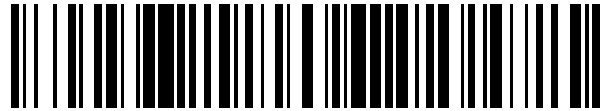


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 565**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2004 E 04756422 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 1638523**

54 Título: **Formulaciones para microproyecciones revestidas que contienen contraiones no volátiles**

30 Prioridad:

30.06.2003 US 484020 P

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

13.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AMERI, MAHMOUD;
LIN, WEIQI;
CORMIER, MICHEL J. N. y
MAA, YUH-FUN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 437 565 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

Formulaciones para microproyecciones revestidas que contienen contraiones no volátiles

Campo de la presente invención

5 Esta invención se refiere a la administración y mejora de la administración transdérmica de un agente a través de la piel. Más particularmente, la invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos percutáneo para la administración de un agente biológicamente activo a través de la capa córnea utilizando microproyecciones que perforan la piel que tienen un recubrimiento seco del agente biológicamente activo. La liberación del agente se consigue cuando las microproyecciones perforan la piel de un paciente y el fluido intersticial del paciente contacta con el agente activo y lo disuelve. Más específicamente, se refiere a una formulación de recubrimiento que resiste 10 los cambios en el pH del recubrimiento y promueve la solubilización del recubrimiento después de que las microproyecciones hayan perforado la piel.

Antecedentes de la invención

15 Los fármacos se administran muy convencionalmente ya sea por vía oral o por inyección. Por desgracia, muchos medicamentos son completamente ineficaces o tienen una eficacia radicalmente reducida cuando se administran por vía oral, ya que o bien no son absorbidos o bien se ven afectados adversamente antes de entrar en el torrente sanguíneo y por lo tanto no poseen la actividad deseada. Por otro lado, la inyección directa del medicamento en el torrente sanguíneo, si bien asegura que no hay modificación del medicamento durante la administración, es un procedimiento difícil, inconveniente, doloroso e incómodo, que a veces da como resultado una escasa conformidad del paciente.

20 Por lo tanto, en principio, la administración transdérmica proporciona un método de administración de fármacos que de otro modo tendrían que ser liberados a través de inyección hipodérmica o infusión intravenosa. La liberación transdérmica de fármacos ofrece mejoras en estas dos áreas. Cuando se compara el suministro transdérmico con el suministro oral evita el duro entorno del tracto digestivo, elude el metabolismo gastrointestinal del fármaco, reduce los efectos del primer paso, y evita la posible desactivación por las enzimas digestivas y del hígado. A la inversa, el tracto digestivo no está sometido al fármaco durante la administración transdérmica. De hecho, muchos fármacos como la aspirina tienen un efecto adverso en el tracto digestivo. Sin embargo, en muchos casos, la velocidad de liberación o de flujo de muchos agentes a través de la vía transdérmica pasiva es demasiado limitada para ser 25 terapéuticamente eficaz.

30 La expresión "transdérmico" se utiliza en la presente memoria como un término genérico que se refiere al paso de un agente a través de las capas de la piel. La expresión "transdérmico" se refiere a la liberación de un agente (por ejemplo, un agente terapéutico tal como un fármaco) a través de la piel hasta el tejido local o sistema circulatorio sistémico sin corte o perforación sustancial de la piel, tal como el corte con un cuchillo quirúrgico o la perforación de la piel con una aguja hipodérmica. La liberación del agente transdérmico incluye la liberación a través de la difusión pasiva así como por fuentes de energía externas incluyendo electricidad (por ejemplo, iontoforesis) y ultrasonidos (por ejemplo, fonoforesis). Si bien los fármacos se difunden a través tanto de la capa córnea como de la epidermis, la tasa de difusión a través de la capa córnea es a menudo la etapa limitante. Muchos compuestos, con el fin de 35 lograr una dosis terapéutica, exigen tasas de liberación más elevadas que se pueden lograr por simple difusión transdérmica pasiva. Cuando se compara con las inyecciones, la liberación transdérmica del agente elimina el dolor asociado y reduce la posibilidad de infección.

40 En teoría, la vía transdérmica de administración del agente podría ser ventajosa en la liberación de muchas proteínas terapéuticas, porque las proteínas son susceptibles de degradación gastrointestinal y presentan una pobre absorción gastrointestinal y los dispositivos transdérmicos son más aceptables para los pacientes que las inyecciones. Sin embargo, el flujo transdérmico de péptidos y proteínas médicamente útiles a menudo es insuficiente para ser terapéuticamente eficaz debido al gran tamaño/peso molecular de estas moléculas. A menudo la velocidad de liberación o flujo es insuficiente para producir el efecto deseado o el agente se degrada antes de alcanzar el sitio 45 diana, por ejemplo, mientras se encuentra en el torrente sanguíneo del paciente.

Los sistemas de liberación transdérmica de fármacos generalmente se basan en la difusión pasiva para administrar el fármaco, mientras que los sistemas de liberación transdérmica activa de fármacos se basan en una fuente de energía externa (por ejemplo, electricidad) para liberar el fármaco. Los sistemas de liberación transdérmica pasiva de fármacos son más comunes. Sistemas transdérmicos pasivos tienen un reservorio de fármaco que contiene una alta concentración de fármaco adaptada para ponerse en contacto con la piel cuando el fármaco se difunde a través de la piel y a los tejidos corporales o al torrente sanguíneo de un paciente. El flujo transdérmico de fármacos depende del estado de la piel, el tamaño y las propiedades físicas/químicas de la molécula de fármaco, y el gradiente de concentración a través de la piel. Debido a la baja permeabilidad de la piel a muchos fármacos, la liberación transdérmica ha tenido aplicaciones limitadas. Esta baja permeabilidad se atribuye principalmente a la 50 capa córnea, la capa exterior de la piel que consiste en células planas, muertas llenas de fibras de queratina (queratinocitos) rodeadas por bicapas lipídicas. Esta estructura altamente ordenada de las bicapas lipídicas confiere

un carácter relativamente impermeable a la capa córnea.

Sistemas de transporte activos utilizan una fuente de energía externa para ayudar al flujo de fármaco a través de la capa córnea. Una mejora de este tipo para la liberación transdérmica de fármacos se conoce como "electrotransporte". Este mecanismo utiliza un potencial eléctrico, que da lugar a la aplicación de corriente eléctrica para ayudar en el transporte del agente a través de una superficie corporal, tal como la piel. Otros sistemas de transporte activo utilizan ultrasonidos (fonoforesis) y calor como fuente de energía externa.

Asimismo ha habido muchos intentos de penetrar o alterar mecánicamente las capas de la piel más exteriores creando de ese modo vías en la piel con el fin de aumentar la cantidad de agente que se libera por vía transdérmica. Los primeros dispositivos de vacunación conocidos como escarificadores tenían en general una pluralidad de púas o agujas que se aplican a la piel para rayar o hacer pequeños cortes en la zona de aplicación. La vacuna se aplicaba por vía tópica en la piel, por ejemplo Patente de los Estados Unidos Núm. 5.487.726 expedida a Rabenau o en forma de un líquido humedecido aplicado a las púas del escarificador por ejemplo Patente de los Estados Unidos Núm. 4.453.926, expedida a Galy o 4.109.655 expedida a Chacomac, o 3.136.314 expedida a Kravitz. Se han sugerido escarificadores para la liberación de vacunas intradérmicas en parte porque tienen que ser liberadas a la piel sólo cantidades muy pequeñas de la vacuna para que sea eficaz en la inmunización del paciente. Además, la cantidad de vacuna liberada no es particularmente crítica, ya que una cantidad en exceso alcanza la inmunización satisfactoria, así como una cantidad mínima. Sin embargo, una desventaja sería en la utilización de un escarificador para liberar un fármaco es la dificultad para determinar el flujo transdérmico del fármaco y la dosificación resultante liberada. También debido a la naturaleza elástica, de deformación y resistente de la piel para desviar y resistir la perforación, los elementos de perforación diminutos a menudo no penetran uniformemente en la piel y/o se secan sin un recubrimiento líquido de un agente tras la penetración en la piel. Adicionalmente, debido al proceso de autocuración de la piel, las perforaciones o hendiduras realizadas en la piel tienden a cerrarse después de la eliminación de los elementos de perforación de la capa córnea. Por lo tanto, la naturaleza elástica de la piel actúa eliminando el recubrimiento de agente activo que se ha aplicado a los diminutos elementos de perforación tras la penetración de estos elementos en la piel. Además las diminutas hendiduras formadas por los elementos de perforación se curan rápidamente después de la retirada del dispositivo, limitando de este modo el paso del agente a través de los conductos creados por los elementos de perforación y limitando a su vez el flujo transdérmico de tales dispositivos.

Otros dispositivos que utilizan pequeños elementos de perforación de la piel para mejorar la liberación transdérmica de fármacos se describen en la Patente Europea EP 0407063A1, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.879.326 expedida a Godshall, et al., 3.814.097 expedida a Ganderton, et al., 5.279.544 expedida a Gross, et al., 5.250.023 expedida a Lee, et al., 3.964.482 expedida a Gerstel, et al., reedición 25.637 expedida a Kravitz, et al., y Publicaciones PCT Núms. WO 96/37155, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 98/11937, WO 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 98/00193, WO 99/64580, WO 98/28037, WO 98/29298, y WO 98/29365. Estos dispositivos utilizan elementos de perforación de varias formas y tamaños para perforar la capa más externa (es decir, la capa córnea) de la piel. Los elementos de perforación descritos en estas referencias generalmente se extienden perpendicularmente desde un miembro delgado, plano, tal como una almohadilla o lámina. Los elementos de perforación en algunos de estos dispositivos son extremadamente pequeños, algunos con dimensiones (es decir, una longitud y anchura de microcuchilla) de sólo aproximadamente 25 - 400 μm y un espesor de microcuchilla de sólo aproximadamente 5 - 50 μm . Estos elementos de perforación/corte diminutos realizan consecuentemente pequeñas microhendiduras/microcortes en la capa córnea para mejorar la liberación transdérmica de agente a través de la misma.

Generalmente, estos sistemas incluyen un reservorio para contener el fármaco y también un sistema de liberación para transferir el fármaco desde el reservorio a través de la capa córnea, por ejemplo por medio de púas huecas del propio dispositivo. Otra alternativa es proporcionar un recubrimiento que contiene el agente activo en las propias microproyecciones. Dicho enfoque ha sido descrito en las solicitudes de Patente de Estados Unidos publicadas Núms. 2002/0132054, 2002/0193729, 2002/0177839, y 2002/0128599.

El uso de un dispositivo de microproyección para liberar transdérmicamente un agente aplicado como recubrimiento sobre las microproyecciones confiere una serie de ventajas. Sin embargo, algunas de las formulaciones utilizadas para el recubrimiento de las microproyecciones no logran un recubrimiento que se solubilice fácilmente tras la perforación de la piel.

En consecuencia, un objeto de la invención es proporcionar un recubrimiento que tenga una solubilidad mejorada.

Otro objeto de la invención es proporcionar un recubrimiento que establezca el pH del recubrimiento y pueda aumentar la cantidad de agente biológicamente activo no cargado, que es menos soluble en fluidos fisiológicos.

55 Compendio de la invención

De acuerdo con los objetos anteriores y los que se mencionarán y se pondrán de manifiesto a continuación, el dispositivo y método para la liberación transdérmica de un agente biológicamente activo de acuerdo con esta invención comprende generalmente un sistema de liberación que tiene un miembro de microproyección (o sistema)

que incluye por lo menos una microproyección (o serie de las mismas) que están adaptadas para perforar a través de la capa córnea a la capa de la epidermis subyacente, o capas de la dermis y la epidermis. En una realización, la microproyección incluye un recubrimiento biocompatible que tiene al menos un agente biológicamente activo dispuesto en el mismo.

- 5 Como tal, una realización de la invención es una composición para el recubrimiento de un dispositivo de liberación transdérmica que tiene microproyecciones que perforan la capa córnea que comprende una formulación de un agente biológicamente activo y una mezcla de contraiones no volátiles de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación tiene una estabilidad de pH y una solubilidad incrementadas cuando se seca.

Agentes biológicamente activos adecuados son la hormona paratiroidea (PTH), y PTH (1-34).

- 10 El agente biológicamente activo también puede comprender una vacuna, incluyendo virus y bacterias, vacunas basadas en proteínas, vacunas basadas en polisacáridos, vacunas basadas en ácidos nucleicos, y otros agentes antigénicos. Los agentes antigénicos adecuados incluyen, sin limitación, antígenos en forma de proteínas, productos conjugados de polisacáridos, oligosacáridos, y lipoproteínas. Estas vacunas de subunidades incluyen Bordetella pertussis (PT accince acelular - recombinante), Clostridium tetani (purificada, recombinante), Corynebacterium diptheriae (purificada, recombinante), citomegalovirus (subunidad de glicoproteína), estreptococos del grupo A (subunidad de glicoproteína, polisacárido del Grupo A glicoconjugado con toxoide del tétanos, proteína/péptidos M que unidos a vehículos de subunidades de toxina, proteína M, epitopos específicos de tipo multivalente, cisteína proteasa, peptidasa C5a), virus de la Hepatitis B (Pre S1 recombinante, Pre-S2, S, proteína núcleo recombinante), virus de la Hepatitis C (proteínas y epitopos de superficie expresados recombinantes), virus del Papiloma humano (proteína de la cápsida, proteína L2 recombinante TA-GN y E7 [de HPV-6], MEDI-501 L1 VLP recombinante de HPV-11, L1 BLP recombinante tetravalente [de HPV- 6], HPV-11, HPV-16, y HPV-18, y LAMP-E7 [de HPV-16]), Legionella pneumophila (proteína de la superficie bacteriana purificada), Neisseria meningitidis (glicoconjugado con el toxoide del tétanos), Pseudomonas aeruginosa (péptidos sintéticos), virus de la Rubéola (péptido sintético), Streptococcus pneumoniae (glicoconjugado [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F] conjugado con OMP B meningocócica, glicoconjugado [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] conjugado con CRM197, glicoconjugado [1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] conjugado con CRM197, Treponema pallidum (lipoproteínas de la superficie), virus de la Varicela zoster (subunidad, glicoproteínas), y Vibrio cholerae (producto conjugado de lipopolisacárido).

- Las bacterias o los virus completos incluyen, sin limitación, virus debilitados o muertos, tales como citomegalovirus, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de la rubéola, y la varicela zóster, bacterias debilitadas o muertas, tales como Bordetella pertussis, Clostridium tetani, Corynebacterium diptheriae, estreptococo del grupo A, Legionella pneumophila, Neisseria meningitidis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum, y Vibrio cholerae, y mezclas de los mismos.

- Otras vacunas disponibles en el mercado, que contienen agentes antigénicos, incluyen, sin limitación, vacunas contra la gripe, vacuna contra la enfermedad de Lyme, vacuna contra la rabia, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas, vacuna contra la viruela aviar, vacuna contra la varicela, vacuna contra la hepatitis, vacuna contra la tos ferina y vacuna contra la difteria.

- Las vacunas que comprenden ácidos nucleicos incluyen, sin limitación, ácidos nucleicos de hebra sencilla y de doble hebra, tales como, por ejemplo, ADN plasmídico superenrollado; ADN plasmídico lineal; cósmidos, cromosomas artificiales bacterianos (BAC); cromosomas artificiales de levadura (YAC); cromosomas artificiales de mamíferos; y moléculas de ARN, tales como, por ejemplo, ARNm. El tamaño del ácido nucleico puede ser de hasta miles de kilobases. Además, en ciertas realizaciones de la invención, el ácido nucleico puede estar acoplado con un agente proteináceo o puede incluir una o más modificaciones químicas, tales como, por ejemplo, radicales fosforotioato. La secuencia codificante del ácido nucleico comprende la secuencia del antígeno contra la cual se desea la respuesta inmunitaria. Además, en el caso del ADN, el promotor y las secuencias de poliadenilación también se incorporan al constructo de la vacuna. El antígeno que puede ser codificado incluye todos los componentes antigénicos de las enfermedades infecciosas, los agentes patógenos, así como antígenos cancerosos. Los ácidos nucleicos por lo tanto encuentran aplicación, por ejemplo, en los campos de las enfermedades infecciosas, los cánceres, las alergias, las enfermedades autoinmunitarias, y las enfermedades inflamatorias.

- Los coadyuvantes adecuados que aumentan la respuesta inmunitaria que, junto con el antígeno de la vacuna, pueden comprender la vacuna incluyen gel de fosfato de aluminio; hidróxido de aluminio; glucano de algas: b-glucano; subunidad B de la toxina del cólera; CRL1005: polímero de bloques ABA con valores medios de $x = 8$ e $y = 205$; gamma inulina: lineal (no ramificada) β -D (2 \rightarrow 1) polifrucofuranoxil-a-D-glucosa; coadyuvante Gerbu: N-acetilglucosamina-(b 1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D- glutamina (GMDP), cloruro de dimetil-dioctadecilamonio (DDA), complejo de sal de L-prolina y cinc (Pro-Zn-8); Imiquimod (1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina; ImmTherÔ: dipalmitato de N-acetilglucoaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoglucosa-L-Ala-glicerol; liposomas MTP-PE: C59H108N6O19PNa - 3H2O (MTP); Murametida: Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH3; Pleuran: b-glucano; QS-21; S-28463: 4-amino-a,a-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-etanol; péptidoSclavo: VQGEESNDK · HCl (péptido IL-1b 163-171); y treonil-MDP (TermurtideÔ): N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina, y la interleuquina 18, IL-2, IL-12, IL-15. Los coadyuvantes también incluyen oligonucleótidos de ADN, tales como, por ejemplo, oligonucleótidos que contienen CpG. Además, se pueden utilizar las secuencias de ácido nucleico que codifican linfoquinas

inmunorreguladoras tales como IL-18, IL-2 IL-12, IL-15, IL-4, IL-10, interferón gamma, y proteínas de señalización reguladoras de NF kappa B.

5 Generalmente, en las realizaciones indicadas de la invención, la cantidad del contraíón debe neutralizar la carga del agente biológicamente activo. En tales realizaciones, el contraíón o la mezcla de contraíones está presente en las cantidades necesarias para neutralizar la carga presente en el agente al pH de la formulación. El exceso de contraíón (en forma de ácido libre o en forma de sal) se puede añadir al péptido con el fin de controlar el pH y proporcionar una capacidad de tamponamiento adecuada.

10 El contraíón es un ácido fuerte. Los ácidos fuertes se pueden definir por presentar al menos un pKa inferior a aproximadamente 2. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.

La mezcla de contraíones comprende al menos un contraíón que es un ácido fuerte y al menos un contraíón que es un ácido débil con una alta volatilidad. Los contraíones ácidos débiles volátiles presentan al menos un pKa mayor de aproximadamente 2 y un punto de fusión inferior a aproximadamente 50°C o un punto de ebullición inferior a aproximadamente 170°C una P_{atm.} De acuerdo con la presente invención, el ácido débil es ácido acético.

15 El contraíón ácido está presente en las cantidades necesarias para neutralizar la carga positiva presente en el fármaco al pH de la formulación. El exceso de contraíón (en forma de ácido libre o en forma de una sal) se puede añadir al fármaco con el fin de controlar el pH y proporcionar una capacidad de tamponamiento adecuada.

20 En una realización de la invención, las formulaciones de recubrimiento incluyen al menos un antioxidante, que pueden ser un agente secuestrante tal como citrato de sodio, ácido cítrico, EDTA (ácido etilendinitrilo-tetraacético) o un captador de radicales libres tal como el ácido ascórbico, la metionina, el ascorbato de sodio, y similares.

25 En una realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un tensioactivo, que puede ser zwitteriónico, anfótero, catiónico, aniónico, o no iónico, incluyendo, sin limitación, lauroanfoacetato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de dodeciltrimetilamonio (TMAC), benzalconio, cloruro, polisorbatos tales como Tween 20 y Tween 80, otros derivados de sorbitán, tales como laurato de sorbitán, y alcoholes alcoxilados, tales como laurileter-4.

En una realización adicional de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un material polimérico o polímero que tiene propiedades anfífilas, que pueden comprender, sin limitación, derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o etilhidroxietilcelulosa (EHEC), así como Pluronic.

30 En otra realización, la formulación de recubrimiento incluye un polímero hidrófilo seleccionado entre el siguiente grupo: hidroxietilalmidón, dextrano, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(N-vinilpirrolidona), polietilenglicol y mezclas de los mismos, y polímeros similares.

35 En otra realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye un portador biocompatible, que puede comprender, sin limitación, albúmina humana, albúmina humana manipulada genéticamente, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), polihistidina, polisulfato de pentosano, poliaminoácidos, sacarosa, trehalosa, melezitosa, rafinosa y estaquirosa.

40 En otra realización, la formulación de recubrimiento incluye un agente estabilizante, que puede comprender, sin limitación, un azúcar no reductor, un polisacárido o un azúcar reductor. Los azúcares no reductores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, estaquirosa, o rafinosa. Los polisacáridos adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, dextrano, almidón soluble, dextrina, e insulina. Los azúcares reductores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como, por ejemplo, apiosa, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, digitoxosa, fucosa, quercitol, quinovosa, ramnosa, alosa, altrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, hamamelosa, idosa, manosa, tagatosa, y similares, y disacáridos tales como, por ejemplo, primeverosa, vicianosa, rutinosa, escilabiosa, celobiosa, gentiobiosa, lactosa, lactulosa, maltosa, melibiosa, soforosa, y turanosa, y similares.

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

55 En otra realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un "modulador de permeabilidad de la vía", que puede comprender, sin limitación, agentes osmóticos (p. ej., cloruro de sodio), compuestos zwitteriónicos (p. ej., aminoácidos), y agentes anti-inflamatorios, tales como sal disódica del éster 21-fosfato de betametasona, 21-fosfato disódico de acetónido de triamcinolona, hidroclicloruro de hidrocortamato, sal

disódica del éster 21-fosfato de hidrocortisona, sal disódica del éster 21-fosfato de metilprednisolona, sal sódica de 21-succinato de metilprednisolona, fosfato disódico de parametasona y sal sódica de 21-succinato de prednisolona, y anticoagulantes, tales como el ácido cítrico, sales de citrato (por ejemplo, citrato de sodio), sulfato de dextrina de sodio, aspirina y EDTA.

- 5 En otra realización más de la invención, la formulación de recubrimiento incluye un agente solubilizante/complejante, que puede comprender alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, glucosil-alfa-ciclodextrina, maltosil-alfa-ciclodextrina, glucosil-beta-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, hidroxietil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina, sulfobutiléter-alfa-ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, y sulfobutiléter-gamma-ciclodextrina. Los agentes solubilizantes/complejante más preferidos son la beta-ciclodextrina, la hidroxipropil-beta-ciclodextrina, la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y la sulfobutileter-7-beta-ciclodextrina.

En otra forma de realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un disolvente no acuoso, tal como etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, N, N-dimetilformamida y polietilenglicol 400.

- 15 Preferiblemente, las formulaciones de recubrimiento tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 500 centipoises y mayor de 3 centipoises.

En una realización de la invención, el espesor del recubrimiento biocompatible es de menos de 25 micras, más preferiblemente, menos de 10 micras.

- 20 La invención también comprende dispositivos de liberación transdérmica que tienen al menos una microproyección configurada para perforar la capa córnea recubierta con las formulaciones indicadas.

+En una realización de la invención, el dispositivo tiene una densidad de microproyecciones de al menos aproximadamente 10 microproyecciones/cm², más preferiblemente, en el intervalo de al menos aproximadamente 200 - 2000 microproyecciones/cm².

- 25 En una realización, la microproyección se construye a partir de acero inoxidable, titanio, aleaciones de níquel-titanio, o materiales biocompatibles similares.

En otra realización, la microproyección se construye a partir de un material no conductor, tal como un polímero. Alternativamente, la microproyección puede estar recubierta con un material no conductor, tal como Parylene[®], o un material hidrófobo, tal como Teflón[®], silicio u otro material de baja energía.

- 30 En general, los métodos de la invención comprenden la aplicación de un recubrimiento de un agente biológicamente activo a un dispositivo de liberación transdérmica, en donde el dispositivo de liberación transdérmica comprende una pluralidad de microproyecciones que perforan la capa córnea, que comprende las etapas de proporcionar una formulación del agente biológicamente activo, la estabilización de la formulación por medio de la adición de un contraión no volátil, y la aplicación de dicha formulación a las microproyecciones. Preferiblemente, se añade el contraión en una cantidad para neutralizar la carga del agente biológicamente activo. La carga del agente se puede determinar usando los algoritmos de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá a continuación con mayor detalle con referencia a las realizaciones preferidas ilustradas en los dibujos y figuras adjuntos en donde:

La FIGURA 1 es un gráfico que muestra el perfil de carga del ácido acético (pKa 4,75) como una función del pH;

- 40 La FIGURA 2 es un gráfico que muestra las razones molares del ácido acético sin carga y el ión acetato cargado como una función del pH;

La FIGURA 3 es un gráfico que muestra el perfil de carga del fentanilo como una función del pH.

La FIGURA 4 es un gráfico que muestra las razones molares de las especies de fentanilo neutro (base de Fentanilo) y cargado (Fentanilo +1) como una función del pH;

- 45 La FIGURA 5 es un gráfico que muestra el perfil de carga de hPTH (1-34) como una función del pH;

La FIGURA 6 es un gráfico que muestra las razones molares de las especies cargadas netas de hPTH (1-34) como una función del pH;

La FIGURA 7 es un gráfico que muestra las razones molares del acetato de fentanilo, el ácido acético y la forma neutra del fentanilo (base de Fentanilo) como una función del pH;

- 50 La FIGURA 8 es un gráfico que muestra las razones molares para el ácido acético, la forma neutra neta de hPTH (1-

34) como una función del pH;

La FIGURA 9 es un gráfico que muestra el perfil de carga de un péptido que comprende un análogo de hGKF;

La FIGURA 10 es un diagrama que muestra la representación de la pérdida del contraión volátil de la capa exterior de un recubrimiento;

5 La FIGURA 11 es una vista en perspectiva de una disposición de microproyecciones que se utilizaría junto con la presente invención; y

La FIGURA 12 es una vista en perspectiva de una disposición de microproyecciones que muestra varias microproyecciones que han sido recubiertas.

Descripción detallada de la invención

10 Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la presente memoria tienen los siguientes significados.

El término "transdérmico" significa la liberación de un agente en y/o a través de la piel para la terapia local o sistémica.

15 El término "flujo transdérmico" se refiere a la tasa de liberación transdérmica.

El término "co-liberación" según se utiliza en la presente memoria, significa que uno o varios agentes complementarios se administran por vía transdérmica antes de que se libere el agente, antes y durante el flujo transdérmico del agente, durante el flujo transdérmico del agente, durante y después del flujo transdérmico del agente, y/o después del flujo transdérmico del agente. Además, dos o más agentes pueden aplicarse como recubrimiento sobre las microproyecciones dando como resultado la co-liberación de los agentes.

20 El término "agente biológicamente activo" o "agente activo" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una composición de materia o mezcla que contiene un fármaco que es farmacológicamente eficaz cuando se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

25 Los agentes biológicamente activos de acuerdo con la invención son la hormona del crecimiento, la hormona paratiroidea (PTH), y PTH (1-34).

El término "agente biológicamente activo" o "agente activo" según se usa en la presente memoria también se refiere a una composición de materia o mezcla que contiene una vacuna u otro agente inmunológicamente activo o un agente que es capaz de desencadenar la producción de un agente inmunológicamente activo, y que es directa o indirectamente eficaz desde el punto de vista inmunológico cuando se administra en una cantidad inmunológicamente eficaz.

35 Las vacunas adecuadas incluyen los virus y las bacterias, las vacunas basadas en proteínas, las vacunas basadas en polisacáridos, las vacunas basadas en ácidos nucleicos, y otros agentes antigénicos. Los agentes antigénicos adecuados incluyen, sin limitación, los antígenos en forma de proteínas, los productos conjugados de polisacáridos, oligosacáridos, y lipoproteínas. Estas vacunas de subunidades incluyen Bordetella pertussis (PT accince acelular - recombinante), Clostridium tetani (purificada, recombinante), Corynebacterium diphtheriae (purificada, recombinante), citomegalovirus (subunidad de glicoproteína), estreptococos del grupo A (subunidad glicoproteína, producto glicoconjugado de lipoo;polisacárido del grupo A con toxoide el tétanos, proteína/péptidos M unidod a vehículos de subunidades de toxina, proteína M, epítomos específicos de tipo multivalente, cisteína proteasa, peptidasa C5a), virus de la Hepatitis B (Pre S1 recombinante, Pre-S2, S, proteína del núcleo recombinante), virus de la Hepatitis C (proteínas y epítomos de superficie expresados recombinantes), virus del Papiloma humano (proteína de la cápsida, proteína L2 recombinante TA-GN y E7 [de HPV-6], MEDI-501 L1 VLP recombinante de HPV-11, L1 BLP tetravalente recombinante [de HPV- 6], HPV-11, HPV-16, HPV-18 y, LAMP-E7 [de HPV-16]), Legionella pneumophila (proteína de la superficie bacteriana purificada), Neisseria meningitidis (glicoconjugado con el toxoide del tétanos), Pseudomonas aeruginosa (péptidos sintéticos), virus de la Rubéola (péptido sintético), Streptococcus pneumoniae, (gliconconjugado [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F] conjugado con OMP B meningocócico, glicoconjugado [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] conjugado con CRM197, glicoconjugado [1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18 C, 19F, 23F] conjugado con CRM1970, Treponema pallidum (lipoproteínas de superficie), virus de la Varicela zoster (subunidad, glicoproteínas), y Vibrio cholerae (conjugado lipopolisacárido).

50 Los virus o bacterias enteros incluyen, sin limitación, virus debilitados o muertos, tales como citomegalovirus, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de la rubéola, y la varicela zóster, bacterias debilitadas o muertas, tales como Bordetella pertussis, Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheriae, estreptococos del grupo A, Legionella pneumophila, Neisseria meningitdis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum, y Vibrio cholerae, y mezclas de los mismos.

Otras vacunas disponibles comercialmente, que contienen agentes antigénicos, incluyen, sin limitación, vacunas contra la gripe, vacuna contra la enfermedad de Lyme, vacuna contra la rabia, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas, vacuna contra la viruela aviar, vacuna contra la viruela, vacuna contra la Hepatitis, vacuna contra la tos ferina y vacuna contra la difteria.

- 5 Las vacunas que comprenden ácidos nucleicos incluyen, sin limitación, ácidos nucleicos de hebra sencilla y de doble hebra, tales como, por ejemplo, ADN plasmídico superenrollado; ADN plasmídico lineal; cósmidos; cromosomas artificiales bacterianos (BAC); cromosomas artificiales de levadura (YAC); cromosomas artificiales de mamífero; y moléculas de ARN, tales como, por ejemplo, ARNm. El tamaño del ácido nucleico puede ser de hasta miles de kilobases. Además, en ciertas realizaciones de la invención, el ácido nucleico puede estar acoplado con un agente
10 proteináceo o puede incluir una o más modificaciones químicas, tales como, por ejemplo, radicales fosforotioato. La secuencia codificante del ácido nucleico comprende la secuencia del antígeno contra el cual se desea la respuesta inmunitaria. Además, en el caso del ADN, el promotor y las secuencias de poliadenilación también se incorporan al constructo de vacuna. El antígeno que puede ser codificado incluye todos los componentes antigénicos de las enfermedades infecciosas, los agentes patógenos, así como los antígenos cancerosos. Los ácidos nucleicos por lo
15 tanto encuentran aplicación, por ejemplo, en los campos de enfermedades infecciosas, los cánceres, las alergias, las enfermedades autoinmunitarias, y las enfermedades inflamatorias.

Los coadyuvantes que aumentan la respuesta inmunitaria adecuados que, junto con el antígeno de la vacuna, pueden comprender la vacuna incluyen gel de fosfato de aluminio; hidróxido de aluminio; glucano de algas: b-
20 glucano; subunidad B de la toxina del cólera; CRL1005: polímero de bloques de ABA con valores medios de $x = 8$ e $y = 205$; gamma inulina: β -D (2 \rightarrow 1) polifructofuranoxil-a-D-glucosa lineal (no ramificada); coadyuvante Gerbu: N-acetilglucosamina-(b 1-4)-N-acetilmuramil-L-alanil-D-glutamina (GMDP), cloruro de dimetildioctadecilamonio (DDA), complejo de sal de L-prolina y cinc (Zn-Pro-8); Imiquimod (1- (2-metilpropil)-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-4-amina; ImmTherÔ: dipalmitato de N-acetilglucoaminil-N-acetilmuramil-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-glicerol; liposomas MTP-PE: C59H108N6O19PNa - 3H2O (MTP); Murametida: Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH3; Pleuran: b-glucano; QS-21, S-28463:
25 4-amino-a,a-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-etanol; péptido esclavo: VQGEESNDK · HCl (péptido IL-1b 163-171); y treonil-MDP (TermurtideÔ): N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina, e interleuquina 18, IL-2 IL-12, IL-15. Los coadyuvantes también incluyen oligonucleótidos de ADN, tales como, por ejemplo, oligonucleótidos que contienen CpG. Además, se pueden utilizar secuencias de ácido nucleico que codifican las linfoquinas inmunorreguladoras tales como IL-18, IL-2 IL-12, IL-15, IL-4, IL-10, interferón gamma, y proteínas de señalización reguladoras de NF
30 kappa B.

Se debe entender que se puede incorporar más de un agente a la formulación del agente en el método de esta invención, y que el uso del término "agente activo" de ninguna manera excluye el uso de dos o más de tales agentes o fármacos. Los agentes pueden estar en diversas formas, tales como bases libres, ácidos, moléculas cargadas o no
35 cargadas, componentes de complejos moleculares o sales no irritantes farmacológicamente aceptables. Asimismo, se pueden emplear derivados simples de los agentes (tales como éteres, ésteres, amidas, etc.) que se hidrolizan fácilmente al pH del organismo, enzimas, etc.

El término "cantidad biológicamente eficaz" o "tasa biológicamente eficaz" se utilizarán cuando el agente biológicamente activo sea un agente farmacéuticamente activo y se refiere a la cantidad o tasa del agente farmacológicamente activo necesaria para lograr el resultado terapéutico deseado, a menudo beneficioso. La
40 cantidad de agente utilizada en los recubrimientos será la cantidad necesaria para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente para conseguir el resultado terapéutico deseado. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del agente farmacológicamente activo concreto que esté siendo liberado, del sitio de liberación, de la gravedad de la afección a tratar, del efecto terapéutico deseado y de la cinética de disolución y liberación para el suministro del agente desde el recubrimiento a los tejidos de la piel. No resulta práctico definir un
45 intervalo preciso para la cantidad terapéuticamente eficaz del agente farmacológicamente activo incorporado a las microproyecciones y liberado por vía transdérmica de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria.

El término "cantidad biológicamente eficaz" o "tasa biológicamente eficaz" también puede ser utilizado cuando el agente biológicamente activo es un agente inmunológicamente activo y se refiere a la cantidad o tasa del agente inmunológicamente activo necesaria para estimular o iniciar el resultado inmunológico deseada, a menudo
50 beneficioso. La cantidad del agente inmunológicamente activo empleado en los recubrimientos será la cantidad necesaria para liberar una cantidad del agente necesaria para conseguir el resultado inmunológico deseado. En la práctica, ésta variará ampliamente dependiendo del agente inmunológicamente activo concreto que se está liberando, del sitio de liberación, y de la cinética de disolución y liberación para el suministro del agente desde el recubrimiento a los tejidos de la piel.

El término "microproyecciones" se refiere a elementos de perforación que están adaptados para perforar o cortar a
55 través de la capa córnea hasta la capa subyacente de la epidermis, o capas de la epidermis y la dermis, de la piel de un animal vivo, particularmente un ser humano. Los elementos de perforación no deberían perforar la piel hasta una profundidad que provoque sangrado. Típicamente los elementos de perforación tienen una longitud de hoja de menos de 500 μ m, y preferiblemente inferior a 250 μ m. Las microproyecciones tienen típicamente una anchura de
60 aproximadamente 10 a 200 μ m y un espesor de aproximadamente 5 a 50 μ m. Las microproyecciones pueden estar formadas en diferentes conformaciones, tales como agujas, agujas huecas, cuchillas, alfileres, punzones, y

combinaciones de los mismos.

El término "matriz de microproyecciones " según se usa en la presente memoria, se refiere a una pluralidad de microproyecciones dispuestas en una matriz para perforar la capa córnea. La matriz de microproyecciones puede estar formada por grabado o troquelado de una pluralidad de microproyecciones a partir de una lámina fina y plegando o doblando los microproyecciones fuera del plano de la lámina para formar una configuración tal como la mostrada en la Fig. 11. La matriz de microproyecciones también puede estar formada de otras maneras conocidas, por ejemplo formando una o más tiras que tengan microproyecciones a lo largo de un borde de cada una de las tiras como describe Zuck, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.050.988. La matriz de microproyecciones puede incluir agujas huecas que tienen un agente farmacológicamente activo seco.

5 El término "polielectrolito" según se utiliza en la presente memoria, representa formulaciones de agentes biológicamente activos que tienen especies iónicas. Un polielectrolito es una sustancia macromolecular que, al disolverse en agua o en otro disolvente ionizante, se disocia para dar aniones o cationes cargados de forma múltiple. Por ejemplo, los agentes que comprenden polipéptidos con frecuencia tienen caracteres iónicos complejos resultantes de los múltiples residuos de aminoácido que tienen funcionalidades ácidas y alcalinas.

15 Los contraiones volátiles se definen como ácidos débiles que presentan al menos un pKa mayor de aproximadamente 2 y un punto de fusión inferior a aproximadamente 50°C o un punto de ebullición inferior a aproximadamente 170°C a la P_{atm}. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico y similares.

20 Contraiones no volátiles se definen como ácidos fuertes que presentan al menos un pKa inferior a aproximadamente 2. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.

Cuando se haga referencia a la volatilidad de un contraión, siempre se hará referencia a la volatilidad de la forma no ionizada del contraión (por ejemplo, ácido acético, frente a acetato).

25 Algunos fármacos se comportan como bases fuertes o ácidos fuertes (por ejemplo, sales de amonio cuaternario tales como bromuro de clidinio, glicopirrolato o derivados de sulfato tales como polisulfato de pentosano, algunos derivados de ácido fosfórico tales como ácidos nucleicos) y son totalmente ionizado en un amplio intervalo de pH (es decir, 4-10) que se utiliza comúnmente para la fabricación de formulaciones farmacéuticas. Otros compuestos, tales como los polisacáridos neutros (es decir, insulina y dextranos), no presentan funciones ácidas ni básicas. Para estas clases de compuestos, la solubilidad en agua no resulta afectada significativamente por el pH, y la invención no se aplica.

30 Por el contrario, muchos fármacos se comportan como ácidos débiles o bases débiles. Sus formas neutras por lo general presentan baja solubilidad en agua. Por ejemplo la forma neutra de muchos compuestos de molécula pequeña, tales como fentanilo o péptidos tales como hPTH (1-34) son notoriamente insolubles en agua. Estos compuestos presentan una solubilidad máxima en agua cuando se encuentran en un estado cargado eléctricamente. Debido a su naturaleza débilmente ácida o básica, las concentraciones respectivas de las formas neutras y ionizadas, y por lo tanto, la solubilidad en agua, son dependientes del pH. La invención se aplica a esta clase de fármacos. Como resultará evidente a partir de los ejemplos discutidos a continuación, la combinación de este tipo de fármaco con un contraión no volátil en proporciones suficientes para reducir al mínimo la presencia de la forma neutra del fármaco asegura la solubilidad en agua del fármaco en la formulación, la estabilidad durante el almacenamiento en el estado sólido, y la disolución en los fluidos biológicos en el momento de la administración.

40 Las referencias al área de la lámina o miembro y la referencia a alguna propiedad por área de la lámina o miembro se están refiriendo a la área la circunferencia externa o el borde de la hoja.

45 El término "recubrimiento del patrón" se refiere al recubrimiento con un agente sobre las áreas seleccionadas de los microproyecciones. Más de un agente puede ser sometido a recubrimiento del patrón sobre una única matriz de microproyecciones. Los recubrimientos del patrón pueden aplicarse a las microproyecciones utilizando técnicas de dispensación de microfluido conocidas tales como micropipeteado y recubrimiento con chorro de tinta.

Los fármacos que se beneficiarán de esta invención contienen al menos una función ácido débil y/o básica débil y están presentes en forma de una especie neutra en el intervalo de pH de pH 4 a pH 10. La razón molar entre las especies no cargadas y las especies cargadas debe ser de al menos 1 a 100 en este intervalo de pH.

50 El contraión no volátil está presente en una cantidad suficiente para reducir la razón molar entre las especies no cargadas y las especies cargadas del fármaco a menos de aproximadamente 1 a 100.

55 La presente invención se basa en el descubrimiento de que los recubrimientos elaborados a partir de formulaciones que incorporan contraiones volátiles perderán los contraiones volátiles de la superficie exterior del recubrimiento. Esto da como resultado un cambio en el pH del recubrimiento y puede aumentar la cantidad de agente biológicamente activo no cargado, que es menos soluble en fluidos fisiológicos.

La presente invención proporciona una formulación de recubrimiento que contiene un agente biológicamente activo que, cuando se aplica como recubrimiento y se seca sobre una o más microproyecciones forma un recubrimiento que reduce la pérdida de contraiones del recubrimiento, estabiliza el pH del recubrimiento y mejora la solubilización del recubrimiento después de la inserción en la piel. La presente invención incluye además un dispositivo que tiene una pluralidad de microproyecciones que perforan la capa córnea que se extienden desde el mismo. Las microproyecciones están adaptadas para perforar a través de la capa córnea a la capa de la epidermis subyacente, o capas de la dermis y la epidermis, pero no penetran tan profundo como para alcanzar los lechos capilares y causar un sangrado significativo. Las microproyecciones tienen un recubrimiento seco sobre ellas que contiene el agente biológicamente activo. El recubrimiento se formula para reducir, minimizar y/o eliminar la pérdida de contraiones volátiles del recubrimiento, lo que mejora la solubilización del recubrimiento tras la perforación de la piel. Tras la perforación de la capa córnea de la piel, el recubrimiento que contiene el agente se disuelve en el fluido corporal (fluidos intracelulares y fluidos extracelulares tales como el fluido intersticial) y se libera en la piel para la terapia local o sistémica.

El recubrimiento sólido se obtiene mediante secado de la formulación sobre la microproyección, como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2002/0128599. La formulación es por lo general una formulación acuosa. Durante el proceso de secado, todos los volátiles, incluyendo el agua son en su mayoría retirados (el recubrimiento sólido final todavía contiene hasta aproximadamente 10% de agua). Si un compuesto volátil que se encuentra en equilibrio entre sus formas ionizadas y no ionizadas está presente en la disolución, sólo desaparece de la formulación la forma no ionizada en el momento en el que el proceso de secado se lleva a cabo y la forma ionizada permanece en disolución y se incorpora al recubrimiento.

En un recubrimiento sólido sobre una matriz de microproyecciones, el fármaco está presente típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 mg por dosis unitaria. Con la adición de excipientes y contraiones, la masa total de recubrimiento sólido es inferior a 3 mg por dosis unitaria. La matriz está por lo general presente en un forro adhesivo, que está unido a un anillo de retención polimérico desechable. Este conjunto está empaquetado individualmente en una bolsa o una carcasa polimérica.

Además del conjunto, este paquete contiene una atmósfera (por lo general inerte) que representa un volumen de al menos 3 ml. Este gran volumen (en comparación con el del recubrimiento) actúa como un sumidero para cualquier componente volátil. Por ejemplo, a 20°C, la cantidad de ácido acético presente en una atmósfera de 3 ml como resultado de su presión de vapor sería de alrededor de 0,15 mg. Esta cantidad es típicamente la que estaría presente en el recubrimiento sólido si se utilizara ácido acético como un contraión. Además, los componentes del conjunto, tales como el adhesivo son propensos a actuar como sumideros adicionales para los componentes volátiles. Como resultado, durante el almacenamiento a largo plazo, es probable que la concentración de cualquier componente volátil presente en el recubrimiento cambie drásticamente.

Las condiciones anteriores son atípicas de los envases tradicionales de compuestos farmacéuticos en las que suelen estar presentes grandes cantidades de excipientes. Incluso con los compuestos de la biotecnología muy potentes que son liofilizados para su uso como inyectables, se encuentra presente en la torta seca un exceso muy grande de tampones y excipientes. Por lo tanto el efecto de la pérdida de contraiones volátiles no afecta a la solubilización de estas formas de dosificación tradicionales.

La presente invención está dirigida a una mezcla de contraiones en la que al menos uno de los contraiones es un ácido no volátil y al menos uno de los contraiones es un ácido débil con una alta volatilidad, que es el ácido acético.

El contraión ácido está presente en las cantidades necesarias para neutralizar la carga positiva presente en el fármaco al pH de la formulación. El exceso de contraión (en forma de ácido libre o en forma de sal) se puede añadir al fármaco con el fin de controlar el pH y proporcionar una capacidad de tamponamiento adecuada.

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que es un recubrimiento sólido aplicado a una o más microproyecciones de una matriz de microproyecciones. El recubrimiento contiene un fármaco ionizado que tiene al menos un grupo funcional débil y/o uno básico.

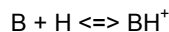
La cinética de la disolución que contiene el agente de recubrimiento y la liberación dependerán de muchos factores, incluyendo la naturaleza del fármaco, el proceso de recubrimiento, el espesor del recubrimiento y la composición del recubrimiento (p. ej., la presencia de aditivos en la formulación de recubrimiento). Dependiendo del perfil de la cinética de liberación, puede ser necesario mantener las microproyecciones recubiertas en una relación de perforación con la piel durante largos períodos de tiempo (p. ej., hasta aproximadamente 8 horas). Esto se puede lograr mediante el anclaje del dispositivo de liberación a la piel utilizando adhesivos o utilizando microproyecciones ancladas, tal como se describe en el documento WO 97/48440.

La FIG: 11 ilustra una realización de un dispositivo de liberación transdérmica con microproyecciones que perforan la capa córnea para su uso con la presente invención. La FIG. 11 muestra una parte del dispositivo que tiene una pluralidad de microproyecciones 10. Las microproyecciones 10 se extienden sustancialmente en un ángulo de 90° desde una lámina 12 que tiene aberturas 14. La lámina 12 se puede incorporar a un parche de liberación que incluye un soporte para la lámina 12 y puede incluir adicionalmente adhesivo para adherir el parche a la piel. En esta

- realización, las microproyecciones están formadas mediante grabado o punzonado de una pluralidad de microproyecciones 10 a partir de una lámina delgada de metal 12 y doblando las microproyecciones 10 fuera del plano de la lámina. Se prefieren los metales tales como el acero inoxidable y el titanio. Las microproyecciones de metal son descritas por Trautman et al., en la Patente de los Estados Unidos 6.083.196; Zuck en la Patente de los Estados Unidos 6.050.988; y Daddona et al., en la Patente de los Estados Unidos 6.091.975. Otras microproyecciones que se pueden utilizar con la presente invención se forman mediante grabado de silicio utilizando técnicas de grabado de chip de silicio o mediante moldeo de plástico utilizando micromoldes grabados. Las microproyecciones de silicio y plástico son descritas por Godshall et al., en la Patente de los Estados Unidos 5.879.326.
- La FIG. 12 ilustra el dispositivo de liberación transdérmica de microproyecciones que tiene las microproyecciones 10 que tiene un recubrimiento que contiene el agente biológicamente activo 16. El recubrimiento 16 puede cubrir parcial o totalmente la microproyección 10. Por ejemplo, el recubrimiento puede estar en un recubrimiento de patrón seco sobre las microproyecciones. Los recubrimientos se pueden aplicar antes o después de que se formen las microproyecciones.
- El recubrimiento sobre las microproyecciones se puede formar mediante una variedad de métodos conocidos. Uno de tales métodos es el recubrimiento por inmersión. El recubrimiento por inmersión se puede describir como un medio para recubrir las microproyecciones sumergiendo parcial o totalmente las microproyecciones en la disolución de recubrimiento que contiene el fármaco. Alternativamente, todo el dispositivo se puede sumergir en la disolución de recubrimiento. Se prefiere recubrir solamente aquellas porciones de la microproyección que perforan la piel.
- Mediante el uso de la técnica de inmersión parcial descrita anteriormente, es posible limitar el recubrimiento solo a las puntas de las microproyecciones. También existe un mecanismo de recubrimiento con rodillo que limita el recubrimiento a las puntas de la microproyección. Esta técnica se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Número con en Número de Serie 10/099.604, presentada el 15 de Marzo de 2002.
- Otros métodos de recubrimiento incluyen la pulverización de la disolución de recubrimiento sobre las microproyecciones. La pulverización puede abarcar la formación de una suspensión en aerosol de la composición de recubrimiento. En una realización preferida, se pulveriza una suspensión en aerosol que forma un tamaño de gotita de aproximadamente 10 a 200 picolitros sobre las microproyecciones y después se seca. En otra realización, se puede depositar sobre las microproyecciones una cantidad muy pequeña de la disolución de recubrimiento en forma de un recubrimiento de patrón 18. El recubrimiento de patrón 18 se puede aplicar utilizando un sistema de distribución para colocar el líquido depositado sobre la superficie de la microproyección. La cantidad del líquido depositado está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 20 nl/microproyección. Los ejemplos de los dispensadores de líquido medido de precisión se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.916.524; 5.743.960; 5.741.554; y 5.738.728. Las disoluciones de recubrimiento de microproyecciones también se pueden aplicar utilizando la tecnología de chorro de tinta empleando dispensadores de válvula de solenoide conocidos, medios motores de fluidos opcionales y medios de posicionamiento que se controlan generalmente mediante el uso de un campo eléctrico. Se puede utilizar otra tecnología de dispensación de líquido de la industria de impresión o tecnología de dosificación de líquido similar conocida en la técnica aplicando el recubrimiento de patrón de esta invención.
- En todos los casos, después haber aplicado un recubrimiento, la disolución de recubrimiento se seca sobre las microproyecciones mediante diversos medios. En una realización preferida, el dispositivo recubierto se seca en condiciones de temperatura ambiente. Sin embargo, se pueden utilizar diferentes temperaturas y niveles de humedad para secar la disolución de recubrimiento sobre las microproyecciones. Adicionalmente, los dispositivos se pueden calentar, liofilizar, secar por congelación o técnicas similares utilizadas para eliminar el agua del recubrimiento.
- Numerosos factores afectan a la volatilidad de los compuestos. Estos incluyen la temperatura, la presión atmosférica, y la presión de vapor del compuesto. El proceso de volatilización es dependiente del tiempo. Además, los compuestos ionizados presentan una volatilidad mucho menor en comparación con sus formas no ionizadas. Por ejemplo, el ácido acético tiene un punto de ebullición de 118°C mientras el acetato de sodio es esencialmente no volátil. Si un compuesto volátil en equilibrio entre sus formas ionizadas y no ionizadas está presente en una disolución, solo desaparece la forma no ionizada de la disolución y la forma ionizada se mantiene en disolución.
- Si el compuesto volátil es un ácido débil AH tiene lugar en disolución el siguiente equilibrio:
- $$AH \rightleftharpoons A^- + H^+$$
- Siendo Ka1 la constante de equilibrio para la AH, el equilibrio se puede escribir como:
- $$K_{a1} = \frac{(A^-) \times (H^+)}{(AH)}$$
- (A⁻), (H⁺) y (AH) representan las concentraciones de las especies presentes en la disolución.
- Si AH es volátil, el equilibrio se desplaza hacia A⁻ + H⁺ => AH con el fin de satisfacer las leyes de equilibrio. En última

instancia, toda la masa del ácido débil volátil desaparecerá de la disolución.

Si el compuesto volátil es una base débil (B) tiene lugar el siguiente equilibrio:



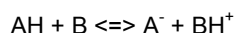
Siendo K_{a2} la constante de equilibrio, el equilibrio se puede escribir como:

5
$$K_{a2} = \frac{(B) \times (H^+)}{(BH^+)}$$

(B), (H^+) , y (BH^+) representan las concentraciones de las especies presentes en la disolución.

Si B es volátil, el equilibrio se desplazará hacia $BH^+ \Rightarrow B + H^+$ con el fin de satisfacer las leyes de equilibrio. En última instancia, toda la masa de la base débil volátil desaparecerá de la disolución.

10 Cuando un ácido débil y una base débil se mezclan en disolución, forman una sal de acuerdo con el siguiente equilibrio:



Representando K_{a1} y K_{a2} las constantes de equilibrio de AH y B, respectivamente, el equilibrio se puede escribir como:

$$K_{a1}/K_{a2} = \frac{(A^-) \times (BH^+)}{(AH) \times (B)}$$

15 Si AH es volátil, el equilibrio se desplazará hacia $A^- + BH^+ \Rightarrow AH + B$ con el fin de satisfacer las leyes de equilibrio. El resultado neto será un incremento en la concentración de la base libre y un incremento resultante en el pH.

20 Por el contrario, si B es volátil, el equilibrio se desplazará de forma idéntica con un resultado neto de un incremento en la concentración del ácido libre y una disminución en el pH. Los ácidos fuertes presentan un caso particular, porque muchos de ellos son altamente volátiles. En efecto, el ácido clorhídrico es un gas en condiciones ambientales. Cuando se combina con una base, se forman sales no volátiles, ya que están completamente ionizadas en un amplio intervalo de pH, con la excepción del pH extremo para algunos ácidos. En disolución, o en estado sólido, la volatilización del contraión se produce en la interfase entre la disolución y la atmósfera o entre el sólido y el ambiente. En una disolución, la alta difusividad de solutos minimiza las diferencias en la concentración entre la interfase y el grueso de la disolución.

25 Por el contrario, en estado sólido, la difusividad es muy baja o inexistente y se logran mayores gradientes de concentración del contraión volátil entre la interfase y el grueso de la disolución. En última instancia, se agota el contraión de la capa externa del recubrimiento mientras que el grueso del recubrimiento sólido permanece relativamente inalterado en comparación con el estado seco inicial (véase la Figura 10). Esta situación puede dar como resultado un recubrimiento externo altamente insoluble si el contraión se asocia con un fármaco que es altamente insoluble en su estado de carga neta neutra. En efecto, como se explicará con detalle en el Ejemplo 1, la volatilización del contraión da como resultado la formación de especies neutras insolubles en agua. Esto, a su vez, pone en peligro la disolución del fármaco desde el recubrimiento sólido tras la exposición a los fluidos biológicos.

35 Se pueden añadir otros coadyuvantes de formulación conocidos a la disolución de recubrimiento, siempre y cuando no afecten adversamente a las características de solubilidad y viscosidad necesarias de la disolución de recubrimiento y a la integridad física del recubrimiento seco.

40 En general, en las realizaciones de la invención indicadas, la cantidad de contraión debe neutralizar la carga del agente biológicamente activo. En tales realizaciones, el contraión o la mezcla de contraiones están presentes en cantidades necesarias para neutralizar la carga presente en el agente al pH de la formulación. Se puede añadir al péptido exceso de contraión (en forma de ácido libre o en forma de sal) con el fin de controlar el pH y para proporcionar la capacidad de tamponamiento adecuada.

De acuerdo con la invención, el contraión es un ácido fuerte. Los ácidos fuertes se pueden definir por presentar al menos un pK_a de menos de aproximadamente 2. Los ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico.

45 El contraión ácido está presente en las cantidades necesarias para neutralizar la carga positiva presente en el fármaco al pH de la formulación. Se puede añadir al fármaco exceso de contraión (en forma de ácido libre o en forma de sal) con el fin de controlar el pH y para proporcionar una capacidad de tamponamiento adecuada.

50 En una realización de la invención, las formulaciones de recubrimiento incluyen al menos un antioxidante, que puede ser un agente secuestrante tal como citrato de sodio, ácido cítrico, EDTA (ácido etilen-dinitrilo-tetraacético) o captadores de radicales libres tales como ácido ascórbico, metionina, ascorbato de sodio, y similares. Los antioxidantes preferidos en la actualidad incluyen EDTA y metionina.

5 En una realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un tensioactivo, que puede ser zwitteriónico, anfotérico, catiónico, aniónico, o no iónico, incluyendo, sin limitación, lauroanfoacetato de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de dodeciltrimetilamonio amonio (TMAC), benzalconio, cloruro, polisorbatos tales como Tween 20 y Tween 80, otros derivados de sorbitán, tales como laurato de sorbitán, y alcoholes alcoxlados, tales como lauril-etil-4.

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

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

15 En otra realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye un portador biocompatible, que puede comprender, sin limitación, albúmina humana, albúmina humana manipulada genéticamente, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), polihistidina, polisulfato de pentosano, poliaminoácidos, sacarosa, trehalosa, melezitosa, rafinosa y estaquiosa.

20 En otra realización, la formulación de recubrimiento incluye un agente estabilizante, que puede comprender, sin limitación, un azúcar no reductor, un polisacárido o un azúcar reductor. Los azúcares no reductores adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, estaquiosa, o rafinosa. Los polisacáridos adecuados para uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, dextrano, almidón soluble, dextrina, e insulina. Los azúcares reductores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como, por ejemplo, apiosa, arabinosa, lixosa, ribosa, xilosa, digitoxosa, fucosa, quercitol, quinovosa, ramnosa, alosa, altrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, hamamelosa, idosa, manosa, tagatosa, y similares; y disacáridos tales como, por ejemplo, primeverosa, vicianosa, rutinosa, escilabiosa, celobiosa, gentiobiosa, lactosa, lactulosa, maltosa, melibiosa, soforosa, y turanosa, y similares.

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

35 Como apreciará un experto normal en la técnica, la adición de un vasoconstrictor a las formulaciones de recubrimiento y, por lo tanto, a los recubrimientos biocompatibles sólidos de la invención es particularmente útil para prevenir el sangrado que puede ocurrir después de la aplicación del dispositivo o matriz de microproyecciones y para prolongar la farmacocinética del agente activo a través de la reducción del flujo sanguíneo en el sitio de aplicación y la reducción de la velocidad de absorción desde el sitio de la piel a la circulación del sistema.

40 En otra realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un "modulador de la penetrabilidad de la vía", que puede comprender, sin limitación, agentes osmóticos (p. ej., cloruro de sodio), compuestos zwitteriónicos (p. ej., aminoácidos), y agentes anti-inflamatorios, tales como sal disódica del éster 21-fosfato de betametasona, 21-fosfato disódico de acetónido de triamcinolona, hidroclicloruro de hidrocortamato, sal disódica del éster 21-fosfato de hidrocortisona, sal disódica del éster 21-fosfato de metilprednisolona, sal sódica de 21-succinato de metilprednisolona, fosfato disódico de parametasona y sal sódica de 21-succinato de prednisolona, y anticoagulantes, tales como ácido cítrico, sales citrato (por ejemplo, citrato de sodio), sal de sodio de sulfato de dextrina, aspirina y EDTA.

45 En otra realización más de la invención, la formulación de recubrimiento incluye un agente solubilizante/complejante, que puede comprender alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, glucosil-alfa-ciclodextrina, maltosil-alfa-ciclodextrina, glucosil-beta-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, hidroxietil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina, sulfobutiléter-alfa-ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, sulfobutiléter-gamma-ciclodextrina. Los agentes solubilizantes/complejantes más preferidos son beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutiléter-7-beta-ciclodextrina.

55 En otra realización de la invención, la formulación de recubrimiento incluye al menos un disolvente no acuoso, tal como etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, N,N-dimetilformamida y polietilenglicol 400.

Preferiblemente, las formulaciones de recubrimiento tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 500 centipoises y mayor de aproximadamente 3 centipoises.

En una realización de la invención, el espesor del recubrimiento biocompatible es menor de 25 micras, más preferiblemente, menor de 10 micras, según se mide desde la superficie de la microproyección.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica comprender más claramente y poner en práctica la presente invención. No se deben considerar limitantes del alcance de la invención sino que meramente la ilustran como representativos de la misma. Se ha ideado un método para calcular la distribución de especies iónicas en los polipéptidos y otros electrolitos. Las ecuaciones para los cálculos del equilibrio han estado disponibles durante muchos años. Éstas se basan en las leyes de equilibrio clásicas. Se pueden utilizar satisfactoriamente para el cálculo de la carga neta de polielectrolitos tales como polipéptidos, así como el pI de una proteína. La carga neta y los cálculos de PI son poderosas herramientas para la caracterización y la purificación de polipéptidos. Sin embargo, estos cálculos no dan información directa sobre las especies presentes en la disolución a un pH específico. Por ejemplo, no se pronostica a partir de estos métodos el intervalo de pH al que se sospecha que están presentes las especies con baja solubilidad. Se han realizado diferentes intentos para calcular los equilibrios entre diferentes formas iónicas en los polielectrolitos. Estos intentos han sido resumidos por Edsall J. T. (Proteins as acids and bases, in proteins, amino acids and peptides as ions and dipolar ions, Cohn E. J. y Edsall J. T. eds; Hafner Pub, Nueva York y Londres, 1943, 444-505).

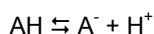
El enfoque más exitoso describe una función de distribución de probabilidad para un sistema de grupos ionizantes independientemente. En este tratamiento, se clasifican los distintos grupos por clases, correspondiendo cada una a un valor de pKa. El procedimiento es algo complicado y no es fácilmente susceptible de cálculo automático. Además, los cálculos se limitan a las especies cargadas netas, y no incluyen la descripción de la distribución de carga dentro de la molécula. Sorprendentemente, con los polielectrolitos, se ha prestado muy poca atención a las concentraciones de las especies reales que están presentes en la disolución. Esto parece ser el resultado de la carencia de ecuaciones que describan la distribución de las especies en presencia de valores de pKa solapantes, es decir, dos o más valores de pKa separados por menos de alrededor de 3 unidades de pH. En este caso, se están utilizando aproximaciones para calcular la distribución de las especies. En una molécula de polipéptido, en la que más de diez valores de pKa solapantes es un lugar común, los cálculos basados en estas aproximaciones no son prácticos y sin duda producirán resultados erróneos. Como resultado, la distribución de las especies en los polipéptidos aparentemente no ha sido descrita. Se ha ideado un método que proporciona las ecuaciones que describen la distribución de las especies para cualquier polielectrolito, siempre que se conozcan sus valores de pKa. También se proporciona un algoritmo de cálculo para la realización de estos cálculos.

Métodos

Para los polipéptidos, los radicales ácido-base implicados y sus valores de pKa son, respectivamente: carboxilo terminal, pKa = 3,05; carboxilo β de aspartato, pKa = 3,93; carboxilo γ de glutamato, pKa = 4,43; tiol de cisteína, pKa = 8,38; fenol de tirosina, pKa = 10,36; imidazolio de histidina, pKa = 5,96; amonio terminal, pKa = 8,1; amonio ε de lisina, pKa = 10,59; guanidinio de arginina, pKa = 12,48. Los valores de pKa anteriores son promedios recopilados de las publicaciones y se utilizan en los ejemplos. Los valores de pI se extrapolaron a partir del perfil de carga neta de la molécula calculado a partir de sus valores de pKa.

Determinación de las concentraciones de las especies en un polielectrolito:

Para un ácido débil, AH, el equilibrio se puede escribir



Siendo su constante de disociación:

$$K_a = (A^-) \times (H^+) / (AH)$$

siendo (A⁻), (H⁺), y (AH) las concentraciones respectivas de las especies.

A partir de lo anterior, se puede obtener la ecuación de Henderson-Hasselbalch clásica:

$$pH = pK_a + \text{Log} ((A^-)/(AH))$$

Suponiendo que: (A⁻) + (AH) = 1, esta ecuación proporciona:

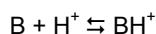
$$\text{Fracción molar neutra} = 1 / (1 + 10^{pH-pK_a}) = P$$

que también se puede definir como la probabilidad para que el ácido sea neutro. Del mismo modo:

$$\text{Fracción molar ionizada, con carga negativa} = 1 - 1 / (1 + 10^{pH-pK_a}) = 1 - P$$

$$\text{Carga neta} = 1 / (1 + 10^{pH-pK_a}) - 1$$

Para una base débil, B, el equilibrio se puede escribir:



Siendo su constante de disociación:

$$K_a = (B) \times (H^+) / (BH^+)$$

Del mismo modo:

5 $pH = pK_a - \log(BH^+/B)$

$$\text{Fracción molar neutra} = 1 / (1 + 10^{pK_a - pH}) = Q$$

$$\text{Fracción molar ionizada, con carga positiva} = 1 - 1 / (1 + 10^{pK_a - pH}) = 1 - Q$$

$$\text{Carga neta} = 1 - 1 / (1 + 10^{pK_a - pH})$$

10 Las especies se definen como todas las combinaciones posibles de las cargas para las funciones ácidas y las funciones alcalinas del compuesto en disolución. Por ejemplo, si el compuesto presenta solo funciones ácidas, las especies adoptan valores como 0⁻, 1⁻, 2⁻, y etc. Del mismo modo, si el compuesto presenta solo funciones alcalinas, las especies adoptan valores como 0⁺, 1⁺, 2⁺, y etc. Si el compuesto tiene tanto funciones ácidas como alcalinas, las especies adoptan valores de 0⁻ 0⁺, 0⁻ 1⁺, 1⁻ 0⁺, 1⁻ 1⁺, etc. Las especies con carga neta se definen como la suma de todas las especies que presentan una carga neta idéntica. Éstas toman los valores: ... -2, -1, 0, +1, +2 ...

15 Para un compuesto que porta un pK_a ácido (con carga negativa), las especies presentes en disolución a cualquier pH son: 0⁻ y 1⁻ (una especie es neutra: sin carga positiva y sin carga negativa; la otra especie tiene una carga negativa y una carga no negativa). Siendo P₁ la probabilidad de que el grupo ácido sea neutro, la fracción molar de estas especies a un pH específico es:

$$0^-: P_1$$

20 $1^-: 1 - P_1$

Para un compuesto que porta un pK_a ácido, y un pK_a alcalino (con carga positiva), las especies presentes en disolución a un pH específico son: 0⁻ 0⁺, 0⁻ 1⁺, 1⁻ 0⁺, 1⁻ 1⁺.

Siendo P₁ y Q₁ la probabilidad de que el grupo ácido y alcalino, respectivamente, sean neutros, la fracción molar de estas especies a un pH específico es:

25 $0^- 0^+: P_1 \times Q_1$

$$0^- 1^+: P_1 \times (1 - Q_1)$$

$$1^- 0^+: (1 - P_1) \times Q_1$$

$$1^- 1^+: (1 - P_1) \times (1 - Q_1)$$

30 Para un compuesto que porta un pK_a ácido, y dos pK_a alcalinos, las especies presentes en disolución a cualquier pH son: 0⁻ 0⁺, 0⁻ 1⁺, 0⁻ 2⁺, 1⁻ 0⁺, 1⁻ 1⁺, 1⁻ 2⁺.

Siendo P₁ la probabilidad de que los grupos ácidos sean neutros, y siendo Q₁ y Q₂ las probabilidades de que los grupos alcalinos sean neutros, la fracción molar de estas especies a un pH específico es:

$$0^- 0^+: P_1 \times Q_1 \times Q_2$$

$$0^- 1^+: (P_1 \times Q_1 \times (1 - Q_2)) + (P_1 \times (1 - Q_1) \times Q_2)$$

35 $0^- 2^+: P_1 \times (1 - Q_1) \times (1 - Q_2)$

$$1^- 0^+: (1 - P_1) \times Q_1 \times Q_2$$

$$1^- 1^+: ((1 - P_1) \times Q_1 \times (1 - Q_2)) + ((1 - P_1) \times (1 - Q_1) \times Q_2)$$

$$1^- 2^+: (1 - P_1) \times (1 - Q_1) \times (1 - Q_2)$$

Etc...

40 Como se puede observar, existen especies (N + 1) (M + 1), siendo N y M el número de pK_a ácido y alcalino, respectivamente. En el ejemplo anterior, había seis especies posibles. Las especies cargadas netas posibles, que son -1, 0, +1, +2. El número de especies cargadas netas posibles es (N + M + 1). La fracción molar de estas especies cargadas netas a un pH específico se puede deducir fácilmente. Utilizando el ejemplo anterior:

$$-1: (1-P_1) \times Q_1 \times Q_2$$

$$0: (P_1 \times Q_1 \times Q_2) + ((1-P_1) \times Q_1 \times (1-Q_2)) + ((1-P_1) \times (1-Q_1) \times Q_2)$$

$$+1: (P_1 \times Q_1 \times (1-Q_2)) + (P_1 \times (1-Q_1) \times Q_2) + (1-P_1) \times (1-Q_1) \times (1-Q_2)$$

$$+2: P_1 \times (1-Q_1) \times (1-Q_2)$$

5 Algoritmo computacional de las especies y valencias de un polielectrolito:

Basándose en las ecuaciones anteriores, se ha obtenido un algoritmo que se utiliza para calcular la carga, la carga neta, las especies y las valencias presentes en un polielectrolito. A continuación, un letra mayúscula y en negrita indica un vector o una matriz, y una letra minúscula representa un elemento del vector o la matriz.

10 Suponiendo que se sabe que hay N funciones ácidas y M funciones alcalinas en el compuesto, se proporcionan sus valores de pK_a , y también se proporciona el valor del pH de la disolución. Suponiendo que pK_{a_i} es N por vector 1 de valores de pK_a ácidos, y pK_{b_j} es M por vector 1 de valores de pK_a alcalinos:

$$PKA_a = (PKa_{a1}, PKa_{a2}, \dots, PKa_{aN})^T$$

$$PKA_b = (PKa_{b1}, PKa_{b2}, \dots, PKa_{bM})^T$$

$$P = (p_1, p_2, \dots, p_N)^T$$

15 $Q = (q_1, q_2, \dots, q_M)^T$

$$p_i = 1 / (1 + 10^{pH - pK_{a_i}}) \quad (1)$$

$$q_j = 1 / (1 + 10^{pK_{b_j} - pH}) \quad (2)$$

20 donde P y Q son la fracción molar neutra para los componentes ácidos y las funciones alcalinas, respectivamente. También se pueden entender como las probabilidades de ser neutros para el ácido o la base. Suponiendo que $CARGA_a$ indica N por vector 1 de carga para los ácidos, mientras que $CARGA_b$ es M por vector 1 para las bases:

$$CARGA_a = (carga_{a1}, carga_{a2}, \dots, carga_{aN})^T$$

$$CARGA_b = (carga_{b1}, carga_{b2}, \dots, carga_{bM})^T$$

$$Carga_{a_i} = 1 / (1 + 10^{pH - pK_{a_i}}) - 1 \quad (3)$$

$$Carga_{b_j} = 1 - 1 / (1 + 10^{pK_{b_j} - pH}) \quad (4)$$

$$Carga\ neta = \sum_{i=1}^N carga_{a_i} + \sum_{j=1}^M carga_{b_j} \quad (5)$$

25

donde carga neta es la carga de la molécula del complejo en la disolución.

30 A continuación, se consideran las especies del compuesto de moléculas. Para simplificar, los autores la presente invención utilizarán α para representar la especie. Para entender el algoritmo de cálculo de la especie, se empieza partiendo de una caso simple. Supóngase que el compuesto sólo tiene N ácidos, los autores de la presente invención quieren las probabilidades de α en la disolución. Basándose en la derivación anterior, P es el vector de probabilidad para los ácidos que son neutros. Considérese un experimento estadístico. Supóngase que el compuesto en disolución se elabore añadiendo un ácido por un ácido. Al principio, cuando solo hay un ácido en la disolución, se tiene:

$$Prob(\alpha = 0, 1\ \text{ácido}) = p_1$$

35 (6)

$$Prob(\alpha = 1, 1\ \text{ácido}) = 1 - p_1$$

(7)

$$Prob(\alpha = 2, 1\ \text{ácido}) = \dots =$$

$$= \text{Prob}(\alpha = N^-, 1 \text{ ácido}) = 0$$

(8)

Entonces, dado que los autores de la presente invención ya tienen i ácidos en la disolución, añadir uno más después de eso. Las relaciones de las probabilidades son:

$$\begin{aligned} 5 \quad & \text{Prob}(\alpha = 0^-, i+1 \text{ ácidos}) \\ &= \text{Prob}(\alpha = 0^-, i \text{ ácidos} \mid \text{el } (i+1)^{\circ} \text{ ácido} = 0) \text{Prob}(\text{el } i+1^{\circ} \text{ ácido} = 0) \\ & \quad \text{Prob}(\alpha = j^-, i+1 \text{ ácidos}) \\ &= \text{Prob}(\alpha = j^-, i \text{ ácidos} \mid \text{el } (i+1)^{\circ} \text{ ácido} = 0) \text{Prob}(\text{el } i+1^{\circ} \text{ ácido} = 0) \\ & \quad + \text{Prob}(\alpha = (j-1)^-, i \text{ ácidos} \mid \text{el } (i+1)^{\circ} \text{ ácido} = 1) \text{Prob}(\text{el } i+1^{\circ} \text{ ácido} = 1) \end{aligned}$$

10 Aquí los autores de la presente invención están suponiendo que todos los ácidos son independientes, por lo tanto, se pueden reescribir las ecuaciones anteriores:

$$\begin{aligned} & \text{Prob}(\alpha = 0^-, i+1 \text{ ácidos}) \\ &= \text{Prob}(\alpha = 0^-, i \text{ ácidos}) \text{Prob}(\text{el } i+1^{\circ} \text{ ácido} = 0) \\ & (9) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 15 \quad & \text{Prob}(\alpha = j^-, i+1 \text{ ácidos}) \\ &= \text{Prob}(\alpha = j^-, i \text{ ácidos}) \text{Prob}(\text{el } i+1^{\circ} \text{ ácido} = 0) \\ & \quad + \text{Prob}(\alpha = (j-1)^-, i \text{ ácidos}) \text{Prob}(\text{el } i+1^{\circ} \text{ ácido} = 1) \end{aligned}$$

(10)

20 Las ecuaciones (9) y (10) proporcionan una manera fácil de calcular las probabilidades. Para ponerlas en práctica, sea R $N+1$ por matriz N :

$$r[j, i] = \text{Prob}(\alpha = (j-1)^-, i \text{ ácidos})$$

Se pueden reescribir (6), (7), (8), (9) y (10) como:

$$r[1, 1] = P_1 \quad (11)$$

$$r[2, 1] = 1 - P_1 \quad (12)$$

$$25 \quad r[3, 1] = \dots = r[N+1, 1] = 0 \quad (13)$$

$$r[1, i+1] = r[1, i]p_{i+1} \quad (14)$$

$$r[j+1, i+1] = r[j+1, i]p_{i+1} + r[j, i](1 - p_{i+1})$$

(15)

$$i = 1 \dots (N-1), j = 1, \dots, N$$

30 Es muy sencillo codificar el algoritmo recursivo anterior por bucles, y la última columna de R simplemente representa las probabilidades de las especies cuando un compuesto con N ácidos está en la disolución. Sin perder la generalidad, sea A la última columna de R . Asimismo sea b el vector de probabilidad de las especies cuando un compuesto de M bases está en la disolución, y la dimensión es $M+1$ por 1 . El cálculo de B sigue la misma regla que A . Si el compuesto tiene N ácidos y M bases, las probabilidades de las especies son:

$$35 \quad \mathbf{C} = \mathbf{A} \times \mathbf{B}^T \quad (16)$$

$$c[i, j] = \text{Prob}(\alpha = (i-1)^-(j-1)^+) \quad (17)$$

$$i = 1, 2, \dots, N+1$$

$$j = 1, 2, \dots, M+1$$

donde C es una matriz $N+1$ por $M+1$. Al final, la especie cargada neta (β) se pueden construir basándose en C :

$$\text{Prob}(\beta = i) = \sum_{\substack{i=k-j \\ k=1, \dots, M+1 \\ j=1, \dots, N+1}} c[j, k] \quad (18)$$

donde $i = -N, \dots, -1, 0, 1, \dots, M$

Basándose en lo anterior, se puede calcular la distribución de las especies cargadas o neutras para los compuestos seleccionados, que se ilustra en los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1:

La Fig. 1 muestra el perfil de carga de ácido acético (pKa 4,75) como una función del pH. A un pH por debajo de aproximadamente 2,5 el grupo carboxilo del ácido acético está completamente protonado y por lo tanto no hay carga en la molécula. A medida que el pH aumenta de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7, cada vez más radicales carboxilo se ionizan y de este modo forman el ión acetato cargado negativamente. A un pH de aproximadamente 7, todos los grupos carboxilo están ionizados.

La Fig. 2 muestra las razones molares de ácido acético y acetato. A un pH de 0, con el grupo carboxilo del ácido acético totalmente protonado, esencialmente solo hay ácido acético, por lo tanto la fracción molar es 1. A aproximadamente pH 2,5, comienza la ionización del grupo carboxilo y la curva de trazo continuo que representa ácido acético en el gráfico empieza a desplazarse hacia abajo. Al mismo tiempo, la línea discontinua, que representa el acetato ionizado, empieza a moverse hacia arriba desde la línea de 0,00. A aproximadamente pH 4,7 hay un número igual de radicales cargados y no cargados. A un pH mayor de aproximadamente 7, ya no hay ningún ácido acético sin carga y esencialmente la totalidad de las especies son ión acetato cargado.

Muchos fármacos exhiben una solubilidad máxima en agua cuando se encuentran en un estado cargado eléctricamente. La Fig. 3 muestra el perfil de carga del fentanilo, un fármaco débilmente alcalino de bajo peso molecular que presenta un pKa alcalino, 8,5. A un pH por debajo de 6, esencialmente todo el fentanilo está cargado positivamente, mientras que a pH por encima de 11, esencialmente todo el fentanilo es neutro.

La Fig. 4 muestra las razones molares de las especies de fentanilo neutro (Fentanilo alcalino-línea continua), y cargado (Fentanilo⁺¹ - línea discontinua) a diferentes pH. De pH 0 a aproximadamente pH 6, esencialmente no se encuentra presente Fentanilo alcalino y 100% es Fentanilo¹ cargado. De pH aproximadamente 6 a aproximadamente pH 11, hay una transición. El Fentanilo¹ disminuye a la misma velocidad que aumenta el fentanilo alcalino. A pH 11, o próximo a él, esencialmente todo el fentanilo existe como fentanilo alcalino, neutro, no cargado.

Las moléculas complejas tales como los péptidos y las proteínas también exhiben características de carga que dependen del pH. La Fig. 5 muestra el perfil de carga de hPTH (1-34), un péptido que presenta 11 pKa alcalinos, y seis pKa ácidos. A pH 9, el péptido presenta una carga eléctrica neta de cero. Este punto también se denomina punto isoeléctrico o pl.

La Fig. 6 muestra las razones molares de las especies netas cargadas de PTH. Las especies oscilan de una carga de +11 a una carga de -6. Las especies neutras sólo existen en cantidades significativas en el intervalo de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 11,5. En este intervalo de pH, la PTH precipita de la disolución.

La Fig. 7 muestra las razones molares para el acetato de fentanilo (línea discontinua), el ácido acético (línea continua) y la forma neutra del fentanilo (fentanilo alcalino - línea discontinua). Estas son las especies que están presentes en disolución a diferentes pH cuando se encuentran presentes en la disolución diferentes proporciones de fentanilo alcalino y ácido acético. Se prevé que el pH del acetato de fentanilo (relación molar 1 a 1) en disolución sea prevé de aproximadamente 6,6. A ese pH, aproximadamente 1% del fentanilo está presente como fentanilo alcalino, que, para 10 mg/ml de disolución de fentanilo total, estaría en o por encima del límite de solubilidad de la base, que por lo tanto precipitaría. La solubilización se puede lograr completando la formulación con un exceso de ácido acético, lo que dará como resultado la acidulación de la formulación y por lo tanto producirá una disminución en la cantidad fentanilo alcalino. Sin embargo, durante el secado y posterior almacenamiento el ácido acético libre se evaporará lo que inevitablemente dará como resultado la formación de la base insoluble en agua. La posterior reconstitución en agua no permitiría la solubilización total del fentanilo. El uso de un contraión no volátil proporcionaría una formulación soluble sólida de fentanilo, siempre y cuando el pH se mantenga a al menos 2 unidades de pH, preferiblemente de 3 unidades de pH, por debajo del pKa del fentanilo. Esto podría lograrse proporcionando al menos un ligero exceso del contraión no volátil a la formulación (es decir, una razón molar de contraión no volátil con respecto al fentanilo ligeramente mayor de 1:01). Además, se podrían añadir a la formulación contraiones volátiles sin afectar a la solubilidad del recubrimiento seco.

La Fig. 8 muestra las razones molares para el ácido acético (línea continua) y la forma neutra de hPTH (1-34) (línea discontinua). Se prevé que el pH de un hexaacetato de hPTH (1-34) (razón molar de 1 a 6) en disolución sea de aproximadamente 5 (véase la Figura 5). A ese pH, se encuentran presentes cantidades insignificantes de hPTH (1-34) ya que el hPTH (1-34) de carga neta cero (PTH 0 - véase la curva de carga para la especie de carga "0" en la Figura 6) y el hPTH (1-34) son altamente soluble en agua a concentraciones de más de 20%. Al igual que en el

caso de fentanilo, durante el secado y posterior almacenamiento, el ácido acético libre volátil se evaporará lo que dará como resultado un desplazamiento a un pH más alto, que produce la formación de PTH 0 insoluble en agua. La posterior reconstitución en agua no permitiría la solubilización total de hPTH (1-34). El uso de un contraíón no volátil proporcionaría una formulación soluble sólida de hPTH (1-34) con tal que el pH se mantenga al menos 2,5 unidades de pH, preferiblemente 3 unidades de pH, por debajo del pl de hPTH (1-34). Esto podría lograrse proporcionando al menos aproximadamente 2 contraiones no-volátiles a cada molécula de hPTH (1-34). Al igual que en el caso del fentanilo, se podrían añadir contraiones volátiles a la formulación sin afectar a la solubilidad del recubrimiento seco.

Ejemplo 2

Se prepararon varias formulaciones acuosas que contenían hPTH (1-34). Estas formulaciones contenían el contraíón volátil, ácido acético. Varias formulaciones contenían contraiones no volátiles adicionales, ácido clorhídrico, ácido glicólico o ácido tartárico (véase la Tabla 1). Las matrices de microproyecciones (longitud de la microproyección 200 μm , 595 microproyecciones por matriz) tenían un área de contacto con la piel de 2 cm^2 . Las puntas de las microproyecciones se recubrieron con estas formulaciones haciendo pasar las matrices sobre un tambor giratorio que portaba las formulaciones de hPTH (1-34) utilizando el método y el aparato descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 10/099.604 presentada el 15 de Marzo de 2002. Se realizaron cuatro recubrimiento sucesivos en cada microproyección a 2-8°C. La cantidad de péptido aplicado como recubrimiento sobre las matrices se evaluó mediante espectroscopia ultravioleta a una longitud de onda de 275 nm. La microscopía electrónica de barrido reveló que el recubrimiento sólido tenía una superficie muy lisa sin evidencia de formación de grietas. Además se observó una buena uniformidad de recubrimiento de microproyección a microproyección, estando el recubrimiento limitado a los primeros 100 μm de la punta de la microproyección. Algunas de las matrices con la punta recubierta fueron utilizadas posteriormente para estudios de administración de fármacos en cobayas sin pelo (HGP).

Los HGP se anestesiaron mediante inyección intramuscular de xilazina (8 mg/kg) y ketamina HCl (44 mg/kg). Los HGP anestesiados fueron cateterizados a través de la arteria carótida. El catéter se lavó abundantemente con disolución salina heparinizada (20 UI/ml) para prevenir la coagulación. Los animales se mantuvieron bajo anestesia durante todo el experimento por medio de la inyección de pentobarbital sódico (32 mg/ml) directamente en el catéter (0,1 ml/inyección). Antes de la aplicación de las matrices de microproyecciones recubiertas, se tomaron muestras de sangre en viales heparinizados (concentración final de heparina a 15 UI/ml), que sirvieron como 0 o muestras del momento inicial.

La aplicación de las matrices de microproyecciones recubiertas se llevó a cabo sobre el flanco de los animales anestesiados con un aplicador de impacto accionado por resorte (energía total = 0,4 julios, liberado en menos de 10 milisegundos), del tipo descrito en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con el Núm de Serie 09/976.798 presentada el 12 de Octubre de 2001. El sistema aplicado comprendía un dispositivo de matriz de microproyecciones recubiertas, adherido al centro de un soporte de LDPE con un adhesivo (disco de 7 cm^2). Los parches permanecieron en la piel durante 1 h (n = 4-5). Un grupo de animales (n = 5) recibió una inyección intravenosa de 22 μg hPTH (1-34) en lugar de la matriz de microproyecciones. Se recogieron muestras de sangre a través del catéter de la carótida a intervalos de tiempo después de la aplicación del parche o de la inyección IV. Todas las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente para la recogida del plasma, que después se almacenó a -80°C hasta su análisis. Se determinó la hPTH (1-34) del plasma mediante EIA, un kit de inmunoanálisis enzimático comercial para hPTH (1-34) de Peninsula Lab. (San Carlos, CA). La dosis de hPTH (1-34) liberada por las matrices de microproyecciones se extrapoló basándose en el cálculo del área bajo la curva (AUC) en comparación con la administración IV de hPTH (1-34).

Los resultados se muestran en la Tabla 1, que demuestra que se liberaron diferentes cantidades de hPTH (1-34) a partir de cada formulación sólida. Las formulaciones sólidas que contenían solamente acetato de hPTH (1-34) (Núm. 1 y 2) liberaron menos de 2 μg de media. La adición de contraiones no volátiles al acetato de hPTH (1-34) aumento significativamente la liberación hasta 11,2 μg después de la adición del contraíón no volátil ácido glicólico (Núm. 5). Los otros dos contraiones no volátiles sometidos a ensayo, ácido tartárico (Núm. 6) y ácido clorhídrico (Núms. 3 y 4) también aumentaron la liberación de hPTH (1-34).

Tabla 1

Formulaciones de PTH y liberación de hPTH (1-34) en cobayas sin pelo				
Núm.	Disolución de formulación (% en peso)	Razón (hPTH (1-34):Acetato:contraión no volátil)	Cantidad de hPTH (1-34) aplicada como recubrimiento sobre la matriz (μg) \pm DT	Cantidad liberada (g) \pm DT
1	hPTH (1-34) 21,2%, ácido acético 3,8%, agua cs	1:3:0	28,0 \pm 6,6	1,1 \pm 1,1
2	hPTH (1-34) 21,2%, ácido acético 3,8%, agua cs	1:3:0	35,0 \pm 11,4	1,5 \pm 1,7
3	hPTH (1-34) 22,3%, ácido acético 2,7%, HCl 0,4%, agua cs	1:2:2	40,0 \pm 9,8	5,9 \pm 2,5
4	hPTH (1-34) 16,2%, ácido acético 3,8%, HCl 0,5%, excipientes 20,2%, agua cs	1:3:3	30,5 \pm 2,3	6,1 \pm 4,0
5	hPTH (1-34) 6,2%, ácido acético 3,8%, ácido glicólico 2,1%, excipientes 12,2%, agua cs	1:3:4	45,9 \pm 11,7	11,2 \pm 2,7
6	hPTH (1-34) 16,2%, ácido acético 3,8%, ácido tartárico 1,2%, excipientes 20,23%, agua cs	1:3:2	29,0 \pm 4,3	4,2 \pm 1,5

Ejemplo 3

- 5 Con el fin de demostrar el agotamiento de los recubrimientos que contienen contraiones volátiles, los autores de la presente invención recubrieron un disco de titanio de 1 cm² con una formulación acuosa de pH 5 elaborada solubilizando 20% en peso de la forma de acetato de un péptido, un análogo de hGRF. Después del recubrimiento, cada disco se almacenó en 20 ml de atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 meses.

- 10 Los resultados de la Tabla 2 comparan la razón molar de acetato/péptido en el momento inicial y a los 3 meses. En el momento inicial para un mol de péptido hay 6,5 moles de ácido acético. A pH 5, el péptido presenta aproximadamente 4,5 cargas positivas (véase la Figura 9), dejando 2 moles de ácido acético libre por mol de péptido. Después de un almacenamiento durante 3 meses en condiciones ambientales el número de moles de acetato por mol de péptido disminuye a 3,8, lo que demuestra el agotamiento del contraión volátil del recubrimiento. La extrapolación a partir del perfil de carga de la Figura 9 demuestra que la reconstitución del recubrimiento en agua proporcionarían una disolución de pH 9,5, lo que representa un aumento drástico en el pH con respecto al pH de la disolución inicial.
- 15

Tabla 2

Razón molar de acetato/análogo de hGRF en muestras aplicadas como recubrimiento sobre Ti				
Muestra	Condiciones de almacenamiento	Contenido de Fármaco (g/cm ²)	Espesor medio de recubrimiento (micras)	Razón molar de acetato/péptido (Inicial = 6,5)
Disco de Ti	3 meses a temperatura ambiente en atmósfera de N ²	384	3,8	3,8 \pm 0,1

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición para el recubrimiento de un dispositivo de liberación transdérmico que tiene microproyecciones de perforación de la capa córnea, comprendiendo la composición una formulación de un agente biológicamente activo y una mezcla de contraiones no volátiles, en donde el contraión no volátil está presente en una cantidad para neutralizar la carga del agente biológicamente activo al pH de la formulación cuando la formulación se aplica como recubrimiento y se seca sobre una o más de las microproyecciones, en donde dichos contraiones no volátiles son un ácido fuerte que presenta al menos un pKa menor que 2, y al menos un ácido débil volátil que es ácido acético, en donde dicho agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de hormona paratiroidea (PTH) y PTH (1-34).
- 10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho contraión no volátil es el ácido clorhídrico.
3. El de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente biológicamente activo tiene una razón molar entre las especies no cargadas y las especies cargadas de al menos 1 a 100 a un pH entre 4 y 10.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho contraión no volátil reduce la razón molar entre las especies no cargadas y las especies cargadas de dicho agente biológicamente activo a menos de 1 a 100.
- 15 5. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la formulación comprende adicionalmente un coadyuvante de formulación.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho adyuvante de formulación comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en:
- 20 un tensioactivo;
un polímero anfífilo;
un polímero hidrófilo;
un portador biocompatible;
un agente estabilizador;
- 25 un vasoconstrictor;
un modulador de la permeabilidad de la ruta;
un agente solubilizante/complejante;
un disolvente no acuoso.
- 30 7. Un dispositivo para suministrar transdérmicamente un agente biológicamente activo, que comprende al menos una microproyección de perforación de la capa córnea recubierta con una composición como se define en cualquier reivindicación anterior.

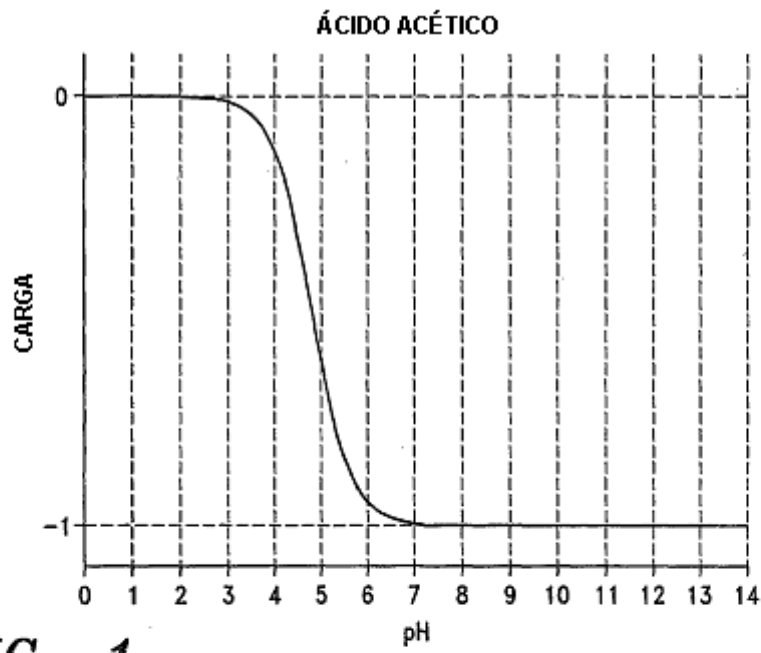


FIG. -1

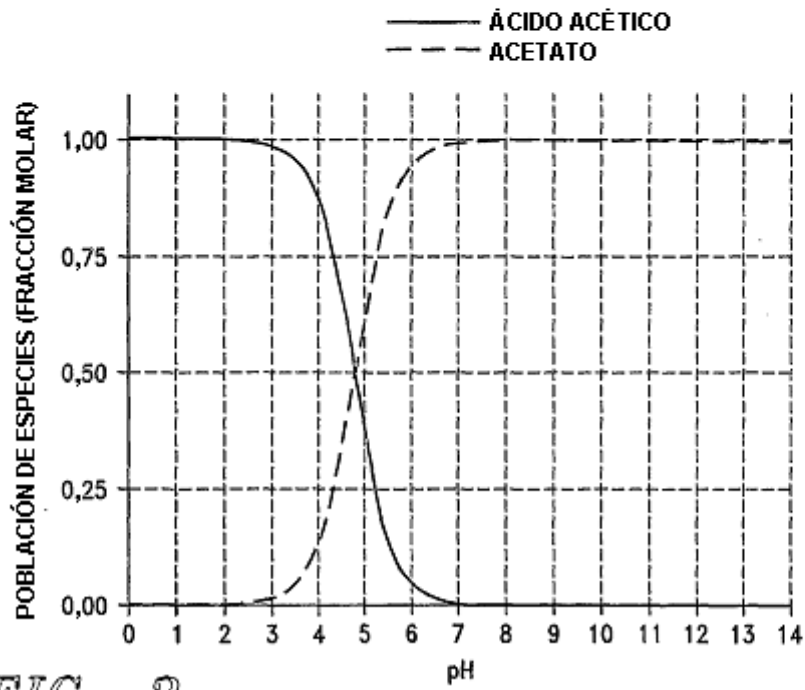


FIG. -2

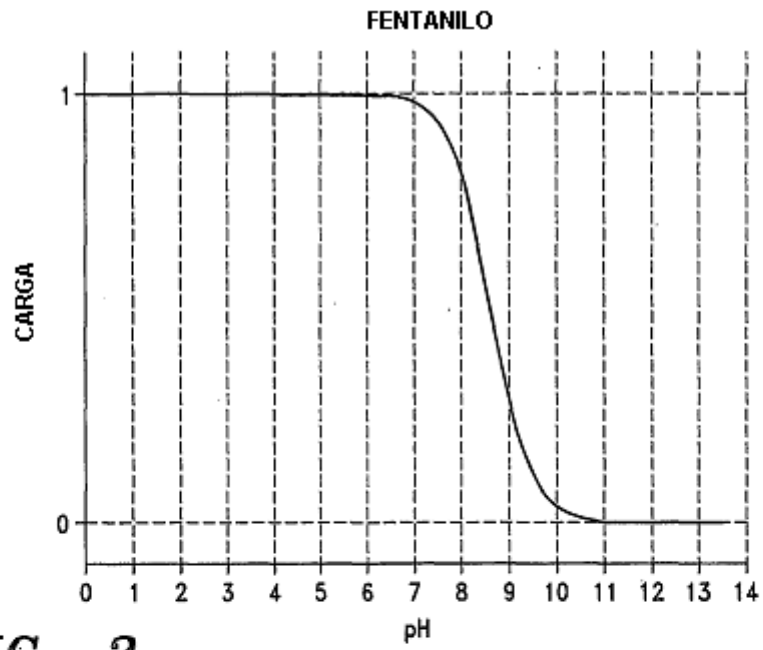


FIG. -3

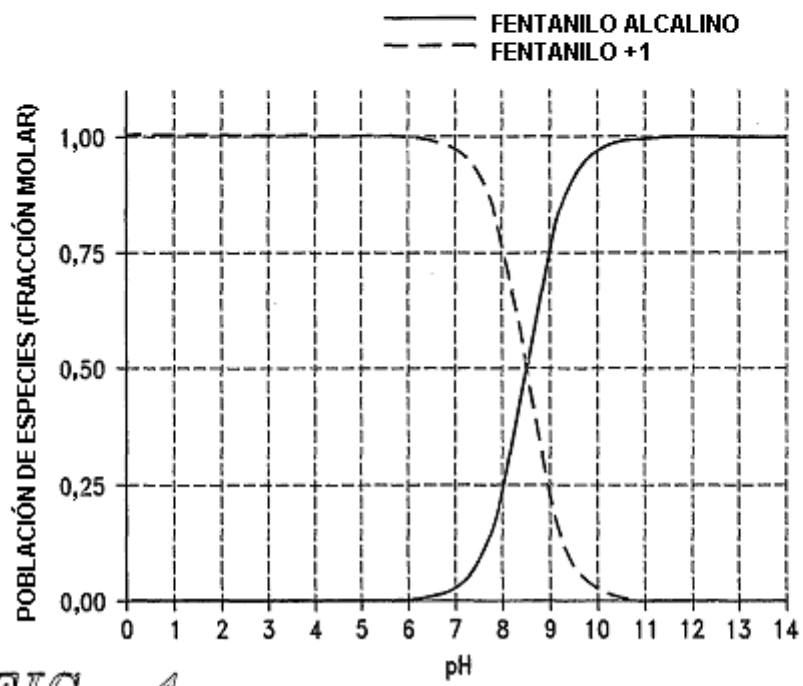


FIG. -4

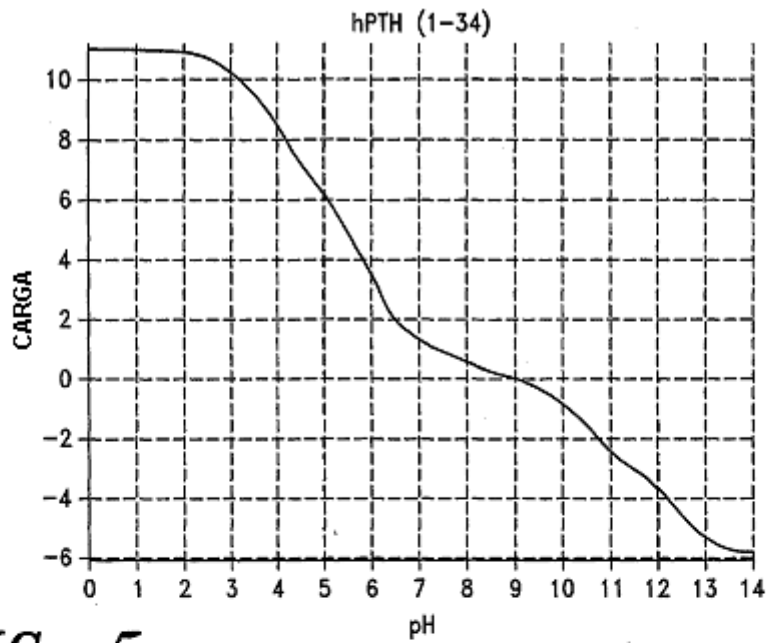


FIG. -5

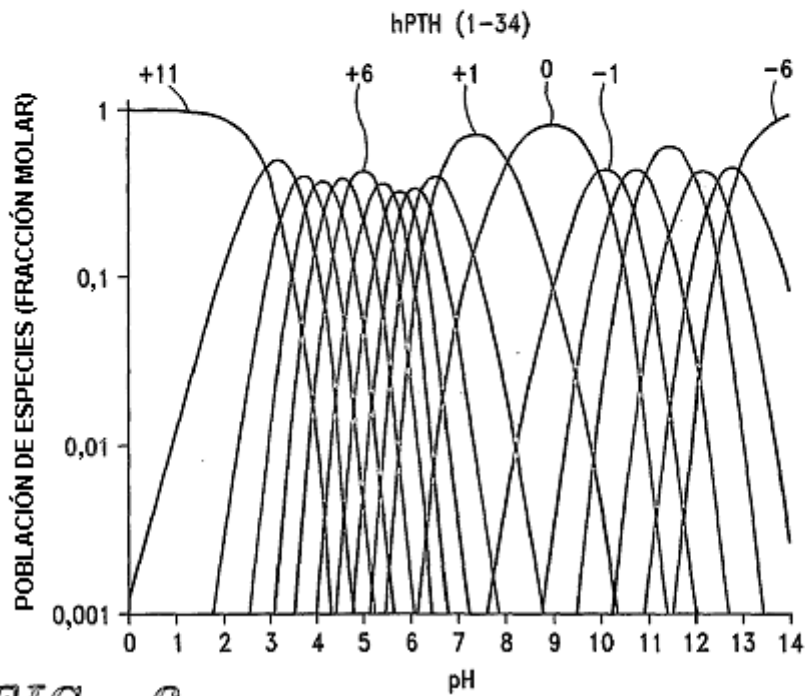


FIG. -6

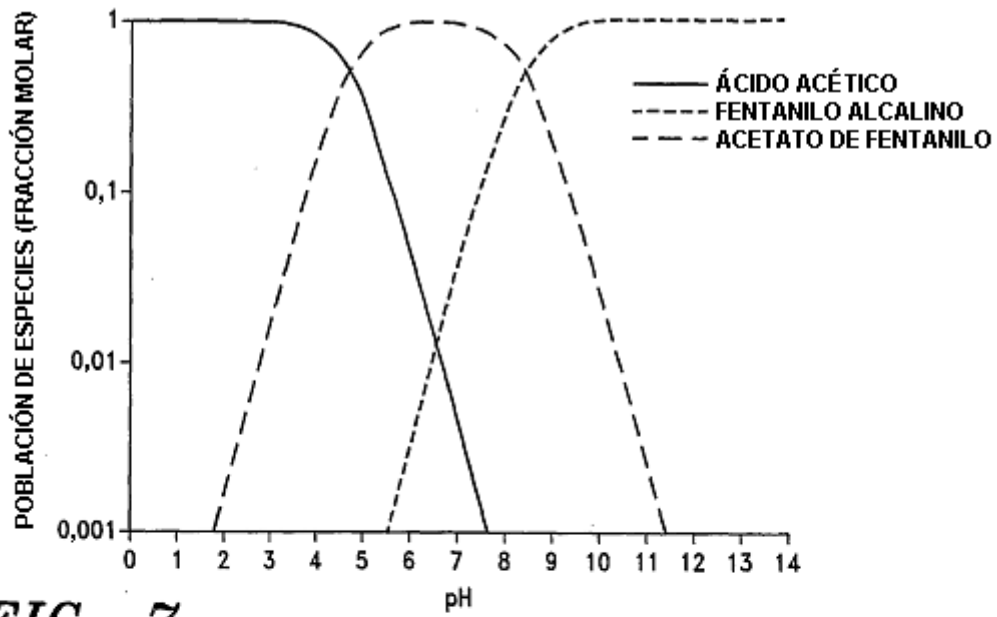


FIG.-7

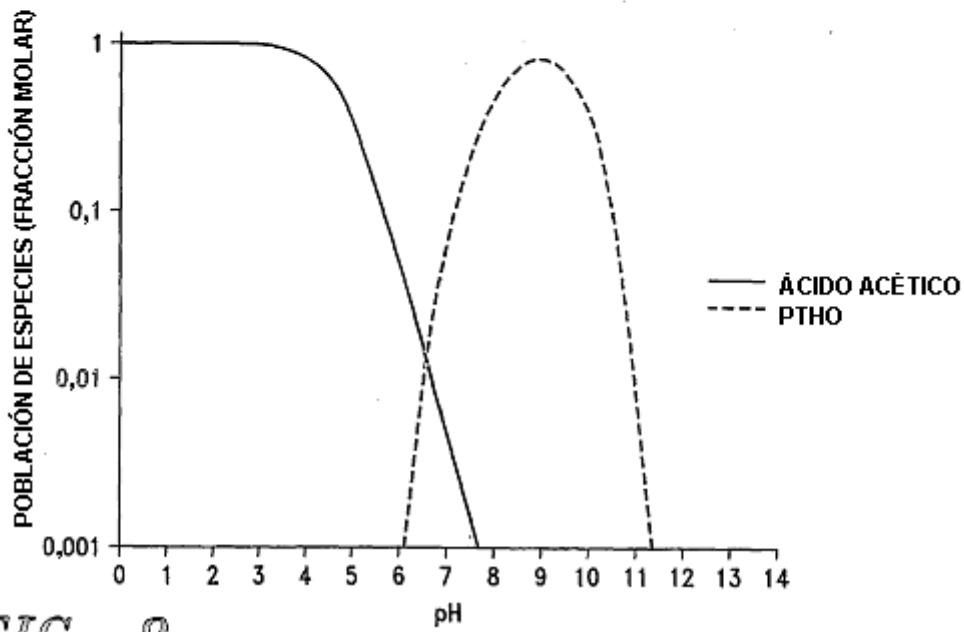


FIG.-8

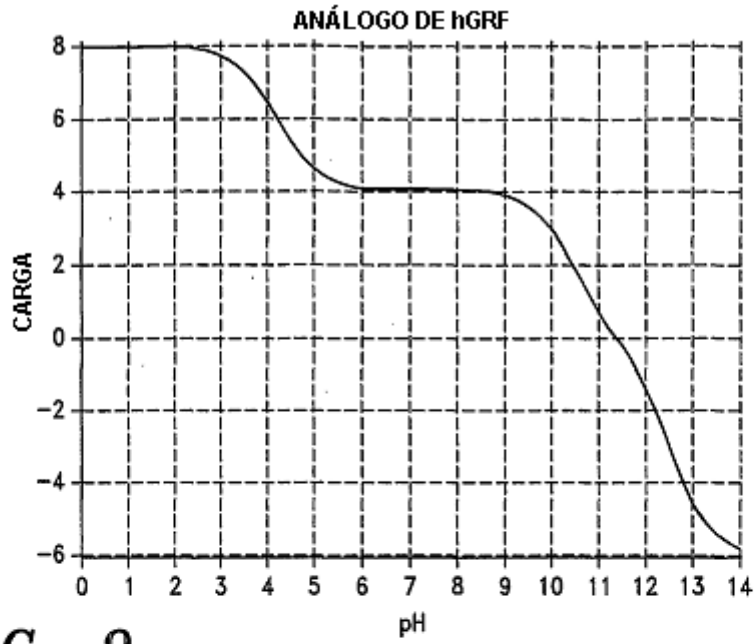


FIG.-9

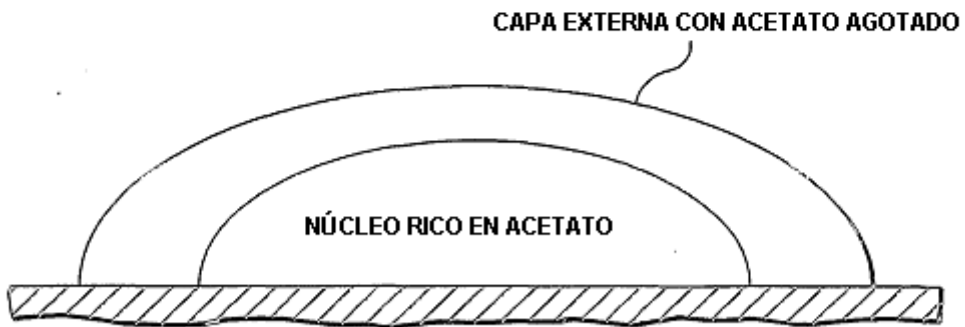


FIG.-10

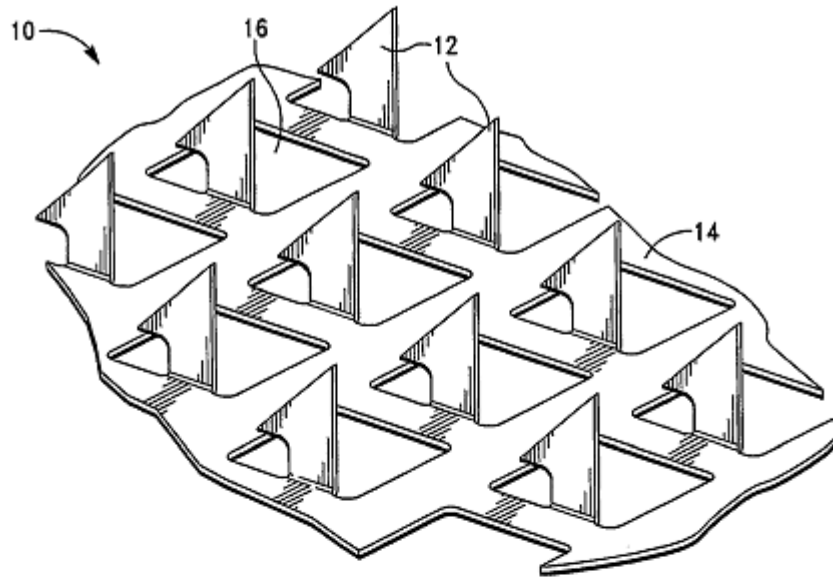


FIG.-11

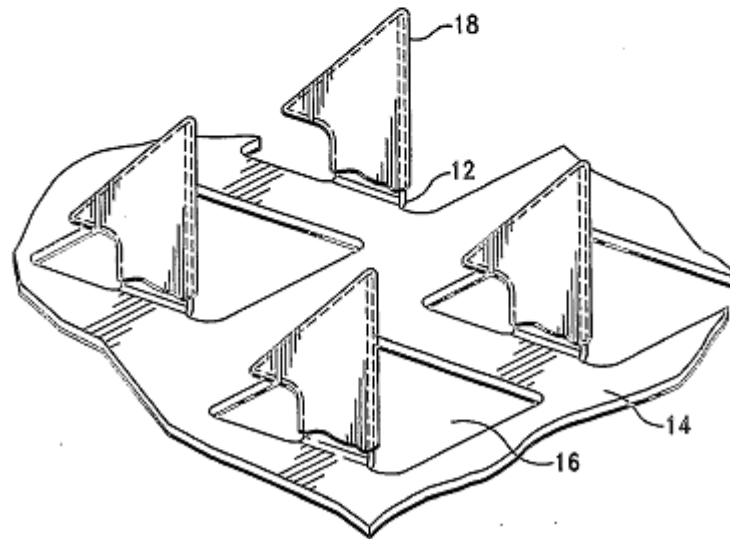


FIG.-12