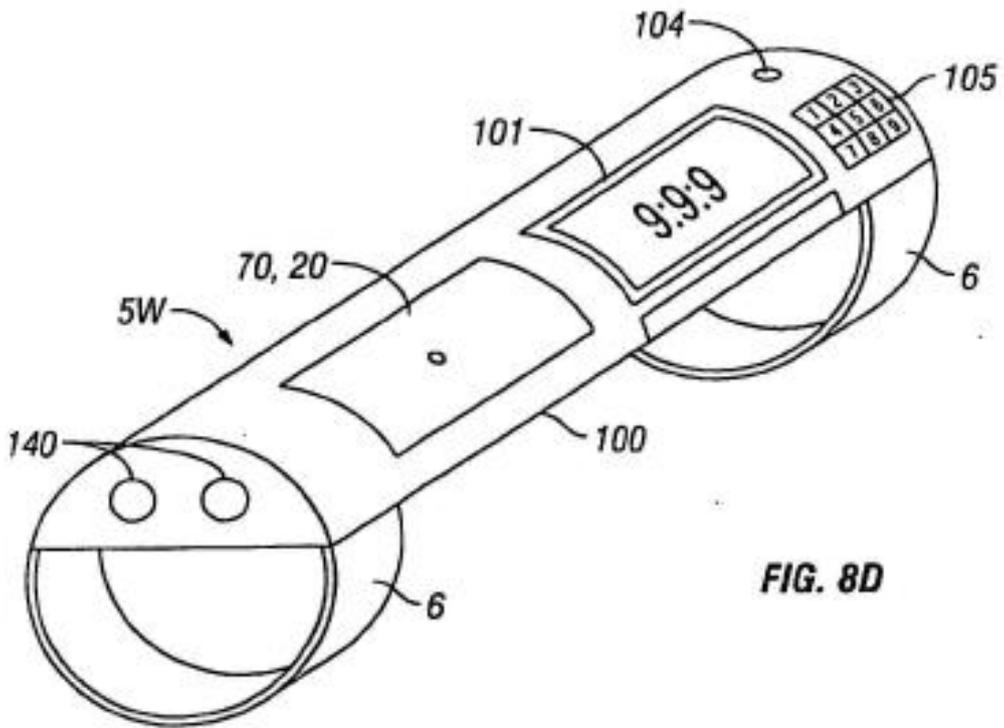


FIG. 8D

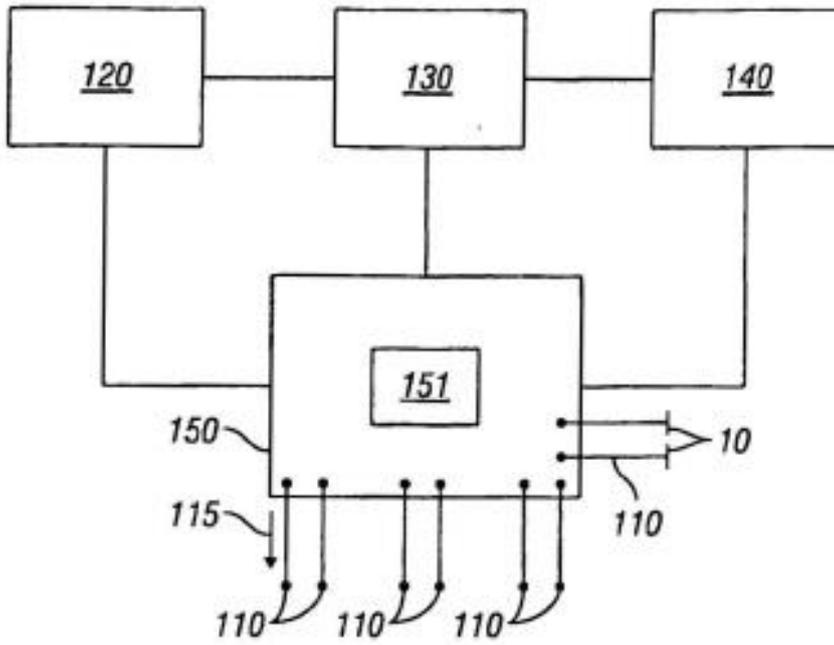


FIG. 9

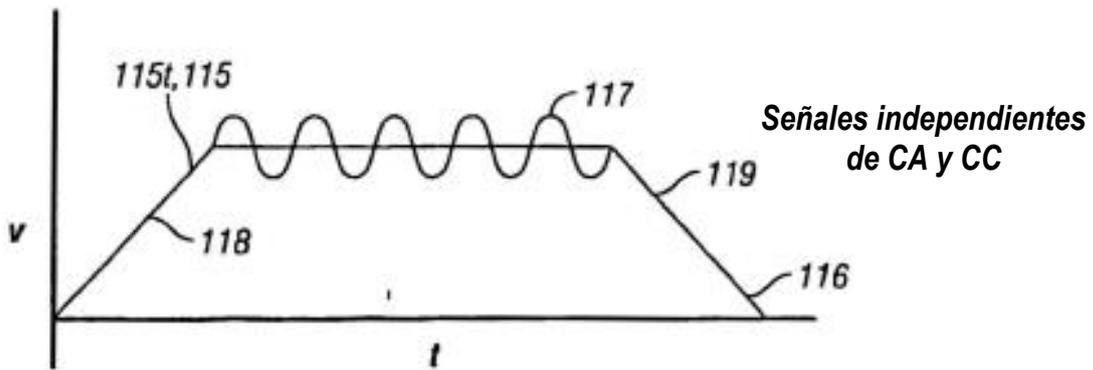


FIG. 10A

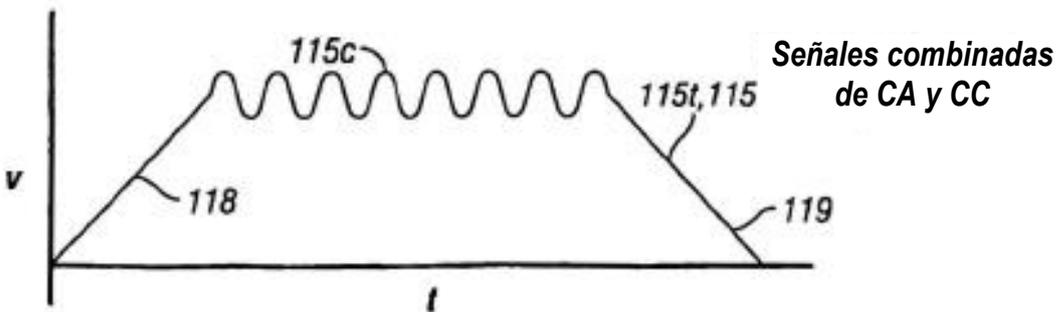
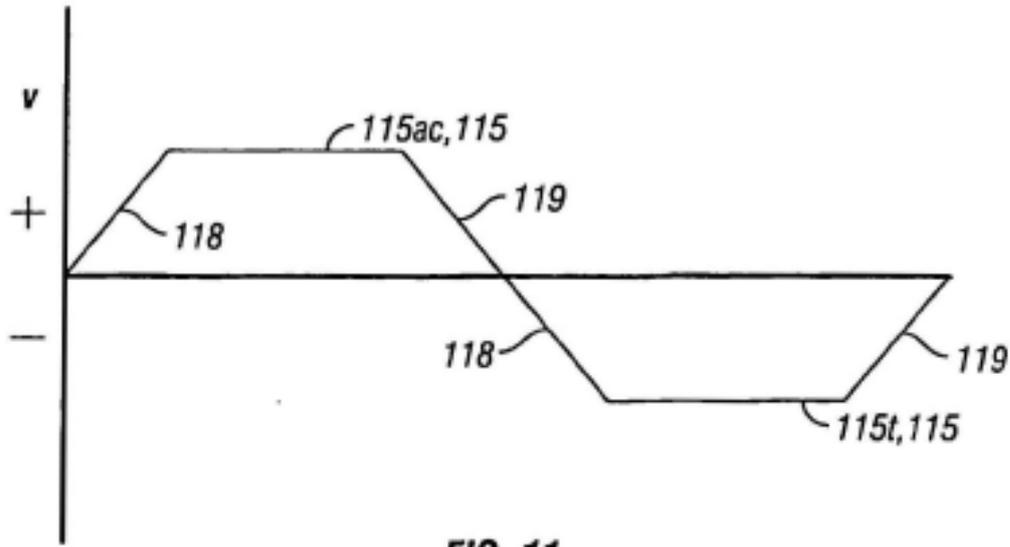


FIG. 10B



Hierro transportado a lo largo del tiempo a través de piel porcina recién recolectada

