

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 943**

51 Int. Cl.:

A61B 17/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2006 PCT/US2006/023640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2006 WO06138658**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2006 E 06773439 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 1906846**

54 Título: **Sistema de administración permeante y sus métodos de uso**

30 Prioridad:

17.06.2005 US 691898 P

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

16.05.2018

73 Titular/es:

**NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi
Osaka 567-8680, JP**

72 Inventor/es:

**PATEL, YOGI;
TOLIA, GAURAV;
TAGLIAFERRI, FRANK;
ENSCORE, DAVID;
EPPSTEIN, JONATHAN;
SMITH, ALAN;
MCRAE, STUART y
CHANG, SHULUN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 667 943 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 de administración permeante y sus métodos de uso

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere generalmente al campo de la administración o entrega transdérmica de permeante y más específicamente a dispositivos, sistemas y métodos para la misma.

Antecedentes de la Invención

10 Los sistemas de administración o entrega transdérmica de fármacos han sido comercializados para una variedad de indicaciones terapéuticas en los pasados 20 años. Típicamente, los sistemas de administración o entrega transdérmicos son fabricados como laminados poliméricos multicapa en los que un depósito del fármaco o una matriz de fármaco-polímero están intercalados entre dos capas poliméricas: una capa exterior de respaldo impermeable que crea un entorno oclusivo e impide la pérdida de fármaco a través de la superficie de respaldo y una capa polimérica interior que funciona como una membrana adhesiva y/o de control de la velocidad. En el caso de un diseño de depósito de fármaco, el depósito está intercalado entre el respaldo y una membrana de control de la velocidad. El fármaco se libera solamente a través de la membrana de control de la velocidad, la cual puede ser microporosa o no porosa. En el compartimento de depósito del fármaco el fármaco puede estar en la forma de una solución, suspensión, o gel dispersados en una matriz polimérica sólida. En la superficie exterior de la membrana polimérica se puede aplicar una capa delgada de polímero adhesivo hipoalergénico compatible con el fármaco.

En el caso de diseño de la matriz del fármaco hay dos tipos, el sistema de fármaco en adhesivo y el sistema de dispersión de matriz. En el sistema de fármaco en adhesivo el depósito del fármaco está formado dispersando el fármaco en un polímero adhesivo medicado y después extendiendo el fármaco en un polímero adhesivo y después extendiendo el adhesivo de polímero medicado por fundición del solvente o fundiendo el adhesivo (en el caso de adhesivos fundidos en caliente) sobre una capa de respaldo impermeable. Sobre la parte superior del depósito se aplican las capas del polímero adhesivo no medicadas. En el caso del sistema de dispersión de matriz el fármaco se dispersa homogéneamente en una matriz de polímero hidrofílico o lipofílico y se fija sobre una capa de respaldo impermeable al fármaco. En vez de aplicar el adhesivo sobre la cara del depósito del fármaco, se aplica para formar un adhesivo periférico.

La mayor parte de los productos transdérmicos contienen fármacos de moléculas pequeñas (<500 Daltons) que son de naturaleza lipofílica, que les permite disolverse y difundirse a través de las bicapas lípidas de la capa exterior de la piel, el estrato córneo. La mayoría de los productos transdérmicos contienen la forma de base lipofílica del fármaco, no la forma de sal hidrofílica o soluble en agua. La administración o entrega transdérmica está típicamente limitada a pequeñas moléculas para permitir un flujo suficiente en el cuerpo a través de un área del parche de un tamaño razonable. Para aumentar el flujo transdérmico se han añadido potenciadores a las formulaciones transdérmicas. No obstante, el uso de potenciadores de la permeación química no ha tenido éxito en la consecución de un flujo suficiente de un fármaco hidrofílico o soluble en agua o cualquier molécula mayor de 1.000 Daltons para alcanzar niveles terapéuticos. En consecuencia, no hay necesidad en la técnica de métodos, sistemas y dispositivos mejorados para conseguir la administración o entrega transdérmica de un permeante hidrofílico a un sujeto a velocidades de administración o entrega terapéuticas.

El documento de patente WO 2004/039428 revela unos sistemas de administración o entrega transdérmica para el partículas sólidas o medicamentos liofilizados.

Compendio de la Invención

La presente invención proporciona dispositivos, sistemas y métodos para provocar el flujo transdérmico de un permeante a través de al menos un camino formado a través de una capa de piel de un sujeto.

Para esto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo para provocar el flujo transdérmico de un permeante a un sujeto a través de al menos un camino formado a través de una capa de piel del sujeto, comprendiendo: un depósito de administración o entrega que comprende:

- i) una matriz no biodegradable que comprende un polímero insoluble en agua, que tiene una superficie de fondo y que define una pluralidad de conductos en la matriz, estando al menos una porción de la pluralidad de conductos en comunicación con la superficie de fondo; y
- ii) un permeante hidrofílico no disuelto dispuesto en él en al menos una porción de la pluralidad de conductos de la matriz, comprendiendo el permeante hidrofílico al menos un agente bioactivo y al menos un relleno biocompatible, en donde el al menos un relleno biocompatible representa del 30% en peso al 80% en peso del depósito de administración o entrega; en donde el permeante hidrofílico puede ponerse en contacto con el fluido subcutáneo procedente del sujeto cuando la superficie de fondo de la matriz está situada en comunicación de fluidos con el al menos un camino formado.

En un segundo aspecto la presente invención proporciona un sistema para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto a través de al menos un camino formado a través de una capa de piel del sujeto. De

acuerdo con este aspecto de la invención el sistema comprende un medio para intencionalmente formar el al menos un camino formado en la capa de piel y al menos un depósito de administración o entrega de acuerdo con la presente invención como aquí se describe.

En un tercer aspecto, la presente revelación proporciona un método para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto por medio de un camino formado a través de una capa de piel del sujeto. De acuerdo con este aspecto, el método comprende proporcionar un sujeto que tiene un lugar de administración transdérmica del permeante, comprendiendo el sitio de administración el al menos un camino formado a través de la capa de piel y que también proporciona un depósito de administración o entrega de acuerdo con la presente invención aquí descrita. El depósito de administración o entrega está situado en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de piel y mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de piel para extraer un fluido subcutáneo del sujeto desde el al menos un camino formado y para subsiguientemente administrar o entregar transdérmicamente el permeante a un flujo deseado a través de al menos un camino formado.

Unos aspectos adicionales de la invención se expondrán, en parte, en la descripción detallada, figuras y cualesquiera reivindicaciones que siguen, y en parte se deducirán de la descripción detallada, o pueden ser aprendidos por la práctica de la invención. Se ha de entender que la anterior descripción general y la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas solamente y no son restrictivas de la invención como se ha revelado.

Breve descripción de las Figuras

Los dibujos que se acompañan, que están incorporados y que constituyen una parte de esta especificación, ilustran ciertos aspectos de la presente invención y junto con la descripción sirven para explicar, sin limitación, los principios de la invención.

La Figura 1 ilustra una vista lateral de un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 2 ilustra una vista lateral de un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención en donde el depósito de administración o entrega comprende un área de la superficie mejorada proporcionada por perforaciones.

La Figura 3 ilustra una vista lateral de un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención en donde el depósito comprende una pluralidad de depósitos de administración o entrega situados en una disposición apilada.

La Figura 4 ilustra un parche de administración o entrega de permeante transdérmico ejemplar de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 5 ilustra un diagrama esquemático de un conjunto de bomba electroosmótica de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 6 ilustra un parche de administración o entrega de permeante transdérmico ejemplar de acuerdo con un aspecto de la presente invención en donde el parche de administración o entrega comprende además un primer, segundo y tercer conjunto de electrodos.

La Figura 7 es un diagrama que informa una cinética de liberación *in vitro* ejemplar para un depósito de administración o entrega de permeante de la presente invención.

La Figura 8 es un diagrama que informa sobre datos del perfil farmacocinético ejemplar de un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 9 es un diagrama que informa sobre el efecto del espesor del depósito en los perfiles farmacocinéticos ejemplares proporcionados por depósitos de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 10 es un diagrama que informa de una comparación de la utilización ejemplar de un fármaco llevada a cabo por un depósito de administración o entrega acuoso en comparación con un depósito de administración o entrega de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 11 es un diagrama que informa del efecto del espesor de depósito del fármaco sobre la utilización para depósitos de administración o entrega ejemplares de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 12 es un diagrama que informa del perfil farmacocinético medio (perfil PK) para un dispositivo de depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 13 es un diagrama que informa de los datos que ilustran la capacidad ejemplar de optimizar la utilización del fármaco de un depósito de administración o entrega de permeante dado de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 14 es un diagrama que informa de la densidad de poros dentro de un sitio de administración del permeante en el perfil farmacocinético medio de un depósito de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 15 es un diagrama que informa del efecto de la densidad de poros en la concentración de hidromorfona suero media durante un período de administración de 6-24 horas usando un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 16 es un diagrama que informa de datos de concentración de hidromorfona suero media de sujetos de ensayo resultantes de la administración de un depósito de administración o entrega de permeante ejemplar de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 17 es un diagrama que informa de una comparación de un perfil farmacocinético ejemplar resultante de un depósito de administración o entrega acuoso en comparación con un depósito de administración o entrega de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 18 es un diagrama que informa de la cinética de la administración o entrega acumulativa de insulina media para un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 19 es un diagrama que informa de los niveles de concentración de suero insulina medios entre sujetos a los que les fue administrada insulina por medio de un depósito de administración o entrega de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 20 es un diagrama que informa de los cambios medios en las concentraciones de suero glucosa entre sujetos a los que se les administró insulina transdérmicamente por medio de un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 21 es un diagrama que informa de una comparación de perfiles de hidromorfona suero PK entre sujetos de ensayo a los que se administró hidromorfona transdérmicamente por medio de un depósito de administración o entrega de permeante de la presente invención que comprende propilenglicol y entre sujetos de ensayo a los que se administró hidromorfona transdérmicamente por medio de un depósito de administración o entrega de permeante sin propilenglicol.

La Figura 22 informa de datos procedentes de un estudio de disolución *in vitro* en comparación con el porcentaje de hidromorfona liberado de un archivo de hidromorfona sin glicerina comparado con una película de hidromorfona que también comprende el 1,0 por ciento en peso de glicerina.

La Figura 23 informa de datos procedentes de un estudio farmacocinético *in vivo* de una rata sin pelo que muestra el efecto del aumento del porcentaje de glicerina en niveles de hidromorfona suero en un estado estable.

La Figura 24 informa de perfiles PK de hidromorfona suero de un estudio clínico de Fase 1 que muestra el efecto de añadir un 1,0% en peso de glicerina a una película de polímero de hidromorfona de la presente invención.

La Figura 25 informa sobre el porcentaje de citrato de fentanilo liberado como una función del tiempo a 32°C para un depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 26 informa de los efectos de los cambios en el polímero y el citrato de fentanilo que cargan en concentraciones de suero de fármacos en la rata sin pelo para depósitos de administración o entrega de permeante de acuerdo con la presente invención.

La Figura 27 informa de los perfiles PK del nivel medio de suero de insulina para depósitos de permeante de administración o entrega de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

La Figura 28 informa del efecto de mejora que la glicerina puede tener sobre los perfiles PK del nivel medio de suero de insulina para depósitos de permeante de administración o entrega de acuerdo con otro aspecto de la presente invención.

Descripción detallada de la Invención

La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, y reivindicaciones, y su descripción previa y siguiente.

Antes de las siguientes composiciones, dispositivos, y/o métodos sean revelados y descritos, se ha de entender que esta invención no está limitada a los artículos, dispositivos, y/o métodos específicos revelados a menos que se especifique de otro modo. También se ha de entender que la terminología usada aquí tiene como fin describir los aspectos particulares y no se pretende que sea limitativa.

La siguiente descripción de la invención está proporcionada como una enseñanza habilitadora de la invención en su mejor realización actualmente conocida. Los expertos en la correspondiente técnica reconocerán que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones descritas, en tanto que se obtienen los resultados beneficiosos de la presente invención. También será evidente que algunos de los beneficios deseados de la presente invención pueden ser obtenidos seleccionando algunas de las características de la presente invención sin utilizar otras características. Por consiguiente, los que trabajen en la técnica reconocerán que son posibles muchas modificaciones y adaptaciones en la presente invención y pueden incluso ser deseables en ciertas circunstancias y son una parte de la presente invención. De este modo, la siguiente descripción está proporcionada como ilustrativa de los principios de la presente invención y no limitativa.

Como se ha usado aquí, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique de otro modo. Así, por ejemplo, la referencia a un “depósito de administración o entrega de permeante” incluye aspectos que tienen dos o más depósitos de administración o entrega de permeante a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

Los alcances pueden ser aquí explicados como desde “sobre” un valor particular, y/o hasta “sobre” otro valor particular. Cuando se expresa tal alcance, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores son expresados como aproximaciones por el uso del antecedente “sobre” se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos extremos de cada uno de los alcances son significativos ambos en relación con el otro punto extremo, e independientemente del otro punto extremo.

Como se usan aquí, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el suceso o circunstancia descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurra y casos en los que no ocurra.

Como se usa aquí, un “porcentaje de peso” o “tanto por ciento en peso” de un componente, a menos que se especifique lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que el componente está incluido.

Como se usa aquí, el término o frase “efectivo”, “cantidad efectiva”, o “condiciones efectivas para” se refiere a tal cantidad o condición que sea capaz de realizar las funciones o propiedad para las que se expresa una cantidad efectiva. Como se señalará más adelante, la cantidad exacta o condición particular requerida variará de una realización a otra, dependiendo de variables reconocidas tales como los materiales empleados y las condiciones de procesamiento observadas. De este modo no siempre es posible especificar una “cantidad efectiva” o “condición efectiva para”. No obstante, se debería entender que una cantidad efectiva apropiada o condición efectiva será rápidamente determinada por una persona de una habilidad ordinaria en la técnica usando una experimentación rutinaria.

Como se usa aquí, el término “permeante hidrofílico” se refiere en un aspecto a un permeante que tiene una afinidad por el fluido subcutáneo. En un aspecto, el fluido subcutáneo puede ser un fluido intracelular y/o extracelular. En un aspecto, un permeante hidrofílico puede ser al menos sustancialmente soluble en agua de tal modo que una vez hecho el contacto con una fuente de agua o de humedad, tal como un fluido subcutáneo, el permeante hidrofílico al menos sustancialmente se disuelve en el fluido subcutáneo. En otro aspecto, el permeante hidrofílico puede no sustancialmente disolverse en el fluido subcutáneo aunque puede más bien formar una suspensión del permeante hidrofílico en micropartículas en el fluido subcutáneo.

Como se usa aquí, un “fluido subcutáneo” puede incluir, sin limitación, humedad, plasma, sangre, una o más proteínas, fluido intersticial, fluido del tejido de la piel, perspiración, suero, fluido linfático, y/o cualquier combinación de dos o más de ellos. En un aspecto, un fluido subcutáneo de acuerdo con la presente invención es una fuente de humedad que comprende agua.

Como se usa aquí, el término “no biodegradable” se refiere a un material, compuesto o composición, que al menos sustancialmente no se degrada o erosiona cuando el fluido subcutáneo hace contacto con él. En un aspecto, un material no biodegradable, compuesto o composición puede ser un material, compuesto o una composición sustancialmente insoluble en agua.

Como se usa aquí, el término “utilización del permeante” se refiere al porcentaje del contenido de permeante inicial dispuesto dentro de un depósito de administración o entrega del permeante que es administrado o entregado transdérmicamente del depósito a un sujeto durante un período de administración predeterminado del permeante.

Como se ha usado aquí, un “sujeto” se refiere a cualquier organismo viviente que tiene una membrana exterior a través de la cual el fluido puede ser obtenido. En un aspecto, una membrana exterior ejemplar puede ser al menos una capa de piel a través de la cual se puede obtener un fluido subcutáneo. Por ejemplo, en un aspecto un sujeto puede ser una planta. Alternativamente, en otro aspecto el sujeto puede ser un animal. En un aspecto el animal puede ser un mamífero. En un aspecto alternativo el animal puede ser un no mamífero. El animal puede también ser un animal de sangre fría tal como un pez, un reptil, o un anfibio. Alternativamente, el animal puede ser un animal de sangre caliente tal como un humano, un animal de granja, un animal doméstico, o incluso un animal de laboratorio. Por consiguiente, se debería entender que la presente invención no está limitada a su uso en conexión con cualquier sujeto o grupo de sujetos en particular.

Como se usa aquí, una “capa de piel” puede ser una o más capas epidérmicas de un sujeto. Por ejemplo, en un aspecto una capa de piel incluye la capa más exterior de la piel, es decir el estrato córneo. En un aspecto alternativo una capa de piel puede incluir una o más capas de respaldo de la epidermis, comúnmente identificada como estrato granuloso, estrato de Malpighii y capas del estrato germinativo. Una persona de una habilidad ordinaria en la técnica apreciará que hay esencialmente poca o ninguna resistencia al transporte o a la absorción de un permeante a través de las capas de respaldo de la epidermis. Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención al menos un camino formado en una capa de la piel de un sujeto es un camino en la capa del estrato córneo de un sujeto.

Como se ha usado aquí, “potenciador”, “potenciador químico”, “potenciador de permeación” y similares incluyen todos los potenciadores que aumentan el flujo de un permeante, analito, u otra molécula a través de la membrana

biológica, y está limitado solamente por la funcionalidad. En otras palabras, todos los compuestos y solventes que desordenan la envoltura de la célula y cualesquiera otros agentes químicos potenciadores se pretende que estén incluidos. Adicionalmente, están incluidas todas las tecnologías potenciadoras de la fuerza activa tales como la aplicación de energía sónica, succión mecánica, presión, o deformación local de los tejidos, sonoforesis, iontoforesis o electroporación. Una o más tecnologías potenciadoras pueden ser combinadas secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, un potenciador químico puede ser aplicado primeramente para permear la pared capilar y después un iontoforético o campo de energía sónica para impulsar activamente un permeante en esos tejidos que rodean y comprenden el lecho capilar.

Como se usa aquí, “transdérmico” o “percutáneo” incluye el paso de un permeante en y a través de la membrana biológica para obtener unos niveles de sangre terapéuticos efectivos o niveles de tejido local de un permeante.

Como se usa aquí, el término “membrana biológica” o “membrana del tejido” significa la estructura que separa un área de un organismo de otro, tal como una pared capilar, revestimiento del intestino o la capa exterior de un organismo que separa el organismo de su entorno exterior, tal como el tejido epitelial, la piel, la mucosa bucal u otra membrana mucosa. El estrato córneo de la piel puede también ser incluido como una membrana biológica.

Como se usa aquí, “abertura artificial” o “microporo” significa cualquier brecha física de la membrana biológica de un tamaño adecuado para la entrega o la extracción de un fluido a través de ella, incluyendo los microporos. “Abertura artificial” o “microporo” o cualquier término similar igualmente se refiere a un pequeño agujero, abertura o hendidura creada a una profundidad deseada en o a través de una membrana biológica. La abertura podría estar formada por medio de la conducción de energía térmica como está descrito en la Patente de EEUU Nº 5.885.211, o a través de un proceso mecánico, o a través de un proceso pirotécnico. El tamaño del agujero o poro es por ejemplo de aproximadamente 1–1.000 micrones de diámetro. Se ha de entender que el término microporo se usa por simplicidad en la forma singular, pero los dispositivos y métodos pueden formar múltiples aberturas o poros.

Como se usa aquí, “iontoforesis” se refiere a la aplicación de un campo eléctrico externo a la superficie del tejido mediante el uso de dos o más electrodos y la administración o entrega de una forma ionizada de fármaco o a un fármaco no ionizado transportado con el flujo de agua asociada con el transporte de iones (electroósmosis) en el tejido o la extracción similar de un fluido biológico o analito.

Como se usa aquí, “electroporación” se refiere a la creación por medio de un flujo de corriente eléctrica de aberturas en las paredes de la célula y que son de unos órdenes de magnitud menores que los microporos. Las aberturas formadas con la electroporación son típicamente solamente unos pocos nanómetros en cualquier dimensión. En un ejemplo la electroporación es útil para facilitar la captación celular de permeantes seleccionados por los tejidos elegidos debajo de las otras capas de un organismo después de que el permeante haya pasado a través de los microporos a estas capas más profundas del tejido.

Como se usa aquí, “sonoforesis” o “sonificación” se refiere a la energía sónica, la cual puede incluir frecuencias normalmente descritas como ultrasónicas, generadas por la vibración de un cristal piezoeléctrico u otro elemento electromecánico mediante el paso de una corriente alterna a través del material. El uso de energía sónica para aumentar la permeabilidad de la piel a las moléculas del fármaco ha sido denominado sonoforesis o fonoforesis.

La presente invención se basa en parte sobre nuevos enfoques sobre la administración o entrega transdérmica que han sido desarrollados mediante el aumento de la permeabilidad de la piel de unos sujetos alterándola físicamente por medio de la formación de una aberturas delgadas artificiales a través de al menos una capa de la piel. Estas aberturas pueden proporcionar el acceso del fluido a las capas hidratadas, vivas de los tejidos epidérmicos y dérmicos de la piel debajo de la capa del estrato córneo. Para ello, estas aberturas o microporos pueden ser vistos como canales acuosos, a través de los cuales no solamente puede difundirse el permeante, sino que el fluido puede ser bombeado, las micropartículas pueden ser administradas o administradas o administradas o administradas o entregadas, o el fluido procedente de dentro del sujeto puede ser exudado hacia la superficie de la piel. Utilizando las propiedades bidireccionales del flujo de fluido y los microporos de este tipo, la presente invención proporciona en un aspecto dispositivos mejorados, sistemas y métodos de permeante transdérmico como se describe con detalle más adelante.

Como se ha resumido brevemente antes y como ilustrado en la Figura 1, en un primer aspecto la presente invención proporciona un dispositivo 10 para provocar el flujo transdérmico de un permeante a un sujeto a través de al menos un camino formado a través de una capa de la piel del sujeto. El dispositivo está comprendido por un depósito 20 de administración o entrega de permeante que tiene una superficie superior 22 y una superficie inferior 24 opuesta y que comprende al menos un permeante hidrofílico no disuelto dispuesto en el mismo. El permeante hidrofílico puede estar en contacto con el fluido subcutáneo cuando la superficie del fondo del depósito está situada en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de la piel de un sujeto. Una vez que una cantidad efectiva de fluido subcutáneo ha entrado en contacto con el depósito de administración o entrega, el fluido subsiguientemente proporciona un camino de difusión para administrar o entregar transdérmicamente al menos una porción del permeante de vuelta a través de la piel al sujeto. Por ejemplo, en un aspecto y sin limitación, el permeante hidrofílico puede tener una afinidad por el fluido subcutáneo de modo que al menos una porción del

permeante no disuelto puede extraer una cantidad efectiva de fluido subcutáneo del sujeto cuando la superficie del fondo del depósito está situada en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de piel de un sujeto.

- 5 Se apreciará tras la práctica de la presente invención que en un aspecto un permeante hidrofílico no disuelto dispuesto dentro de la matriz no biodegradable no es transdérmicamente activo o disponible para la administración o entrega transdérmica hasta primero entrar en contacto con el fluido subcutáneo extraído del sujeto.

10 Además, los sistemas convencionales implantables o de administración oral que usan formas de fármaco altamente solubles en agua típicamente experimentan un efecto de estallido visto en los perfiles PK resultantes. No obstante, manteniendo el depósito de permeante hidrofílico sobre la superficie de la piel, y proporcionando un depósito que puede asegurar una tasa de liberación especificada, este efecto de estallido puede ser eliminado por los depósitos de administración o entrega de la presente invención.

15 El depósito de administración o entrega de permeante, en un aspecto, comprende una matriz no biodegradable que, como se ha dicho antes, comprende además al menos un permeante hidrofílico dispuesto en ella. El componente de la matriz del depósito de administración o entrega del permeante comprende un material no biodegradable o una combinación de materiales no biodegradables que son biocompatibles para la aplicación tópica a la capa de piel exterior de un sujeto durante largos períodos de aplicación del permeante. El material no biodegradable puede, en un aspecto no limitativo, puede representar aproximadamente de un 20% en peso a un 80% en peso del depósito de administración o entrega del permeante, incluyendo las cantidades adicionales del 25% en peso, 30% en peso, 35% en peso, 40% en peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso, 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, y 75% en peso del depósito de administración o entrega del permeante, e incluyendo cualquier intervalo de porcentajes del peso derivados de estos valores.

25 En un aspecto, la matriz no biodegradable puede comprender un material polimérico no biodegradable o una combinación de materiales poliméricos. En un aspecto el material polimérico no biodegradable es insoluble en agua y opcionalmente también hidrófobo. Por ejemplo y sin limitación, en un aspecto, la matriz no biodegradable puede comprender un copolímero de acetato de vinilo etileno (EVA), polietileno, acrilato de polietileno, y copolímeros de etileno y acrilato de etilo, y cualquier combinación de ellos. En un aspecto la matriz está compuesta por un copolímero de acetato de etileno vinilo que tiene un porcentaje relativo de acetato de vinilo en el intervalo desde el 0% hasta aproximadamente el 60%, incluyendo unos porcentajes adicionales de acetato de vinilo de aproximadamente el 0%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% y 60% y cualquier intervalo de porcentajes derivados de estos valores. En todavía otro aspecto el copolímero acetato de etileno vinilo comprende aproximadamente el 28% de acetato de vinilo.

35 El permeante hidrofílico puede comprender cualquier material químico o biológico, compuesto, o una composición adecuada para administración por los métodos convencionales previamente conocidos en la técnica y/o por los métodos enseñados en la presente invención. Para esto, el permeante puede comprender cualquiera o más componentes que serían deseados para ser administrados transdérmicamente. Por ejemplo, el permeante hidrofílico puede ser seleccionado a partir de un agente bioactivo, un relleno, un agente anticurativo, un agente osmótico, y cualquier otro aditivo convencionalmente conocido para proporcionar o mejorar una administración o entrega transdérmica deseada de un permeante. En un aspecto, el permeante hidrofílico puede representar aproximadamente del 20% en peso a aproximadamente el 80% en peso del depósito de administración o entrega del permeante, incluyendo las cantidades adicionales del 25% en peso, 30% en peso, 35% en peso, 40% en peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso, 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, y 75% en peso del depósito de de administración o entrega del permeante, e incluyendo cualquier intervalo de porcentajes del peso derivados de estos valores.

50 Como se usa aquí, un “agente bioactivo” incluye cualquier fármaco, producto químico, o material biológico que produzca un efecto biológico o farmacológico deseado. El efecto puede ser local, tal como para facilitar un efecto anestésico local, o puede ser sistemático. Tales sustancias incluyen amplias clases de compuestos normalmente administrados o administrados o administrado o entregados al cuerpo, que incluyen a través de las superficies del cuerpo y las membranas, incluyendo la piel. Para esto, en un aspecto, el agente bioactivo puede ser un agente de molécula pequeña. En otro aspecto, el agente bioactivo puede ser un agente macromolecular. En general, y sin limitación, los agentes bioactivos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; antinuseantes; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonismo; antipruríticos, antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueantes de canales de potasio y calcio, betabloqueantes, alfabloqueantes, y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos y antiuréticos; vasodilatadores incluyendo coronaria, general, periférica y cerebral; estimulantes del sistema nervioso central; vasoconstrictores; preparaciones para la tos y el frío, incluyendo descongestionantes; hormonas tales como el estradiol y otros esteroides, incluyendo los corticoesteroides; hipnóticos; inmunodepresivos, relajantes musculares; parasimpatolíticos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes.

Los dispositivos y métodos de la presente invención pueden también ser usados para la administración o entrega transdérmica de péptidos, polipéptidos, proteínas u otras macromoléculas que se sabe que son difíciles de administrar o entregar transdérmicamente con las técnicas convencionales existentes debido a su tamaño. Estas sustancias macromoleculares típicamente tienen un peso molecular de al menos aproximadamente 300 Daltons, y más típicamente, en el intervalo de aproximadamente 300 a 40.000 Daltons. Ejemplos de polipéptidos y proteínas que pueden ser administradas o administradas o administradas o administradas o entregadas de acuerdo con la presente invención incluyen sin limitación anticuerpos, LHRH, análogos de LHRH (tales como la goserrelina, leuporelina, buserelina, triptorelina, gonadorelina, nafarelina y leuporelina), GHRH, GHRF, insulina, insulínotropina, calcitonina, octreotida, endorfina, TRH, NT-36 (nombre químico: N-[(s)-4-oxo-2-acetidinilo]-carbonilo-L-histidilo-L-prolinamida), liprecina, hormonas de la pituitaria (por ejemplo, HGH, HMG, HCG, acetato de desmopresina, etc), luteoides foliculares, .alfa-ANF, factor de crecimiento tal como factor de administración o entrega GFRF), .beta.-MSH, GH, somatostatina, bradikina, somatropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparaginasa, sulfato de bleomicina, chimopapaina, colecistokina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoietina, epoprostenol (inhibidor de agregación de plaquetas), glucagon, hirudina y análogos de hirudina tal como hirulogo, hialurodinasa, interleukina-2, menotropinas (urofolitropina (FSH) y LH), oxitocina, estreptokinas, activador del plasminogeno del tejido, urokinasa, vasopresina, desmopresina, análogos del ACTH, inhibidores de eliminación, antagonistas de angiotensina II, agonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de la bradikina, CD4, ceredasa, CSIs, encefalinas, fragmentos de FAB, supresores del péptido IgB, IGF-1, factores neurotróficos, factores estimulantes de la colonia, hormona paratiroidea y agonistas, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de la prostaglandina, citokinas, linfocinas, pentigétida, proteína C, proteína S, inhibidores de la renina, timosina alfa-1, trombolíticos, TNF, GCSF, EPO, PTH, heparina con un peso molecular de 3.000 a 12.000 daltons, vacunas, análogos del antagonista de vasopresina, interferon-.alfa., -.beta., y -.gamma., alfa-1 antitripsina (recombinante) y TGF-beta. Genes; péptidos; polipéptidos; proteínas; oligonucleótidos; ácidos nucleicos; y polisacáridos.

Como se usa aquí, "péptido" significa péptidos de cualquier longitud e incluye las proteínas. Los términos "polipéptido" y "oligopéptido" se usan aquí sin cualquier particular limitación de tamaño pretendida, a menos que por el contrario se establezca un tamaño particular. Péptidos ejemplares que pueden ser utilizados incluyen sin limitación oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrófica, factor de crecimiento epidérmico, prolactina, luliberina u hormona de liberación de hormona luteinizante, hormona del crecimiento, factor de liberación de hormona del crecimiento, insulina, somatostatina, glucagon, interferon, gastrina, tetragastrina, pentagastina, urogastrina, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, renina, bradikina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, y análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicos activos de ellos, anticuerpos monoclonales y vacunas solubles. Se ha contemplado que la única limitación al fármaco de péptido o proteína que puede ser utilizado es una de funcionalidad.

Ejemplos de fármacos de péptidos o proteínas que contienen uno o más grupos aminos incluyen sin limitación agentes anticancerígenos, antibióticos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios y analgésicos, agentes anestésicos, antiulcerativos, agentes para tratar la hipertensión, agentes para tratar la hipercalcemia, agentes para tratar la hiperlipidemia, etc, cada uno de los cuales tiene al menos en la molécula un grupo amino primario, secundario o terciario, preferiblemente, pueden ser mencionados péptidos, proteínas o enzimas tales como la insulina, calcitonina, hormona del crecimiento, factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), eritropoietina (EPO), proteína morfogénica del hueso (BMP), interferon, interleukina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), factor de crecimiento del nervio (NGF), urokinasa, etc. Ejemplos adicionales de fármacos de proteína incluyen sin limitación la insulina, el interferon alfa, beta y gamma, la hormona del crecimiento humano, el factor de crecimiento de transformación alfa- y beta-1, el factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de la colonia de macrófagos de granulocitos (G-MCSF), la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina humana o salmon, glucagon, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), y análogos LHRH.

En todavía otro aspecto el agente bioactivo puede estar presente dentro del depósito de administración o entrega como una sal hidrofílica anhidra no disuelta. Para esto, como se usa aquí, "sal hidrofílica" y términos similares incluyen sin limitación una forma iónica de un agente bioactivo, fármaco, o un agente farmacéutico, tal como sodio, potasio, amonio, trimetamina, u otras sales catiónicas de ellos, sulfatos u otras sales aniónicas de ellos, sales de adición de ácido de fármacos básicos, sales de adición de bases de fármacos ácidos. Ejemplos ilustrativos de tales sales incluyen diclofenaco sódico, cromoglicato sódico, aciclovir sódico, ampicilina sódica, warfarina sódica, ketorolaco trometamina, clorhidrato de amilorida, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de loxapina, clorhidrato de tiotixeno, clorhidrato de trifluoperizina, clorhidrato de naltrexona, clorhidrato de naloxona, clorhidrato de nalbufina, clorhidrato de buspirona, clorhidrato de bupripirona, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de tolazolina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de clonidina, hidrobromuro de dextrometorfano, succinato de metropolol, tartrato de metropolol, bitartrato de epinefrina fumarato de ketotofina, sulfato de atropina, citrato de fentanilo, sulfato de apomorfina, clorhidrato de propanolol, clorhidrato de pindolol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, sulfato de terbutalina, bromohidrato de escopolamina, maleato de bromofeniramina y clorhidrato de hidromorfona.

Además, de uno o más agentes bioactivos, el permeante puede también comprender un relleno biocompatible. El permeante o relleno puede también comprender cualquiera o más de un excipiente, agente higroscópico, agente osmótico, potenciador de la permeación, agente anticurativo, agente anticoagulante, agentes antiinflamatorios y antimicrobianos, un agente inhibitorio de la reepitelización, un agente inhibitorio de la producción de óxido nítrico, agentes inhibitorios de la melanogénesis, agente de dosificación, emoliente, humectante, y similares. Para esto, el permeante o relleno biocompatible puede también mostrar la funcionalidad de dos o más rellenos biocompatibles antes descritos. Por ejemplo, y sin limitación, un excipiente puede también funcionar como un agente antiinflamatorio y/o incluso un agente higroscópico. En otro aspecto, el relleno biocompatible representa del 30% al 80% en peso del depósito de administración o entrega.

Como se usa aquí, un agente anticurativo puede incluir, por ejemplo, anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes que inhiben la migración celular, agentes que inhiben la reepitelización, y agentes osmóticos. Los agentes anticoagulantes pueden comprender, por ejemplo, la heparina que tiene un peso molecular de 3.000 a 12.000 daltons, polisulfato de pentosano, ácido cítrico, sales de citratos, EDTA, y dextranos que tienen un peso molecular de 2.000 a 10.000 daltons. Los agentes adecuados antiinflamatorios pueden comprender, por ejemplo, fosfato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de betametasona, y fosfato sódico de triamcinolona. Agentes adecuados que inhiben la migración celular pueden comprender laminina y/o sus péptidos relacionados.

Como se usa aquí, un agente osmótico puede incluir cualquier material biocompatible, un compuesto, o una composición que puede generar, en solución, una presión osmótica mayor que aproximadamente 2.000 kilopascales, o mezclas de ellos. Por ejemplo y sin limitación, en un aspecto el agente osmótico puede comprender una sal compatible biológicamente tal como el cloruro sódico o un compuesto neutro tal como la glucosa, o un compuesto zwitteriónico tal como la glicina que tiene una concentración suficientemente alta para generar, en solución, una presión osmótica deseada. Por ejemplo, en un aspecto, un agente osmótico en solución puede generar una presión osmótica mayor que aproximadamente 2.000 kilopascales. En otro aspecto, un agente osmótico puede generar una presión osmótica mayor que aproximadamente 3.000 kilopascales.

Para esto, se debería entender que en un aspecto alternativo el agente bioactivo puede también proporcionar la funcionalidad de cualquiera o más rellenos biocompatibles antes descritos. Por ejemplo, y sin limitación, un agente bioactivo puede también mostrar unos efectos anticurativos como se ha expuesto anteriormente. En particular, en un aspecto, el agente bioactivo puede generar, en solución o suspensión, una presión osmótica mayor que aproximadamente 2.000 kilopascales, de modo que sea capaz de inhibir el proceso curativo del al menos un camino formado a través de la piel de un sujeto.

Como se usa aquí, se pretende que un agente higroscópico incluya un material, compuesto o composición biocompatibles que tengan una afinidad por el fluido subcutáneo, de modo que cuando esté presente en el permeante pueda mejorar la extracción del fluido subcutáneo del sujeto en el depósito de administración o entrega. Por ejemplo, y sin limitación, en un aspecto un agente higroscópico adecuado que puede ser usado de acuerdo con la presente invención es el manitol. La adición de un material de relleno higroscópico puede también servir como un atrayente del fluido exudado de la piel tratada, ayudando a llevar el fluido al depósito y en contacto con el agente bioactivo, mientras que también trabaja para crear más canales de difusión desde el lado de la superficie de la piel del depósito al cuerpo del depósito en donde se puede acceder a más agente bioactivo. Tal material de relleno debería ser seleccionado para minimizar cualquier inhibición del agente bioactivo que está siendo administrado o entregado al sujeto una vez solubilizado y/o suspendido.

En un aspecto, el relleno biocompatible puede comprender glicerina, propilenglicol (PG), o una combinación de ellos. Cuando incorporados como al menos una porción del relleno biocompatible, la glicerina y/o el propilenglicol pueden funcionar como uno o más de un humectante, agente higroscópico, emoliente, plastificante, antimicrobiano, potenciador de permeación de la piel, y/o antiirritante. Todavía más, se debería entender que la glicerina y el propilenglicol pueden también ser efectivos para uso en el aumento de la tasa de liberación de un agente bioactivo de una matriz de un depósito como se ha descrito aquí e incrementando la utilización del agente bioactivo. Cuando se usa, la glicerina y/o el propilenglicol están típicamente presentes en una cantidad en el intervalo desde mayor de 0,0% en peso hasta aproximadamente el 5,0% en peso del depósito de administración o entrega del permeante, incluyendo cantidades del 0,5% en peso, 1,0% en peso, 1,5% en peso, 2,0% en peso, 2,5% en peso, 3,0% en peso, 3,5% en peso, 4,0% en peso, 4,5% en peso, y cualquier intervalo derivado de los anteriores porcentajes de peso.

En otro aspecto, el relleno biocompatible puede ser seleccionado de modo que el pH del fluido con el que hace contacto se mantiene ácido. Esto puede impartir una actividad antimicrobiana inherente contra una variedad de microorganismos que incluyen, sin limitación, bacterias, levadura, y moho. Además uno o más agentes antimicrobianos pueden también ser añadidos a la formulación de la película de polímero para potenciar más la actividad antimicrobiana de la película.

Se apreciará tras la práctica de la presente invención que la utilización de un diseño de depósito anhidro que comprende un permeante no disuelto puede mejorar la estabilidad del almacenamiento del producto, reduciendo la necesidad de refrigeración en muchos casos. Por ejemplo, en el caso de una proteína, un péptido, o un antígeno de vacuna, la capacidad de almacenar el producto sin refrigeración es una ventaja, eliminando la necesidad de la

refrigeración en la red de distribución. En el caso de parches de vacuna, ésta es una propiedad que permitiría la distribución de vacunas en todo el mundo sin la necesidad de una cadena de frío fiable. El uso de una formulación anhidra puede proporcionar otras ventajas, incluyendo la actividad antimicrobiana inherente presentada por una formulación que no contiene agua, y la capacidad de proporcionar físicamente depósitos menores, ya que no se requiere la concentración necesaria para mantener una solución del permeante estable.

Como se ha dicho antes, el al menos un permeante hidrofílico está típicamente dispuesto o de otro modo cargado dentro de la matriz no biodegradable. Para esto, en un aspecto ejemplar, el depósito de administración o entrega está construido y dispuesto de modo que tenga una superficie del fondo y defina una pluralidad de conductos en él, en donde al menos una porción de la pluralidad de conductos estén en comunicación con la superficie del fondo de la matriz. De acuerdo con este aspecto, el permeante hidrofílico no disuelto puede estar dispuesto en él en al menos una porción de la pluralidad de conductos de la matriz. Como tal, el depósito de administración o entrega ejemplificado está de este modo adaptado para usar el fluido subcutáneo extraído proporcionado por la pérdida de fluido de la piel para disolver o suspender al menos una porción del permeante dispuesto dentro de la matriz permitiendo de este modo la difusión o el transporte del permeante en las capas más profundas de la piel.

Diversos mecanismos de transporte pueden efectuar la dispersión y el movimiento del permeante no disuelto desde el depósito a los tejidos de la piel. En general, pero no exclusivamente, un permeante dispuesto dentro de la matriz se hace disponible al organismo tras la liberación dejando la forma de micropartículas y típicamente yendo en la solución o suspensión en el tejido circundante. Una vez en solución o suspensión, la difusión puede proporcionar el mecanismo de transporte para el permeante en micropartículas por medio de las capas exteriores tratadas y en o a través de las capas viables de la piel y en el sujeto. A medida que el proceso continúa a lo largo del tiempo, los vacíos formados por el permeante que abandona el depósito y se desplaza por los canales de la piel penetrando en el cuerpo del depósito proporcionan de este modo un acceso adicional a más permeante del que estaba inicialmente presente en la superficie del depósito. En consecuencia, colocando el depósito en comunicación con al menos un camino formado a través de una capa de la piel de un sujeto, el fluido subcutáneo puede proporcionar una cantidad efectiva o nivel de hidratación al depósito para disolver o suspender el permeante. Como tal, una concentración relativamente alta de permeante en solución o suspensión puede ser previsto que también esté en comunicación con las capas de tejido viables de la piel.

Formando un depósito de administración o entrega de acuerdo con la presente invención se apreciará que es posible conseguir un relativamente alto nivel de utilización de permeante hasta ahora realizado por dispositivos, sistemas y métodos transdérmicos convencionales de administración o entrega conocidos para la administración o entrega transdérmica de permeante. Los productos transdérmicos convencionales raramente utilizan más de aproximadamente un 30%-40% del agente bioactivo dentro del depósito. No obstante, usando un análisis residual convencional, los depósitos de administración o entrega de la presente invención pueden, en un aspecto, proporcionar una utilización del permeante en el intervalo desde el 10% a aproximadamente el 100%, incluyendo tales utilizaciones del permeante de al menos el 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% y 95% e incluyendo cualquier intervalo de utilizaciones del permeante derivados de estos valores.

Adicionalmente, también se apreciará tras practicar la presente invención de que un depósito de administración o entrega de acuerdo con la presente invención es capaz de mantener una fuerza impulsora química potencial relativamente alta disolviendo o suspendiendo continuamente el permeante no disuelto dispuesto dentro de la matriz del depósito, permitiendo de este modo que el permeante suspendido o disuelto en comunicación con el al menos un camino formado permanezca en o cerca de unos niveles de saturación durante períodos de administración largos. Usando una matriz no biodegradable como el portador del permeante, uno puede efectivamente "llenar" el espacio entre una pluralidad de caminos formados en el área del lugar de la piel tratado, con una matriz inerte pero efectivamente porosa, manteniendo el volumen requerido de fluido en un mínimo. En contraste, los métodos y dispositivos convencionales requieren una cantidad relativamente grande de permeante para crear la condición de punto de saturación con el fin de obtener la misma fuerza impulsora para que el permeante entre en la piel que como lo hace cuando solamente el permeante está presente en el depósito de forma sólida no disuelta, sin ningún fluido inicial. Con una formulación tradicional de líquido pura o acuosa gelificada, emplea una cantidad mucho mayor de agente bioactivo para cubrir el sitio de la piel tratada y obtener la misma fuerza impulsora del nivel de saturación para que el agente bioactivo entre en la piel que como lo hace cuando solamente el agente bioactivo está presente en el depósito de forma sólida, sin cualquier agua que no sea la presentada por el cuerpo a través de los microporos. La funcionalidad de todo el sistema está en un aspecto habilitado por los canales acuosos en la piel proporcionados alterando las capas más exteriores de la piel de modo que lleguen a ser permeables durante el período de uso en un grado suficiente para permitir que el fluido subcutáneo salga del sujeto, disuelva o ponga en suspensión el agente bioactivo, y después permita que el agente bioactivo disuelto o en suspensión migre al cuerpo a través de estos mismos canales acuosos.

Los depósitos de administración o entrega de la presente invención pueden ser manufacturados por cualquier medio conocido convencional para proporcionar un depósito compuesto de una matriz que tiene al menos en él un permeante hidrofílico no disuelto. Por ejemplo, en un aspecto ejemplificado en el que el depósito de administración o entrega comprende una matriz de polímero, el polímero y el permeante, incluyendo cualquier agente bioactivo y/o

relleno opcional, puede ser mezclado conjuntamente usando una mezcladora amasadora calentada. Si el permeante comprende una pluralidad de componentes, la pluralidad de componentes del permeante puede, si se desea, ser premezclada para asegurar una composición del permeante homogénea antes del mezclado del permeante con el material de la matriz polimérica. Tal preelaboración del permeante, si se desea, puede ser realizada, por ejemplo, en un mezclador asador convencional.

La fijación de la temperatura del sistema de mezclado debería ser lo suficiente alta para permitir que el particular material polimérico se ablandase de modo que pudiera ser amasado, pero no tan alta que favoreciera la fusión de los componentes particulares del permeante. Tales condiciones son por supuesto dependientes de las propiedades del particular material de la matriz polimérica y del permeante para ser dispuesto en ella. Por consiguiente, uno con una habilidad en la técnica será capaz de rápidamente obtener tales parámetros operativos sin requerir una experiencia excesiva. La mezcla resultante amasada en caliente puede a continuación ser procesada en formas de dosificación individuales del depósito de administración o entrega comprendiendo, por ejemplo, unas hojas de película cortadas o de otro modo configuradas en cualquier forma deseada tal como circular, elíptica, rectangular, cuadrada, o cualquier otra forma deseada.

El depósito de administración o entrega del permeante puede también ser manufacturado con cualquier espesor deseado, incluyendo espesores en el intervalo desde aproximadamente 0,01 mm hasta aproximadamente 30 mm, incluyendo tales espesores como 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, y 25,0 o incluso cualquier intervalo de espesores derivados de estos valores. Por ejemplo, el espesor del depósito puede estar en el intervalo desde 0,01 mm a 10,0 mm, o incluso de 0,5 mm a 1,0 mm. Para esto, se apreciará tras la práctica del presente invento que el espesor deseado puede, por ejemplo, depender de los particulares componentes del depósito y/o de los deseados parámetros de administración o entrega para un depósito dado. Por ejemplo, en un aspecto puede desearse proporcionar una película del depósito de administración o entrega con mayor espesor con el fin de proporcionar un mayor período de administración. Por consiguiente, tal personalización y optimización de las particulares dimensiones del depósito de administración o entrega serán rápidamente obtenidas por una persona hábil en la técnica por medio de no más que una mera experimentación rutinaria.

Este proceso puede ser llevado a cabo por presionar en estado fundido una cantidad de una mezcla amasada con calor en un espesor sustancialmente uniforme y después usar un método convencional de corte con troquel para obtener la forma final del depósito de administración o entrega. Alternativamente, el proceso de la mezcla puede ser conseguido por la extrusión de la mezcla calentada mediante un troquel que forma una cinta de una anchura y espesor uniformes sustanciales, a partir de lo cual el depósito de administración o entrega puede ser cortado bien cortando la cinta en unas longitudes deseadas que forman, por ejemplo, unas formas de dosificación rectangulares, o cortando con troquel la forma de dosificación final de la cinta. En el caso de usar un método de corte con troquel en la cinta extruida la maquinaria de procesamiento puede además ser configurada para reciclar los "bordes" en exceso de la izquierda de la cinta después del procedimiento de corte con troquel, de nuevo en la alimentación de entrada de la máquina de mezclado/extrusión, consiguiendo así un proceso de pérdidas casi cero para mezclar los componentes en bruto y formar la dosificación final procedente del depósito.

Alternativamente, un polvo polimérico criomolido podría ser mezclado con el permeante hasta conseguir una distribución sustancialmente uniforme y homogénea del permeante y el polímero. La mezcla resultante puede a continuación ser formada mediante presión caliente o fría, o extruida fundida en la forma final deseada del depósito de administración o entrega.

En todavía otro aspecto se puede usar un proceso de fundición de solvente convencional en el que el material de la matriz se disuelve en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, cloruro de metileno. El permeante no disuelto puede entonces ser añadido al material de la matriz polimérica disuelto, y la suspensión resultante puede entonces ser vertida en los moldes del depósito que tienen el tamaño y forma deseados. El solvente, tal como el cloruro de metileno puede entonces ser evaporado o de otro modo retirado para proporcionar el depósito de administración o entrega de permeante.

Como podrá apreciar un experto en la técnica, las cantidades relativas de un o unos agentes bioactivos, un o unos componentes de relleno y un material de matriz no biodegradable pueden todos ser ajustados para controlar la tasa de flujo transdérmico del permeante a un sujeto. Por ejemplo, el permeante puede comprender un componente de relleno, tal como un agente de dosificación, en una cantidad relativa a una cantidad predeterminada del agente bioactivo, lo cual puede proporcionar una dosificación transdérmica predeterminada del agente bioactivo. Alternativamente, la composición de permeante propiamente dicha puede estar presente en una cantidad y composición relativa a una cantidad predeterminada de la matriz sólida, que puede proporcionar una tasa predeterminada de difusión transdérmica del permeante.

En un aspecto la concentración del permeante no disuelto dispuesto dentro del depósito anhidro está diseñada para proporcionar la probabilidad estadística de que tras la exposición a una fuente de agua tal como el fluido subcutáneo obtenido de los microporos de la piel, el agua disolverá o suspenderá el permeante no disuelto de modo que unos canales acuosos se desarrollen en y a través del depósito formando progresivamente en todo el depósito hasta que la cantidad requerida del permeante necesario para ser administrado o entregado al sujeto a través de los

microporos haya sido disuelta o suspendida y difundida a través de estos canales, a través de los microporos y en la piel del sujeto. Eligiendo los ratios apropiados, se puede construir un depósito que asegure que sustancialmente todo el permeante en el depósito sea accesible a través de estos canales acuosos formados por el frente solvente a medida que se desplaza progresivamente más allá en el depósito.

Además, opcionalmente se pueden incluir excipientes o rellenos en el depósito para controlar la tasa de liberación del agente bioactivo, modificar la solubilidad del agente bioactivo en los tejidos de la piel, inhibir o potenciar fenómenos fisiológicos dentro del tejido afectado tal como, pero no limitado a, impulsar una respuesta inmune, inhibir una respuesta inflamatoria, edema o eritema, mantener un intervalo de pH especificado en el tejido, y similares. Para esto, construyendo el depósito de administración o entrega para proporcionar una tasa de liberación que sea más limitada que la tasa más lenta a la que los tejidos de la piel puedan absorber el agente bioactivo, el sistema puede ser hecho para ser extremadamente repetible independientemente de la variabilidad inter o intra del sujeto que típicamente afecta a la tasa de administración o entrega del agente bioactivo.

Se debería entender que el dispositivo de la presente invención no está limitado a aspectos que comprenden un único depósito de administración o entrega sino que además implica aspectos que comprenden una pluralidad de depósitos de administración o entrega. Por ejemplo, como se ha representado en la Figura 3, en un aspecto el dispositivo de la presente invención puede comprender una pluralidad de depósitos de administración o entrega situados en una disposición apilada. Como se ha ilustrado, el depósito 20 de administración o entrega puede comprender, por ejemplo y sin limitación, tres depósitos de administración o entrega de permeante, 20(a), 20(b) y 20(c) situados en una disposición apilada.

Alternativamente, un dispositivo de acuerdo con la presente invención puede comprender una pluralidad de depósitos situados en una relación contigua o de lado a lado. En otro aspecto más, un dispositivo de acuerdo con la presente invención puede comprender una combinación de una pluralidad de depósitos apilados y una pluralidad de depósitos contiguos. Proporcionando una pluralidad multicapa de depósitos de administración o entrega, en donde cada capa es accedida secuencialmente por el frente del solvente, la tasa de liberación predeterminada puede ser variada durante un período de administración permanente predeterminado, haciendo posible de este modo que una persona hábil en la técnica adapte el perfil PK resultante del permeante en el sujeto. Por ejemplo, en un aspecto, una pluralidad de depósitos de administración o entrega puede ser dispuesta en donde al menos dos depósitos comprenden unas características dimensionales diferentes. En otro aspecto, se pueden disponer al menos dos depósitos, cada uno teniendo una composición diferente del permeante depositado en ellos. En otro aspecto más, se ha contemplado que una pluralidad de depósitos de administración o entrega puede ser dispuesta en donde cada uno de una pluralidad de depósitos comprende una composición de permeante diferente.

En otro aspecto más, una pluralidad de depósitos de administración o entrega del permeante puede ser dispuesta para proporcionar un patrón predeterminado de administración o entrega del agente bioactivo pulsátil. Esto puede hacerse con un sistema de difusión completamente pasivo en donde el depósito de administración o entrega esté construido con una pluralidad de capas del depósito, algunas conteniendo permeante y otras no. De este modo, a medida que el frente solvente se mueve a través del depósito, el agente bioactivo será administrado o entregado solamente durante los períodos en los que la capa que lo contiene esté en el borde del frente solvente. Similarmente, la personalización del contenido del agente bioactivo en estas capas múltiples permite el diseño de un sistema de administración o entrega transdérmica que puede ajustar que la entrada sea óptima. Por ejemplo, un sistema de administración o entrega de insulina puede ser creado para cumplir con los ciclos circadianos naturales de un metabolismo de la glucosa de un sujeto, variando de este modo la cantidad de agente bioactivo administrado o entregado durante el período de dosificación en una forma programada para proporcionar una mejor terapia.

Los métodos adicionales para proporcionar un control de la tasa de administración o entrega del permeante pueden incluir la alteración del diseño físico del depósito, alterar la tortuosidad de los caminos de difusión formados a medida que el frente del solvente migra al depósito, la elección de un polímero anhidro u otro material de matriz, o por la adición de mecanismos específicos de limitación de la tasa tales como una membrana o capa especificada dentro del depósito. Por ejemplo, el depósito de polímero puede estar formado con una textura especificada sobre la superficie de contacto de la piel, estando dicha textura diseñada para aumentar el área superficial de la superficie de contacto de la piel. Aumentando el área de la superficie entre el depósito y la piel, la tasa inicial de liberación del agente bioactivo en la interfaz del fluido entre el parche y los microporos será mayor, resultando en un flujo inicial más alto del agente bioactivo. A medida que el agente bioactivo se agota dentro del depósito cerca de la superficie texturada, y las porosidades acuosas que penetran en el depósito del polímero se extienden más allá en el depósito, el flujo del agente bioactivo se hará más lento a medida que el efecto del área de la superficie disminuye, cuanto más adelante el frente solvente se desplaza en el cuerpo del depósito. Las mejoras del área de la superficie ejemplares pueden comprender corrugaciones, perforaciones, una serie de agujeros que se extienden en el depósito, bien parcialmente a través o todo el camino mediante una combinación de agujeros parciales y completos, con los parciales todos en una misma profundidad o en una variedad de profundidades. Esencialmente, cualquier formación física del depósito que modifique el área de la superficie expuesta al fluido disolvente presentado por medio de los microporos podría ser usada para adaptar el flujo en diversos puntos temporales durante el período de uso. Algunos de los procesos útiles para formar el depósito de esta manera podría ser por extrusión, estampado, moldeo, embutición, corte con troquel, laminado, fundición, mecanizado con laser, fresado, fusión, mordentado o

maquinado por fresa generatriz, o cualquier combinación de ellos. Este texturizado y perforación del depósito en capas puede ser aplicado las capas internas que están intercaladas entre otras capas también, no solamente en la capa situada en la superficie de la piel. Con referencia a la Figura 2, un depósito de administración o entrega ejemplar 20 puede comprender una superficie de fondo texturizada 24 en la que la superficie texturizada comprende una serie de perforaciones lineales 28.

Se apreciará tras la práctica de la presente invención que los dispositivos del depósito aquí descritos pueden ser usados para administrar o entregar transdérmicamente un permeante durante largos periodos de administración. Para esto, se puede usar un depósito de administración o entrega como el aquí descrito para administrar o entregar transdérmicamente un permeante a un sujeto durante un periodo de administración predeterminado que va desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 400 horas o más, incluyendo periodos de administración de aproximadamente 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300 y 350 horas. Alternativamente, los dispositivos de la presente invención pueden ser usados para administrar o entregar transdérmicamente una cantidad predeterminada de permeante durante un periodo de administración predeterminado de 6 a 12 horas, de 12 a 30 horas, de 30 a 50 horas, e incluso de 50 a 80 horas.

Para esto, mientras no estando estar limitado por la teoría, los periodos de administración relativamente largos llevados a cabo por los dispositivos de la presente invención pueden ser un resultado del alto gradiente de difusión resultante del mantenimiento del permeante disuelto o en suspensión cerca del punto de saturación durante largos periodos de tiempo. Se cree además que estos gradientes de presión osmótica relativamente altos pueden ellos mismos proporcionar una influencia anticurativa en el camino formado a través de la abertura en la capa de la piel de un sujeto además de mejorar la posibilidad de conseguir unos periodos de administración largos. De este modo, se debería apreciar que los depósitos de administración o entrega de la presente invención pueden estar realizados y dispuestos para administrar o entregar un nivel predeterminado de permeante a lo largo de virtualmente cualquier periodo de administración deseado.

Un dispositivo ejemplar de acuerdo con un aspecto de la presente invención está representado en la Figura 4. Como está ilustrado, el dispositivo ejemplar proporciona un conjunto de parche transdérmico 10 que comprende un depósito de administración o entrega 20 como previamente se ha descrito aquí. El depósito de administración o entrega está realizado y dispuesto de modo que tenga una superficie superior 22 y una superficie de fondo opuesta 24. Una capa 30 de soporte de respaldo, que tiene una superficie frontal 32 dirigida hacia adentro está al menos parcialmente conectada con la superficie superior del depósito de administración o entrega. En un aspecto, con el fin de fijar de forma liberable el depósito de administración o entrega a la piel de un sujeto, la capa de soporte de respaldo puede estar dimensionada y formada de modo que se extienda periféricamente más allá del depósito de administración o entrega. Además, al menos una parte de la superficie frontal dirigida hacia adentro de la capa de soporte de respaldo que se extiende periféricamente puede además comprender una capa adhesiva 40 depositada en ella. Como un experto en la técnica apreciará, la capa adhesiva depositada sobre al menos una porción de la capa de respaldo que se extiende más allá de la periferia del depósito puede proporcionar un sistema de unión adhesivo periférico.

Alternativamente, también se ha contemplado que el depósito de administración o entrega puede ser diseñado para tener una superficie de contacto con la piel lo suficiente viscoso para adherirse de forma liberable directamente a la piel de un sujeto. Esto puede minimizar el tamaño total del parche y reducir la fiabilidad del adhesivo periférico para mantener una adherencia suficiente para adherir el parche a la piel durante el periodo de uso del parche (por ejemplo, 1, 2, 3, o 7 días). Se apreciará tras la práctica de la invención revelada aquí que tal depósito puede ser obtenido, por ejemplo, optimizando el porcentaje del polímero, fármaco, y/o relleno biocompatible, es decir, excipiente, así como los parámetros del proceso de manufacturación. Tal optimización puede ser decidida por un experto en la técnica sin la necesidad de una excesiva experimentación.

La capa 30 de soporte de respaldo puede en un aspecto ser al menos sustancialmente oclusiva. Alternativamente, la capa de soporte de respaldo puede ser al menos parcialmente semipermeable. Para esto, en algunos casos un respaldo semipermeable, tal como por ejemplo el producto 3M Tegaderm®, puede proporcionar una mayor comodidad al usuario tal como un respaldo permeable de vapor que típicamente tiene una mayor tolerancia por el usuario durante periodos de uso más largos. Además, la tasa de liberación del fármaco en la piel puede ser controlada mediante el control de la tasa de transporte de agua a través de la película diseñando la capa de soporte de respaldo con una tasa de transmisión de vapor media específica (MVTR). En otros casos se puede preferir un respaldo más completamente oclusivo con el fin de asegurar la hidratación máxima del depósito a partir del fluido subcutáneo que es accedido desde al menos un camino formado debajo del conjunto del parche así como de la pérdida de agua transepidérmica a través de la piel intacta circundante y entre el o los caminos formados. Alternativamente, el respaldo puede ser hecho totalmente oclusivo para promover la hidratación de la película y de este modo hacer contacto con el fluido subcutáneo, mientras que el adhesivo periférico puede ser hecho semipermeable para permitir unas mejores características de uso tales como una mejor adherencia, y/o una menor irritación.

El conjunto de parche 10 puede además comprender una capa de liberación protectora pelable dimensionada y formada para proteger al menos una porción de la superficie del fondo del depósito de administración o entrega de

los elementos ambientales hasta que el dispositivo sea usado. En un aspecto, la capa de liberación protectora puede ser asegurada de forma liberable a al menos una porción de capa de soporte de respaldo que se extiende periféricamente que tiene la capa adhesiva depositada en ella. Como se apreciará, la colocación de la capa de liberación de acuerdo con este aspecto no solamente proporciona una protección a la superficie del fondo del depósito de administración o entrega sino que puede además añadir una capa protectora a la capa adhesiva depositada sobre la porción que se extiende periféricamente de la capa de soporte de respaldo. El conjunto del parche que comprende el depósito de administración o entrega, la capa de soporte de respaldo, y la capa adhesiva y la capa de liberación protectora pueden entonces ser colocadas en una bolsa individual cerrada y sellada.

En uso, un depósito de administración o entrega de acuerdo con la presente invención proporciona un método para provocar el flujo transdérmico de un permeante a un sujeto por medio de al menos un camino formado a través de una capa de piel del sujeto. En un aspecto, el método comprende proporcionar un sujeto que tiene un sitio de administración transdérmica del permeante que comprende el al menos un camino formado a través de la capa de piel. Como se usa aquí, el sujeto puede ser cualquier organismo viviente que tenga al menos una capa de piel capaz de una administración transdérmica del permeante. Para esto, el sujeto puede ser un mamífero tal como, por ejemplo, un sujeto humano. En un aspecto alternativo el sujeto puede ser un no mamífero. En otro aspecto más, los métodos y sistemas de la presente invención pueden ser usados en una planta.

El sitio de administración transdérmica del permeante está compuesto por al menos un camino formado a través de una capa de piel del sujeto. El camino puede estar formado por cualesquiera medios conocidos actuales para proporcionar un camino a través de una capa de piel de un sujeto. Para esto, el tratamiento de la piel puede ser algún método de formación de una o más pequeñas aberturas o microporos artificiales en la piel dentro del intervalo de tamaños de 1 - 1.000 micrones transversalmente y de 10 a 500 micrones de profundidad, lo que permite la comunicación fluida entre el agente bioactivo o depósito y las capas de células viables de la piel debajo de las capas más exteriores de la piel del organismo, típicamente el estrato córneo en un humano. Estos microporos pueden permitir que el fluido subcutáneo se exude a través de los microporos a la superficie de la piel.

En aspectos ejemplares, y no pensados para ser limitativos, los microporos o caminos en la piel del sujeto pueden ser formados aplicando dispositivos de poración térmica, perforando mecánicamente la piel con microagujas, lancetas o cuchillas, ablación por laser, perforación o ablación eléctrica, y/o chorros hidráulicos. La creación de caminos por métodos mecánicos incluye el uso de proyecciones tales como microagujas sólidas o "pirámides" para perforar la piel o arañar pistas o caminos a través del estrato córneo. El tratamiento de la piel puede también incluir, pero no está limitado a, métodos tales como la aplicación de energía acústica o sonificación de la piel para aumentar su permeabilidad, electroporación, cinta decapante, abrasivo decapante o tratamientos abrasivos, tratamientos abrasivos con chorro de gas, microperforación por la aplicación de partículas inertes a alta velocidad en la piel por medio de un aparato tal como los descritos por PowderJect Pharmaceutical PLC, tratamientos químicos, tratamientos de calor, o tratamientos mecánicos para hacer la piel adecuadamente permeable. Los sistemas, dispositivos, y métodos ejemplares para la formación de los microporos deseados se discuten en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos N^{os} 5.885.211, 6.527.716, 6.597.794, 6.611.707, 6.692.456, 6.708.060, y 6.711.435 y las Solicitudes de Patente de Estados Unidos N^{os} 2004-0220456, 2004-0039342, y 2004-0059343.

Después de la retirada de la capa de liberación protectora, el conjunto del parche puede entonces ser situado sobre la piel del sujeto de una manera que al menos sustancialmente coloque la superficie del fondo del depósito de administración o entrega sobre un sitio de administración del permeante que tenga al menos un camino formado a través de una capa de la piel del sujeto, como se ha descrito aquí, de modo que el depósito de administración o entrega del permeante que comprende un permeante hidrofílico no disuelto esté en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de piel del sujeto. Diversos métodos de simplificar la ubicación conjunta del área activa del parche en el sitio de la piel microporado pueden ser incorporados en un diseño de sistema integrado tal como, por ejemplo, un sistema de marcas visuales dejado después de la aplicación del método de microporación para permitir al usuario que coloque el parche en la posición correcta cuando estas marcas son usadas como puntos de referencia. Estas marcas pueden ser formadas con un tinte o tinta o incluso simplemente formadas por una textura mecánica que deja un patrón temporal sobre la piel; un sistema de ubicación conjunta de doblado en donde el parche está temporalmente unido al sistema de poración en un modo que cuando la poración está realizada y el sistema de poración es retirado del sitio de la piel, un pequeño componente "bisagra" es dejado detrás sujetando el parche de modo que cuando el parche es doblado y la bisagra es flexionada 180 grados, se asegura la ubicación conjunta; un anillo localizador de indicadores periféricos es dejado sobre la piel después de la retirada del sistema de poración que proporciona las guías necesarias para la adecuada colocación del parche; se usa un sistema aplicador totalmente automatizado que secuencialmente aplica el sistema de poración, lo retira y después aplica el parche en una forma totalmente transparente y opcionalmente, incluso oculta al usuario; se usa un sistema totalmente integrado en el que el componente porador es biocompatible, está directamente integrado en el lado de la piel del parche y está diseñado para permitirle ser dejado en el lugar contra la piel debajo del depósito después de haberse completado el proceso de poración. De este modo, el porador es lo suficiente poroso para permitir que el requerido flujo del fluido procedente de los microporos entre en el depósito y el agente bioactivo disuelto o en suspensión procedente del depósito, vuelva alrededor / a través del porador y en los microporos.

El depósito de administración o entrega del permeante puede entonces ser mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado para extraer una cantidad efectiva de fluido subcutáneo del sujeto a través del al menos un camino formado y subsiguientemente administrar o entregar transdérmicamente al menos una porción del permeante a través del camino formado con un flujo deseado. Para esto, el fluido subcutáneo extraído a través del al menos un camino formado puede iniciar el proceso de disolución y/o suspensión de al menos una porción del permeante dispuesto dentro del depósito y posteriormente puede proporcionar un camino de difusión viable para el permeante para difundirse transdérmicamente de nuevo en el sujeto a través del al menos un camino formado en la piel. Una vez que el permeante ha sido administrado o entregado transdérmicamente a una capa de piel viable del sujeto, el permeante puede ser localmente activo o puede ser tomado por el sistema circulatorio y distribuido sistemáticamente. Por ejemplo, en un aspecto, el permeante puede ser tomado por el sistema linfático.

Además de la difusión química pasiva basada en las fuerzas impulsoras descritas aquí, se ha contemplado que los potenciadores de permeación adicionales pueden también ser usados en combinación con los depósitos de administración o entrega permanente de la presente invención. Por ejemplo, y sin limitación, los depósitos de administración o entrega de la presente invención pueden ser usados en combinación con una tecnología de potenciador de fuerza activa, tal como la aplicación de energía sónica, succión mecánica, presión, o deformación local de los tejidos, en los que están incluidos la sonoforesis, iontoforesis o electroporación.

Todavía más, también se pueden aplicar unas fuerzas electromotrices adicionales al permeante con objeto de potenciar el flujo transdérmico del permeante del permeante a través de al menos un camino formado en la piel del sujeto. El uso de fuerzas electromotrices puede ser particularmente útil para la administración o entrega transdérmica de agentes macromoleculares más grandes tales como proteínas, péptidos, e incluso genes en cantidades terapéuticas a través de la piel microporada. Además, tales modos de administración o entrega activos pueden en otros aspectos ser usados con menos y/o más pequeños caminos que los que a menudo se necesitan para un flujo equivalente por medio de un único sistema de difusión pasivo. De este modo, en un aspecto, el uso de fuerzas electromotrices activas puede de este modo reducir el volumen de piel para ser ablacionada, haciendo el sistema incluso menos invasivo para el usuario.

Para esto, en un aspecto, un depósito de administración o entrega del permeante de acuerdo con la presente invención puede ser configurado para proporcionar un conjunto de bomba electroosmótica (EOP). De acuerdo con este aspecto, y como se ha representado en la Figura 5, un depósito de administración o entrega microporado 20(d) que tiene una superficie superior y una superficie del fondo opuesta puede además comprender un conjunto de uno o más primeros electrodos 60 situados en comunicación eléctrica con la superficie superior, y un conjunto de uno o más segundos electrodos 70 situados en comunicación eléctrica con la superficie del fondo. Los conjuntos de electrodos pueden ser proporcionados por cualesquiera técnicas convencionales de deposición de electrodos conocidas por un experto en la técnica, tal como, por ejemplo, chisporroteo, electrodeposición, o deposición sin electrodos. Un circuito completo puede entonces ser creado colocando los conjuntos de electrodos primero y segundo en comunicación selectiva o controlable con una fuente (V) de voltaje o corriente. Una aplicación estable de un campo eléctrico apropiadamente polarizado al permeante dentro del depósito microporado puede inducir la formación de permeante en la vecindad de las aberturas del depósito microporado, proporcionando de este modo un aumento relativo a la administración o entrega transdérmica impulsada por el gradiente de difusión en un sujeto.

En otro aspecto, un conjunto de bomba electroosmótica de acuerdo con la presente invención puede además comprender un tercer o contraelectrodo situado alejado del depósito de administración o entrega y adaptado para ser situado en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto. La incorporación de un tercer, o contraelectrodo, puede habilitar la aplicación de una fuerza electromotriz capaz de potenciar el movimiento del permeante desde la superficie del fondo del depósito de administración o entrega microporado lateralmente a los focos coincidentes con el al menos un camino formado en la piel del sujeto. Como se apreciará, este aspecto de la invención puede proporcionar una eficiencia de flujo transdérmico adicional eficiente ya que habrá esencialmente un flujo esencialmente cero a través de las porciones intactas de la piel que todavía tienen el estrato córneo ininterrumpido y no tienen formado un camino abierto hacia las capas viables de la piel.

En uso, un conjunto de tres electrodos como el anteriormente descrito puede ser operado de acuerdo con un ciclo selectivo de encendido-apagado de los diversos conjuntos de electrodos dentro del conjunto de bomba electroosmótica. Por ejemplo, en un primer ciclo de bomba electroosmótica, la bomba electroosmótica (EOP) puede ser activada completando un circuito entre los conjuntos de electrodos primero y segundo con el fin de crear una concentración relativamente alta del agente bioactivo en la proximidad de las aberturas microporosas en la superficie del fondo del depósito de administración o entrega. Durante un segundo ciclo de electrotransporte uno o ambos de los conjuntos de electrodos EOP primero y segundo puede ser cargado con la misma polaridad que la carga neta en el particular agente bioactivo para ser administrado o entregado transdérmicamente. El tercer conjunto de electrodos, que puede estar situado alejado del depósito de administración o entrega y en comunicación con la superficie de la piel, puede entonces ser operado como un contraelectrodo. En este modo de electrotransporte, la fuerza electrorrepelente ejercida sobre el agente bioactivo puede activamente impulsar el agente bioactivo en los microporos del sujeto.

Naturalmente, se debería apreciar que este modo de electrotransporte (ETM) y el modo de bomba electroosmótica (EOP) puede ser modulado en una forma de encendido-apagado, o en cualquier nivel entre apagado y la intensidad máxima. Manteniendo la cantidad y duración del ETM dentro de ciertos límites ejemplares, tales como, por ejemplo, 10 ms encendido y 50 ms apagado, la corriente media que puede fluir a través de los tejidos de la piel de un sujeto durante el ETM puede ser mantenida en un nivel suficientemente bajo que cualesquiera modificaciones en el pH local puedan ser neutralizadas durante el tiempo de apagado del ETM por la acción normal microfluídica dentro de los tejidos de la piel y la difusión natural de los iones cuando no está presente un campo eléctrico. Como apreciará un experto en la técnica, esto puede trabajar para establecer una concentración de todas las especies móviles, llevando de este modo el pH de nuevo a su estado fisiológico normal. Como tal, esta modulación de en tiempo hacia fuera de tiempo del ETM puede también eliminar la irritación debido a una interrupción del pH normal de los tejidos de la piel.

Se debería entender que los ciclos de trabajo específicos del modo o ciclo de EOP y el modo o ciclo de ETM puede depender del permeante particular para ser administrado o entregado transdérmicamente y de los niveles de corriente aplicados a los EOP y ETM. En tanto que un cálculo grosero puede ser hecho que asegure que el pH de los tejidos viables permanezca dentro de algún límite predeterminado, en la práctica, estos ciclos de trabajo pueden ser determinados experimentalmente simplemente colocando un pequeño sensor del pH debajo del parche para monitorizar los efectos de los diferentes ciclos de trabajo. Una posterior característica de esta invención sería la de incorporar un elemento de medición del pH en el parche y usar el dato generado por él como una señal de realimentación al controlador del sistema de modo que se ponga en marcha un circuito de control cerrado que asegure que el pH esté mantenido dentro de los límites programados, independientemente de las variaciones sujeto a sujeto en la fisiología local de la piel, los factores medioambientales, u otras fuerzas que puedan afectar al entorno local.

Con referencia a la Figura 6, está representado un conjunto ejemplar del parche que además comprende un conjunto de bomba osmótica de tres electrodos. Como está ilustrado, el dispositivo ejemplar comprende un conjunto de parche transdérmico 10, que comprende un depósito de administración o entrega microporoso 20(d) como previamente se ha descrito aquí. El depósito de administración o entrega está realizado y dispuesto de modo que tiene una superficie superior 22 y una superficie del fondo opuesta 24. Una capa 30 de soporte de respaldo, que tiene una superficie 32 dirigida hacia adentro está, al menos parcialmente, conectada con la superficie superior del depósito de administración o entrega. El depósito de administración o entrega microporoso 20(d) comprende una superficie superior 22 y una superficie 24 del fondo opuesta. Un primer conjunto de electrodos 60 está situado en comunicación eléctrica con la superficie superior, y un segundo conjunto de electrodos 70 está situado en comunicación eléctrica con la superficie del fondo. Un tercer o contraelectrodo 80 está situado alejado del depósito de administración o entrega y adaptado para ser colocado en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto. Un circuito completo puede entonces ser creado entre al menos cualesquiera dos del primero, segundo y tercer electrodos colocando al menos dos del primero, segundo y tercer conjuntos de electrodos en comunicación eléctrica selectiva o controlable con una fuente de voltaje o corriente (no ilustrada).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a las personas con una habilidad ordinaria en la técnica con una completa revelación y descripción de cómo los dispositivos, sistemas y métodos aquí reivindicados están hechos, realizados y evaluados. Se pretende que estos ejemplos sean puramente ejemplos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc); no obstante pueden haberse producido algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en grados C o es a temperatura ambiente, y la presión es a o cerca de la presión atmosférica.

Ejemplo 1: Preparación un depósito de administración o entrega de permeante que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y propilenglicol como un relleno biocompatible.

Un depósito de administración o entrega de permeante que comprende lorhidrato de hidromorfona como el agente bioactivo podría ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares expuestos más adelante.

El depósito puede ser preparado cargando aproximadamente 1.140 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente un 40% de componente de acetato de vinilo, aproximadamente 1.330 mg de clorhidrato de hidromorfona; aproximadamente 1.330 mg de manitol y aproximadamente 200 mg de propilenglicol pueden en un vial y permiten que la mezcla se mezcla durante la noche. El vial puede a continuación ser calentado en un baño de aceite de silicona a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 100°C mientras que continuamente se mezcla con una espátula. Después de que la mezcla consigue una consistencia de tipo masa la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito de tipo masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento protectora (tal como la película de polietileno 1521 de un solo lado, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito que tiene un espesor deseado. Después de que el

material del depósito se ha enfriado, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tiene un área de la superficie del depósito, por ejemplo, aproximadamente 1 cm^2 . Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 35 mg de clorhidrato de hidromorfona por parche. Antes de aplicar el depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de protección sería primero retirada para exponer la superficie del fondo del depósito.

Ejemplo 2: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende insulina como agente bioactivo.

La insulina liofilizada puede primero ser preparada disolviendo aproximadamente 40 mg de un material de insulina en bruto con 40 mg de manitol, aproximadamente 3,48 mg de arginina y aproximadamente 16 mg de trehalosa en aproximadamente 0,9 mL de agua destilada. Si se desea, el pH puede entonces ser ajustado con hidróxido sódico 1N o con aproximadamente ácido clorhídrico 0,1 N para conseguir un pH en el intervalo de aproximadamente 8,8-9,0. La solución resultante puede entonces ser congelada a una temperatura de aproximadamente -80°C y después subsiguientemente secada en vacío durante al menos 16 horas para proporcionar la insulina liofilizada.

Un depósito de permeante que comprende insulina liofilizada puede a continuación ser preparado mediante un proceso de fundición del solvente. Para esto, aproximadamente 350 mg de un copolímero acetato de etileno vinilo puede ser disuelto en aproximadamente 4 mL de cloruro de metileno con sacudidas vigorosas. Aproximadamente 1.225 mg de manitol tamizado y aproximadamente 174 mg de insulina liofilizada tamizada pueden a continuación ser añadidos a la solución de EVA y cloruro de metileno. La solución resultante puede entonces ser agitada a 1.200 rpm durante aproximadamente 10 minutos seguido por un rodamiento en tubo durante aproximadamente 30 minutos adicionales.

Después del mezclado, la suspensión resultante puede entonces ser vertida sobre una película de respaldo Scotchpak® y extraída hasta un espesor de 50 mil usando un aplicador de micropelículas tal como el aplicador 50 mil disponible en Paul N. Gardner Co, Inc. La película extraída puede entonces ser secada en una campana extractora a temperatura y presión ambientes durante un período de tiempo en el intervalo de 3 a 16 horas. La película secada puede entonces ser almacenada en un desecador refrigerado hasta que vaya a ser usada.

Ejemplo 3: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y propilenglicol como un relleno biocompatible.

Un depósito de administración o entrega permanente ejemplar que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y propilenglicol como un relleno biocompatible puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares que se exponen más adelante.

Inicialmente, el clorhidrato de hidromorfona y manitol a granel pueden ser tamizados usando un tamiz de malla 200 antes de usar. El depósito puede entonces ser preparado cargando aproximadamente 9.975 mg de Clorhidrato de hidromorfona y aproximadamente 9.975 mg de manitol en un vial que mezcla la mezcla durante al menos 4 horas. Aproximadamente 8.550 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente el 40% de un componente de acetato de vinilo y 1.500 mg de propilenglicol pueden ser añadidos a la mezcla mezclada de clorhidrato de hidromorfona y manitol. Los materiales cargados pueden ser continuamente agitados y calentados en un contenedor de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 120°C . Después de que la mezcla consiga una consistencia de similar a la masa, la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito similar a la masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno de un único lado 1521, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito que tiene un espesor deseado. Después de que el material del depósito se ha enfriado, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tiene un área de la superficie del depósito de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm^2 . Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 21 mg de clorhidrato de hidromorfona por parche. Antes de la aplicación del depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de la protección sería primero retirada para exponer la superficie del fondo del depósito.

Ejemplo 4: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y un 1% de glicerina como un relleno biocompatible.

Un depósito de administración o entrega de permeante ejemplar que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y un 1,0% en peso de glicerina como relleno bioactivo puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares expuestos más adelante.

Nuevamente, Clorhidrato de hidromorfona y manitol a granel pueden ser tamizados usando una malla de tamiz 200 antes de usar. El depósito puede ser preparado cargando aproximadamente 10.575 mg de clorhidrato de hidromorfona y aproximadamente 10.575 mg de manitol en un vial y mezclando la mezcla durante al menos 4 horas. Aproximadamente 8.550 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente un 40% de un componente de acetato de vinilo y 300 mg de glicerina se añaden a la mezcla de clorhidrato de hidromorfona y manitol. Los materiales cargados pueden ser continuamente agitados y calentados en un contenedor de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 120°C. Después de que la mezcla consiga una consistencia similar a una masa, la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito similar a una masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno en un único lado 1521, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito con un espesor deseado. Después de que se ha enfriado el material del depósito, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tenga un área superficial del depósito de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm². Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 23 mg de clorhidrato de hidromorfona por parche. Antes de aplicar el depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de protección sería primeramente retirada para exponer la superficie inferior del depósito.

Ejemplo 5: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y un 0,5% de glicerina como un relleno biocompatible.

Un depósito de administración o entrega de permeante ejemplar que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y un 0,5% en peso de glicerina como relleno bioactivo puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares expuestos más adelante.

Para preparar el depósito, clorhidrato de hidromorfona y manitol a granel pueden ser primero tamizados usando una malla 200 antes de uso. El depósito puede entonces ser preparado cargando aproximadamente 10.650 mg de clorhidrato de hidromorfona y aproximadamente 10.650 mg de manitol en un vial y permitiendo que la mezcla se mezcle durante al menos 4 horas. Aproximadamente 8.550 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente un 40% de un componente de acetato de vinilo y 300 mg de glicerina se añaden a la mezcla de clorhidrato de hidromorfona y manitol. Los materiales cargados pueden ser continuamente agitados y calentados en un contenedor de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 120°C. Después de que la mezcla consiga una consistencia similar a una masa, la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito similar a una masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno en un único lado 1521, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito con un espesor deseado. Después de que se ha enfriado el material del depósito, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tenga un área superficial del depósito de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm². Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 23,5 mg de clorhidrato de hidromorfona por parche. Antes de aplicar el depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de protección sería primeramente retirada para exponer la superficie inferior del depósito.

Ejemplo 6: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo sin glicerina o propilenglicol como relleno biocompatible.

Un depósito de administración o entrega de permeante ejemplar que comprende clorhidrato de hidromorfona como agente bioactivo y sin glicerina o propilenglicol puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares expuestos a continuación.

Para preparar el depósito, clorhidrato de hidromorfona y manitol a granel pueden ser primero tamizados usando una malla 200 antes de uso. El depósito puede entonces ser preparado cargando aproximadamente 10.725 mg de clorhidrato de hidromorfona y aproximadamente 10.650 mg de manitol en un vial y permitiendo que la mezcla se mezcle durante al menos 4 horas. Aproximadamente 8.550 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente un 40% de un componente de acetato de vinilo y 300 mg de glicerina pueden ser añadidos a la mezcla de clorhidrato de hidromorfona y manitol. Los materiales cargados pueden ser continuamente agitados y calentados en un contenedor de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 120°C. Después de que la mezcla consiga una consistencia similar a una masa, la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito similar a una masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno en un único lado 1521, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito con un espesor deseado. Después de que se ha enfriado el material del depósito, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tenga un área superficial del depósito de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm². Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 21 mg de clorhidrato de hidromorfona por parche. Antes de aplicar el depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de protección sería primeramente retirada para exponer la superficie inferior del depósito.

Ejemplo 7: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende un 10% de citrato de fentanilo como agente bioactivo.

Un depósito de administración o entrega de permeante como ejemplo que comprende un 10% de citrato de fentanilo como agente bioactivo puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares expuestos más adelante.

Para preparar el depósito, el manitol es tamizado usando una malla 200 antes de uso. El depósito puede entonces ser preparado cargando aproximadamente 3.000 mg de citrato de fentanilo y aproximadamente 18.450 mg de manitol en un vial y permitiendo que la mezcla se mezcle durante al menos 6 horas. Aproximadamente 8.550 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente un 40% de un componente de acetato de vinilo pueden ser añadidos a la mezcla de citrato de fentanilo y manitol. Los materiales cargados pueden ser continuamente agitados y calentados en un contenedor de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 120°C. Después de que la mezcla consiga una consistencia similar a una masa, la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito similar a una masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno de un único lado 1521, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito con un espesor deseado. Después de que se ha enfriado el material del depósito, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tenga un área superficial del depósito de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm². Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 3,8 mg de citrato de fentanilo por parche. Antes de aplicar el depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de protección sería primeramente retirada para exponer la superficie inferior del depósito.

Ejemplo 8: Preparación de un depósito de administración o entrega de permeante que comprende un 5% de citrato de fentanilo como agente bioactivo.

Un depósito de administración o entrega de permeante como ejemplo que comprende un 5% de citrato de fentanilo como agente bioactivo puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos ejemplares expuestos más adelante.

Para preparar el depósito, el manitol es tamizado usando una malla 200 antes de uso. El depósito puede entonces ser preparado cargando aproximadamente 1.500 mg de citrato de fentanilo y aproximadamente 19.950 mg de manitol en un vial y permitiendo que la mezcla se mezcle durante al menos 6 horas. Aproximadamente 8.550 mg de acetato de etileno vinilo compuesto por aproximadamente un 40% de un componente de acetato de vinilo pueden ser añadidos a la mezcla de citrato de fentanilo y manitol. Los materiales cargados pueden ser continuamente agitados y calentados en un contenedor de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a 120°C. Después de que la mezcla consiga una consistencia similar a la de una masa, la mezcla puede entonces ser transferida a una película de respaldo tal como el respaldo Scotchpak disponible en 3M®.

Una vez depositado sobre el material de respaldo, el material del depósito similar a una masa puede ser comprimido entre la capa de respaldo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno en un único lado 1521, también disponible en 3M®) para proporcionar un depósito con un espesor deseado. Después de que se ha enfriado el material del depósito, la película resultante puede entonces ser cortada para proporcionar un parche que tenga un área superficial del depósito de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm². Un depósito preparado de acuerdo con el anterior procedimiento puede, por ejemplo, comprender una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 1,8 mg de citrato de fentanilo por parche. Antes de aplicar el depósito ejemplar sobre un sujeto de ensayo, la capa de liberación de protección sería primeramente retirada para exponer la superficie inferior del depósito.

Estudios de funcionamiento del depósito de permeante

Con el fin de evaluar la eficacia de los depósitos de administración o entrega de la presente invención se prepararon varias pruebas usando unos depósitos de administración o entrega similares a los que podrían ser hechos de acuerdo con los procedimientos expuestos en los Ejemplos 1 a 8. Los resultados de las diversas pruebas de

evaluación de los depósitos de administración o entrega de permeante de la presente invención están expuestos en las Figuras 7 a 28 y se discuten brevemente más adelante.

La Figura 7 informa por comparación del efecto del espesor del depósito de administración o entrega de permeante sobre la cinética de la liberación del fármaco *in vitro* para los diversos depósitos de administración o entrega de permeante de la presente invención. Cuatro depósitos de administración o entrega de permeante fueron preparados de acuerdo con la presente invención. Las cuatro matrices del depósito comprendían cada una un copolímero de acetato de etileno vinilo (EVA). Las formulaciones de permeante dispuestas dentro de los depósitos de EVA comprendían clorhidrato de hidromorfona (HM) como el agente bioactivo y manitol y propilenglicol (PG) como un componente de relleno y tenían aproximadamente 1,44cm² de área. El primer depósito tenía un espesor de aproximadamente 1,00 mm y comprendía aproximadamente 67 mg de hidromorfona. El segundo depósito tenía un espesor de aproximadamente 0,50 mm y comprendía aproximadamente 25 mg de clorhidrato de hidromorfona. El tercer depósito tenía un espesor de aproximadamente 0,44 mm y comprendía aproximadamente 22 mg de hidromorfona. El cuarto depósito tenía un espesor de aproximadamente 0,22 mm y comprendía aproximadamente 11 mg de clorhidrato de hidromorfona.

Los ensayos *in vitro* usando cada uno de los cuatro depósitos fueron realizadas durante un período de administración de aproximadamente 24 horas. Usando unos medios convencionales para análisis la liberación acumulativa de clorhidrato de hidromorfona y el porcentaje relativo de liberación de clorhidrato de hidromorfona para cada uno de los cuatro depósitos de administración o entrega de permeante durante un período de administración de 24 horas están informados por los gráficos representados en la Figura 7.

La Figura 8 informa del principal perfil farmacocinético (perfil PK) para un dispositivo de depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con la presente invención que fue ensayado en la zona del abdomen de cuatro sujetos de rata sin pelo diferentes. El depósito de permeante era una película con un espesor de aproximadamente 1,4 milímetros y comprendía un 50% en peso de un copolímero de acetato de vinilo etileno que tiene aproximadamente el 40% de componente de acetato vinilo como el material de la matriz. La composición de permeante comprendía el 25% en peso de clorhidrato de hidromorfona (relativa al porcentaje en peso del depósito de permeante) como el agente bioactivo y el 25% en peso de manitol (relativo al peso total del depósito de permeante) como componente de relleno adicional. La principal concentración de hidromorfona de suero en las ratas sin pelo como una función de un período de administración de 24 horas está informada en la Figura 8.

La Figura 9 ilustra una comparación de los datos del perfil farmacocinético informados en la Figura 8 en comparación con el perfil farmacocinético de un depósito similar de administración o entrega de permeante que tiene un espesor de aproximadamente 0,7 mm. Como está ilustrado, el depósito de permeante que tiene un espesor de aproximadamente 1,4 mm mostró una utilización media del clorhidrato de hidromorfona de aproximadamente el 80% en tanto que el depósito que tiene un espesor de aproximadamente 0,7 mm mostró una utilización media de hidromorfona de aproximadamente el 100%.

La Figura 10 ilustra una comparación de perfiles farmacocinéticos medios para un depósito acuoso que contiene hidromorfona y para un depósito de permeante que contiene hidromorfona de acuerdo con la presente invención. El depósito acuoso comprendía hidromorfona en un 4% de gel de HPMC (hidroxipropilmetilo de celulosa). El depósito de permeante ejemplar de la presente invención comprendía aproximadamente el 40% en peso de EVA (que tiene un 40% de componente de acetato de vinilo), aproximadamente el 30% en peso de manitol, y aproximadamente el 30% en peso de hidromorfona. Los respectivos depósitos de permeante fueron cada uno ensayado en 8 ratas sin pelo como sujetos de ensayo aplicando el depósito a un sitio de administración microporado de 1 cm². El sitio de administración fue proporcionado sobre la piel de los sujetos de rata sin pelo por poración térmica usando un aparato que tiene una matriz de 80 filamentos de poración térmica tal como el sistema de poración térmica PassPort™ de Altea Therapeutics. El aparato de poración térmica fue operado 4 veces en impulsos de 10 milisegundos. Como se ha informado, el depósito acuoso proporcionó una utilización media de la hidromorfona de aproximadamente un 5% menor en tanto que la utilización media de la hidromorfona del depósito de permeante de acuerdo con la presente invención fue de aproximadamente el 95%.

La Figura 11 informa de una comparación de perfiles farmacocinéticos medios para dos dispositivos de administración o entrega de permeante diferentes de acuerdo con la presente invención como una función del espesor del depósito de permeante. La curva superior representa los datos resultantes de un depósito que tiene una composición de aproximadamente 35 mg de hidromorfona y comprendiendo aproximadamente 28,5% en peso de EVA, 33,25% en peso de manitol, 5% en peso de propilenglicol y 33,25% en peso de hidromorfona. La curva inferior representa los datos resultantes de un depósito similar que tiene aproximadamente 67 mg de hidromorfona y teniendo un espesor de aproximadamente dos veces el del depósito que comprende 35 mg de hidromorfona. Como se ha informado, el depósito de mayor espesor que comprende aproximadamente 67 mg de clorhidrato de hidromorfona proporcionó una utilización media de aproximadamente el 50% cuando fue ensayado sobre 11 sujetos de rata sin pelo. En contraste, el depósito que tiene un espesor menos y que comprende aproximadamente 35 mg de clorhidrato de hidromorfona proporcionó una utilización media de aproximadamente el 95% cuando fue ensayado sobre 7 sujetos de rata sin pelo.

La Figura 12 informa sobre el perfil farmacocinético medio (perfil PK) para un dispositivo de depósito de administración o entrega de permeante ejemplar de acuerdo con la presente invención que fue ensayado en la zona del abdomen de dieciséis sujetos de ratas sin pelo. El depósito de permeante era un depósito de película que fue producido de acuerdo con un método similar al del Ejemplo 1, con un espesor de aproximadamente 0,22 milímetros y comprendiendo aproximadamente 15,5 mg de clorhidrato de hidromorfona. Los depósitos de permeante fueron ensayados sobre las 16 ratas sin pelo sujetos de ensayo aplicando los depósitos a un sitio de administración microporado de 1 cm². El sitio de administración fue proporcionado en la piel de ratas sin pelo sujetos mediante poración térmica usando un aparato que tiene una matriz de 42 filamentos de poración térmica, tal como el sistema de poración térmica PassPort™ de Altea Therapeutics. La matriz de 42 filamentos fue operada durante un impulso de 2 milisegundos. Como se ha informado en la Figura 12, en la conclusión de un período de administración de 24 horas el contenido de hidromorfona residual del depósito de administración o entrega fue de aproximadamente 10,7 mg de hidromorfona. Además, el depósito proporcionó un flujo medio de aproximadamente 0,18 mg/cm²-hora con el flujo previsto siendo aproximadamente 0,13 mg/ cm²-hora.

Utilizando los datos medios obtenidos e informados en la Figura 12, la Figura 13 informa de una capacidad ejemplar para optimizar la utilización del fármaco de un depósito de administración o entrega de permeante dado. Para esto, los datos informados en la Figura 12 indican que los depósitos de permeante aquí ensayados proporcionaron una utilización de hidromorfona media de aproximadamente el 31%. Usando una extrapolación lineal de estos datos se puede calcular que proporcionando un depósito que tiene un espesor de aproximadamente 0,08 mm, se podría proporcionar un depósito que mostrara una utilización media de aproximadamente el 90%.

La Figura 14 informa del efecto de la densidad de poros dentro del sitio de administración en el perfil farmacocinético medio de un depósito de permeante de acuerdo con la presente invención. Como se ha ilustrado, alterando la densidad de poros se puede, en un aspecto, dar como resultado un flujo diferente. Como también se ha ilustrado, en un aspecto, un aumento en la densidad de poros puede usarse para proporcionar un flujo más alto.

La Figura 15 informa del efecto de la densidad de poros sobre la concentración de hidromorfona suero como promedio durante un período de administración de 6-24 horas. Como se ha informado, la concentración media de suero puede ser expresada como una función de la densidad de filamentos usados para proporcionar el sitio de administración porado térmicamente. De este modo puede verse que otros medios para optimizar y/o personalizar el rendimiento de la administración o entrega de un depósito de permeante, en un aspecto, comprende seleccionar una densidad particular de microporos en un sitio de administración de permeante dado.

La Figura 16 informa de la concentración de hidromorfona suero entre 8 sujetos de ensayo normales como una función del tiempo durante un período de administración de 24 horas que comprendía la administración de hidromorfona a los sujetos de ensayo usando un depósito de permeante proporcionado de acuerdo con la presente invención. Como se ha indicado, los depósitos de permeante de la presente invención pueden, en un aspecto, proporcionar una utilización media de aproximadamente 87,5%, lo que en este ejemplo, resultó de un intervalo de utilidades desde aproximadamente el 87,5%, que en este ejemplo resultó de un intervalo de utilidades desde aproximadamente el 79,3% a aproximadamente el 92,7%.

La Figura 17 informa, por comparación, del perfil farmacocinético medio de la hidromorfona entregada a nueve sujetos de ensayo humanos normales usando un depósito aquí descrito frente al perfil farmacocinético medio de la hidromorfona entregada a diez sujetos de ensayo humanos normales usando un depósito acuoso que contiene hidromorfona en o cerca del punto de saturación.

La Figura 18 informa de la cinética de liberación de insulina acumulativa para un depósito de administración o entrega de permeante que podría ser proporcionada de acuerdo con el Ejemplo 2. El depósito de permeante fue ensayado sobre cuatro sujetos durante un período de administración de 24 horas. El depósito de administración o entrega comprendió aproximadamente el 20% en peso de un copolímero de acetato de etileno vinilo que estaba comprendida por aproximadamente el 40% del componente de acetato vinilo. Dispuesto dentro de la matriz EVA había un 20% en peso de insulina con relación al peso total del depósito de administración o entrega, un 52% en peso de manitol con relación al peso total del depósito de administración o entrega, y un 8% en peso de trehalosa con relación al peso total del depósito de administración o entrega.

La Figura 19 informa de los niveles medios de concentración de insulina suero de 15 sujetos de rata sin pelo a los que se administró insulina por medio de un depósito de administración o entrega aquí descrito. Para esto, los datos informados en la Figura 19 ilustran la capacidad de un depósito de administración o entrega de la presente invención, que comprende insulina como un agente bioactivo, para administrar o entregar transdérmicamente una cantidad efectiva de la insulina a un sujeto en un período de administración de 24 horas.

La Figura 20 informa de los cambios medios en la concentración de glucosa suero entre 4 ratas sin pelo como sujetos a los que se administró transdérmicamente insulina por medio de un depósito de administración o entrega de permeante aquí descrito. Para esto, los datos informados en la Figura 20 una vez más indican la exitosa administración o entrega transdérmica de insulina usando un depósito aquí descrito, caracterizado por los correspondientes cambios en las concentraciones de glucosa suero.

La Figura 21 informa, por comparación, del efecto potenciador que el propilenglicol puede tener en los niveles de hidromorfona suero en estado estable en un estudio del perfil farmacocinético clínico implicando sujetos de ensayo humanos sanos. Se preparó una serie de depósitos de administración o entrega de permeante que comprenden clorhidrato de hidromorfona como un agente bioactivo y propilenglicol como un relleno biocompatible, teniendo la formulación de 33,25% (w/w) de clorhidrato de hidromorfona, una película de 28,5% (w/w) de acetato de vinilo etileno (40% VA), 33,25% (w/w) de manitol, y 5% (w/w) de propilenglicol. De manera similar también se preparó una serie de depósitos de administración o entrega de película de permeante que comprendiendo CIH como el agente bioactivo pero sin propilenglicol como relleno biocompatible, teniendo una formulación de 35,75% (w/w) de clorhidrato de hidromorfona, una película de 28,5% (w/w) de acetato de vinilo etileno (40% VA), y 35,7%5% (w/w) de manitol.

Los depósitos de administración o entrega de permeante sin el propilenglicol fueron ensayados en un sitio de administración microporado de 1 cm² preparado en la zona superior del brazo de trece sujetos humanos sanos durante un período de administración de 24 horas. Igualmente, los depósitos de administración o entrega de permeante con el propilenglicol fueron ensayados en un sitio de administración microporado de 1 cm² preparado en la zona superior del brazo de siete sujetos humanos sanos también durante un período de administración de 24 horas. Los sitios de administración fueron dispuestos en la piel de los sujetos de ensayo por poración térmica usando un aparato con una matriz de 120 filamentos de poración térmica, tal como el sistema de poración térmica PassPortTM de Altea Therapeutics, Tucker, Georgia, EEUU. La matriz de filamentos fue operada durante un impulso de 2 milisegundos. Como se muestra en la Figura 21, la formulación sin propilenglicol dio como resultado unos niveles de suero en un estado estable medio de hidromorfona que fueron aproximadamente 2,5 veces inferiores a los obtenidos con la formulación con propilenglicol.

La Figura 22 ilustra los resultados de un estudio de disolución *in vitro* comparando el porcentaje de hidromorfona liberada de una matriz del depósito preparada de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 4 y comprendiendo glicerina como un relleno biocompatible, y el porcentaje de hidromorfona liberada de una matriz del depósito similar preparada de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 6, que no comprende glicerina como relleno biocompatible.

La Figura 23 ilustra gráficamente los resultados de un estudio farmacocinético *in vivo* de una rata sin pelo que muestra el efecto de niveles de glicerina crecientes sobre niveles de hidromorfona suero en un estado estable. En este estudio los depósitos de administración o entrega de clorhidrato de hidromorfona preparados de acuerdo con procedimientos similares a los procedimientos ejemplares expuestos en los Ejemplos 4, 5, y 6 anteriores, que comprenden respectivamente 1% de glicerina, 0,5% de glicerina, y 0,0% de glicerina fueron cada uno de ellos ensayado en cuatro ratas sin pelo en un período de administración de 24 horas.

La Figura 24 informa sobre los niveles de concentración de hidromorfona suero medios de 7 sujetos de ensayo humanos a los que se les administró hidromorfona por medio de un depósito de administración o entrega que contenía 1,0% de glicerina durante un período de administración de 24 horas, preparado de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 4 anterior. Estos datos son también comparados con los niveles de concentración de hidromorfona suero medios de 8 sujetos de ensayo humanos a los que se les administró hidromorfona por medio de un depósito de administración o entrega que no contenía glicerina, también durante el mismo período de administración de 24 horas, y preparado de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 6 anterior. Los depósitos de permeante fueron ensayados en sujetos de ensayo humanos aplicando los depósitos en un sitio de administración microporado de 1 cm². El sitio de administración fue dispuesto en la piel del sujeto de ensayo mediante poración térmica usando un aparato que tiene una matriz de 120 filamentos de poración térmica, tal como el sistema de poración térmica de PassPortTM de Altea Therapeutics. La matriz de filamentos fue operada durante un impulso de 2 milisegundos. Los perfiles PK resultantes mostraron que la glicerina, similar a los efectos del propilenglicol ilustrados antes, pueden aumentar significativamente el nivel de hidromorfona suero en un estado estable conseguido así como la tasa de liberación de hidromorfona procedente de la película como mostrado por el aumento en la utilización del fármaco.

La Figura 25 informa sobre el perfil farmacocinético medio de tres lotes de un dispositivo de depósito de administración o entrega de permeante de acuerdo con la presente invención que comprende citrato de fentanilo como agente bioactivo. Cada lote de depósitos de administración o entrega de permeante fue preparado de acuerdo con el procedimiento similar a o el mismo que el expuesto en el Ejemplo 7, y comprendía aproximadamente 28,5% de EVA, 10% de citrato de fentanilo, y 61,5% de manitol. Cuatro depósitos de administración o entrega procedentes de cada lote fueron ensayados sobre la zona del abdomen de ratas sin pelo como sujetos de ensayo aplicando los depósitos a un sitio de administración microporado de 1 cm². El sitio de administración fue dispuesto sobre la piel del sujeto de ensayo por poración térmica usando un aparato que tiene una matriz de 120 filamentos de poración térmica tal como el sistema de poración térmica PassPortTM de Altea Therapeutics. La matriz de filamentos fue operada durante un impulso de 2 milisegundos. El período de administración tuvo una duración de aproximadamente 24 horas. El perfil PK medio resultante indica la capacidad para los depósitos de administración o entrega de la presente invención de proporcionar de forma reproducible una relativamente administración o entrega estable de citrato de fentanilo durante un período de administración de 24 horas.

La Figura 26 informa por comparación el perfil del nivel PK de suero de citrato de fentanilo medio para depósitos de administración o entrega de permeante de la presente invención comprendiendo diferentes concentraciones de citrato de fentanilo. En particular, lo mostrado es una comparación de perfiles del nivel PK de suero de citrato de fentanilo medio para depósitos de administración o entrega preparados de acuerdo con procedimientos similares a los de los Ejemplos 7 y 8, que comprenden un 10% de citrato de fentanilo y un 5% de citrato de fentanilo, respectivamente. La Figura 26 muestra que, en un aspecto de la presente invención, el citrato de fentanilo puede ser administrado o entregado a través de microporos en la piel y que el nivel de estado estable puede ser controlado por el contenido de fentanilo del depósito de administración o entrega.

La Figura 27 informa de los perfiles PK del nivel suero de insulina medio para cuatro lotes de un dispositivo de depósito de administración o entrega de permeante ejemplar aquí descrito que comprende insulina liofilizada como agente bioactivo. Cada lote de depósitos de administración o entrega de permeante comprendía aproximadamente un 20% en peso de EVA, aproximadamente el 76% de excipiente, y aproximadamente el 4% en peso de insulina. Los depósitos fueron procesados por medio de un método de agitado magnético y fundición del solvente. Cuatro depósitos de administración o entrega procedentes de cada lote fueron ensayados sobre la zona del abdomen de ratas sin pelo sujetos de ensayo aplicando los depósitos a un sitio de administración microporado de 1 cm². El sitio de administración fue dispuesto en la piel del sujeto de ensayo por poración térmica usando un aparato que tiene una matriz de 80 filamentos de poración térmica tal como el sistema de poración térmica PassPortTM de Altea Therapeutics. La matriz de filamentos fue operada con un impulso de 7,5 milisegundos. Una vez aplicado, el período de administración tuvo una duración de aproximadamente 24 horas. Los perfiles PK medios resultantes para cada lote de depósitos, como se muestra en la Figura 27, indican la capacidad de los depósitos de administración o entrega de la presente invención para proporcionar de forma reproducible una administración o entrega relativamente estable de insulina en un período de administración de 24 horas y una tasa de utilización del fármaco en el intervalo de, por ejemplo, del 53% al 93%.

La Figura 28 informa, por comparación, el efecto potenciador que la glicerina puede tener en los niveles del pico de insulina suero en un estudio del perfil farmacocinético que implica a ratas sin pelo como sujetos de ensayo. Una serie de tres depósitos de administración o entrega de permeante descritos en conexión con la Figura 27 anterior fueron nuevamente ensayados en la zona del abdomen de tres ratas sin pelo como sujetos de ensayo. Similarmente, una serie de tres depósitos de administración o entrega de permeante que comprenden aproximadamente 20% en peso de EVA, aproximadamente 70,1% de excipiente, aproximadamente 8% en peso de insulina, aproximadamente 1% en peso de glicerina, y aproximadamente 0,83% en peso de cresol, fueron también ensayados en la zona del abdomen de tres ratas sin pelo como sujetos de ensayo. Específicamente, los depósitos de administración o entrega de permeante fueron cada uno aplicado a un sitio de administración microporado de 1 cm² dispuesto en la piel del sujeto por poración térmica usando un aparato que tiene una matriz de 120 filamentos de poración térmica, tal como el sistema PassPortTM de poración térmica de Altea Therapeutics. La matriz de filamentos fue operada durante un impulso de 7,5 milisegundos. Una vez aplicado, el período de administración tuvo una duración de aproximadamente 24 horas. Como se muestra en la Figura 28, la formulación con glicerina dio como resultado unos niveles de insulina suero en estado estable significativamente más altos en comparación con la formulación sin glicerina.

En lo que sigue se muestran las realizaciones preferidas:

P1. Un dispositivo para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto por medio de al menos un camino formado a través de una capa de piel del sujeto, comprendiendo: un depósito de administración o entrega que comprende: i) una matriz no biodegradable que tiene una superficie del fondo y que define una pluralidad de conductos en la matriz, estando al menos una porción de la pluralidad de conductos en comunicación con la superficie del fondo; y ii) un permeante hidrofílico no disuelto dispuesto en al menos una porción de la pluralidad de conductos de la matriz, en donde el permeante hidrofílico puede entrar en contacto con un fluido subcutáneo procedente del sujeto cuando la superficie del fondo de la matriz está colocada en comunicación fluida con el al menos un camino formado.

P2. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el permeante comprende al menos un agente bioactivo.

P3. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el permeante es un agente bioactivo.

P4. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende una pluralidad de agentes bioactivos.

P5. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un relleno soluble en agua.

P6. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente osmótico.

P7. El dispositivo del Parágrafo 5, en el que el relleno comprende al menos un agente higroscópico.

P8. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende manitol.

- P9. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente anticurativo.
- 5 P10. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente anticoagulante.
- P11. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente antiinflamatorio.
- 10 P12. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente inhibidor de la reepitelización.
- P13. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente inhibidor del óxido nítrico.
- 15 P14. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el permeante comprende al menos un agente inhibidor de la melanogénesis.
- P15. El dispositivo del Parágrafo 5, en el que el relleno está presente en una cantidad, relativa a una cantidad predeterminada de agente bioactivo, que puede proporcionar una dosificación transdérmica predeterminada del agente bioactivo.
- 20 P16. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el permeante está presente en una cantidad y composición, relativa a una cantidad predeterminada de la matriz sólida, que puede proporcionar una tasa predeterminada de difusión transdérmica del permeante.
- 25 P17. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que la matriz no biodegradable comprende un polímero insoluble en agua.
- P18. El dispositivo del Parágrafo 17, en el que el polímero insoluble en agua comprende un copolímero de acetato de vinilo etileno.
- 30 P19. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega comprende una matriz desde aproximadamente un 20% en peso hasta aproximadamente un 80% en peso.
- 35 P20. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega comprende una matriz desde aproximadamente un 20% en peso hasta aproximadamente un 50% en peso.
- P21. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el permeante comprende una sal.
- 40 P22. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el agente bioactivo comprende hidromorfona.
- P23. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el agente bioactivo comprende una proteína.
- P24. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el agente bioactivo comprende un péptido.
- 45 P25. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el agente bioactivo comprende insulina.
- P26. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de reserva comprende una pluralidad de depósitos de administración o entrega en una disposición apilada.
- 50 P27. El dispositivo del Parágrafo 26, en el que al menos dos de la pluralidad de depósitos de administración o entrega comprenden un permeante diferente.
- P28. El dispositivo del Parágrafo 26, en el que cada uno de la pluralidad de depósitos de administración o entrega comprende un permeante diferente.
- 55 P29. El dispositivo del Parágrafo 26, en el que la pluralidad de depósitos de administración o entrega puede administrar o entregar transdérmicamente un permeante a una tasa de administración o entrega predeterminada a lo largo de un período de administración predeterminado.
- 60 P30. El dispositivo del Parágrafo 29, en el que la tasa predeterminada de administración o entrega permanece sustancialmente constante a lo largo de un período de administración predeterminado.
- P31. El dispositivo del Parágrafo 30, en el que el período de administración es desde aproximadamente 0,1 horas hasta 400 horas.
- 65

- 5 P32. El dispositivo del Parágrafo 30, [Lambda] en el que el período de administración es desde aproximadamente 6 horas hasta 12 horas.
- 10 P33. El dispositivo del Parágrafo 30, en el que el período de administración es desde aproximadamente 12 horas a 30 horas.
- 15 P34. El dispositivo del Parágrafo 30, en el que el período de administración es desde aproximadamente 30 horas a 50 horas.
- 20 P35. El dispositivo del Parágrafo 30, en el que el período de administración es desde aproximadamente 50 horas a 80 horas.
- 25 P36. El dispositivo del Parágrafo 29, en el que la tasa predeterminada de administración o entrega es variable a lo largo del período de administración.
- 30 P37. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene una superficie del fondo sustancialmente plana y suave.
- 35 P38. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene una superficie del fondo texturada.
- 40 P39. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene una superficie del fondo y en donde al menos una porción de la superficie del fondo no es plana.
- 45 P40. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el permeante no es transdérmicamente activo hasta ser activado por un fluido.
- 50 P41. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 10% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- 55 P42. El dispositivo del Parágrafo 15, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 20% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- 60 P43. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 40% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- 65 P44. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 60% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- P45. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 80% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- P46. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 10% del agente bioactivo dispuesto en la matriz del depósito.
- P47. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 20% del agente bioactivo dispuesto en la matriz del depósito.
- P48. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 40% del agente bioactivo dispuesto en la matriz del depósito.
- P49. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 60% del agente bioactivo dispuesto en la matriz del depósito.
- P50. El dispositivo del Parágrafo 2, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 80% del agente bioactivo dispuesto en la matriz del depósito.
- P51. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente un 90% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.

- 5 P52. El dispositivo del Parágrafo 1, que además comprende una capa de soporte de respaldo que tiene una superficie dirigida hacia adentro, en donde el depósito de administración o entrega tiene una superficie superior y una superficie inferior opuesta y en donde al menos una porción de la superficie dirigida hacia adentro de la capa de soporte de respaldo está conectada con al menos una porción de una superficie superior del depósito de administración o entrega.
- 10 P53. El dispositivo del Parágrafo 52, que además comprende una capa de liberación protectora conectada a al menos una porción de la superficie del fondo del depósito compuesto.
- 15 P54. El dispositivo del Parágrafo 52, en el que una porción de la capa de soporte de respaldo se extiende periféricamente más allá del depósito y en el que al menos una porción de la capa de soporte que se extiende periféricamente tiene una capa adhesiva depositada en la superficie dirigida hacia adentro de ella.
- 20 P55. El dispositivo del Parágrafo 53, en el que la capa de liberación protectora está asegurada de forma retirable a al menos una porción de la capa de soporte de respaldo que se extiende periféricamente.
- 25 P56. El dispositivo del Parágrafo 53, en el que la capa de liberación está retirada, la superficie del fondo del depósito compuesto puede ser situada en comunicación fluida con al menos un camino en la piel de un sujeto.
- 30 P57. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega comprende una superficie superior y una superficie del fondo opuesta y en donde un primer electrodo está situado en comunicación eléctrica con la superficie superior y un segundo electrodo está situado en comunicación eléctrica con la superficie del fondo.
- 35 P58. El dispositivo del Parágrafo 57, que además comprende un tercer electrodo situado alejado del depósito de administración o entrega y adaptado para ser situado en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto.
- 40 P59. El dispositivo del Parágrafo 57, en el que los electrodos primero y segundo están en una comunicación eléctrica selectiva con una fuente controlable de voltaje o de corriente.
- 45 P60. El dispositivo del Parágrafo 58, en el que los electrodos primero, segundo y tercero están en comunicación eléctrica selectiva con una fuente controlable de voltaje o de corriente.
- 50 P61. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el sujeto es un mamífero.
- 55 P62. El dispositivo del Parágrafo 61, en el que el sujeto es un humano.
- 60 P63. El dispositivo del Parágrafo 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene un espesor en el intervalo desde 0,01 mm a 10,0 mm.
- 65 P64. El dispositivo del Parágrafo 63, en el que el espesor está en el intervalo desde 0,5 mm a 1,0 mm.
- P65. Un sistema para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto por medio de al menos un camino formado a través una capa de piel del sujeto, que comprende: a) un medio para intencionalmente formar el al menos un camino formado en la capa de la piel; y b) un depósito de administración o entrega que comprende: i) una matriz no biodegradable que tiene una superficie del fondo y que define una pluralidad de conductos en la matriz, al menos una parte de la pluralidad de conductos estando en comunicación con la superficie del fondo; y ii) un permeante soluble en agua no disuelto dispuesto en él al menos una porción de la pluralidad de conductos de la matriz, en donde el permeante soluble en agua puede estar en contacto con el fluido subcutáneo cuando la superficie del fondo de la matriz está situada en comunicación fluida con el al menos un camino formado.
- P66. Un método para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto por medio de al menos un camino formado a través una capa de piel del sujeto, que comprende: a) proporcionar un sujeto que tiene un sitio de administración transdérmica del permeante, comprendiendo el sitio de administración el al menos un camino formado a través de una capa de piel del sujeto; b) proporcionar un depósito de administración o entrega que comprende: i) una matriz porosa no biodegradable que tiene una superficie del fondo y que define una pluralidad de conductos en la matriz, estando al menos una porción de la pluralidad de conductos en comunicación con la superficie del fondo; y ii) un permeante soluble en agua no disuelto dispuesto en él al menos una porción de la pluralidad de conductos de la matriz; c) colocar el depósito de administración o entrega en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de piel; y d) mantener el depósito de administración o entrega en comunicación fluida con el al menos un camino formado a través de la capa de piel para extraer fluido subcutáneo del sujeto desde el al menos un

camino formado y para subsiguientemente administrar o entregar transdérmicamente permeante a un flujo deseado a través del al menos un camino formado.

- 5 P67. El método del Parágrafo 66, en el que el paso d) comprende además: disolver al menos una porción del permeante soluble en agua en un fluido subcutáneo extraído a través del al menos un camino formado; y administrar o entregar transdérmicamente al menos una porción del permeante disuelto en el flujo deseado a través del al menos un camino formado.
- 10 P68. El método del Parágrafo 66, que además comprende disolver al menos una porción del permeante hidrofílico en el fluido subcutáneo obtenido del sujeto.
- 15 P69. El método del Parágrafo 67, en el que la administración o entrega transdérmica ocurre por difusión a través del al menos un camino en la piel del sujeto.
- 20 P70. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino en la piel del sujeto durante un período de tiempo suficiente para administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente el 60% del permeante a través de al menos un camino en la piel de un sujeto.
- 25 P71. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino en la piel del sujeto durante un período de tiempo suficiente para administrar o entregar transdérmicamente al menos aproximadamente el 80% del permeante soluble en agua a través de al menos un camino en la piel de un sujeto.
- 30 P72. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado durante un período de administración de aproximadamente 0,1 a 5 horas.
- 35 P73. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado durante un período de administración de aproximadamente 5 a 12 horas.
- 40 P74. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado durante un período de administración de aproximadamente 12 a 24 horas.
- 45 P75. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado durante un período de administración de aproximadamente 24 a 48 horas.
- 50 P76. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega es mantenido en comunicación fluida con el al menos un camino formado durante un período de administración de aproximadamente 12 a 72 horas.
- 55 P77. El método del Parágrafo 66, que además comprende aplicar una fuerza electromotriz al permeante para potenciar la tasa de administración o entrega transdérmica.
- 60 P78. El método del Parágrafo 66, en el que el sujeto es un mamífero.
- 65 P79. El método del Parágrafo 78, en el que el sujeto es un humano.
- P80. El método del Parágrafo 66, en el que el permeante comprende al menos un agente bioactivo.
- P81. El método del Parágrafo 80, en el que el permeante comprende una pluralidad de agentes bioactivos.
- P82. El método del Parágrafo 66, en el que el permeante comprende al menos un relleno hidrofílico.
- P83. El método del Parágrafo 82, en el que el relleno comprende al menos un agente osmótico.
- P84. El método del Parágrafo 82, en el que el relleno comprende al menos un agente higroscópico.
- P85. El método del Parágrafo 84, en el que el agente higroscópico comprende manitol.
- P86. El método del Parágrafo 82, en el que el relleno comprende al menos un agente anticurativo.

- P87. El método del Parágrafo 82, en el que el relleno está presente en una cantidad, relativa a una cantidad predeterminada de agente bioactivo, que puede proporcionar una dosificación transdérmica predeterminada de agente bioactivo.
- 5 P88. El método del Parágrafo 66, en el que el permeante está presente en una cantidad, relativa a una cantidad predeterminada de la matriz sólida, que puede proporcionar una tasa predeterminada de difusión transdérmica del permeante.
- 10 P89. El método del Parágrafo 66, en el que la matriz sólida comprende un polímero no biodegradable.
- P90. El método del Parágrafo 89, en el que el polímero no biodegradable comprende un copolímero de acetato de vinilo etileno.
- 15 P91. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega comprende desde aproximadamente una matriz de un 10% en peso hasta aproximadamente un 60% en peso.
- P92. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega comprende desde aproximadamente una matriz de un 20% en peso hasta aproximadamente un 40% en peso.
- 20 P93. El método del Parágrafo 66, en el que el permeante comprende una sal.
- P94. El método del Parágrafo 80, en el que el agente bioactivo comprende hidromorфона.
- 25 P95. El método del Parágrafo 66, en el que el depósito de administración o entrega comprende una pluralidad de depósitos compuestos en una disposición apilada.
- P96. El método del Parágrafo 95, en el que al menos dos de la pluralidad de depósitos de administración o entrega comprenden un permeante diferente.
- 30 P97. El método del Parágrafo 95, en el que cada uno de la pluralidad de depósitos de administración o entrega comprende un permeante diferente.
- P98. El método del Parágrafo 95, en el que la pluralidad de depósitos de administración o entrega puede administrar o entregar transdérmicamente al menos un permeante a una tasa predeterminada de administración o entrega a lo largo de un período de tiempo predeterminado.
- 35 P99. El método del Parágrafo 98, en el que la tasa predeterminada de administración o entrega permanece sustancialmente constante a lo largo del tiempo.
- 40 P100. El método del Parágrafo 98, en el que la tasa predeterminada de administración o entrega es variable a lo largo del tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto por medio de al menos un camino a través de una capa de piel del sujeto, que comprende:
5 un depósito de administración o entrega que comprende:
10 i) una matriz no biodegradable que comprende un polímero insoluble en agua, que tiene una superficie del fondo y que define una pluralidad de conductos en la matriz, estando al menos una porción de la pluralidad de conductos en comunicación con la superficie del fondo; y
15 ii) un permeante hidrofílico no disuelto dispuesto en él al menos una pluralidad de conductos de la matriz, comprendiendo el permeante hidrofílico al menos un agente bioactivo y al menos un relleno biocompatible, en el que el al menos un relleno biocompatible representa del 30% en peso al 80% en peso del depósito de administración o entrega; en el que el permeante hidrofílico puede venir en contacto con el fluido subcutáneo del sujeto cuando la superficie del fondo de la matriz está situada en comunicación fluida con el al menos un camino formado.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el permeante comprende una pluralidad de agentes bioactivos.
- 20 3. El dispositivo de la reivindicación 1 o 2, en el que el relleno puede comprender al menos un agente higroscópico; al menos un agente osmótico; manitol; al menos un agente anticurativo; al menos un agente anticoagulante; al menos un agente antiinflamatorio; al menos un agente inhibitorio de la reepitelización; al menos un agente inhibitorio del óxido nítrico; y/o al menos un agente inhibitorio de la melanogénesis.
- 25 4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que el relleno está presente en una cantidad, relativa a una predeterminada cantidad de agente bioactivo, que puede proporcionar una dosificación transdérmica predeterminada del agente bioactivo.
- 30 5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el permeante está presente en una cantidad, relativa a una cantidad predeterminada de la matriz sólida, que puede proporcionar una tasa predeterminada de difusión transdérmica del permeante.
6. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega es un depósito anhidro.
- 35 7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el polímero insoluble en agua comprende un copolímero de acetato de vinilo etileno.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega comprende del 20% en peso al 80% en peso, preferiblemente del 20% en peso al 50% en peso matriz.
- 40 9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el agente bioactivo comprende hidromorfona; una proteína, un péptido; y/o insulina.
- 45 10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega comprende una pluralidad de depósitos de administración o entrega en una disposición apilada.
11. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que al menos dos de la pluralidad de depósitos de administración o entrega comprenden un permeante diferente o en el que cada uno de la pluralidad de depósitos de administración o entrega comprende un permeante diferente.
- 50 12. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que la pluralidad de depósitos de administración o entrega puede transdérmicamente administrar o entregar al menos un permeante a una tasa predeterminada de administración o entrega en un período de administración predeterminado.
- 55 13. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que la tasa de administración o entrega predeterminada permanece sustancialmente constante en un período de administración predeterminado.
14. El dispositivo de la reivindicación 13, en el que el período de administración es de 0,1 horas a 400 horas; de 6 horas a 12 horas; de 12 horas a 30 horas; de 30 horas a 50 horas, o de 50 horas a 80 horas.
- 60 15. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que la tasa de administración o entrega predeterminada es variable durante el período de administración.
- 65 16. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene una superficie sustancialmente plana y de fondo liso.

17. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene una superficie del fondo texturada.
- 5 18. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene una superficie del fondo y en donde al menos una porción de la superficie del fondo no es plana.
19. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el permeante no es transdérmicamente activo hasta ser activado por un fluido.
- 10 20. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos el 10% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- 15 21. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos un 10%; preferiblemente al menos un 40%, al menos un 60%, o al menos un 80% del permeante dispuesto en la matriz del depósito.
- 20 22. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el dispositivo puede administrar o entregar transdérmicamente al menos un 10%; preferiblemente al menos un 20%, al menos un 40%, al menos un 60%, al menos un 80%; o al menos un 90% de los permeantes dispuestos en la matriz del depósito.
- 25 23. El dispositivo de la reivindicación 1, que además comprende una capa de soporte de respaldo que tiene una superficie dirigida hacia adentro, en donde el depósito de administración o entrega tiene una superficie superior y una superficie del fondo opuesta y en donde al menos una porción de la superficie dirigida hacia adentro de la capa de soporte de respaldo está conectada a al menos una porción de una superficie superior del depósito de administración o entrega.
- 30 24. El dispositivo de la reivindicación 23, que además comprende una capa de liberación protectora conectada a al menos una porción de la superficie del fondo del depósito compuesto.
- 35 25. El dispositivo de la reivindicación 23, en donde una porción de la capa de soporte de respaldo se extiende periféricamente más allá del depósito y en donde al menos una porción de la capa de soporte que se extiende periféricamente tiene una capa adhesiva depositada en la superficie dirigida al interior de ella.
- 40 26. El dispositivo de la reivindicación 24, en donde la capa de liberación protectora está asegurada de forma retirable a al menos una porción de la capa de soporte de respaldo que se extiende periféricamente.
- 45 27. El dispositivo de la reivindicación 24, en donde la capa de liberación protectora está retirada, la superficie del fondo del depósito compuesto puede ser situada en comunicación fluida con al menos un camino en la piel de un sujeto.
- 50 28. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el depósito de administración o entrega comprende una superficie superior y una superficie inferior opuesta, y en donde un primer electrodo está situado en comunicación eléctrica con la superficie superior y un segundo electrodo está situado en comunicación eléctrica con la superficie del fondo.
- 55 29. El dispositivo de la reivindicación 28, que además comprende un tercer electrodo situado alejado del depósito de administración o entrega y adaptado para ser situado en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto.
30. El dispositivo de la reivindicación 28, en el que los electrodos primero y segundo están es comunicación eléctrica selectiva con un voltaje controlable de la fuente de corriente.
31. El dispositivo de la reivindicación 29, en el que los electrodos primero, segundo y tercero están en una comunicación eléctrica selectiva con una fuente controlable de voltaje o corriente.
32. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el sujeto es un mamífero.
33. El dispositivo de la reivindicación 32, en el que el sujeto es un humano.
34. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el depósito de administración o entrega tiene un espesor comprendido entre 0,01 mm y 10,0 mm, preferiblemente en el intervalo de 0,5 mm a 1,0 mm.
- 60 35. El dispositivo de la reivindicación 1, caracterizado por que el depósito de administración o entrega ha sido manufacturado por un método de producción que comprende mezclar en seco el polímero insoluble en agua y el permeante hidrofílico juntamente usando una mezcladora amasadora calentada, y después procesar la mezcla amasada en caliente en unas formas de dosificación individuales del depósito de entrega.
- 65

- 5 36. El dispositivo de la reivindicación 1, caracterizado por que el depósito de administración o entrega ha sido manufacturado por un proceso de fundición de solvente, en el que un material de matriz es disuelto en un solvente orgánico, un permeante hidrofílico no disuelto es después añadido al material de matriz disuelto y la suspensión resultante es a continuación vertida en moldes del depósito que tienen un tamaño y forma deseados, y el solvente es a continuación evaporado o bien retirado para proporcionar el depósito de administración o entrega.
- 10 37. El dispositivo de la reivindicación 1, caracterizado por que el depósito de administración o entrega ha sido manufacturado por un método de producción que comprende mezclar el permeante hidrofílico y un polvo criomolido del polímero insoluble en agua hasta conseguir una distribución sustancialmente uniforme y homogénea del permeante hidrofílico y del polímero insoluble en agua, y sometiendo la mezcla resultante a un proceso de presión o extrusión de fusión en caliente o frío.
- 15 38. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el relleno biocompatible comprende glicerina, propilenglicol, o manitol.
39. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el relleno biocompatible comprende al menos un agente osmótico seleccionado del grupo que comprende cloruro sódico, glucosa, y glicina.
- 20 40. Un dispositivo para provocar el flujo transdérmico de un permeante en un sujeto por medio de al menos un camino a través de una capa de piel del sujeto, que comprende:
- a) un medio para formar intencionadamente el al menos un camino formado en la capa de la piel; y
- b) un depósito de administración o entrega que comprende:
- 25 i) una matriz no biodegradable que comprende un polímero insoluble en agua, que tiene una superficie del fondo y que define una pluralidad de conductos en la matriz, estando al menos una porción de la pluralidad de conductos en comunicación con la superficie del fondo; y
- 30 ii) un permeante soluble en agua no disuelto dispuesto en él al menos una pluralidad de conductos de la matriz, comprendiendo el permeante soluble en agua al menos un agente bioactivo y al menos un relleno biocompatible, en el que al menos un relleno biocompatible representa del 30% en peso al 80% en peso del depósito de administración o entrega; en el que el permeante soluble en agua puede venir en contacto con el fluido subcutáneo del sujeto cuando la superficie del fondo de la matriz está situada en comunicación fluida con el al menos un camino formado.

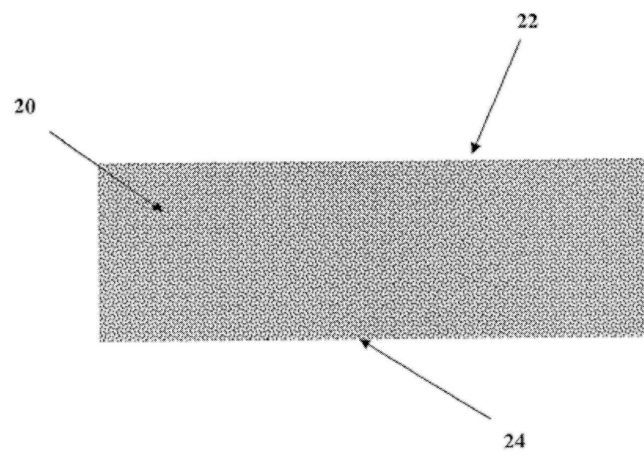


FIG. 1

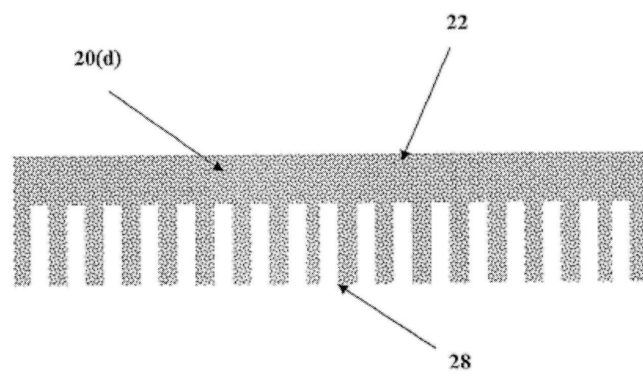


FIG. 2

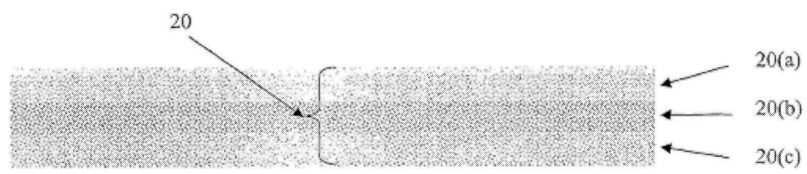


FIG. 3

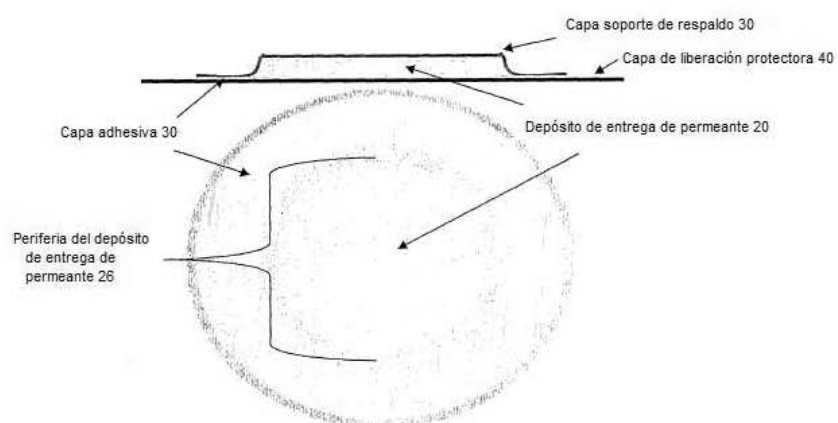


FIG. 4

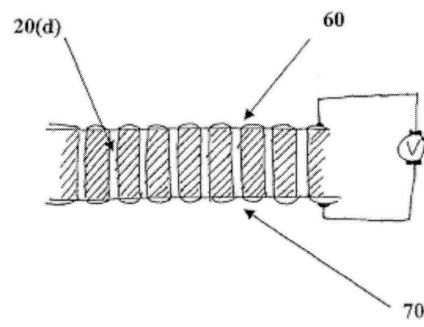


FIG. 5

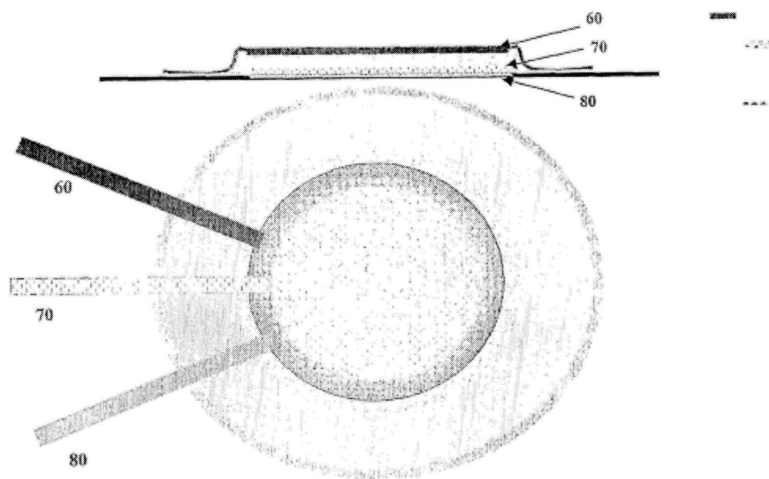


FIG. 6

Cinética de liberación de fármacos in vitro

Efecto del espesor del depósito

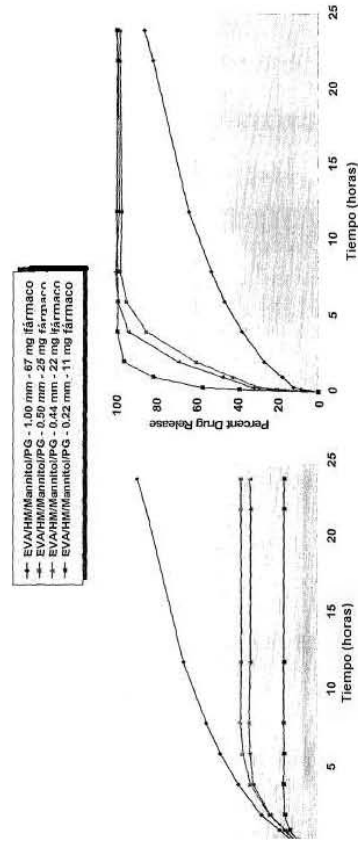


FIG. 7

Formulaciones basadas en EVA

Una aplicación de 24 horas de fármaco en película EVA

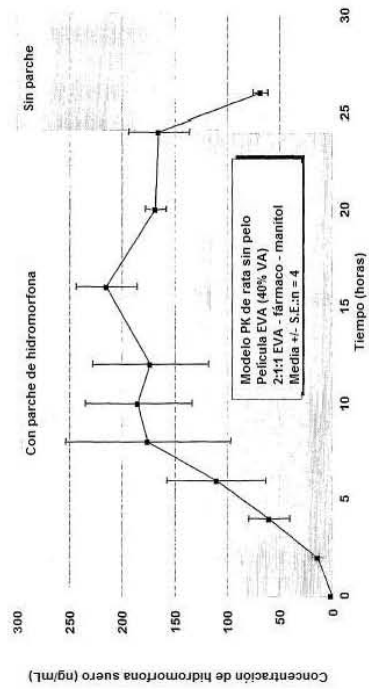
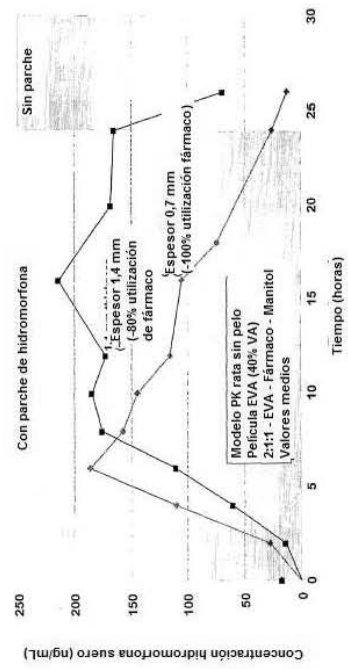


FIG. 8

Formulaciones basadas en EVA Efecto del espesor del depósito



Utilización de fármacos Depósitos de gel acuoso y poliméricos

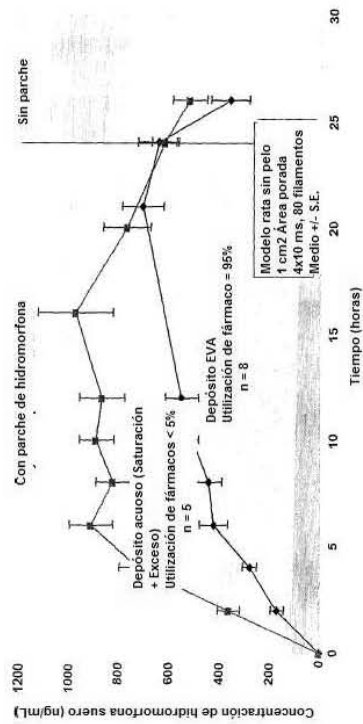


FIG. 10

Utilización de fármacos - Depósitos poliméricos Proporcional al espesor del depósito

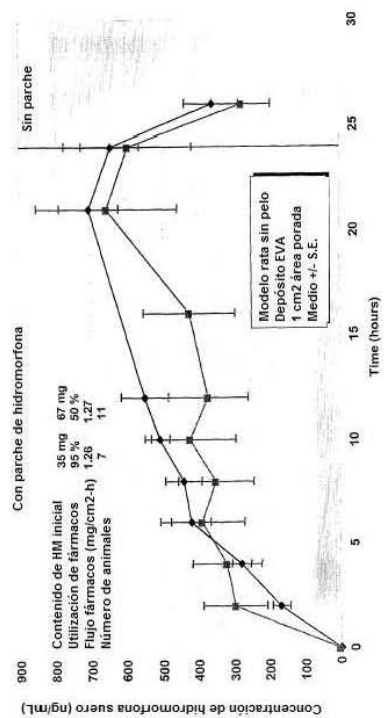


FIG. 11

Depósito polimérico **Condiciones de poración usadas en estudios humanos**

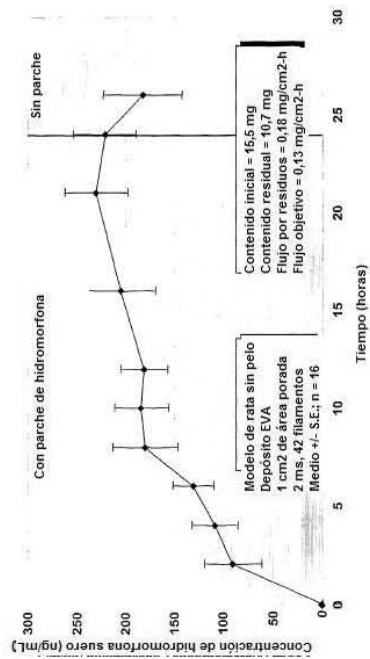


FIG. 12

Optimización de utilización de fármacos Basada en modelo de rata sin pelo

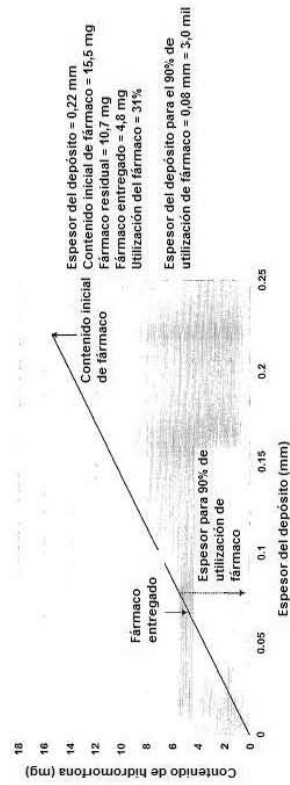


FIG. 13

Efecto de la densidad de poros
Formulación EVA / Impulso de poración de 2 ms

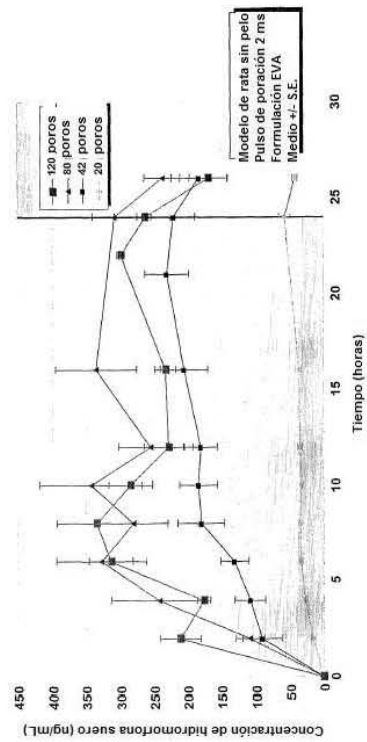


FIG. 14

Efecto de la densidad de poros
Formulación EVA / Impulso de poración de 2 ms

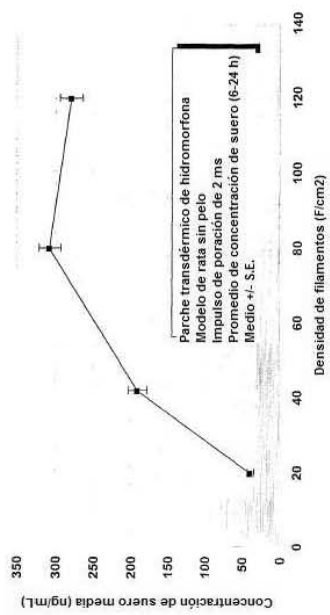


FIG. 15

Parche transdérmico de hidromorfona **Fase 1 Estudio: Formulación de polímeros**

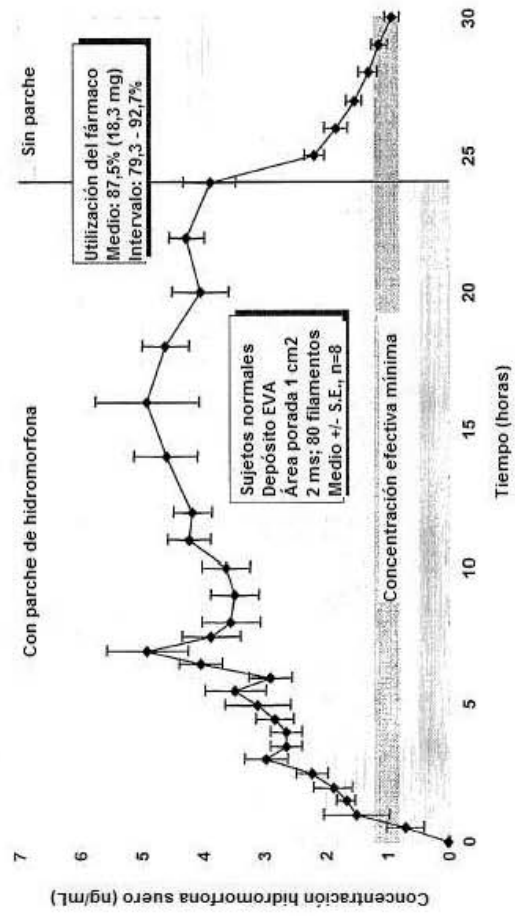
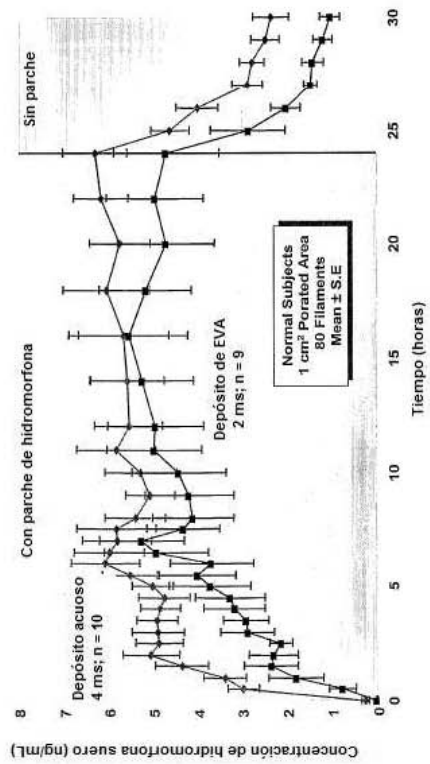


FIG. 16

Parche transdérmico de hidromorfona **Comparación de depósitos de EVA y de gel acuoso**



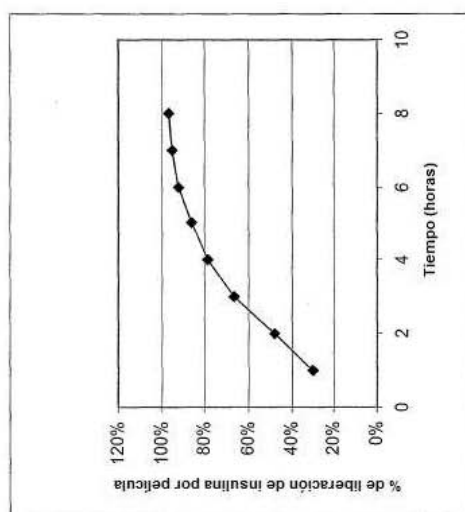


FIG. 18

Depósito de insulina basado en EVA PK en la rata sin pelo

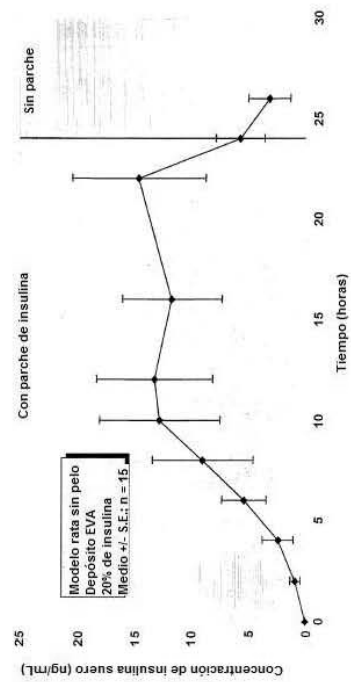


FIG. 19

Depósito de insulina basado en EVA
Respuesta de glucosa en la rata sin pelo

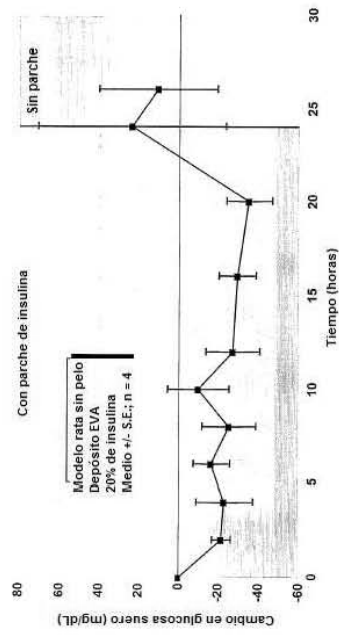


FIG. 20

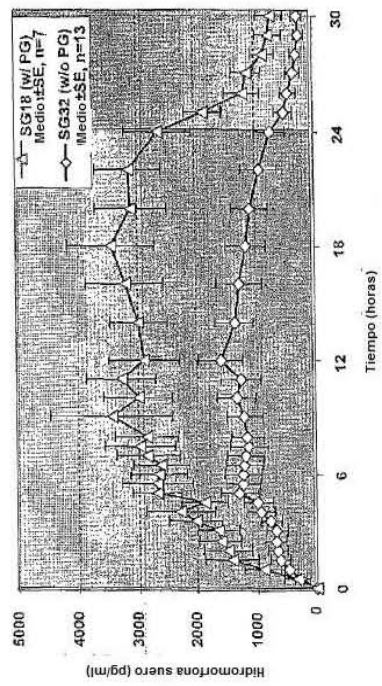


FIG. 21

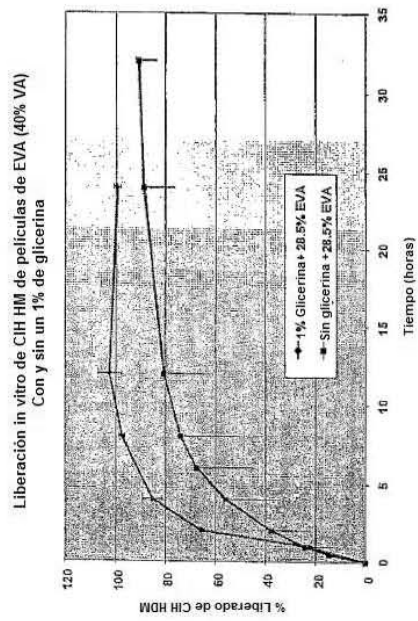


FIG. 22

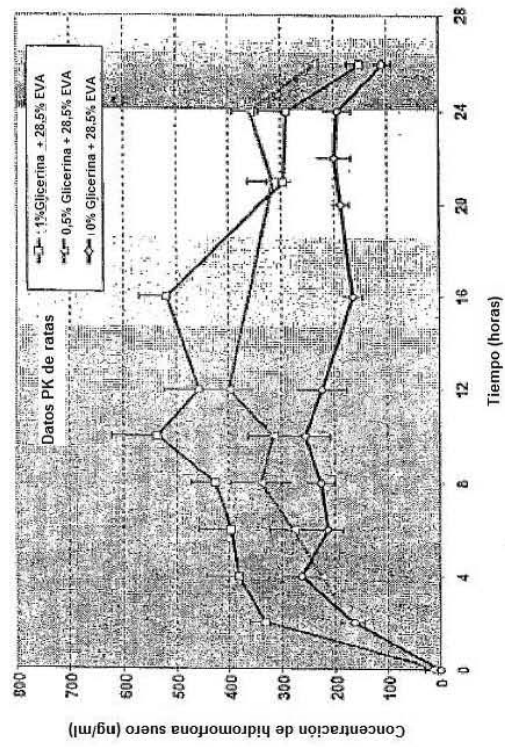


FIG. 23

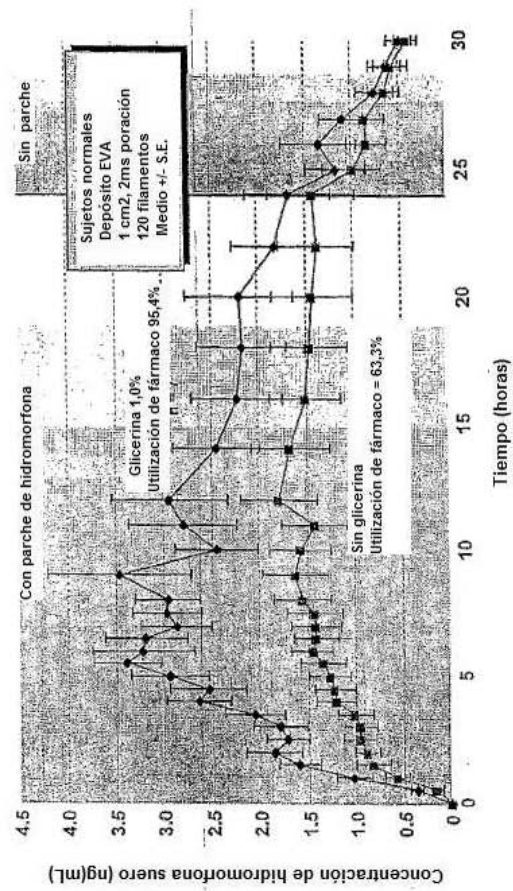


FIG. 24

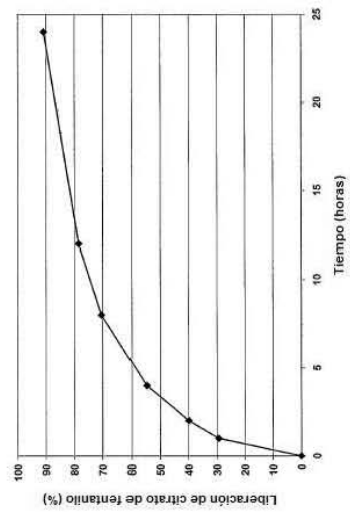


FIG. 25

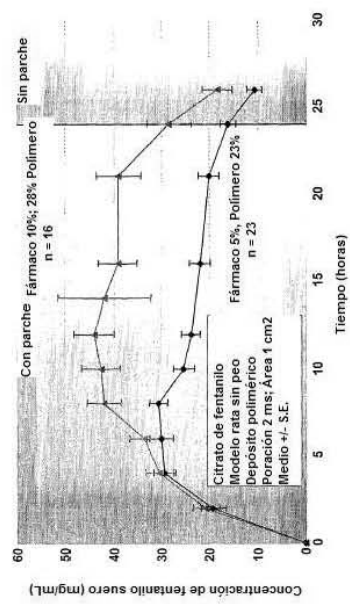


FIG. 26

**Entrega de película de insulina reproducible
Altos niveles, alta utilización, grupos múltiples**

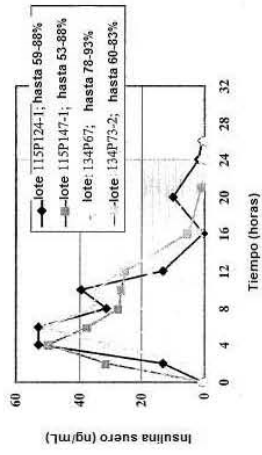


FIG. 27

PK de insulina - Modelo rata **Efecto de la adición de glicerina**

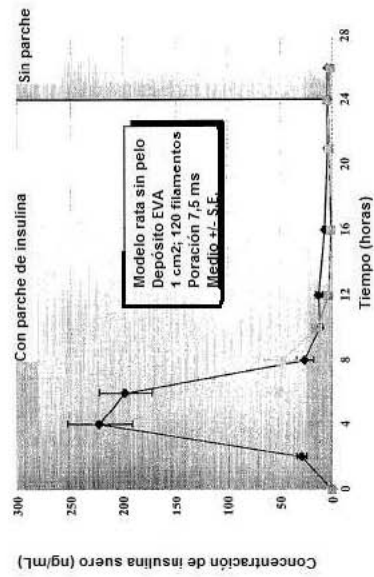


FIG. 28