

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 140

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE N°

11-37510

54. TÍTULO APARATO Y MÉTODO PARA SUMINISTRAR LÍQUIDOS
VISCOSOS BASADOS EN HPC DENTRO DE SUBSTRATOS
POROSOS, POR EJEMPLO UN PROCESO BASADO EN UNA BANDA
CONTINUA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61M 37/00

71. SOLICITANTE TRANSCU LTD.

DOMICILIO Singapur, Singapur.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



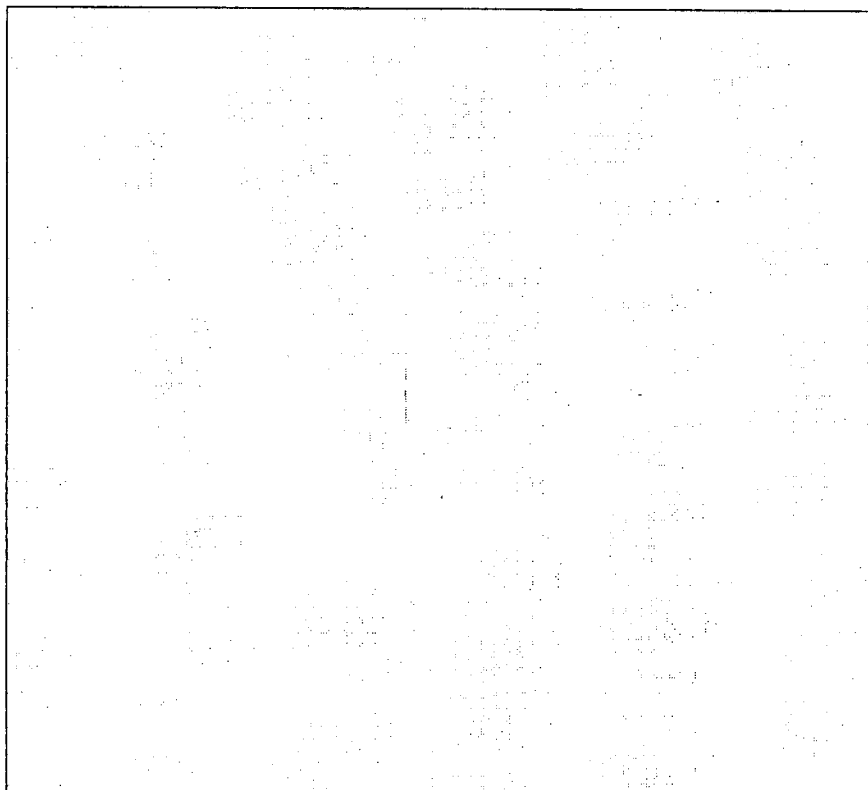
No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TRANSCU LTD. Dirección: 50 Raffles Place #45-01/02, Singapur Land Tower, Singapur 048623, Singapur. Nacionalidad o domicilio: Singapur, Singapur. Lugar de Constitución: Singapur. Teléfono: E-mail: Fax:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/056454</u> Fecha <u>10 de septiembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/030738 A2</u> Fecha <u>18 de marzo de 2010</u>			
6 TÍTULO (54) <u>APARATO Y MÉTODO PARA SUMINISTRAR LIQUIDOS VISCOSOS BASADOS EN HPC DENTRO DE SUBSTRATOS POROSOS, POR EJEMPLO UN PROCESO BASADO EN UNA BANDA CONTINUA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61M 37/00</u>			
Prioridad	(33) País de Origen <u>ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA</u>	(32) Fecha <u>10 de septiembre de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/095.912</u>
Monto de pago No. <u>11-26.783 // 11-26.795 // 11-26.796 // 11-26.797 // 11-23.880 //</u> Fecha <u>25 de marzo de 2011</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE :** DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**FIRMA:****C.C. 41.654.882****T.P. 20824**

ANEXO
INVENTORES

1.) **SMITH, Gregory, A.** ✓
(1305 238th Avenue SE, Sammamish, Washington 98075, Estados Unidos de América);

2.) **KALAMASZ, Dale** ✓
(12045 184th Nebraska, Redmond, Washington 98052, Estados Unidos de América);

3.) **WESTCOTT, Tyler, D.J.** ✓
(3652-C Francis Avenue N, Seattle, Washington 98103, Estados Unidos de América);

4.) **KINSEY, Robert, P.** ✓
(3622 Phinney Avenue N, Seattle, Washington 98103, Estados Unidos de América);

5.) **CARTER, Darrick.** ✓
(836 Northwest 64th, Seattle, Washington 98107, Estados Unidos de América);

6.) **SLEATH, Paul.** ✓
(1623 8th Avenue W. Seattle, Washington 98119, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026783

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:17

P-286 S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026795

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026796

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Éve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:17

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026797

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023880

Bogotá D.C., Marzo 16 de 2011 - 11:31:27

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431351410	16/03/2011	3.800.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
				\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 16 de 2011 - 11:31:31

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026965

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00
			=====	

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037510- -00000-0000

Fecha: 2011-03-28 15:06:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:22

8

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan sistemas y métodos para suministrar composiciones que comprenden soles; compuestos formadores de soles o composiciones altamente viscosas dentro de substratos porosos. En algunas modalidades, los substratos porosos son elementos de dispositivos de suministro transdérmico. En algunas modalidades, las composiciones altamente viscosas comprenden éteres de alquilcelulosa, o derivados de los mismos, en particular hidroxipropilcelulosa. Esto puede ser útil en procesos de manufactura basados en una banda continua. La figura más representativa de la invención es la número 6A.

15

20

25

APARATO Y MÉTODO PARA SUMINISTRAR LÍQUIDOS VISCOSOS BASADOS
EN HPC DENTRO DE SUBSTRATOS POROSOS, POR EJEMPLO UN PROCESO
BASADO EN UNA BANDA CONTINUA

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo Técnico

Esta descripción se refiere en general al campo de sistemas, dispositivos y métodos para el suministro transdérmico de fármacos, inclusive el suministro tanto
10 activo como pasivo. Esta descripción se refiere en particular a procesos, por ejemplo, procesos de manufactura basados en una banda continua, para hacer dispositivos para el uso en el suministro de fármacos, *por ejemplo*, el suministro transdérmico de fármacos y más particularmente a procesos
15 para rellenar substratos porosos o depósitos de fármaco de estos dispositivos.

Descripción de la Técnica Relacionada

El suministro de agentes farmacéuticamente activos
20 a o a través de una interfaz biológica (*por ejemplo*, piel, membrana mucosa y similares) puede ser un método indoloro, no invasivo, conveniente para introducir fármacos en tejidos dérmicos o sub-dérmicos, o sistemáticamente por todo el cuerpo, de un organismo. Un agente activo puede incluir, *por*
25 *ejemplo*, una sustancia cargada o no cargada, un compuesto o fármaco ionizado o no ionizado, un agente terapéutico, un agente bioactivo y similares. Los modos de suministro de agentes farmacéuticamente activos a o a través de una interfaz biológica pueden depender de las características de
30 carga, iónicas o de tamaño del agente. Los agentes

farmacéuticamente activos se pueden suministrar pasivamente (por ejemplo, por medio de la adsorción) o activamente (por ejemplo, por medio de la iontoforesis, electroporación, electroforesis y/o electro-ósmosis).

5 El suministro pasivo de un agente farmacéuticamente activo se puede realizar al aplicar un dispositivo a la interfaz biológica. Un dispositivo de suministro pasivo puede estar en la forma de, por ejemplo, un parche o vendaje que contiene agente activo simple y similares. Estos dispositivos
10 contienen el agente activo o una composición del mismo y están diseñados para permitir el movimiento bajo condiciones pasivas del agente activo desde el substrato interior o poroso del dispositivo hasta y/o a través de la interfaz biológica. Los dispositivos para el suministro pasivo de
15 agentes farmacéuticos se utilizan, por ejemplo, para suministrar localmente sustancias para controlar el dolor o para promover la curación o para suministrar sistémicamente agentes para controlar el deseo de fumar tabaco.

El suministro iontoforético de agentes
20 farmacéuticamente activos emplea una fuerza electromotriz y/o corriente para transferir el agente activo a la interfaz biológica al aplicar un potencial eléctrico a un electrodo adjunto a una cámara iontoforética que contiene un agente farmacéuticamente activo similarmente cargado y/o su vehículo
25 o portador.

Los dispositivos de iontoforesis incluyen típicamente un ensamblaje de electrodo activo y un ensamblaje de contraelectrodo, cada uno acoplado a polos o terminales opuestos de una fuente de energía, por ejemplo una batería
30 química o una fuente de energía externa. Cada ensamblaje de

electrodo incluye típicamente un elemento de electrodo respectivo para aplicar la fuerza electromotriz y/o corriente. Estos electrodos comprenden frecuentemente un elemento o compuesto de sacrificio, por ejemplo plata o cloruro de plata. El ensamblaje de electrodo activo contiene típicamente por lo menos un depósito de agente activo, el cual proporciona el agente activo para el suministro iontoforético. Uno o ambos ensamblajes de electrodo también pueden contener uno o más depósitos de electrolito. En un dispositivo de iontoforesis, el agente activo puede ser ya sea catiónico o aniónico y la fuente de energía puede estar configurada para aplicar la polaridad de voltaje apropiada con base en la polaridad del agente activo. Una membrana de intercambio iónico se puede colocar en un dispositivo para servir como una barrera selectiva de polaridad entre la porción del dispositivo que contiene el agente activo y la interfaz biológica. La membrana, típicamente permeable solo para un tipo particular de ión (*por ejemplo*, un agente activo cargado), puede impedir el flujo inverso de la piel o membrana mucosa de iones que tienen una carga opuesta a aquella del agente activo. La iontoforesis se puede utilizar ventajosamente para mejorar o controlar la velocidad de suministro del agente activo en comparación con la velocidad que se puede lograr utilizando un dispositivo de suministro pasivo.

En los dispositivos de suministro pasivo o activo, la porción del dispositivo que contiene el agente farmacéuticamente activo puede ser un depósito tal como una cavidad (*véase, por ejemplo*, la Patente de los Estados Unidos No. 5,395,310). Alternativamente, el agente activo se puede

almacenar en un depósito tal como una matriz de gel o un substrato poroso, *por ejemplo*, un material de tejido o alguna combinación de los mismos. En particular, *por ejemplo*, cuando se utiliza un depósito que tiene un substrato poroso, el
5 depósito puede ser llenado, durante la manufactura, con algún tipo de material, *por ejemplo*, una matriz de polímero hidrófilo no iónico, un sol o un hidrogel.

La aceptación comercial de los dispositivos de suministro tanto pasivo como activo, que incluyen en
10 particular dispositivos de iontoforesis, es dependiente de una variedad de factores, tal como el costo de manufactura, eficiencia y/o uniformidad y/o puntualidad del suministro de agente activo, vida de anaquel, estabilidad durante el almacenamiento, capacidad biológica y/o problemas de
15 eliminación.

El llenado exacto, consistente, eficiente y rentable de los depósitos, inclusive los depósitos de agente activo y electrolitos, es necesario para satisfacer algunas de estas necesidades. En ciertos métodos de llenado, una
20 matriz de soporte del depósito se introduce en el depósito y luego se deja secar. En una acción subsecuente, luego se introduce un agente activo acuoso o solución de electrolito y se deja rehidratar la matriz seca, permitiendo de esta manera que el agente activo o solución de electrolito sea absorbido
25 dentro de la matriz para formar el depósito que contiene agente activo o electrolito. Frecuentemente en este método, la rehidratación de la matriz seca es irregular e incompleta, impidiendo de esta manera la saturación de la matriz y produciendo una concentración no uniforme de agente activo o
30 electrolito por todo el depósito. Esta falta de uniformidad

del depósito puede conducir a un flujo de corriente inconsistente y/o suministro inconsistente del agente activo durante el uso. Alternativamente, el agente activo y/o electrolito y/u otros componentes del depósito se pueden 5 mezclar en una solución o suspensión que contiene polímeros y/u otros componentes, los cuales luego se puede permitir que formen un sol o una solución sumamente viscosa que contiene el agente activo y/o electrolito y/u otros componentes. El sol o la solución de polímero sumamente viscosa que contiene 10 el agente activo entonces puede ser distribuida dentro de un depósito para la absorción dentro de la estructura del depósito poroso, formando de esta manera el depósito que contiene agente activo o electrolito. Aunque la concentración del agente activo o electrolito puede ser uniforme por todo 15 el sol o matriz polimérica en este planteamiento, la consistencia sumamente viscosa de la matriz, ya sea sol o solución de polímero, puede conducir frecuentemente a una dificultad particular en la dispersión de manera uniforme de la matriz por todo el substrato poroso del depósito. La 20 distribución y/o dispersión no uniforme de la matriz viscosa puede conducir a algunas de las mismas dificultades observadas anteriormente cuando el dispositivo se pone en uso. Además, los procesos automatizados de llenado, tales como los procesos basados en una banda continua, son 25 frecuentemente ventajosos en la manufactura de dispositivos para administrar sustancias activas, pero los materiales altamente viscosos son difíciles de suministrar en estos procesos. Por consiguiente, un sistema y un método para suministrar eficiente y efectivamente los componentes de una 30 matriz polimérica viscosa que contienen agente activo y/o

electrolitos y/o cualquier otro componente deseado, inclusive aditivos o excipientes, dentro de un substrato poroso pueden ser particularmente ventajosos.

La presente descripción hace frente a uno o más de los inconvenientes expuestos anteriormente y/o proporciona ventajas adicionales relacionadas.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Esta descripción se dirige a métodos y sistemas para el llenado de substratos o depósitos porosos, en particular, estructuras de depósitos porosos de varios dispositivos de suministro transdérmico, con composiciones de polímero altamente viscosas, soles o compuestos formadores de soles, para producir depósitos que contienen agentes activos y/o electrolitos y/u otros compuestos y/o excipientes de interés para el uso en estos dispositivos de suministro.

Se proporciona un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida. El método comprende proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar la temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de

celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso. En ciertas modalidades de ese tipo, la distribución de la composición del extremo de salida del conducto puede incluir la distribución de la composición que tiene una viscosidad que está entre aproximadamente 0 centipoise y aproximadamente 500 centipoise. En otras modalidades de ese tipo, la distribución de la composición del extremo de salida del conducto puede incluir la distribución de la composición que tiene una viscosidad que está entre aproximadamente 0 centipoise y aproximadamente 200 centipoise. En modalidades adicionales de ese tipo, la distribución de la composición del extremo de salida del conducto puede incluir la distribución de la composición que tiene una viscosidad que está entre aproximadamente 50 centipoise y aproximadamente 150 centipoise. En todavía otras modalidades de ese tipo, la distribución de la composición del extremo de salida del conducto puede incluir la distribución de la composición que tiene una viscosidad que está entre aproximadamente 80 centipoise y aproximadamente 120 centipoise.

El método puede comprender ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C que es suficiente para transformar una viscosidad de la composición de una viscosidad alta entre aproximadamente 2,500 centipoise y aproximadamente 10,000 centipoise a una viscosidad baja. El

método puede comprender ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C que es suficiente para transformar una viscosidad de la composición de una viscosidad alta a una viscosidad baja entre aproximadamente 0 centipoise y aproximadamente 200 centipoise en algún punto en la primera porción del conducto. El método puede comprender ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C que es suficiente para transformar una viscosidad de la composición de una viscosidad alta a una viscosidad baja entre aproximadamente 50 centipoise y aproximadamente 150 centipoise en algún punto en la primera porción del conducto. El método puede comprender ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C que es suficiente para transformar una viscosidad de la composición de una viscosidad alta a una viscosidad baja entre aproximadamente 80 centipoise y aproximadamente 120 centipoise en algún punto en la primera porción del conducto.

El método puede incluir ajustar la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 70°C. El método puede incluir ajustar la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de

la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera
5 porción entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 55°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 43°C. El ajuste de una temperatura de la
10 primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 43°C y aproximadamente 46°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura
15 de la primera porción entre aproximadamente 46°C y aproximadamente 49°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 52°C. El ajuste
20 de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 52°C y aproximadamente 55°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede
25 incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 58°C. El ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 49°C y
30 aproximadamente 53°C. El ajuste de una temperatura de la

primera porción del conducto a una primera temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la primera porción entre aproximadamente 39°C y aproximadamente 43°C.

Se proporciona un método para suministrar dentro de
5 un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda
10 porción separada entre la primera porción y la salida. El método comprende proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar la temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente
15 para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta de entre aproximadamente 2,500 centipoise y aproximadamente 10,000 centipoise a una
20 viscosidad baja; ajustar una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de
25 salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso.

El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción lo suficiente
30 para mantener la viscosidad de la composición a una

viscosidad baja en algún punto en la segunda porción, *por ejemplo*, en la salida de la segunda porción. El ajuste de la segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción de tal manera que la viscosidad de la composición esté entre aproximadamente 0 centipoise y aproximadamente 200 centipoise en algún punto en la segunda porción. El ajuste de la segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción de tal manera que la viscosidad de la composición esté entre aproximadamente 50 centipoise y aproximadamente 150 centipoise en algún punto en la segunda porción. El ajuste de la segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción de tal manera que la viscosidad de la composición esté entre aproximadamente 80 centipoise y aproximadamente 120 centipoise en algún punto en la segunda porción. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción lo suficiente para mantener la viscosidad de la composición en la viscosidad baja en la salida de la segunda porción.

El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción para que sea mayor que 35°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 70°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 40°C y aproximadamente

50°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 55°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 43°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 43°C y aproximadamente 46°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 46°C y aproximadamente 49°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 52°C y aproximadamente 55°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 58°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura

de la segunda porción entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción
5 entre aproximadamente 39°C y aproximadamente 43°C.

El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto para que sea menor que la temperatura de la primera porción
10 del conducto. El ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto para que sea igual a la temperatura de la primera porción del conducto. El ajuste de una temperatura de la
15 segunda porción del conducto a una segunda temperatura puede incluir el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto para que sea mayor que la temperatura de la primera porción del conducto.

Se proporciona un método para suministrar dentro de
20 un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda
25 porción separada entre la primera porción y la salida. En una modalidad, el método comprende proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar la temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de aproximadamente 52°C a aproximadamente 55°C;
30 ajustar una temperatura de la segunda porción del conducto a

una segunda temperatura de aproximadamente 49°C a aproximadamente 52°C; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso. En otra modalidad, el método incluye ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de aproximadamente 49°C a aproximadamente 52°C y ajustar una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura de aproximadamente 52°C a aproximadamente 55°C. En una modalidad adicional, el método incluye ajustar una temperatura de la primera porción del conducto y una temperatura de la segunda porción del conducto de aproximadamente 49°C a aproximadamente 53°C. En una modalidad adicional, el método incluye ajustar una temperatura de la primera porción del conducto y una temperatura de la segunda porción del conducto de aproximadamente 39°C a aproximadamente 43°C.

Se proporciona un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida. El método comprende proporcionar la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de por lo menos uno de un éter de alquilcelulosa o un éter de alquilcelulosa modificado a la entrada del conducto; proporcionar en el extremo de

salida del conducto el substrato poroso; ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso. El derivado de celulosa puede estar en la forma de por lo menos uno de hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa. El derivado de celulosa puede estar en la forma de por lo menos uno de un derivado de hidroxipropilcelulosa, un derivado de hidroxietilcelulosa, un derivado de hidroxipropilmetilcelulosa o un derivado de carboximetilcelulosa. El derivado de celulosa puede estar en la forma de una hidroxipropilcelulosa. La hidroxipropilcelulosa puede estar en un porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de aproximadamente 1% a aproximadamente 2.5% para la entrada del conducto. La hidroxipropilcelulosa puede estar en un porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de aproximadamente 1.5% a aproximadamente 2% para la entrada del conducto. El derivado de celulosa puede estar en la forma de un primer derivado de celulosa y un segundo derivado de celulosa. El segundo derivado de celulosa puede ser diferente del primer derivado

de celulosa. El primer derivado de celulosa puede ser hidroxipropilcelulosa. El segundo derivado de celulosa puede ser diferente de hidroxipropilcelulosa. El derivado de celulosa puede estar en la forma de una mezcla de
5 hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa. En algunas modalidades, una relación de porcentaje de concentración (p/p x 100) de hidroxipropilcelulosa con respecto a un porcentaje de concentración (p/p x 100) de hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1. En algunas
10 modalidades, una relación de porcentaje de concentración (p/p x 100) de hidroxipropilcelulosa con respecto a un porcentaje de concentración (p/p x 100) de hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 2.5:1. En algunas modalidades, una relación de porcentaje de concentración (p/p
15 x 100) de hidroxipropilcelulosa con respecto a un porcentaje de concentración (p/p x 100) de hidroxietilcelulosa es aproximadamente 3:1.

El derivado de celulosa puede estar en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, en
20 donde el porcentaje de concentración de hidroxipropilcelulosa es aproximadamente 1.5% y el porcentaje de concentración de hidroxietilcelulosa es aproximadamente 0.5%.

La composición que incluye por lo menos un derivado de celulosa puede incluir además por lo menos un surfactante.
25 Por lo menos el surfactante puede ser un surfactante no iónico, surfactante iónico, surfactante aniónico, surfactante catiónico o surfactante zwitteriónico. El surfactante no iónico puede ser un poloxámero o pluronic. El surfactante no iónico se puede seleccionar de Poloxámero 188, Pluronic L 44
30 o Pluronic L 62. El surfactante no iónico puede ser un

surfactante de polisorbato, *por ejemplo*, TWEEN o SPAN.

Se proporciona un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida. El método comprende proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso; en donde la composición está en la forma de una composición de electrolito.

Se proporciona un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida. El

método comprende proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso; en donde la composición está en la forma de una composición de agente biológicamente activo. El agente biológicamente activo se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste de agentes activos de tipo -caína. El agente activo puede ser lidocaína. El agente activo puede ser una composición que contiene lidocaína que incluye además epinefrina.

Se proporciona un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida. El método comprende proporcionar la composición a la entrada del conducto de un depósito de distribución presurizado; proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar la temperatura de la primera

porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso; y regular un flujo de la composición del extremo de salida del conducto por vía de una válvula colocada por lo menos adjunta a la segunda porción del conducto. La composición se puede suministrar dentro de una porción de soporte de un dispositivo para el suministro de un agente activo a o a través de una interfaz biológica. La composición se puede suministrar dentro de una porción de soporte de un dispositivo para el suministro transdérmico de un agente activo a o a través de una interfaz biológica. La composición puede ser distribuida dentro de una porción de soporte de un dispositivo para el suministro iontoforético de un agente activo a o a través de una interfaz biológica y se puede permitir que la composición, con el suministro, regrese a la temperatura ambiente. La composición puede ser distribuida dentro de una matriz que contiene un substrato poroso dentro de la porción de soporte del dispositivo.

Se proporciona un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que

incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida. El

5 método comprende proporcionar la composición a la entrada del conducto de una bomba dosificadora, *por ejemplo*, una bomba de desplazamiento positivo; proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de

10 por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja;

15 mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada al extremo de salida del conducto; suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato

20 poroso; y regular un flujo de la composición del extremo de salida del conducto al ajustar la bomba dosificadora para regular el flujo de la composición a la entrada y en consecuencia a través del conducto a la salida. La composición se puede suministrar dentro de una porción de

25 soporte de un dispositivo para el suministro de un agente activo a o a través de una interfaz biológica. La composición se puede suministrar dentro de una porción de soporte de un dispositivo para el suministro transdérmico de un agente activo a o a través de una interfaz biológica. La composición

30 puede ser distribuida dentro de una porción de soporte de un

dispositivo para el suministro iontoforético de un agente activo a o a través de una interfaz biológica y puede permitir que la composición, con el suministro, regrese a la temperatura ambiente. La composición puede ser distribuida
5 dentro de una matriz que contiene un substrato poroso dentro de la porción de soporte del dispositivo.

Se proporciona un sistema para suministrar un líquido altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol que comprende por lo menos un derivado de celulosa. El
10 sistema comprende: un conducto para transportar la composición, el conducto comprende una entrada, una salida, una primera porción colocada entre la entrada y la salida y una segunda porción colocada entre la primera porción y la salida; un primer calentador colocado para calentar la
15 composición en por lo menos una parte de la primera porción del conducto a una primera temperatura; y un mecanismo de válvula que es operable para controlar una velocidad de distribución de la composición desde el conducto. El sistema puede incluir además un segundo calentador colocado para
20 calentar la composición en por lo menos parte de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura. El primer calentador puede incluir por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador. El segundo calentador puede incluir por lo menos uno de un
25 intercambiador de calor o un elemento calentador. La segunda temperatura puede ser menor que o igual a la primera temperatura. La segunda temperatura puede ser mayor que o igual a la primera temperatura. Por lo menos una porción del segundo calentador puede ser integrada en por lo menos una
30 porción del mecanismo de válvula.

Se proporciona un sistema para suministrar un líquido altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol que comprende por lo menos un derivado de celulosa. El sistema comprende: un conducto para transportar la
5 composición, el conducto comprende una entrada, una salida, una primera porción colocada entre la entrada y la salida y una segunda porción colocada entre la primera porción y la salida; un primer calentador colocado para calentar la composición en por lo menos una parte de la primera porción
10 del conducto a una primera temperatura; una mezcladora por lo menos adjunta a la primera porción; y un mecanismo de válvula que es operable para controlar una velocidad de distribución de la composición desde el conducto. En ciertas modalidades, la mezcladora puede ser una mezcladora estática. En otras
15 modalidades, la mezcladora puede ser una mezcladora dinámica.

Se puede proporcionar un depósito para almacenar la composición que es distribuida, el depósito es acoplado en comunicación fluídica a la entrada del conducto por vía de una conexión hermética a los fluidos. El depósito puede ser
20 un depósito presurizado. El depósito puede almacenar la composición que incluye el derivado de celulosa en forma de una hidroxipropilcelulosa. El depósito puede almacenar una composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

25 El depósito puede almacenar una composición que comprende además por lo menos un agente biológicamente activo. El depósito puede almacenar una composición que comprende además por lo menos un agente biológicamente activo seleccionado de los agentes activos de clase -caína.

30 En ciertas modalidades de los sistemas dados a

conocer en este documento, por lo menos el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa. En otras modalidades de los sistemas dados a conocer en este documento, por lo menos el derivado de celulosa es un derivado de
5 hidroxipropilcelulosa.

Se proporciona un sistema para suministrar un líquido altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol que comprende por lo menos un derivado de celulosa. El sistema comprende: un conducto para transportar la
10 composición, el conducto comprende una entrada, una salida, una primera porción colocada entre la entrada y la salida y una segunda porción colocada entre la primera porción y la salida; una bomba dosificadora para suministrar la composición a la entrada del conducto; y un primer calentador
15 colocado para calentar la composición en por lo menos parte de la primera porción del conducto a una primera temperatura. El sistema puede incluir además un segundo calentador colocado para calentar la composición en por lo menos parte de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura.
20 El primer calentador puede incluir por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador. El segundo calentador puede incluir por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador. La segunda temperatura puede ser menor que o igual a la primera
25 temperatura. La segunda temperatura puede ser mayor que o igual a la primera temperatura.

Se proporciona un sistema para suministrar un líquido altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol que comprende por lo menos un derivado de celulosa. El
30 sistema comprende: una tubería capilar para transportar la

composición, la tubería capilar comprende una entrada, una salida, una primera porción colocada entre la entrada y la salida y una segunda porción colocada entre la primera porción y la salida; y un primer calentador colocado para
5 calentar la composición en por lo menos parte de la primera porción de la tubería capilar a una primera temperatura. El sistema puede incluir además un segundo calentador colocado para calentar la composición en por lo menos parte de la segunda porción de la tubería capilar a una segunda
10 temperatura. El primer calentador puede incluir por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador. El segundo calentador puede incluir por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador. La segunda temperatura puede ser menor que o igual a la primera
15 temperatura. La segunda temperatura puede ser mayor que o igual a la primera temperatura. En ciertas modalidades de ese tipo, la composición se puede suministrar a la entrada de la tubería capilar por vía de un depósito presurizado. En otras modalidades de ese tipo, la composición se puede suministrar
20 a la entrada de la tubería capilar por vía de una bomba dosificadora.

Se proporciona una composición que comprende: un primer derivado de celulosa; un segundo derivado de celulosa; y un agente biológicamente activo; en donde el primer
25 derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa; y en donde el segundo derivado de celulosa difiere del primer derivado de celulosa. El segundo derivado de celulosa se puede seleccionar de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa. El segundo
30 derivado de celulosa puede ser un derivado de

hidroxietilcelulosa, un derivado de
hidroxipropilmetilcelulosa o un derivado de
carboximetilcelulosa. El segundo derivado de celulosa puede
ser hidroxietilcelulosa. El agente biológicamente activo se
5 puede seleccionar del grupo que consiste de los agentes
activos tipo -caína. El agente biológicamente activo puede
ser lidocaína o una mezcla de lidocaína y epinefrina.

Se proporciona una composición que comprende: un
primer derivado de celulosa; un segundo derivado de celulosa;
10 y un agente biológicamente activo; en donde el primer
derivado de celulosa es un derivado de hidroxipropilcelulosa;
y en donde el segundo derivado de celulosa difiere del primer
derivado de celulosa. El segundo derivado de celulosa se
puede seleccionar de hidroxietilcelulosa,
15 hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa. En ciertas
modalidades, el segundo derivado de celulosa puede ser un
derivado de hidroxietilcelulosa, un derivado de
hidroxipropilmetilcelulosa o un derivado de
carboximetilcelulosa. El segundo derivado de celulosa puede
20 ser hidroxietilcelulosa. El agente biológicamente activo se
puede seleccionar del grupo que consiste de los agentes
activos tipo -caína. El agente biológicamente activo puede
ser lidocaína o una mezcla de lidocaína y epinefrina.

Las composiciones se pueden utilizar en cualquiera
25 de los métodos y sistemas dados a conocer en alguna otra
parte en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

En los dibujos, los números de referencia idénticos
30 identifican elementos o actos similares. Las dimensiones y

posiciones relativas de los elementos en los dibujos no están dibujadas necesariamente a escala. Por ejemplo, las formas de varios elementos y ángulos no están dibujadas a escala y algunos de estos elementos están agrandados y colocados arbitrariamente para mejorar la legibilidad del dibujo. Además, las formas particulares de los elementos, como se dibujaron, no tienen por objeto dar a conocer alguna información con respecto a la forma real de los elementos particulares y solamente se han seleccionado para la facilidad de reconocimiento en los dibujos.

La Figura 1 es una vista isométrica de un lado activo de un dispositivo de suministro transdérmico pasivo de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 2A es una vista en planta superior del lado activo del dispositivo de suministro transdérmico pasivo de la Figura 1 de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 2B es una vista en elevación con las partes separadas del lado activo del dispositivo de suministro transdérmico pasivo de la Figura 1 de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 3 es una vista en planta superior de un dispositivo de suministro transdérmico mediante iontoforesis que comprende un ensamblaje de electrodo activo y un ensamblaje de contraelectrodo de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 4 es una vista en planta superior de un dispositivo de suministro transdérmico mediante iontoforesis que comprende un ensamblaje de electrodo activo y un ensamblaje de contraelectrodo de acuerdo con otra modalidad ilustrada.

La Figura 5A es un diagrama esquemático de un dispositivo de iontoforesis de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 5B es un diagrama esquemático de un dispositivo de iontoforesis de acuerdo con otra modalidad ilustrada.

La Figura 6A es una vista esquemática de un sistema para suministrar una composición dentro de un substrato poroso a base de una banda continua de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 6B es una vista isométrica de una porción de la Figura 6A que muestra un calentador y una mezcladora como elementos separados de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 6C es una vista isométrica de una porción de la Figura 6A que muestra un calentador y una mezcladora combinados como un elemento individual de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 6D es una vista esquemática de una forma alternativa del sistema de la Figura A que muestra una bomba dosificadora y una segunda mezcladora de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 6E es una vista esquemática ampliada de una porción de la Figura 6A que muestra un aparato para suministrar y llenar un substrato poroso a base de una banda continua y para preparar dispositivos de suministro transdérmico pasivo a partir del mismo de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 6F es una vista esquemática ampliada de una porción de la Figura 6A que muestra un aparato para

suministrar y llenar un substrato poroso a base de una banda continua y para preparar dispositivos de suministro transdérmico activo a partir del mismo de acuerdo con una modalidad ilustrada.

5 La Figura 6G es una vista esquemática ampliada de una porción de la Figura 6F que muestra un aparato para suministrar y llenar dos substratos porosos a base de una banda continua adecuados para preparar ensamblajes de electrodo de dispositivos de suministro transdérmico activo
10 que tienen dos depósitos llenos de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 7 es una vista isométrica de un sistema de llenado para suministrar una matriz dentro de depósitos individuales de dispositivos de suministro transdérmico de
15 acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 8 es un diagrama de flujo de un método para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa a través de un conducto dentro de un substrato poroso, en donde la composición se calienta antes de la
20 distribución, de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 9 es un diagrama de flujo de un método para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa a través de un conducto dentro de un substrato poroso, en donde la composición se calienta antes de la
25 distribución, de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 10 es un diagrama de flujo de un método para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa dentro de un substrato poroso, en donde la composición se proporciona a una entrada del conducto, de
30 acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 11 es un diagrama de flujo de un método para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa dentro de un substrato poroso, en donde la velocidad a la cual se distribuye la composición es regulada por vía de una válvula, de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 12 es un diagrama de flujo de un método para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa dentro de un substrato poroso, en donde se permite que la composición distribuida regrese a la temperatura ambiente, de acuerdo con una modalidad ilustrada.

La Figura 13A es una gráfica que muestra un esquema de viscosidad contra temperatura de una solución de contraelectrodo de iontoforesis que comprende un electrolito en una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa en una modalidad ilustrada.

La Figura 13B es una gráfica que muestra un esquema de viscosidad contra temperatura de una solución de electrodo activo de iontoforesis que comprende un agente activo de lidocaína en una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa en una modalidad ilustrada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la siguiente descripción, ciertos detalles específicos se incluyen para proporcionar un entendimiento completo de varias modalidades dadas a conocer. Sin embargo, una persona experta en el campo relevante reconocerá que las modalidades se pueden practicar sin uno o más de estos detalles específicos, o con otros métodos, componentes, materiales, etcétera. En otros casos, las estructuras bien conocidas que están asociadas con dispositivos de suministro

que incluyen, pero no están limitados a reguladores de voltaje y/o corriente o cubiertas y/o forros protectores para reguardar los dispositivos de suministro durante el embarque y almacenamiento, no han sido mostrados o descritos en
5 detalle para evitar las descripciones innecesariamente confusas de las modalidades.

A menos que el contexto requiera lo contrario, por toda la especificación y las reivindicaciones que siguen, la palabra "comprenden" y variaciones de la misma, tales como
10 "comprende" y "que comprende" se deben interpretar en un sentido inclusivo, abierto es decir como "que incluye, pero no está limitado a".

La referencia por toda esta especificación a "una modalidad" o "la modalidad" u "otra modalidad" o "algunas
15 modalidades" o "ciertas modalidades" significa que una peculiaridad referente, estructura o característica particular descrita en conexión con la modalidad se incluyen en por lo menos una modalidad. De esta manera, la aparición de las frases "en una modalidad" o "en la modalidad" o "en
20 otra modalidad" o "en algunas modalidades" o "en ciertas modalidades" en varios lugares por toda esta especificación no es necesariamente para que todas se refieran a la misma modalidad. Adicionalmente, las peculiaridades, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier
25 manera adecuada en una o más modalidades.

Se debe tener en cuenta que, como se utiliza en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen elementos plurales a menos que el contenido dicte claramente lo
30 contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a un

dispositivo de suministro iontoforético para suministrar un agente activo incluye una especie individual de agente activo, pero también puede incluir múltiples especies de agentes activos en el dispositivo individual. También se
5 entiende que las referencias a un agente activo incluyen análogos y/o derivados del mismo. También se debe tener en cuenta que el término "o" se emplea generalmente en su sentido que incluye "y/o" a menos que el contenido dice claramente lo contrario.

10 Como se utiliza en este documento, el término "suministro transdérmico" de un agente activo se refiere a la difusión pasiva o el transporte activo del agente activo a través de una interfaz biológica, tal como la piel o una membrana mucosa, en donde el transporte activo resulta de la
15 aplicación de una fuerza electromotriz y/o corriente. En este sentido, un "dispositivo de suministro transdérmico" es un dispositivo que suministra un agente activo a través de una interfaz biológica. Un "dispositivo de suministro transdérmico pasivo" suministra de manera pasiva un agente
20 activo; un "dispositivo de suministro transdérmico activo" suministra de manera activa un agente activo.

 Como se utiliza en este documento, el término "depósito" significa cualquier forma o mecanismo para retener un elemento, compuesto, composición farmacéutica, agente
25 activo y similares, en un estado líquido, estado sólido, estado gaseoso, estado mezclado y/o estado transitorio. Por ejemplo, a menos que se especifique de otra manera, un depósito puede incluir una o más cavidades formadas por una estructura y puede incluir una o más membranas, substratos o
30 estructuras porosas; membranas, substratos o estructuras de

intercambio iónico; membranas, substratos o estructuras semipermeables y/o soles, si éstos son capaces de retener por lo menos temporalmente un elemento o compuesto. Los substratos o estructuras porosos pueden incluir varios tipos de tejidos y/u otros materiales fibrosos. Típicamente, un depósito sirve para retener un agente biológicamente activo antes de la descarga de este agente por medio de la difusión pasiva o por medio de la fuerza electromotriz y/o corriente dentro o a través de una interfaz biológica. Un depósito puede retener alternativa o adicionalmente un electrodo.

Como se utiliza en este documento, el término "agente activo" se refiere a un compuesto, molécula o tratamiento que provoca una respuesta biológica de cualquier hospedante, animal, vertebrado o invertebrado, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, anfibios, reptiles, aves, peces y humanos. Los ejemplos de agentes activos incluyen agentes terapéuticos, agentes farmacéuticos, productos farmacéuticos (por ejemplo, un fármaco, un compuesto terapéutico, sales farmacéuticas y similares), productos no farmacéuticos (por ejemplo, sustancias cosméticas y similares), vacuna, agente inmunológico, anestésico local o general o analgésico, antígeno o proteína o péptido tal como insulina, agente de quimioterapia y/o agente antitumoral.

En algunas modalidades, el término "agente activo" se refiere además no únicamente al agente activo, sino también a sus sales farmacológicamente activas, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos, análogos, derivados y similares. En algunas modalidades adicionales, el agente activo incluye por lo menos un fármaco terapéutico iónico, catiónico, ionizable y/o neutro y/o sales

farmacéuticamente aceptables del mismo. En todavía otras modalidades, el agente activo puede incluir uno o más "agentes activos catiónicos" que tienen carga positiva y/o son capaces de formar cargas positivas en medios acuosos. Por ejemplo, muchos agentes biológicamente activos tienen grupos funcionales que se pueden convertir fácilmente a un ion positivo o se pueden disociar en un ion de carga positiva y un contraión en un medio acuoso. Por ejemplo, un agente activo que tiene un grupo amino típicamente puede tomar la forma de una sal de amonio en estado sólido y se disocia en un ion de amonio libre (NH_4^+) en un medio acuoso de pH apropiado. En modalidades adicionales, el agente activo puede incluir uno o más "agentes activos aniónicos" que están cargados negativamente y/o son capaces de formar cargas negativas en medios acuosos. Por ejemplo, los agentes biológicamente activos pueden tener grupos funcionales que se pueden convertir fácilmente a un ion negativo o se pueden disociar en un ion cargado negativamente y un contraión en un medio acuoso. En todavía otras modalidades, los agentes activos pueden ser polarizados o polarizables, es decir, que exhiben una polaridad en una porción en relación con otra porción.

El término "agente activo" también puede referirse a agentes, moléculas o compuestos eléctricamente neutros que tienen la capacidad de ser suministrados por difusión de un dispositivo de suministro transdérmico pasivo o ser transportados por el flujo de, por ejemplo, un solvente durante la iontoforesis, por ejemplo, por la electro-ósmosis. Por lo tanto, la selección de los agentes activos adecuados está dentro del conocimiento de una persona experta en el

campo relevante.

En algunas modalidades, uno o más agentes activos se pueden seleccionar de analgésicos, anestésicos, vacunas, antibióticos, adyuvantes, adyuvantes inmunológicos, inmunógenos, tolerógenos, alérgenos, agonistas de receptores tipo toll, inmunoadyuvantes, inmunomoduladores, agentes de inmunorespuestas, inmunoestimuladores, inmunoestimuladores específicos, inmunoestimuladores no específicos e inmunosupresores o combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de estos agentes activos incluyen lidocaína, articaína y otros de la clase -caína; morfina, hidromorfona, fentanilo, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, metadona y agonistas opioides similares; succinato de sumatriptano, zolmitriptano, HCl de naratriptano, benzoato de rizatriptano, malato de almotriptano, succinato de frovatriptano y otros agonistas de subtipos de receptores de 5-hidroxitriptamina 1; resiquimod, imiquimod y agonistas y antagonistas similares de TLR 7 y 8; domperidona, clorhidrato de granisetron, ondansetron y fármacos anti-eméticos de ese tipo; tartrato de zolpidem y agentes inductores del sueño similares; L-dopa y otras medicaciones anti-Parkinson; aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina y ziprasidona, así como también otros fármacos neurolépticos; fármacos para diabetes tal como exenatida; así como también péptidos y proteínas para el tratamiento de la obesidad y otras afecciones.

Los ejemplos no limitantes adicionales de agentes activos anestésicos o analgésicos incluyen ambucaína, ametocaína, p-aminobenzoato de isobutilo, amolanona, amoxecaína, amilocaína, aptocaína, azacaína, bencaína,

benoxinato, benzocaína, N,N-dimetilalanilbenzocaína, N,N-dimetilglicilbenzocaína, glicilbenzocaína, antagonistas de beta-adrenoceptores betoxicaína, bumecaína, bupivicaína, levobupivicaína, butacaína, butamben, butanilicaína, 5 butetamina, butoxicaína, metabutoxicaína, carbizocaína, carticaína, centbucridina, cepacaína, cetacaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, pseudococaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodon, diclonina, ecognina, ecogonidina, aminobenzoato de 10 etilo, etidocaína, euprocina, fenalcomina, fomocaína, heptacaína, hexacaína, hexocaína, hexilcaína, cetocaína, leucinocaína, levoadrol, lignocaína, lotucaína, marcaína, mepivacaína, metacaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, parentoxicaína, 15 pentacaína, fenacina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, policaína, prilocaína, pramoxina, procaína (Novocaine^{MR}), hidroxiprocaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pirrocaína, quatacaína, rinocaína, risocaína, rodocaína, ropivacaína, alcohol 20 salicílico, tetracaína, hidroxitetraína, tolicaína, trapencaína, tricaína, trimecaína, tropacocaína, zolamina, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y mezclas de los mismos.

Como se utiliza en este documento y en las 25 reivindicaciones, el término "sujeto" se refiere en general a cualquier hospedante, animal, vertebrado o invertebrado, e incluye peces, mamíferos, anfibios, reptiles, aves y particularmente humanos.

Como se utiliza en este documento y en las 30 reivindicaciones, el término "zona de interfacial biológica"

se refiere a tanto la piel como una membrana mucosa (tal como la membrana nasal). A menos que se especifique de otra manera, todas las descripciones que pertenecen al suministro a o a través de la piel también tienen aplicación a membranas mucosas.

Como se utiliza en este documento, el término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye una cantidad efectiva en dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado. La cantidad efectiva de una composición que contiene un agente farmacéutico puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, género y peso del sujeto.

Como se utiliza en este documento, el término "analgésico" se refiere a un agente que disminuye, alivia, reduce, mitiga o extingue una sensación neural en un área del cuerpo de un sujeto. En algunas modalidades, la sensación neural se refiere al dolor, en otros aspectos la sensación neural se refiere a una incomodidad, comezón, ardor, irritación, hormigueo, "entumecimiento", tensión, fluctuaciones de temperatura (tal como fiebre), inflamación, dolencia u otras sensaciones neurales.

Como se utiliza en este documento, el término "anestésico" se refiere a un agente que produce una pérdida reversible de sensación en un área del cuerpo de un sujeto. En algunas modalidades, se considera que el anestésico es un "anestésico local" debido a que produce una pérdida de sensación únicamente en un área particular del cuerpo de un sujeto.

Como reconocería una persona experta en el campo

relevante, algunos agentes pueden actuar como analgésicos y como anestésicos, dependiendo de las circunstancias y otras variables que incluyen pero no están limitadas a la dosificación, método de suministro, condición o tratamiento médico y constitución genética de un sujeto individual. 5 Adicionalmente, los agentes que se utilizan típicamente para otros propósitos pueden poseer propiedades anestésicas locales o de estabilización de membranas bajo ciertas circunstancias o bajo condiciones particulares.

10 Como se utiliza en este documento, el término "inmunógeno" se refiere a cualquier agente que provoca una respuesta inmune. Los ejemplos de un inmunógeno incluyen, pero no están limitados a péptidos naturales o sintéticos (inclusive modificados), proteínas, lípidos, oligonucleótidos 15 (ARN, ADN, etcétera), productos químicos u otros agentes.

Como se utiliza en este documento, el término "alérgeno" se refiere a cualquier agente que provoca una respuesta alérgica. Algunos ejemplos de alérgenos incluyen pero no están limitados a productos químicos y plantas, 20 fármacos (tales como antibióticos, sueros), alimentos (tales como leche, trigo, huevos, etcétera), bacterias, virus, otros parásitos, inhalantes (polvo, polen, perfume, humo) y/o agentes físicos (calor, luz, fricción, radiación). Como se utiliza en este documento, un alérgeno puede ser un 25 inmunógeno.

Como se utiliza en este documento, el término "adyuvante" y cualquier derivación del mismo se refiere a un agente que modifica el efecto de otro agente mientras que tiene menos, si acaso, efectos directos cuando se proporciona 30 por sí mismo. Por ejemplo, un adyuvante puede incrementar la

potencia o eficacia de un producto farmacéutico o un adyuvante puede alterar o afectar una respuesta inmune.

Como se utiliza en este documento, los términos "vehículo", "portador", "vehículo farmacéutico", "portador 5 farmacéutico", "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" se pueden utilizar de manera intercambiable y se refieren a agentes de relleno o portadores, de dilución o encapsulamiento, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables, los cuales se emplean 10 usualmente en la industria farmacéutica para hacer composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de vehículos incluyen cualquier líquido, sol, gel, bálsamo, crema, solvente, diluyente, base de ungüento fluida, vesícula, liposomas, niosomas, etasomas, transfersomas, virosomas, 15 oligosacáridos cíclicos, vesículas surfactantes no iónicas, vesículas surfactantes de fosfolípido, micela y similares, que es adecuado para el uso en contacto con un sujeto.

En algunas modalidades, el vehículo farmacéutico puede referirse a una composición que incluye y/o suministra 20 un agente farmacológicamente activo, pero se considera generalmente que de otra manera es farmacológicamente inactivo. En algunas otras modalidades, el vehículo farmacéutico puede tener algún efecto terapéutico cuando se aplica a un sitio tal como una membrana mucosa o la piel, al 25 proporcionar, por ejemplo, protección al sitio de aplicación de condiciones tales como una lesión, una lesión adicional o la exposición a los elementos. Por consiguiente, en algunas modalidades, el vehículo farmacéutico se puede utilizar para la protección sin un agente farmacológico en la formulación.

30 Como se utiliza en este documento, el término

"superficie frontal" o "lado frontal" se refiere en general, a menos que se especifique de otra manera, a un lado de un elemento más cercano a, o diseñado para estar más cercano a, una interfaz biológica de un cuerpo vivo. La superficie
5 frontal o lado frontal también es referido como la superficie proximal o el lado próximo o que está próximo a la superficie biológica. Como se utiliza en este documento, el término "superficie posterior" o "lado posterior" se refiere en general, a menos que se especifique de otra manera, a un lado
10 de un elemento más alejado de, o diseñado para estar más alejado de, una interfaz biológica de un cuerpo vivo. La superficie posterior o lado posterior también es referido como la superficie distal o el lado distal o que es distal a la superficie biológica. De esta manera, por ejemplo, una
15 superficie proximal y una superficie distal de un substrato poroso son, respectivamente, la superficie más cercana a la interfaz biológica y la superficie más alejada de la interfaz biológica.

Como se utiliza en este documento y en las
20 reivindicaciones, el término "surfactante" se refiere a un agente tensoactivo o agente de humedecimiento. Un surfactante actúa para disminuir la tensión superficial de un líquido, en particular el agua, permitiendo de esta manera que el líquido se disperse más fácilmente. Por ejemplo, una composición
25 acuosa que contiene surfactante puede entrar más eficientemente en y dispersarse por toda una membrana, substrato o estructura porosa. Las moléculas surfactantes son típicamente moléculas orgánicas antipáticas, es decir, que tienen grupos tanto hidrófilos como hidrófobos. Los
30 surfactantes reducen la tensión superficial de una solución o

suspensión acuosa por medio del ordenamiento en la interfaz de aire-agua. Los surfactantes también pueden ordenarse en una interfaz de aceite-agua.

Los surfactantes pueden ser ya sea no iónicos o
5 iónicos. Los surfactante no iónicos son particularmente adecuados para el uso en métodos y dispositivos iontoforéticos. Los ejemplos no limitantes de surfactantes no iónicos incluyen copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno, también conocidos como poloxámeros,
10 poloxaminas o pluronics, *por ejemplo*, PLURONIC L 44, PLURONIC L 62 y POLOXAMER 188; óxidos de alquilpolietileno; óxidos de alquilfenolpolietileno, *por ejemplo*, TRITON X-100; y polisorbatos, *por ejemplo*, TWEEN y SPAN.

Los surfactantes iónicos pueden ser aniónicos,
15 catiónicos o zwitteriónicos (anfotéricos). Los ejemplos no limitantes de surfactantes iónicos incluyen dodecil-sulfato de sodio, perfluorooctanoato, perfluorooctanosulfonato, óxido de lauril-dimetilamina, alquil-bencen-sulfonato, sales de ácidos grasos, sales de alquiltrimetilamonio, *por ejemplo*,
20 bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de metilbenzetonio, dodecil-betaina y cocamidopropil-betaina.

Los ejemplos no limitantes adicionales de surfactantes incluyen agentes emulsionantes, surfactantes
25 anfotéricos, surfactantes no iónicos, surfactantes iónicos, fosfatidas insolubles en acetona, fosfolípidos, anfifilos, surfactantes biocompatibles, lípidos de éter, fluoro-lípidos, lípidos de polihidroxilo, liposomas polimerizados, lecitina, lecitina hidrogenada, lecitina de origen natural, lecitina de
30 huevo, lecitina de huevo hidrogenada, lecitina de soya,

lecitina de soya hidrogenada, lecitina vegetal, ésteres de sorbitan, monoésteres de sorbitan, monolaurato de sorbitan, monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monoestearato-palmitato de sorbitan, sexquioleato de sorbitan, triestearato de sorbitan, trioleato de sorbitan, diacilgliceroles, gangliósidos, glicerofosfolípidos, lisofosfolípidos, fosfolípidos de cadena mezclada, fosfolípidos conjugados con PEG, ácidos fosfatídicos, fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositoles, fosfocolinas, fosfoetanolaminas, fosfogliceroles, fosfoserinas, fitoesfingosinas, esfingosinas, y similares, o combinaciones de los mismos.

Como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones, el término "polímero celulósico" se refiere a un polímero que tiene como su componente primario una molécula de celulosa. Un polímero celulósico incluye, por ejemplo, una celulosa modificada o un análogo o derivado de celulosa, y similares. Los polímeros celulósicos pueden incluir éteres de celulosa o ésteres de celulosa. Los éteres de celulosa incluyen éteres de alquilcelulosa o éteres de alquilcelulosa modificados, tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroximetilcelulosa. Los ésteres de celulosa incluyen, por ejemplo, acetato de celulosa o triacetato de celulosa. Los polímeros celulósicos también pueden incluir éteres de celulosa iónicos, tal como carboximetilcelulosa, o ésteres de celulosa iónicos, tal como nitrocelulosa.

Como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones, el término "viscosidad" se refiere al grado

al cual un fluido resiste al flujo bajo la influencia de una fuerza aplicada, denominado esfuerzo cortante, es decir, la tensión aplicada de manera tangencial o paralela a la superficie de un fluido. En otras palabras, la viscosidad es una medida de la fricción interna de un fluido causada por la atracción molecular dentro del fluido. La velocidad a la cual dos planos paralelos de fluido se mueven uno con relación a otro se denomina la velocidad de zizallamiento. La unidad fundamental de la viscosidad es el poise (100 centipoise), la cual se calcula al dividir el esfuerzo cortante, es decir, la fuerza requerida, por la velocidad de zizallamiento resultante, es decir, la velocidad producida. La viscosidad se mide utilizando un viscosímetro. Un fluido altamente viscoso requiere mayor fuerza, o esfuerzo cortante, para producir un flujo determinado o velocidad de zizallamiento, que aquella requerida para mover los fluidos menos viscosos. Debido a que la viscosidad se refiere a atracciones moleculares dentro de un fluido, la composición del fluido, el carácter del flujo y las características y parámetros de operación del viscosímetro pueden afectar la viscosidad medida. Por ejemplo, bajo condiciones de zizallamiento extremas, la viscosidad medida puede variar considerablemente de aquella medida bajo condiciones recomendadas generalmente por el fabricante de un viscosímetro.

Los títulos proporcionados en este documento son por conveniencia únicamente y no interpretan el alcance o significado de las modalidades.

Las Figuras 1, 2A y 2B muestran una modalidad ejemplar de un dispositivo de suministro transdérmico pasivo 10a. En algunas modalidades, el dispositivo de suministro 10a

está configurado para suministrar por la ruta transdérmica uno o más agentes activos terapéuticos a una interfaz biológica de un sujeto por vía de la difusión pasiva. El dispositivo de suministro 10a en esta modalidad ilustrada
5 incluye un substrato de respaldo 12a que tiene lados opuestos 13a y 15a. Una capa base opcional 14a está dispuesta y/o formada sobre el lado 13a del substrato de respaldo 12a. Una capa de agente activo 16a está dispuesta y/o formada sobre un lado posterior de la capa base 14a. El substrato de respaldo
10 12a, la capa base opcional 14a y la capa de agente activo 16a se pueden formar a partir de materiales flexibles de tal manera que el dispositivo de suministro 10a pueda conformarse a los contornos del sujeto. La capa de agente activo 16a puede comprender un substrato poroso que contiene el agente
15 activo y puede comprender además un líquido altamente viscoso o sol, tal como un sol que contiene HPC de alta viscosidad.

La Figura 1 muestra una vista isométrica del dispositivo de suministro transdérmico pasivo 10a. Cuando el dispositivo de suministro 10a se coloca sobre el sujeto (el
20 cual no se muestra), la capa de agente activo 16a está próxima al sujeto y el substrato de respaldo 12a está distal al sujeto. El substrato de respaldo 12a puede incluir un adhesivo de tal manera que el dispositivo de suministro 10a se puede aplicar al sujeto y se puede adherir sobre el mismo.
25 En algunas modalidades, el respaldo 12a encajona el dispositivo de suministro 10a. Los ejemplos no limitantes de substratos de respaldo incluyen los Respaldos CoTran^{MR} de 3M^{MR}, los Respaldos no Tejidos CoTran^{MR} de 3M^{MR} y los Respaldos Scotchpak^{MR} de 3M^{MR}.

30 La capa base opcional 14a se puede construir de

cualquier material adecuado que incluye, por ejemplo, polímeros, resinas poliméricas termoplásticas (por ejemplo, poli(etilentereftalato)) y similares. En algunas modalidades, la capa base opcional 14a y la capa de agente activo 16a pueden cubrir una porción sustancial del sustrato de respaldo 12a. Por ejemplo, en algunas modalidades, el sustrato de respaldo 12a, la capa base opcional 14a y la capa de agente activo 16a pueden tener forma de disco y el sustrato de respaldo 12a puede tener un diámetro de aproximadamente 15 milímetros (mm) y la capa base opcional 14a y la capa de agente activo 16a pueden tener diámetros respectivos de aproximadamente 12 mm. En algunas modalidades, las dimensiones del sustrato de respaldo 12a, la capa base 14a y la capa de agente activo 16a pueden ser más grandes o más pequeñas, y en algunas modalidades, las diferencias de tamaño relativas entre el sustrato de respaldo 12a, la capa base 14a y la capa de agente activo 16a pueden ser diferentes de aquella mostrada en las Figuras 1, 2A y 2B. En algunas modalidades, el tamaño de la capa de agente activo 16a puede depender de, entre otras cosas, el agente activo o agentes activos que son suministrados por el dispositivo de suministro 10a y/o la velocidad a la cual el agente activo o agentes activos deben ser suministrados por el dispositivo de suministro 10a. Típicamente, el sustrato de respaldo 12a y la capa base 14a están dimensionados para la capa de agente activo 16a de tal manera que las dimensiones del sustrato de respaldo 12a y la capa base 14a son por lo menos de la dimensión de la capa de agente activo 16a.

Los dispositivos de suministro pasivo no están limitados a dispositivos similares a aquellos ejemplificados

anteriormente sino que también pueden incluir cualquier dispositivo que tenga un substrato poroso y que esté diseñado para ser aplicado directa o indirectamente a una interfaz biológica, tales como almohadillas, vendajes (con o sin
5 adhesivo) y similares. Cualquier dispositivo de ese tipo puede ser llenado ventajosamente con composiciones, tales como composiciones que contienen fármaco, de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Las Figuras 3 y 4 muestran sistemas de suministro
10 transdérmico activo ejemplares 100 para el suministro de uno o más agentes activos a un sujeto (el cual no se muestra) por vía de la iontoforesis, electroporación, electroforesis y/o electro-ósmosis. Por conveniencia, los sistemas de suministro transdérmico activo 100 se plantearán generalmente como
15 sistemas de iontoforesis, aunque en realidad el modo preciso de suministro activo puede no ser importante o incluso discernible. Los sistemas de iontoforesis 100 en las modalidades ilustradas incluyen un dispositivo de iontoforesis 102 que incluye ensamblajes de electrodo activo
20 y contraelectrodo 112, 114, respectivamente, y un sistema de suministro de energía portátil 110. La forma global del dispositivo de iontoforesis 102 puede tomar una variedad de formas geométricas que incluyen, por ejemplo, aquellas mostradas en las Figuras 3 y 4.

25 En algunas modalidades, el ensamblaje de electrodo activo 112 toma la forma de un ensamblaje de electrodo positivo y el ensamblaje de contraelectrodo 114 toma la forma de un ensamblaje de electrodo negativo. Alternativamente, el ensamblaje de electrodo activo 112 puede tomar la forma de un
30 ensamblaje de electrodo negativo y el ensamblaje de

contraelectrodo 114 puede tomar la forma de un ensamblaje de electrodo positivo. Los ensamblajes de electrodo activo y contraelectrodo 112, 114 se pueden acoplar eléctricamente al sistema de suministro de energía portátil 110 para
5 suministrar un agente activo contenido en el ensamblaje de electrodo activo 112, por vía de la iontoforesis, a una interfaz biológica.

El dispositivo de suministro transdérmico 102 puede incluir opcionalmente un respaldo 119. En algunas
10 modalidades, el respaldo 119 encajona el dispositivo de iontoforesis 102. En algunas otras modalidades, el respaldo 119 acopla físicamente el dispositivo de suministro transdérmico 102 a una interfaz biológica de un sujeto. En algunas modalidades, el sistema de suministro transdérmico
15 102 está configurado para proporcionar el suministro transdérmico de uno o más agentes activos terapéuticos a una interfaz biológica de un sujeto.

Las Figuras 5A y 5B muestran diagramas esquemáticos de dispositivos de suministro transdérmico mediante
20 iontoforesis ejemplares que exhiben elementos interiores ejemplares de los dispositivos. La Figura 5A es una modalidad ilustrada particular que muestra un dispositivo de iontoforesis 201, el cual incluye (1) un ensamblaje de electrodo activo 210 que tiene un electrodo activo 211 con
25 una primera polaridad, un depósito de agente activo 214 para retener un agente activo que tiene la primera polaridad y opcionalmente una membrana de intercambio iónico 215, que tiene una carga de la primera polaridad; (2) un ensamblaje de contraelectrodo 220 que tiene un contraelectrodo 221 con una
30 segunda polaridad opuesta a aquella de la primera polaridad y

un depósito de electrolito 222 para mantener una solución de electrolito en contacto con el contraelectrodo 221; y (3) una fuente de energía 230 que tiene terminales conectadas al electrodo activo 211 y al contraelectrodo 221. En por lo menos una modalidad, durante la operación del dispositivo 200, los polos de la fuente de energía 230, que tienen una primera polaridad y una segunda polaridad, son conectados respectivamente al ensamblaje de electrodo activo 210 y al ensamblaje de contraelectrodo 220; el dispositivo 200 se pone en contacto con una interfaz biológica 250 de un sujeto; y, con la activación de la fuente de energía 230, el agente activo de una primera polaridad emigra del depósito de agente activo 214 a y dentro de la interfaz biológica 250. En ciertas modalidades de ese tipo, el dispositivo 201 puede incluir la membrana de intercambio iónico opcional 215 en contacto con la interfaz biológica 250, la cual puede servir para bloquear sustancialmente la migración de contraiones biológicos de la interfaz biológica 250 al interior del ensamblaje de electrodo activo 210, mejorando en consecuencia la eficiencia de suministro del agente activo.

La Figura 5B muestra un dispositivo de iontoforesis 202 de acuerdo con otra modalidad ilustrada, el cual incluye elementos además de aquellos mostrados en el dispositivo 201. El dispositivo 202 incluye además, en el ensamblaje de electrodo activo 210, un depósito de electrolito 212 para mantener una solución de electrolito en contacto con el electrodo activo 211 y el depósito de agente activo 214. En ciertas modalidades, una segunda membrana de intercambio iónico opcional 213 que tiene la segunda polaridad se puede colocar entre el lado frontal del depósito de electrolito 212

y el lado posterior del depósito de agente activo 214. En la modalidad ilustrada particular de la Figura 5B, el dispositivo 202 incluye además, como los elementos del ensamblaje de contraelectrodo 220, un depósito de electrolito adicional 224 y dos membranas de intercambio iónico opcionales 223, 225, con la membrana 223 colocada entre los depósitos de electrolito 222 y 224 y con la membrana 225 colocada entre el depósito de electrolito 224 y la interfaz biológica 250.

10 Los depósitos en los dispositivos, tales como los dispositivos de suministro transdérmico descritos anteriormente, pueden incluir, por ejemplo, membranas o substratos porosos en los cuales se dispersan materiales tipo sol, incluyendo soluciones de polímero altamente viscosas, 15 que contienen agentes activos y/o electrolitos y similares así como también otros componentes o excipientes. Estos depósitos pueden ser particularmente útiles para proporcionar una migración uniforme, consistente de los agentes activos y/o electrolitos bajo condiciones de uso pasivas o activas.

20 Los materiales tipo sol pueden comprender suspensiones o soluciones semisólidas de macromoléculas orgánicas. Las soluciones pueden ser altamente viscosas. Los ejemplos de estas macromoléculas orgánicas incluyen polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, 25 hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y similares), agentes de gelificación (carboxipolialquilenos y similares), polímeros hidrófilos (por ejemplo, óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, alcoholes polivinílicos y similares), gelatina, gomas de xantano, 30 alginato de sodio y similares o combinaciones de los mismos.

Los polímeros celulósicos, por ejemplo hidroxipropilcelulosa, pueden ser materiales particularmente útiles para la dispersión por todas las membranas o substratos porosos, para proporcionar un medio para retener
5 de manera estable el agente activo y/o electrolito, así como también otros compuestos o excipientes. Como se plantea en otra parte en este documento, sin embargo, existen desafíos en la provisión de una estructura de depósito poroso dentro de la cual las composiciones estables de sol o polímero
10 celulósico que contienen concentraciones uniformes de agente activo y/o electrolito se dispersan por todo el substrato poroso.

Dos planteamientos que se pueden tomar para intentar preparar substratos porosos por todos los cuales se
15 dispersan composiciones de polímero celulósico que contienen concentraciones uniformes de agentes activos y/o electrolitos son de la siguiente manera.

En un planteamiento para llenar substratos porosos que son adecuados para la preparación de depósitos de
20 dispositivos descritos en este documento, y dispositivos relacionados, el agente activo y/o electrolito, así como también otro(s) compuesto(s) y/o excipiente(s), se pueden mezclar en solución con el(los) componente(s) del polímero celulósico durante la preparación de la solución de polímero.
25 La solución de polímero celulósico, la cual se vuelve sumamente viscosa con la disolución del(los) componente(s) del polímero, puede contener de esta manera una concentración uniforme bien distribuida del agente activo y/o electrolito, así como también otros compuestos y/o excipientes. Sin
30 embargo, al intentar suministrar estas soluciones de polímero

altamente viscosas dentro de un substrato poroso, la solución viscosa puede ser distribuida solo con dificultad y además, cuando se distribuye, es incapaz de fluir fácilmente dentro y por todo el substrato poroso, obteniendo de esta manera un depósito de dispositivo que contiene una solución distribuida de manera no uniforme de polímero celulósico que contiene agente activo y/o electrolito. De esta manera, cuando se utiliza para el suministro transdérmico de un agente activo, es probable que un dispositivo que tiene depósitos que comprenden un substrato poroso lleno de esta manera exhiba irregularidades en el flujo de iones dentro de los depósitos y de esta manera irregularidades en el suministro de agente activo al sujeto. Estas dificultades en el uso de soluciones de polímero altamente viscosas para llenar substratos porosos destinados para la preparación de depósitos también se pueden encontrar cuando la matriz llena comprende compuestos formadores de soles, incluyendo aquellos identificados en otra parte en este documento, o un gel, tal como un hidrogel.

En otro planteamiento posible para llenar substratos porosos para el uso en la fabricación de depósitos de dispositivos descritos en este documento, y dispositivos relacionados, la solución de polímero celulósico sumamente viscosa se puede preparar sin el agente activo y/o electrolito, así como también otros compuestos y/o excipientes. La solución de polímero viscosa entonces se puede suministrar, como antes, dentro del substrato poroso, seguido por el secado. En este planteamiento, el polímero seco luego es rehidratado al introducir en el substrato poroso una solución de agente activo y/o electrolito, así como también otro(s) compuesto(s) y/o excipiente(s). Sin

SA

embargo, este planteamiento no solo no supera las dificultades del planteamiento descrito anteriormente, sino que de hecho agrega incertidumbre adicional con respecto a la eficiencia y uniformidad de la rehidratación de la matriz de polímero seca.

Es importante destacar que ninguno de estos planteamientos es útil en la generación de un producto adecuado por vía de operaciones de manufactura basadas en una banda continua. Estas operaciones emplean una o más bandas continuas de material, típicamente distribuido desde uno o más rodillos de suministro y aceptado sobre un rodillo receptor. Se pueden realizar numerosas operaciones de manufactura conforme la banda continua de substrato poroso se mueve del rodillo de suministro al rodillo receptor. Por ejemplo, se pueden agregar varias capas a un substrato poroso tipo banda continua, se pueden cargar sustancias en el substrato y se pueden hacer cortes (*por ejemplo*, troquelado, perforación, etcétera). La manufactura basada en una banda continua es el planteamiento más prometedor para la producción rentable de substratos porosos llenos para cualquier uso, tal como un material de vendaje que contiene fármaco y de dispositivos pasivos y activos, tales como dispositivos de suministro transdérmico. Un aspecto importante de la manufactura de banda continua es la velocidad. Cada una de las acciones de manufactura se realiza típicamente mientras que la banda continua pasa varias piezas de equipo o estaciones de trabajo. Por lo tanto, la incapacidad para cargar rápidamente un material viscoso dentro de un depósito puede afectar adversamente el rendimiento del proceso de manufactura.

Como alternativa para los planteamientos descritos anteriormente, las oportunidades adicionales inesperadamente ventajosas para llenar substratos de depósitos porosos se relacionan con la dependencia en la temperatura y
5 concentración de la solubilidad de polímeros celulósicos y con las características de viscosidad correspondientes de las soluciones o suspensiones acuosas de polímero.

Como se proporciona anteriormente, los polímeros celulósicos incluyen, sin limitación, hidroxipropilcelulosa,
10 hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroximetilcelulosa. Cada uno de éstos es un derivado de éter de celulosa en el cual algunos de los grupos hidroxilo de celulosa han sido sustituidos. En la hidroxipropilcelulosa (HPC), por ejemplo, algunos de los grupos hidroxilo de
15 celulosa han sido hidroxipropilados, produciendo de esta manera moléculas de celulosa que tienen grupos $-OCH_2CH(OH)CH_3$. En la celulosa hidroxietilada (HEC), algunos de los grupos hidroxilo de celulosa han sido hidroxietilados, produciendo de esta manera moléculas de celulosa que tienen grupos -
20 OCH_2CH_2OH . Los otros derivados de celulosa representativos que se listan anteriormente corresponden a metilcelulosa hidroxipropilada y celulosa hidroximetilada, respectivamente.

Mientras que la celulosa no es soluble en agua, la HPC se vuelve fácilmente soluble a temperaturas inferiores a
25 aquellas en un intervalo de aproximadamente $30-40^{\circ}C$; conforme la temperatura incrementa a través de este intervalo y más arriba, la solubilidad disminuye y comienzan a formarse agregados. Como se planteaba anteriormente, las soluciones acuosas de HPC son altamente viscosas y de esta manera son
30 difíciles de suministrar y dispersar por todos los substratos

61

porosos destinados para la producción de por ejemplo almohadillas, vendajes, depósitos y/o dispositivos de suministro transdérmico. Con el incremento de la temperatura de una solución de HPC, sin embargo, conforme la solubilidad disminuye y comienzan a formarse agregados, la solución de HPC, en ciertas modalidades, se transforma en una suspensión y la viscosidad cae notablemente. En ciertas modalidades de ese tipo, con la temperatura incrementada y la disminución correspondiente en la viscosidad, la suspensión de HPC puede ser distribuida más fácilmente dentro y dispersada por todo el substrato poroso. En ciertas modalidades en donde la temperatura se mantiene a un nivel apropiadamente elevado, la HPC se puede mantener en suspensión y la viscosidad permanece suficientemente baja para hacer posible el suministro y la dispersión de la suspensión de polímero celulósico que contiene un agente activo y/o electrolito, así como también cualquier compuesto y/o excipiente adicional. En estas modalidades, conforme la temperatura de la suspensión de polímero comienza a descender, el polímero puede disolverse nuevamente y el material permanece de esta manera dispersado por todo el substrato poroso, volviéndose nuevamente un medio altamente viscoso para mantener los diversos componentes dentro de un depósito.

En el proceso descrito anteriormente, conforme incrementa la temperatura, la generación de agregados uniformes finamente dispersados, que da por resultado de esta manera una disminución en la viscosidad del fluido, requiere una transferencia de calor eficiente dentro y por todo el fluido y el mezclado efectivo del fluido conforme se calienta.

En ciertas modalidades, como se describe en este documento, la uniformidad de composiciones de polímero celulósico altamente viscosas que son dispersadas por todo el substrato poroso de varios depósitos en dispositivos de suministro tanto pasivo como activo se prefiere para el suministro consistente de agente activo a y a través de la interfaz biológica. Además, en ciertas modalidades, en un dispositivo en el cual un agente activo es suministrado a una interfaz biológica por medio de la aplicación de una fuerza electromotriz o corriente, tal como un dispositivo de iontoforesis, la uniformidad de la composición de polímero por todo el substrato poroso de varios depósitos de electrolito también se prefiere para el flujo consistente de iones de electrolito, lo cual puede ayudar de esta manera en la operación eficiente del dispositivo y el suministro del agente activo. En algunas modalidades, tales como aquellas descritas anteriormente, con el propósito de mantener la uniformidad de la solución de polímero celulósico sumamente viscosa, puede ser ventajoso cuando se eleva la temperatura para controlar la agregación de tal manera que los agregados formados de esta manera son agregados finamente divididos, preferiblemente que agregados o precipitados más grandes. En estas modalidades, una disolución más fácil de estos agregados finamente divididos, cuando la temperatura de la suspensión se disminuye, puede proporcionar una concentración más uniforme del polímero celulósico, agente activo y, como sea apropiado, los electrolitos y/u oros compuestos y/o excipientes. En este respecto, se ha observado que, al incorporar hidroxietilcelulosa (HEC) en soluciones de hidroxipropilcelulosa (HPC) en relaciones apropiadas, las

suspensiones de viscosidad más baja que resultan del incremento de la temperatura del líquido o sol de alta viscosidad comprenden agregados que están divididos más finamente que en ausencia de HEC. En estas modalidades, 5 cuando la suspensión formada de esta manera es distribuida dentro y dispersada por todo el substrato poroso y luego se permite que la temperatura descienda, esta suspensión de HPC/HEC finamente dividida se disuelve de nuevo y forma el medio altamente viscoso, el cual contiene una distribución 10 más uniforme de los diversos componentes dentro de los dispositivos de suministro activo o pasivo que aquella que se obtiene en ausencia de HEC. Este planteamiento también puede disminuir ventajosamente el tiempo que toma cargar un substrato poroso. En ciertas modalidades, estas composiciones 15 de polímero celulósico pueden incluir adicional, o alternativamente, hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa.

En vista del planteamiento anterior, se puede apreciar fácilmente que sería ventajoso tener sistemas, métodos y dispositivos que sean capaces de suministrar 20 soluciones o suspensiones de polímeros celulósicos, que tienen agentes activos y/o electrolitos, así como también otros compuestos o excipientes, dentro y dispersadas por todos los substratos porosos como se plantea en este documento. Es particularmente ventajoso que estos sistemas, 25 métodos y dispositivos se utilicen en la manufactura de estructuras de depósitos porosos llenos, particularmente en procesos de manufactura basados en una banda continua.

En este respecto, los sistemas y métodos se plantean en este documento para el llenado efectivo de 30 estructuras de depósitos porosos tales como aquellas

GA

encontradas en los elementos de depósito de dispositivos de suministro transdérmico para el suministro pasivo o activo de agentes activos a y/o a través de una interfaz biológica de un sujeto. Aunque son ejemplificados para llenar elementos de depósito de estos dispositivos, será fácilmente aparente que los sistemas y métodos dados a conocer se pueden utilizar para el llenado efectivo de cualquier tipo de substrato poroso, por ejemplo almohadillas, vendajes y similares. Además, aunque se ejemplifican para modalidades que utilizan procesos basados en una banda continua para llenar estos dispositivos, será fácilmente aparente que los sistemas y métodos dados a conocer se pueden utilizar en el llenado manualmente de estructuras porosas o por otros tipos de procesos automatizados.

En una modalidad ilustrada, la Figura 6A muestra un sistema ejemplar 400 que es adecuado para suministrar una composición dentro de un substrato poroso. En particular, el sistema ejemplar 400 se puede utilizar para suministrar una composición de líquido o sol a base de HPC sumamente viscosa, o componentes de la misma, dentro de un substrato poroso suministrado por medio de un proceso basado en una banda continua y que es adecuado para el uso como un material de depósito. El sistema 400 incluye un conducto 402 que tiene una entrada 408 y una salida de distribución 452, un conducto 402 que tiene además una primera porción 410 y una segunda porción 431, en donde la primera porción 410 se coloca entre la entrada 408 y la segunda porción 431, y en donde la segunda porción 431 se coloca entre la primera porción 410 y la salida de distribución 452. El sistema 400 incluye además un depósito de distribución 406 para retener un líquido

altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol 401, un primer calentador 412a, opcionalmente una primera mezcladora 414a y una válvula de distribución 440. El depósito de distribución 406 incluye además una entrada 404 y una salida 407. La entrada 404 del depósito de distribución 406 se puede utilizar, por ejemplo, para llenar el depósito de distribución 406 con el líquido altamente viscoso, el sol o la composición formadora de sol suministrado por vía del tubo de suministro 429. La entrada 404 puede estar conectada además por vía de la tubería de presión 427 a una fuente de presión, por ejemplo, una bomba, una cabeza (la cual no se muestra) y se puede utilizar para suministrar presión a los contenidos del depósito de distribución 406 para impulsar los contenidos del depósito de distribución 406 dentro y a través del conducto 402. El suministro de la composición desde la entrada de composición 429 o la aplicación de presión desde la entrada de presión 427 por vía de la entrada de depósito 404 al depósito de distribución 406 se selecciona por medio de la operación de la válvula de entrada 430. La operación de la válvula de entrada 430 es controlada por el controlador de válvula de entrada 426. La operación del controlador de válvula de entrada 426 puede ser controlada por una señal del lado de salida 423 del controlador del sistema maestro 424. Con la recepción de una señal apropiada del controlador del sistema maestro 424, la válvula de entrada 430 se puede colocar para el suministro de presión, para el suministro de la composición o para el suministro de ninguna de las dos (es decir, una posición desactivada). El controlador de entrada 426 puede operar, alternativamente, en respuesta a una señal de un sensor de nivel de depósito 428. Por ejemplo, una señal

del sensor de nivel de depósito 428 que indica que el nivel de composición en el depósito de distribución 406 es baja puede colocar la válvula de entrada 430 para suministrar la composición para rellenar el depósito de distribución 406.

5 En ciertas modalidades, como se plantea adicionalmente más adelante, un líquido altamente viscoso, sol o composición formadora de sol 401 se puede suministrar directamente al conducto 402 por vía de algún tipo de bomba dosificadora (véase, la Figura 6D), *por ejemplo*, una bomba de
10 desplazamiento positivo. Esta bomba puede suministrar de manera controlable la composición o fluido altamente viscoso 401 al conducto 402 directamente por vía de la entrada 408, tomando de esta manera el lugar del depósito 406. Esta bomba puede ser operada ya sea manualmente o por medio de una señal
15 del controlador del sistema maestro 424.

En el sistema ejemplar 400, el primer calentador 412a y la primera mezcladora 414a se colocan en la primera porción 410 del conducto. El primer calentador 412a y la primera mezcladora 414a se pueden incluir opcionalmente
20 dentro de una primera unidad de calentador/mezcladora 422. El primer calentador 412a y la primera mezcladora 414a pueden existir dentro del sistema 400, o dentro de la unidad de calentador/mezcladora 422, como componentes separados o asociados integralmente entre sí, como se describe
25 adicionalmente más adelante (véase, las Figuras 6B y 6C), el primer calentador referido genéricamente como 412 y el primer calentador referido genéricamente como 414. La primera mezcladora 414 puede ser una mezcladora estática o dinámica. En ciertas modalidades, como se plantea adicionalmente más
30 adelante, una mezcladora puede no ser necesaria en sistemas

en donde el conducto 402 es una tubería capilar de diámetro estrecho. En ausencia de una mezcladora, el mezclado puede ocurrir dentro de esta tubería simplemente en virtud del flujo del fluido dentro del diámetro estrecho de la tubería.

5 Además, el diámetro estrecho de la tubería puede permitir un intercambio de calor eficiente por toda la composición de flujo 401. El sistema 400, como se ilustra, puede incluir un primer controlador de temperatura 420 para regular la temperatura del primer calentador 412 y puede incluir
10 opcionalmente un medidor (el cual no se muestra) para permitir que un operador humano supervise la temperatura del primer calentador 412 y/o de los contenidos del conducto 402. Algunas modalidades del sistema 400 pueden emplear un sensor de temperatura 416 (*por ejemplo*, un termopar, dispositivo
15 térmico de resistencia, termistor, radiador infrarrojo, dispositivo bimetalico, dispositivo de dilatación del líquido y/o dispositivo en estado cargado, etcétera) y/o un sensor de presión 418 (un transductor de presión absoluto o diferencial) para medir la temperatura y/o presión,
20 respectivamente, y proporcionar señales apropiadas al controlador de temperatura 420 directamente o al controlador del sistema maestro 424 (*por ejemplo*, microcontrolador, conjunto de puertas programables de campo o Circuito Integrado Específico de la Aplicación), el cual a su vez
25 proporciona señales (sin procesar o procesadas) al controlador de temperatura 420. El controlador del sistema maestro 424 puede tener un lado de entrada 425, el cual recibe señales, y un lado de salida 423, el cual envía señales. Las señales recibidas en el lado de entrada 425 del
30 controlador del sistema maestro 424 pueden originarse de

diversos sensores dentro del sistema, incluyendo el sensor de temperatura 416 y/o el sensor de presión 418. Las señales enviadas del lado de salida 423 del controlador del sistema maestro 424 pueden ser en respuesta a señales recibidas en el
5 lado de entrada 425 y/o pueden resultar de instrucciones proporcionadas por el soporte lógico informático (software) o soporte lógico inalterable (firmware) del sistema, o conectadas por cable dentro de los componentes físicos del sistema, y/o pueden resultar de instrucciones proporcionadas
10 manualmente por un operador humano. La mezcladora 414, si es una mezcladora dinámica, puede estar bajo el control de señales del controlador del sistema maestro 424.

En el sistema ejemplar 400, la válvula de distribución 440 está colocada en la segunda porción 431 del
15 conducto 402. También en la segunda porción 431 del conducto 402 está colocado un segundo calentador 436 y, opcionalmente, una segunda mezcladora 438. En la modalidad ejemplar de la Figura 6A, el segundo calentador 436 está colocado antes de la válvula de distribución 440 y la mezcladora opcional 438
20 está colocada entre el segundo calentador 436 y la válvula de distribución 440. Por lo menos dos de la válvula de distribución 440, el segundo calentador 436 y la segunda mezcladora 438 se pueden incluir juntos opcionalmente, como componentes separados o asociados integralmente entre sí,
25 dentro de una unidad de válvula/calentador/mezcladora 442. Por ejemplo, un aparato individual puede contener la válvula de distribución 440, el segundo calentador 436 y la segunda mezcladora 438 (estática o dinámica), todos los cuales pueden ser controlables de manera separada. El sistema 400 incluye
30 un controlador de la válvula de distribución 450 para regular

69

el flujo de la salida de distribución 452 del conducto 402 dentro de un substrato poroso 466. El substrato poroso 466 puede estar colocado para recibir la composición 401 de la salida de distribución 452 del sistema 400 utilizando un sistema de manufactura basado en una banda continua 460 para suministrar el substrato poroso 466 por medio de un proceso basado en una banda continua, como se ilustra esquemáticamente. El sistema 400 incluye además un segundo controlador de temperatura 446 para regular la temperatura del segundo calentador 436 y puede incluir opcionalmente un medidor (el cual no se muestra) para permitir que un operador humano supervise la temperatura del segundo calentador 436 y/o los contenidos del conducto 402. Algunas modalidades del sistema 400 pueden emplear un segundo sensor de temperatura 432 (por ejemplo, un termopar, dispositivo térmico de resistencia, termistor, radiador infrarrojo, dispositivo bimetálico, dispositivo de dilatación de líquido y/o dispositivo en estado cargado, etcétera) y/o un segundo sensor de presión 434 (un transductor de presión absoluta o diferencial) para medir la temperatura y/o presión respectivamente, y proporcionar señales apropiadas al controlador de temperatura 446 directamente o al controlador del sistema maestro 424 (por ejemplo, microcontrolador, conjunto de puertas programables de campo o Circuito Integrado Específico de la Aplicación), el cual a su vez proporciona señales (no procesadas o procesadas) al controlador de temperatura 446. El controlador de la válvula de distribución 450 opera en respuesta a señales recibidas del controlador del sistema maestro 424. Estas señales pueden resultar de la entrada al controlador del sistema maestro 424

de varios sensores del sistema, en particular, el segundo sensor de temperatura 432 y/o el segundo sensor de presión 434. En ciertas modalidades, las señales pueden ser recibidas por el controlador de la válvula de distribución 450 desde el
5 segundo controlador de temperatura 446, lo cual puede ser indicativo de, por ejemplo, la entrada al segundo controlador de temperatura 446 del segundo sensor de temperatura 432 y/o el segundo sensor de presión 434.

Mientras que la modalidad del sistema de
10 distribución 400 ilustrado en la Figura 6A muestra elementos del sistema en posiciones particulares, una persona de experiencia en el campo relevante entendería fácilmente que ciertos elementos ilustrados se pueden colocar de modo diferente, tal como para proporcionar ciertas ventajas en el
15 diseño u operación del sistema. Como se ilustra, por ejemplo, el segundo sensor de temperatura 432 y el segundo sensor de presión 434 se pueden colocar ventajosamente entre la válvula de distribución 440 y la salida de distribución 452 del conducto 402 como un indicador de la temperatura y/o
20 viscosidad de la composición antes de la distribución dentro del substrato poroso 466.

En el sistema de distribución ejemplar 400 de la Figura 6A, la composición 401 es distribuida desde la salida de distribución 452 del conducto 402 dentro del substrato
25 poroso 466 con un proceso basado en una banda continua. Dentro de este diagrama esquemático simplificado de un sistema de manufactura 460, el substrato poroso 466 se proporciona desde el rodillo de suministro 462 y aceptado por el rodillo receptor 464. La operación del sistema de
30 manufactura 460 está bajo el control de un controlador del

sistema de manufactura 448, el cual puede estar bajo el control del controlador del sistema maestro 424. Alternativamente, el controlador del sistema de manufactura 448 puede operar el sistema de manufactura 460 independientemente del control por el controlador del sistema maestro 424. El sistema de manufactura 460 puede incluir uno o más aspectos adicionales, algunos de los cuales se plantean más adelante.

El flujo de la composición 401 a través del conducto 402 ocurre por medio de la activación de la válvula de entrada 430 para presurizar el depósito 406 por vía de la entrada de la válvula de entrada 427, la cual está conectada a una fuente de presión (la cual no se muestra). La fuente de presión puede ser gas presurizado, cualquiera de una variedad de bombas o simplemente una cantidad de calor. La válvula 430 puede ser operada automáticamente bajo el control del controlador del sistema maestro 424, o manualmente, como sea apropiado.

Ciertas modalidades de la Figura 6A ilustradas en las Figuras 6B y 6C muestran una mezcladora 414 que mezcla los contenidos calientes del conducto 402 durante el transporte de los contenidos a través del conducto 402. En la Figura 6B, se muestra que la mezcladora 414b está separada del calentador 412b. En esta modalidad, la mezcladora 414b sirve para mezclar los contenidos del conducto 402 después del calentamiento de los contenidos por parte del calentador 412b y el transporte de los contenidos calientes por vía de la porción del conducto que sale del calentador 412b. En la modalidad de la Figura 6C, la mezcladora 414c se ilustra como una parte integral de, o contenida dentro del, calentador

412c. En esta modalidad, la mezcladora 414c realiza la mezcla de los contenidos del conducto 402 durante el calentamiento de los contenidos por parte del calentador 412c y el transporte de los contenidos calientes por vía de la porción
5 del conducto que está contenida dentro del calentador 412c. En modalidades tales como aquellas ilustradas en las Figuras 6B y 6C, durante el calentamiento y el transporte del líquido altamente viscoso, el sol o los componentes formadores de sol y otros componentes de la composición 401, la mezcladora
10 414b, 414c genera una solución y/o suspensión uniforme bien mezclada de los componentes.

En varias modalidades, la mezcladora 414 puede ser cualquiera de una variedad de dispositivos de mezclado estático, incluyendo aquellos que tienen estructuras internas
15 que mezclan la composición 401 durante el paso de la composición 401 a través de la mezcladora 414. En otras ciertas modalidades, la mezcladora 414 puede ser cualquiera de una variedad de mezcladoras dinámicas, incluyendo aquellas que tienen estructuras internas que pueden ser movidas o se
20 pueden hacer vibrar de manera controlable para mezclar la composición 401 durante el flujo a través de la mezcladora 414. El mezclado por medio del dispositivo de mezclado dinámico puede ser controlado manual o automáticamente.

La Figura 6D muestra una bomba dosificadora 492
25 para suministrar el líquido altamente viscoso, el sol o la composición generadora de sol al conducto 402 y dos mezcladoras 414d, 414e para mezclar los contenidos del conducto 402 durante el transporte de los contenidos a través del conducto 402. La bomba dosificadora 492 puede servir como
30 una alternativa para la combinación de la entrada de presión

427 y el depósito de distribución 406 de la Figura 6A para suministrar el líquido altamente viscoso, sol o composición generadora de sol a la entrada 408 del conducto 402. El líquido altamente viscoso, sol o composición generadora de sol se proporciona a la bomba dosificadora 492 por vía de la entrada 490 y luego se suministra por medio de la bomba dosificadora 492 por vía de la entrada 408 al conducto 402. Los contenidos del conducto 402 fluyen desde la entrada 408 por vía del conducto 402 a través de la mezcladora 414d. La mezcladora 414d puede estar colocada dentro del sistema 400 para mezclar los contenidos del conducto 402 antes del calentamiento de los contenidos del conducto 402. Los contenidos mezclados del conducto 402 fluyen a través de la válvula opcional 494. La válvula 494, si está presente, puede ajustarse para regresar algo o la totalidad de los contenidos mezclados del conducto 402 por vía del conducto 496 a la bomba dosificadora 492, por ejemplo para ser suministrados nuevamente a la mezcladora 414d para el mezclado adicional. Cuando la válvula 494 está ausente o no está configurada o ajustada para suministrar los contenidos mezclados del conducto 402 desde la mezcladora 414d nuevamente a la bomba dosificadora 492, los contenidos mezclados del conducto 402 son suministrados de la mezcladora 414d a la mezcladora 414e. En ciertas modalidades, la mezcladora 414e puede ser calentada por el calentador 412d. Por ejemplo, en ciertas modalidades de ese tipo, la mezcladora 414e puede estar colocada dentro de un calentador, tal como un bloque de calentamiento. En otras modalidades, el calentador 412d puede estar colocado para calentar los contenidos del conducto 402 antes o después del mezclado de los contenidos del conducto

402 por parte de la mezcladora 414e. En cualquier modalidad de ese tipo, los contenidos mezclados, calentados del conducto 402 fluyen a la válvula de distribución 440. La válvula 440 puede ser calentada. Por ejemplo, la válvula 440
5 puede estar integrada en un segundo calentador 436a, tal como un bloque de calentamiento. El calentador 436a puede ser de temperatura controlada, por ejemplo por medio de sistemas de control tales como aquellos mostrados esquemáticamente en la Figura 6A. Se entenderá que cualquier referencia en este
10 documento al calentador 436 o al segundo calentador 436 incluye el segundo calentador 436a a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. La válvula de distribución 440 puede ajustarse para suministrar los contenidos calentados, mezclados del conducto 402 por vía de la salida de
15 distribución 452. En ciertas modalidades del sistema de distribución mostrado en la Figura 6D, la mezcladora 414d puede ser una mezcladora estática y la mezcladora 414e puede ser una mezcladora dinámica. En ciertas modalidades de la Figura 6D, el control del sistema y la operación pueden
20 ocurrir por medio de ciertos procesos de control sugeridos en la Figura 6A. Por ejemplo, las unidades de supervisión de presión y/o transductores de presión se pueden colocar para supervisar la temperatura y/o presión de la composición 401 en varias ubicaciones dentro del conducto 402.

25 Una modalidad adicional de la Figura 6A se ilustra en la Figura 6E.

En ciertas modalidades de los sistemas descritos en este documento, como se ejemplifica anteriormente, la(s) mezcladora(s) puede(n) no ser necesaria(s). Como se plantea
30 anteriormente, la función de mezclado de una o más de las

mezcladoras puede ser proporcionada alternativamente por medio del uso de un tubo capilar de diámetro estrecho como el conducto 402. Durante el flujo de fluido a través de este tubo, el mezclado efectivo del fluido y el intercambio de calor eficiente de la pared al fluido y dentro del fluido pueden ocurrir debido al diámetro estrecho del tubo.

El mezclado, ya sea por medio del uso de una mezcladora estática o dinámica o simplemente por el flujo del fluido dentro de una tubería de diámetro estrecho, es necesario para proporcionar el intercambio eficiente de calor del calentador por todo el fluido por vía de las paredes del conducto. La combinación del mezclado con un intercambio de calor eficiente proporciona ventajosamente una composición uniforme con agregados dispersados finamente para la distribución. El mezclado efectivo limita el desarrollo de gradientes de temperatura dentro del fluido, particularmente áreas de calor excesivo contra las paredes interiores del conducto, lo cual puede conducir a la formación de agregados de dimensiones o características indeseables.

Las mezcladoras, tales como aquellas ejemplificadas anteriormente como 414, 438, o dentro de las unidades de calentador/mezcladora 422, 442, pueden mezclar de manera estática, dinámica o por medio del flujo dentro de un tubo capilar de diámetro estrecho. Una mezcladora o una unidad de calentador/mezcladora puede incluir componentes de mezcladora para proporcionar una combinación de diferentes modos de mezclado. Por ejemplo, una mezcladora puede incluir dos componentes, uno que es una mezcladora estática y el otro que es una mezcladora dinámica. En este dispositivo, el fluido puede entrar a la mezcladora estática primero, seguido por la

mezcladora dinámica. Alternativamente, el fluido puede entrar a la mezcladora dinámica primero, seguido por la mezcladora estática. Además, el mezclado puede incluir la combinación de una mezcladora estática y/o una mezcladora dinámica con el
5 mezclado de fluido por vía del flujo a través de una tubería capilar.

En modalidades ilustradas adicionalmente de la Figura 6A, las Figuras 6E, 6F y 6G muestran con mayor detalle aspectos particulares de un sistema de manufactura basado en
10 una banda continua 460 que es particularmente adecuado para la implementación de un proceso basado en una banda continua para el llenado de substratos porosos con composiciones que contienen HPC altamente viscosas y la producción de dispositivos de suministro transdérmico o componentes de los
15 mismos.

La Figura 6E muestra una modalidad de un sistema de manufactura basado en una banda continua 460 que puede ser particularmente adecuado para la producción de un dispositivo de suministro transdérmico pasivo o componentes de depósito
20 poroso del mismo. El substrato poroso tipo banda continua 466 se proporciona desde un rodillo de suministro de banda continua 462. Cuando se produce un dispositivo de suministro transdérmico pasivo, en lugar de llenar simplemente los componentes de depósito poroso, un rodillo de suministro de
25 respaldo 470 puede suministrar un material de respaldo 472 para la aplicación a la superficie distal del substrato poroso a base de una banda continua 466, es decir, la superficie del substrato poroso que en el uso es opuesta a aquella destinada para el contacto con la piel de un sujeto.
30 El material de respaldo 472 puede ser cualquier material

adecuado para el uso en un lado de un dispositivo de suministro transdérmico que no está destinado para hacer contacto con una superficie biológica, tal como la piel. Por ejemplo, este material de respaldo puede ser cualquiera de una variedad de materiales poliméricos, flexibles, inertes que pueden proteger la superficie distal del depósito del dispositivo durante el uso. La superficie proximal del material de respaldo 472 puede incluir una capa de adhesivo inerte (la cual no se muestra), que puede fijar la superficie proximal del material de respaldo a la superficie distal del substrato poroso 466. El substrato poroso 466 y el material de respaldo 472 son alimentados a través de los rodillos (por ejemplo, rodillos tensores) 468 para poner en contacto los dos materiales. La composición 401 se aplica a una superficie de substrato poroso 466 desde la salida de distribución 462. Cuando la superficie distal del substrato poroso 466 se une al material de respaldo 472, la composición 401 se aplica a la superficie del substrato poroso 466 opuesta a aquella que tiene el material de respaldo 472. Cuando el substrato poroso 466 no incluye el material de respaldo 472, la composición 401 se puede aplicar a cualquier superficie del substrato poroso 466, es decir, cualquier superficie que pueda actuar como la superficie proximal. En ciertas modalidades, después del llenado del substrato poroso 466 con la composición 401, puede ser ventajoso proporcionar un flujo de aire, o algún otro gas, hacia la superficie del substrato poroso 466 desde un dispositivo (por ejemplo, soplador, ventilador, tobera, etcétera) 474 diseñado para ese propósito. Por ejemplo, el aire suministrado de esta manera puede ser deshumidificado y/o puede estar a una temperatura elevada para facilitar el

secado, ya sea parcial o completamente, de la composición 401 en el substrato poroso 466. Alternativamente, el aire suministrado de esta manera puede ser humidificado para impedir el secado de la composición 401 en el substrato poroso 466. En cualquiera de estas modalidades, el aire puede estar a temperatura ambiente. Aunque la modalidad de la Figura 6E muestra la salida de distribución 452 y el dispositivo 474 colocados después de la aplicación del material de respaldo opcional 472, sería apreciado fácilmente por una persona de experiencia en el campo relevante que la salida de distribución 452 y el dispositivo 474 podrían estar colocados antes de la aplicación del material de respaldo 472. También sería fácilmente aparente para una persona de experiencia en el campo relevante que se podrían tomar planteamientos alternativos para secar o humidificar el substrato poroso 466 después de la aplicación de la composición 401. Por ejemplo, el secado se podría realizar por medio del alargamiento de la trayectoria tomada por el substrato poroso 466, incrementando en consecuencia el tiempo que el substrato poroso es expuesto a la temperatura ambiente.

En la modalidad del sistema 460 en la Figura 6E, un forro de liberación 480 se puede aplicar a la superficie proximal del substrato poroso lleno 466, es decir, a la superficie que está destinada para ser aplicada a la piel de un sujeto. En estas modalidades, un distribuidor de adhesivo 476 se puede colocar para suministrar adhesivo sensible a la presión a la superficie proximal del substrato poroso lleno 466. El forro de liberación 480 se suministra desde el rodillo de forro de liberación 478 y es alimentado, junto con

el substrato poroso lleno 466, entre los rodillos (por ejemplo, rodillos tensores o de laminación) 468. El uso de los forros de liberación y los adhesivos sensibles a la presión de esta manera es conocido en el campo y no se plantea adicionalmente en este documento. En el uso, cuando el forro de liberación 480 es retirado de un dispositivo de suministro transdérmico producido de esta manera, es decir, antes de la aplicación del dispositivo a la piel, el adhesivo sensible a la presión permanece asociado con el forro de liberación, exponiendo de esta manera el substrato poroso lleno 466 a la piel.

En la modalidad de manufactura del sistema de suministro 460 mostrada en la Figura 6E, el substrato poroso lleno de tipo banda continua 466, que tiene uno o ambos de un material de respaldo 472 y un forro de liberación 480 asociados con el mismo, puede ser procesado continuamente aún más para producir un dispositivo de suministro transdérmico pasivo. Por ejemplo, la estructura tipo banda continua producida de esta manera puede pasar a través de una cortadora 482, tal como un troquel, una rebanadora y/o una perforadora, para producir una estructura que tiene una forma apropiada para el uso como un dispositivo de suministro transdérmico particular. Uno o más dispositivos de selección y colocación 484 pueden suministrar un alojamiento apropiado para la forma de la unidad producida por el dispositivo de corte 482. La producción del dispositivo de suministro transdérmico, que tiene la estructura porosa llena dentro del alojamiento, se puede completar por ejemplo por medio del paso a través de los rodillos 468 de modo que los elementos del dispositivo son asociados de manera estable. Los

dispositivos de suministro transdérmico producidos de esta manera pueden ser retirados de la línea de producción continua y empacados por medio de cualquiera de una variedad de métodos conocidos en el campo y la estructura de tipo

5 banda continua no utilizada, restante puede ser aceptada por el rodillo receptor 464. Por ejemplo, los dispositivos de suministro transdérmico resultantes pueden ser sellados herméticamente en bolsitas de papel metálico, las cuales se pueden formar como parte de la operación de manufactura de

10 banda continua, utilizando rollos de suministro de papel metálico y una operación de sellado con adhesivo o calor. La operación de varios elementos del sistema de manufactura basado en una banda continua 460 puede ser controlada por un controlador del sistema de manufactura 448 (véase, la Figura

15 6A), el cual puede ser controlado por el controlador del sistema maestro 424 o puede ser operado independientemente de otra entrada. Los elementos del sistema 460 que pueden ser controlados por el controlador del sistema de manufactura 448 incluyen motores (los cuales no se muestran) que impulsan

20 varios rodillos, el dispositivo 474, un distribuidor de adhesivo 476, una cortadora 482 y un dispositivo de selección y colocación 484.

La Figura 6F muestra un sistema de manufactura basado en una banda continua de substratos porosos llenos 460

25 que puede ser particularmente adecuado para la producción de un dispositivo de suministro transdérmico activo, tal como un dispositivo de iontoforesis o componentes de depósito poroso del mismo. El substrato poroso tipo banda continua 466 es proporcionado desde el rodillo de suministro de banda

30 continua 462. Cuando se produce un dispositivo de suministro

81

transdérmico activo, en lugar de suministrar componentes de depósito poroso lleno, un rodillo de substrato aislante 486 puede suministrar opcionalmente un substrato eléctricamente aislante 488 a la superficie distal del substrato poroso tipo 5 banda continua 466. El substrato eléctricamente aislante 488 puede estar diseñado para permitir ventajosamente el paso de señales eléctricas en ciertas porciones definidas del substrato eléctricamente aislante 488, proporcionando en consecuencia en un dispositivo continuidad eléctrica entre 10 los dos lados del substrato aislante 488 en posiciones predefinidas dentro del dispositivo. La superficie proximal del substrato eléctricamente aislante 488 puede incluir una capa de adhesivo biológicamente inerte (la cual no se muestra), que puede fijar la superficie proximal del 15 substrato eléctricamente aislante 488 a la superficie distal del substrato poroso 466. Cuando se requiere conductividad eléctrica entre dos lados del substrato aislante 488 en posiciones predefinidas durante la operación de un dispositivo de suministro transdérmico activo, la capa de 20 adhesivo no debe interferir con la conductividad eléctrica. El substrato poroso 466 y el substrato eléctricamente aislante 488 son alimentados a través de los rodillos 468 para poner en contacto los dos materiales. La composición 401 luego es suministrada a la superficie proximal del substrato 25 poroso 466 desde la salida de distribución 462. Como se plantea anteriormente en relación con la Figura 6E, puede ser ventajoso, en ciertas modalidades, después de la aplicación de la composición 401 al substrato poroso 466, proporcionar un flujo de aire, o algún otro gas, hacia la superficie del 30 substrato poroso 466 de un dispositivo 474 para secar o

humidificar la composición 401. Aunque la modalidad en la Figura 6F muestra la salida de distribución 452 y el dispositivo opcional 474 colocados después de la posición en la cual el substrato eléctricamente aislante 488 puede ser
5 aplicado a la superficie distal de la capa porosa 466, la salida de distribución 452 y el dispositivo 474 se podrían colocar entre el rodillo de suministro de substrato poroso 462 y la posición en la cual se aplica el substrato eléctricamente aislante 488. El substrato poroso 466 puede
10 ser llenado de esta manera con la composición 401 antes de la aplicación del substrato eléctricamente aislante 488.

En la modalidad del sistema 460 mostrada en la Figura 6F, cuando se utiliza en la producción de un dispositivo de suministro transdérmico activo, una capa de
15 electrodo 492 se puede suministrar opcionalmente desde un rodillo de electrodo 490 y se puede aplicar al lado distal del substrato eléctricamente aislante 488. La capa de electrodo 492 puede incluir una capa de adhesivo biológicamente inerte (la cual no se muestra) sobre su
20 superficie proximal, es decir, sobre la superficie que hace contacto con el lado distal del substrato eléctricamente aislante 488. La capa de electrodo 492 y el substrato poroso 466 que tienen unidos a los mismos el substrato eléctricamente aislante 488 son alimentados a través de los
25 rodillos 468 para hacer contacto los dos.

El sistema de manufactura 460 en la Figura 6F puede incluir aún más ventajosamente, con el propósito de producir dispositivos de suministro transdérmico activo, o ensamblajes de electrodo activo o contraelectrodo de los mismos, uno o
30 más dispositivos de selección y colocación 494 para

proporcionar elementos de circuito adicionales que son necesarios para la operación del dispositivo de suministro transdérmico y/o una cabeza de impresión 496 para proporcionar ciertas marcas útiles en el uso de y/o en la
5 identificación de los dispositivos o ensamblajes. El dispositivo de selección y colocación 494 puede proporcionar, por ejemplo, ciertos elementos de circuitos impresos y/o un elemento de batería. Mientras que el dispositivo de selección y colocación 494 y la cabeza de impresión 496 se muestran en
10 ubicaciones particulares en la Figura 6F, sería fácilmente aparente para una persona de experiencia en la campo relevante que estos elementos se podrían colocar ventajosamente en alguna otra parte en el sistema de manufactura 460.

15 En la modalidad del sistema 460 mostrada en la Figura 6F, cuando el sistema 460 se utiliza en la producción de un dispositivo de suministro transdérmico activo, o componentes o ensamblajes del mismo, un forro de liberación 480 se puede aplicar a la superficie proximal del substrato
20 poroso lleno 466, es decir, a la superficie que está destinada a ser aplicada a la piel de un sujeto. En estas modalidades, un distribuidor de adhesivo 476 se coloca para suministrar adhesivo sensible a la presión a la superficie proximal del substrato poroso lleno 466. El forro de
25 liberación 480 es suministrado desde un rodillo de forro de liberación 478 y, junto con el substrato poroso lleno 466 y uno o más del substrato eléctricamente aislante 488, la capa de electrodo 492 y los elementos de circuito adicionales, es alimentado entre los rodillos 468. Durante el uso, cuando el
30 forro de liberación 480 es retirado de un dispositivo de

suministro transdérmico o ensamblajes de electrodo producidos con el sistema 460 como se describe en este documento, el adhesivo sensible a la presión permanece asociado con el forro de liberación, exponiendo de esta manera el depósito
5 poroso lleno 466 a la piel.

Para producir una estructura apropiada para el uso como un ensamblaje de electrodo activo o un ensamblaje de contraelectrodo en un dispositivo de suministro transdérmico activo, la forma y el grado del material de electrodo 492 y
10 el diseño del substrato eléctricamente aislante 488 pueden ser tales que proporcionan la conductividad eléctrica requerida para la continuidad eléctrica cuando el dispositivo se pone en uso.

La Figura 6G muestra una porción adicional de los
15 sistemas de manufactura de substrato poroso basados en una banda continua 460 de la Figura 6F y descritos anteriormente. En ciertas modalidades de un dispositivo de suministro transdérmico activo, los ensamblajes de electrodo activo pueden comprender por lo menos un depósito de agente activo y
20 un depósito de electrolito. Del mismo modo, en ciertas modalidades de un dispositivo de suministro transdérmico activo, los ensamblajes de contraelectrodo pueden comprender dos depósitos de electrolito. La Figura 6G muestra una porción del sistema de manufactura basado en una banda
25 continua 460 de la Figura 6F que se puede utilizar para producir dispositivos o ensamblajes de electrodo que tienen dos depósitos adyacentes entre sí. Mientras se entiende que cada uno de los dos substratos porosos tipo banda continua puede ser llenado con cualquier combinación de un agente
30 activo o un electrolito, el siguiente planteamiento se dirige

85

para la simplicidad de producción de dispositivos en los cuales un sustrato poroso comprende un agente activo y el otro comprende un electrolito. El sustrato poroso tipo banda continua 466 suministrado desde el rodillo de suministro de
5 banda continua 462 pasa entre los rodillos 468 y se coloca para recibir la composición que contiene agente activo de la salida de distribución 452, formando en consecuencia el sustrato poroso lleno de agente activo 469. El sustrato poroso lleno de agente activo 469 se mueve a una posición en
10 la cual un flujo de aire puede ser proporcionado opcionalmente por el dispositivo 474. Una membrana 467 suministrada desde el rodillo de membrana 465 pasa entre los rodillos 468 y se coloca contra la superficie distal del sustrato poroso lleno de agente activo 469. El sustrato
15 poroso tipo banda continua 466 suministrado desde el rodillo de suministro de banda continua 463 pasa entre los rodillos 468 y se coloca para recibir la composición que contiene electrolito desde la salida de distribución 453, formando en consecuencia el sustrato poroso lleno de electrolito 471. El
20 sustrato poroso lleno de electrolito 471 se mueve a una posición en la cual un flujo de aire puede ser proporcionado opcionalmente por el dispositivo 475 y luego entre los rodillos 468 para ser colocado contra la superficie distal de la membrana 467. El sustrato compuesto poroso a base de una
25 banda continua producido de esta manera, que comprende los sustratos porosos llenos de agente activo y llenos de electrolito 469, 471 con una membrana 467 colocada entre los mismos, se mueve a través del sistema de manufactura 460 para formar los dispositivos de suministro transdérmico activo, o
30 componentes de los mismos, como se describiera anteriormente.

Por consiguiente, la estructura compuesta se mueve adicionalmente a través de los rodillos 468 donde el substrato eléctricamente aislante 488, suministrado desde el rodillo de substrato 486, es colocado contra la superficie 5 distal del componente del substrato poroso lleno de electrolito 471 de la estructura compuesta, y así sucesivamente. En ciertas modalidades, la membrana 467 puede ser una membrana semipermeable o una membrana de intercambio iónico. En otras ciertas modalidades, la membrana 467 puede 10 ser una membrana impermeable, la cual puede ser retirada antes de la operación del dispositivo para permitir el movimiento de los iones de electrolito entre un depósito de substrato poroso lleno de electrolito y un depósito de substrato poroso lleno de agente activo.

15 Mientras que las modalidades de los sistemas de manufactura de substrato poroso a base de una banda continua 460 o detalles de los mismos ilustrados en las Figuras 6E-6G se describen como particularmente adecuados para la producción de un dispositivo de suministro transdérmico 20 pasivo o componentes de depósito poroso del mismo, una persona de experiencia en el campo relevante entendería fácilmente que estos sistemas se pueden utilizar ventajosamente para la producción de otros diversos tipos de substratos porosos llenos, tales como almohadillas, vendajes 25 y similares.

En una modalidad particular de los sistemas y métodos descritos en este documento, la Figura 7 muestra un sistema operado manualmente 500 para suministrar un líquido altamente viscoso o composición de sol, o composición de 30 componentes formadores de sol, dentro de un depósito de

substrato poroso 524 (*por ejemplo*, un depósito de dispositivo transdérmico). Un depósito de distribución 506 contiene la composición 501. La composición 501 puede ser suministrada al depósito de distribución 506 por vía de la entrada de depósito 504. La composición 501 se mueve del depósito de distribución 506 a una salida de distribución 522 por vía de un conducto 502. Se puede aplicar presión a la entrada del depósito 504, por ejemplo, por medio del uso de un gas presurizado o una bomba, para mover la composición 501 a través del sistema 500 por vía del conducto 502. El conducto 502 tiene una primera porción 508 y una segunda porción 510. La primera porción 508 se coloca entre un primer extremo 503 y la segunda porción 510. La segunda porción 510 se coloca entre la primera porción 508 y la salida de distribución 522.

La primera porción 508 del conducto 502 incluye un intercambiador de calor 512 con una mezcladora encajonada o integral 514. Un baño de circulación de agua 511 con un controlador de temperatura 517 proporciona agua caliente al intercambiador de calor 512. El agua proporcionada por el baño de circulación de agua 511 se ajusta utilizando el controlador de temperatura 517 a una temperatura apropiada para mantener la temperatura de la composición 501 con el intercambiador de calor 512 a una primera temperatura seleccionada por un operador humano del sistema 500. La temperatura dentro del intercambiador de calor 512 se puede medir utilizando un sensor de temperatura (el cual no se muestra) dentro del intercambiador de calor 512 y se puede exhibir en un medidor 513. El operador humano puede ajustar el controlador de temperatura 517 con base en la temperatura exhibida en el medidor 513. La segunda porción 510 del

conducto 502 incluye una válvula de distribución 516 para suministrar de manera controlable la composición 501 desde la salida de distribución 522 del sistema 500 dentro del depósito de substrato poroso 524. La válvula de distribución 5 522 puede ser controlada por un controlador de válvula de distribución 518. El operador humano puede operar el controlador de la válvula de distribución 518 y/o puede ajustar la presión aplicada a la entrada de depósito 504 para controlar la velocidad a la cual se distribuye la composición 10 501 desde la salida de distribución 522 dentro del depósito de substrato poroso 524. El sistema 500 puede incluir además un calentador 519 adjunto a una segunda porción 510 del conducto 502 para calentar los contenidos de la segunda porción 510 del conducto 502 a una segunda temperatura. El 15 calentador 519 puede estar colocado en la posición de la válvula de distribución 516. En modalidades particulares, el calentador 519 puede rodear la válvula de distribución 516. En otras modalidades, la válvula de distribución 516 y el calentador 519 pueden ser una unidad individual, por ejemplo, 20 una unidad de válvula de distribución la cual incorpora un elemento de calentamiento. En todavía otras modalidades, el calentador 519 puede estar colocado entre la primera porción 508 del conducto 502 y la válvula de distribución 516 o entre la válvula de distribución 516 y la salida de la válvula de 25 distribución 522. El calentador 519 puede ser controlado por un segundo controlador de temperatura 526 para mantener los contenidos de la segunda porción 510 del conducto 502 a la segunda temperatura. En ciertas modalidades, en la preparación para suministrar la composición 501, puede ser 30 particularmente ventajoso mantener la segunda temperatura a

un nivel menor que aquel de la primera temperatura. La temperatura dentro del calentador 519 se puede medir utilizando un sensor de temperatura (el cual no se muestra) dentro del calentador 519 y exhibida en un medidor 528. El
5 operador humano puede ajustar el controlador de temperatura 526 con base en la temperatura exhibida en el medidor 528. En ciertas modalidades, el controlador de temperatura 526 también puede estar acoplado de manera comunicativa para controlar la válvula de distribución 516. En la Figura 7, el
10 depósito de substrato poroso 524 puede estar colocado dentro de un alojamiento de un dispositivo de suministro transdérmico antes de la distribución de la composición 501 dentro del depósito de substrato poroso 524.

La Figura 8 muestra, en una modalidad ilustrada, un
15 método 800 para utilizar el sistema 400 de las Figuras 6A-6G para suministrar la composición que contiene un derivado de celulosa 401 dentro del substrato poroso 466, *por ejemplo*, por medio de un proceso de manufactura basado en una banda continua. El método 800 puede corresponder alternativamente a
20 la operación del sistema 500 de la Figura 7.

En el paso 802, el sistema 400 incluye el conducto 402 que tiene la entrada 408, salida de distribución 452, primera porción 410 y segunda porción 431. El conducto 402 proporciona una ruta para la composición 401 desde el
25 depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 por vía de la entrada 408, la primera porción 410 y la segunda porción 431, hasta la salida de distribución 452. Alternativamente, para el sistema 500 en la Figura 7, el sistema 500 incluye el conducto 502 que tiene la entrada 503,
30 salida de distribución 522, primera porción 508 y segunda

90

porción 510, el cual proporciona una ruta desde el depósito de distribución 506 hasta la salida de distribución 522.

En el paso 804, un substrato poroso a base de una banda continua 466 se proporciona en la salida de distribución 452 del conducto 402. Alternativamente, en la Figura 7, un depósito de substrato poroso 524 se proporciona en la salida de distribución 522 del conducto.

En el paso 806, el primer calentador 412, localizado adjunto a la primera porción 410 del conducto 402, se ajusta a una primera temperatura. El primer calentador 412, ajustado de esta manera, calienta por lo menos un segmento del conducto y/o los contenidos del conducto a la primera temperatura. El primer calentador 412 es controlado por el primer controlador de temperatura 420, el cual responde a señales del primer sensor de temperatura 416 y/o el primer sensor de presión 418 y/o a señales del controlador del sistema maestro 424. Alternativamente, en la Figura 7, el primer calentador 512 calienta por lo menos un segmento de la primera porción 508 del conducto 502 y/o sus contenidos. El primer calentador 512 en la Figura 7 es controlado manualmente por un operador humano. El operador ajusta la primera temperatura por vía del primer controlador de temperatura 517, el cual controla la temperatura del baño de circulación de agua 511. El operador puede supervisar la primera temperatura del primer calentador 512 al observar el primer medidor de temperatura 513.

En el paso 808, la composición se mueve de la entrada 408 del conducto 402 a la salida de distribución 452. La válvula de entrada 430 está colocada para permitir que sea operada la presión desde la entrada de presión 427 hasta el

depósito de distribución presurizado 406 o la bomba dosificadora 492 y la válvula de distribución 440 está colocada para permitir el flujo de la composición 401 a través del conducto 402 desde la entrada 408 hasta la salida 452. Alternativamente, para el sistema 500 en la Figura 7, la composición 502 se mueve desde la entrada 503 hasta la salida de distribución 522. Se proporciona presión al depósito de distribución presurizado 506 por medio de la conexión de la entrada del depósito 504 a una fuente de presión por parte del operador.

En el paso 810, la composición 401 es distribuida desde la salida de distribución 452 dentro del substrato poroso 466, el cual puede ser un substrato poroso a base de una banda continua. Alternativamente, para el sistema 500 en la Figura 7, la composición 501 es distribuida desde la salida 522 dentro del depósito de substrato poroso 524.

La Figura 9 muestra, en una modalidad ilustrada del método 800 de la Figura 8, un método 900 para utilizar el sistema 400 de las Figuras 6A-6G para suministrar la composición que contiene un derivado de celulosa 401 dentro del substrato poroso 466. Como en el caso del método 800, el método 900 puede corresponder alternativamente a la operación del sistema 500 de la Figura 7.

En el paso 902, el sistema 400 incluye un segundo calentador 436, localizado adjunto a la segunda porción 431 del conducto 402. El segundo calentador 436 se ajusta a una segunda temperatura y calienta por lo menos un segmento del conducto 402 y/o los contenidos del conducto 402 a la segunda temperatura. El segundo calentador 436 es controlado por el segundo controlador de temperatura 446, el cual responde a

señales del segundo sensor de temperatura 432 y/o el segundo sensor de presión 434 y/o a señales del controlador del sistema maestro 424. Alternativamente, en la Figura 7, el segundo calentador 519 calienta por lo menos un segmento de la segunda porción 510 del conducto 502 y/o sus contenidos. Como se ilustra en la Figura 7, el segundo calentador 519 calienta la segunda porción 510 del conducto 502 adjunto a la válvula de distribución 516, inclusive dentro de la válvula de distribución 516. Por ejemplo, el segundo calentador 519 puede ser una parte integral de la válvula de distribución 516. El segundo calentador 519, como se ilustra en la Figura 7, es controlado manualmente por el operador. El operador ajusta la segunda temperatura por vía del segundo controlador de temperatura 526. El operador puede supervisar la segunda temperatura del segundo calentador 519 al observar el segundo medidor de temperatura 528.

La Figura 10 muestra, en una modalidad ilustrada del método 800 de la Figura 8, un método 1000 para utilizar el sistema 400 de las Figuras 6A-6G para suministrar la composición que contiene un derivado de celulosa 401 dentro del sustrato poroso 466. Como en el caso del método 800, el método 1000 puede corresponder alternativamente a la operación del sistema 500 de la Figura 7.

En el paso 1002, el sistema 400 incluye dentro del depósito de distribución 406 o dentro de la bomba dosificadora 492 una composición que contiene un derivado de celulosa 401. En estas modalidades, la composición 401 puede estar colocada en el depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 en cualquier momento antes de la activación del sistema 400 para mover la composición 401 de la entrada

408 a la salida de distribución 452. En ciertas modalidades, la composición 401 es colocada en el depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 antes de que se ajuste la primera temperatura del primer calentador 412. En otras

5 ciertas modalidades, la composición 401 se coloca en el depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 después de que se ajusta la primera temperatura del primer calentador 412. En ciertas modalidades, cuando el segundo calentador 436 también está presente, la composición 401 se

10 coloca en el depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 antes de que se ajuste tanto la primera temperatura del primer calentador 412 como la segunda temperatura del segundo calentador 436. En otras ciertas modalidades, cuando el segundo calentador 436 también está

15 presente, la composición 401 se coloca en el depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 después de que se ajusta la primera temperatura del primer calentador 412 pero antes de que se ajuste la segunda temperatura del segundo calentador 436. En todavía otras modalidades, cuando

20 el segundo calentador 436 también está presente, la composición 401 se coloca en el depósito de distribución 406 o la bomba dosificadora 492 después de que se ajusta tanto la primera temperatura del primer calentador 412 como la segunda temperatura del segundo calentador 436. Similarmente, para el

25 sistema 500 de la Figura 7, la composición 501 se puede colocar en el depósito de distribución 506 en cualquier momento antes de la activación del sistema 500 por parte del operador para mover la composición 501 desde la entrada 503 hasta la salida de distribución 522. Como se describiera

30 anteriormente para el sistema 400, la composición 501 se

puede colocar en el depósito de distribución 506 ya sea antes o después del ajuste de la primera temperatura del primer calentador 512 y, cuando el segundo calentador 519 está presente, la segunda temperatura del segundo calentador 519.

5 La Figura 11 muestra, en una modalidad ilustrada del método 800 de la Figura 8, un método 1100 para utilizar el sistema 400 de las Figuras 6A-6G para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa 401 dentro del substrato poroso 466. Como en el caso del método 800, el
10 método 1100 puede corresponder alternativamente a la operación del sistema 500 de la Figura 7.

En el paso 1102, el sistema 400 regula el flujo de la composición 401 a través del conducto 402 al controlar la válvula de entrada 430 y/o la bomba dosificadora 492 y/o la
15 válvula de distribución 440. Cualquiera o ambas de la válvula de entrada 430 y la válvula de distribución 440 pueden ser válvulas tipo dosificadoras que se pueden ajustar para regular el flujo, ya sea gas o fluido, a través de la válvula. La válvula de entrada 430 se puede ajustar para
20 controlar la presión aplicada al depósito de distribución 406, controlando en consecuencia la velocidad a la cual la composición 401 fluye desde el depósito de distribución 406 dentro de la entrada 408 y a través del conducto 402 hasta la salida de distribución 452. La válvula de entrada 430 es
25 controlada por el controlador de válvula de entrada 426, el cual, con el propósito de regular el flujo a través del sistema, es controlado por el controlador del sistema maestro 424. En ciertas modalidades, la bomba dosificadora 492 puede ser controlada por el controlador de válvula de entrada 426 o
30 directamente por el controlador del sistema maestro 424. La

válvula de distribución 440 se puede ajustar para regular el flujo de la composición 401 de la salida de distribución 452 del conducto 402. La válvula de distribución 440 es controlada por el controlador de válvula de distribución 450, 5 la operación del cual puede ser controlada por el controlador del sistema maestro 424 y/o por el segundo controlador del calentador 446, cuando está presente. En ciertas modalidades, el flujo de la composición 401 a través del conducto 402 desde la entrada 408 hasta la salida de distribución 452 es 10 regulado por la válvula de entrada 430. En otras ciertas modalidades, el flujo de la composición 401 a través del conducto 402 desde la entrada 408 hasta la salida de distribución 452 es regulado por la válvula de distribución 440. En todavía otras modalidades, el flujo de la composición 15 a través del conducto 402 desde la entrada 408 hasta la salida de distribución 452 es regulado por tanto la válvula de entrada 430 como la válvula de distribución 440.

Similarmente, para el sistema operado manualmente 500 de la Figura 7, la válvula de distribución 516 se puede 20 ajustar para regular el flujo de la composición 501 de la salida de distribución 522 del conducto 502. La válvula de distribución 516 es controlada manualmente por el operador. El operador ajusta manualmente el controlador de la válvula de distribución 516, regulando en consecuencia el flujo de la 25 salida de distribución 522. En ciertas modalidades, el operador puede regular alternativamente la presión aplicada a la entrada del depósito 504 al ajustar un válvula (la cual no se muestra) entre una fuente o cabeza de presión y la entrada del depósito 504, regulando en consecuencia el flujo de la 30 composición 501 de la salida de distribución 522.

96

En el paso 1104, la composición 401 es distribuida desde la salida de distribución 452 dentro del substrato poroso 466 (por ejemplo, un depósito de dispositivo transdérmico). El substrato poroso 466 puede ser cualquiera de una variedad de formas de substrato poroso apropiadas para retener la composición 401. Por ejemplo, el substrato poroso 466 puede incluir varios substratos porosos a granel que son adecuados para los procesos de manufactura. Estos substratos porosos pueden incluir substratos porosos a base de una banda continua, hojas, círculos, rectángulos o tiras. Los substratos porosos pueden incluir alternativamente substratos porosos contenidos en varios tipos de depósitos adecuados para el uso en dispositivos, tales como depósitos que se pueden incorporar en dispositivos de suministro transdérmico pasivos o activos. Similarmente, para el sistema 500 de la Figura 7, la composición 501 puede ser distribuida dentro de cualquiera de una variedad de substratos porosos, incluyendo substratos porosos contenidos en, o adecuados para ser colocados en, depósitos apropiados para el suministro transdérmico pasivo o activo de agentes activos.

La Figura 12 muestra, en una modalidad ilustrada del método 800 de la Figura 8, un método 1200 para utilizar el sistema 400 de las Figuras 6A-6G para suministrar una composición que contiene un derivado de celulosa 401 dentro del substrato poroso 466. Como en el caso del método 800, el método 1200 puede corresponder alternativamente a la operación del sistema 500 de la Figura 7.

En el paso 1202, la composición 401 es distribuida desde la salida de distribución 452 dentro de un substrato poroso 466 (por ejemplo, un depósito de dispositivo de

suministro transdérmico activo, en particular un depósito de dispositivo iontoforético). Como antes, estos substratos porosos pueden incluir substratos porosos a base de una banda continua, hojas, círculos, rectángulos o tiras. Similarmente, para el sistema 500 de la Figura 7, la composición 501 puede ser distribuida dentro de cualquiera de una variedad de substratos porosos 524, incluyendo substratos porosos contenidos en, o adecuados para ser colocados en, depósitos apropiados para el suministro transdérmico activo, en particular el suministro iontoforético, de agentes activos.

En el paso 1204, se permite que la composición distribuida 401 en el substrato poroso 466 se equilibre a la temperatura ambiente. Como es distribuida desde el sistema 400, la composición 401 a una temperatura elevada tiene una viscosidad baja en comparación con su viscosidad a temperatura ambiente. Por consiguiente, la composición 401 es distribuida dentro del substrato poroso 466 a una baja viscosidad. La composición 401 llena el substrato poroso 466. Conforme disminuye la temperatura de la composición 401, su viscosidad incrementa. A temperatura ambiente, la composición 401 está en la forma de un líquido altamente viscoso, un sol o una composición similar a sol, dentro del substrato poroso 466. La temperatura ambiente se mantiene preferiblemente a un nivel no mayor que 30-35°C. Similarmente, para el sistema 500 de la Figura 7, la composición 501 es distribuida dentro del substrato poroso 524 como una composición de baja viscosidad a temperatura elevada. Con el equilibrio a la temperatura ambiente, la composición 501 toma la forma de un líquido altamente viscoso, un sol o una composición similar a sol, dentro del substrato poroso 524.

Las representaciones diagramáticas en las Figuras 6A-6G y 7 y los diagramas de flujo de las Figuras 8-11 no son ejemplos limitantes de los sistemas descritos en este documento y, como tales, sería fácilmente aparente para una persona experta en el campo relevante que ciertos elementos representados en forma de diagrama o ilustrados pueden estar presentes o no y que ciertos elementos, si están presentes, pueden tomar formas o estructuras diferentes de aquellas representadas en forma de diagrama o ilustradas. Por ejemplo, el flujo de una composición de un líquido altamente viscoso, sol o componentes formadores de sol que contienen un agente activo y/o un electrolito y/o compuestos adicionales y/o excipientes puede resultar de la aplicación de gas presurizado o de cualquiera de una variedad de bombas. Además, una fuente de calor puede ser un fluido calentado en circulación, tal como agua de un baño de circulación de agua, como se ilustra, o cualquiera de una variedad de elementos de calentamiento eléctricos. Como se describiera anteriormente, el mezclado de una composición durante el transporte a través del conducto puede ser llevado a cabo por dispositivos de mezclado ya sea estáticos o dinámicos.

En ciertas modalidades de dispositivos para el suministro transdérmico de agentes activos, un depósito de dispositivo transdérmico puede tener un sustrato poroso que, por medio del uso de los sistemas y métodos descritos en este documento, puede ser infiltrado uniformemente por medio de una composición que puede contener un agente activo y/o un electrolito y/u otros compuestos y/o excipientes adicionales.

Los sistemas y procesos para suministrar líquidos de alta viscosidad, soles o compuestos formadores de soles

99

descritos en este documento son particularmente ventajosos para llenar los depósitos de agente activo y/o electrolito de dispositivos de suministro transdérmico pasivos y activos, inclusive dispositivos de iontoforesis. Estos sistemas y procesos pueden ser útiles, por ejemplo, para llenar un substrato poroso o depósitos de dispositivo transdérmico de los dispositivos ejemplificados anteriormente, pero no están limitados a los mismos.

10

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

SISTEMA DE LLENADO EN CALIENTE

De acuerdo con una modalidad de la descripción en este documento, un sistema para suministrar una composición (véase, la Figura 6D) se hizo al proporcionar una conexión fluidica entre la salida de una bomba dosificadora que contenía una composición y la entrada de una mezcladora estática; una conexión fluidica entre la salida de la mezcladora estática y la entrada de una válvula de retroalimentación; una conexión fluidica entre un orificio de salida de la válvula de retroalimentación y la bomba dosificadora; una conexión fluidica entre un segundo orificio de salida de la válvula de retroalimentación y una mezcladora dinámica encajonada dentro de un calentador; una conexión fluidica entre la mezcladora dinámica y una válvula de distribución encajonada dentro de un calentador; y una conexión fluidica entre la salida de la válvula de distribución y un tubo de salida para suministrar una composición dentro de un substrato poroso que es llenado con la composición. Las temperaturas de la mezcladora dinámica y

100

la válvula de distribución se mantuvieron mediante la operación de los calentadores respectivos. La composición se distribuyó dentro del substrato poroso por medio de la activación de un solenoide para permitir que la composición
5 fluyera a través de la válvula de distribución al tubo de salida. La bomba dosificadora se utilizó para controlar la velocidad a la cual se distribuyó la composición desde la tubería de salida al interior del substrato poroso.

10

EJEMPLO 2

SISTEMA DE LLENADO EN CALIENTE

De acuerdo con una modalidad de la descripción en este documento, un sistema para suministrar una composición (véase, la Figura 7) se hizo al proporcionar una conexión
15 fluídica entre la salida de un depósito presurizado con gas (615DT Series, EFD, Inc., East Providence, RI, EUA) que contenía la composición y la entrada de una mezcladora estática encamisada (Kenics, Chemineer, Dayton, OH, EUA); una conexión fluídica entre la salida de la mezcladora estática
20 encamisada y la entrada de una válvula de distribución (754V-SS, EFD, Inc., East Providence, RI); y una tubería desde la salida de la válvula de distribución para suministrar la composición dentro de un dispositivo a ser llenado con la composición. La mezcladora estática encamisada Chemineer
25 Kenics^{MR} fue una mezcladora de 36 elementos que tenía un diámetro interno de 0.95 cm (3/8 pg) y una longitud de aproximadamente 50.8 cm (20 pg). La temperatura de la mezcladora se mantuvo por medio de agua en circulación a una temperatura preestablecida a través de la camisa utilizando
30 un baño de recirculación de agua de 20 litros (Modelo 2095,

101

Forma Scientific, Marietta, OH). La temperatura dentro de la camisa se supervisó utilizando una unidad de supervisión y sonda de temperatura multimétricos (Supermeter^{MR} HHM290, Omega Engineering, Stamford, CT). La temperatura de la válvula de distribución se mantuvo al envolver la válvula con un elemento de calentamiento (calentador flexible aislado Kapton^{MR}, Modelo No. KH-303/5, Omega Engineering) y controlar la temperatura con un controlador (CSC32 Series, Omega Engineering). El accionamiento de un controlador de la válvula de distribución (ValveMate 8000, EFD, Inc.) en combinación con la aplicación de presión a los contenidos del depósito al inicio del sistema se utilizó para controlar la velocidad a la cual se distribuyó la composición dentro del receptáculo deseado.

15

EJEMPLO 3

DISTRIBUCIÓN DE LLENADO EN CALIENTE

En modalidades particulares de la descripción, el sistema del Ejemplo 1 se utilizó para suministrar una composición de contraelectrodo que tenía 1.5% (p/p) de hidroxipropilcelulosa y 0.5% (p/p) de hidroxietilcelulosa en un medio acuoso. La distribución utilizando la camisa de la mezcladora y la válvula de distribución a varias temperaturas mostró que la distribución fue más confiable y consistente cuando la temperatura estuvo cercana a o en el extremo inferior de las gráficas de viscosidad-temperatura mostradas en las Figuras 13A y 13B. Además se observó que los mejores resultados se obtuvieron cuando la temperatura de la válvula de distribución estaba a o debajo de la temperatura más baja de la camisa de la mezcladora. Después de permitir que el

sistema se equilibrara bajo condiciones con la camisa de la mezcladora a 52-53°C y la válvula de distribución a 50-51°C, la composición se distribuyó seis veces con un retardo de 5 segundos entre cada una. Los resultados se proporcionan en la Tabla I y muestran consistencia de suministro, en donde el promedio de seis distribuciones es 506.7 mg, con una desviación estándar de 6.1 y un porcentaje de coeficiente de variación de 1.2%.

10

15

20

25

Tabla I

Número de la Distribución	Peso de la Distribución (mg)
1	495.2
2	506.0
3	511.4
4	507.6
5	512.2
6	507.7
Promedio	506.7
Desv. Est.	6.1
% de CV	1.2%

EJEMPLO 4

DEPENDENCIA DE TEMPERATURA DE LA VISCOSIDAD DE COMPOSICIONES DE HPC/HEC

Se prepararon composiciones de electrodo activo de agente activo y composiciones de contraelectrodo que contenían cada una 1.5% (p/p) de hidroxipropilcelulosa y 0.5%

(p/p) de hidroxietilcelulosa. Cada una se calentó a una temperatura específica entre 20°C y 55°C y la viscosidad se midió a esa temperatura. La viscosidad medida (en centipoise) a cada temperatura (en °C) se muestra para la composición de 5 contraelectrodo en la Figura 13A y para la composición de agente activo de electrodo activo en la Figura 13B. Para cada una, la viscosidad alcanzó su punto más bajo entre 45°C y 50°C.

EJEMPLO 5

10 EVALUACIÓN DE FORMULACIONES DE ELECTRODO ACTIVO Y CONTRAELECTRODO

En ciertas modalidades de la descripción, la composición de contraelectrodo, la composición de placebo (epinefrina sola) y la composición de electrodo de agente activo (lidocaína-epinefrina) se prepararon de la siguiente 15 manera:

Composición de Contraelectrodo

Tabla II

	Material	Concentración (% en p/p)
	Cloruro de sodio	0.584
20	Fosfato de sodio, monobásico, anhidro	0.6
	Sorbato de potasio	0.135
	Hidroxietilcelulosa (Natrosol-250M, Grado Farmacéutico)	0.5
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF, Grado Farmacéutico)	1.5
25	Agua purificada	96.681

Composición de Placebo

Tabla III

	Material	Concentración (% en p/p)
30	Bitartrato de epinefrina	0.179
	Cloruro de sodio	2.123
	Ácido cítrico, anhidro	0.074

104

Dihidrato disódico de EDTA	0.15
Metabisulfito de sodio	0.06
Propilenglicol	3.00
Ácido sórbico	0.10
Hidroxietilcelulosa (Natrosol-250M, Grado Farmacéutico)	0.500
Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF, Grado Farmacéutico)	1.500
Agua purificada	92.314

Composición de Electrodo de Agente Activo

Tabla IV

5

Material	Concentración (% en p/p)
Monohidrato de clorhidrato de lidocaína	10.5
Bitartrato de epinefrina	0.179
Ácido cítrico, anhidro	0.074
Dihidrato disódico de EDTA	0.15
Metabisulfito de sodio	0.06
Propilenglicol	1.00
Metilparabeno	0.18
Propilparabeno	0.02
Hidroxietilcelulosa (Natrosol-250M, Grado Farmacéutico)	0.444
Hidroxipropilcelulosa (Klucel-MF, Grado Farmacéutico)	1.556
Agua purificada	85.837

10

15

La calorimetría de exploración diferencial (DSC,
20 por sus siglas en inglés) se realizó en cada composición
utilizando un instrumento Microcal VP-DSC^{MR} a través de un

105

intervalo de temperatura de 20-80°C para medir las endotermias de transición. Las temperaturas de transición y el cambio entálpico para las composiciones se determinaron que eran de la siguiente manera: composición de 5 contraelectrodo, $T_m = 38.10 \pm 0.04^\circ\text{C}$, $\Delta H = 5960 \pm 150$ kcal/mol; composición de placebo, $T_m = 37.15 \pm 0.04^\circ\text{C}$, $\Delta H = 6330 \pm 130$ kcal/mol; composición de agente activo (1ª exploración), $T_m = 46.70 \pm 0.06^\circ\text{C}$, $\Delta H = 6970 \pm 910$ kcal/mol; y composición de agente activo (10ª exploración), $T_m = 47.84 \pm$ 10 0.03°C , $\Delta H = 4880 \pm 330$ kcal/mol. La DSC proporciona información concerniente a la composición que es complementaria para aquella obtenida de las mediciones de viscosidad. Por ejemplo, la magnitud del cambio entálpico puede ayudar en la selección de una composición apropiada.

15

EJEMPLO 6

EVALUACIÓN DE FORMULACIONES DE HIDROXIPROPILCELULOSA

En ciertas modalidades de la descripción, las formulaciones se prepararon con diferentes concentraciones de 20 hidroxipropilcelulosa de la siguiente manera, en las composiciones de contraelectrodo, placebo y agente activo.

Tabla V

5

10

15

20

25

Formulaciones, % en p:p						
Material	081210A	081210B	081211A	081226A	090106A	090106B
	Composición de contraelectrodo		Comp. de placebo	Composición de agente activo		
HPC, Grado M	1.50					
HPC, Grado G		3.50				
HPC, Grado GF				4.00	3.25	1.50
HPC, Grado MF			1.50			
HEC, 250M			0.50			
HEC, 250G	0.50	0.50		0.50	0.50	0.45
Sorbato de potasio	0.135	0.135	0.135			
Cloruro de sodio	0.585	0.585	2.123			
Fosfato de sodio, monobásico, anhidro	0.60	0.60				
Poloxámero 188	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Propilenglicol			2.00	2.02	2.00	2.00
Lidocaina				10.50	10.47	10.50
Bitartrato de epinefrina			0.179	0.179	0.179	0.179
Sal disódica de EDTA			0.15	0.15	0.15	0.15
Metabisulfito de sodio			0.06	0.06	0.06	0.06
Ácido cítrico, anhidro			0.074	0.075	0.073	0.073
Metilparabeno				0.18	0.18	0.18
Propilparabeno				0.02	0.02	0.02
Agua purificada	96.63	94.63	93.23	82.26	83.07	84.84

30 siguiente manera:

107

Tabla VI

Formulaciones	081210A	081210B	081211A	081226A	090106A	090106B
Temp. °C	41.21	41.63	41.21	52.62	52.11	50.58
	± 0.02	± 0.03	± 0.02	± 0.03	± 0.04	± 0.5

5

Para cada composición se determinó la viscosidad (en centipoise) a través de un intervalo de temperaturas utilizando un viscosímetro Brookfield RVT^{MR}. El tamaño del husillo utilizado para cada medición varió con la temperatura y de esta manera la viscosidad. La velocidad de las rotaciones fue 20 rpm en todo el proceso. Los números de husillo utilizados en el viscosímetro variaron de un husillo número 5 a la temperatura más baja/viscosidad más alta hasta un husillo número 1 a la temperatura más alta/viscosidad más baja. Las viscosidades medidas fueron de la siguiente manera:

Composiciones de contraelectrodo y placebo

Tabla VII

		Viscosidad, en centipoise					
Temp. °C		081210A	081210B	081211A	081226A	090106A	090106B
5	20.0				11120		
	20.6					5840	
	22.2	7300	3910	7720			9300
	23.9					5280	
	24.4				9880		8560
10	26.7	6140				4800	
	27.8		3400	5000			
	28.3				8880		7500
	28.9					4420	
	29.4	4600					
15	30.6		3150				
	31.1				8200		
	31.7	3950				4150	
	32.2						4720
	33.3	3080		2050			
20	33.9					3800	
	34.4						3180
	35.0				7320		
	35.6	2000	1530	92.5			
	36.7					3380	
25	37.8	366	1060		6520		
	38.3						2180

109

38.9	53.5	172			2990	
39.4				5040		
40.0	49	102				1825
41.1				4350		
41.7					2370	
42.2	40	17				355
43.3			41.5			
43.9				3600	1825	
44.4						100
46.1					860	
47.8				1350		37
48.3					332	
48.9	30.5	11.5	35			
50.0				450		
51.7					56	
52.2				275		
54.4				78	23	10

La descripción anterior de las modalidades ilustradas, inclusive lo que se describe en el Resumen, no se propone que sea exhaustiva o que limite las modalidades a las 5 formas precisas dadas a conocer. Aunque anteriormente se describen modalidades y ejemplos específicos para propósitos ilustrativos, se pueden hacer varias modificaciones equivalentes sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción, como será reconocido por aquellas personas 10 expertas en el campo relevante. Las enseñanzas proporcionadas anteriormente de las diversas modalidades se pueden aplicar a otros sistemas, métodos y/o procesos para suministrar composiciones de alta viscosidad dentro de substratos porosos

y dispositivos producidos por medio de los cuales, no únicamente los sistemas, métodos y dispositivos ejemplares que se describen en general anteriormente.

Por ejemplo, la descripción detallada anterior ha
5 expuesto varias modalidades de los sistemas, procesos, métodos y/o dispositivos por vía del uso de diagramas de bloques, esquemas, diagramas de flujo y ejemplos. En la medida en que estos diagramas de bloques, esquemas, diagramas de flujo y ejemplos contienen una o más funciones y/u
10 operaciones, aquellas personas expertas en el campo entenderán que cada función y/u operación dentro de estos diagramas de bloques, esquemas, diagramas de flujo o ejemplos se pueden implementar, individual y/o colectivamente, por medio de una amplia gama de componentes del sistema,
15 componentes físicos, soporte lógico informático, soporte lógico inalterable o virtualmente cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, los sistemas utilizados o los dispositivos producidos pueden incluir menos estructuras
20 o componentes que en las modalidades particulares descritas anteriormente. En otras modalidades, los sistemas utilizados o los dispositivos producidos pueden incluir estructuras o componentes además de aquellos descritos en este documento. En modalidades adicionales, los sistemas utilizados o los
25 dispositivos producidos pueden incluir estructuras o componentes que están ordenados de manera diferente de aquellos descritos en este documento. Por ejemplo, en algunas modalidades, puede haber calentadores y/o mezcladoras adicionales en el sistema de distribución para proporcionar
30 un control efectivo de la temperatura de la composición.

///

Además, en la implementación de los procedimientos o métodos descritos en este documento, puede haber menos operaciones, operaciones adicionales o las operaciones se pueden realizar en diferente orden de aquellas descritas en este documento.

- 5 Por ejemplo, en un sistema de manufactura basado en una banda continua, todas las capas de la estructura final, inclusive el substrato poroso, se pueden asociar antes de que la composición sea distribuida dentro del substrato poroso, es decir, el llenado puede tener lugar posteriormente en el
- 10 proceso durante el cual se hace un dispositivo transdérmico. La eliminación, adición o reordenamiento de componentes del sistema o dispositivo, o aspectos operacionales de los procesos o métodos, estarían adecuadamente dentro de la habilidad de una persona de experiencia ordinaria en el campo
- 15 relevante en vista de esta descripción.

- Respecto al control y a la operación de los sistemas y procesos, o al diseño de los dispositivos de suministro transdérmico, en ciertas modalidades, el presente contenido se puede implementar por vía de Circuitos
- 20 Integrados Específicos para una Aplicación (ASICs). Sin embargo, aquellas personas expertas en el campo reconocerán que las modalidades dadas a conocer en este documento, en total o en parte, se pueden implementar equivalentemente en circuitos integrados estándar, como uno o más programas de
- 25 cómputo que se ejecutan en una o más computadoras (por ejemplo, como uno o más programas que se ejecutan en uno o más sistemas de cómputo), como uno o más programas que se ejecutan en uno o más controladores (por ejemplo, microcontroladores) como uno o más programas que se ejecutan
- 30 en uno o más procesadores (por ejemplo, microprocesadores),

como soporte lógico inalterable o como virtualmente cualquier combinación de los mismos. Por consiguiente, el diseño de la circuitería y/o escritura del código para el soporte lógico informático y/o el soporte lógico inalterable estarían dentro
5 de la habilidad de una persona de experiencia ordinaria en el campo en vista de esta descripción.

Las diversas modalidades descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar modalidades adicionales. Todas las patentes de los Estados Unidos, publicaciones de
10 solicitudes de patente de los Estados Unidos, solicitudes de patente de los Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjeras y publicaciones que no son patentes referidas en esta especificación y/o listadas en la Hoja de Datos de la Solicitud se incorporan en este documento
15 a manera de referencia, en su totalidad. Los aspectos de las modalidades se pueden modificar, si es necesario, para emplear conceptos de las diversas patentes, solicitudes y publicaciones para proporcionar modalidades todavía adicionales.

20 Estos y otros cambios se pueden hacer a las modalidades en vista de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, no se debe interpretar que los términos utilizados limitan las reivindicaciones a las modalidades
25 específicas dadas a conocer en la especificación y las reivindicaciones, sino que se debe interpretar que incluyen todas las posibles modalidades junto con el alcance completo de equivalentes a las cuales tienen derecho las reivindicaciones. Por consiguiente, las reivindicaciones no
30 son limitadas por la descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un método para suministrar dentro de un substrato poroso una composición que comprende un líquido altamente viscoso, un sol o un material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa por vía de un conducto que tiene una entrada, una salida, una primera porción separada entre la entrada y la salida y una segunda porción separada entre la primera porción y la salida, el método está caracterizado porque comprende: proporcionar en el extremo de salida del conducto el substrato poroso; ajustar una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C, la temperatura es suficiente para transformar una viscosidad de la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa de una viscosidad alta a una viscosidad baja; mover la composición que comprende el líquido altamente viscoso, el sol o el material formador de sol que incluye por lo menos un derivado de celulosa del extremo de entrada del conducto al extremo de salida del conducto; y suministrar la composición del extremo de salida del conducto dentro del substrato poroso.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto para transformar lo suficiente una viscosidad de la composición de una viscosidad alta entre aproximadamente 2,500 centipoise y aproximadamente 10,000 centipoise a una viscosidad baja.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto para transformar lo suficiente una viscosidad de la composición de una viscosidad alta a una viscosidad baja entre aproximadamente 0 centipoise y aproximadamente 500 centipoise en algún punto en la primera porción.

10 4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto para
15 transformar lo suficiente una viscosidad de la composición de una viscosidad alta a una viscosidad baja entre aproximadamente 50 centipoise y aproximadamente 150 centipoise en algún punto en la primera porción.

5. El método de conformidad con la reivindicación
20 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 70°C.

25 6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre
30 aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 52°C y aproximadamente 55°C.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura de por lo menos aproximadamente 35°C incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 43°C.

11. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque comprende además: el ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la

segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción lo suficiente para mantener la viscosidad de la composición a la viscosidad baja en el extremo de salida del conducto.

5 13. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción lo suficiente de tal manera que la viscosidad de la composición
10 en el extremo de salida del conducto esté entre aproximadamente 50 centipoise y aproximadamente 150 centipoise.

14. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
15 segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción para que sea menor que o igual a la primera temperatura.

15. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
20 segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción para que sea mayor que o igual a la primera temperatura.

16. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
25 segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto para que sea mayor que 35°C.

17. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
30 segunda porción del conducto a una segunda temperatura

incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 70°C.

18. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
5 segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C.

19. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
10 segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C.

20. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
15 segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 52°C.

21. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la
20 primera porción del conducto a una primera temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto entre aproximadamente 52°C y aproximadamente 55°C y el ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye el ajuste de la
25 temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 52°C.

22. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura
30 incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del

conducto entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 52°C y el ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura incluye ajustar la temperatura de la segunda porción del conducto entre
5 aproximadamente 52°C y aproximadamente 55°C.

23. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura y el ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto
10 a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto y la temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 49°C y aproximadamente 53°C.

24. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ajuste de una temperatura de la primera porción del conducto a una primera temperatura y el ajuste de una temperatura de la segunda porción del conducto
15 a una segunda temperatura incluye el ajuste de la temperatura de la primera porción del conducto y la temperatura de la segunda porción del conducto entre aproximadamente 39°C y aproximadamente 43°C.

25. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
25 de por lo menos uno de un éter de alquilcelulosa o un éter de alquilcelulosa modificado a la entrada del conducto.

26. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
30 de por lo menos uno de hidroxipropilcelulosa,

hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o
carboximetilcelulosa a la entrada del conducto.

27. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la
5 composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
de una hidroxipropilcelulosa a la entrada del conducto.

28. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la
composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
10 de una hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de
concentración $(p/p \times 100)$ entre aproximadamente 1% y
aproximadamente 2.5% a la entrada del conducto.

29. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la
15 composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
de una hidroxipropilcelulosa en un porcentaje de
concentración $(p/p \times 100)$ entre aproximadamente 1.5% y
aproximadamente 2% a la entrada del conducto.

30. El método de conformidad con la reivindicación
20 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la
composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
de una mezcla de hidroxipropilcelulosa y un segundo derivado
de celulosa a la entrada del conducto.

31. El método de conformidad con la reivindicación
25 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la
composición que incluye el derivado de celulosa en la forma
de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa
a la entrada del conducto.

32. El método de conformidad con la reivindicación
30 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la

composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa a la entrada del conducto, en donde una relación del porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de hidroxipropilcelulosa con respecto al porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de hidroxietilcelulosa es entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 2:1.

33. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa a la entrada del conducto, en donde la relación del porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de hidroxipropilcelulosa con respecto al porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de hidroxietilcelulosa es entre aproximadamente 3.5:1 y aproximadamente 2.5:1.

34. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa a la entrada del conducto, en donde la relación del porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de hidroxipropilcelulosa con respecto al porcentaje de concentración $(p/p \times 100)$ de hidroxietilcelulosa es aproximadamente 3:1.

35. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa a la entrada del conducto, en donde el porcentaje de

concentración (p/p x 100) de hidroxipropilcelulosa es aproximadamente 1.5% y el porcentaje de concentración (p/p x 100) de hidroxietilcelulosa es aproximadamente 0.5%.

36. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición en la forma de una composición de electrolito a la entrada del conducto.

37. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición la cual comprende además un agente biológicamente activo a la entrada del conducto.

38. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición la cual comprende además un agente biológicamente activo seleccionado del grupo que consiste de agentes activos tipo -caína a la entrada del conducto.

39. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición la cual comprende además un agente biológicamente activo en la forma de lidocaína a la entrada del conducto.

40. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición la cual comprende además un agente biológicamente activo en la forma de una combinación de lidocaína y epinefrina a la entrada del conducto.

41. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la distribución de la composición del extremo de salida del conducto incluye la distribución de la composición que tiene una viscosidad que está entre aproximadamente 50 centipoise y aproximadamente 150

172

centipoise.

42. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición a la entrada del conducto desde un depósito de
5 distribución presurizado; y regular un flujo de la composición del extremo de salida del conducto por vía de una válvula colocada por lo menos adjunta a la segunda porción del conducto.

43. El método de conformidad con la reivindicación
10 1, caracterizado porque comprende además: proporcionar la composición a la entrada del conducto desde una bomba dosificadora; y regular un flujo de la composición del extremo de salida del conducto al ajustar la bomba dosificadora, regulando en consecuencia un flujo de la
15 composición a la entrada de y a través del conducto.

44. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además: suministrar la composición dentro de una porción de soporte de un dispositivo para el suministro iontoforético de un agente
20 activo a una interfaz biológica; y permitir que la composición regrese a una temperatura ambiente.

45. El método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque la distribución de la composición dentro de una porción de soporte de un dispositivo para el
25 suministro iontoforético incluye la distribución de la composición dentro de una matriz.

46. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el substrato poroso es un componente de un depósito de un dispositivo para el suministro de un
30 agente activo a o a través de una interfaz biológica.

47. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el substrato poroso es un componente de un depósito de un dispositivo para el suministro transdérmico de un agente activo a o a través de una interfaz biológica.

48. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el substrato poroso es un componente de un depósito de un dispositivo para el suministro iontoforético de un agente activo a o a través de una interfaz biológica.

49. Un sistema para suministrar un líquido altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol que comprende por lo menos un derivado de celulosa, el sistema está caracterizado porque comprende: un conducto para transportar la composición, el conducto comprende una entrada, una salida, una primera porción colocada entre la entrada y la salida y una segunda porción colocada entre la primera porción y la salida; un primer calentador colocado para calentar la composición en por lo menos una parte de la primera porción del conducto a una primera temperatura; y un mecanismo de válvula que es operable para controlar una velocidad de distribución de la composición desde el conducto.

50. El sistema de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque comprende además: un segundo calentador colocado para calentar la composición en por lo menos parte de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura.

51. El sistema de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el primer calentador

incluye por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador.

52. El sistema de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque la segunda
5 temperatura es menor que o igual a la primera temperatura.

53. El sistema de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque la segunda temperatura es mayor que o igual a la primera temperatura.

54. El sistema de conformidad con la
10 reivindicación 50, caracterizado porque el segundo calentador incluye por lo menos uno de un intercambiador de calor o un elemento calentador.

55. El sistema de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque por lo menos una
15 porción del segundo calentador se integra en por lo menos una porción del mecanismo de válvula.

56. El sistema de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque comprende además: una mezcladora por lo menos adjunta a la primera porción.

20 57. El sistema de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque la mezcladora es una mezcladora estática.

58. El sistema de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque la mezcladora es una
25 mezcladora dinámica.

59. El sistema de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque comprende además: un depósito de distribución para almacenar la composición a ser distribuida, el depósito de distribución está acoplado a
30 manera de comunicación fluidica a la entrada del conducto por

vía de la conexión hermética a los fluidos.

60. El sistema de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el depósito de distribución es un depósito presurizado.

5 61. El sistema de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el depósito de distribución almacena la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una hidroxipropilcelulosa.

10 62. El sistema de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el depósito de distribución almacena la composición que incluye el derivado de celulosa en la forma de una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

15 63. El sistema de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el depósito de distribución almacena la composición que comprende además por lo menos un agente biológicamente activo.

20 64. El sistema de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el depósito de distribución almacena la composición que comprende además por lo menos un agente biológicamente activo seleccionado de los agentes activos tipo -caína.

25 65. Un sistema para suministrar un líquido altamente viscoso, un sol o una composición formadora de sol que comprende por lo menos un derivado de celulosa, el sistema está caracterizado porque comprende: un conducto para transportar la composición, el conducto comprende una entrada, una salida, una primera porción colocada entre la entrada y la salida y una segunda porción colocada entre la
30 primera porción y la salida; una bomba dosificadora para

suministrar la composición a la entrada del conducto; y un primer calentador colocado para calentar la composición en por lo menos parte de la primera porción del conducto a una primera temperatura.

5 66. El sistema de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque comprende además: un segundo calentador colocado para calentar la composición en por lo menos parte de la segunda porción del conducto a una segunda temperatura.

10 67. Una composición, caracterizada porque comprende: un primer derivado de celulosa; un segundo derivado de celulosa; y un agente biológicamente activo; en donde el primer derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa; y en donde el segundo derivado de
15 celulosa difiere del primer derivado de celulosa.

68. La composición de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada porque el segundo derivado de celulosa se selecciona de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa.

20 69. La composición de conformidad con la reivindicación 68, caracterizada porque el segundo derivado de celulosa es hidroxietilcelulosa.

70. La composición de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada porque el agente
25 biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de los agentes activos tipo -caína.

71. La composición de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada porque el agente biológicamente activo es lidocaína.

30 72. La composición de conformidad con la

reivindicación 67, caracterizada porque el agente biológicamente activo es una mezcla de lidocaína y epinefrina.

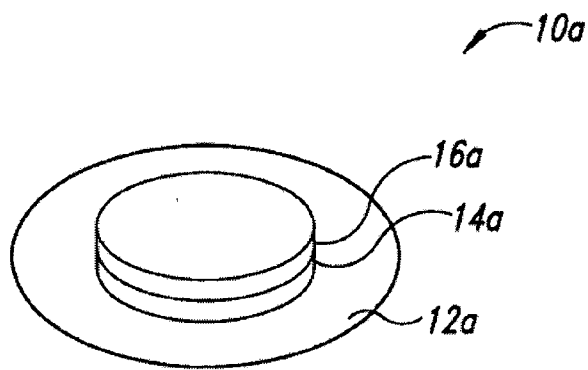


FIG. 1

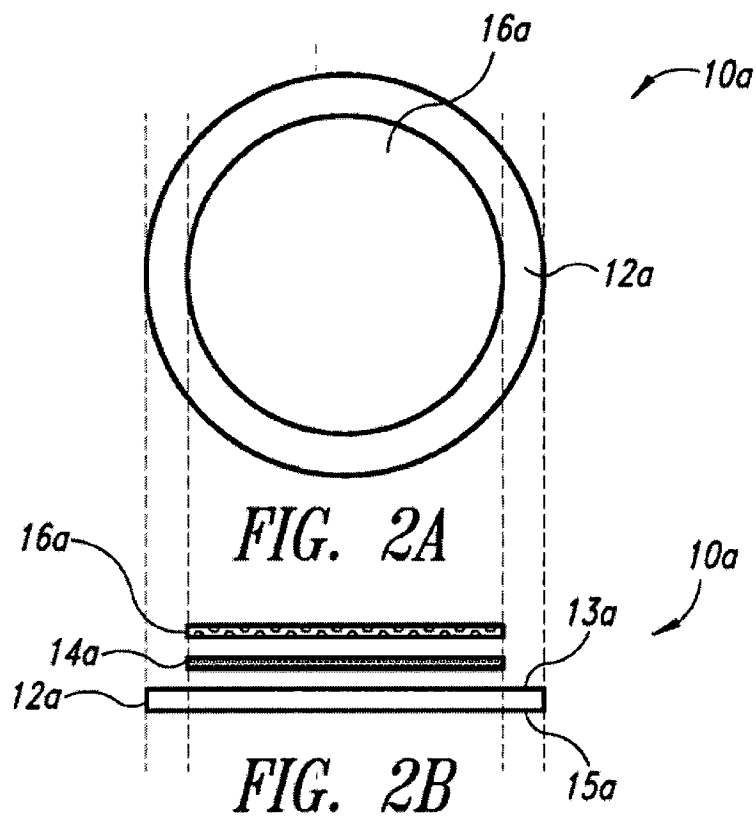


FIG. 2A

FIG. 2B

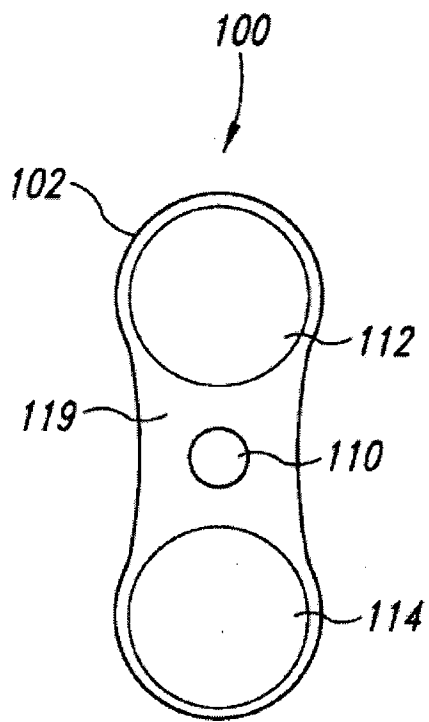


FIG. 3

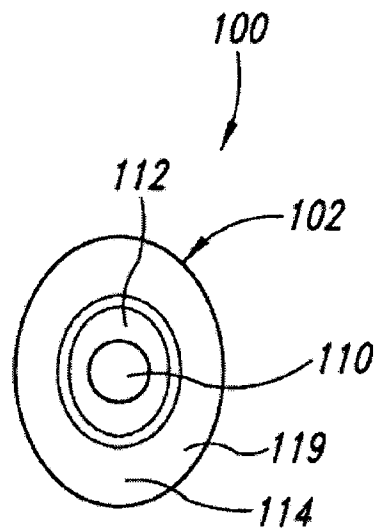


FIG. 4

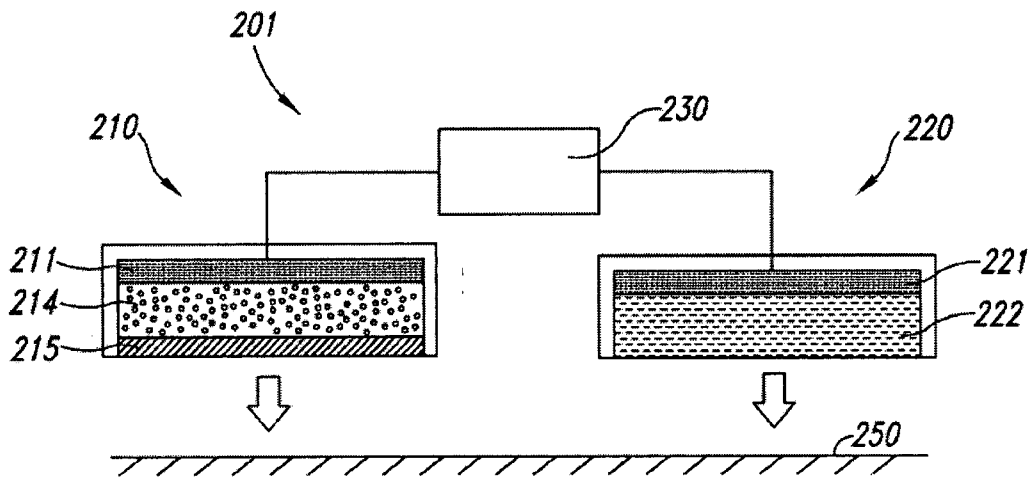


FIG. 5A

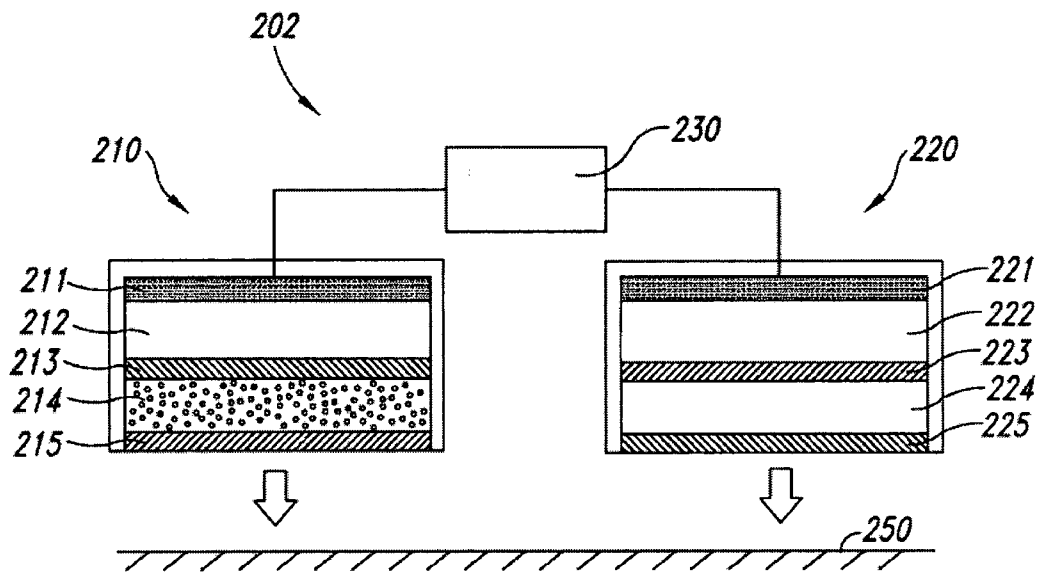


FIG. 5B

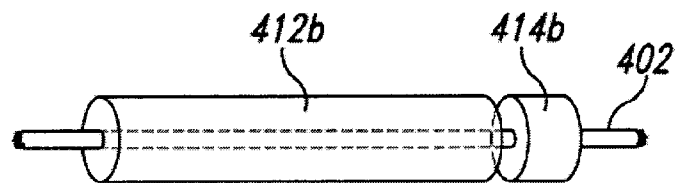


FIG. 6B

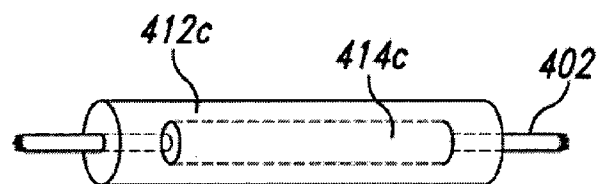


FIG. 6C

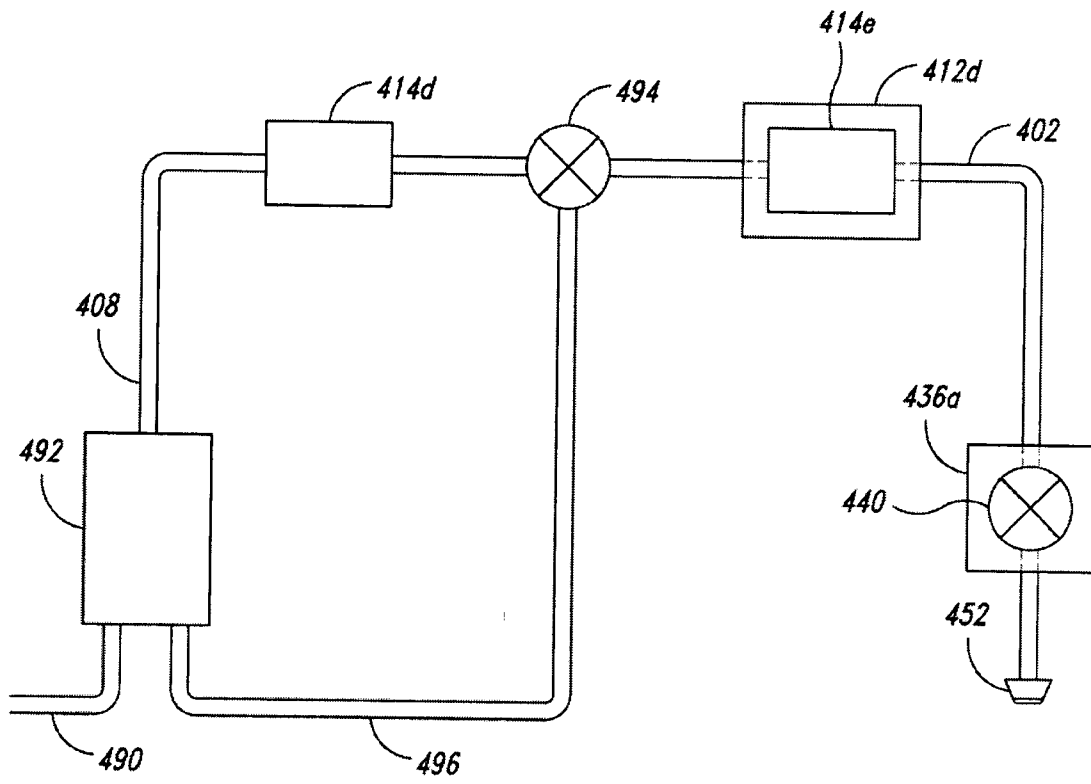


FIG. 6D

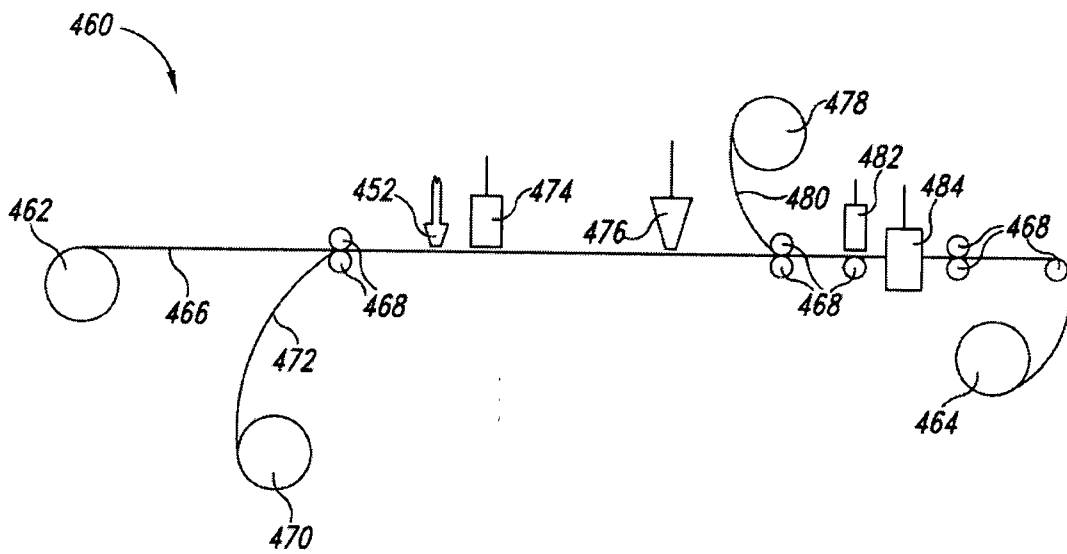


FIG. 6E

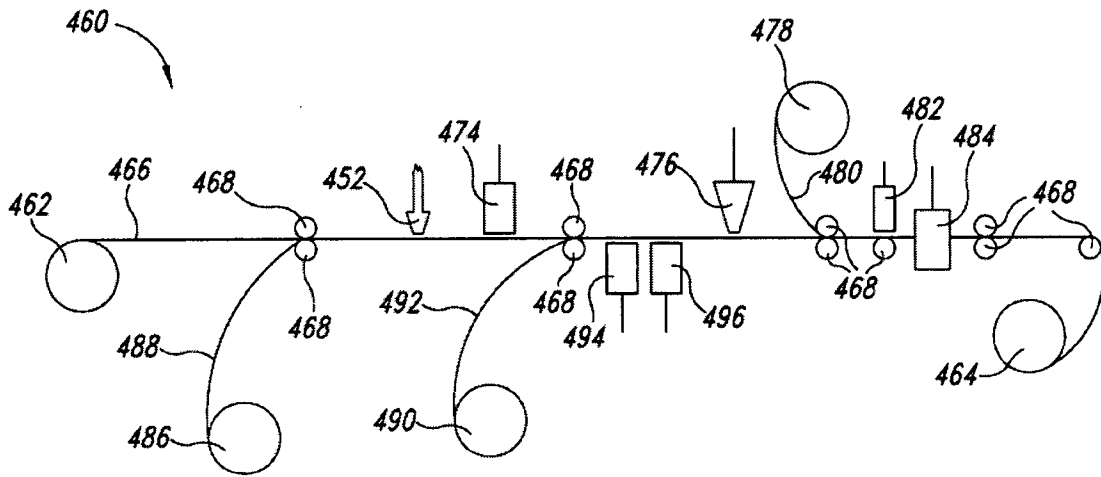


FIG. 6F

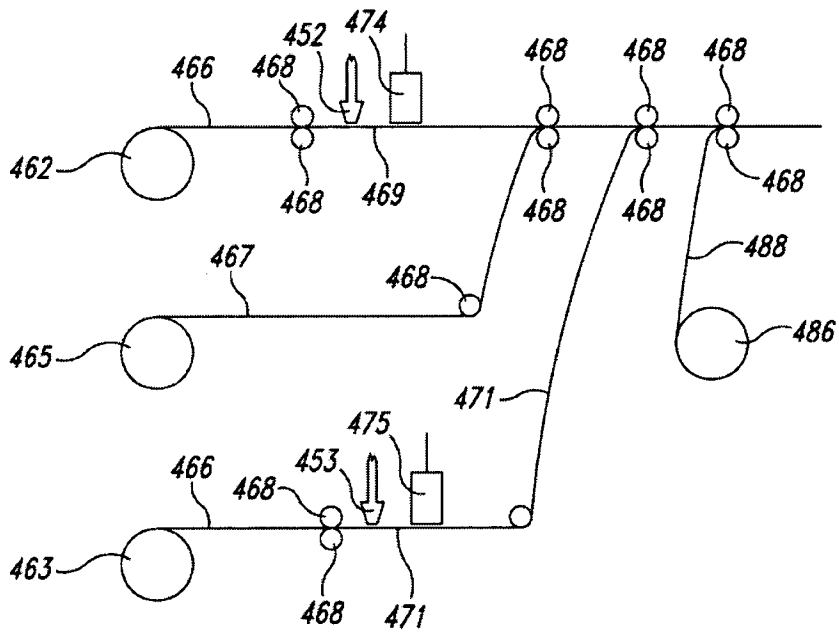


FIG. 6G

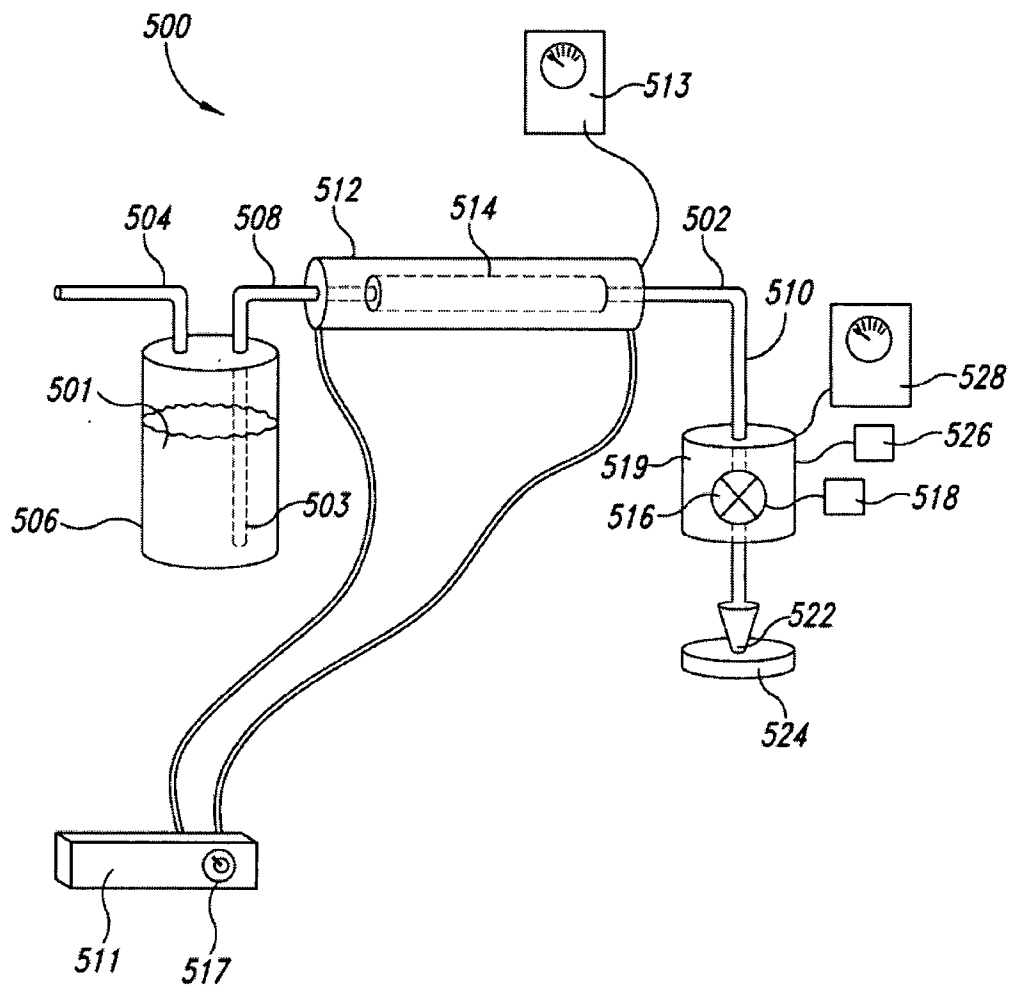
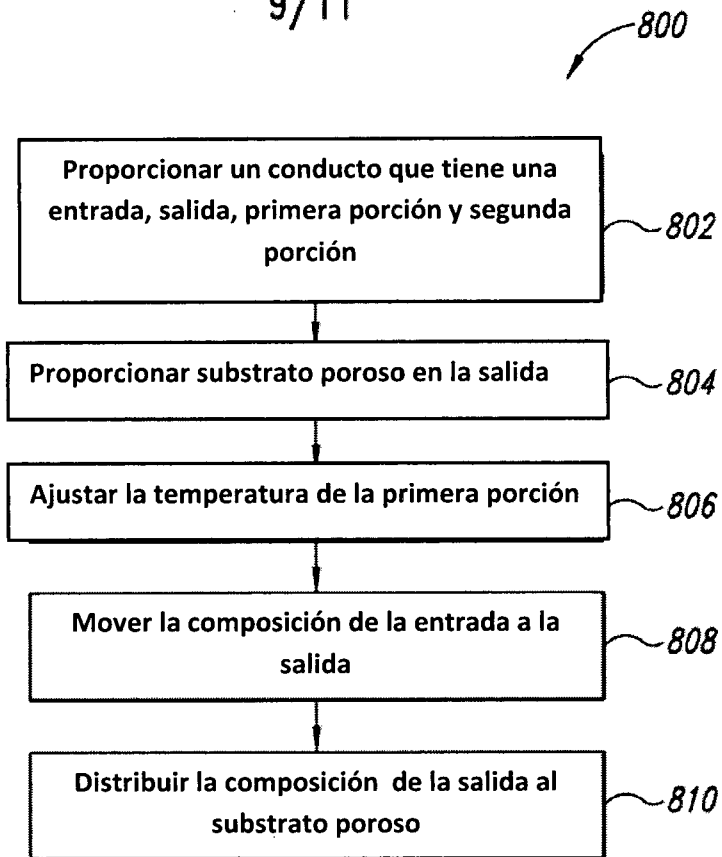
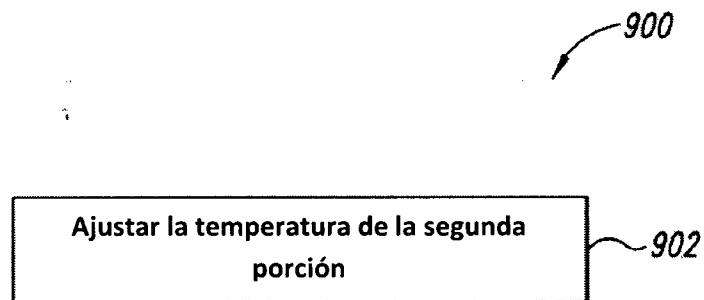
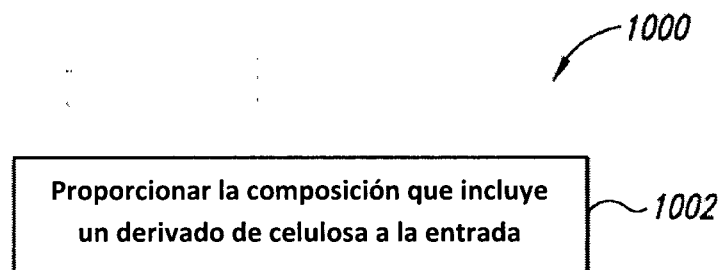


FIG. 7

*FIG. 8**FIG. 9**FIG. 10*

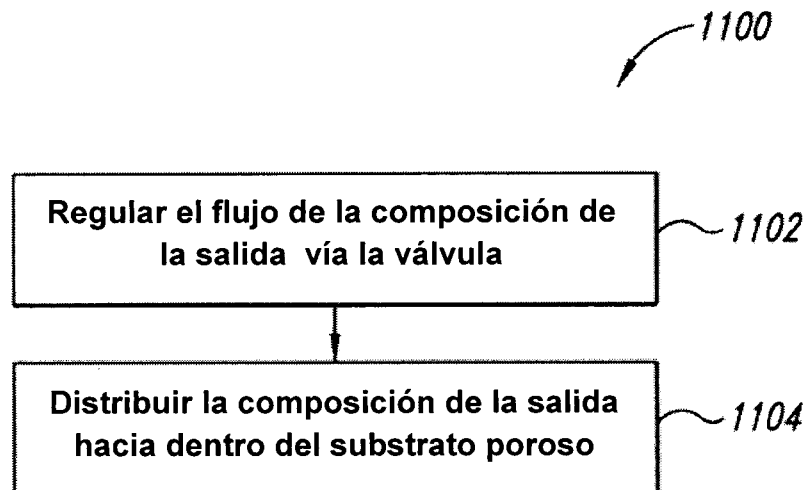


FIG. 11

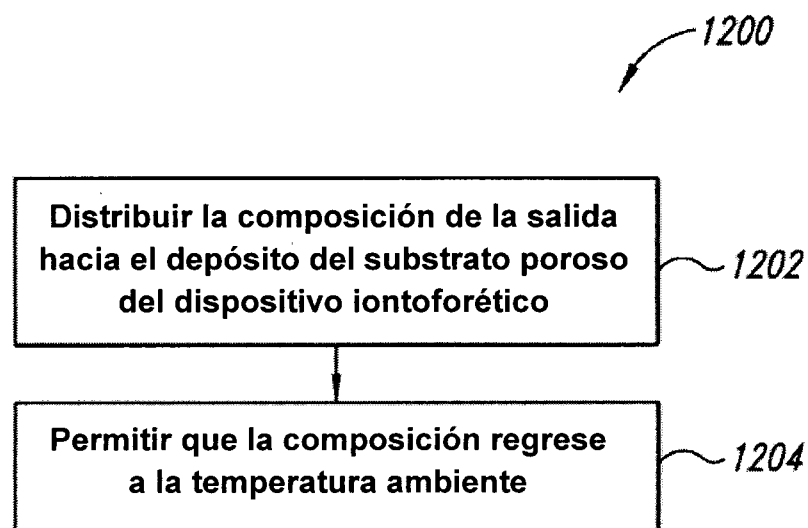


FIG. 12

11/11

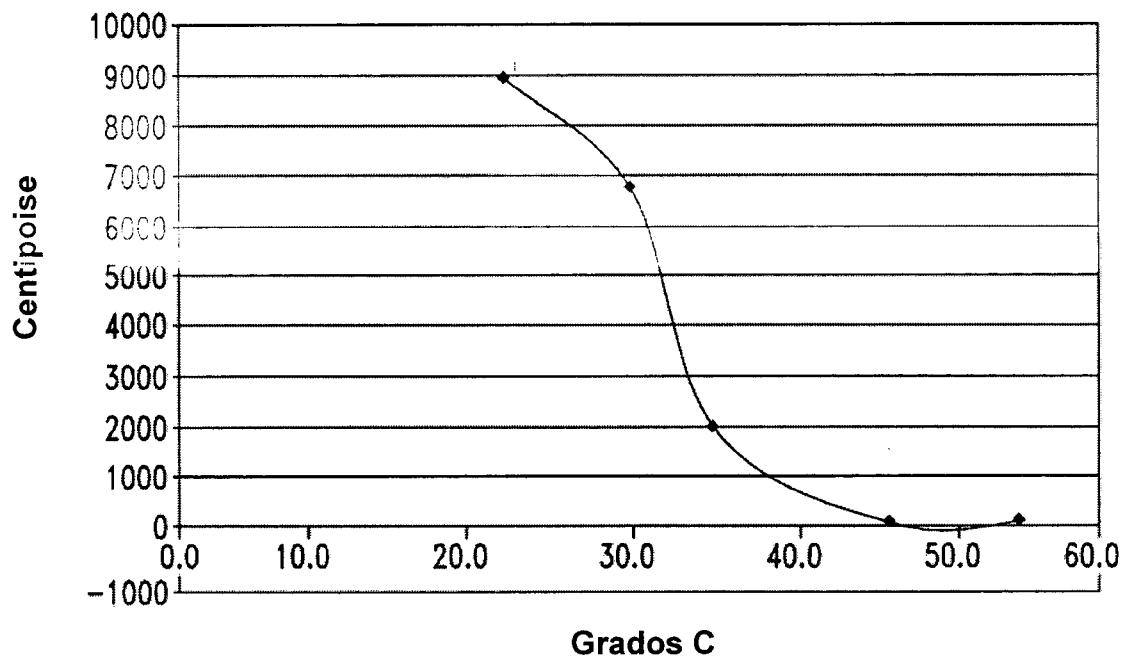


FIG. 13A

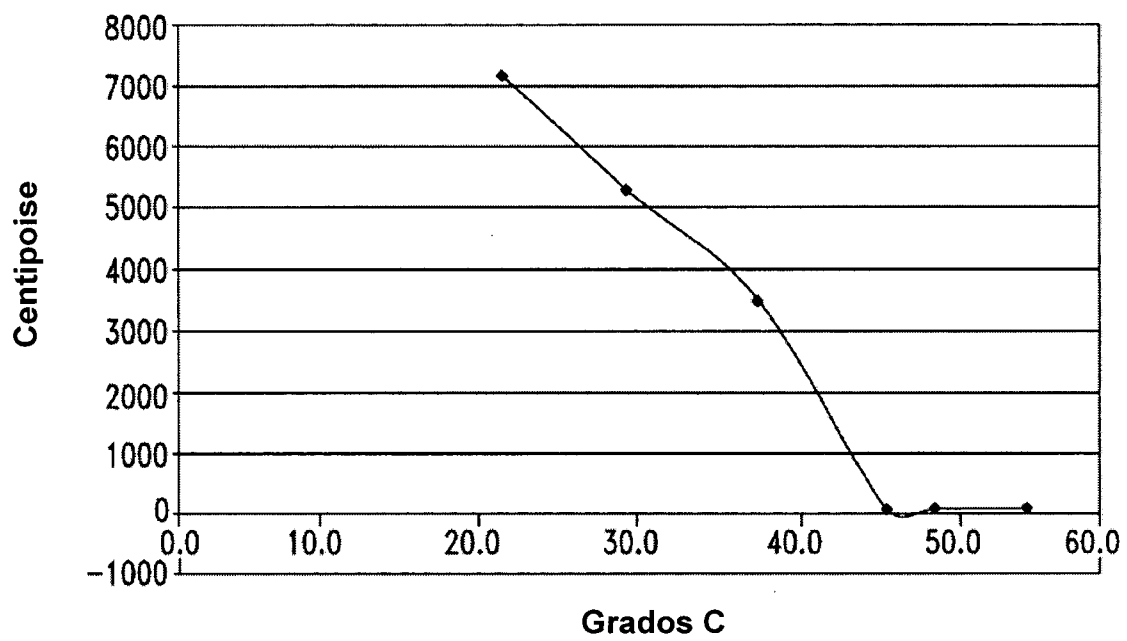


FIG. 13B



(51) International Patent Classification:
A61M 37/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/056454

(22) International Filing Date:
10 September 2009 (10.09.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/095,912 10 September 2008 (10.09.2008) US

(71) Applicant: TRANSCU LTD. [SG/SG]; 50 Raffles Place
#45-01/02, Singapore Land Tower, Singapore 048623
(SG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, Gregory,
A. [US/US]; 1305 238th Avenue SE, Sammamish, Wash-
ington 98075 (US). KALAMASZ, Dale [US/US]; 12045
184th NE, Redmond, Washington 98052 (US). WEST-
COTT, Tyler, D.J. [CA/US]; 3652-C Francis Avenue N,
Seattle, Washington 98103 (US). KINSEY, Robert, P.
[US/US]; 3622 Phinney Avenue N, Seattle, Washington
98103 (US). CARTER, Darrick [US/US]; 836 North-
west 64th, Seattle, Washington 98107 (US). SLEATH,
Paul [US/US]; 1623 8th Avenue W, Seattle, Washington
98119 (US).

(74) Agents: ENFIELD, David, L. et al.; Seed Intellectual
Property Law Group PLLC, Suite 5400, 701 Fifth Av-
enue, Seattle, Washington 98104-7064 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: APPARATUS AND METHOD TO DISPENSE HPC-BASED VISCOUS LIQUIDS INTO POROUS SUBSTRATES,
E.G., CONTINUOUS WEB-BASED PROCESS

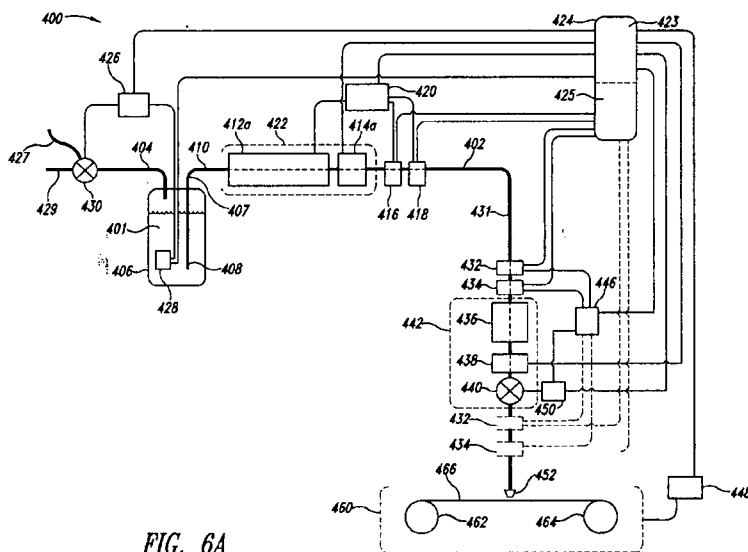


FIG. 6A

(57) Abstract: Systems and methods are provided for dispensing compositions comprising sols, sol-forming compounds, or high-
ly viscous compositions into porous substrates. In some embodiments, the porous substrates are elements of transdermal delivery
devices. In some embodiments, the highly viscous compositions comprise alkylcellulose ethers, or derivatives thereof, in particu-
lar, hydroxypropyl cellulose. Such may be useful in continuous web-based manufacturing processes.



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TRANSCU LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	11 037510
	Solicitud internacional	PCT/US2009/056454
	Fecha inicio fase nacional	10/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08126

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 037510

142

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 MAYO 2011
adpa11