

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 737**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4168</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/20</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/22</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2016 PCT/GB2016/050640**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16142705**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2016 E 16716259 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3267974**

54 Título: **Dispositivos de administración transdérmica de fármaco**

30 Prioridad:

**09.03.2015 GB 201503961**

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

**14.06.2019**

73 Titular/es:

**EMPLICURE AB (100.0%)  
Virdings allé 32B  
754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**BREDENBERG, SUSANNE;  
CAI, BING;  
ENGQVIST, HÅKAN y  
XIA, WEI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 716 737 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**

Dispositivos de administración transdérmica de fármaco

**Campo de la invención**

5 La invención hace referencia a un nuevo dispositivo de administración transdérmica de fármaco que incluye una composición farmacéutica que proporciona la liberación controlada de principios activos, tales como agentes sedantes y/o analgésicos, para administración transdérmica.

**Antecedentes**

10 El listado o discusión de un documento aparentemente ya publicado en la presente memoria descriptiva no debería tomarse necesariamente como agradecimiento como consecuencia de que el documento sea parte del estado de la técnica o el conocimiento general común.

15 Las microagujas biodegradables representan las microagujas más ampliamente estudiadas para lograr la liberación controlada de fármacos por vía transdérmica. Las microagujas de materiales biodegradables generalmente tienen una carga útil de fármaco más elevada y no general residuos potencialmente biopeligrosos tras el uso. La mayoría de las microagujas biodegradables están formadas por polímeros solubles en agua, que se pueden disolver y pueden liberar las moléculas de fármaco tras contacto con el fluido intersticial en la piel (Sullivan, S.P., et al., Nat. Med., 2010. 16(8): páginas 915-20; Lee, J.W., et al., Biomaterials, 2008. 29(13): páginas 2113-2124). Sin embargo, los materiales poliméricos usados para formar las microagujas tienen retos en cuanto a su resistencia mecánica, estabilidad y condiciones de almacenamiento. Las microagujas basadas en materiales biocerámicos también se conocen (Theiss, F., et al., Biomaterials, 2005. 26(21): páginas 4383-4394). A pesar de su buena aptitud de biodegradación y resorción como se muestra en algunos estudios *in vivo* publicados, generalmente los materiales biocerámicos tiene resistencia mecánica más elevada y estabilidad mayor a temperatura elevada y humedad que la mayoría de los polímeros. La capacidad de determinados materiales cerámicos para el moldeo y el curado por medio de micromoldeo se divulga en Cai, B., et al., Journal of Materials Chemistry B, 2014. 2(36): páginas 5992-5998. Las observaciones que usan microCT han sugerido que las microagujas biocerámicas tienen suficiente resistencia mecánica para perforar la piel.

Los materiales biocerámicos son cada vez más útiles en el mundo médico, a la vista del hecho de que son suficientemente duraderos y estables para soportar el efecto corrosión de los fluidos corporales.

30 Por ejemplo, los cirujanos usan materiales biocerámicos para reparación o sustitución de cadera en personas, rodillas y otras partes del cuerpo. Los materiales cerámicos también se usan para sustituir válvulas cardíacas dañadas. Cuando se usa en el cuerpo humano como implante o incluso como revestimiento para prótesis metálicas, los materiales cerámicos pueden estimular el crecimiento óseo, favorecer la formación de tejido y proporcionar protección frente al sistema inmunológico. Las aplicaciones dentales incluyen el uso de materiales cerámicos para implantes y correctores dentales.

35 También se conoce el uso potencial de los materiales cerámicos como cargas o vehículos en formulaciones farmacéuticas de liberación controlada. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 947 489 A, US 5.318.779, WO 2008/118096, Lasserre y Bajpai, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 15, 1(1998), Byrne y Deasy, Journal of Microencapsulation, 22, 423 (2005) y Levis y Deasy, Int. J. Pharm., 253, 145 (2003).

40 En particular, Rimoli et al, J. Biomed. Mater. Res., 87A, 156 (2008), la solicitud de patente de Estados Unidos 2006/0165787 y las solicitudes de patente internacional WO 2006/096544, WO 2006/017336 y WO 2008/142572 divulgan todas diversas sustancias cerámicas para liberación controlada de principios activos, estando los dos últimos documentos dirigidos en su totalidad o en parte a analgésicos opiáceos, de forma que la resistencia al abuso es conferida por la resistencia mecánica de las estructuras cerámicas.

45 Un material compuesto que tiene un agente beneficioso asociado a al menos una parte de un componente de elevada área superficial para aumentar la biodisponibilidad y/o la actividad del agente beneficioso se divulga en el documento WO 02/13787. El componente de elevado área superficial se puede formar a partir de un material que tiene una dureza que es mayor que la dureza del agente beneficioso, y se puede formar a partir de óxidos metálicos, nitruros metálicos, carburos metálicos, fosfatos metálicos, materiales carbonáceos, materiales cerámicos y mezclas de los mismos. El agente beneficioso puede estar asociado al uso de un componente de elevado área superficial por medio de revestimiento por pulverización, cepillado, con rodillos, inmersión, en forma de polvo, formación de bruma y/o deposición química de vapor.

55 Se describen diversos procedimientos para mejorar la administración terapéutica por medio de administración transdérmica por parte de Banga en Expert Opin. Drug Deliv., 6, 343 (2009), que incluyen el revestimiento directo sobre microagujas y la administración por medio de microagujas huecas. Véase también la solicitud de patente internacional WO 03/090729 y WO 2009/113856, la patente de Estados Unidos N°. 6.334.856 y la patente de Estados Unidos N° 2009/ 0200262.

5 El documento US 2007/0123837 divulga una interfaz para dispositivo de administración transdérmica de fármaco. La interfaz puede estar provista en forma de una placa lisa que incluye dos proyecciones con conjunto bidimensional, capaz de perforar la piel, y una pluralidad de aberturas, capaces de administrar el fármaco, configuradas respectivamente en correspondencia con las proyecciones. Las proyecciones pueden ser de forma cónica o piramidal y la placa lisa y las proyecciones pueden estar formadas por un metal, una aleación o un material cerámico. Durante el uso, en el dispositivo de administración transdérmica de fármaco, por ejemplo, se puede mantener un fármaco en forma líquida en una capa que contiene fármaco por encima de la placa lisa. Cuando se presiona la placa lisa contra la piel, la pluralidad de proyecciones perfora la piel y el fármaco es administrado desde la capa que contiene el fármaco, por medio de una pluralidad de aberturas provistas en correspondencia con las proyecciones, a través de los orificios formados en la piel.

10 La solicitud de patente internacional N°. WO 03/092785 divulga también un dispositivo para administrar agente bioactivos a través de la piel. El dispositivo incluye una pluralidad de miembros de perforación cutánea y un revestimiento poroso de fosfato de calcio adaptado como vehículo y provisto sobre una parte de los miembros de perforación cutánea. El revestimiento incluye al menos un agente bioactivo y los miembros de perforación cutánea pueden estar formados de metales, materiales cerámicos, plásticos, semiconductores o materiales de composite.

Cada uno de estos documentos hace referencia a la posibilidad de carga y/o combinación de un principio activo con un dispositivo de administración, ya sea por medio de una capa separada que contiene fármaco provista con combinación con el dispositivo o un revestimiento aplicado al dispositivo.

20 Debido a la elasticidad y tenacidad de la piel, los conjuntos de aguja pueden encontrar el efecto de "lecho de uñas", en el que la fuerza aplicada por el usuario se distribuye a través de todas las agujas, reduciendo la eficacia de inserción. Esto puede conducir a una administración de fármaco insuficiente e inconsistente y desperdicio de fármacos.

25 Los procedimientos de fabricación de microagujas poliméricas con sustratos flexibles y solubles en agua, formadas por polivinilpirrolidona/poli(acetato de vinilo), se divulgan en Moga, K.A., et al., *Advanced Materials*, 2013, 25(36): páginas 5060-5066. Sin embargo, el procedimiento de estampación acompañado por alta temperatura podría desnaturalizar los fármacos térmicamente sensibles y conducir a una unión no fiable con las microagujas cerámicas.

30 La patente de Estados Unidos N.º 5.250.023 divulga un dispositivo de administración transdérmica con una capa de polímeros que se hinchan con agua. El dispositivo se puede adherir a la piel y se insertan agujas con un diámetro menor de 400  $\mu\text{m}$  y más corto de 2 mm en la piel por medio de energía de compresión generada por electricidad. Tras la administración, la fuerza iniciada por el hinchamiento de la capa de polímero extraería las agujas de la piel, permitiendo de este modo únicamente una penetración temporal de las agujas en la piel.

Bing Cai et al, *J. Mater. Chem. B*, 2014, vol. 2, n.º 36, 5992-5998, divulga microagujas biocerámicas (formadas por sulfato de calcio o fosfato de calcio) para su uso en la administración transdérmica de fármacos. Se usa Zolpidem como fármaco modelo. Las microagujas no se divulgan para unirse a ningún sustrato.

35 El solicitante ha encontrado de forma inesperada que puede existir una combinación de un elemento de administración de fármaco (basado en el sólido poroso) y un sustrato flexible, de hinchamiento en agua para abordar algunos de los problemas asociados a los dispositivos de la técnica anterior. Los dispositivos de la invención divulgados en la presente memoria son útiles, entre otros, para la administración de una diversidad de fármacos (incluyendo fármacos opiáceos) a pacientes.

40 Los opiáceos se usan ampliamente como analgésicos, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con dolor agudo, dolor crónico o para el tratamiento del dolor posquirúrgico. De hecho, actualmente se acepta que, para paliar un dolor más agudo, no existen agentes terapéuticos más eficaces.

El término "opiáceo" típicamente se usa para describir un fármaco que activa los receptores de opiáceos, que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el intestino. Existen tres clases de opiáceos:

- 45 (a) alcaloides de opio de origen natural. Estos incluyen morfina y codeína;
- (b) compuestos que son similares en su estructura química a los alcaloides de origen natural. Estos denominados semisintéticos se producen por medio de modificación química de los últimos e incluyen diamorfina (heroína), oxycodona e hidrocodona; y
- 50 (c) compuestos verdaderamente sintéticos tales como fentanilo y metadona. Dichos compuestos pueden ser completamente diferentes en términos de sus estructuras químicas con respecto a los compuestos de origen natural.

De las tres clases principales de receptores de opiáceos ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ), las propiedades analgésicas y sedantes de los opiáceos principalmente proceden del agonismo en el receptor  $\mu$ .

55 Se usan analgésicos opiáceos para tratar dolor oncológico agudo, crónico, con frecuencia en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), así como también dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de cirugía y dolor penetrante). Además, su uso cada vez es mayor en el tratamiento de dolor no

oncológico crónico.

### **Divulgación de la invención**

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

5 De acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo de administración transdérmica de fármaco que comprende un elemento de administración de fármaco ligado a un sustrato que se hincha en agua que comprende uno o más polímeros orgánicos, en el que el elemento de administración de fármaco define una superficie de contacto para la ubicación, durante el uso, contra la piel del paciente, en el que además el elemento de administración de fármaco comprende un principio activo farmacéutico y un material sólido poroso, en el que el material sólido poroso está basado en uno o más materiales cerámicos o uno o más materiales geopoliméricos.

10 Los inventores han encontrado, de manera ventajosa, que los dispositivos de administración transdérmica de fármacos de la invención, proporcionan una liberación de principio activo uniforme, controlada y ajustada, al paciente a través de la piel. La combinación de sustrato apto para hinchamiento en agua y sólido poroso también permite que el dispositivo se fabrique en condiciones "suaves", y facilita el control de la unión y desunión del sustrato apto para hinchamiento en agua del sólido poroso.

15 La expresión "sólido poroso" hace referencia a una sustancia que es una red continua sólida que contiene poros. De acuerdo con la invención, el sólido poroso está basado en uno o más materiales cerámicos o uno o más materiales geopoliméricos.

20 El elemento de administración de fármaco, que comprende un principio activo farmacéutico y un material sólido poroso, se puede formar directamente a partir de un material que posee inherentemente una elevada resistencia mecánica o puede estar formado como consecuencia de una reacción química entre una o más sustancias de precursor o materiales, para formar de este modo la red tridimensional *in situ*. A este respecto, la red puede estar diseñada para ser inerte de la siguiente forma. Estabilidad fisicoquímica general en condiciones normales de almacenamiento, que incluyen temperaturas de entre aproximadamente menos 80 y aproximadamente más 50 °C (preferentemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 °C y más preferentemente temperatura ambiente, tal como de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 °C), presiones entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 bares (preferentemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 95 % (preferentemente de aproximadamente un 10 y aproximadamente un 75 %) y/o exposición a aproximadamente 460 lux de luz UV/visible, durante períodos prolongados (es decir, igual o mayor de seis meses). En tales condiciones, las redes de material portador tal y como se describen en la presente memoria se pueden encontrar con menos de aproximadamente un 5 %, tal como menos de un 1 % de descomposición/degradación química, como se ha comentado con anterioridad.

35 A este respecto, por red de "resistencia mecánica elevada", los inventores también incluyen que la estructura del material poroso sólido mantiene su integridad global (por ejemplo, forma, tamaño, porosidad, etc.) cuando se aplica una fuerza de aproximadamente 9 newton/cm<sup>2</sup> tal como 45 newton/cm<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 73,5 newton/cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 98,1 newton/cm<sup>2</sup>, preferentemente aproximadamente 147,1 newton/cm<sup>2</sup>, más preferentemente aproximadamente 196,1 newton/cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 490,3 newton/cm<sup>2</sup>, especialmente aproximadamente 980,7 newton/cm<sup>2</sup>, o incluso aproximadamente 1125 newton/cm<sup>2</sup> usando técnicas rutinarias de ensayo de resistencia mecánica conocidas por la persona experta (por ejemplo, usando un denominado "ensayo de compresión" o "ensayo de compresión diametral", empleando un instrumento apropiado, tal como el producido por Instron (el "Ensayo de Instron", en el que se comprime una muestra, se registra la deformación a varias cargas, se calculan la tensión de compresión y la deformación y se representan como un diagrama de tensión-deformación que se usa para determinar el límite elástico, límite proporcional, límite de elasticidad, límite aparente de fluencia y (para algunos materiales) resistencia de compresión)).

45 En realizaciones en las cuales se usan materiales cerámicos tales como sulfato de calcio y/o fosfato de calcio, la estructura del material sólido poroso puede mantener su integridad total (por ejemplo, forma, tamaño, porosidad, etc.) cuando generalmente se aplica una fuerza menor. Esto puede ser, por ejemplo, cuando se aplica una fuerza de aproximadamente 0,9 newton/cm<sup>2</sup> tal como 4,5 newton/cm<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 73,5 newton/cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 9,81 newton/cm<sup>2</sup>, preferentemente aproximadamente 14,71 newton/cm<sup>2</sup>, más preferentemente aproximadamente 19,61 newton/cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 49,03 newton/cm<sup>2</sup>, especialmente de aproximadamente 98,1 newton/cm<sup>2</sup> o incluso 112,5 newton/cm<sup>2</sup>, usando técnicas rutinarias de ensayo de resistencia mecánica, tal como se ha descrito con anterioridad.

50 De acuerdo con la invención, el sólido poroso está basado en uno o más materiales cerámicos o uno o más materiales geopoliméricos. Preferentemente, el sólido poroso está basado en uno o más materiales cerámicos (por ejemplo, un material biocerámico).

55 El término "cerámico" se comprende que incluye compuestos formados entre elementos metálicos y no metálicos, frecuentemente óxidos, nitruros y carburos que se forman y/o se pueden procesar por medio de ciertas formas de procedimiento de curado, que con frecuencia incluyen la acción de calor. A este respecto, los materiales de arcilla, cemento y vidrios se incluyen dentro de la definición de materiales cerámicos (Cal lister, "Material Science and

Engineering, An Introduction" John Wiley & Sons, 7ª edición( 2007)). Los materiales cerámicos preferidos son materiales cerámicos que son biocompatibles (es decir, denominados "materiales biocerámicos").

5 Los materiales cerámicos pueden comprender materiales cerámicos químicamente unidos (materiales cerámicos no hidratados, parcialmente hidratados o completamente hidratados, o combinaciones de los mismos). Los ejemplos no limitantes de sistemas cerámicos químicamente unidos incluyen fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, carbonatos de calcio, silicatos de calcio, aluminatos de calcio y carbonatos de magnesio. Las composiciones químicas preferidas incluyen las basadas en materiales cerámicos químicamente unidos, que tras la hidratación de uno o más sustancias de precursor apropiadas consumen una cantidad controlada de agua para formar una red. En realizaciones particulares, la red tiene una resistencia mecánica elevada. Los sistemas preferidos disponibles son los basados en sulfatos de calcio, fosfato de calcio, silicatos de calcio, carbonatos de calcio y carbonatos de magnesio. Para evitar dudas, el sólido poroso puede comprender más de un material cerámico.

15 En realizaciones particulares de la invención, el sólido poroso está basado en un material cerámico que está formado a partir de un material cerámico auto-endurecible. El uso de estos y otros materiales cerámicos particulares facilita la formación del elemento de administración de fármaco de tal forma que el principio farmacéutico activo no quedaría expuesto a condiciones severas (es decir, temperaturas elevadas, tales como temperaturas que superan 60 °C) durante dicha formación. Los ejemplos no limitantes de materiales cerámicos auto-endurecibles incluyen materiales basados en sulfato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio y aluminato de calcio. Los materiales cerámicos particulares que se pueden mencionar a este respecto incluyen fosfato de alfa-tricalcio, sulfato de calcio semihidratado,  $\text{CaOAl}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CaO}(\text{SiO}_2)_3$ ,  $\text{CaO}(\text{SiO}_2)_2$  y similares

20 Es preferible que el material cerámico que se emplee esté basado en un sulfato, tal como sulfato de calcio o un fosfato tal como fosfato de calcio. Los ejemplos particulares de dichas sustancias incluyen sulfato de calcio semihidratado (sulfato de calcio de producto final) y fosfato de calcio ácido (brusita). Sin embargo, el sólido poroso puede también estar formado a partir de un óxido y/o un óxido doble, y/o un nitruro, y/o un carburo, y/o un silicato y/o un aluminato de cualquiera de los elementos silicio, aluminio, carbono, boro, titanio, circonio, tántalo, escandio, cerio, itrio o combinaciones de los mismos. Dichos materiales pueden ser cristalinos o amorfos.

25 Los ejemplos no limitantes de silicatos de aluminio e hidratos de silicato de aluminio que se pueden usar para formar el sólido poroso en la presente invención incluyen caolín, dicquita, halosita, nacrita, ceolita, ilita o combinaciones de los mismos, en particular halosita. El tamaño de grano del material cerámico (por ejemplo, silicato de aluminio) puede estar por debajo de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , y en particular por debajo de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , tal y como se mide por medio de difracción de láser en el modo promedio de volumen (por ejemplo, tamaño maestro Malvern). Los granos pueden tener cualquier forma (por ejemplo, esférica, redondeada, aguja, placas, etc.).

30 El tamaño medio de grano de cualesquiera partículas de polvo de precursor cerámico puede estar por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Esto es para mejorar la hidratación. Dicho material de precursor se puede transformar en una microestructura de tamaño nanométrico durante la hidratación. Esta reacción implica la solución del material de precursor y la precipitación posterior repetida de hidratos de tamaño nanométrico en agua (solución) y sobre el material de precursor no hidratado restante. Esta reacción continua favorablemente hasta que los materiales de precursor se hayan transformado y/o hasta haber determinado una porosidad pre-seleccionada por medio de hidratación parcial usando el tiempo y la temperatura, así como también se mide el  $\text{H}_2\text{O}$  en líquido y/o humedad.

35 En otras realizaciones (por ejemplo, preferidas) de la invención, el sólido poroso puede estar basado en uno o más materiales geopoliméricos.

40 Se comprende, por parte de los expertos en la técnica, que el término "geopolímero" incluye o significa cualquier material seleccionado entre la clase de materiales de aluminosilicato naturales o sintéticos que se pueden formar por medio de reacción de una sustancia de precursor de aluminosilicato (preferentemente en forma de un polvo) con un líquido alcalino acuoso (por ejemplo, solución), preferentemente en presencia de una fuente de sílice. Para evitar dudas, el sólido poroso puede comprender más de un material geopolimérico.

45 Se comprende que la expresión "fuente de sílice" incluye cualquier forma de óxido de silicio, tal como  $\text{SiO}_2$ , incluyendo un silicato. La persona experta apreciará que se puede fabricar sílice de varias formas, incluyendo vidrio, cristal, gel, aerogel, sílice pirógena (o sílice pirogénica) y sílice coloidal (por ejemplo Aerosil).

50 Las sustancias de precursor de aluminosilicato apropiadas son típicamente (pero no necesariamente) de naturaleza cristalina e incluyen caolín, dicquita, halosita, nacrita, zeolita, ilita, preferentemente ceolita deshidroxilada, halosita y caolín y, más preferentemente, metacaolín (es decir, caolín deshidroxilado). Preferentemente, la deshidroxilación (de por ejemplo caolín) se lleva a cabo por medio de calcinación (es decir, calentamiento) de aluminosilicato hidroxilado a temperaturas por encima de 400 °C. Por ejemplo, se puede preparar metacaolín como se describe por parte de Stevenson y Sago-Crentsil en J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005) y Zoulgami et al en Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002) y/o como se describe a continuación. También se puede preparar aluminosilicato deshidroxilado por medio de condensación de una fuente de sílice y un vapor que comprende una fuente de alúmina (por ejemplo  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ).

Las sustancias de precursor también se pueden fabricar usando procedimientos de sol-gel, que típicamente conducen a precursores de polvo amorfo de tamaño nanométrico (o parcialmente cristalino) de aluminosilicato, como se describe en Zheng et al en J. Materials Science, 44, 3991-3996 (2009). Esto tiene como resultado una microestructura fina del material endurecido. (Dicha ruta de sol-gel también se puede usar en la fabricación de sustancias de precursor para materiales cerámicos químicamente unidos descritos con anterioridad).

Si se proporciona en forma de polvo, el tamaño medio de grano de las partículas de precursor de aluminosilicato está por debajo de 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , más preferentemente por debajo de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ .

En la formación de materiales geopoliméricos, dichas sustancias de precursor se pueden disolver en una solución acuosa alcalina, por ejemplo con un valor de pH de al menos aproximadamente 12, tal como al menos aproximadamente el 13. Las fuentes apropiadas de iones de hidróxido incluyen bases inorgánicas fuertes, tales como metales alcalinos o alcalino térreos (por ejemplo, Ba, Mg o, más preferentemente, Ca o, especialmente Na o K o combinaciones de los mismos) hidróxidos (por ejemplo, hidróxido de sodio). La relación molar del catión metálico con respecto a agua puede variar entre aproximadamente 1:100 y aproximadamente 10:1, preferentemente entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 1:2.

Se añade preferentemente una fuente de sílice (por ejemplo, un silicato, tal como  $\text{SiO}_2$ ) a la mezcla de reacción por algunos medios. Por ejemplo, el líquido acuoso alcalino puede comprender  $\text{SiO}_2$ , que forma lo que se con frecuencia se denomina vidrio soluble, es decir, una solución de silicato de sodio. En tales casos, la cantidad de  $\text{SiO}_2$  con respecto a agua en el líquido es preferentemente de hasta 2:1, más preferentemente de hasta aproximadamente 1:1, incluso más preferentemente inferior a aproximadamente 1:2. El líquido acuoso también puede contener opcionalmente aluminato de sodio.

Alternativamente, el silicato (y/o alúmina) se puede añadir opcionalmente precursor de aluminosilicato en forma de polvo, preferentemente como sílice pirógena (microsílice; sílice AEROSIL®). La cantidad que se puede añadir es preferentemente de hasta aproximadamente un 30 % en peso, más preferentemente hasta aproximadamente un 5 % en peso del precursor de aluminosilicato.

La presencia de iones de hidróxido libres en la presente mezcla alcalina de intermedio provoca que los átomos de aluminio y silicio procedentes del(de los) material(es) de fuente se disuelva(n). Los materiales geopoliméricos se pueden formar posteriormente permitiendo que la mezcla resultante se endurezca (experimente curado o endurecimiento), procedimiento durante el cual los átomos de aluminio y silicio procedentes de los materiales de fuente se reorientan para formar un material geopolimérico duro (y al menos en gran medida) amorfo. El curado se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, a temperatura elevada o a temperatura reducida, por ejemplo a una temperatura aproximadamente igual o justo por encima de temperatura ambiente (por ejemplo, entre aproximadamente 20  $^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente 90  $^{\circ}\text{C}$ , tal como aproximadamente 40  $^{\circ}\text{C}$ ). El endurecimiento se puede llevar a cabo también en cualquier atmósfera, humedad o presión (por ejemplo, a vacío o similar). La red polimérica inorgánica resultante es en general un gel de aluminosilicato tridimensional altamente coordinado, con las cargas negativas sobre los sitios de  $\text{Al}^{3+}$  tetraédricos con equilibrio de carga por parte de los cationes metálicos alcalinos.

A este respecto, se puede formar el sólido poroso basado en geopolímero por medio de mezcla de un polvo que comprende el precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso (por ejemplo solución) que comprende agua, una fuente de iones hidróxido como se ha descrito anteriormente y la fuente de sílice (por ejemplo, silicato), para formar una pasta. La relación del líquido con respecto al polvo está preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 (peso/peso), más preferentemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 10 (peso/peso). También se puede añadir silicato de calcio y aluminato de calcio al componente de precursor de aluminosilicato.

Si se forma el sólido poroso por medio de una reacción química (por ejemplo, polimerización, o como se ha descrito anteriormente para los geopolímeros), el principio activo se puede co-mezclar con una mezcla de precursores que comprende reaccionantes relevantes y posteriormente se puede ubicar con poros o huecos que están formados durante la propia formación del sólido poroso (es decir, la red de material portador tridimensional). Aunque no resulta esencial en todos los casos, puede ser que, en algunos casos, sea necesario incluir un material porogénico como parte de la mezcla de reacción con el fin de contribuir a la formación de los poros dentro de la red de material portador final, dentro de la cual se interdispersa co-formalmente el principio activo farmacéutico. Los materiales porogénicos incluyen, por ejemplo, aceites, líquidos (por ejemplo, agua), azúcares, manitol, etc.

En una realización de la invención, el principio activo farmacéutico está predominantemente ubicado dentro de los poros del sólido poroso. Por ello, se entiende que al menos un 50 % en peso de la cantidad total del principio activo farmacéutico presente en el elemento de administración de fármaco está ubicado dentro de los poros del sólido poroso. En realizaciones particulares, al menos un 70 %, por ejemplo, al menos un 80 % (preferentemente al menos un 90 %) del principio activo farmacéutico presente en el elemento de administración de fármaco está ubicado dentro de los poros del sólido poroso.

En una realización particular de la invención, el principio activo farmacéutico está predominantemente ubicado sobre

la superficie externa del sólido poroso. Por ello, se entiende que al menos un 50 % en peso de la cantidad total del principio activo farmacéutico presente en el elemento de administración de fármaco está ubicado sobre la superficie externa del sólido poroso (es decir, sobre la superficie que se pretende entre en contacto con la piel del paciente). En realizaciones particulares, al menos un 70 %, por ejemplo, al menos un 80 % (preferentemente al menos un 90 %) del principio activo farmacéutico presente en el elemento de administración de fármaco está ubicado sobre la superficie del sólido poroso. El principio activo farmacéutico se puede combinar con el elemento de administración de fármaco por medio de revestimiento por pulverización, cepillado, con rodillos, inmersión, en forma de polvo, formación de bruma y/o deposición química de vapor.

La composición puede incluir además un agente de formación de película interdispersado co-formalmente dentro de los poros de la red. Cuando se usa en el presente documento, la expresión "agente de formación de película" hace referencia a una sustancia que es capaz de formar una película sobre (o dentro de), o un revestimiento sobre, otra sustancia o superficie (que puede estar en forma de partículas).

El uso de un agente de formación de película mejora la resistencia a la manipulación del dispositivo de administración transdérmica de fármaco y también puede aumentar ventajosamente de forma adicional la resistencia mecánica de la composición. Estas características proporcionan ventajas asociadas a la prevención de descarga de la dosis y mal uso potencial o abuso de fármaco por medio de extracción *ex vivo* del principio activo farmacéutico, cuando el último comprende un analgésico opiáceo u otro compuesto con riesgo de mal uso/abuso.

El dispositivo de administración transdérmica de fármaco puede además comprender uno o más excipientes farmacéuticos de uso común. Los excipientes apropiados incluyen sustancias inactivas que se usan típicamente como vehículo para los principios activos farmacéuticos en medicamentos. Los excipientes apropiados también incluyen los que se emplean en las técnicas farmacéuticas para desarrollar a granel sistema de administración de fármaco que emplean principios activos farmacéuticos activos y muy potentes, para permitir una dosificación precisa y apropiada. Como alternativa, también se pueden emplear excipientes para contribuir a la manipulación del principio activo farmacéutico en cuestión.

A este respecto, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen partículas de carga, por medio de las cuales los inventores incluyen partículas que no toman parte en ninguna reacción química durante la cual se forma la composición. Dichas partículas de carga se pueden añadir como lastre y/o para proporcionar funcionalidad a la composición.

Opcionalmente, la composición también puede contener agentes que confieren volumen, porógenos, modificadores de pH, agentes de dispersión o agentes gelificantes para controlar la reología o la cantidad de líquido en el sólido poroso. La cantidad total de dichos excipientes está limitada a aproximadamente un 20 % en peso del peso total del sólido poroso (o de los materiales a partir de los cuales se forma). Los ejemplos no limitantes de dichos excipientes incluyen poli(ácidos carboxílicos), celulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, almidón, ácido nitriloacético (NTA), poli(ácidos acrílicos), PEG, glicerol, sorbitol, manitol y combinaciones de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen carbohidratos y sales inorgánicas tales como cloruro sódico, fosfato de calcio, carbonato de calcio, silicato de calcio y aluminato de calcio. En el caso de sólidos porosos basados en geopolímeros, dichos materiales adicionales se añaden preferentemente al componente de precursor de aluminosilicato. Las composiciones de la invención también pueden comprender un desintegrante y/o materiales de superdesintegrante. Dichos materiales se pueden presentar, al menos en parte, dentro del material sólido poroso.

El desintegrante o el "agente desintegrante" que se pueden emplear, se pueden definir como cualquier material que sea capaz de acelerar hasta un grado medible la desintegración/dispersión del dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención. Se puede proporcionar el desintegrante de este modo durante un tiempo de desintegración *in vitro* de aproximadamente 30 segundos o menos, medido de acuerdo con, por ejemplo, el procedimiento de ensayo de desintegración convencional de United States Pharmacopeia (USP) (véase *FDA Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets*; Diciembre de 2008). Esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de un material que sea susceptible de hinchamiento, disipación y/o deformación cuando se pone en contacto con agua y/o una mucosa (por ejemplo, saliva), provocando de este modo formulaciones de comprimido que se desintegren cuando captan humedad.

Los desintegrantes apropiados (como se define en, por ejemplo, Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed. (2009)) incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa (HPC), HPC de baja sustitución, metilcelulosa, etil hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada; derivados de almidón tales como almidón moderadamente reticulado, almidón modificado, hidroxipropil almidón y almidón pregelatinizado; y otros desintegrantes tales como alginato de calcio, alginato de sodio, ácido alginico, quitosano, docusato de sodio, goma guar, silicato de aluminio de magnesio, poliacrilina de potasio y polivinilpirrolidona. Se pueden usar combinaciones de dos o más desintegrantes.

Los desintegrantes preferidos incluyen los denominados "superdesintegrantes" (tal como se define en, por ejemplo, Mohanachandran et al, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)), tal

como polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio y croscaramelosa de sodio. Se pueden usar combinaciones de dos o más superdesintegrantes.

Los desintegrantes también se pueden combinar con superdesintegrantes en los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la invención.

- 5 En realizaciones preferidas, los desintegrantes y/o superdesintegrantes pueden estar ubicados principalmente dentro del elemento de administración de fármaco (es decir, junto con el material de sólido poroso). En dichas realizaciones, los desintegrantes y/o superdesintegrantes se emplean preferentemente en una cantidad (por ejemplo total) entre un 0,5 a un 15 % en peso basado en el peso total del elemento de administración de fármaco. Un intervalo preferido es de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 %, tal como de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 3 % (por ejemplo, aproximadamente un 0,5 %, tal como aproximadamente un 2 %), en peso.

Si se emplea en forma de partículas, las partículas de desintegrantes y/o superdesintegrantes se pueden presentar con un tamaño de partícula (diámetro medio o promedio basado en volumen y/o peso, véase anteriormente) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, de aproximadamente 1 y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ).

- 15 Como alternativa, los desintegrantes y/o superdesintegrantes también pueden estar presentes como constituyentes en los excipientes compuestos. Los excipientes compuestos se pueden definir como mezclas de excipientes co-procesadas. Los ejemplos de excipientes compuestos que comprenden superdesintegrantes son Parteck® ODT, Ludipress® y Prosolv® EASYtab.

- 20 De forma particular, se prefiere que los desintegrantes y/o superdesintegrantes estén predominantemente presentes (es decir, al menos un 80 % de los desintegrantes y/o superdesintegrantes esté presente) dentro del elemento de administración de fármaco.

Tal como se define en el presente documento, el elemento de administración de fármaco define una superficie de contacto para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente, e incluye la combinación del sólido poroso y el principio activo farmacéutico.

- 25 Tal como se define en el presente documento, el elemento de administración de fármaco define una superficie de contacto para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente e incluye la combinación de un sólido poroso y un principio activo farmacéutico. Por consiguiente, no resulta esencial que el elemento de administración de fármaco se coloque en contacto directo con la piel. De hecho, el elemento de administración de fármaco se puede revestir con un material de revestimiento (por ejemplo, una película porosa o sustancias químicas hidrófobas o hidrófilas, tales como moléculas tensioactivas, por ejemplo, materiales de silicona o de fluoroalquilo).

- 30 El elemento de administración de fármaco del dispositivo de administración de fármaco de acuerdo con la invención puede adoptar varias formas, con la condición de que defina una superficie de contacto para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente.

- 35 En una realización, la composición que se usa para formar el elemento de administración de fármaco se puede moldear durante la formación para dar lugar a una o más capas homogéneas (por ejemplo, en forma de una o más capas uniformes, elementos, placas o discos) que pueden ser planas y/o finas y que definen un elemento de administración de fármaco que contiene el principio activo farmacéutico y el sólido poroso. Las dimensiones típicas de un elemento de administración de fármaco individual a aplicar a la piel pueden estar dentro del intervalo de entre aproximadamente 2 cm (por ejemplo, aproximadamente 5 cm) y aproximadamente 10 cm por aproximadamente 2 cm (por ejemplo, aproximadamente 5 cm) y aproximadamente 10 cm. Los intervalos de tamaño preferidos para los elementos individuales son de aproximadamente 5 cm por aproximadamente 5 cm, tal como aproximadamente 2 cm por aproximadamente 2 cm, con un espesor de hasta aproximadamente 1 cm, preferentemente hasta aproximadamente 0,5 cm, tal como de aproximadamente 0,02 cm. Cualquiera de las dimensiones anteriormente mencionada se puede usar en combinación. Además, se pueden aplicar múltiples elementos de dimensiones iguales o diferentes (por ejemplo, elementos más pequeños de aproximadamente 1 mm por aproximadamente 1 mm) a la piel al mismo tiempo para preparar un patrón de elementos de "mosaico".

- 45 En dichas realizaciones, la capa homogénea se puede moldear para definir una superficie de contacto lisa para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente (ya sea en contacto directo o indirecto como se ha descrito con anterioridad).

- 50 La expresión "superficie de contacto sustancialmente lisa" se comprende que incluye una superficie de contacto lisa que excluye cualquier protrusión preformada e incluye únicamente ondulaciones o variaciones que son el resultado del procedimiento de moldeo.

- 55 En realizaciones preferidas, el elemento de administración de fármaco puede comprender un conjunto de protrusiones microscópicas para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente. Este conjunto se puede formar por medio de moldeo del elemento de administración de fármaco durante su formación. Como alternativa, el conjunto de protrusiones microscópicas se puede formar por medio de ataque químico de una muestra del elemento de administración de fármaco.



En una realización, la capa homogénea se puede moldear para definir una superficie de contacto que incluye un conjunto de protrusiones microscópicas para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente.

5 El término "conjunto" hace referencia a cualquier conjunto de dichas protrusiones microscópicas sobre la superficie del elemento de administración de fármaco. En una realización preferida, sustancialmente todas las protrusiones microscópicas se encuentran ubicadas sobre una superficie individual del elemento de administración de fármaco. No resulta necesario que las protrusiones microscópicas estén configuradas de manera ordenada.

10 Normalmente, el elemento de administración de fármaco comprenderá cualquier conjunto de protrusiones microscópicas en la que la densidad superficial de las protrusiones microscópicas del elemento de administración de fármaco varíe de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000 protrusiones microscópicas por centímetro cuadrado. Las densidades superficiales preferidas son de aproximadamente 20 a aproximadamente 2000 (por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000) protrusiones microscópicas por centímetro cuadrado.

15 Las "protrusiones microscópicas" se pueden proporcionar con cualquier forma que tenga una base y uno o más lados inclinados para definir (por ejemplo, en el caso de más de un lado que conecta de forma general y central con) un vértice (es decir, punto o cresta, que puede ser redondeado), por ejemplo protrusiones piramidales o cónicas o protrusiones cónicas. Dichas protrusiones pueden tener una altura de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$  y una anchura en sus bases más bajas de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ . En realizaciones de la invención, las protrusiones microscópicas pueden tener una relación de aspecto que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 9. La relación de aspecto más apropiada puede depender de la elección del material usado para formar el elemento de administración de fármaco. Por ejemplo, si se usa un material cerámico, una relación de aspecto preferida sería de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 (tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3). Para las microagujas basadas en polímero, una relación de aspecto preferida sería de aproximadamente 1 a aproximadamente 5.

25 La provisión de las protrusiones microscópicas aumenta el área superficial de la superficie de contacto del elemento de fármaco disponible para la colocación contra la piel del paciente y, de este modo, aumenta el tamaño (es decir, el área superficial de contacto) del recipiente de fármaco disponible para administración por medio de la piel del paciente. Esto mejora el transporte del principio activo farmacéutico desde el elemento de administración de fármaco por medio de los poros de la barrera cutánea, de forma que facilita la absorción del principio activo farmacéutico a través de la barrera cutánea. De este modo, se mejora la eficiencia del elemento de administración de fármaco en cuanto a la administración del principio activo farmacéutico al paciente. El uso de dichas protrusiones microscópicas resulta ventajoso en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos crónicos en los cuales se precisa la administración continuada de un principio activo farmacéutico.

30 La provisión de protrusiones microscópicas también permite que el elemento de administración de fármaco perfora las capas externas de la piel del paciente, facilitando de este modo el flujo del principio activo farmacéutico a través de la barrera cutánea al interior del paciente.

35 Se pueden moldear otras formas para dar lugar a superficie(s) de contacto del elemento de administración de fármaco con el fin de aumentar la naturaleza hidrófoba o hidrófila de al menos una parte de la superficie resultante (con o sin el empleo de moléculas tensioactivas). El elemento de administración de fármaco puede hacer uso, de este modo, del denominado "efecto lotus", en el que el ángulo de contacto de determinada(s) protrusión(es) microscópicas en la superficie es suficientemente elevado (por ejemplo,  $<90^\circ$ ) para ser hidrófilo y/o suficientemente bajo (por ejemplo,  $<90^\circ$ ) para ser hidrófobo. La estructura moldeada se puede diseñar, de este modo, de forma que la superficie del elemento de administración de fármaco sea capaz de conducir la humedad de una parte a otra, por ejemplo cualquier parte del elemento de administración de fármaco donde existan poros que comprendan principio activo.

45 Lo más preferido es que el elemento de administración de fármaco comprenda un conjunto de protrusiones microscópicas en la que éstas no estén en contacto directo unas con otras (por ejemplo, no estén unidos por medio de una capa formada por el mismo material sólido poroso) sino que estén unidas por medio del sustrato (es decir, la capa de refuerzo). Por ejemplo, el sólido poroso a partir del cual se forma el elemento de administración de fármaco puede estar presente únicamente en el dispositivo de administración transdérmica de fármaco dentro de las protrusiones microscópicas, mientras que las regiones de la superficie de contacto entre las protrusiones microscópicas se forman a partir del sustrato (es decir, la capa de refuerzo). En dichas realizaciones, una vez que se retira el sustrato, la protrusión microscópica ya no está unida más de manera conjunta.

Se pueden emplear combinaciones de los patrones de protrusión microscópica anteriormente mencionados en el elemento de administración de fármaco.

55 En una realización adicional, la capa homogénea se puede moldear para definir un conjunto de micro-agujas que sobresalen de la superficie de contacto del elemento de administración de fármaco.

Se comprende que el término "micro-agujas" incluye protrusiones agudas que tienen una longitud de 4  $\mu\text{m}$  a 700  $\mu\text{m}$  y que tienen una anchura en su base más baja de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , que, tras colocación de una superficie de contacto que incluye un conjunto de micro-agujas contra la piel del paciente, crean microporos de tamaño micrónico o

microconductos en la piel. Esto facilita una administración más rápida de los principios activos farmacéuticos y/o la administración de moléculas grandes tales como péptidos, proteínas, antígenos y otras sustancias inmunogénicas (por ejemplo, vacunas), por ejemplo, que de otro modo no podrían penetrar la barrera cutánea.

5 El tamaño de las micro-agujas moldeadas para que sobresalgan de la superficie de contacto del elemento de administración de fármaco puede variar dependiendo de la naturaleza del principio activo farmacéutico interdispersado en el elemento de administración de fármaco para que modifique el alcance de penetración de las agujas en la barrera cutánea.

10 La capa homogénea a partir de la cual se forma el elemento de administración de fármaco se puede moldear para definir un conjunto de micro-agujas sólidas, y se puede moldear de forma adicional para definir un conjunto de micro-agujas huecas. El uso de micro-agujas huecas permite la administración precisa de moléculas grandes de principio activo farmacéutico por medio de orificios formados en las puntas de las micro-agujas directamente en el interior de los microporos o microconductos formados en la piel del paciente. Cualquiera de dichos orificios puede tener un diámetro entre 10  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ .

15 El uso de micro-agujas que penetran en la piel del paciente resulta ventajoso en el tratamiento de trastornos agudos en los cuales se precisa un comienzo rápido de la acción procedente del principio activo farmacéutico. Las realizaciones que son útiles en tales circunstancias son aquellas que proporcionan una liberación instantánea del principio activo farmacéutico tras la aplicación del dispositivo de administración transdérmica de fármaco sobre la piel del paciente. La creación de microporos o microconductos en la piel del paciente acelera la tasa a la cual las moléculas de fármaco se pueden absorber en el torrente sanguíneo del paciente, cuando se compara con el uso de una superficie contacto lisa o una superficie de contacto que incluye una pluralidad de protuberancias microscópicas.

20 En realizaciones en las que se proporciona el elemento de administración de fármaco en forma de capa homogénea de la composición, para definir una superficie de contacto sustancialmente lisa o para definir una superficie de contacto que incluye un conjunto de protuberancias microscópicas o microagujas que sobresalen de la misma, la capa homogénea se puede formar llenando un molde de producción con una masa húmeda que comprende un principio activo farmacéutico y un sólido poroso o precursor(es) para el mismo, y formación de la etapa de curado o unión mencionada con anterioridad *in situ*.

30 Se escoge el molde para definir la geometría deseada de la capa homogénea resultante y, preferentemente, la masa húmeda se endurece químicamente (es decir, se endurece o de lo contrario se cura por medio de reacciones químicas) para formar el sólido poroso. En realizaciones particulares, el principio activo farmacéutico está presente durante el endurecimiento de la masa húmeda, y esto tiene como resultado que el principio activo farmacéutico se dispersa co-formalmente en los poros del sólido endurecido. En otras realizaciones, el principio activo farmacéutico se introduce en el sólido poroso una vez que se ha formado el sólido.

35 Dichos elementos moldeados se pueden conformar por medio de mezcla conjunta del sólido poroso (de acuerdo con la invención, un material cerámico o geopolimérico) o precursor(es) del mismo, y la sustancia activa, junto con, o en, un líquido, tal como un disolvente acuoso (por ejemplo, agua), para proporcionar una pasta húmeda, y moldear directamente la pasta para obtener la forma deseada. Preferentemente, la pasta se moldea para dar lugar a un molde polimérico o un metal revestido de polímero o molde cerámico (por ejemplo, revestimiento de Teflon). Tras el moldeo, la pasta se puede endurecer (preferentemente en un entorno cálido y húmedo) hasta la forma final deseada. Por ejemplo, en el caso de materiales de vehículo basados en geopolímero, se puede hacer reaccionar un precursor de aluminosilicato junto con un líquido alcalino acuoso (por ejemplo, solución), preferentemente en presencia de una fuente de sílice (como se ha descrito anteriormente), también presencia del principio activo (y/u otros excipientes, tales como un agente de formación de película) como se ha descrito anteriormente y curado posterior llevado a cabo permitiendo el endurecimiento de la mezcla resultante para dar lugar a la forma de capa homogénea requerida. Como alternativa, se puede hacer reaccionar un geopolímero pre-conformado de forma conjunta con un precursor de aluminosilicato adicional y un líquido acuoso alcalino (por ejemplo, solución), en presencia del principio activo y opcionalmente una fuente de sílice y se puede curar posteriormente como se ha mostrado con anterioridad. A este respecto, se puede transferir la mezcla a moldes y se puede dejar endurecer como capa homogénea.

50 En dichas realizaciones, el molde en el que se forma la capa homogénea de composición puede formar un envase de blister para el elemento de administración de fármaco, de manera que la parte inferior del blister forme un molde negativo para cualquier protuberancia microscópica o micro-agujas formadas para que sobresalgan de la superficie de contacto.

55 Dichos moldes se pueden conformar por medio de ataque (químico o físico (por ejemplo, por medio de un láser)) o técnicas micromecánicas conocidas, tales como litografía suave. La litografía suave es el nombre general para un número de técnicas de nanofabricación diferentes en las cuales se produce inicialmente un patrón sobre una oblea de silicio, por ejemplo foto-litografía UV. En este caso, se imprime un dispositivo sobre una máscara de transparencia o de cromo, haciendo que algunas áreas sean transparentes y otras oblicuas a la luz UV. Posteriormente, se reviste por centrifugación una oblea de silicio con un material resistente apto para foto-curado, que se expone a luz UV a través de la máscara. A continuación, se expone la oblea a una solución de ataque químico que retira el material foto-resistente no curado para formar el patrón. El patrón posteriormente se usa como

molde para moldear una estructura negativa en un elastómero. Este moldeo de elastómero es bien el producto final, o a su vez se usa como molde para preparar otra generación de moldes con estructuras similares a las del patrón de silicio (véase, por ejemplo, Madou, Fundamentals of Microfabrication: The Science of Miniaturization, 2ª ed. (2002), Boca Raton: CRC Press. 723 y Weigl et al, Advanced Drug Delivery Reviews (2003) 55, 349-377 para información adicional).

El término "sustrato" hace referencia a la capa de refuerzo a la cual se une el elemento de administración de fármaco. Los sustratos particulares que se pueden mencionar son los provistos en forma de película flexible. Es preferible que el sustrato sea suficientemente flexible (en condiciones ambientales) para permitir que se deforme contra la piel del paciente. Es decir, el sustrato no debería ser rígido sino que, en su lugar, debería ser apto para plegado de forma que el usuario ajuste más fácilmente los contornos del dispositivo de administración para permitir que se adapte sustantivamente a los contornos del área de la piel sobre la cual se aplica el dispositivo. El uso de un sustrato flexible en combinación con un elemento de administración de fármaco que comprende un conjunto de protuberancias microscópicas facilita la administración del principio activo al paciente. El uso del sustrato flexible reduce el esfuerzo necesario para penetrar en la piel y minimiza el efecto de "lecho de uñas" que puede inhibir la penetración efectiva de las protuberancias en la piel. El efecto de "lecho de uñas" tiene lugar cuando se usa un sustrato rígido. Cuando se usa un sustrato rígido, puede suceder que algunas de las protuberancias microscópicas que forman el dispositivo de administración de fármaco no penetren en la piel y que otras se salgan con el movimiento del sustrato. Ambas situaciones pueden conducir a una administración de fármaco insuficiente e inconsistente y malgasto del fármaco.

El material que forma el sustrato debería ser apto para hinchamiento en agua. Es decir, el material se hincha cuando entra en contacto con un medio acuoso, tal como el fluido intersticial del paciente y/o una mucosa (por ejemplo, saliva). El uso de dichos sustratos permite que la capa de refuerzo se hinche cuando el dispositivo de administración transdérmica de fármaco entra en contacto con el tejido del cuerpo humano debido a la humedad que naturalmente está presente (por ejemplo, fluido intersticial en la piel). El término "hincharse" hace referencia a un aumento del volumen de un material concreto. En realizaciones particulares, los sustratos que se hinchan en agua de la presente invención están hechos de materiales que son capaces de aumentar el volumen en al menos un 100 % (por ejemplo, al menos un 200 %, tal como al menos un 500 %), cuando entran en contacto con el agua. Sustratos aptos para hinchamiento en agua particularmente preferidos son aquellos formados por materiales que son capaces de aumentar de volumen en un 500 % a un 1000 %.

De acuerdo con la invención, el sustrato es un sustrato apto para hinchamiento en agua (es decir, una capa de refuerzo apta para hinchamiento en agua).

El sustrato está formado por uno o más polímeros orgánicos. Los polímeros apropiados para su uso como sustratos en el dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente invención incluyen goma de fenogreco, goma de sesbania, ciclodextrina, PVA (poli(alcohol vinílico)) y particularmente caucho de silicio, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polidimetil siloxano (PDMS), polietileno (PE), polipropileno (PP), parileno, polivinilpirrolidona, polivinilacetato, alginato (por ejemplo, alginato de amonio), quitosano, gelatina, copolímeros de poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida), carboximetilcelulosa, polivinilamina, poli(acrilato) y goma de karaya. Los polímeros preferidos incluyen goma de fenogreco, goma de sesbania, ciclodextrina, PVA y particularmente gelatina, copolímeros de poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida), carboximetilcelulosa, polivinilamina, poli(acrilato), alginato y goma de karaya. También se pueden usar mezclas de dichos polímeros para formar sustratos para su uso en los dispositivos de la presente invención. Por ejemplo, se puede usar PVA en combinación con uno o más polímeros apropiados (por ejemplo, goma de fenogreco, goma de sesbania y/o ciclodextrina). La expresión "sustrato soluble en disolvente" hace referencia a un sustrato formado por un material que tiene una solubilidad en un disolvente concreto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 g por cada 100 ml de disolvente (tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 g (por ejemplo, aproximadamente 10 g) por cada 100 ml de disolvente) en condiciones ambientales. El sustrato soluble en disolvente puede ser un sustrato soluble en agua. La solubilidad del sustrato en agua puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 g por cada 100 ml de disolvente (tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 g (por ejemplo aproximadamente 10 g) por cada 100 ml de disolvente) en condiciones ambientales.

Los polímeros apropiados para su uso como sustratos solubles en disolvente incluyen goma de fenogreco, goma de sesbania, ciclodextrina, PVA y particularmente gelatina, alginato de amonio, quitosano, copovidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, polivinilacetato, copolímeros de poli(alcohol vinílico), polivinilamina, poli(sal de acrilato) y goma de karaya. También se pueden usar mezclas de dichos polímeros para formar sustratos. Los sustratos solubles en disolvente no están de acuerdo con la invención. En otras realizaciones preferidas, el sustrato está formado por uno o más polímeros que se reticulan una vez que entran en contacto con el elemento de administración de fármaco. Cuando el sustrato está hecho de gelatina, se puede lograr la reticulación usando glutaraldehído o un agente de reticulación similar. Se puede llevar a cabo la reticulación para otros materiales de sustrato con el fin de reforzar el sustrato una vez que se haya puesto en contacto con el elemento de administración de fármaco.

El dispositivo de administración transdérmico de fármaco de la invención comprende un elemento de administración de fármaco unido al sustrato apto para hinchamiento en agua. Generalmente, el sustrato apto para hinchamiento en

agua se pone en contacto con el elemento de administración de fármaco que se ha formado. Más particularmente, preferentemente, el sustrato apto para hinchamiento en agua se introduce una vez que el material cerámico o geopolimérico se ha curado o, de otra forma, se ha formado para dar lugar a un sólido rígido.

5 Típicamente, el sustrato apto para hinchamiento en agua se introduce como solución de material de sustrato en un disolvente. Esto permite que el sustrato se moldee de forma sencilla para adaptarse al elemento de administración de fármaco, y se incorpore al interior de los poros del sólido poroso a partir del cual se forma el elemento de administración de fármaco. La incorporación del sustrato en el interior de los poros del sólido poroso mejora en gran medida la unión del sustrato con el elemento de administración de fármaco. Además, esto permite la formación de un dispositivo fuertemente unido sin necesidad de exponer el sólido poroso, y cualquier principio activo presente en el interior del mismo, a condiciones severas que podrían tener un efecto negativo sobre el principio activo.

Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la invención proporcionan una liberación ajustable, controlada y uniforme del principio activo en el interior del paciente a través de la piel. Esto incluye la liberación instantánea así como la liberación retardada o sostenida del principio activo.

15 Se debería hacer referencia a las preferencias y opciones para un aspecto concreto, característica o parámetro de la invención, a menos que el contexto indique lo contrario, como divulgación en combinación con cualquiera y todas las preferencias y opciones para todos los demás aspectos, características y parámetros de la invención.

Por ejemplo, en una realización preferida, la invención hace referencia a un dispositivo de administración transdérmica de fármaco que comprende un elemento de administración de fármaco unido a un sustrato apto para hinchamiento en agua, en los que:

20 el elemento de administración de fármaco define una superficie de contacto para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente, en el que además el elemento de administración de fármaco comprende un principio activo farmacéutico y un material sólido poroso;  
 el sustrato apto para hinchamiento en agua está formado a partir de uno o más polímeros orgánicos seleccionados entre el grupo que consiste en goma de fenogreco, goma de sesbania, ciclodextrina, PVA y particularmente caucho de silicio, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polidimetil siloxano (PDMS), polietileno (PE), polipropileno (PP), parileno, polivinilpirrolidona, polivinilacetato, alginato (por ejemplo, alginato de amonio), quitosano, gelatina, copolímeros de poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida), carboximetilcelulosa, polivinilamina, poli(acrilato), goma de karaya, copovidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, óxido de polietileno, copolímeros de poli(alcohol vinílico), polivinilamina y poli(sal de acrilato); y en el que el material sólido poroso está formado a partir de una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en fosfatos de calcio, sulfatos de calcio, carbonatos de calcio, silicatos de calcio, aluminatos de calcio y carbonatos de magnesio (incluyendo solvatos de cualquiera de los anteriores).

35 En otra realización preferida adicional, la invención hace referencia a un dispositivo de administración transdérmica de fármaco que comprende un elemento de administración de fármaco unido a un sustrato apto para hinchamiento en agua, en los que:

el elemento de administración de fármaco define una superficie de contacto para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente, en el que además el elemento de administración de fármaco comprende un principio activo farmacéutico y un material sólido poroso;  
 el sustrato apto para hinchamiento en agua es una capa de refuerzo formada por gelatina; y  
 40 en el que el material sólido poroso está formado a partir de una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en fosfato de calcio, sulfato de calcio o un hidrato de los mismos.

Como alternativa a gelatina en la realización anterior, la capa de refuerzo puede estar formada por PVA en combinación con uno o más polímeros seleccionados entre el grupo que consiste en goma de fenogreco, goma sesbania y ciclodextrina.

45 El dispositivo de administración transdérmica de la presente invención es capaz de contener uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables y permitir la administración del mismo o de los mismos a un paciente con fines de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, o alivio de los síntomas de una enfermedad o afección. Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la presente invención pueden resultar útiles en la administración de una amplia gama de fármacos a un paciente. Por tanto, el dispositivo de administración transdérmica de la presente invención es útil en medicina.

El dispositivo de administración transdérmica de la presente invención es particularmente útil para la administración de fármacos que requieren una dosis relativamente baja y/o para fármacos para los cuales se debería evitar el metabolismo de primer paso. Los dispositivos de administración transdérmica también son capaces de proporcionar la liberación retardada de un principio activo particular en el paciente.

55 Los principios activos farmacéuticos empleados en el elemento de administración de fármaco preferentemente incluyen sustancias de diversas clases farmacológicas, por ejemplo agentes antibacterianos, antihistaminas y descongestionantes, agentes antiinflamatorios, antiparasíticos, antivíricos, anestésicos locales, antifúngicos,

amebicidas o agentes tricomonocidas, analgésicos, agentes contra la ansiedad, antes anti-coagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes anti-glaucoma, agentes anti-malaria, antimicrobianos, antineoplásicos, agentes anti-obesidad, antisicóticos, antihipertensores, agentes de trastornos auto-inmunitarios, agentes anti-impotencia, agentes anti-Parkinson, agentes anti-Alzheimer, antipiréticos, anticolinérgicos, agentes anti-úlceras, agentes de reducción de la glucosa en sangre, broncodilatadores, agentes del sistema nervioso central, agentes cardiovasculares, agentes de mejora del conocimiento, anticonceptivos, agentes de reducción de colesterol, agentes que actúan contra la dislipidemia, citostáticos, diuréticos, germicidas, agentes hormonales, agentes anti-hormonales, agentes hipnóticos, agentes inmunogénicos, inotrópicos, relajantes musculares, agentes de contracción muscular, estimulantes físicos, sedantes, simpáticomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, complementos de electrolito, vitaminas, uricosúricos, glicósidos cardíacos, inhibidores de la salida de membrana, inhibidores de proteína de transporte de membrana, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, sustancias radiofarmacéuticas, agentes de formación de imágenes, péptidos, enzimas, factores de crecimiento, vacunas, elementos traza minerales. Para evitar dudas, la expresión "principios activos farmacéuticos" incluyen péptidos, proteínas, antígenos y sustancias inmunogénicas (por ejemplo vacunas) que tiene actividad farmacológica apropiada.

Preferentemente, los principios activos farmacéuticos incluyen cualquiera que esté abierto al abuso potencial, tal como los que son útiles en el tratamiento de dolor agudo o crónico, trastornos de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), trastornos del sueño y ansiedad, así como también hormonas de crecimiento (por ejemplo, eritropoyetina), esteroides anabólicos, etc. Se puede encontrar un listado completo de sustancias potencialmente disponibles de forma sencilla por parte de la persona experta, por ejemplo véase los principios activos listados en la siguiente dirección de internet: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>.

Sustancias de fármacos no opiáceas que se pueden mencionar específicamente incluyen sicoestimulantes, tales como modafinilo, anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina e hidroxianfetamina y, más preferentemente, metilfenidato; benzodiacepinas, tales como bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clotiazepam, clozapepam, delorazepam, estazolam, fludiazepam, flurazepam, halazepam, haloxazepam, ketazolam, lormetazepam, medazepam, nimetazepam, nordiazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam y, más preferentemente, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam y triazolam; y otros, sedantes que no son de benzodiazepina (por ejemplo, hipnóticos de acción corta), tales como zaleplon, zolpidem, zopiclona y eszopiclona.

Los principios farmacéuticamente activos preferidos que se pueden emplear en la composición incluyen analgésicos opiáceos. Se comprende por parte del experto en la técnica que la expresión "analgésico opiáceo" incluyen cualquier sustancia, ya sea de origen natural o sintético, con propiedades parecidas a morfina u opiáceo y/o que se une a receptores de opiáceos, particularmente el receptor  $\mu$ -opiáceo, que tiene al menos actividad agonista parcial, siendo capaz de este modo de producir un efecto analgésico. Los problemas de alteración potencial de la formulación y extracción de fármacos por parte de los adictos a fármacos son particularmente prominentes con los opiáceos.

Los analgésicos opiáceos que se pueden mencionar incluyen derivados del opio y los opiatos, que incluyen fenantrenos de origen natural en opio (tales como morfina, codeína, tebaína y aductos de Diels-Alder de los mismos) y derivados semisintéticos de los compuestos de opio (tales como diamorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oxicodona, etorfina, nicomorfina, hidrocódeína, dihidrocódeína, metopon, nomorfina y N-(2-feniletíl)normorfina). Otros analgésicos opiáceos que se pueden mencionar incluyen compuestos completamente sintéticos con propiedades parecidas a la morfina u opiáceos, incluyendo derivados de morfina (tales como reacomorfano, levorfanol, dextrometorfano, levorfanol, ciclofanol, butorfanol y nalbufina); derivados de benzomorfanol (tales como ciclazocina, pentazocina y fenazocina); fenilpiperidinas (tales como petidina (meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, piminodina, etoheptazina, alfaprodina, betaprodina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), difenoxilato y loperamida), fenilheptaminas o compuestos de "cadena abierta" (tales como metadona, isometadona, propoxifeno e hidrocloruro de acetato de levometadilo (LAAM)); derivados de difenilpropilamina (tales como dextromoramida, piritramida, becitramida y dextropropoxifeno); agonistas/antagonistas mixtos (tales como buprenorfina, nalorfina y oxilorfanol) y otros opiáceos (tales como tilidina, tramadol y dezocina). Analgésicos opiáceos adicionales que se pueden mencionar incluyen alilprodina, bencilmorfina, clonitaceno, desomorfina, diampromida, dhidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, lofantanilo, meptazinol, metazocina, mirofina, narceína, norpipanona, papvretum, fenadoxona, fenomorfanol, fenoperidina y propiram.

Analgésicos opiáceos más preferidos incluyen buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y, particularmente, fentanilo.

Principios activos farmacéuticos que son útiles en el tratamiento de diabetes que se pueden mencionar incluyen insulina, metformina, glibenclamida, glipizida, gliquidona, gliclopiramida, glimepirida, gliclazida, repaglinida, nateglinida, inhibidores de alfa-glucosidasa (tales como acarbosa), rosiglitazona, pioglitazona, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, amilina y pramlintida.

Otros principios activos farmacéuticos preferidos incluyen benzodiazepinas, clonidina y zolpidem, y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los principios activos farmacéuticos adicionales que se pueden mencionar en el contexto de la presente invención incluyen antígenos (que pueden formar la base de una vacuna) y/o enzimas.

5 Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la presente invención pueden resultar útiles en la administración de una amplia gama de principios activos farmacéuticos a un paciente. Además de los fármacos divulgados anteriormente, los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la presente invención pueden resultar útiles en la administración de vacunas a un paciente. Por ejemplo, los dispositivos de administración transdérmica de fármaco pueden resultar útiles en la administración de vacunas para enfermedades tales como gripe y ébola.

10 Principios activos farmacéuticos particularmente preferidos incluyen antihipertensores, sedantes, hipnóticos, analgésicos y sustancias inmunogénicas (por ejemplo, vacunas).

Los principios activos listados anteriormente también se pueden formular en la composición en cualquier combinación específica.

15 En el caso de los dispositivos de administración de fármaco que comprenden analgésicos opiáceos, con el fin de mejorar de forma adicional las propiedades disuasorias del abuso, se puede incluir un antagonista de opiáceo sin absorción transdérmica o con absorción transdérmica limitada en la composición junto con el opiáceo. Cualquier intento para alterar la formulación para inyección posterior también libera el antagonista y, por tanto, evita potencialmente el efecto farmacológico deseado generado por el abuso. Los ejemplos de antagonistas de opiáceos y antagonistas parciales de opiáceos incluyen naloxona, naltrexona, nalorfina y ciclazocina.

20 Se pueden emplear de forma adicional principios activos farmacéuticos en forma de sal o en cualquiera otra forma apropiada, tal como por ejemplo un complejo, solvato o profármaco de los mismos, o en cualquier forma física tal como, por ejemplo, en estado amorfo, como material cristalino o parcialmente cristalino, como co-cristales o en forma polimorfa o, si fuese relevante, en cualquier forma estereoisomérica que incluya cualquier forma enantiomérica, diastereomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de los anteriores.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos que se pueden mencionar incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo mediante reacción de una forma de ácido libre o una base libre de un principio activo con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguido de la retirada de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo, a vacío, por medio de secado-congelación o mediante filtración). También se pueden preparar las sales por medio de intercambio de un contraión del principio activo en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo usando una resina apropiada de intercambio iónico.

35 Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales tales como sodio, magnesio, o preferentemente, potasio y calcio.

40 Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la presente invención se pueden fabricar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria. En un aspecto de la invención, se divulga un procedimiento de fabricación de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- (a) preparar el elemento de administración de fármaco como se define en la presente memoria;
- (b) incorporar el principio activo farmacéutico como se define en la presente memoria en o sobre el elemento de administración de fármaco; y
- (c) revestir una superficie del elemento de administración de fármaco con un sustrato apto para hinchamiento en agua que comprende uno o más polímeros orgánicos como se define en la presente memoria.

45 De acuerdo con la invención, el elemento de administración de fármaco se forma a partir de uno o más materiales cerámicos o uno o más materiales de geopolímero. El uno o más materiales cerámicos o uno o más materiales de geopolímero se pueden formar en un molde y se dejan endurecer (o se pueden curar en cierto modo) para formar una estructura sólida. Dicha estructura sólida puede tener una superficie de contacto para la colocación, durante el uso, contra la piel del paciente y una segunda superficie de contacto con el sustrato apto para hinchamiento en agua. Una vez que el material que comprende el elemento de administración de fármaco se endurece (o se cura), entonces se puede revestir una superficie del elemento de administración de fármaco con el sustrato apto para hinchamiento en agua.

55 En dichos procedimientos, el principio activo farmacéutico se puede incorporar al dispositivo en cualquier etapa durante el procedimiento de fabricación. Por ejemplo, se puede incorporar en el elemento de administración de fármaco antes de, o durante, la formación del elemento de administración de fármaco (por ejemplo, antes del curado

del material de precursor). Como alternativa, el principio activo farmacéutico se puede incorporar en, o se puede revestir sobre, el elemento de administración de fármaco una vez que se forma, en cuyo caso es preferible (pero no esencial) que el principio activo farmacéutico se incorpore en, o se revista sobre, el elemento de administración de fármaco una vez que se ha revestido el sustrato apto para hinchamiento en agua sobre la superficie del elemento de administración de fármaco. En realizaciones en las que el principio activo farmacéutico se reviste sobre el elemento de administración de fármaco, el principio activo se puede combinar con el elemento de administración de fármaco por medio de revestimiento por pulverización, cepillado, con rodillos, inmersión, en forma de polvo, formación de bruma y/o deposición química de vapor.

En otra realización particularmente preferida de este aspecto de la invención:

- 10 (a) se mezcla el principio activo farmacéutico con los ingredientes requeridos para preparar el elemento de administración de fármaco;  
 (b) se forma el elemento de administración de fármaco a partir de la mezcla obtenida en (a); y  
 (c) se reviste el elemento de administración de fármaco formado en (b) con un sustrato apto para hinchamiento en agua.

15 En otra realización particularmente preferida de este aspecto de la invención:

- (a) se forma el elemento de administración de fármaco;  
 (b) se pone en asociación el principio activo farmacéutico con el elemento de administración de fármaco por medio de revestimiento del elemento con, y/o sumergiendo el elemento en, el principio activo farmacéutico (o una solución que contenga dicho principio activo); y  
 20 (c) se aplica un sustrato apto para hinchamiento en agua al producto de la etapa (b).

El elemento de administración de fármaco del dispositivo de administración transdérmica de fármaco contiene una cantidad farmacológicamente eficaz del principio activo. Por "cantidad farmacológicamente eficaz", los inventores hacen referencia a una cantidad del principio activo, que sea capaz de conferir el efecto terapéutico deseado sobre un paciente tratado (que puede ser una persona o animal (por ejemplo, mamífero)), tanto si se administra solo como en combinación con otro principio activo. Dicho efecto puede ser objetivo (es decir, medible por medio de algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de, o siente, un efecto).

Preferentemente, el elemento de administración de fármaco se puede adaptar (por ejemplo, como se ha descrito en la presente memoria) para proporcionar una dosis suficiente de un fármaco sobre el intervalo de dosificación para producir un efecto terapéutico deseado.

30 Las cantidades de principios activos que se pueden emplear en el elemento de administración de fármaco se pueden determinar, de este modo, por parte del facultativo, o la persona experta, con relación a las que serían las más apropiadas para un paciente individual. Esto es probable que varíe con el tipo y la gravedad de la afección que se trata, así como con la edad, peso, sexo, función renal, función hepática y respuesta del paciente particular objeto de tratamiento. Una ventaja particular de los dispositivos de administración de fármaco de la presente invención es que pueden ser apropiados para la administración de fármacos a niños. Los dispositivos también se pueden usar (con adultos y, en particular, con niños), para la premedicación antes de la cirugía.

Los elementos de administración de fármaco que comprenden agentes antihipertensores tales como clonidina y sus sales (en particular clorhidrato de clonidina) son útiles en el tratamiento de hipertensión (alta tensión arterial). Un aspecto adicional de la invención es el dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de hipertensión que comprende colocar una superficie de contacto de dicho elemento de administración de fármaco de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la invención contra la piel del paciente que padece, o es susceptible de padecer, dicha afección. En otra realización, se proporciona el uso del dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión.

45 Clorhidrato de clonidina también resulta útil en el tratamiento de afecciones adicionales tales como trastornos de ansiedad, trastorno de hiperactividad y dolor. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es el dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de trastornos de ansiedad, trastornos de hiperactividad o dolor que comprende colocar una superficie de contacto de dicho elemento de administración de fármaco de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención contra la piel de un paciente que padece, o es susceptible de padecer, dicha afección. En otra realización, se proporciona el uso del dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastorno de hiperactividad o dolor.

50 Cuando el elemento de administración de fármaco comprende uno o más analgésicos, cantidades farmacológicamente apropiadas de dichos compuestos analgésicos opiáceos incluyen las que sean capaces de producir el alivio (por ejemplo, constante) de dolor cuando se administran. Referencias a dolor en la presente memoria incluyen referencias a dolor posquirúrgico.

Los elementos de administración de fármaco que comprenden analgésicos opiáceos son útiles en el tratamiento del

dolor, en particular dolor agudo y/o crónico. Un aspecto adicional de la invención es el dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del dolor que comprende colocar una superficie de contacto de dicho elemento de administración de fármaco de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la invención contra la piel del paciente que padece, o es susceptible de padecer, dicha afección. En otra realización, se proporciona el uso del dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

Cuando el elemento de administración de fármaco comprende uno o más hipnóticos, cantidades farmacológicamente apropiadas de dichos compuestos incluyen las que sean capaces de producir el alivio (por ejemplo, constante) del dolor cuando se administran.

Los elementos de administración de fármaco que comprenden hipnóticos, tales como una benzodiazepina o zolpidem, son útiles en el tratamiento de insomnio. Un aspecto adicional de la invención es el dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de insomnio que comprende colocar una superficie de contacto de dicho elemento de administración de fármaco de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la invención contra la piel del paciente que padece, o es susceptible de padecer, dicha afección. En otra realización, se proporciona el uso del dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insomnio.

Los elementos de administración de fármaco que comprenden fármacos útiles en el tratamiento de diabetes, tales como metformina o insulina, son útiles en el tratamiento de diabetes. Un aspecto adicional de la invención es el dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de diabetes que comprende colocar una superficie de contacto de dicho elemento de administración de fármaco de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la invención contra la piel del paciente que padece, o es susceptible de padecer, dicha afección. En otra realización, se proporciona el uso del dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes.

Para evitar dudas, por "tratamiento" los inventores incluyen el tratamiento terapéutico (incluyendo curativo), así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o la diagnosis, de la afección.

Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la invención poseen la ventaja de que el hinchamiento del sustrato apto para hinchamiento en agua en uso (es decir, cuando el dispositivo de administración transdérmica de fármaco se pone en contacto con la piel del paciente) facilita la penetración del elemento de administración de fármaco en las capas externas de la piel. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se piensa que el aumento de volumen del sustrato conduce a fuerzas que se transfieren al elemento de administración de fármaco en la dirección de la piel. Cuando el elemento de administración de fármaco comprende protrusiones microscópicas, las protrusiones microscópicas son capaces de penetrar en la piel del paciente, y el hinchamiento del sustrato conduce a la penetración que mejora más y es más consistente a través de todos los elementos de administración de fármaco.

Además, el sustrato apto para hinchamiento en agua puede actuar como capa de soporte y puede contribuir simultáneamente con la administración de fármaco de otras formas. La unión entre el elemento de administración de fármaco y el sustrato usado en la presente invención puede ser particularmente intensa, inmediatamente después de la preparación del dispositivo de administración de fármaco. Tras el contacto con un fluido corporal, el sustrato se puede hinchar y se puede separar del elemento de administración de fármaco, dejando el elemento en contacto con la piel del paciente. En realizaciones en las que el elemento de administración comprende un conjunto de protrusiones microscópicas, la separación del sustrato del elemento de administración de fármaco puede dejar, ventajosamente, las protrusiones microscópicas intercaladas dentro de la piel del paciente, lo que permite que las protrusiones actúen como almacén de fármaco. Esto también reduce el riesgo de retirada accidental de la microaguja y cualquier molestia e inconveniente provocados por el sustrato durante la administración del fármaco.

Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la invención también pueden tener la ventaja de que el procedimiento de preparación no requiera condiciones severas (por ejemplo, temperaturas elevadas) que podrían resultar negativas para el rendimiento del(de los) principio(s) activo(s) incorporado(s) en el dispositivo.

Los dispositivos de administración de fármaco de la invención también poseen la ventaja de evitar y/o reducir el riesgo de cualquier descarga de dosis (es decir, liberación involuntaria) o igualmente importante la extracción *ex vivo* deliberada, de la mayoría (por ejemplo, más de aproximadamente un 50 %, tal como aproximadamente un 60 %, por ejemplo aproximadamente un 70 % y en particular aproximadamente un 80 %) de la dosis del(de los) principio(s) activo(s) que está inicialmente en la composición incluida en el elemento de administración de fármaco, en un tiempo que es probable que aumente debido a consecuencias indeseadas, tales como efectos farmacológicos adversos, o el potencial de abuso de ese principio activo (por ejemplo, cuando dicha liberación se lleva a cabo de manera deliberada *ex vivo* por medio de un individuo).



Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la invención también pueden presentar la ventaja de que se puede preparar la composición incluida en el elemento de administración de fármaco usando procedimientos establecidos de procesado farmacéutico y se pueden emplear materiales que cuentan con la aprobación para su uso en alimentos o sustancias farmacéuticas o de estatus normativo similar.

- 5 Los dispositivos de administración transdérmica de fármaco de la invención también pueden presentar la ventaja de que la composición incluida en el elemento de administración de fármaco puede ser más eficaz que, menos tóxica que, de acción más larga que, más potente que, producir menos efectos secundarios que, ser de absorción más sencilla que y/o tener un mejor perfil farmacocinético que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles con respecto a, las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sea para su uso en el tratamiento del dolor o cualquier otro.

- 10 Siempre que se emplee la palabra "aproximadamente" en la presente memoria en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños y pesos, tamaños de grano o partícula, tamaños de poro, duración de tiempo, etc.), se aprecia que las cantidades (por ejemplo, las cantidades relativas (por ejemplo, los números o porcentajes) de las partículas, constituyentes individuales de la composición o el componente de la composición y las cantidades absolutas, tales como dosis de principios activos, números de partículas, etc.), desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.) de dichas variables son aproximadas y como tal pueden variar en  $\pm 10\%$ , por ejemplo  $\pm 5\%$  y preferentemente  $\pm 2\%$  (por ejemplo,  $\pm 1\%$ ) con respecto a los números especificados en la presente memoria.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en los que:

- 20 La Figura 1 muestra el procedimiento de micro-moldeo para la fabricación de microagujas cerámicas con capa de refuerzo flexible.

- 25 La Figura 2 muestra imágenes 3-D fluorescentes SEM, de BCMN-G: vista en corte transversal de BCMN-G450 (a); ampliación de BCMN-G450 (b); reconstrucción de imagen 3-D de BCMN-G450 (c); vista en corte transversal de BCMN-G600 (d); ampliación de BCMN-G600 (e); reconstrucción de imagen 3-D de BCMN-G600 (f); ampliación de puntas de microaguja (g); ampliación de pie de pirámide (h); ampliación de la interfaz entre la aguja y el sustrato (i).

La Figura 3 muestra una célula de difusión vertical de construcción habitual.

- 30 La Figura 4 muestra una liberación de fármaco a partir de BCMN-G450 y BCMN-G600: promedio de fracción de liberación de fármaco a partir de precarga con clonidina a); promedio de fracción de liberación de fármaco a partir de revestimiento con clonidina b); fracción de liberación de fármaco a partir de 10 repeticiones de BCMN-G450 precargado c); fracción de liberación de fármaco a partir de 10 repeticiones de BCMN-G450 revestido d).

La Figura 5 muestra una imagen SEM de: el BCMN-G600 antes de liberación de fármaco (a); BCMN-G600 después de la liberación de fármaco (b); membrana antes de la liberación de fármaco (c); y membrana después de la liberación de fármaco (d).

- 35 La Figura 6 muestra: imágenes de microscopia de luz de piel de cerdo tras la inserción manual de BCMN-G450 a); imágenes de microscopia de luz de piel de cerdo tras la inserción manual de BCMN-G600 b); imagen ampliada de piel de cerdo que muestra la marca de inserción y estrato córneo roto c) y d).

La Figura 7a muestra un simulador de piel sintética usado para comparar la liberación de fármaco de SCMN.

La Figura 7b muestra una célula de difusión vertical usada para comparar la liberación de fármaco de BCMN-G.

- 40 La Figura 8 muestra el perfil de liberación de fármaco para el BCMN-G.

La Figura 9 muestra el perfil de liberación de fármaco para SCMN.

**Ejemplo 1 - Fabricación de microagujas biocerámicas con sustratos flexible y apto para auto-hinchamiento (BCMN-G)**

- 45 Para fabricar los parches de aguja, en primer lugar se prepararon modelos de patrón por medio de procedimientos de microfabricación en acero inoxidable. Dos modelos usados para el presente estudio fueron: 450  $\mu\text{m}$  de altura, 285  $\mu\text{m}$  de anchura de base y 820  $\mu\text{m}$  entre las puntas y 600  $\mu\text{m}$  de altura, 380  $\mu\text{m}$  de anchura de base y 916  $\mu\text{m}$  entre las puntas. Para ambos diseños el radio de la punta de aguja fue de 5  $\mu\text{m}$ . Se escogieron estas longitudes con el fin de alcanzar la epidermis viable tras la perforación del estrato córneo. Se preparó una réplica negativa del modelo de patrón, formada por silicona sintética comercialmente disponible, como intermedio.

- 50 Se mezcló bien sulfato de calcio alfa semihidratado (tamaño de partícula  $<100\ \mu\text{m}$ ) con un fármaco modelo y agua para dar lugar a una pasta homogénea (relación de polvo/líquido de 2,5). Para preparar microagujas biocerámicas, se rellenó la pasta cerámica en las cavidades de las réplicas positivas. Se curaron las agujas en una condición ambiental durante al menos 10 horas. A continuación, se vertió una solución de gelatina caliente (0,2 g/ml) sobre la

parte superior de un molde y se reticuló en desecadores con una solución acuosa al 2 % de glutaraldehído durante la noche en condiciones ambientales. El procedimiento de micro-moldeo para la fabricación de microagujas cerámica con capa de refuerzo flexible se ilustra en la Figura 1.

### Ejemplo 2 - Caracterización de BCMN-G

- 5 Se observaron los conjuntos de microagujas terminadas, BCMN-G450 (para microagujas que tenían un altura de 450  $\mu\text{m}$ ) y BCMN-G600 (para microagujas que tenían un altura de 600  $\mu\text{m}$ ), bajo microscopio electrónico de barrido (SEM) usando un microscopio Leo 1550 FEG (Zeiss, Reino Unido). Para obtener una mejor observación de la microaguja, se mezcló rodamina B en la pasta cerámica y se observaron las agujas resultantes en el microscopio Eclipse TE2000-E invertido (Nikon, Melville, NY).
- 10 Se desarrollaron materiales biocerámicos para dar lugar a agujas con forma piramidal con puntas agudas (el radio puede ser menor de 5  $\mu\text{m}$ ) (Figura 2a-b y d-e). La superficie de las agujas cerámicas fue irregular con poros abundantes y canales (Figura 2 g). Por lo tanto, se concluyó que el sustrato de gelatina pudo penetrar en los poros y conductos de la base de la aguja y formar una unión micromecánica ajustada con los conjuntos de aguja (Figura 2h e i). Se formó una imagen de BCMN-G cargado con rodamina B usando microscopio fluorescente confocal. La
- 15 reconstrucción 3-D de las imágenes fluorescentes indicó que el colorante fluorescente cargado podría distribuirse homogéneamente en las agujas desde la punta hasta la base (Figura 2c y f).

### Ejemplo 3 - Estudios de administración de fármaco

- Se usó clorhidrato de clonidina como fármaco modelo para el presente estudio. Se introdujo el fármaco en BCMN-G por medio de mezcla directa o revestimiento. Para los BCMN-G de mezcla directa, se mezcló homogéneamente el
- 20 polvo de fármaco para dar lugar a la pasta cerámica antes del relleno en el molde negativo. Para preparar el revestimiento de fármaco para los otros BCMN-G, se dispersaron 50  $\mu\text{l}$  de solución de etanol y clonidina (20 mg/ml) sobre la superficie del conjunto del conjunto y se secó en condiciones ambientales.

- Se investigó *in vitro* la liberación de fármaco de BCMN-G usando una célula de difusión vertical de construcción habitual (Figura 3). En primer lugar se equilibró la membrana sintética (47 mm, 0,4  $\mu\text{m}$ , Nuclepore®, Whatman) con
- 25 agua y se fijó entre el donante y la cámara receptora. Se colocó BCMN-G cargado con clorhidrato de clonidina sobre la membrana sintética. Se relleno la cámara receptora con 20 ml de agua destilada y se selló la cámara de donante usando Parafilm® (Alpha Laboratories, Hampshire, Reino Unido) para reducir la pérdida por evaporación. Se colocó la célula de difusión a 37 °C en un agitador para mantener la temperatura de la piel y una buena mezcla. A intervalos de tiempo predeterminados (0,5, 1, 2 y 4 horas), se extrajeron alícuotas de 1 ml de la célula de difusión por medio de
- 30 una jeringa y se sustituyeron por 1 ml de agua destilada. Se analizaron las concentraciones de clorhidrato de clonidina en las soluciones usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase reversa isocrática (HPLC) con un detector de conjunto de fotodiodo (Waters, Corp., Milford, MA, Estados Unidos) y una columna YMC-Triart C18 (2,0 mm DI x 12 mm, 3  $\mu\text{m}$ ; CLEA, Japón). Se calculó la fracción de fármaco liberado a partir del contenido total de fármaco en la formulación. Se recogieron el conjunto de agujas restante y la membrana y se observaron al
- 35 microscopio electrónico de barrido (SEM, Leo 1550 FEG, Zeiss, Reino Unido).

- Se evaluó la liberación de fármaco de BCMN-G450 y BCMN-G600, cargados con fármaco usando dos procedimientos diferentes como se ha mencionado anteriormente, en una célula de difusión vertical usando una membrana sintética. Se escogió esta membrana teniendo en cuenta que tenía una baja resistencia de difusión y
- 40 suficiente resistencia mecánica para separar dos cámaras. Se compararon BCMN-G con controles que comprendían agujas cargadas con fármaco con capa de refuerzo sólida.

- Se usó clorhidrato de clonidina como fármaco modelo para el presente estudio. Todos los BCMN-G liberaron el fármaco de manera sostenida: se liberó un 45 %-55 % del contenido de fármaco en 4 horas (Figura 4a y b). La geometría de la microaguja, es decir BCMN-G450 y BCMN-G600, no afecta mucho a la liberación de fármaco es
- 45 decir  $p > 0,05$  evaluado por medio de ensayo-t. Las agujas revestidas con el fármaco liberaron significativamente más rápido que las agujas con el fármaco incorporado en los conjuntos ( $p \leq 0,05$ ). Los resultados también muestran que clonidina se libera de las agujas a una tasa aproximadamente constante durante las primeras cuatro horas.

- La Figura 4c y d muestran la variación entre la fracción de liberación de fármaco a partir de cada BCMN-G450 revestido y precargado. Se piensa que la varianza entre muestras se debe principalmente a la absorción de agua no
- 50 uniforme del sustrato de gelatina. Se cubrió la capa de gelatina sobre la parte trasera de las agujas, se reticuló y se secó al aire. El procedimiento hizo que el sustrato resultara difícil de control como superficie lisa, y uniforme. La superficie irregular del sustrato podría provocar las diferencias en cuanto a sorción de agua y, de este modo, liberación de fármaco.

- Se observaron BCMN-G y la membrana sintética antes y después de la liberación de fármaco usando SEM (Figura 5). Tras una liberación de fármaco de cuatro horas, no se encontró residuo de aguja obvio sobre el sustrato de
- 55 gelatina. Las marcas dejadas sobre el sustrato generalmente correspondieron a la distancia entre las agujas (Figura 5a y b). La posición de la marca no correspondió exactamente, probablemente debido al hinchamiento y secado del sustrato durante la liberación del fármaco. Tras la liberación del fármaco, se cubrió la membrana con una capa de gelatina y cristales de sulfato de calcio, lo cual encubrió las características de los poros sobre la membrana (Figura

5c y d). El residuo de cristal permaneció sobre la membrana indicando que las agujas se degradaron tras el contacto con el agua y experimentaron recristalización. Por lo tanto, los inventores piensan que el mecanismo de liberación de fármaco depende tanto de la difusión de las moléculas de fármaco a través de los poros cerámicos como de la degradación de las agujas biocerámicas.

**5 Ejemplo 4 - Estudios de penetración cutánea**

Se escogió un espesor completo de piel de oreja de cerdo para evaluar la capacidad de penetración de BCMN-G. La piel de oreja de cerdo es un modelo excelente que muestra un espesor de capa cutánea similar a la piel humana. Se investigó la capacidad de inserción de BCMN-G usando la piel de cerdo de espesor completo.

10 Se obtuvieron orejas de cerdo recién cortadas, a partir de cerdos, en un matadero local y se lavaron con agua fría corriente. Se aisló piel de espesor completo a partir del cartilago subyacente por medio de disección directa y se retiraron los pelos usando una cuchilla. Se cortó la piel en secciones (~3cm<sup>2</sup>) y se almacenó a -70 °C hasta que fue necesario.

15 Se descongelaron las secciones de piel congelada por medio de inmersión en agua y posteriormente se secaron suavemente con papel absorbente para retirar el exceso de humedad sobre la superficie. Se aplicó BCMN-G a la sección de piel con presión suave con el dedo pulgar durante 30 segundos. Se retiraron las agujas justo después de la inserción y se seccionó la piel y se intercaló en compuesto de OCT en un moldeo de criostato. Se congelaron las muestras de piel-OCT y se cortaron en secciones de espesor de 30 µm. Se colocaron las secciones histológicas sobre portaobjetos de vidrio y se observaron usando Eclipse TE2000-E (Nikon, Melville, NY).

20 El corte transversal histológico de la piel mostró que se había impreso una marca aguda sobre la piel y se había roto el estrato córneo tras la inserción manual de BCMN-G600 (Figura 6). Como era de esperar, la marca de inserción provocada por BCMN-G600 fue más profunda que con BCMN-G450. Además, se encontraron algunas puntas intactas de agujas biocerámicas intercaladas en la piel.

**Ejemplo 5 - Estudios de liberación de fármaco**

Elementos de administración de fármaco usados en el presente ensayo

25 (i) Estructura

[0158]

	Anchura de la base	Altura	Distancia de punta a punta	Tamaño del conjunto
SCMN-apeenas configurado	250	200	820	
SCMN-densamente configurado	150	100	150	
BCMN-G600	380	600	916	13 x 13
BCMN-G450	285	450	820	15 x 15

(ii) Composición

Las composiciones cerámicas de SCMN y BCMN-G son las mismas.

	Sulfato de calcio semihidratado	Agua
Cantidad	5 g	2 ml

30 Carga de fármaco: SCMN contiene un 1,14 % en peso o un 2,25 % en peso de fármaco en los materiales cerámicos. Cada conjunto de SCMN contiene 15 o 30 mg de zolpidem. BCMN-G contiene un 10,7 % en peso de fármaco en los materiales cerámicos. Cada conjunto de BCMN-G contiene 10-15 mg de clorhidrato de clonidina.

Se introdujo el fármaco en las agujas y el refuerzo sólido así como también para SCMN. Pero el fármaco únicamente se introdujo en las agujas para BCMN-G.

Procedimiento de ensayo

35 Se usó un procedimiento de sobremesa basado en un simulador de piel sintética (SSS) para comparar la liberación de fármaco de diferentes SCMN (véase la Figura 7a). Debido a que la cantidad de humedad accesible a la

microaguja en la piel fue limitada, los ensayos de solución *in vitro*, USP II, no resultan apropiados para evaluar el rendimiento. El procedimiento de SSS, que se validó usando un parche transdérmico comercial, es un procedimiento de ensayo fácil de manipular y apropiado para proporcionar la exploración preliminar de formulaciones transdérmicas y basadas en geopolímero bajo humedad limitada. Se preparó una pieza de recipiente de fármaco de celulosa (Wettex®, Freudenberg, Suecia) con forma cuadrada (2 x 2 cm<sup>2</sup>) y se humedeció con 400 µl de disolución de fosfato a pH 6,8 ± 0,5. Se colocó una placa de SCMN sobre un recipiente de celulosa, es decir un simulador de piel sintética (SSS) y se cubrió con Parafilm® para reducir la evaporación. Se recogió el fármaco liberado sobre el SSS durante el ensayo. En momentos de tiempo predeterminados, se recogió SSS y se sustituyó por una nueva pieza de SSS humedecido. El SSS que contenía el fármaco se sumergió posteriormente en una disolución acuosa de HCl a pH 1 ± 0,5 para liberar las moléculas de fármaco recogidas. Se midió la concentración de fármaco por medio de un espectrofotómetro UV/VIS.

Se usó una célula de difusión vertical para comparar la liberación de fármaco a partir de BCMN-G (Figura 7b). La célula de difusión estaba formada por dos cámaras: receptor y donante. Se relleno la cámara de receptor con 20 ml de agua destilada. Se colocó una membrana sintética entre las cámaras y se fijó la posición por la junta. Se minimizó el aire bajo la membrana cuando se colocaron la membrana y la junta. Se colocó el conjunto de microagujas sobre la membrana en la cámara de donante y se cubrió con Parafilm® para evitar cualquier evaporación. Se colocó la célula de difusión a 37 °C en un agitador durante la liberación de fármaco. Se recogieron alícuotas de 1 ml de la cámara de receptor y se sustituyeron por 1 ml de agua destilada. Se determinó la concentración de fármaco usando HPLC como se ha descrito con anterioridad.

## 20 Rendimiento

BCMN-G liberó aproximadamente un 50 % del contenido de fármaco durante las primeras 4 horas (Figura 8) mientras que SCMN liberó aproximadamente un 10 % del contenido de fármaco (Figura 9). Las diferencias se deben principalmente al diseño del conjunto de microagujas. En primer lugar, debido a que únicamente se introdujo el fármaco en la parte de la aguja del conjunto BCMN-G, el contenido total de fármaco fue mucho menor en el SCMN. Como resultado, fue posible reducir el residuo de dosis no liberada en las microagujas y reducir la distancia de difusión durante la administración. Además, el sustrato apto para hinchamiento empuja la aguja, lo cual aumenta el área superficial que podría quedar expuesta para facilitar la liberación posterior y desintegración de las agujas.

### ***Ejemplo 6 - Microagujas con capas de refuerzo aptas para solución rápida (no de acuerdo con la invención)***

Se prepararon parches de microagujas usando las siguientes mezclas para la capa de refuerzo:

- 30 Ej. 6a: PVA (poli(alcohol vinílico) y goma de fenugreco
- Ej. 6b: PVA y goma sesbania
- Ej. 6c: PVA y ciclodextrina

Se preparó una solución acuosa de ingredientes relevantes (por ejemplo PVA y goma de fenugreco para el parche del Ejemplo 6a) con un intervalo de relaciones en peso. Se colocaron las soluciones en una capa cerámica que contenía las microagujas. Se secó al aire la capa de refuerzo a temperatura ambiente durante entre 2 y 24 horas.

En cada microaguja, la cantidad de PVA fue mayor o igual que un 60 % en peso con respecto al peso de los otros componentes de la capa de refuerzo. La composición y el espesor de la capa de refuerzo afectan a la tasa de solución.

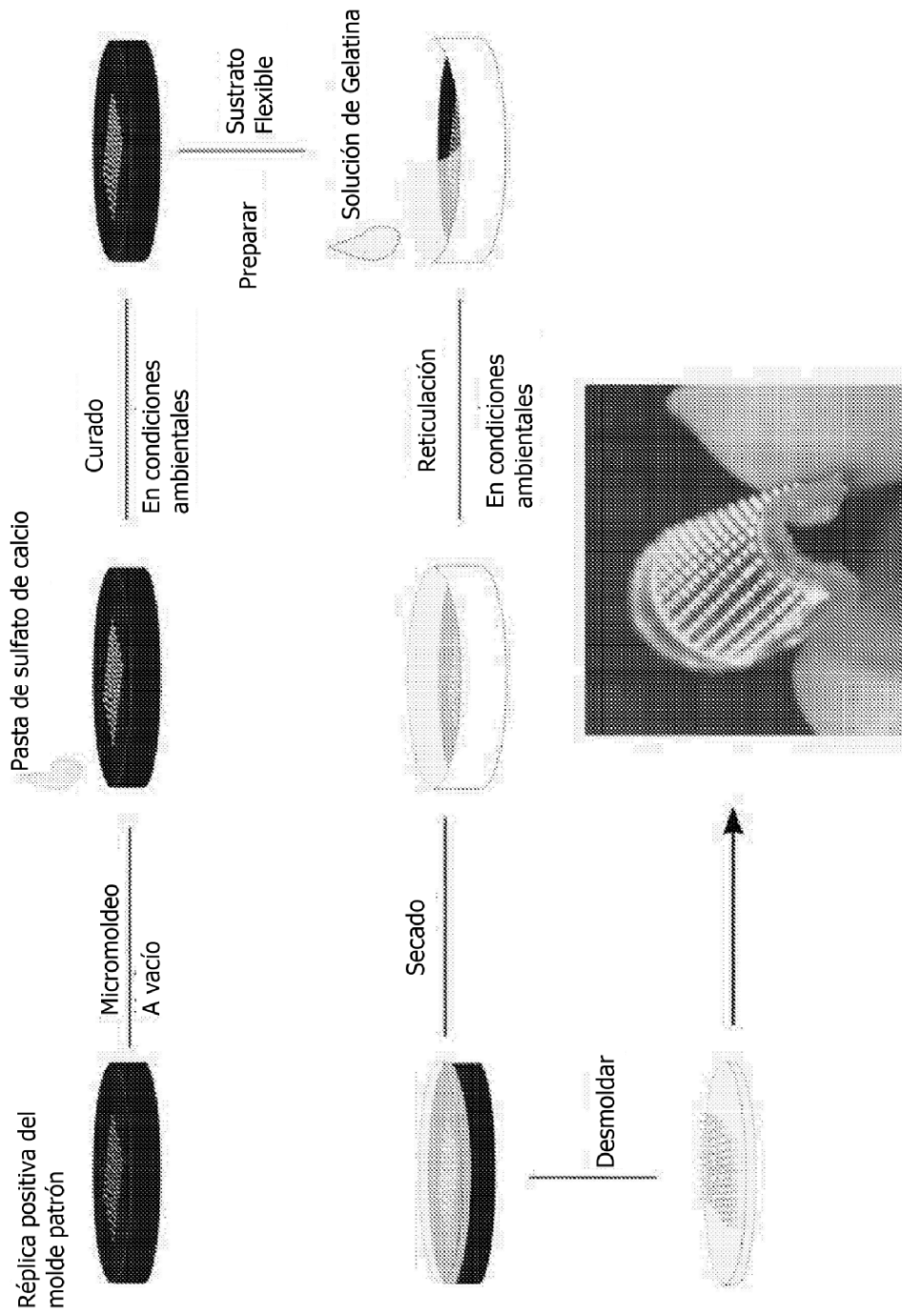
Se llevó a cabo el presente ensayo en una prenda húmeda. La capa de refuerzo se pudo despegar de las microagujas en tan solo 2 minutos. La capa de refuerzo también se pudo disolver en tan solo 5 minutos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco que comprende un elemento de administración de fármaco ligado a un sustrato apto para hinchamiento en agua que comprende uno o más polímeros orgánicos, en el que el elemento de administración de fármaco define una superficie de contacto para la ubicación, durante el uso, contra la piel del paciente, en el que además el elemento de administración de fármaco comprende un principio activo farmacéutico y un material sólido poroso, en el que el material sólido poroso está basado en uno o más materiales cerámicos o uno o más materiales geopoliméricos.
2. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material sólido poroso está formado a partir de un material cerámico auto-endurecible.
- 10 3. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el material sólido poroso está basado en un sulfato de calcio, un fosfato de calcio, un silicato cálcico, un carbonato de calcio o un carbonato de magnesio; opcionalmente en el que el material sólido poroso es sulfato de calcio semihidratado o fosfato de calcio ácido.
- 15 4. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
- (a) el principio activo farmacéutico está predominantemente ubicado dentro de los poros del sólido poroso; o  
(b) el principio activo farmacéutico está predominantemente ubicado sobre la superficie externa del sólido poroso.
- 20 5. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento de administración de fármaco es un conjunto de protrusiones microscópicas.
6. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie de contacto del elemento de administración de fármaco se moldea para definir un conjunto de protrusiones microscópicas; opcionalmente en el que:
- 25 (a) la superficie de contacto del elemento de administración de fármaco se moldea para definir un conjunto de protrusiones cónicas o piramidales; o  
(b) la superficie de contacto del elemento de administración de fármaco se moldea para definir un conjunto de micro-agujas.
7. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sustrato apto para hinchamiento en agua se puede deformar contra la piel del paciente.
- 30 8. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el uno o más polímeros orgánicos está seleccionado entre el grupo que consiste en goma de fenogreco, goma de sesbania, ciclodextrina, PVA, caucho de silicio, poli(metacrilato de metilo), polidimetil siloxano, polietileno, polipropileno, parileno, polivinilpirrolidona, polivinilacetato, alginato (por ejemplo, alginato de amonio), quitosano, gelatina, copolímeros de poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida, carboximetilcelulosa, polivinilamina, poli(acrilato, goma de karaya, copovidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, óxido de polietileno, polivinilamina y poli(sal de acrilato).
- 35 9. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el principio activo farmacéutico es un antihipertensor, un sedante, un hipnótico, un analgésico o una sustancia inmunogénica.
- 40 10. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el principio activo farmacéutico está seleccionado entre una benzodiazepina, clonidina y zolpidem o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el principio activo farmacéutico es un péptido o una proteína.
- 45 12. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en terapia.
13. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, para su uso en el tratamiento de insomnio, hipertensión, trastornos de ansiedad, trastorno de hiperactividad, dolor o diabetes.
- 50 14. Un dispositivo de administración transdérmica de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 a 9, para su uso en el tratamiento o prevención del dolor, en el que el principio activo farmacéutico es un analgésico opiáceo y el dispositivo se usa para pre-mediar a un paciente antes de la cirugía.
15. Un procedimiento de fabricación de un dispositivo de administración transdérmica de fármaco como se define en

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- (a) preparar un elemento de administración de fármaco como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
  - (b) incorporar el principio activo farmacéutico en o sobre el elemento de administración de fármaco; y
  - (c) revestir una superficie del elemento de administración de fármaco con un sustrato apto para hinchamiento en agua que comprende uno o más polímeros orgánicos.
- 5



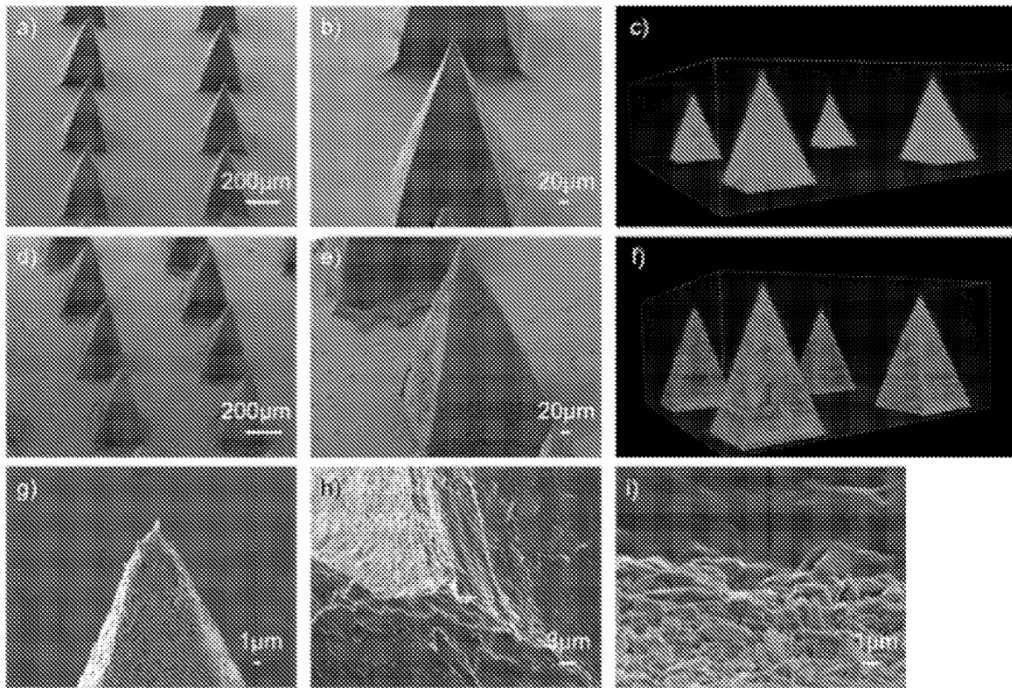


Fig. 2



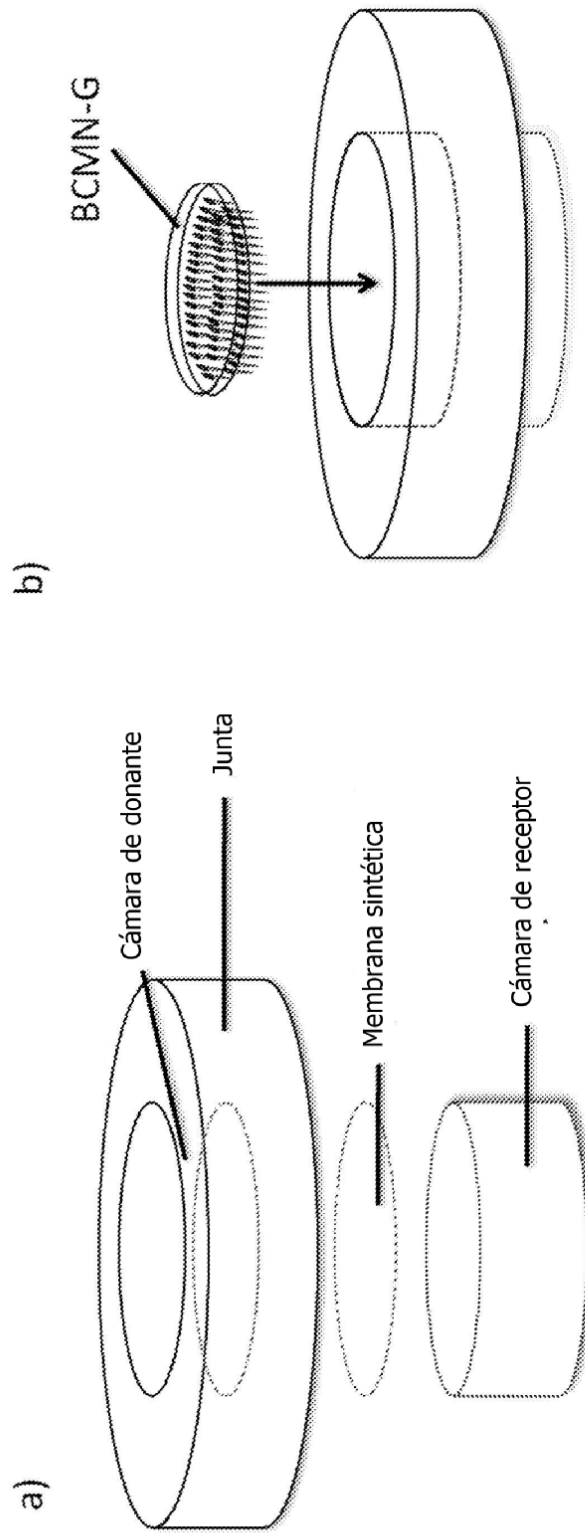


Fig. 3

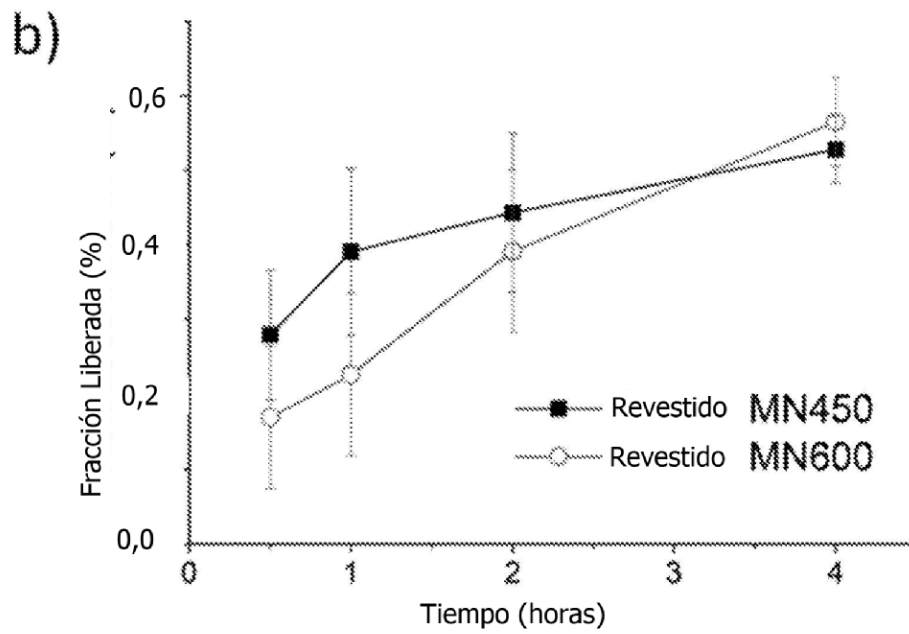
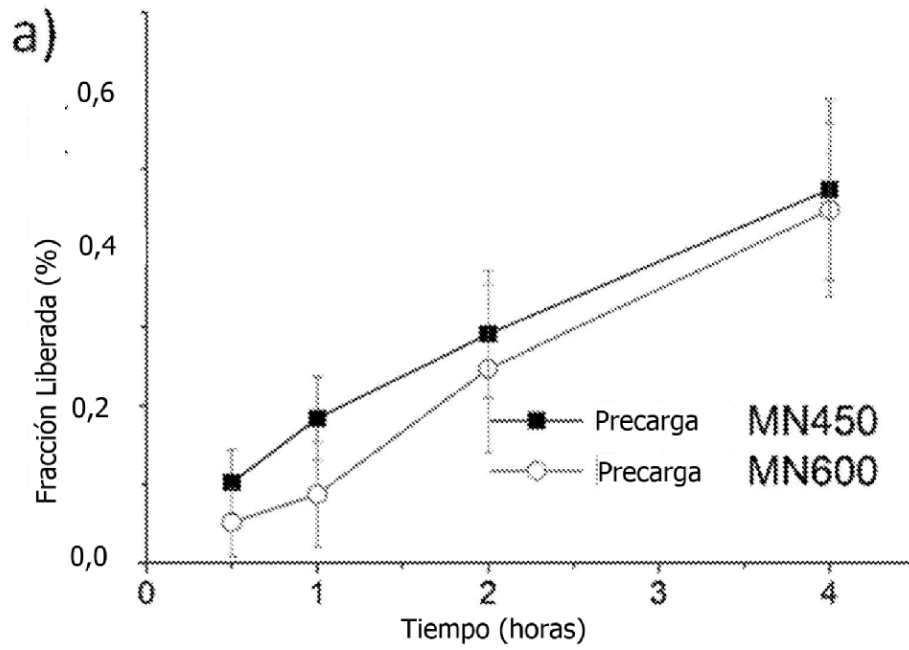


Fig. 4(a) – 4(b)

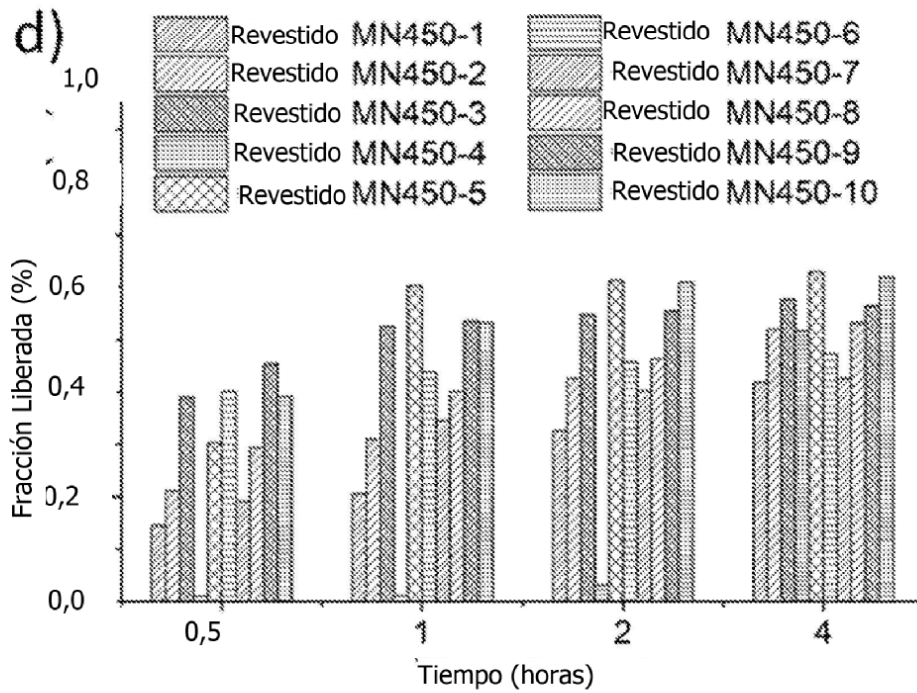
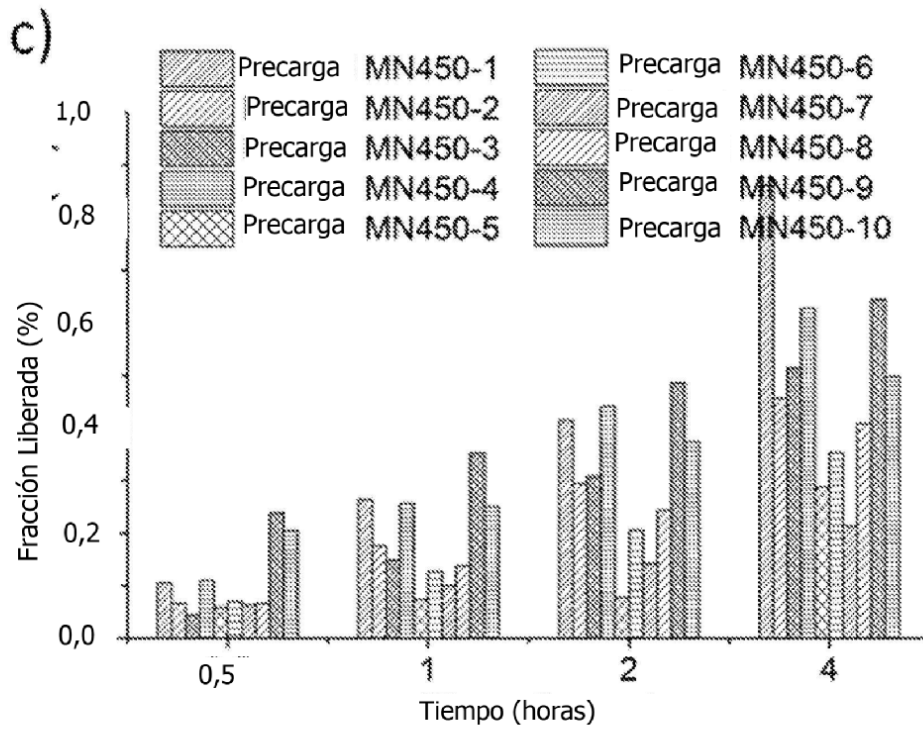


Fig. 4(c) – 4(d)

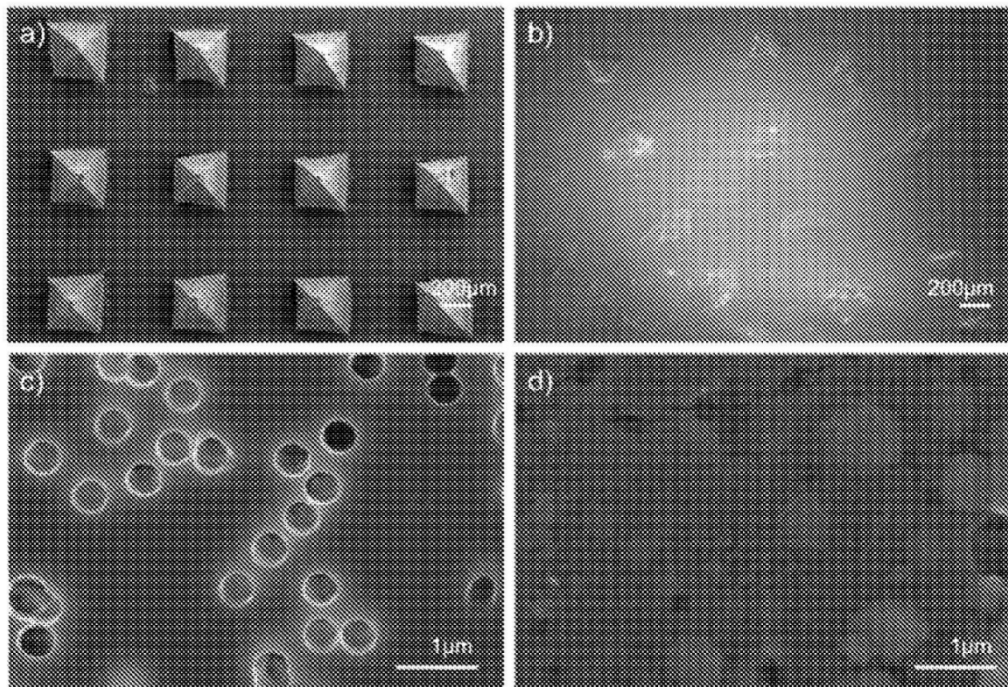


Fig. 5

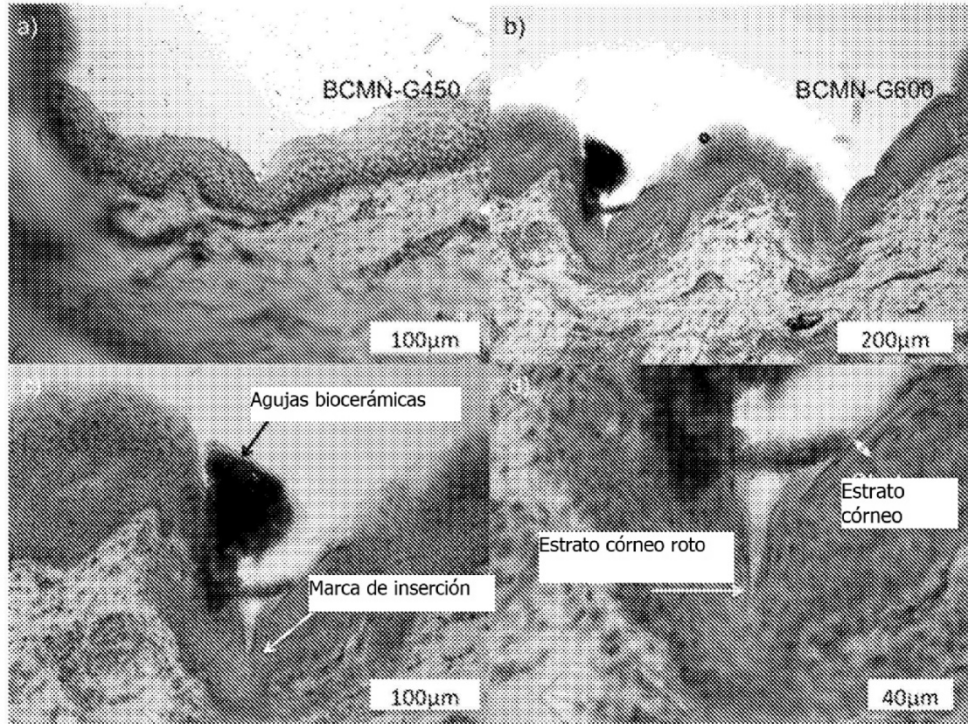


Fig. 6

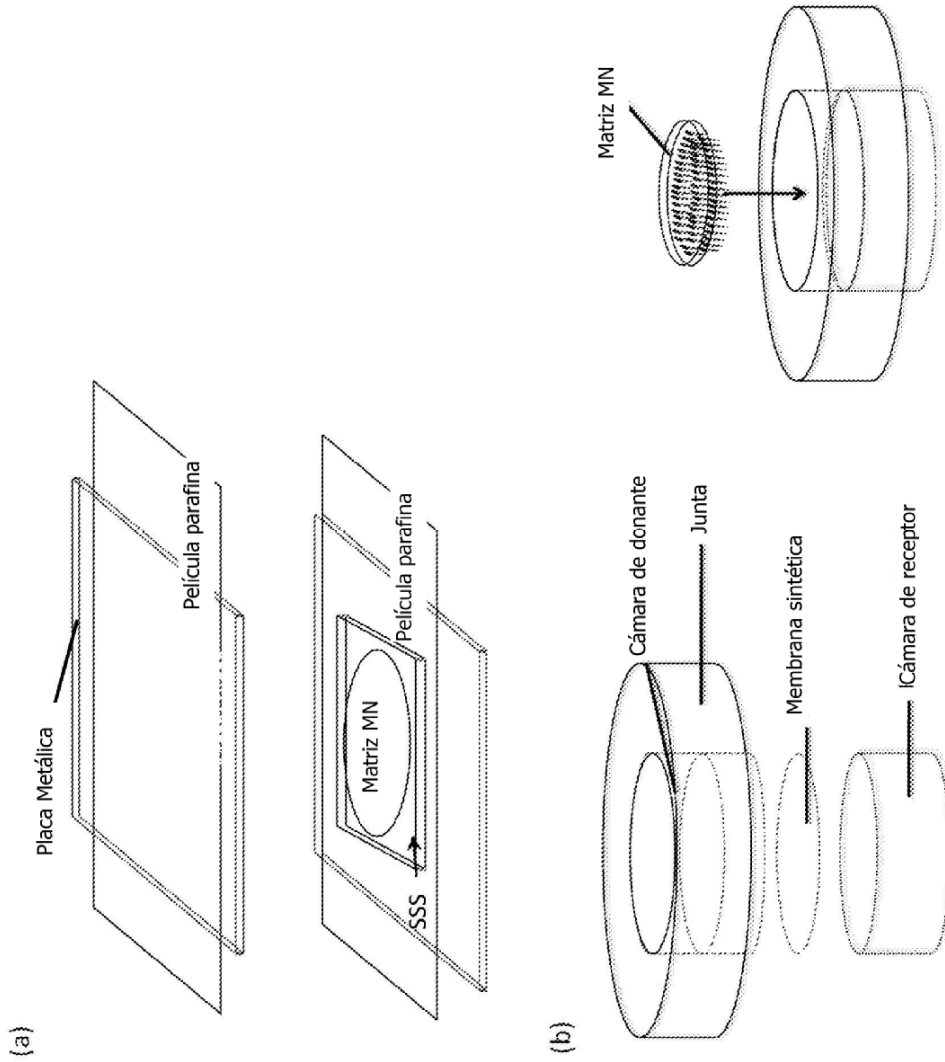


Fig. 7

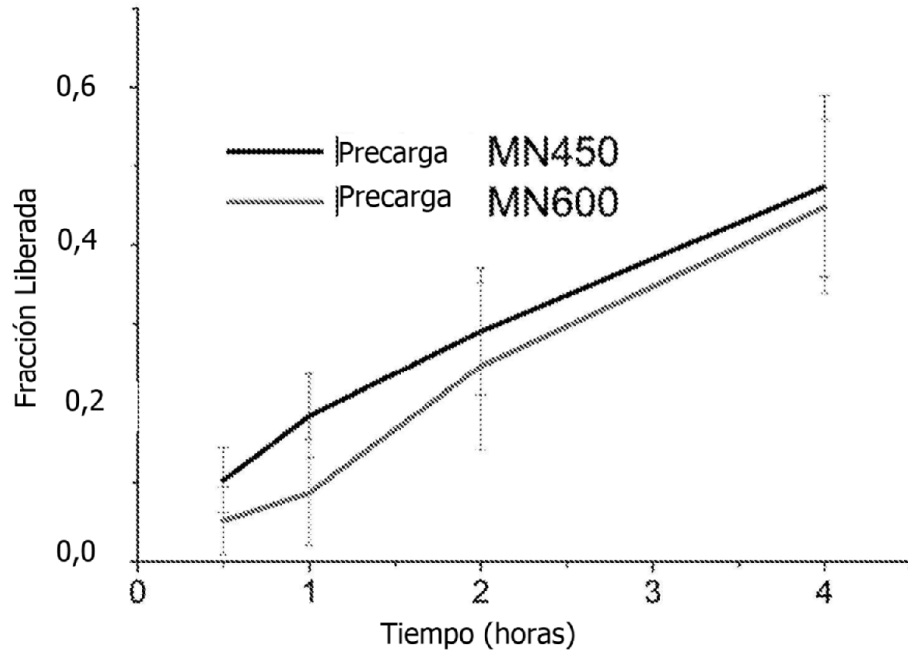


Fig. 8

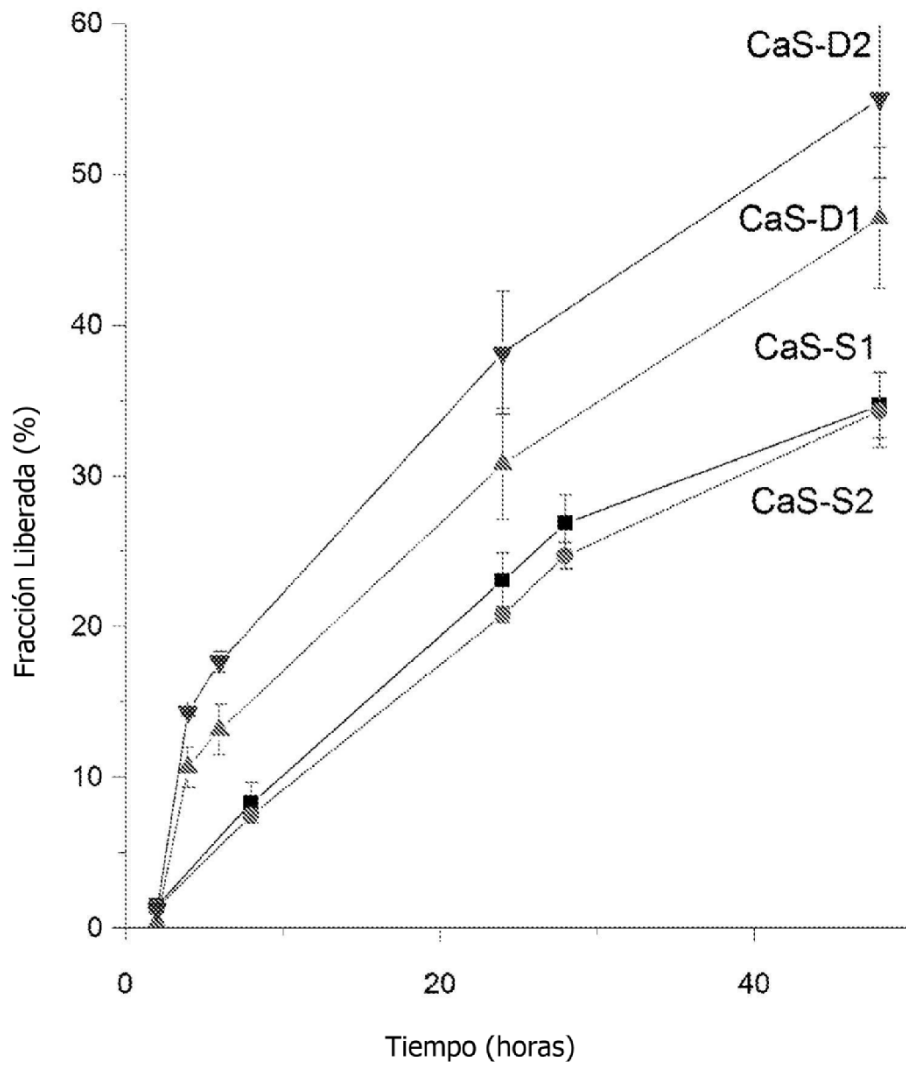


Fig. 9