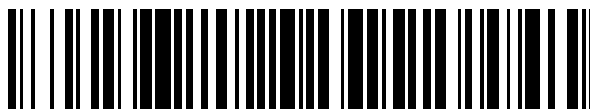


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 420**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2009** **PCT/US2009/039045**
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009** **WO09124096**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009** **E 09727038 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2268244**

54 Título: **Sistema de administración de permeante y métodos para su uso**

30 Prioridad:

25.06.2008 US 133101 P
31.03.2008 US 40744 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TAGLIFERRI, FRANK;
SMITH, ALAN;
ENSCORE, DAVID;
TOLIA, GAURAV y
BAUDYS, MIREK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 689 420 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 de permeante y métodos para su uso

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general al campo de la administración de permeantes transdérmicos y, más específicamente, a dispositivos, sistemas y métodos para usar los mismos.

10 Antecedentes de la Invención

Los sistemas de administración transdérmica de fármacos se han comercializado para una variedad de indicaciones terapéuticas en los últimos 20 años. Típicamente, los sistemas de administración transdérmica se fabrican como laminados poliméricos multicapa en los que un reservorio de fármaco o matriz de fármaco-polímero se intercalan entre dos capas poliméricas: una capa de soporte impermeable externa, que crea un entorno oclusivo y evita la pérdida de fármaco a través de la superficie de soporte, y una capa polimérica interna que funciona como una membrana adhesiva y/o de control de tasa. En el caso de un diseño de reservorio de fármaco, el reservorio se intercala entre el soporte y una membrana que controla la tasa. El fármaco se libera solo a través de la membrana que controla la tasa, que puede ser microporosa o no porosa. En el compartimiento del reservorio de fármaco, el fármaco puede estar en forma de una solución, suspensión o gel o disperso en una matriz polimérica sólida. En la superficie externa de la membrana polimérica se puede aplicar una capa delgada de polímero adhesivo hipoalergénico, compatible con el fármaco.

En el caso del diseño de la matriz del medicamento, existen dos tipos, el sistema de fármaco en adhesivo y el sistema de dispersión de la matriz. En el sistema de fármaco en adhesivo, el reservorio de fármaco se forma mediante la dispersión del fármaco en un polímero adhesivo y luego la extensión de adhesivo polimérico medicado mediante colado de disolvente o por fusión del adhesivo (en el caso de adhesivos termofusibles) sobre una capa de soporte impermeable. En la parte superior del reservorio, se aplican capas de polímero adhesivo no medicado. En el caso del sistema de dispersión de matriz, el fármaco se dispersa homogéneamente en una matriz polimérica hidrófila o lipófila y se fija sobre una capa de soporte impermeable al fármaco mediante moldeado o extrusión de solvente. En lugar de aplicar el adhesivo en la cara del reservorio de medicamento, se aplica para formar un adhesivo periférico.

La mayoría de los productos transdérmicos convencionales contienen fármacos de moléculas pequeñas (<500 Daltons) que son de naturaleza lipófila, lo que les permite disolverse y difundirse a través de las bicapas lípidas de la capa externa de la piel, el estrato córneo (stratum corneum). La mayoría de los productos transdérmicos contienen la forma de base lipófila del fármaco, no la forma de sal hidrófila o soluble en agua. La administración transdérmica se limita típicamente a moléculas pequeñas para permitir un flujo suficiente en el cuerpo a través de un área de parche de un tamaño razonable. Para aumentar el flujo transdérmico, se han añadido potenciadores de la permeación químicos a las formulaciones transdérmicas. Sin embargo, el uso de potenciadores de la permeación químicos no ha tenido éxito en lograr un flujo suficiente de un fármaco hidrófilo o soluble en agua o cualquier molécula mayor de 1000 Dalton para alcanzar niveles terapéuticos. En adición, el documento WO 2006/138658 A2 menciona el uso de un dispositivo para la administración de un permeante a través de una vía formada a través de la piel de un sujeto, en el que el dispositivo comprende: (a) medios para formar al menos una vía en la capa de piel (porador) y b) una preparación de parche. Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de métodos, sistemas y dispositivos mejorados para lograr la administración transdérmica de permeantes a un sujeto a tasas de administración terapéuticas.

45 Compendio de la Invención

La presente invención proporciona dispositivos, sistemas y métodos para la administración de permeantes a través de una membrana biológica de un sujeto.

En un primer aspecto, la presente invención es un parche, según la reivindicación 1, que contiene una matriz, al menos un permeante hidrófilo y al menos un potenciador de permeabilidad dispuesto dentro de la matriz, donde al menos una porción del permeante hidrófilo se puede disolver en la humedad biológica recibida del sujeto.

En una realización de la presente invención, el permeante hidrófilo es un agente bioactivo. En una realización particular, el permeante hidrófilo es una proteína. En otra realización particular, el permeante hidrófilo es una molécula pequeña. En una realización, el permeante hidrófilo se selecciona de exenatida, citrato de fentanilo, hidromorfona o insulina.

En otra realización de la presente invención, el potenciador de permeabilidad es un agente de control de pH. En una realización particular, el potenciador de permeabilidad se selecciona de citrato disódico, ácido succínico o tris.

En aún otra realización de la presente invención, la matriz es una matriz polimérica. En una realización, la matriz polimérica contiene un polímero único. En una realización particular, el polímero se selecciona de un polímero insoluble en agua o polímero soluble en agua. El etilenvinil acetato y la etil celulosa son polímeros insolubles en agua típicos. El alcohol polivinílico es un polímero soluble en agua típico.

En otra realización más de la presente invención, la matriz polimérica contiene dos o más polímeros. En una realización, los dos o más polímeros se seleccionan de polímeros insolubles en agua, polímeros solubles en agua o combinaciones de estos. En una realización particular, la matriz polimérica contiene etileno etilvinil acetato y etil celulosa. En otra realización particular, la matriz de polímero contiene etilvinil acetato y alcohol polivinílico.

En otra realización de la invención, el permeante hidrófilo, se administra al sujeto durante un período de administración que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 7 días. En una realización, el permeante hidrófilo se administra al sujeto durante un período administrativo de aproximadamente 7 días. En otra realización, el permeante hidrófilo se administra al sujeto durante un período administrativo de aproximadamente 3 días. En una realización adicional, el permeante hidrófilo se administra al sujeto durante un período administrativo que varía de aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas. En otra realización más, el permeante hidrófilo se administra al sujeto durante un período administrativo de aproximadamente 24 horas.

En una realización adicional de la presente invención, el parche también incluye un agente de control de la solubilidad. En una realización, el agente de control de la solubilidad es una sal. En una realización particular, el agente de control de la solubilidad se selecciona de cloruro de sodio o sulfato de amonio.

En una realización específica, la presente invención es un parche para la administración de exenatida a través de una membrana biológica de un sujeto, cuyo parche incluye una matriz de polímero que contiene exenatida y al menos un potenciador de permeabilidad, en el que al menos una porción de la exenatida se disuelve en la humedad biológica recibida del sujeto. En una realización particular, el potenciador de permeabilidad es un agente de control de pH. En una realización, el agente de control de pH es ácido succínico. En una realización particular adicional, la matriz polimérica contiene etilvinil acetato y etil celulosa. En una realización particular, la exenatida se administra al sujeto durante un período administrativo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 días. En una realización, la exenatida se administra a un sujeto en un período administrativo de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 7 días.

En una realización específica adicional, la presente invención es un parche para la administración de insulina a través de una membrana biológica de un sujeto, en la que el parche incluye una matriz polimérica que contiene insulina y al menos un potenciador de permeabilidad, en la que al menos una porción de la insulina se disuelve en la humedad biológica recibida del sujeto. En una realización particular, el potenciador de permeabilidad es un agente de control de pH. En una realización específica, el agente de control de pH es tris. En otra realización particular, la matriz polimérica contiene etilvinil acetato y alcohol polivinílico. En una realización particular, la insulina se administra al sujeto durante un período administrativo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 días. En una realización, la insulina se administra un sujeto en un período administrativo de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 7 días.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención es un parche que contiene exenatida y al menos un potenciador de permeabilidad. El potenciador de permeabilidad es un agente de control de pH. En una realización, el parche contiene una matriz polimérica, en la que el polímero puede ser cualquier polímero descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En otra realización, el parche contiene un reservorio del permeante. En aún otra realización, el parche también comprende un agente de control de solubilidad, en la que el agente de control de solubilidad puede ser cualquier agente de control de solubilidad descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En una realización adicional más, la exenatida se administra al sujeto durante un período de administración, cuyo período de administración puede ser cualquier período descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención.

De acuerdo un tercer aspecto, la presente invención es un parche que contiene al menos un permeante y al menos un agente de control de pH seleccionado de ácido succínico o tris. El permeante puede ser cualquier permeante descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En otra realización, el parche contiene una matriz polimérica, en la que el polímero puede ser cualquier polímero descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En una realización adicional más, el parche contiene un reservorio del permeante. En una realización adicional más, el permeante se administra al sujeto durante un período de administración, en la que el período de administración puede ser cualquier período descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención.

En una realización específica, la presente invención es un parche que contiene un reservorio del permeante, exenatida y al menos un agente de control de pH seleccionado de ácido succínico o tris.

En otra realización específica, la presente invención es un parche que contiene un reservorio del permeante, insulina y un agente de control de pH seleccionado de ácido succínico o tris.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención es un sistema de administración de un permeante a través de una membrana biológica de un sujeto, cuyo sistema incluye un porador y un parche, en el que el parche contiene una matriz y al menos un permeante hidrófilo y al menos un potenciador de permeabilidad dispuesto dentro de la matriz, en el que al menos una porción del permeante hidrófilo se puede disolver en la humedad biológica proporcionada por el

sujeto a través de uno o más microporos formados por dicho porador.

En una realización, el porador es un porador térmico. En otra realización, el porador se selecciona de un porador mecánico, un porador de láser o un porador hidráulico.

Las diversas realizaciones descritas anteriormente con respecto al primer aspecto de la presente invención también son aplicables al cuarto aspecto de la invención, que incluye el permeante hidrófilo, el potenciador de permeabilidad, la matriz que incluye los diversos componentes poliméricos, el agente de control de solubilidad adicional y el período de administración.

En una realización específica, la presente invención es un sistema para administrar exenatida a través de una membrana biológica de un sujeto que incluye un porador y parche, en el que el parche incluye una matriz polimérica que contiene exenatida y al menos un potenciador de permeabilidad, en el que al menos una porción de la exenatida se disuelve en la humedad biológica proporcionada por el sujeto y se administra la sujeto durante un período administrativo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 7 días. En una realización particular, el porador es un porador térmico. En otra realización particular, el potenciador de permeabilidad es un agente de control de pH. En una realización, el agente de control de pH es ácido succínico. En otra realización particular, la matriz polimérica contiene etilenvinil acetato y etil celulosa. En otra realización particular, la exenatida se administra al sujeto durante un período de administración seleccionado de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 7 días.

En otra realización específica, la presente invención es un sistema para administrar insulina a través de una membrana biológica de un sujeto que incluye un porador y un parche, en el que el parche incluye una matriz polimérica que contiene insulina y al menos un potenciador de permeabilidad, en el que al menos una porción de la insulina se disuelve en la humedad biológica proporcionada por el sujeto. En una realización particular, el porador es un porador térmico. En otra realización particular, el potenciador de permeabilidad es una agente de control de pH. En una realización, el agente de control de pH es tris. En otra realización particular, la matriz polimérica contiene etilenvinil acetato y alcohol polivinílico. En otra realización particular, la insulina se administra al sujeto durante un período de administración seleccionado de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 7 días.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención es un sistema para administrar exenatida a través de una membrana biológica de un sujeto, cuyo sistema incluye un porador y un parche, en el que el parche contiene exenatida y al menos un potenciador de permeabilidad. El porador puede ser cualquiera de los poradores descritos anteriormente con respecto al cuarto aspecto de la invención. En una realización particular, el porador es un porador térmico seleccionado de un porador mecánico, un porador de láser o un porador hidráulico.

Las diversas realizaciones descritas anteriormente con respecto al segundo aspecto de la presente invención también son aplicables al quinto aspecto de la invención, incluyendo el potenciador de permeabilidad, la matriz que incluye los diversos componentes poliméricos, el agente de control de solubilidad adicional y el período de administración. En una realización, el parche contiene un reservorio del permeante.

De acuerdo con un sexto aspecto, la presente invención es un sistema para administrar exenatida a través de una membrana biológica de un sujeto, cuyo sistema incluye un porador y parche, en el que el parche contiene al menos un permeante y al menos un agente de control de pH seleccionado de ácido succínico o tris.

Las diversas realizaciones descritas anteriormente con respecto al tercer aspecto de la presente invención también son aplicables al sexto aspecto de la invención, incluyendo el potenciador de permeabilidad, la matriz que incluye los diversos componentes poliméricos, el agente de control de solubilidad adicional y el período de administración. En una realización, el parche contiene un reservorio del permeante.

De acuerdo con un séptimo aspecto, la presente invención es un método para administrar un permeante a través de una membrana biológica de un sujeto, que comprende las etapas de

formar uno o más microporos en la membrana biológica y colocar un parche en contacto físico con uno o más microporos para permitir la administración del permeante, conteniendo el parche una matriz polimérica y al menos un permeante hidrófilo y al menos un potenciador de permeabilidad dispuesto dentro de la matriz, en el que al menos una porción del permeante hidrófilo se puede disolver en la humedad biológica proporcionada por el sujeto a través de uno o más microporos formados por dicho porador.

En una realización, el uno o más microporos son formados por un dispositivo de poración térmica. En otra realización, el uno o más microporos son formados por un dispositivo seleccionado entre un dispositivo de punción mecánica, un dispositivo de ablación por láser o un dispositivo de presión hidráulica. En una realización particular, los microporos son formados por un elemento conductor de calor colocado en contacto físico sustancial con una membrana biológica para suministrar suficiente energía a la membrana biológica para ablación térmica de la membrana biológica.

Las diversas realizaciones descritas anteriormente con respecto al primer, segundo y tercer aspectos de la presente invención también son aplicables al séptimo aspecto de la invención, incluyendo el permeante, el potenciador de permeabilidad, la matriz que incluye los diversos componentes poliméricos, el reservorio del permeante, el agente de control de solubilidad adicional y el período de administración.

Breve descripción de las Figuras

La FIGURA 1 ilustra una vista lateral de un parche de administración de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La FIGURA 2 ilustra una vista lateral de un parche de administración de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención, donde el parche de administración comprende un área de superficie realizada producida por perforaciones.

La FIGURA 3 ilustra una vista lateral de un parche de administración de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención, donde el reservorio o matriz comprende una pluralidad de reservorios de administración o matrices ubicados en una disposición apilada.

La FIGURA 4 ilustra un ejemplo de parche de administración transdérmica de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La FIGURA 5 ilustra un diagrama esquemático de un conjunto de bomba electro-osmótica de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La FIGURA 6 ilustra un ejemplo de parche de administración transdérmica de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención, donde el conjunto de parche comprende además un primer, segundo y tercer conjunto de electrodo.

La FIGURA 7 es un gráfico que muestra un ejemplo de cinética de liberación in vitro para un reservorio de administración de permeante de la presente invención.

FIGURA 8 es un gráfico que muestra un ejemplo de datos del perfil fármaco-cinético para un reservorio o matriz de administración de permeante de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La FIGURA 9 muestra los efectos de cambios en la carga de polímero y citrato de fentanilo sobre las concentraciones séricas de fármaco en la rata pelada para los reservorios de administración de permeante de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 10 muestra las concentraciones séricas de fentanilo en la rata pelada después de la aplicación de placebo o películas que contienen fármaco.

La FIGURA 11 es un gráfico que demuestra el efecto de añadir alcohol polivinílico (PVA), un polímero soluble en agua, a una formulación de insulina que contiene tris como un potenciador de permeabilidad.

La FIGURA 12 es un gráfico que demuestra el efecto de añadir etil celulosa (EC), un polímero insoluble en agua a una formulación de insulina que contiene tris como un potenciador de permeabilidad.

La FIGURA 13 es un gráfico que demuestra el efecto de varios potenciadores de permeabilidad sobre la administración de exenatida en la rata pelada.

La FIGURA 14 es un gráfico que demuestra el efecto de ácido succínico (SA) y etil celulosa (EC) en una formulación diseñada para obtener una administración extendida de exenatida durante 24 horas.

La FIGURA 15 muestra el efecto de etil celulosa para controlar la liberación de exenatida de películas de ácido succínico y citrato disódico.

La FIGURA 16 es un gráfico que demuestra el efecto de la composición de potenciador de permeabilidad sobre la liberación in vitro de exenatida de películas de exenatida que contienen etilvinil acetato (EVA) y los potenciadores de permeabilidad de interés.

La FIGURA 17 muestra el efecto de la identidad del potenciador de permeabilidad sobre el mantenimiento de la permeabilidad de poros.

Descripción detallada de la Invención

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

Como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un parche que comprende un “agente bioactivo” incluye aspectos que tienen dos o más agentes bioactivos a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como desde “aproximadamente” un valor particular, y/o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente” o “alrededor de”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. También se ha de entender que los puntos extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto extremo como independientemente del otro punto extremo.

Como se usa en la presente memoria, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

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

Como se usa en la presente memoria, el término o frase “efectivo”, “cantidad efectiva” o “condiciones efectivas para”, se refiere a tal cantidad o condición que es capaz de realizar la función o propiedad para la que se expresa una cantidad efectiva o eficaz. Como se indicará a continuación, la cantidad exacta o condición particular requerida variará de una realización a otra, de acuerdo con las variables reconocidas, tales como los materiales empleados y las condiciones de procesamiento observadas. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una “cantidad eficaz” o “condición eficaz para” exacta. Sin embargo, se ha de entender que una cantidad eficaz o una condición eficaz apropiada será determinada fácilmente por un experto ordinario en la materia usando solo experimentación de rutina.

Como se usa en la presente memoria, una “cantidad terapéutica” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un permeante se refiere a una cantidad de permeante capaz de proporcionar un resultado deseado. El resultado deseado puede ser esperado, inesperado o incluso una consecuencia involuntaria de la administración del permeante.

Como se usa en la presente memoria, el término “parche”, en ejemplos no limitantes, puede incluir el reservorio de fármaco tradicional o parches de matriz de fármaco o cualquier otro tipo de parche adecuado para uso en técnicas de administración transdérmica de fármaco. En una realización de un diseño de reservorio de fármaco, el reservorio puede estar intercalado entre un soporte y una membrana de control de la tasa. El fármaco se libera solo a través de la membrana que controla la tasa, que puede ser microporosa o no porosa. En el compartimiento de reservorio de fármaco, el fármaco puede estar en una forma tal como, pero sin limitación, una solución, suspensión o gel o disperso en una estructura sólida. En la superficie externa de la membrana se puede aplicar opcionalmente una capa fina de polímero adhesivo hipoalérgico compatible con fármaco. En una realización del diseño de matriz de fármaco, se incluirán ambos tipos comúnmente conocidos, el sistema de fármaco en adhesivo y el sistema de dispersión en matriz. En una realización del sistema de fármaco en adhesivo, el reservorio de fármaco se puede formar mediante la dispersión del fármaco en un polímero adhesivo y luego la extensión del adhesivo polimérico medicado mediante colada de disolvente o fusión del adhesivo (en el caso de adhesivos termofusibles) sobre una capa de soporte impermeable. En la parte superior del reservorio, se pueden aplicar capas de polímero adhesivo no medicado. En una realización del sistema de dispersión en matriz, el fármaco se dispersa homogéneamente en una matriz polimérica hidrófila o lipófila y se fija sobre una capa de soporte impermeable al fármaco. En otra realización, en lugar de aplicar el adhesivo sobre la cara del reservorio de fármaco, se aplica para formar un adhesivo periférico. Se incluirán todas las formas de parches que se pueden colocar sobre la piel, incluyendo el reservorio de fármaco tradicional anterior y los parches de estilo de matriz de fármaco, como formas de realizaciones de la presente invención.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “permeante hidrófilo” se refiere a un permeante que tiene una afinidad por la humedad. En un aspecto, la humedad puede estar presente en o proporcionada por el fluido subcutáneo. El fluido subcutáneo puede ser fluido intracelular y/o extracelular. En un aspecto, un permeante hidrófilo puede ser al menos sustancialmente soluble en agua de modo que una vez que se pone en contacto con una fuente de agua o humedad, tal como fluido subcutáneo, el permeante hidrófilo al menos se disuelve sustancialmente en el fluido subcutáneo. En otro aspecto, el permeante hidrófilo puede no disolverse sustancialmente en el fluido subcutáneo, sino que más bien puede formar una suspensión de permeado hidrófilo particulado en el fluido subcutáneo. Como se usa adicionalmente en la presente memoria, la composición de permeante hidrófila puede incluir uno o más permeantes hidrófilos como se describe en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, un “fluido subcutáneo” o “humedad biológica” puede incluir, sin limitación, humedad, plasma, sangre, una o más proteínas, fluido intersticial, fluido de tejido de la piel, fluido de cualquiera de las capas de la piel, sudor, suero, fluido linfático y/o cualquier combinación de dos o más de estos. En un aspecto, un fluido subcutáneo de acuerdo con la presente invención es una fuente de humedad que incluye agua.

Como se usa en la presente memoria, el término “no biodegradable” se refiere a un material, compuesto o composición, que no se degrada, disuelve ni erosiona sustancialmente cuando se pone en contacto con el fluido subcutáneo. En un aspecto, un material, compuesto o composición no biodegradable puede ser un material, compuesto o composición sustancialmente insoluble en agua.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “utilización de permeante” se refiere al porcentaje del contenido de permeante inicial dispuesto dentro de un parche de administración de permeante que se administra transdérmicamente desde el parche a un sujeto durante un período predeterminado de administración del permeante.

Como se usa en la presente memoria, un “sujeto” se refiere a cualquier organismo vivo que tiene al menos una membrana biológica a través de la cual se puede obtener fluido. En un aspecto, un ejemplo de membrana biológica puede ser al menos una capa de piel a través de la cual se puede obtener 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 no mamífero. El animal también puede 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, como un ser humano, un animal de granja, un animal doméstico o incluso un animal de laboratorio. En consecuencia, se ha de entender que la presente invención no está limitada a su uso en relación con un sujeto o grupo de sujetos en particular.

Como se usa en la presente memoria, una “membrana biológica” incluye una capa envolvente o separadora que actúa como una barrera dentro o alrededor de una célula. En algunos aspectos, puede ser una bicapa de lípido compuesta por moléculas de clase de lípidos y proteínas entrelazadas ocasionales. Las membranas biológicas como se usan en la presente memoria también pueden definir espacios o compartimentos cerrados en los que las células pueden mantener un ambiente químico o bioquímico que difiera del ambiente exterior del espacio o compartimento. En algunos aspectos, la membrana biológica puede ser una estructura selectivamente permeable, donde el tamaño, la carga y otras propiedades químicas de los átomos y las moléculas que intentan atravesarla determinarán si son capaces de hacerlo. En un aspecto, la membrana biológica puede ser una membrana mucosa. Los ejemplos de membranas mucosas pueden incluir, pero sin limitación, membranas orales, gingivales, gastrointestinales, cervicales, vaginales, intra-rectales, intranasales, bucales y oculares. En otro aspecto, la membrana biológica puede ser una capa de piel.

Como se usa en la presente memoria, 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 externa de la piel, es decir, el estrato córneo. En un aspecto alternativo, una capa de piel puede incluir una o más capas de la epidermis debajo del estrato córneo, comúnmente identificadas como capas de estrato granuloso (*stratum granulosum*), estrato espinoso (*stratum malpighii*) y estrato basal (*stratum germinativum*). Un experto 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 la epidermis por debajo del estrato córneo. Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, una vía formada al menos en una capa de piel de un sujeto es una vía en la capa de estrato córneo de un sujeto.

Como se usa en la presente memoria, “potenciador”, “potenciador químico”, “potenciador de penetración”, “potenciador de permeación”, “potenciador de permeabilidad” y similares incluyen todos los potenciadores que aumentan el flujo de un permeante, analito u otra molécula a través de la membrana biológica, o dentro del fluido tisular. Los agentes de control de pH se consideran incluidos. Además, se incluyen todas las tecnologías de potenciadores de fuerza activa que incluyen, pero sin limitación, la aplicación de energía sónica, succión mecánica, presión o deformación local de los tejidos, sonoforesis, iontoforesis o electroporación. En algunos casos, el permeante hidrófilo también puede actuar simultáneamente (con su papel como permeante) o por separado como potenciador de permeabilidad. Una o más tecnologías de potenciador se pueden combinarse secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, se puede aplicar primero un potenciador químico para permeabilizar la pared capilar y luego se puede aplicar un campo de energía iontoforético o sónico para impulsar activamente un permeante al interior de los tejidos que rodean y comprenden el lecho capilar.

Como se usa en la presente memoria, “transdérmico” o “percutáneo” incluye el paso de un permeante hacia y a través de una o más capas de la piel para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos efectivos o niveles tisulares locales de un permeante.

Como se usa en la presente memoria, una “abertura formada”, una “abertura artificial” o “microporo” significa cualquier ruptura física de la membrana biológica de un tamaño adecuado para administrar o extraer fluido a su través. “Abertura formada”, “abertura artificial”, “microporo”, por lo tanto, se refiere a un pequeño orificio, abertura o grieta creada a la profundidad deseada en o a través de una membrana biológica. En una realización, el término microporo se refiere al resultado de cualquier tecnología de abrasión de la piel que da como resultado la producción de fluido biológico en la superficie de la piel. En una realización, la abertura se puede formar mediante la conducción de energía térmica como se describe en las patentes de U. S. Nros 5.885.211 y 7.141.034, cuyas enseñanzas se incorporan en la presente como referencia, o a través de un proceso mecánico, a través de un proceso pirotécnico o a través del uso de la ablación por radiofrecuencia. En algunos aspectos, el tamaño del orificio o poro puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1-1000, 5-700, 10-500, 50-300, 100-250, 50-100 ó 70-90 micras de diámetro. El orificio o poro puede tener cualquier forma, por ejemplo, cilindro, hendidura, orificio, cuadrado, canal, cráter y similares. Se ha de entender que el término microporo se usa en forma singular por simplicidad, pero que los dispositivos, sistemas y métodos pueden formar un conjunto de múltiples aberturas o poros.

Como se usa en la presente memoria, “poración”, “microporación”, o cualquier término similar significa la formación de un pequeño orificio o grieta (en lo que sigue también denominado “microporo”) en o a través del tejido o la membrana biológica, tal como la piel o la membrana mucosa, o la capa externa de un organismo para disminuir las propiedades de barrera de esta membrana biológica para el paso de al menos un permeante de un lado de la membrana biológica al otro para fines de selección. Con preferencia, el orificio o “microporo” así formado es de aproximadamente 1-1000 micrones de diámetro y se extiende dentro de la membrana biológica lo suficiente para romper las propiedades de barrera del estrato córneo sin afectar adversamente los tejidos subyacentes. En otras realizaciones, el orificio o microporo así formado es de aproximadamente 1-1000, 5-700, 10-500, 50-300, 100-250, 50-100 ó 70-90 micrones de

diámetro. Se ha de entender que el término "microporo" se usa en forma singular por simplicidad, pero que el dispositivo de la presente invención puede formar múltiples aberturas artificiales. La poración puede reducir las propiedades de barrera de una membrana biológica hacia el cuerpo para fines seleccionados, o para ciertos procedimientos médicos o quirúrgicos. El proceso de formación de microporos al que se hace referencia en la presente memoria se distingue de las aberturas formadas por electroporación principalmente por las dimensiones mínimas típicas de los microporos, que son usualmente no menores de aproximadamente 1 micrón y usualmente al menos aproximadamente 1 micrón de profundidad, mientras que las aberturas formadas con la electroporación son típicamente solo unos pocos nanómetros en cualquier dimensión. Sin embargo, la electroporación es útil para facilitar la captación de permeantes seleccionados por los tejidos objetivo debajo de las capas externas de un organismo después de que el permeable ha pasado a través de los microporos hacia estas capas más profundas de tejido. Para los propósitos de esta solicitud, "poración" y "microporación" se usan indistintamente.

Un "microporador" o "porador" es un componente para un dispositivo de microporación capaz de microporación. Los ejemplos de un microporador o porador incluyen, pero sin limitación: dispositivos de poración térmica que incluyen dispositivos con uno o más filamentos capaces de suministrar conductivamente energía térmica por contacto directo a una membrana biológica para causar la ablación de una porción de la membrana lo suficientemente profunda para formar un microporo, elementos conductores de calor colocados en contacto físico sustancial con una membrana biológica para suministrar suficiente energía a la membrana biológica para la ablación térmica de dicha membrana biológica, y capas de colorante/absorbente tópico calentadas ópticamente; dispositivos de ablación mecánica que incluyen accionadores electromecánicos, microlancetas y una serie de microagujas o lancetas macizas o huecas; abladores de radiofrecuencia, abladores de energía sónica; sistemas de ablación por láser; dispositivos de punción hidráulicos que incluyen perforadores de chorro de fluido a alta presión; técnicas que usan la abrasión física de la superficie de la piel; dispositivos de administración balística dérmica; y similares. Una Interfaz de Tejido de Película Delgada como se describe en la Patente U.S: 7.141.034, cuya totalidad se incorpora como referencia, es un ejemplo adicional de un porador. Como se usa en la presente memoria, "microporador" y "porador" se usan indistintamente.

"Interfaz de Tejido de Película Delgada" o "TFTI" se usa para describir un dispositivo que crea microporos usando energía térmica producida por el paso de corriente eléctrica a través de elementos resistivos y métodos de fabricación y operación funcional de los dispositivos de TFTI. Los dispositivos de TFTI crean uno o más microporos en una amplia variedad de membranas biológicas. Las TFTI tienen aplicaciones que incluyen la microporación térmica de la piel humana para la mejora del control del analito y la administración de permeantes, tales como un fármaco terapéutico o un tinte de tatuaje. Las TFTI se caracterizan por su capacidad de crear rápida y eficientemente un patrón o conjunto de microporos en la superficie de una membrana biológica. El patrón puede ser cualquier espaciado geométrico de microporos con varias densidades de poros posibles. En una realización, la densidad de poros es tan alta como un poro cada 0,2 mm cuadrados y las densidades de poros pueden cubrir un área total de poros que varíe desde unos pocos milímetros cuadrados hasta más de varios cientos de centímetros cuadrados, incluyendo 0,005-800, 0,01-500, 0,1 -500, 1-300, 10-200, 25-100 y 50-75 centímetros cuadrados. Los dispositivos de TFTI están diseñados para ser estructuras conformables finas y flexibles que pueden formar una interfaz entre la membrana biológica y un controlador.

Alternativamente, la TFTI se puede integrar con el propio controlador y este dispositivo integrado se puede poner en contacto con la membrana biológica. La porción de controlador suministra cada elemento de poración o electrodo u otro componente activo tal como un piezo-transductor en la TFTI con la señal eléctrica requerida para efectuar la poración u otra función de la TFTI, tales como, pero sin limitación, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, o medición de impedancia del tejido contactado. Las TFTI son flexibles y pueden adaptarse a la forma de las membranas biológicas objetivo. Las TFTI se fabrican para ser muy delgadas, livianas y se pueden usar por separado de un parche o de manera integrada y también se conectan al controlador o fuente de corriente a través de un cable umbilical para permitir una configuración más cómoda para el usuario. Cuando se incorporan en la TFTI una o más características de mejora de flujo adicionales, activas, controlables, tales como, pero sin limitación, la modulación de presión, manipulación mecánica, iontoforesis, electro-ósmosis, sonoforesis o electroporación, la activación de esta característica de control de flujo adicional puede ser controlada por el módulo de control remoto, ya sea de una manera preprogramada, un modo controlado por el usuario a través de entradas al controlador, o de modo de bucle cerrado automático, en el que la tasa de infusión de un permeante se modula en función del nivel medido de un analito seleccionado dentro del organismo u otra propiedad medible del mismo. La otra propiedad medible puede incluir frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura, respiración y conductividad de la superficie de la piel. Por ejemplo, en una realización, es útil controlar la tasa de infusión de insulina sobre la base de la medición en tiempo real de las concentraciones de glucosa en el fluido intersticial o en el suero de un organismo. En otra realización, es deseable con algunos compuestos terapéuticos, particularmente aquellos con ventanas terapéuticas más estrechas, definir qué nivel de fármaco es efectivo en función de cuándo los efectos secundarios negativos se vuelven demasiado intolerables, modular las tasas de infusión basadas en los niveles medibles de este compuesto dentro del organismo, lo que permite un método muy preciso y auto-adaptativo para lograr y mantener la concentración de fármaco dentro de una ventana terapéutica deseada, independientemente de la masa corporal o el metabolismo del paciente. En el diseño y fabricación de la TFTI, muchas de las trazas eléctricamente conductivas que comprenden la TFTI se pueden usar para cumplir múltiples funciones. Por ejemplo, las trazas utilizadas para aplicar impulsos cortos de corriente a los elementos de poración resistivos para inducir el ciclado térmico, también se pueden usar para el control de

retroalimentación de bucle cerrado de la microporación o para incorporar mejoras como electrodos para un proceso iontoforético o de electroporación, llevado a cabo después de que se han formado los microporos.

5 Como se usa en la presente memoria, "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 de una forma ionizada de fármaco o un fármaco no ionizado transportado con el flujo de agua asociado con el transporte de iones (electro-ósmosis) en el tejido o la extracción similar de un fluido biológico o analito.

10 Como se usa en la presente memoria, "electroporación" se refiere a la creación a través del flujo de corriente eléctrica de aberturas en las paredes celulares que son de órdenes de magnitud menores que los microporos. Las aberturas formadas con electroporación son típicamente de solo unos pocos nanómetros, por ejemplo 1-10 nanómetros, en cualquier dimensión. En un ejemplo, la electroporación es útil para facilitar la admisión celular de permeantes seleccionados por los tejidos objetivo debajo de las capas externas de un organismo después de que el permeante ha pasado a través de los microporos a estas capas más profundas de tejido.

15 Como se usa en la presente memoria, "sonoforesis" o "sonificación" se refiere a energía sónica, que puede incluir frecuencias normalmente descritas como ultrasónicas, generadas por 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 moléculas de fármacos se ha denominado sonoforesis o fonoforesis.

20 La presente invención se basa, en parte, en nuevos enfoques para la administración transdérmica que se han desarrollado a través del aumento de la permeabilidad de una membrana biológica. De acuerdo con algunos aspectos, la permeabilidad se puede lograr mediante la alteración física de la membrana por medio de la formación de aberturas o vías artificiales a través de al menos una capa de la membrana. Estas aberturas pueden proporcionar comunicación o acceso de fluido a través de la membrana. Por ejemplo, cuando la membrana biológica es la capa de piel del estrato córneo, las aberturas formadas pueden proporcionar acceso o comunicación de fluido a las capas vivas hidratadas de los tejidos cutáneos epidérmicos y dérmicos debajo de la capa del estrato córneo. Con ese fin, estas aberturas, o microporos, se pueden observar como canales acuosos o vías formadas, a través de las cuales no solo se puede difundir el permeante, sino que se puede bombear fluido, se pueden administrar micropartículas o el fluido dentro del sujeto puede exudar a la superficie de la piel. Mediante la utilización de las propiedades bidireccionales del flujo de fluido y los microporos de este tipo, la presente invención proporciona, en un aspecto, dispositivos, sistemas y métodos mejorados de administración transdérmica de permeante, como se describe en detalle a continuación.

35 De acuerdo con aspectos de la invención, se proporciona un parche o un sistema que incluye el parche más un porador para provocar el flujo de un agente bioactivo a un sujeto a través de al menos una vía formada a través de una membrana biológica del sujeto. El parche incluye una matriz. La matriz tiene una superficie adaptada para ponerse en contacto con una membrana biológica y la matriz está adaptada además para absorber o recibir de otro modo humedad biológica de al menos una vía formada a través de la membrana biológica. Una composición de permeante está dispuesta dentro de la matriz. La composición de permeante incluye un permeante hidrófilo no disuelto, donde dicho permeante hidrófilo puede incluir al menos un agente bioactivo, y además incluye al menos un potenciador de permeabilidad como un agente de control del pH. En una realización, el permeante hidrófilo de la composición de permeante se administra al sujeto. En otra realización, tanto el permeante hidrófilo como el potenciador de permeabilidad de la composición de permeante se administran al sujeto. En algunos aspectos, el agente bioactivo también puede proporcionar la funcionalidad del al menos un potenciador de permeabilidad.

45 En una realización, la composición de permeante se puede poner en contacto con humedad biológica, tal como fluido subcutáneo, cuando la superficie inferior del parche se coloca en comunicación de fluido con la al menos una vía formada a través de la membrana biológica de un sujeto. En otra realización, al menos una porción del permeante hidrófilo no disuelto y, en algunos casos, al menos una porción del potenciador de permeabilidad también, se puede disolver o formar una suspensión en la humedad biológica contactada del sujeto. Sin estar limitado por esta explicación, en una realización se considera que una vez que una cantidad eficaz de humedad ha entrado en contacto con la composición de permeante en la matriz, el fluido proporciona posteriormente una vía de difusión para suministrar al menos una porción del permeante nuevamente a través de la membrana biológica al sujeto. En otro aspecto y sin limitación, la composición de permeante puede tener una afinidad por el fluido subcutáneo de manera que al menos una porción de la composición de permeante puede extraer una cantidad eficaz de fluido subcutáneo del sujeto cuando la superficie inferior del parche se ubica en comunicación de fluido con al menos una vía formada a través de la capa de piel de un sujeto.

60 En una realización, la matriz tiene una superficie adaptada para ponerse en contacto con una membrana biológica y está adaptada además para absorber o recibir de otro modo la humedad biológica desde al menos una vía formada a través de la membrana biológica cuando el parche está ubicado en comunicación de fluido con al menos una vía formada. La matriz puede incluir al menos un polímero y puede incluir dos o más polímeros. El polímero o polímeros pueden ser polímeros solubles en agua o insolubles en agua. Una única matriz puede incluir tanto polímeros solubles en agua como insolubles en agua. Ejemplos no limitantes de polímeros solubles en agua incluyen polietilenglicol (PEG o PEO o POE), alcohol polivinílico (PVA o PVOH) y polivinilpirrolidona (PVP). Ejemplos no limitantes de polímeros

insolubles en agua incluyen etilvinil acetato (EVA) y etil celulosa (EC). El material de la matriz puede representar, en un aspecto ejemplificativo no limitante, aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 99% en peso del parche, incluidas cantidades adicionales de aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso y aproximadamente 80% en peso del parche. Adicionalmente, el material de matriz puede representar cualquier cantidad en cualquier intervalo de porcentajes en peso derivados de estos valores. Por ejemplo, en aspectos no limitantes ejemplares, la matriz material puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso del parche, aproximadamente 20 a aproximadamente 60% en peso del parche, aproximadamente 20 a aproximadamente 40% en peso del parche, o incluso aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso del parche.

De acuerdo con aspectos de la invención, la matriz puede incluir un material polimérico insoluble en agua o una combinación de materiales poliméricos. Por ejemplo y sin limitación, en un aspecto, la matriz puede incluir un copolímero de etilvinil acetato (EVA), etil celulosa (EC), polietileno, acrilato de polietileno y copolímeros de etileno y acrilato de etilo y cualquier combinación de estos. En un aspecto, la matriz puede incluir un copolímero de etilvinil acetato que tenga un porcentaje relativo de acetato de vinilo en el intervalo de 0% a aproximadamente 60%, incluyendo porcentajes de acetato de vinilo adicionales de aproximadamente 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 otro aspecto más, el copolímero de etilvinil acetato incluye aproximadamente 40% de acetato de vinilo.

Como se resumió anteriormente, la composición de permeante incluye al menos un permeante hidrófilo, en la que el permeante hidrófilo puede incluir al menos un agente bioactivo y al menos un potenciador de permeabilidad y un agente de control de pH. En algunas realizaciones, el permeante hidrófilo puede funcionar simultáneamente (con su papel como permeante) o por separado como un potenciador de permeabilidad. Además, la composición de permeante puede incluir opcionalmente uno o más aditivos adecuados para administración. Por ejemplo, el permeante puede comprender opcionalmente un agente de control de la solubilidad, un relleno o carga (que se puede denominar en algunos casos un relleno biocompatible), o cualquier otra sustancia convencionalmente conocida, adecuada para proporcionar o potenciar una administración transdérmica deseada de un permeante. Ejemplos de agentes de control de solubilidad y de rellenos se describirán más adelante. En un aspecto, el permeante hidrófilo puede representar aproximadamente alrededor de 1% en peso a aproximadamente 99% en peso del parche, incluyendo cantidades adicionales de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, y aproximadamente 75% en peso del parche, e incluyendo cualquier intervalo de porcentajes en peso derivados de estos valores.

Como se usa en la presente memoria, un "agente bioactivo" incluye cualquier fármaco, producto químico o material biológico que induzca un efecto biológico o farmacológico deseado. El efecto puede ser local, tal como proporcionar un efecto anestésico local, o puede ser sistémico. Tales sustancias incluyen amplias clases de compuestos que normalmente se administran al cuerpo, incluyendo a través de las superficies corporales y las membranas, incluida la piel. Con este fin, en un aspecto, el agente bioactivo puede ser un agente de moléculas pequeñas. En otro aspecto, el agente bioactivo puede ser un agente macromolecular. En general, y sin limitación, los ejemplos de agentes bioactivos incluyen, pero sin limitación, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivantes; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; antináuseas; antineoplásicos; fármacos antiangiogénicos; fármacos antiparkinsonianos; antiprurícticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueantes de los canales de calcio y potasio, bloqueantes beta, alfabloqueantes y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos y antidiuréticos; vasodilatadores que incluyen coronarios generales, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; vasoconstrictores; preparaciones para la tos y resfriados, incluyendo descongestionantes; hormonas tales como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpáticos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; fármacos antifibromialgia; fármacos contra la psoriasis; inhibidores de la resorción ósea; agentes que aumentan la resistencia ósea; agentes que reducen la fragilidad ósea; fármacos anti-incontinencia; fármacos anti-infertilidad; fármacos anti-acromegalia; fármacos antiedematosos; fármacos antiobesidad; inhibidores de la resorción ósea; anestésicos; fármacos anti-ansiedad; sedantes; relajantes musculares; inhibidores de la acetilcolinesterasa; Inhibidores de ACE; anticoagulantes; narcóticos; anti-obsesivo; anti-bulímico; antiemético; ansiolíticos; NSAIDs; antirreumáticos; tratamientos farmacológicos de hipotiroidismo; antagonistas del receptor de NMDA; agonistas del receptor de NMDA; agonistas parciales del receptor de NMDA; tratamientos con ADHD, fármacos antiespasmódicos, fármacos anticonvulsivos, fármacos para la profilaxis de migraña; fármacos para hipertrofia prostática benigna; sedantes; opiáceos; fármacos para hipertensión arterial pulmonar; hipnóticos; fármacos para osteoporosis; fármacos antiinflamatorios; fármacos para el control de la glucemia diabética; fármacos para esclerosis múltiple; fármacos de trombocitopenia; y fármacos de reconstitución mieloide.

De acuerdo con aspectos de la presente invención, el agente bioactivo puede incluir uno o más péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos u otras macromoléculas que se sabe que son difíciles de administrar transdérmicamente con las técnicas convencionales existentes debido a su tamaño y carga. Los ejemplos de macromoléculas que se pueden administrar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, oligonucleótidos, ARNs, ARNs, moléculas antisentido, moléculas de triple hélice, oligómeros de CpG, señuelos de potenciadores, anticuerpos, LHRH, análogos de LHRH (tales como goserelina, leuprolida, buserelina, triptorelina, gonadorelina, nafarelina y leuprolida), GHRH, GHRF, insulina, insulínopina, calcitonina, octreótido, endorfina, TRH, NT-36 (nombre químico: N-[[[s]-4-oxo-2-azetidil]-carbonil]-L-histidil-L-prolinamida), liprecina, hormonas pituitarias (por ejemplo, HGH, HMG, HCG, acetato de desmopresina, etc.), luteoides foliculares, alfa-ANF, factor de crecimiento tal como factor de liberación (GFRF), beta-MSH, GH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparaginasa, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoyetina, epoprostenol (inhibidor de la agregación de plaquetas), glucagón, hirudina y análogos de hirudina tales como hirulog, hialuronidasa, interleuquina-2, menotropinas (urofolitropina (FSH) y LH), oxitocina, estreptoquinasa, activador del plasminógeno tisular, uroquinasa, vasopresina, desmopresina, análogos de ACTH, ANP, inhibidores de la depuración de ANP, antagonistas de angiotensina II, agonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de la hormona antidiurética, antagonistas de bradiquinina, CD4, ceredasa, CSI, encefalinas, fragmentos de FAB, supresores de péptidos de IgE, IGFI, factores neurotróficos, factores estimulantes de colonias, hormona paratiroidea y agonistas, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de prostaglandinas, citoquinas, linfocinas, pentigetida, proteína C, proteína S, inhibidores de renina, timosina alfa-I, trombolíticos, TNF, GCSF, EPO, PTH, heparina, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina (Lovenox o Clexane), heparina sintética, vacunas, análogos de antagonistas de la vasopresina, interferón-alfa, -beta, y -gamma, alfa-1 antitripsina (recombinante) y TGF-beta; genes; péptidos; polipéptidos; proteínas; oligonucleótidos; ácidos nucleicos; y polisacáridos, análogos de péptido-1 de tipo glucagón y análogos de amilina.

Como se usa en la presente memoria, el término "péptido" se refiere a péptidos de cualquier longitud e incluye proteínas. Los términos "polipéptido" y "oligopéptido" se usan en la presente memoria sin ninguna limitación particular del tamaño deseado, a menos que se establezca de otro modo un tamaño particular. Ejemplos de péptidos que se pueden utilizar incluyen, sin limitación, oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrófica, factor de crecimiento epidérmico, prolactina, luliberina u hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona de crecimiento, factor liberador de hormona de crecimiento, insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastina, urogastrofina, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, renina, bradiquinina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas y análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de estos, anticuerpos monoclonales y vacunas solubles. Se contempla que la única limitación para el fármaco peptídico o proteico que puede utilizarse es una de funcionalidad.

Ejemplos de fármacos peptídicos y proteicos que contienen uno o más grupos amino incluyen, sin limitación, agentes anticancerígenos, agentes antiangiogénicos, agentes proangiogénicos, antibióticos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios y analgésicos, agentes anestésicos, antiulcerosos, agentes para tratar hipertensión, agentes para tratar hipercalcemia, agentes para tratar hiperlipidemia, etc., cada uno de los cuales tiene al menos un grupo amina primario, secundario o terciario en la molécula, con preferencia, se pueden mencionar péptidos, proteínas o enzimas tales como insulina, calcitonina, hormona de crecimiento, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), eritropoyetina (EPO), proteína morfogenética ósea (BMP), interleuquina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento de nervios (NGF), uroquinasa, etc. Otros ejemplos de fármacos proteicos incluyen, sin limitación, insulina, alfa-, beta- y gamma-interferón, hormona de crecimiento humano, factor de crecimiento transformante alfa- y beta-I, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófago-granulocitos (G-MCSF), hormona paratiroidea (PTH), análogos de PTH (Teriparatida, Ostabolin-C) calcitonina humana o de salmón, glucagón, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y sus fragmentos N-terminales activos, análogos de LHRH, endostatina, angiostatina, trombospondina, Anakinra (IL-IRA) (Kineret), Alefacept (Ameviva), Aldesleukina (Proleukina), Calcitonina (Miacalcina), Corticotropina (hormona adrenocorticotrófica/Acthar), Efalizumab (Raptiva), Epoetina Alfa (Epogen), Etanercept (Enbrel), Exendina-4 o Exenatida (Byetta), Filgrastim (Neupogen), Follitropinas (Gonal-F), acetato de glatiramer (Copaxona), hormona de crecimiento humano (Somatotropina, Norditropina, Genotropina, Nutropina), Interferón Beta la (Avonex, Rebif), Interferón Beta Ib (Betaseron), Menotropinas (Pergonal, Repronex), Octreotide (Sandostatin), Oprelvekin (Neumega), Sagamostim (Leukina), Teriparatida (Forteo), Tirotropina Alfa (Thyrogen), insulina, insulina inhalada (Exubera), Insulina aspártica (Novolog), Insulina glulisina (Apidra), insulina lispro (Humalog), insulina isofánica, insulina detemir (Levemir), insulina glargina (Lantus), insulina zinc extendida (Lente, Ultralente), acetato de pramlintida (Symlin), hormona del crecimiento, somatotropina (Genotropin, Humatrope, Norditropin, NorlVitropin, Nutropin, Omnitrope, Protropin, Siazon, Serostim, Valtropin), Mecasermin (Increlex), rinfabato Mecasermin (IPlex), Factor VIII (Bioclate, Helixate, Kogenate, Recombinate, ReFacto), Factor IX (Benefix), Antitrombina III (Thrombate III), concentrado de proteína C (Ceprotin), beta-Gluco-cerebrosidasa (Cerezyme, Ceredasa), Alglucosidasa-alfa (Myozyme), Laronidasa (Aldurazyme), Idursulfasa (Elaprase), Galsulfasa (Naglazyme), Agalsidasa-beta (Fabrazyme), inhibidor de alfa-1-proteinasa (Aralast, Prolastin), Lactasa (Lactaid), enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa, proteasa) (Arco-Lasa, Cotazym, Creon, Donnazyme, Pancreasa, Viokasa, Zymasa), adenosin deaminasa (Adagen), inmunoglobulinas

combinadas (Octagam), albúmina humana (Albumarc, albúmina, Albuminar, AlbuRx, Albutein, Flexbumin, Buminat, Plasbumin), Eritropoyetina, Epoetina-alfa (Epogen, Procrit), Darbepoetin-alfa (Aranesp), Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos; G-CSF) (Neupogen), Pegfdgrastim (Peg-G-CS F) (Neulasta), Sargramostim (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CS F) (Leukina), Oprelvekin (interleuquina, IL-11) (Neumega), hormona foliculo-estimulante humana (FSH) (Gonal-F, Follistim), gonadotropina coriónica humana (HCG) (Ovidrel), Lutropina-alfa (Luveris), interferón alfa tipo I, interferón alfacon 1 (Infergen), interferón alfa-2a (Roferon-A), PegInferferon-alfa-2a (Pegasys), Interferón-alfa-2b (Intron A), PegInferferón-alfa-2b (Peg-Intron), Interferón-alfa-n3 (AlferonN), Interferón-beta-1a (Avonex, Rebif), Interferón-beta-1b (Betaseron), Interferón-gamma-1b (Actimmune), Aldesleukina (interleuquina 2 (IL2), factor activador de timocitos epidérmicos, ETAF) (Proleukin), Alteplasa (activador del plasminógeno tisular; tPA) (Activasa), Reteplasa (mutéina por supresión de tPA) (Retavasa), Tenecteplasa (TNKasa), Uroquinasa (Abbokinasa), Factor VIIa (NovoSeven), Drotrecogina-alfa (proteína C activada) (Xigris), calcitonina de salmón (Fortical, Miacalcin), teriparatide (residuos de hormona paratiroidea humana 1-34) (Forteo), octreótido (Sandostatin), Diboterminalfa (proteína morfogénica ósea 2 humana recombinante; rhBMP2) (Infuse), proteína morfogénica ósea 7 humana recombinante (rhBMP7) (proteína osteogénica 1), acetato de histrelin (hormona liberadora de gonadotropina, GnRH) (Supprelin FA, Vantas), palifermina (factor de crecimiento de queratinocitos; KGF) (Kepivance), Becaplermin (factor de crecimiento derivado de plaquetas; PDGF) (Regranex), Tripsina (Granulex), Nesiritide (Natrecor), toxina botulínica tipo A (Botox), tipo toxina botulínica (Myoblock), Colagenasa (Santyl), desoxirribonucleasa I humana, domasa-alfa (Pulmozyme), Hialuronidasa ((Amphadase, Hydase) bovina, (Vitrase) ovina), Hialuronidasa (human recombinante) (Hylenex), Papaína (Accuzyma, Panafil), L-Asparaginasa (ELSPAR), Peg-asparaginasa (Oncaspar), Rasburicasa (Elitek), Lepirudina (Refludan), Bivalirudina (Angiomax), Estreptoquinasa (Streptasa), Anistreplasa (Complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisoiado; APSAC) (Eminasa), Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix), Panitumumab (Vectibix), Alemtuzumab (Campath), Rituximab (Rituxan), Trastuzumab (Herceptin), Abatacept (Orencia), Anakinra (Anril, Kineret), Adalimumab (Humira), Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade), Alefacept (Amevive), Efalizumab (Raptiva), Natalizumab (Tysabri), Eculizumab (Soliris), globulina antitímocito (conejo) (Timoglobulina, Basiliximab (Simulect), Daclizumab (Zenapax), Muromonab-CD3 (Orthoclone, OKT3), Omalizumab (Xolair), Palivizumab (Synagis), Enfuvirtida (Fuzeon), Abciximab (ReoPro), Pegvisomant (Somavert), Fab de Crotalidae polivalente inmune (ovino) (Crofab), Fab sérico inmune a digoxina (ovino) (Digifab), Ranibizumab (Fuentis), Denileukin difitox (Ontak), Ibritumomab tiuxetan (Zevalin), Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), Tositumomab (Bexxar), ¹³¹I-tositumomab (Bexxar 1-131), antígeno de superficie de Hepatitis B (Engerix, Recombivax HB), vacuna HPV (Gardasil), OspA (FYMERix), inmunoglobulina G anti-Rhesus (Rh) (Rhophylac), derivado de proteína purificado recombinante (DPPD), Glucagon (Glucagen), hormona de liberación de hormona de crecimiento (GHRH) (Geref), Secretin (ChiRhoStim (péptido humano), SecreFlo (péptido porcino)), hormona estimulante de tiroides (TSH), tirotropina (Thyrogen), Capromab pendetida (ProstaScint), Indium-111-octreótido (OctreoScan), Satumomab pendetida (OncoScint), Arcitumomab (CEA-scan), Nofetumomab (Verluma), Apcitide (Acutect), Imciromab pentetato (Myoscint), fanolesomab tecnecio (NeutroSpec), acetato de Cetorelix, antagonistas de oxitocina (atosiban, Barusiban), Romiplostim (NPlate), hormona luteinizante, agonistas del receptor de somatostatina, inhibidor de peptidil-prolil isomerasa (Ciclosporina A), heparina de peso molecular bajo (Lovenox, Tinzaparina, Dalteparina, Desirudina (Iprivasc), Fondaparinux (Arixtra), Idraparinux, Idraparinux biotinilado (SSR 126517), AVE5026, SR 123781, inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa (Eptifibatide: Integrilin, anticuerpo abciximab, el tirofiban no péptido), péptido natriurético de tipo B humano (Nesiritide: Natrecor), calcitonina de salmón, agonistas del receptor 2 de arginina vasopresina (Desmopresina), inhibidores de fusión del VIH (agonistas de unión a GP41: Enfuvirtide)..

Si se desea, el agente bioactivo puede estar presente dentro del reservorio de administración como una sal hidrófila anhidra no disuelta. A tal fin, como se usa en la presente memoria, "sal hidrófila" y términos similares incluyen, sin limitación, una forma iónica de un agente bioactivo, fármaco, o agente farmacéutico, tal como sodio, potasio, amonio, trimetamina, u otras sales de catión, sulfato u otras sales aniónicas de estos, sales de adición de ácido de fármacos básicos y sales de adición de bases de fármacos ácidos. Ejemplos ilustrativos de tales sales incluyen diclofenac sódico, cromolyn sódico, aciclovir sódico, ampicilina sódica, warfarina de sodio, ketorolac trometamina, HCl amilorida, HCl efedrina, HCl loxapina, HCl tiotixeno, HCl trifluoperazina, HCl naltrexona, HCl naloxona, HCl nalbufina, HCl bupiriona, HCl bupripion, HCl fenilefrina, HCl tolazolina, maleato de clorfeniramina, HCl fenilpropanolamina, HCl clonidina, HBr dextrometorfano, succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol, bitartrato de epinefrina, fumarato de ketotofin, sulfato de atropina, citrato de fentanilo, HCl tramadol, sulfato de apomorfina, HCl propranolol, HCl pindolol, HCl lidocaína, HCl tetraciclina, HCl oxitetraciclina, HCl tetracaína, HCl dibucaína, sulfato de terbutalina, HBr escopolamina, maleato de bromfeniramina y HCl hidromorfona.

En aún otro aspecto, el agente bioactivo puede ser un agente terapéutico de moléculas pequeñas. Ejemplos ilustrativos de agentes terapéuticos de moléculas pequeñas incluyen Acitretin (Soriatane), Amitriptilina (Elavil), Alendronato sódico, Arpiprazol (Abilify), HCl Betanecol (Urecholine), Bromocriptina (Parlodel), Bumetanida (Bumex), Bupivacaína (Marcaine), Buprenorfina (Buprenex), Buspirona (BuSpar), Cetirizina HCl, Citalopram (Celexa), Clorazepato (Tranxene), Clomipramina HCl, Cyclobenzaprine (Flexeril), Donepezil (Aracept), Doxazosina (Cardura), Enalapril (Vasotec), Enoxaparina (Lovenox), Escitalopram (Lexapro), Felodipina (Plendil), Fentanilo (Sublimaze, Duragesic), Fluoxetina (Prozac, Sarafem), Fosiniprilo, Galantamina HBr (Reminyl, Razadina ER), Glipizida (Glucotrol), Granisetron (Kytril), Haloperidol (Haldol), bitartrato de hidrocodona, acetato de hidrocortisona, HCl Hidrozina, Isradipina (DynaCirc), Ketorolac (Acular, Toradol), Feflunomida (Arava), Fevotroxina (Fevoxyl, Fevotroid, Synthroid),

Fisinopril (Prinivil, Zestril), Forazepan (Ativan), Foxapina (Foxitane), Meloxicam (Mobic), Memantina (Namemda), Metilfenidato (Ritalin, Concerta), Metimazol (Tapazole), Metoclopramida (Reglan), Metolazona (Mykrox, Zaroxolyn), Mirtazapina (Remeron), Montelukast, Nalbufina (Nubain), Neostigmina (Prostigmin), HCl Nortriptileno, Olanzapina (Zyprexa), Ondansetron (Zofran), cloruro de Oxibutinina (Ditropan XF), HCl Oxicondon, Oximorfon (Numorphan), Palonosetron (Aloxi), Paliperidona, Palmitato de paliperidona, Paroxetina (Paxil), Pergolide (Permax), Perfenazina (Triaflon), fenitoína sódica, Pramipexol (Mirapex), Proclorperazina (Compazine), Proclidina (Kemadrin), Prometazina HCl, Propanolol HCl, Protriptilina (Vivactil), Ramipril, Risperidona (Risperdal), Ropinirol (Requip), Rosiglitazona (Avandia), Selegilina (Eldepryl) clorhidrato de (R-(-)-Deprenilo), Tamsulosina (Flomax), Temazepam (Restoril), Tietilperazina (Torecan), Tiagabina (Gabitril), Timolol, Tramadol, Treprostinil sódico (Remodulin), Tropisetron (Novaban), Wafarina sódica, ATI 5923, tartrato de Zolpidema, e inhibidores de DPP-4 (sitagliptina (Januvia), vildagliptina (Galvus), Saxagliptina (BMS477118), Alogliptina (SYR-322), denagliptina (Redona), PHX1149, TA-6666, GRC 8200/EMD 675992, MP513, PSN9301, R1579, BI 1356, PF-734200, ALS 2-0426, TS-021, AMG221, ABT-279, SK-0403, KRP-104, SSR162369, ARI2243, S 40010, PT-630, SYR-619, E3024, A-899301).

En otro aspecto más, el agente bioactivo puede ser un agente terapéutico conocido convencionalmente para administración por inyección. Los ejemplos ilustrativos de tales agentes terapéuticos incluyen adenosina, fluorouracilo, alprostadilo, sulfato de ampicilina, amiodarona, azitromicina, bleomicina, carboplatino, ceftriaxona, ciprofloxacina, cisplatino, dacarbazina, HCl daunorrubicina, mesilato de deferoxamina, acetato de desmopresina, fosfato sódico de dexametasona, dipiridamol, HCl doxorubicina, enalaprilat, HCl epirubicina, fluconazol, fosfato de fludarabina, flumazenilo, fosfenitoína sódica, HCl granisetron, decanoato de haloperidol, haloperidol, HCl idarrubicina, ifosfamida, HCl irinotecano, HCl L-Cisteína, feucovorina de calcio, acetato de leuprolida, acetato de medroxiprogesterona, Mesna, acetato de metilprednisolona, metoclopramida, mitoxantrona, bitartrato de norepinefrina, acetato de ocreotida, Ondansetron, ONXOL® (paclitaxel), Oxitocina, Pamidronato disódico, bromuro de Pancuronio, HCl Prometazina, Propofol, Sulfametoxazol y Trimetoprima, sulfato de terbutalina, cipionato de testosterona, Tobramicina, TOPOSAR® (Etopósido), bromuro de vecuronio, VINCASAR PFS® (sulfato de vincristina), tartrato de vinorelbina, ZANOSAR® (estreptozocina), Abraxana, Actrel, Adenoscan, Alimta, Ameviva, Amikacin, Anzemet, Arimidex, Arixtra, Aromasin, Avastin, Avonex, Betaseron, BICNU, Botox, Campath, Camptosar, Casodex, CeeNu, Cerezyme, Cetrotida, Copaxona, Copegus, Cytoxan, DepoTestosterona, Dobutamina, Doxil, Eligard, Eloxatin, Elspar, Enbrel, Erbitux, Ethyol, Fabrazyme, Faslodex, Follistim, Fuzeon, Ganirelex (Antagon), Gemzar, Genotropin, Genotropin Minquick, Gleevec, Gonal-F, Herceptin, Hexalen, Humatrope, Humira, Hycamtin, Infergen, Infumorph, Intron A, Kineret, Kuvan, Lior Intra, Lucentis, Lupron Pediatric, Macugen, Matulane, Menopur, Mustargen, Myobloc, Nabi-HB, Neumega, Neupogeno, Nexavar, Norditropin, Nutropin, Nutropin AQ, Orenicia, Ovidrel, Pegasys, Peg-Intron, Pentam, Prograf, Proleukin, Pulmozyme, Rebetal, Rebetol, Reclast, Refludan, Remicade, Repronex, Revlimid, Ribapak, Ribavirin, Risperdal Consta, Rituxan, Roferon-A, Saizen, Sandostatin LAR, Serostim, Sprycel, Supprelin LA, Sutent, Synagis, Synthroid, Tarceva, Tasigna, Tamoxifen, Taxotere, Temodar, Tevtopin, Thalomid, Thyrogen, Tobi, Tubersol, Tysabri, Tykerb, Velcade, Vesanoide, Vidaza, Vinblastina, Vincristina, Viread, Vistide, Vitamin K, Vivitrol, Xeloda, Zometa, Alfane, Alfanine, Aranesp, Bebulin, Benefix, Epogen, Forteo, Fragmin, Helixate, Hemofid, Humate, Hyate, Koate, Kogenate, Leukine, Lovenox, Monoclate, Mononine, Myochrysine, Neulasta, Neumega, Novarel, Novoseven, Procrit, Proflinine, Raptiva, Rebetron, Recombinate, Refacto, Caverject, D.H.E. 45, Zofran, Bayrho D, Protropin, Delatestryl, Plenaxis, Hemofil-M, Monarc-M, Proplex T, Hyalgan, Supartz, Synvisc, Ellence, Zoladex, Pergonal, Carimmune, Gamimmune N, Gammagard, Gammar, Iivegam, Panglobulin, Polygam, y Venoglobulina.

La porción del agente bioactivo de la composición de permeante puede representar de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 99% en peso del peso de parche total, incluyendo cantidades adicionales de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, y aproximadamente 75% en peso del parche. Además, el agente bioactivo puede representar una cantidad en cualquier intervalo de porcentajes en peso derivados de estos valores, incluyendo, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 1 a aproximadamente 30% en peso, o incluso una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención es un parche que contiene exenatida y al menos un potenciador de permeación. El potenciador de permeación puede ser cualquier potenciador de permeación descrito en la presente memoria. En una realización particular, el potenciador de permeación es un agente de control de pH. En una realización específica, el agente de control de pH se selecciona de citrato disódico, ácido succínico o tris. En una realización, el parche contiene una matriz polimérica, en la que el polímero puede ser cualquier polímero descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En otra realización, el parche contiene una matriz de reservorio. En aún otra realización, el parche comprende además un agente de control de solubilidad, en la que el agente de control de solubilidad puede ser cualquier agente de control de solubilidad descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En una realización adicional más, la exenatida se administra al sujeto durante un período de administración, pudiendo ser el período de administración cualquier período descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En una realización particular, la exenatida se administra un sujeto durante un período de administración seleccionado de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días

o aproximadamente 7 días.

En una realización, la composición de permeante dispuesta en la matriz puede incluir unos medios para controlar selectivamente el pH del ambiente biológico en el que existe al menos una vía formada a través de la membrana biológica, para controlar selectivamente el pH de la humedad biológica recibida por la matriz o una combinación de estos. Como se indicó anteriormente, los medios para controlar el pH pueden ser un agente de control del pH dispuesto en la matriz. El agente de control del pH puede estar adaptado para disolverse en la humedad biológica recibida del sujeto cuando la superficie de la matriz se coloca en comunicación de fluido con al menos una vía formada a través de la membrana biológica del sujeto. El agente de control de pH se incorpora a la matriz para ajustar al menos una porción de la humedad biológica contactada a un pH no fisiológico y para mantener la solubilidad del permeante hidrófilo, que puede ser, por ejemplo, el agente bioactivo. Además, de acuerdo con algunos aspectos, el agente de control del pH también es capaz de mantener la humedad biológica contactada a un pH no fisiológico durante un período de administración de permeante de al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 24 horas, al menos aproximadamente 3 días, o incluso al menos aproximadamente 7 días. En otros aspectos, un potenciador de permeabilidad puede actuar en tan poco como aproximadamente 1, aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 7, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, o aproximadamente 30 minutos, aumentando de este modo el flujo durante varias horas a través de un mecanismo no relacionado con pH. En otras realizaciones, la carga de agente bioactivo en una matriz, sola, es suficiente para mantener la permeabilidad de los poros de las vías formadas en una membrana biológica durante períodos de administración prolongados hasta, e incluso superiores a, 12 horas, 18 horas, 24 horas, al menos 3 días, e incluso al menos 7 días. Sin embargo, esto no siempre es verdadero en todos los casos o con todos los agentes bioactivos. Se ha determinado actualmente, de acuerdo con los métodos y dispositivos de la presente invención, que los niveles de pH del ambiente biológico en el que está contenida la vía formada se pueden ajustar en el sentido de alejarse de los niveles de pH fisiológicos para mejorar o extender la permeabilidad de la vía formada. Sin pretender estar limitado por la teoría, se considera que el mantenimiento del pH u otros aspectos del entorno biológico a niveles distintos de los fisiológicos, puede retrasar los procesos que se desencadenan en respuesta a la perturbación de la membrana biológica. Otra posibilidad es que la quelación cumpla un papel en la efectividad de estos agentes de control del pH. Cabe señalar que aunque los agentes de control de pH son todos capaces de controlar el pH, el propio control del pH puede no ser necesariamente el mecanismo por el cual se produce la mejora de la permeabilidad. Además, se ha de entender que los agentes de control del pH son solo un tipo de potenciador de permeabilidad, pero que todos los potenciadores de la permeabilidad se deben considerar parte de esta invención.

El pH fisiológico se conoce convencionalmente como aproximadamente 7.4. Por lo tanto, el pH no fisiológico como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier valor de pH diferente de 7,4, que incluya valores de pH menores que o iguales a 7,3 o valores de pH mayores que o iguales a 7,5. Con ese fin, se debe entender que el nivel deseado de pH que se debe alcanzar mediante la presencia del agente de control del pH dependerá, al menos en parte, del agente bioactivo particular que se va a administrar. En algún aspecto, el agente de control de pH se puede seleccionar para obtener un nivel de pH ácido, no fisiológico. Por ejemplo, un pH ácido no fisiológico puede estar en el intervalo de 2 a 6, incluyendo niveles de pH de aproximadamente 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 y cualquier intervalo de niveles de pH derivados de estos valores. Alternativamente, en otros aspectos, el agente de control de pH se puede seleccionar para obtener un nivel de pH no fisiológico, básico o alcalino. Por ejemplo, un pH básico no fisiológico puede estar en el intervalo de 8 a 10, incluyendo niveles de pH de aproximadamente 8,5, 9 ó 9,5.

Los ejemplos ilustrativos y no limitantes de agentes de control de pH adecuados incluyen tris (hidroximetil) aminometano (TRIS), TRICINA, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES), ácido N,N-Bis (2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES), ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), imidazol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (AMPD), aminoácidos tales como lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico y glicina; amino-azúcares tales como glucosamina y galactosamina; ácidos urónicos y aldónicos tales como ácido glucurónico y glucónico; ácidos monocarboxílicos tales como ácido glicólico o ácido láctico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido tartárico, malónico, maleico, fumárico, málico, succínico y sus sales monosódicas o ácidos tricarboxílicos tales como ácido cítrico y sus sales mono, di y trisódicas; sales inorgánicas con propiedades tampón tales como fosfato monosódico, fosfato monopotásico, fosfato disódico, fosfato dipotásico, fosfato trisódico, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

El agente de control de pH puede estar presente en una cantidad capaz de obtener un nivel de control de pH deseado como se describió anteriormente. Por ejemplo, la porción del agente de control de pH de la composición de permeante puede representar de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 99% en peso del peso de parche total, incluyendo cantidades adicionales de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, y aproximadamente 75% en peso del parche. Adicionalmente, el agente de control de pH puede representar una cantidad en cualquier intervalo de porcentajes en peso derivados de estos valores, incluyendo, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 1 a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en

peso, o incluso una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención es un parche que contiene al menos un permeante y al menos un agente de control de pH seleccionado de ácido succínico o tris. El permeante puede ser cualquier permeante descrito en la presente memoria. En una realización específica, el permeante se selecciona de insulina, hidromorfona, exenatida o citrato de fentanilo. En otra realización, el parche contiene a matriz polimérica, en la que el polímero puede ser cualquier polímero descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En una realización adicional más, el parche contiene un reservorio de permeante. En una realización adicional más, el permeante se administra al sujeto durante un período de administración, pudiendo ser el período de administración cualquier período descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la invención. En una realización particular, el permeante se administra un sujeto durante un período de administración seleccionado de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 3 días o aproximadamente 7 días.

En una realización, la composición de permeante incluye un aditivo en el que dicho aditivo puede comprender un agente de control de la solubilidad, un relleno o ambos. El aditivo puede incluir unos medios para controlar selectivamente la tasa a la que se libera de la matriz un agente bioactivo contenido dentro de una matriz. Los medios para controlar la tasa de liberación del agente bioactivo desde la matriz puede ser un agente de control de la solubilidad capaz de controlar la disolución de un agente bioactivo en la humedad biológica recibida por la matriz. En algunos aspectos, un ejemplo de agente de control de la solubilidad puede incluir agentes que controlan selectivamente el pH de una solución con respecto al punto isoeléctrico de un agente bioactivo particular. El mantenimiento del pH de una solución en, o relativamente cerca de, el punto isoeléctrico de un agente bioactivo se puede usar para minimizar la solubilidad de un agente bioactivo particular en el medio, tal como la humedad biológica. De acuerdo con los principios de equilibrio, a medida que las porciones del agente bioactivo disuelto se administran a un sujeto por medio de al menos una vía formada a través de la membrana biológica, porciones adicionales no disueltas de agente bioactivo que permanecen en la matriz se pueden disolver en la humedad biológica recibida. De este modo, al optimizar el H deseado de una solución con respecto al punto isoeléctrico de un agente bioactivo, la tasa de disolución del agente bioactivo se puede controlar selectivamente. De esta manera, mediante el control de la tasa a la que se disuelven porciones del agente bioactivo en la humedad biológica, se puede evitar una administración en bolo o en ráfaga de agente bioactivo y se pueden lograr perfiles de administración extendidos. Con ese fin, se ha de entender que, de acuerdo con algunos aspectos de la invención, un agente de control del pH como se describió previamente en la presente también puede funcionar como un medio para controlar selectivamente la tasa a la que un agente bioactivo contenido dentro de una matriz se libera de la matriz mediante el control de la tasa a la que al menos una porción del agente bioactivo se disuelve o suspende en la humedad biológica recibida por la matriz. En una realización alternativa, se puede usar un agente de control de la solubilidad para mantener una alta solubilidad del agente bioactivo. En algunas realizaciones, con el fin de mantener la administración sostenida del fármaco a lo largo del período de aplicación del parche, la liberación del parche se debe controlar usando un polímero o una combinación de polímeros.

En aspectos alternativos, el agente de control de la solubilidad puede ser un agente de control de la concentración iónica, que controle selectivamente la concentración iónica de una solución. Como apreciará un experto en la técnica, la solubilidad de un agente bioactivo particular en un medio como humedad biológica puede depender, al menos en parte, de la concentración iónica del propio medio. Para este fin, al incrementar la concentración iónica de la humedad biológica recibida por la matriz, la solubilidad de un agente bioactivo se puede reducir para inhibir la administración en bolo o ráfaga del agente bioactivo. De acuerdo con los principios del equilibrio, a medida que las porciones de agente bioactivo disuelto se administran a un sujeto por medio de la al menos una vía formada a través de la membrana biológica, las porciones no disueltas adicionales de agente bioactivo que quedan en la matriz se pueden disolver entonces en la humedad biológica recibida. De esta manera, controlando la tasa a la que las porciones del agente bioactivo se disuelven en la humedad biológica, se pueden lograr perfiles de administración extendida.

Agentes de control de la concentración iónica por esta definición podrían incluir sales de compuestos iónicos que comprendan aniones y cationes de modo que el producto sea eléctricamente neutro. Cationes formadores de sales incluyen, pero sin limitación, los siguientes; sodio, potasio, magnesio, hierro, calcio, amonio o piridinio. Aniones de sales incluidos, pero sin limitación, son los siguientes: acetato, carbonato, cloruro, citrato, nitrato, hidróxido, fosfato o sulfato. Las sales iónicas resultantes de la combinación de un anión y un catión podrían incluir, pero sin limitación, citratos de sodio (sales mono-, di- o trivalentes), fosfatos de potasio, sulfatos de sodio, fosfato o sulfatos de amonio, cloruro de sodio, etc.

En otros aspectos más, un agente de control de la solubilidad puede ser un agente de salificación. Como se usa en la presente memoria, un agente de salificación puede incluir cualquier material biocompatible, compuesto o preferiblemente una sal multivalente (muy soluble en agua) que puede generar una solución de una alta concentración iónica correspondiente a una concentración salina de 1 M o superior. Por ejemplo, y sin limitación, en un aspecto, el agente de salificación puede comprender amonio, sulfato de sodio o potasio, fosfato de disodio o dipotasio, fosfato de trisodio, citrato de di- o trisodio, sales disódicas de ácidos dicarboxílicos como succinato de sodio.

Los agentes de salificación como se describen en la realización controlan la tasa de disolución del agente bioactivo

dentro de la matriz. Los agentes tales como tampones y plastificantes podrían mejorar o retardar la solubilidad acuosa de un agente activo. Se ha descubierto que algunos agentes, cuando se usan en matrices poliméricas insolubles en agua, pueden controlar la tasa de disolución del agente bioactivo debido a su efecto de solubilidad. Los agentes que retardan la solubilidad acuosa de un agente activo harán más lenta la tasa de disolución del agente activo en el medio de disolución.

Se ha de entender que ciertos polímeros solubles en agua pueden funcionar como agentes de control de la solubilidad.

El agente de control de la solubilidad opcional puede estar presente en cualquier cantidad capaz de lograr una tasa deseada de disolución de un agente bioactivo en la humedad biológica recibida por la matriz. Por ejemplo, cuando está presente, la porción de agente de control de la solubilidad de la composición de permeante puede representar de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 99 % en peso del peso total del parche, incluyendo cantidades adicionales de aproximadamente 5 % en peso, de aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 15 % en peso, de aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 25 % en peso, de aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente el 35 % en peso, de aproximadamente el 40 % en peso, de aproximadamente el 45 % en peso, de aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente 55 % en peso, de aproximadamente 60 % en peso, de aproximadamente 65 % en peso, de aproximadamente 70 % en peso y de aproximadamente 75 % en peso del parche. Adicionalmente, el agente de control de la solubilidad puede representar una cantidad en cualquier intervalo de porcentajes en peso derivados de estos valores, incluyendo, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 % en peso o incluso una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 % en peso.

Como se observó con anterioridad, al controlar la tasa de disolución de agente bioactivo en la humedad biológica recibida por, o absorbida en, la matriz, la administración en ráfaga o bolo del agente bioactivo se puede evitar, si así se desea. Para ello, de acuerdo con aspectos de la invención, se pueden lograr perfiles de administración extendidos al asegurar que una cantidad terapéutica de agente bioactivo queda en la matriz después de períodos de administración especificados en los que la matriz ha estado en comunicación de fluido con la al menos una vía formada de una membrana biológica. Por ejemplo, de acuerdo con algunos aspectos, una cantidad terapéutica de agente bioactivo no disuelto puede quedar dispuesta en la matriz después de que la superficie de la matriz se posicione en comunicación de fluido con la al menos una vía formada para un período de administración de al menos 12 horas; al menos 18 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas o incluso 7 días. Como se ha hecho observar con anterioridad, esta cantidad terapéutica restante se puede disolver eventualmente en humedad biológica según la presencia del agente de control de la solubilidad. Sin embargo, en virtud de una cantidad terapéutica restante en la matriz más allá de períodos de tiempo extendidos, se puede evitar la administración en bolo o ráfaga, logrando la capacidad de obtener el flujo deseado del agente bioactivo durante períodos de tiempo extendidos.

Cabe observar que la presente invención también se puede usar para mejorar la administración cuando se desea un perfil de administración en bolo. En una realización, los agentes bioactivos como enoxaparina y otros compuestos de heparina de bajo peso molecular se administran de modo más eficaz como un bolo usando la invención descrita en la presente memoria. Aquí, los tiempos de administración pueden ser de aproximadamente 5, 4, 3, 2, 1 minutos o menos de 1 minuto. En realizaciones alternativas, los tiempos de administración pueden ser mayores que 5 minutos e incluso mayores que 12 horas.

Además del agente de control de la solubilidad opcional, la composición de permeante también puede incluir uno o más rellenos. Los rellenos de ejemplo pueden incluir cualquiera de uno o más de un excipiente, agente higroscópico, agente osmótico, agente anticurativo, agente anticoagulante, agentes anti-inflamatorios, anti-microbianos, anti-irritantes, agente inhibidor de reepitelización, agente inhibidor de la producción de óxido nítrico, agentes inhibidores de la melanogénesis, agente de dosificación, emoliente, plastificante, humectante, queladores, y similares. El propio permeante hidrófilo propiamente también puede exhibir la funcionalidad de uno o más rellenos descritos previamente. Un relleno también puede exhibir la funcionalidad de más de un relleno descrito con anterioridad. Por ejemplo, y sin limitación, un excipiente también puede funcionar como un agente antiinflamatorio y/o incluso un agente higroscópico. Los uno o más rellenos, cuando están presentes, pueden representar aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 99 % en peso del parche, incluyendo cantidades adicionales como de aproximadamente 5 % en peso, de aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 15 % en peso, de aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 25 % en peso, de aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente 35 % en peso, de aproximadamente 40 % en peso, de aproximadamente 45 % en peso, de aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente el 55 % en peso, de aproximadamente el 60 % en peso y de aproximadamente 65 % en peso del parche y también incluyendo cualquier intervalo de porcentajes en peso derivados de estos valores.

Como se usa en la presente memoria, un agente anticurativo puede incluir, por ejemplo, agentes anti-coagulantes, agentes anti-inflamatorios, agentes que inhiben la migración celular, agentes inhibidores de la reepitelización, agente osmóticos y agentes de salificación. Los anticoagulantes apropiados pueden comprender, por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular, heparina sintética, polisulfato de pentosano, ácido cítrico, sales de citrato, EDTA y dextranos que tienen un peso molecular de 2000 a 10000 daltons. Los agentes anti-inflamatorios apropiados pueden

comprender, por ejemplo, fosfato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de betametasona y fosfato sódico de triamcinolona. Los agentes apropiados que inhiben la migración celular pueden comprender, por ejemplo, laminina y/o sus péptidos relacionados.

5 Como se usa en la presente memoria, un agente osmótico puede incluir cualquier material, compuesto o composición biocompatible que pueda generar, en solución, una presión osmótica mayor que aproximadamente 2000 kilopascales o sus mezclas. Por ejemplo y sin limitación, en un aspecto, el agente osmótico puede incluir una sal biológicamente compatible como cloruro de sodio o un compuesto neutro como glucosa o un compuesto zwitteriónico como glicina que
10 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 2000 kilopascales. En otro aspecto, un agente osmótico puede generar una presión osmótica de más de aproximadamente 3000 kilopascales.

15 Para ello, se ha de entender que, en un aspecto alternativo, el agente bioactivo también puede proporcionar la funcionalidad de cualquiera de uno o más rellenos descritos con anterioridad. Por ejemplo y sin limitación, un agente bioactivo también puede exhibir efectos anticurativos como se estableció con anterioridad. En particular, en un aspecto, el agente bioactivo puede generar, en solución o suspensión, una presión osmótica mayor que aproximadamente 2000 kilopascales de modo tal que sea capaz de inhibir el proceso de curación de la al menos una vía formada a través de la piel de un sujeto.

20 Como se usa en la presente memoria, un agente higroscópico pretende incluir un material, compuesto o composición biocompatible que tenga afinidad para el fluido subcutáneo de modo tal que, cuando está presente en el permeante, puede mejorar la extracción de fluido subcutáneo del sujeto hacia el reservorio de administración. Por ejemplo, y sin limitación, en un aspecto, un agente higroscópico apropiado que se puede usar de acuerdo con la presente invención es manitol. La adición de un material de relleno higroscópico también puede servir como un atrayente de fluido que
25 sale de la piel tratada, ayudando a llevar el fluido al reservorio y a contacto con el agente bioactivo, mientras que trabaja también para crear canales de mayor difusión del lado superficial de la piel del reservorio hacia el cuerpo del reservorio, donde se puede acceder a más agente bioactivo. Estos materiales de rellenos se deberán seleccionar para minimizar cualquier inhibición del agente bioactivo que se administra al sujeto una vez solubilizado y/o suspendido.

30 En un aspecto, el relleno puede incluir glicerina, propilenglicol (PG) o una combinación de ellos. Cuando se incorpora como al menos una porción del relleno, la glicerina y/o el propilenglicol pueden funcionar como uno o más de un humectante, agente higroscópico, emoliente, plastificante, agente antimicrobiano, mejorador de la permeación cutánea y/o agente anti-irritante. Aún más, se ha de entender que la glicerina y el propilenglicol también pueden ser
35 eficaces para usar en el aumento de la tasa de liberación de un agente bioactivo de una matriz como se describe en la presente memoria y mayor utilización de agente bioactivo. Cuando se usan, la glicerina y/o el propilenglicol están presentes normalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente más de 0,0% en peso a aproximadamente 5,0 % en peso del parche, incluyendo cantidades de aproximadamente 0,5 % en peso, de aproximadamente 1,0 % en peso, de aproximadamente 1,5 % en peso, de aproximadamente 2,0 % en peso, de
40 aproximadamente 2,5 % en peso, de aproximadamente 3,0 % en peso, de aproximadamente 3,5 % en peso, de aproximadamente 4,0 % en peso, de aproximadamente 4,5 % en peso y cualquier intervalo derivado de los porcentajes en peso antes mencionados.

45 En otro aspecto, el relleno se puede seleccionar de modo tal que el pH del fluido que contacta se mantenga ácido. Esto puede impartir una actividad antimicrobiana inherente contra una variedad de microorganismos, incluyendo, sin limitación, bacterias, levadura y moho. Además, también se pueden añadir uno o más agentes antimicrobianos a la formulación de película polimérica para mejorar aún más la actividad antimicrobiana de la película.

50 En una realización, un parche o sistema de ejemplo que incluye un porador y un parche de acuerdo con la presente invención proporcionan un método para causar el flujo transdérmico de un permeante hacia el interior de un sujeto por medio de al menos una vía formada a través de una capa de piel del sujeto. En un aspecto, el método incluye disponer de un sujeto que tenga un sitio de administración de permeante transdérmico que comprenda al menos una vía formada a través de una membrana biológica, tal como una capa de piel. Como se describió con anterioridad, el sujeto puede ser cualquier organismo vivo que tenga al menos una membrana biológica capaz de tener un agente bioactivo
55 suministrado o administrado a través de al menos una vía formada a través de él. Los sujetos de ejemplo pueden ser un mamífero como, por ejemplo, un sujeto humano. En un aspecto alternativo, el sujeto puede ser no mamífero. En otro aspecto más, los métodos y sistemas de la presente invención se pueden usar en una planta.

60 Se apreciará que, después de poner en práctica la presente invención utilizando un diseño de reservorio anhidro que incluye una composición de permeante sin disolver, puede mejorar la estabilidad en almacenamiento del producto, reduciendo la necesidad de refrigeración en muchos casos. Por ejemplo, en el caso de una proteína, péptido o antígeno de vacuna, la capacidad de almacenamiento del producto sin refrigeración es una ventaja, eliminando la necesidad de refrigeración en toda la red de distribución. En el caso de parches de vacuna, este es un atributo que permitirá la distribución de vacunas en todo el mundo sin el requisito de una cadena de frío fiable. El uso de una
65 formulación anhidra puede proporcionar incluso otros beneficios, incluyendo la actividad antimicrobiana inherente

presentada por una formulación que no contiene agua y la capacidad de proporcionar reservorios físicamente más pequeños, ya que no se necesita una concentración requerida para mantener una solución de permeante estable. Se ha de observar que la invención también proporciona realizaciones en las que un adyuvante (tal como normalmente una molécula no permeante, así como péptidos) se administra junto con el antígeno en el mismo parche como medio para reforzar de modo conveniente la respuesta inmune.

Como se ilustra en la Figura 1, un dispositivo de acuerdo con una realización de la presente invención incluye una matriz 20 que tiene una superficie superior 22 y una superficie inferior opuesta 24. La composición de permeante según se describió con anterioridad también está dispuesta dentro de la matriz. En una realización, la composición de permeante, incluyendo un permeante hidrófilo y un mejorador o potenciador de la permeación (agente de control del pH), se puede poner en contacto con humedad biológica cuando la superficie inferior de la matriz se ubica en comunicación de fluido con el al menos una vía o camino formado a través de la membrana biológica de un sujeto. Una vez que una cantidad eficaz de humedad biológica entró en contacto con la matriz, la humedad proporciona seguidamente una vía de difusión para la administración de al menos una porción del permeante hidrófilo y, opcionalmente, al menos una porción del mejorador de la permeación vuelve a través de la membrana biológica en el sujeto. Por ejemplo, en un aspecto y sin limitación, la composición de permeante puede tener una afinidad por el fluido subcutáneo de modo tal que al menos una porción de la composición de permeante pueda extraer una cantidad de fluido subcutáneo eficaz del sujeto cuando la superficie inferior de la matriz se ubica en comunicación de fluido con al menos un camino formado a través de la capa de piel de un sujeto. Se apreciará después de poner en práctica la presente invención que, en un aspecto, un permeante hidrófilo no disuelto dispuesto dentro de la matriz no es transdérmicamente activo o disponible para la administración transdérmica hasta entrar primero en contacto con fluido subcutáneo extraído del sujeto. Por otra parte, los sistemas implantables o de administración oral convencionales que usan formas de fármacos muy solubles en agua, normalmente experimentan un efecto de ráfaga visto en los perfiles de PK resultantes. Sin embargo, al mantener la matriz de permeante hidrófilo sobre la superficie de la piel y proporcionar una matriz, el permeante hidrófilo y un mejorador de la permeación como un agente de control del pH que puede asegurar una tasa de liberación especificada, este efecto de ráfaga se puede eliminar por medio de las composiciones de permeante de la presente invención.

En un aspecto de ejemplo, la matriz se puede construir y disponer de modo tal que tenga una porosidad que defina una pluralidad de conductos interconectados, en donde al menos una porción de la pluralidad de conductos estén en comunicación con la superficie inferior de la matriz. De acuerdo con este aspecto, el permeante hidrófilo no disuelto y, opcionalmente, el mejorador de la permeación (agente de control del pH) se pueden disponer dentro de al menos una porción de la pluralidad de conductos de la matriz. Esta matriz ejemplificada se adapta por tanto al uso de humedad biológica extraída a través de al menos un camino formado a través de la membrana biológica para disolver o suspender al menos una porción del permeante y, opcionalmente, el mejorador de la permeación como un agente de control del pH dispuesto dentro de la matriz, permitiendo así la difusión o el transporte del agente o los agentes disueltos a través de la membrana biológica y en el sujeto.

Varios mecanismos de transporte pueden afectar la dispersión y el movimiento de la composición de permeante desde la matriz a los tejidos cutáneos. En una realización, un permeante dispuesto dentro de la matriz resulta disponible para el organismo después de la liberación dejando la forma micro-particulada y normalmente pasando a solución o suspensión en el tejido circundante. Una vez en solución o suspensión, la difusión puede proporcionar el mecanismo de transporte para el permeante micro-particulado a través de las capas externas tratadas y hacia o a través de las capas viables de la piel y hacia el sujeto. A medida que el proceso continúa con el paso del tiempo, los vacíos formados por el permeante que abandona el parche y se mueve hacia la piel, forman canales que penetran en el cuerpo de la matriz, proporcionando así un acceso adicional a más permeante que el inicialmente presente en la superficie de la matriz. Por consiguiente, al colocar la matriz en comunicación con al menos un camino formado a través de una capa de piel de un sujeto, el fluido subcutáneo puede proporcionar una cantidad o nivel eficaz de hidratación a la matriz para disolver o suspender el permeante. Como tal, se puede proporcionar una concentración relativamente alta de permeante en solución o suspensión que también está en comunicación con las capas viables de tejido de la piel. Nuevamente, se ha de observar que el mejorador de la permeación como un agente de control del pH puede acompañar al permeante en cualquiera, en múltiples o en todas las etapas de este proceso y todos los procesos descritos a lo largo de esta solicitud.

Al formar un parche de acuerdo con la presente invención, se apreciará que es posible lograr un nivel relativamente alto de utilización de permeante no realizado hasta la fecha por los dispositivos de administración transdérmica convencionales, sistemas y métodos conocidos para la administración transdérmica de permeante. Los productos transdérmicos convencionales raramente utilizan más de aproximadamente 30-40% del agente bioactivo presente dentro del parche. Sin embargo, usando un análisis residual convencional, las matrices de administración de la presente invención pueden proporcionar, en un aspecto, una utilización de permeante en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, incluyendo tales utilizaciones de permeante de aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90% y aproximadamente 95% e incluyendo cualquier intervalo de

utilizaciones de permeante derivadas de estos valores.

Adicionalmente, también se apreciará, después de poner en práctica la presente invención, que una matriz de administración de acuerdo con la presente invención es capaz de mantener un potencial químico relativamente alto y relativamente constante de fuerza de activación al disolver o suspender de modo continuo el permeante no disuelto dispuesto dentro de la matriz, permitiendo así que el permeante suspendido o disuelto en comunicación con al menos un camino formado permanezca en o cerca de los niveles de saturación durante períodos de administración extendidos. Al usar una matriz como el portador de permeante, se puede "llenar" eficazmente el espacio entre una pluralidad de caminos formados en el área del sitio de piel tratado, con una matriz inerte, pero eficazmente porosa, manteniendo el volumen requerido de fluido en un mínimo. Por el contrario, los métodos y dispositivos convencionales requieren una cantidad de permeante relativamente más grande para crear la condición de punto de saturación para obtener la misma fuerza de activación osmótica para que el permeante ingrese en la piel que cuando el permeante está presente en una forma sólida anhidra no disuelta. Con un líquido puro tradicional o formulación acuosa gelificada, requiere mucha más cantidad de agente bioactivo cubrir el sitio de piel tratado y dar el mismo nivel de saturación de fuerza de activación para que el agente bioactivo ingrese en la piel que cuando el agente bioactivo está presente en la forma sólida, sin más agua que la presentada por el cuerpo a través de los microporos. En un aspecto, la funcionalidad del sistema es permitida por los canales acuosos en la piel, proporcionados por alteración de las capas más externas de la piel de modo tal que resulten permeables durante el período de uso en un grado suficiente para permitir que el fluido subcutáneo salga del sujeto, disuelva o suspenda el agente bioactivo y luego permita que el agente bioactivo disuelto o suspendido migre al organismo a través de estos mismos canales acuosos.

Las matrices de administración de la presente invención se pueden fabricar por cualesquiera medios convencionalmente conocidos para proporcionar una matriz sólida que tenga al menos un permeante hidrófilo no disuelto dispuesto dentro del mismo. Por ejemplo, en una realización en la que el dispositivo de administración incluye una matriz polimérica, el polímero y la composición de permeante hidrófilo, que también incluyen cualquier mejorador de la permeabilidad (como un agente de control del pH), agente de control de la solubilidad, y/u relleno opcional, se pueden mezclar en seco todos juntos usando una mezcladora-amasadora calentada. Si el permeante incluye una pluralidad de componentes, la pluralidad de componentes de la composición de permeante se pueden premezclar, si se desea, para asegurar una composición de permeante homogénea antes de la mezcla del permeante con el material de matriz polimérica. Esta premezcla de permeante, si se desea, se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una mezcladora asadora convencional.

La fijación de la temperatura del sistema de mezcla debería ser suficientemente alta para permitir que el material polimérico particular se ablandara de modo tal que se pueda amasar, pero no tan alta como para inducir la fusión de los componentes permeantes particulares. Estas condiciones son, por supuesto, dependientes de las propiedades del material de matriz polimérico particular y el permeante a disponer dentro del mismo. Por consiguiente, un experto en la técnica será capaz de obtener con facilidad estos parámetros operativos sin requerir una experimentación indebida. La mezcla amasada con calor resultante se puede procesar luego en formas de dosificación individuales del dispositivo de administración que comprenden, por ejemplo, hojas de película cortadas o configuradas de otro modo en cualquier forma deseada como circular, elíptica, rectangular, cuadrada o cualquier otra forma deseada.

El dispositivo de administración de permeante también se puede producir en cualquier espesor deseado, incluyendo espesores en el intervalo de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 30 mm, incluyendo espesores tales como de aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,5, de aproximadamente 1,0, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 10,0, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 20,0 y de aproximadamente 25,0 o incluso cualquier intervalo de espesores derivados de estos valores. Por ejemplo, el espesor puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 10,0 mm o incluso de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,0 mm. Para este fin, se apreciará que, después de poner en práctica la presente invención, el espesor deseado pueda depender, por ejemplo, de los componentes de matriz particulares y/o de los parámetros de administración deseados para un dispositivo de administración de composición de permeante dado. Por ejemplo, en un aspecto, se puede desear proporcionar una película de administración más gruesa para proveer un período de administración más prolongado. Por consiguiente, estas personalización y optimización de las dimensiones particulares del dispositivo de administración se obtendrán con facilidad por un experto en la técnica por medio de no más que mera experimentación de rutina.

En una realización, este tratamiento se puede llevar a cabo mediante presión-fusión de una cantidad de mezcla amasada con calor hasta un espesor sustancialmente uniforme y luego usando un método de troquelado convencional para obtener la forma final del dispositivo de administración. Alternativamente, el tratamiento de la mezcla se puede llevar a cabo por extrusión de la mezcla calentada a través de una matriz que forme una cinta de un ancho y espesor sustancialmente uniformes, de la cual el dispositivo de administración se puede cortar ya sea troceando la cinta en los largos deseados formando, por ejemplo, formas de dosificación rectangulares o troquelando la forma de dosificación final de la cinta. En una realización, usando un método de troquelado en una cinta extrudida, la maquinaria de tratamiento también se puede configurar para reciclar el exceso de 'bordes' de la cinta que quedó después del procedimiento de troquelado, de regreso a la alimentación de entrada de la máquina mezcladora / extrusora, logrando así un proceso de pérdida casi nula para mezclar los componentes en bruto y formando la forma de dosificación final

del dispositivo.

Alternativamente, un polvo polimérico crio-molido se podría mezclar con el permeante y otros componentes opcionales hasta lograr una distribución sustancialmente uniforme y homogénea del permeante y polímero. La mezcla resultante se puede formar entonces por presión en caliente o en frío o se puede extrudir por fusión para obtener la forma del dispositivo de administración deseado final.

En otro aspecto más, se puede usar un proceso de colada de disolvente convencional en el que el material de matriz se disuelve en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, éter metil-t-butílico, metil etil cetona, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, etanol, acetona o sus mezclas binarias / terciarias. El permeante no disuelto y los otros componentes opcionales se pueden añadir luego al material de matriz polimérico disuelto y la suspensión resultante se puede verter luego en formas que tengan el tamaño y la forma deseados. El disolvente, tal como el cloruro de metileno, se puede evaporar luego o retirar de otro modo para proporcionar el dispositivo de administración de permeante.

Como apreciará un experto en la técnica, las cantidades relativas de agente o agentes bioactivos, mejoradores de la permeabilidad (agentes de control del pH), agentes de control de la solubilidad, componentes de relleno y material de matriz se pueden ajustar para proporcionar la tasa de flujo deseada del permeante en un sujeto, así como la duración deseada o el período de administración eficaz. Por ejemplo, el permeante puede comprender un componente de relleno, tal como un agente de dosificación, en una cantidad relativa a una cantidad predeterminada de agente bioactivo, que puede proporcionar una dosis transdérmica predeterminada de agente bioactivo. Alternativamente, la composición de permeante propiamente dicha puede estar presente en una cantidad y composición respecto de una cantidad predeterminada de matriz sólida, que puede proporcionar una tasa predeterminada de difusión de permeante transdérmica.

En un aspecto, la concentración de permeante no disuelto dispuesto dentro del reservorio anhidro se diseña para proporcionar la probabilidad estadística deseada de que, después de exponer a una fuente de humedad, como el fluido subcutáneo obtenido de los microporos en la piel, la humedad disolverá o suspenderá el permeante no disuelto de modo que se desarrollen canales acuosos hacia y a través de la matriz, formándose progresivamente a través de toda la matriz hasta que la cantidad de permeante requerida necesaria para suministrar al sujeto a través de los microporos se haya disuelto o suspendido y difundido a través de estos canales, a través de los microporos y al interior de la piel del sujeto. Eligiendo las relaciones apropiadas, se puede construir una matriz que asegure que sustancialmente todo el permeante en la matriz sea accesible a través de estos canales acuosos formados por el frente de la solución a medida que se mueve progresivamente hacia la matriz.

Además, los agentes de control de la solubilidad opcionales y/o rellenos pueden estar incluidos en el dispositivo para controlar la tasa de liberación del agente bioactivo, modificar la solubilidad del agente bioactivo en los tejidos de la piel, inhibir o mejorar los fenómenos fisiológicos seleccionados dentro del tejido afectado, tales como, pero sin limitación, reforzar una respuesta inmune, inhibir una respuesta inflamatoria, edema o eritema, mantener un intervalo de pH especificado en el tejido, y similares. Para este fin, al construir el dispositivo de administración para proporcionar una tasa de liberación que está más limitada que la tasa más lenta a la que los tejidos cutáneos, pueden absorber el agente bioactivo, se puede hacer que el sistema sea extremadamente repetible sin tener en cuenta la variabilidad inter- o intra-sujeto que normalmente afecta la tasa de administración de agente bioactivo.

En una realización, la salida de fármaco de la matriz se puede controlar mediante la adición de una variedad de especies poliméricas. Estos polímeros pueden afectar a la porosidad de la matriz, limitando de este modo la disponibilidad de fluido intersticial para el permeante o potenciador(es) de permeabilidad y ofreciendo por lo tanto, el control de la administración de permeantes y/o potenciador(es) de la permeabilidad. Estos polímeros, especialmente cuando son de la variedad soluble en agua, también pueden ser capaces de limitar la disponibilidad de fluido intersticial al permeante y/o potenciador(es) de permeabilidad y, por lo tanto, controlar su salida de la película. Por ejemplo, el fluido intersticial que se requiere para la disolución del permeante o potenciador(es) de permeabilidad se puede consumir parcialmente mediante la disolución del polímero soluble en agua, controlando de este modo eficazmente la administración de las otras especies solubles en agua. Alternativamente, la disolución de un polímero soluble en agua puede producir un aumento en la viscosidad del entorno de la película, lo que también puede actuar como unos medios para controlar la administración o disolución. Alternativamente, la disolución del polímero puede producir un entorno de película en el que las concentraciones eficaces del permeante o potenciador(es) de permeabilidad sean más bajas que en ausencia de polímero disuelto, disminuyendo de este modo la velocidad o tasa de administración.

También se ha de entender que el dispositivo de la presente invención no está limitado a aspectos que comprenden un parche de administración único, sino que además incorpora aspectos que incluyen una pluralidad de parches de administración. Por ejemplo, como se representa en la Figura 3, en un aspecto, el dispositivo de la presente invención puede incluir una pluralidad de matrices o reservorios de administración colocados en una disposición apilada. Como se ilustra, una matriz o reservorio 20 de administración puede comprender, por ejemplo y sin limitación, tres matrices (o reservorios) de administración de permeante, 20 (a), 20 (b) y 20 (c) ubicadas en una disposición apilada.

Alternativamente, un dispositivo de acuerdo con la presente invención puede incluir una pluralidad de matrices ubicadas en una relación adyacente o una al lado de la otra. En otro aspecto más, un dispositivo de acuerdo con la presente invención puede incluir una combinación de una pluralidad de matrices apiladas y una pluralidad de matrices de administración adyacentes. Mediante la provisión de una pluralidad multicapa de matrices de administración, en donde a cada capa accede secuencialmente el frente de disolución, la tasa de liberación predeterminada se puede variar durante un período de administración de permeante predeterminado, permitiendo de este modo que un experto en la técnica personalice el perfil de PK resultante del permeante en el sujeto. Por ejemplo, en un aspecto, se puede proporcionar una pluralidad de matrices de administración donde al menos dos matrices incluyan características dimensionales diferentes. En otro aspecto, se pueden proporcionar al menos dos matrices, cada una de las cuales tenga una composición de permeante diferente depositada en ella. En otro aspecto más, se contempla que se pueda proporcionar una pluralidad de matrices de administración donde cada una de la pluralidad de matrices incluya una composición de permeante diferente.

En otro aspecto más, se puede disponer una pluralidad de matrices de administración de permeante para proporcionar una pauta predeterminada de administración de agente bioactivo pulsátil. Esto se puede hacer con un sistema de difusión completamente pasivo en el que la matriz de administración esté construida con una pluralidad de capas de matriz, conteniendo algunas permeante y otras no. Por lo tanto, a medida que el frente de la solución se mueve a través de la matriz, el agente bioactivo se administrará solo durante los períodos en los que la capa que lo contiene se encuentra en el borde del frente de la solución. La personalización del contenido del agente bioactivo en estas capas múltiples proporciona un sistema de administración transdérmica que puede ajustar el flujo de entrada para que sea óptimo. Por ejemplo, se puede construir un sistema de administración de insulina para complementar los ciclos circadianos naturales del metabolismo de glucosa de un sujeto, variando de este modo la cantidad de agente bioactivo administrado durante el período de dosificación de una manera programada para proporcionar una mejor terapia.

Métodos adicionales para proporcionar control de la velocidad de liberación de permeante pueden incluir, pero sin limitación, alterar el diseño físico de la matriz, alterar la tortuosidad de las trayectorias de difusión formadas a medida que el frente de disolución migra hacia la matriz, la elección del polímero anhidro u otro material de matriz, o mediante la adición de mecanismos limitantes de velocidad específicos, tal como una membrana o capa específica dentro de la matriz. En una realización, la matriz polimérica se puede formar con una textura específica en la superficie de contacto con la piel, estando dicha textura diseñada para aumentar el área superficial de la superficie de contacto con la piel. Al aumentar el área de superficie entre la matriz y la piel, la velocidad inicial de liberación del agente bioactivo en la interfaz de fluido entre el parche y los microporos será mayor, lo que produce un flujo inicial mayor del agente bioactivo. A medida que se agota el agente bioactivo dentro de la matriz cerca de la superficie texturizada, y las porosidades acuosas que penetran en la matriz polimérica se extienden más dentro de la matriz, el flujo del agente bioactivo se hará más lento a medida que disminuya el efecto del área superficial aumentada, moviéndose más el frente de disolución hacia el cuerpo de la matriz. Ejemplos de mejoras del área de superficie pueden incluir, pero sin limitación, corrugaciones, perforaciones, una serie de orificios que se extiendan hacia dentro de la matriz, ya sea parcialmente o en su totalidad, o una combinación de orificios parciales y completos, estando todos los parciales a una profundidad o en una selección de profundidades. Esencialmente, se puede usar cualquier conformación física de la matriz que modifique el área superficial expuesta al fluido de disolución presentado a través de los microporos, para adaptar el flujo en varios momentos durante el período de uso. Algunos de los procesos útiles para formar la matriz de esta manera incluyen, pero sin limitación, proceso de extrusión, estampado, fundición, punzonado, troquelado, laminado, fusión, mecanizado con láser, fresado, grabado químico o tallado, o cualquier combinación de estos. Estas texturización y perforación de la matriz en capas se pueden aplicar a capas internas que se intercalan entre otras capas también, no solo a la capa colocada en la superficie de la piel. Con referencia a la Figura 2, se representa un ejemplo de matriz de administración que comprende un área de superficie inferior mejorada. Como se muestra, una matriz de administración **20 (d)** puede comprender una superficie inferior texturizada **22** donde la superficie texturizada comprende una serie de perforaciones lineales **28**.

Al llevar a la práctica la presente invención, se apreciará que los dispositivos descritos en la presente memoria se pueden usar para administrar por vía transdérmica un permeante durante períodos de administración prolongados. Con ese fin, se puede usar una matriz de administración como se describe en la presente memoria para administrar por vía transdérmica un permeante a un sujeto durante un período de administración predeterminado, que varía desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 400 horas o más, incluyendo períodos de administración de aproximadamente 1, 5, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 45, 50 minutos y aproximadamente 1, 5, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300 y 350 horas. Alternativamente, los dispositivos de la presente invención se pueden usar para administrar por vía transdérmica una cantidad predeterminada de permeante durante un período de administración predeterminado de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 a aproximadamente 30 horas, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 horas, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 horas, de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 horas, e incluso de aproximadamente 120 a aproximadamente 180 horas. En otras realizaciones, los dispositivos de la presente invención se pueden usar para administrar por vía transdérmica una cantidad predeterminada de permeante durante un período de administración predeterminado de aproximadamente 1 día, aproximadamente 3 días o aproximadamente 7 días.

Con este fin, sin pretender estar limitado por la teoría, en algunos aspectos los periodos de administración relativamente largos logrados por los dispositivos de la presente invención pueden ser el resultado del elevado gradiente de difusión de presión osmótica, resultante de mantener el permeato disuelto o suspendido cerca del punto de saturación durante periodos de tiempo prolongados. Se considera además que estos gradientes de presión osmótica relativamente altos pueden proporcionar por sí mismos una influencia anti-curación sobre la vía formada a través de la abertura en la capa de la piel de un sujeto, lo que potencia adicionalmente la capacidad de alcanzar periodos de administración prolongados. Por lo tanto, se debe apreciar que los dispositivos de administración de la presente invención se pueden construir y disponer para administrar un nivel predeterminado de permeante durante prácticamente cualquier período de administración deseado.

Un ejemplo de dispositivo de acuerdo con un aspecto de la presente invención se representa en la Figura 4. Como se ilustra, el ejemplo de dispositivo proporciona un conjunto de parche transdérmico, que comprende una matriz de administración o reservorio **20** como se describió anteriormente en la presente memoria. La matriz de administración está construida y dispuesta de manera que tiene una superficie superior y una superficie inferior opuesta. Una capa soporte de refuerzo **30**, que tiene una superficie orientada hacia adentro, está al menos parcialmente conectada a la superficie superior de la matriz de administración. En un aspecto, con el fin de fijar de manera liberable la matriz de administración a la piel de un sujeto, la capa soporte de refuerzo puede estar dimensionada y conformada de manera que se extienda periféricamente más allá de la matriz de administración. Además, al menos una porción de la superficie orientada hacia dentro de la capa soporte de refuerzo que se extiende periféricamente puede comprender además una capa adhesiva **50** depositada sobre ella. Como apreciará un experto en la materia, la capa adhesiva depositada sobre al menos una porción de la capa de refuerzo que se extiende más allá de la periferia de la matriz puede proporcionar un sistema de unión adhesiva periférica.

Alternativamente, también se contempla que la matriz de administración se pueda diseñar de manera que tenga una superficie de contacto con la piel lo suficientemente adherente para adherirse directamente de forma liberable a la piel de un sujeto. Esto puede minimizar el tamaño total del parche y reducir la dependencia del adhesivo periférico para mantener una adherencia suficiente para adherir el parche a la piel durante el período de uso del parche (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 7 días). Se apreciará tras la práctica de la invención descrita en la presente que dicha matriz se puede obtener, por ejemplo, optimizando el porcentaje de polímero, permeante hidrófilo y/o potenciador de permeabilidad, así como los parámetros del proceso de fabricación. Dicha optimización puede ser determinada por un experto en la técnica sin la necesidad de una experimentación indebida.

La capa soporte de refuerzo **30** puede ser, en un aspecto, al menos sustancialmente oclusiva. Alternativamente, la capa soporte de refuerzo puede ser al menos parcialmente semipermeable. Con este fin, en algunos casos, un refuerzo semipermeable, tal como, por ejemplo, el producto 3M Tegaderm®, puede proporcionar comodidad adicional al usuario como un refuerzo permeable al vapor que típicamente tiene una mayor tolerancia del usuario para periodos de uso más largos. Además, la velocidad de liberación del fármaco en la piel se puede controlar mediante el control de la tasa de transporte de agua a través de la película mediante el diseño de la capa soporte de refuerzo semipermeable con una tasa de transmisión de vapor media específica (MVTR). En otros casos, se puede preferir un refuerzo más completamente oclusivo para asegurar la máxima hidratación de la matriz del fluido subcutáneo a la que se accede desde al menos una vía formada debajo del conjunto de parche, así como de la pérdida de agua transdérmica a través de la piel intacta que rodea y se halla entre la(s) vías formada(s). Alternativamente, el refuerzo se puede hacer totalmente oclusivo para promover la hidratación de la película y, por lo tanto, el contacto con el fluido subcutáneo, mientras que el adhesivo periférico se puede hacer semipermeable para permitir mejores características de uso, tales como una mejor adherencia y/o menor irritación.

El conjunto de parche puede además incluir una capa de liberación protectora desprendible **40** dimensionada y conformada para proteger al menos una porción de la superficie inferior de la matriz de administración de los elementos del entorno hasta que se use el dispositivo. En un aspecto, la capa de liberación protectora se puede fijar de forma separable a al menos una porción de la capa soporte de refuerzo que se extiende periféricamente y que tiene la capa adhesiva depositada sobre ella. Como se apreciará, la ubicación de la capa de liberación de acuerdo con este aspecto no solo proporciona protección a la superficie inferior de la matriz de administración, sino que además puede agregar una capa protectora a la capa adhesiva depositada en la porción que se extiende periféricamente de la capa soporte de refuerzo. El conjunto de parche que comprende la matriz de administración, la capa soporte de refuerzo, la capa de adhesivo y la capa de liberación protectora se puede colocar luego en una bolsa individual y cerrar herméticamente.

En una realización, un ejemplo de matriz de administración de acuerdo con la presente invención proporciona un método para provocar el flujo transdérmico de un permeante hacia dentro de un sujeto por medio de al menos una vía formada a través de una capa de piel del sujeto. En un aspecto, el método comprende disponer de un sujeto que tenga un sitio de administración de permeante transdérmico que comprenda al menos una vía formada a través de la capa de piel. Como se usa en la presente memoria, el sujeto puede ser cualquier organismo vivo que tenga al menos una capa de piel capaz de administración de permeante transdérmica. Para este fin, el sujeto puede ser un mamífero, tal como, por ejemplo, un sujeto humano. En un aspecto alternativo, el sujeto puede ser no mamífero. En otro aspecto más, los métodos y sistemas de la presente invención se pueden usar en una planta.

El sitio de administración de permeante transdérmica está compuesto por al menos una vía formada a través de una capa de piel del sujeto. La vía se puede formar por cualquier medio actualmente conocido para proporcionar una vía a través de una capa de piel de un sujeto. Con ese fin, el tratamiento de la piel puede ser algún método de formación de una o más aberturas artificiales pequeñas, o microporos en la piel dentro del intervalo de tamaños de 1-1000 micrones de ancho, incluyendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 600, y de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 micrones de ancho y de 1 a 500 micrones de profundidad, incluyendo aproximadamente de 1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400, de aproximadamente 200 a aproximadamente 300, y de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 micrones de profundidad, lo que permite la comunicación de fluido entre el agente bioactivo o matriz y las capas de células viables de la piel debajo de las capas más externas de la piel del organismo, típicamente el estrato córneo en un ser humano. Estos microporos pueden permitir que el fluido subcutáneo exude a través de los microporos a la superficie de la piel.

En ejemplos de aspectos, y no destinados a ser limitantes, se pueden formar microporos o vías en la piel del sujeto mediante la aplicación de dispositivos de poración térmica, perforación mecánica de la piel con micro-agujas, lancetas o cuchillas, ablación con láser, radiofrecuencia o ablación eléctrica, perforación o ablación eléctrica y/o chorros hidráulicos. La creación de vías por métodos mecánicos incluye el uso de proyecciones tales como micro-agujas macizas o "pirámides" para perforar la piel o raspar huellas o vías a través del estrato córneo. El tratamiento de la piel también puede incluir, pero sin limitación, métodos tales como la aplicación de energía acústica o de sonido a la piel para aumentar su permeabilidad, electroporación, desprendimiento con cinta, desprendimiento con abrasivos o tratamientos abrasivos, tratamientos abrasivos con chorro de gas, micro-perforación mediante la aplicación de partículas inertes de alta velocidad a la piel a través de aparatos tales como los descritos por PowderJect Pharmaceutical PLC, tratamientos químicos, tratamientos térmicos o tratamientos mecánicos para hacer que la piel sea adecuadamente permeable. Los ejemplos de sistemas, dispositivos y métodos para formar los microporos deseados se discuten en las solicitudes de patente de los Estados Unidos Nros. 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 los Estados Unidos Nros. 2004-0220456, 2004-0039342 y 2004-0039343, todas las cuales se incorporan en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Después de la supresión de la capa de liberación protectora, el conjunto de parche se puede colocar entonces sobre la piel del sujeto de una manera que se sitúe al menos sustancialmente adyacente a la superficie inferior de la matriz de administración sobre un sitio de administración de permeante que tenga al menos una vía formada a través una capa de piel del sujeto, como se describe en la presente memoria, de manera que la matriz de administración de permeante que comprende un permeante hidrófilo no disuelto esté en comunicación de fluido con al menos una vía formada a través de la capa de piel del sujeto. Se pueden incorporar varios métodos para simplificar la colocación adyacente del área activa del parche al sitio de la piel microporada en un diseño de sistema integrado, tal como, por ejemplo, un sistema de marcas visuales que quedan después de la aplicación del método de microporación para permitir al usuario colocar el parche en la posición correcta cuando estas marcas se utilizan como puntos de referencia. Estas marcas se pueden formar con marcadores tales como, pero sin limitación, un colorante o tinta, o incluso simplemente formadas por una textura mecánica que deja un patrón temporal en la piel; un sistema de adyacencia plegable en el que el parche se une temporalmente al sistema de poración de manera que cuando se lleva a cabo la poración y se retira el sistema de poración del sitio de la piel, se deja detrás un pequeño componente de "bisagra" sujetando el parche de modo que cuando el parche se pliega y la bisagra se flexiona 180 grados, se asegura la adyacencia necesaria; un anillo de colocación de indicadores periféricos se deja en la piel después de la supresión del sistema porador que proporciona las guías necesarias para la colocación adecuada del parche; se utiliza un sistema aplicador totalmente automatizado que aplica secuencialmente el sistema de poración, lo retira y luego aplica el parche de forma completamente transparente y opcional, incluso oculta, para el usuario; se usa un sistema totalmente integrado en el que el componente porador es biocompatible, se integra directamente en el lado de la piel del parche y está diseñado para permitir dejarlo en su lugar contra la piel debajo del reservorio después de que se ha llevado a cabo el proceso de poración. Por lo tanto, en una realización, el porador es suficientemente poroso para permitir que el flujo de fluido requerido de los microporos ingrese a la matriz y el agente bioactivo disuelto o suspendido de la matriz, vuelva alrededor/a través del porador y entre en los microporos.

En una realización, la matriz de administración de permeante se mantiene en comunicación de fluido con la al menos una vía formada para extraer una cantidad eficaz de fluido subcutáneo del sujeto a través de al menos una vía formada y posteriormente administrar por vía transdérmica al menos una porción del permeante a través de la vía formada en un flujo deseado. Con este fin, el fluido subcutáneo extraído a través de al menos una vía formada puede iniciar el proceso de disolución y/o suspensión de al menos una porción del permeante dispuesto dentro de la matriz y a continuación puede proporcionar una vía de difusión viable para que el permeante se difunda transdérmicamente de vuelta al sujeto a través de al menos una vía formada en la piel. Una vez que el permeante se ha administrado por vía transdérmica a una capa de piel viable del sujeto, el permeante puede ser activo localmente o puede ser captado por el sistema circulatorio y distribuido sistémicamente. Por ejemplo, en un aspecto, el permeante puede ser captado por el sistema linfático.

Además de las fuerzas de activación pasivas basadas en la difusión química, descritas en la presente memoria, se contempla que también se puedan usar potenciadores de la permeación adicionales en combinación con las matrices de administración de permeantes de la presente invención. Por ejemplo, y sin limitación, las matrices de administración de la presente invención se pueden usar en combinación con una tecnología potenciadora de la fuerza activa, tal como la aplicación de energía sónica, succión mecánica, presión o deformación local de los tejidos, de las cuales se incluyen la sonoforesis, iontoforesis o electroporación.

Aún más, también se pueden aplicar fuerzas electromotrices adicionales al permeante para mejorar el flujo permeante transdérmico del permeante a través de al menos una vía formada en la piel del sujeto. El uso de fuerzas electromotrices puede ser particularmente útil para la administración transdérmica de agentes macromoleculares más grandes tales como proteínas, péptidos e incluso genes en cantidades terapéuticas a través de la piel microporada. Además, dichos modos de administración activos se pueden usar, en otros aspectos, con menos y/o más pequeñas vías que las que a menudo se necesitan para un flujo equivalente a través de un sistema de difusión pasiva solamente. Por lo tanto, en un aspecto, el uso de fuerzas electromotrices activas puede reducir de ese modo el volumen de piel que se va a extirpar, lo que hace que el sistema sea aún menos invasivo para el usuario.

Con ese fin, en un aspecto, una matriz de administración de permeante de acuerdo con la presente invención se puede configurar para proporcionar un conjunto de bomba-electro-osmótica (EOP). De acuerdo con este aspecto, y como se representa en la Figura 5, una matriz de administración microporada **20(d)** que tiene una superficie superior y una superficie inferior opuesta, puede comprender además un conjunto de uno o más primeros electrodos **60** ubicados en comunicación eléctrica con la superficie superior y un conjunto de uno o más segundos electrodos **70** ubicados en comunicación eléctrica con la superficie inferior. Los conjuntos de electrodos se pueden proporcionar mediante cualquier técnica de deposición de electrodos convencional conocida por los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, pulverización catódica, electro-deposición o deposición sin electrodo. Luego se puede crear un circuito completo mediante la colocación de losl primer y segundo conjuntos de electrodos en comunicación eléctrica selectiva o controlable con una fuente de voltaje o corriente (**V**). Una aplicación constante de un campo eléctrico polarizado apropiadamente al permeante dentro de la matriz microporada puede inducir una acumulación de permeante en la proximidad de las aberturas de la matriz microporada, proporcionando de este modo un refuerzo relativo a la administración transdérmica impulsada por gradiente de difusión en un sujeto.

En otro aspecto más, un conjunto de bomba electro-osmótica según la presente invención puede comprender además un tercer electrodo o contra electrodo ubicado distante de la matriz de administración y adaptado para ubicarse en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto. La incorporación de un tercer electrodo o contra electrodo puede permitir la aplicación de una fuerza electromotriz capaz de mejorar el movimiento del permeante desde la superficie inferior de la matriz de administración microporada lateralmente a los focos coincidentes con la al menos una vía formada en la piel del sujeto. Como se apreciará, este aspecto de la invención puede proporcionar una eficiencia de flujo transdérmico adicional, ya que habrá esencialmente un flujo cero a través de las porciones intactas de la piel que todavía tienen la capa de estrato córneo no alterada y no tienen una vía formada abierta a las capas viables de la piel.

En uso, un conjunto de tres electrodos como se describió anteriormente se puede operar de acuerdo con un ciclo selectivo de encendido/apagado de los diversos conjuntos de electrodos dentro del conjunto de bomba electro-osmótica. Por ejemplo, en un primer ciclo de bomba electro-osmótica, la bomba electro-osmótica (EOP) se puede activar completando un circuito entre el primer y el segundo conjuntos de electrodos con el fin de crear una concentración relativamente alta del agente bioactivo en la proximidad de las aberturas microporosas en la superficie inferior de la matriz de administración. Durante un segundo ciclo de electro-transporte, uno o ambos conjuntos del primer y segundo electrodos EOP se pueden cargar con la misma polaridad que la carga neta en el agente bioactivo particular para ser administrado por vía transdérmica. El tercer conjunto de electrodos, que se puede ubicar distante de la matriz de administración y en comunicación con la superficie de la piel, puede funcionar entonces como un contra electrodo. En este modo de electro-transporte, la fuerza electro-repulsiva ejercida sobre el agente bioactivo puede impulsar activamente al agente bioactivo dentro de los microporos del sujeto.

Obviamente, se debe apreciar que este modo de electro-transporte (ETM) y el modo de bomba electro-osmótica (EOP) se pueden modular de una manera de encendido-apagado o en cualquier nivel entre apagado e intensidad máxima. Manteniendo la cantidad y la duración del ETM dentro de ciertos límites ejemplificativos, tales como, por ejemplo, 10 ms encendido y 50 ms apagado, la corriente promedio que fluirá a través de los tejidos de la piel de un sujeto durante el ETM se puede mantener a un nivel lo suficientemente bajo para que cualquier cambio en el pH local pueda ser neutralizado durante el tiempo de apagado de ETM por la acción micro-fluídica normal dentro de los tejidos de la piel y la difusión natural de iones cuando no está presente el campo eléctrico. Como apreciará un experto en la técnica, esto puede funcionar para establecer una concentración uniforme de todas las especies móviles, llevando de este modo el pH de nuevo a su estado fisiológico normal. Como tal, esta modulación del tiempo de encendido al tiempo de apagado del ETM también puede eliminar la irritación debida a una alteración del pH normal de los tejidos de la piel.

Cabe señalar que los ciclos de trabajo específicos del modo o ciclo de EOP y el modo o ciclo de ETM pueden depender del permeante particular que se administrará transdérmicamente y los niveles de corriente aplicados tanto al EOP

como al ETM. Aunque se puede realizar un cálculo aproximado que asegure que el pH de los tejidos viables se mantiene dentro de un límite predeterminado, en la práctica, estos ciclos de trabajo se pueden determinar experimentalmente mediante la simple colocación de un pequeño sensor de pH debajo del parche para vigilar los efectos de diferentes ciclos de trabajo. Una característica adicional de esta invención sería incorporar un elemento de detección de pH en el parche y usar la salida generada por este como una señal de retroalimentación al controlador del sistema de tal manera que se implemente un circuito de control de bucle cerrado que asegure que el pH se mantiene dentro de los límites programados, independientemente de las variaciones sujeto a sujeto en la fisiología local de la piel, los factores ambientales u otras fuerzas que puedan afectar el entorno local.

Con referencia a la Figura 6, se representa un ejemplo de conjunto de parche que comprende además un conjunto de bomba osmótica de tres electrodos. Como se ilustra, el ejemplo de dispositivo comprende un conjunto de parche transdérmico, que comprende una matriz de administración microporada tal como se describió previamente en la presente memoria. La matriz de administración está construida y dispuesta de manera que tiene una superficie superior y una superficie inferior opuesta. Una capa soporte de refuerzo, que tiene una superficie orientada hacia dentro, está al menos parcialmente conectada a la superficie superior de la matriz de administración. El reservorio de administración microporado comprende una superficie superior y una superficie inferior opuesta. Un primer conjunto de electrodos **60** está ubicado en comunicación eléctrica con la superficie superior y un segundo conjunto de electrodos **70** está ubicado en comunicación eléctrica con la superficie inferior. Un tercer electrodo o contra electrodo **80** está ubicado de forma distante de la matriz de administración y adaptado para colocarse en comunicación eléctrica con la piel de un sujeto. Luego se puede crear un circuito completo entre al menos dos del primer, segundo y tercer electrodos mediante la colocación de al menos dos del primer, segundo y tercer conjuntos de electrodos en comunicación eléctrica selectiva o controlable con una fuente de voltaje o corriente (no ilustrada).

EJEMPLOS

A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es grados C o está a temperatura ambiente, y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

Hidromorfona

La Figura 7 informa del efecto del grosor del parche de administración de permeante sobre la cinética de liberación de fármaco in vitro para diversos parches de administración de permeante de la presente invención. Se prepararon cuatro parches de administración de permeantes de acuerdo con la presente invención. Cada una de las cuatro matrices comprendía copolímero de etilvinil acetato (EVA). Las formulaciones de permeante dispuestas dentro de las matrices de EVA comprendían hidromorfona HCl (HM) como agente bioactivo y manitol y propilenglicol (PG) como componentes de relleno y tenían aproximadamente 1,44 cm² de área. El primer parche tenía un grosor de aproximadamente 1,00 mm y comprendía aproximadamente 67 mg de hidromorfona. El segundo parche tenía un grosor de aproximadamente 0,50 mm y comprendía aproximadamente 25 mg de hidromorfona HCl. El tercer parche tenía un grosor de aproximadamente 0,44 mm y comprendía aproximadamente 22 mg de hidromorfona. El cuarto parche tenía un grosor de aproximadamente 0,22 mm y comprendía aproximadamente 11 mg de hidromorfona HCl.

Se realizaron pruebas in vitro usando cada uno de los cuatro parches durante un período de administración de aproximadamente 24 horas. Usando medios convencionales para el análisis, la liberación de hidromorfona HCl acumulada y el porcentaje relativo de liberación de hidromorfona HCl para cada uno de los cuatro parches de administración de permeante durante el período de administración de 24 horas se informa expone mediante los gráficos representados en la Figura 7.

La Figura 8 informa sobre el perfil farmacocinético medio (perfil de PK) para un ejemplo de dispositivo de administración de permeante de acuerdo con la presente invención que se probó en la región del abdomen de cuatro sujetos de rata pelada diferentes. El parche de permeante era una película que tenía un grosor de aproximadamente 1,4 milímetros y comprendía 50 por ciento en peso de un copolímero de etilvinil acetato que tenía aproximadamente 40% de componente de acetato de vinilo como material de la matriz. La composición de permeante comprendía 25 por ciento en peso de hidromorfona HCl (con respecto al porcentaje de peso total del parche de permeante) como agente bioactivo y 25 por ciento en peso de manitol (con relación al peso total del parche de permeante) como componente de relleno adicional. La concentración media de hidromorfona sérica en las ratas sin pelo como una función de un período de administración de 24 horas se expone en la Figura 8.

Citrato de fentanilo

La Figura 9 muestra el perfil de PK medio de nivel sérico de citrato de fentanilo para los parches de administración de permeante de la presente invención que comprende diferentes concentraciones de citrato de fentanilo. En particular, se muestra una comparación de los perfiles de PK medios del nivel sérico de citrato de fentanilo para los parches de administración preparados de acuerdo con procedimientos similares al siguiente para el citrato de fentanilo al 10%.

Preparación de un ejemplo de parche de administración de permeante que comprende citrato de fentanilo al 10% como agente bioactivo:

Para preparar el parche, el manitol se tamiza usando un tamiz de malla 200 antes de su uso. Después el parche se puede preparar cargando aproximadamente 3000 mg de citrato de fentanilo y aproximadamente 18450 mg de manitol

en un vial y dejando que la mezcla se combine durante al menos 6 horas. Se pueden añadir aproximadamente 8550 mg de etilvinil acetato compuesto por aproximadamente 40% de componente de acetato de vinilo a la mezcla combinada de citrato de fentanilo y manitol. Los materiales cargados se pueden agitar continuamente y calentar en un recipiente de temperatura controlada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 °C a 120 °C. Después de que la mezcla alcanza una consistencia similar a la pasta, la mezcla se puede transferir seguidamente a una película de refuerzo tal como el refuerzo Scotchpak disponible de 3M®.

Una vez depositado sobre el material de refuerzo, el material similar a la mas pasta se puede comprimir entre la capa de refuerzo y una capa de revestimiento de liberación protectora (tal como la película de polietileno de una sola cara 1521, también disponible de 3M®) para proporcionar un parche que tenga un grosor deseado. Después de que se ha enfriado el material del parche, la película resultante se puede cortar para proporcionar un parche que tenga un área superficial de, por ejemplo, aproximadamente 1 cm². Un parche preparado de acuerdo con el procedimiento anterior puede comprender, por ejemplo, una concentración de agente bioactivo de aproximadamente 3,8 mg de citrato de fentanilo por parche. Antes de aplicar el ejemplo de parche sobre un sujeto de prueba, la capa de liberación protectora se puede retirar primero para exponer la superficie inferior de la matriz.

La Figura 9 muestra que, en un aspecto de la presente invención, el citrato de fentanilo se puede administrar a través de microporos en la piel y que el nivel de estado estacionario se puede controlar mediante el contenido de fentanilo del parche de administración.

Detección de fentanilo

Para el estudio de detección de fentanilo, el abdomen de la rata pelada se sometió a microporación, de nuevo seguida de la aplicación de una película o solución de interés. El parche (película o solución) se retiró en momentos predeterminados especificados (es decir, 12 horas después de la aplicación) y el sitio de administración se cubrió con un parche de reservorio líquido posterior o de captación, lleno con aproximadamente 200 uL de solución saturada de citrato de fentanilo. Luego se extrajeron muestras de sangre de la vena de la cola de la rata pelada (típicamente 6-10 horas después del cambio del parche o 18-22 horas después de la microporación). El suero se separó de las muestras de sangre para el análisis de fentanilo.

Los datos generados por dicho estudio de detección de fentanilo se muestran en la Figura 10. Doce horas después de la aplicación de una de las formulaciones (enumeradas en el eje x) el sitio se cubrió con una solución saturada de citrato de fentanilo y comenzó el muestreo de sangre. El eje y representa los niveles séricos promedio de fentanilo alcanzados 6-10 horas después de la aplicación de la solución de fentanilo. La barra de control representa los niveles alcanzados 6-10 horas después de haber sido aplicada una solución saturada de citrato de fentanilo a la piel recién microporada. A partir de los datos es evidente que cubriendo un sitio recién microporado durante 12 horas con una película hecha únicamente de EVA, se evita la administración de fentanilo. Se obtuvieron los mismos resultados aproximados si el sitio se cubrió con una película hecha de EVA/manitol o si se cubrió con una solución saturada de manitol. Si, por otro lado, el sitio se cubrió primero con una película que contiene fentanilo o hidromorфона, entonces se observaron niveles de fentanilo de aproximadamente 60% y 85%, respectivamente, de los obtenidos para el control.

Insulina

La Figura 11 muestra un gráfico que demuestra el efecto de la adición de alcohol polivinílico (PVA), un polímero soluble en agua, a una formulación de insulina que contiene tris como potenciador de permeabilidad. La adición del polímero proporciona un perfil extendido de administración de insulina mediante el control de la liberación del fármaco y/o potenciador de permeabilidad de la película. El armazón de matriz está compuesto de etilvinil acetato (EVA).

La Figura 12 muestra un gráfico que demuestra el efecto de la adición de etil celulosa (EC), un polímero insoluble en agua a una formulación de insulina que contiene tris como potenciador de permeabilidad. La adición del polímero proporciona un perfil extendido de administración de insulina mediante el control de la liberación del fármaco y/o potenciador de permeabilidad de la película. El armazón de la matriz está compuesto de etilvinil acetato (EVA).

Exenatida

La Figura 13 muestra un gráfico que demuestra el efecto de diversos potenciadores de permeabilidad en la administración de exenatida en la rata pelada. Se microporaron animales en el abdomen y se aplicó sobre el sitio un parche que contenía una solución de 200 uL de solución de exenatida (10,5 mg/ml) y el agente de interés (3% p/v). Se volvió a aplicar una solución nueva sobre el sitio cada cuatro horas y se tomaron muestras de sangre para niveles de exenatida durante 24 horas. Mientras que el citrato disódico proporcionó niveles aproximadamente estables durante el período de 24 horas, el uso de ácido succínico o ácido maleico proporcionó niveles mejorados.

La Figura 14 muestra un gráfico que demuestra el efecto del ácido succínico (SA) y la etil celulosa (EC) en una formulación diseñada para lograr una administración extendida de exenatida durante 24 horas. La formulación de ácido succínico de 30% proporciona una C_{max} y un área bajo la curva (AUC) más elevados con respecto a una formulación que contiene un 57% de citrato disódico (DiNaCitrato). El armazón de matriz está compuesto de etilvinil acetato (EVA).

La Figure 15 muestra un gráfico que demuestra el efecto del polímero y/o potenciadores de la permeabilidad sobre la liberación de exenatida in vitro. La identidad o composición del potenciador de permeabilidad se puede modificar para alterar el perfil de disolución de las películas. Por ejemplo, las películas que contienen etil celulosa al 30% liberan exenatida a una velocidad mayor que las películas que contienen etil celulosa al 45%.

La Figura 16 muestra un gráfico que demuestra el efecto de la composición de potenciador de permeabilidad en la liberación in vitro de exenatida a partir de películas de exenatida que contienen etilvinil acetato (EVA) y los potenciadores de permeabilidad de interés. Los porcentajes crecientes de citrato disódico tienen el efecto de hacer más lenta la velocidad de liberación de exenatida de las películas.

Potenciadores de permeabilidad de los poros

La Figura 17 muestra el efecto de la identidad del potenciador de permeabilidad sobre el mantenimiento de la permeabilidad de los poros. Se prepararon películas polímeras con EVA y ~ 70% del potenciador de la permeabilidad enumerado. Se microporaron ratas sin pelo y las películas se colocaron en el sitio microporado durante 12 horas, después de cuyo tiempo la película polimérica se reemplazó por un parche de reservorio líquido que contenía una solución de citrato de fentanilo y se controlaron los niveles de fentanilo en sangre. En ausencia de cualquier potenciador de la permeabilidad (es decir, películas que contenían solo 100% de EVA) los niveles de fentanilo alcanzados después de la aplicación de una solución de fentanilo eran <5 ng/ml; sin embargo, como se muestra, la inclusión de potenciadores de la permeabilidad produjo niveles de fentanilo significativamente mayores. El pH de la piel en el sitio después de la remoción final del parche se muestra para referencia en el eje derecho. Cabe señalar que este es simplemente un ejemplo no limitante de un método de investigación para determinar el efecto de la identidad del potenciador de permeabilidad sobre el mantenimiento de la permeabilidad de los poros. Se pueden usar y probar otros métodos, así como otros potenciadores de la permeabilidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Parche para administrar un permeante por medio de al menos una vía artificial formada a través de una membrana biológica de un sujeto, que comprende:
 - a) una matriz;
 - b) al menos un permeante hidrófilo dispuesto dentro de la matriz, en el que al menos una porción del permeante hidrófilo se puede disolver en la humedad biológica recibida de al menos una vía formada a través de la membrana biológica del sujeto; y
 - 10 c) al menos un potenciador de permeabilidad dispuesto dentro de la matriz, siendo el potenciador de permeabilidad un agente de control de pH que ajusta al menos una porción de la humedad biológica recibida a un pH no fisiológico y mantiene la solubilidad del permeante hidrófilo, estando el pH no fisiológico en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en el intervalo de pH ácido de 2 a 6 y el intervalo de pH básico de 8 a 10.
- 15 2. El parche de la reivindicación 1, en el que el permeante hidrófilo es un agente bioactivo.
3. El parche de la reivindicación 1, en el que la matriz comprende al menos un polímero.
- 20 4. El parche de la reivindicación 1, que además comprende un agente de control de solubilidad.
5. El parche de la reivindicación 1, en el que el permeante hidrófilo se administra al sujeto durante un período de administración que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas.
- 25 6. El parche de la reivindicación 2, en el que el permeante hidrófilo se administra al sujeto como un bolo.
7. El parche de la reivindicación 1, en el que el pH no fisiológico está en el intervalo de pH ácido de 2 a 5,5.
8. El parche de la reivindicación 1, en el que el pH no fisiológico está en el intervalo de pH ácido de 2 a 5.
- 30 9. El parche de la reivindicación 1, en el que el pH no fisiológico está en el intervalo de pH ácido de 2 a 4,5.
10. El parche de la reivindicación 1, en el que el pH no fisiológico está en el intervalo de pH ácido de 2 a 4.
- 35 11. El parche de la reivindicación 1, en el que el agente de control de pH es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido succínico, citrato disódico, citrato trisódico y tris(hidroximetil)aminometano.
12. Un sistema para administrar un permeante a través de una membrana biológica de un sujeto, que comprende:
 - a) un porador; y
 - b) el parche de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 40 13. Sistema para usar en la administración de un permeante a través de una membrana biológica de un sujeto, que comprende utilizar:
 - a) un porador; y
 - b) el parche de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 45

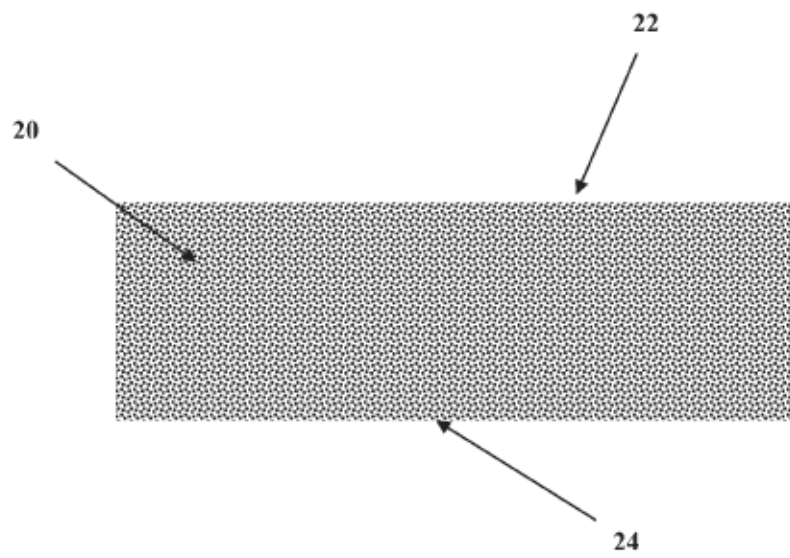


FIG. 1

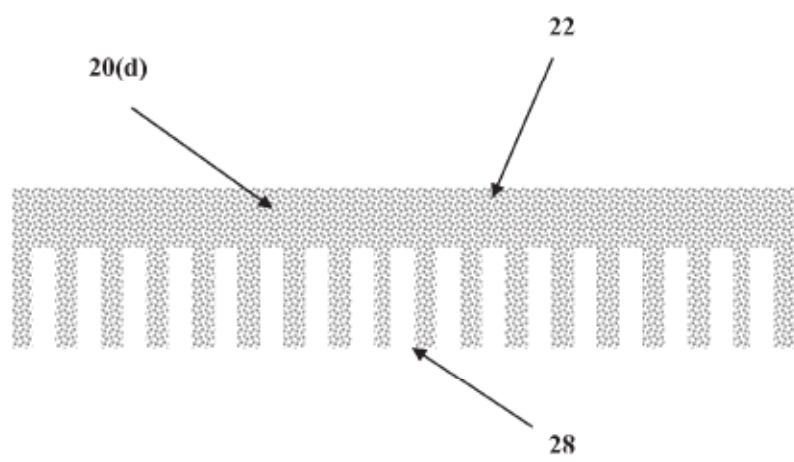


FIG. 2

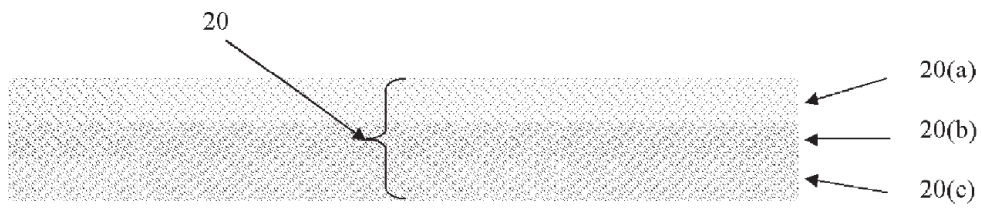


FIG. 3

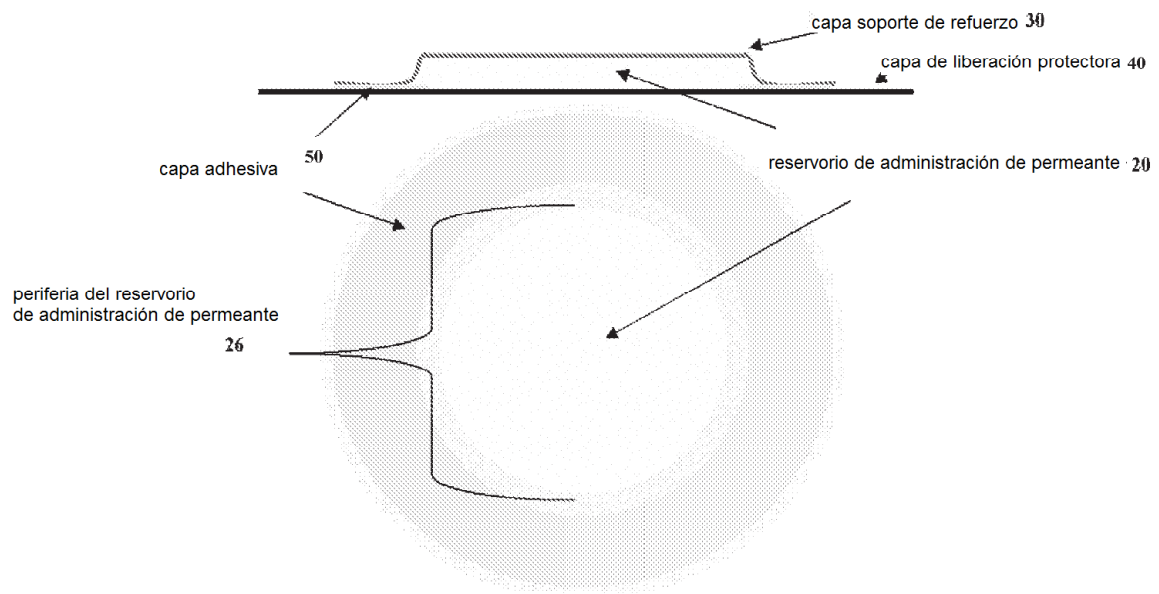


FIG. 4

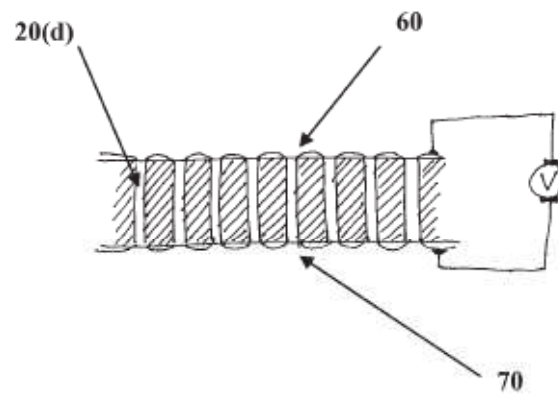


FIG. 5

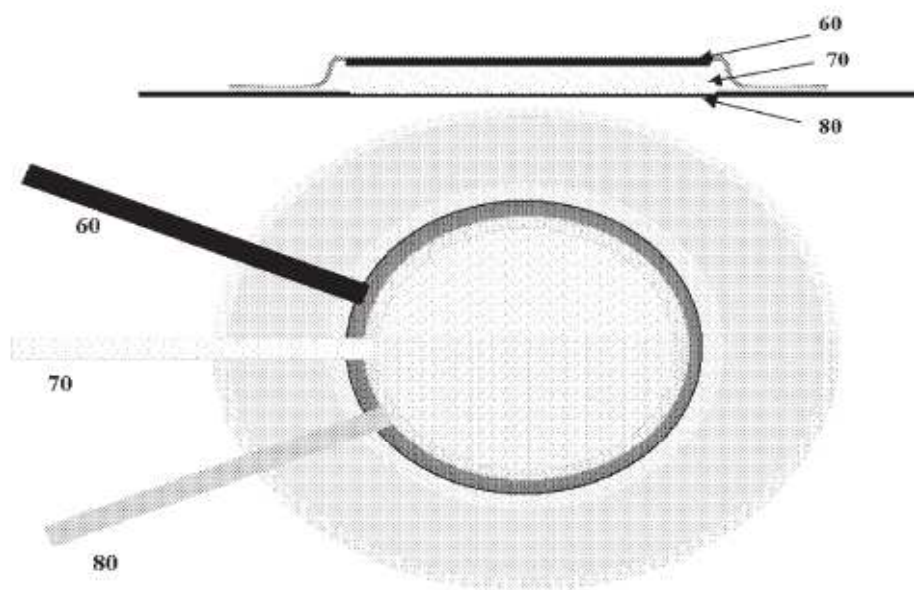


FIG. 6

Cinética de liberación del fármaco in vitro

Efecto del espesor del reservorio

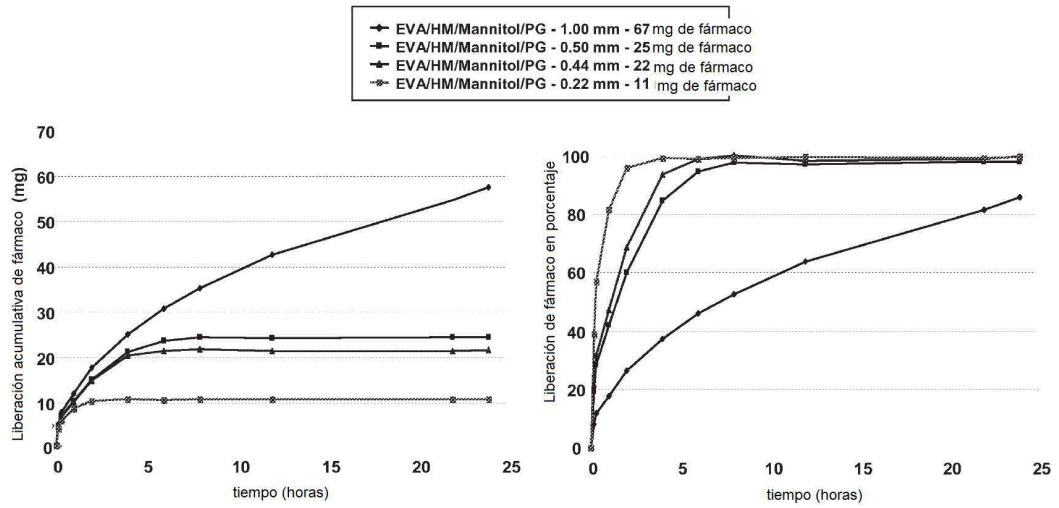


Fig. 7

Formulaciones a base de EVA

Aplicación simple a 24 horas usando fármaco en película de EVA

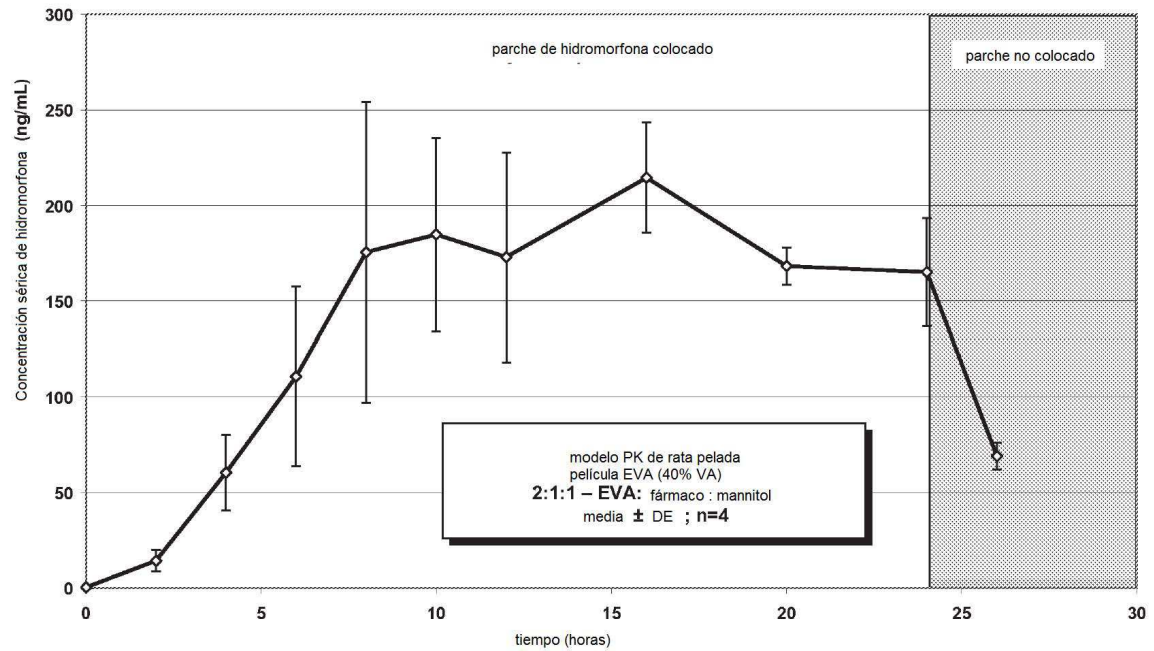


Fig. 8

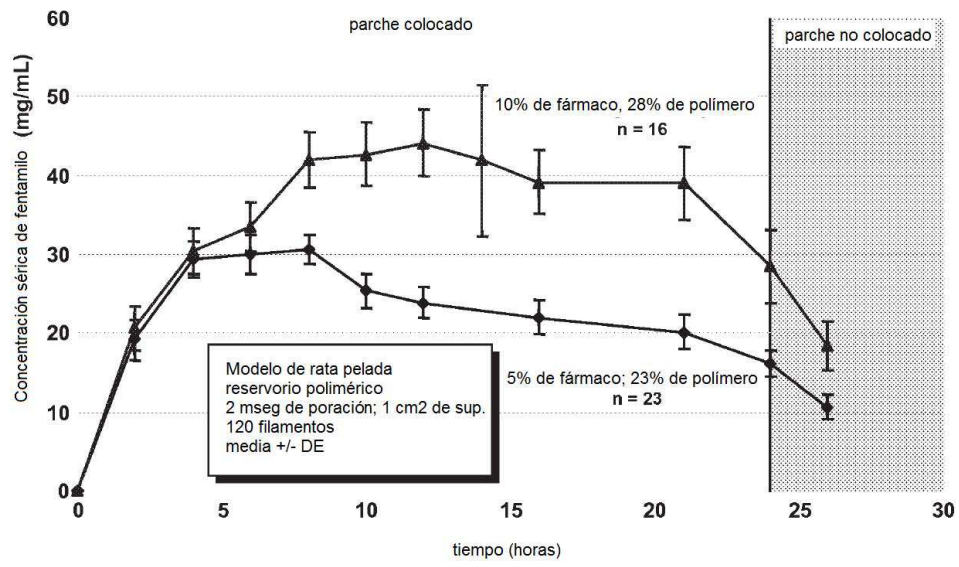


Fig. 9

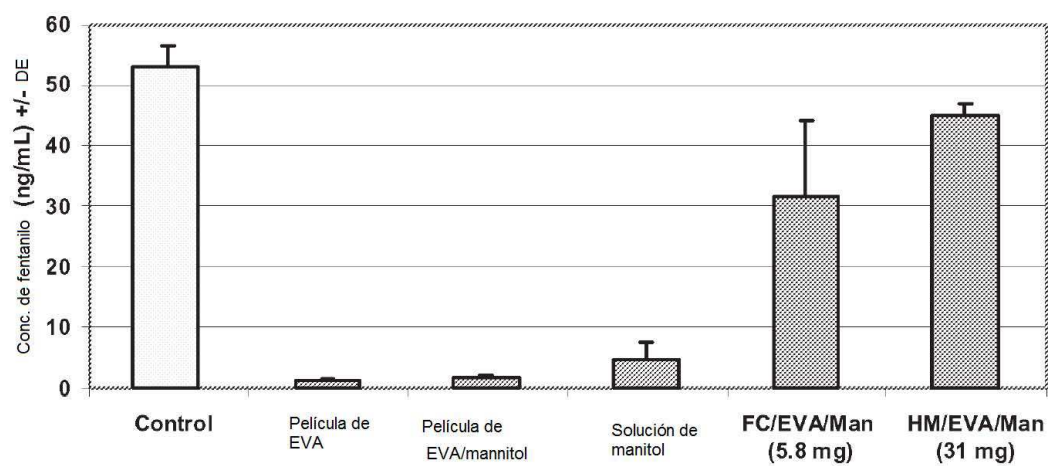


Fig.10

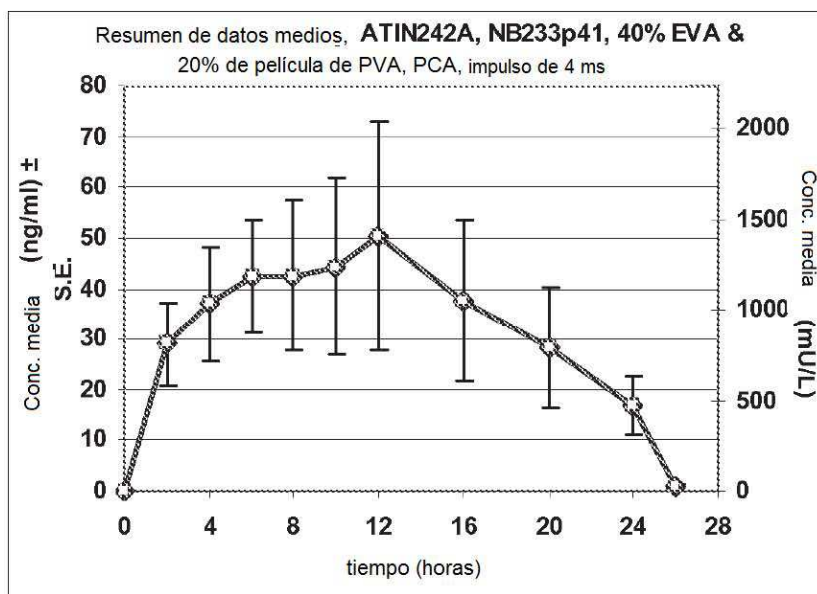


FIG. 11

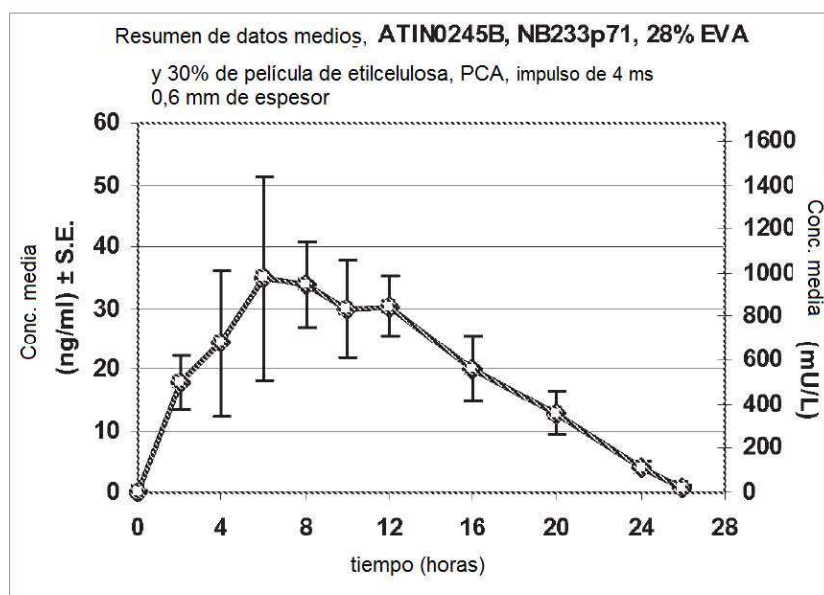


FIG. 12

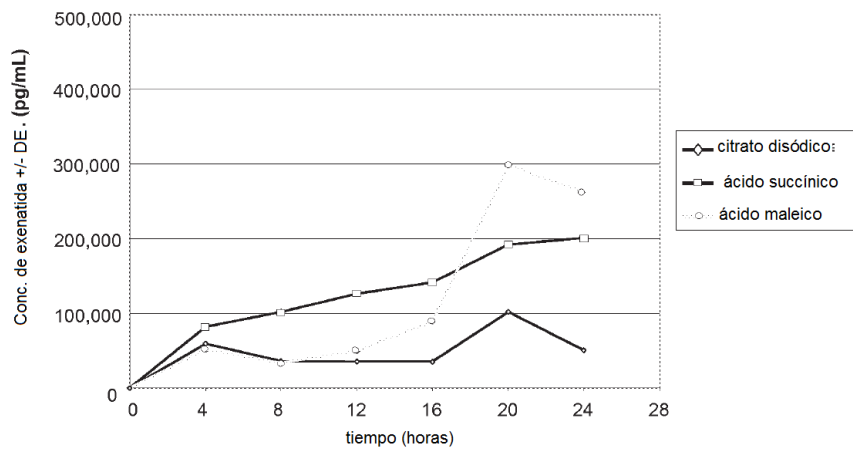


FIG. 13

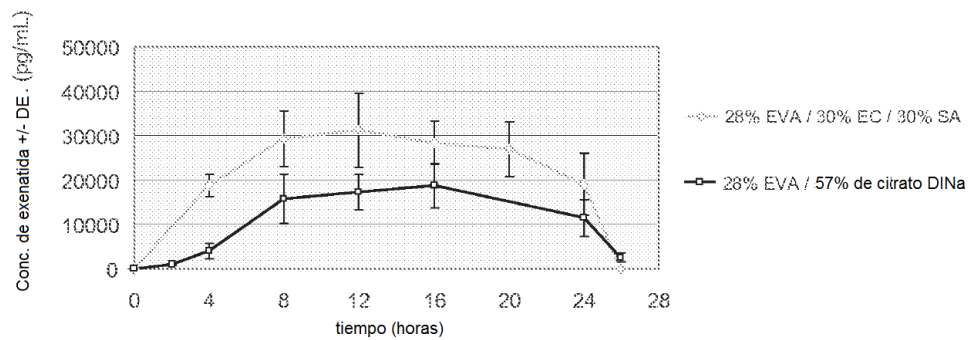


FIG. 14

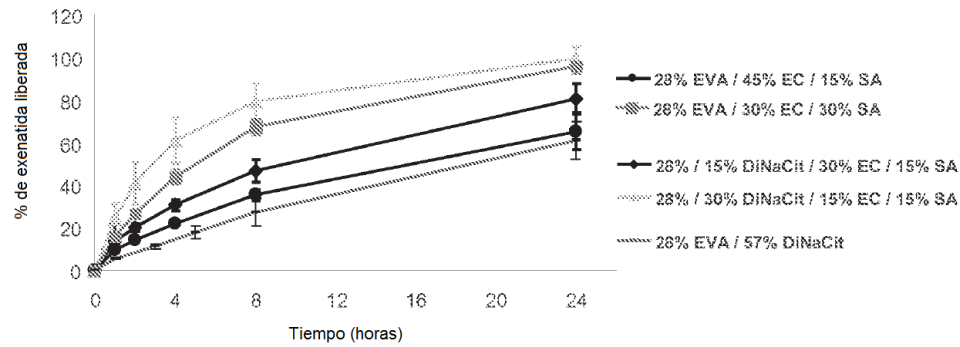


FIG. 15

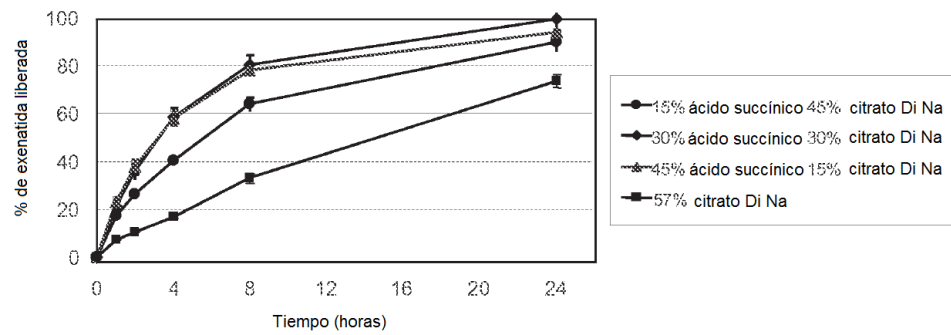


FIG. 16

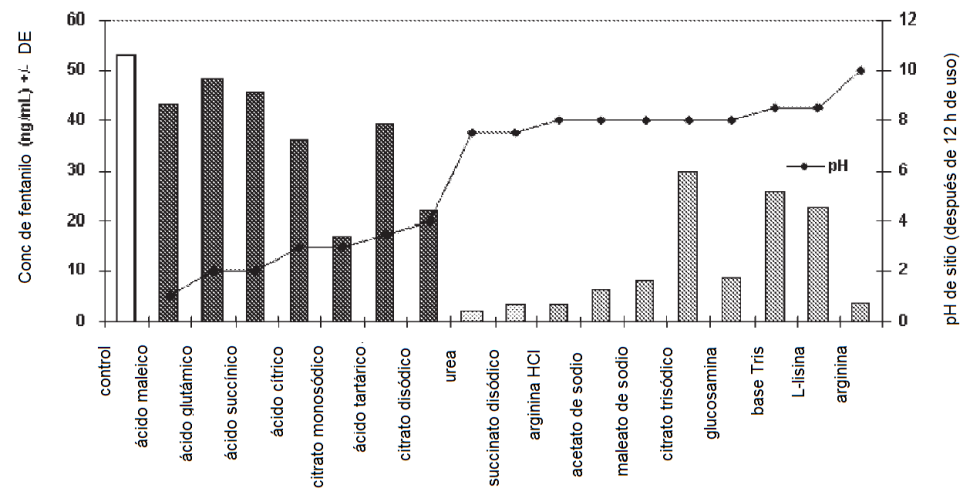


FIG. 17