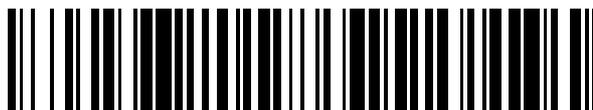


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 340**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

F04C 21/00 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2006 E 06771175 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1885341**

54 Título: **Dispositivo portátil de administración de fármaco que incluye un elemento de dosificación o administración desmontable y reemplazable**

30 Prioridad:

24.05.2005 US 594981 P

24.09.2005 US 720076 P

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

22.01.2015

73 Titular/es:

CHRONO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
3940 Trust Way
Hayward, CA 94545, US

72 Inventor/es:

DIPIERRO, GUY y
HUANG, JOSEPH ZHILI

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 527 340 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo portátil de administración de fármaco que incluye un elemento de dosificación o administración desmontable y reemplazable.

5

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional US nº 60/594.981 presentada el 24 de mayo de 2005, la solicitud provisional US nº 60/720.076 presentada el 24 de septiembre de 2005 y también de una solicitud de patente no provisional US presentada el 24 de mayo de 2006 titulada "Portable Drug Delivery Device Including a Detachable and Replaceable Administration or Dosing Element".

10

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

15

La presente invención se refiere a un dispositivo para la dispensación controlable de un principio activo, tal como una sustancia química, un medicamento, un fármaco, o similar, a una persona u otro mamífero, y más particularmente, la invención se refiere a un dispositivo portátil que puede utilizarse para la administración de un compuesto o administración de un fármaco transdérmica y subcutánea de manera programable, automatizada y/o controlable incluyendo el control de la dosis y la temporización de la administración al paciente. La invención se refiere además a la detención controlable de la administración de compuesto al organismo. La invención se refiere además al campo de la cronobiología en cuanto a que los sistemas de la invención pueden diseñarse para modular una administración de agente activo según ritmos biológicos de acuerdo a perfiles de dosificación automatizados y/o programados previamente. Los principios bioactivos se administran por vía transdérmica a un organismo de manera sincronizada con procesos biológicos y/o ritmos biológicos, y/o ciclos de narcóticos u otras adicciones u otros ciclos intracorporales o deseados externamente para mejorar el rendimiento de la sustancia en el organismo o conseguir de otro modo un resultado deseado controlando las concentraciones en plasma sanguíneo de un compuesto. La invención también se refiere a superar la tolerancia a un agente activo, que puede experimentarse a partir de la administración continua, superar la irritación en la piel por un agente activo, que puede experimentarse a partir de la administración continua permitiendo periodos de descanso para la piel, mejorar el cumplimiento por parte del paciente y en algunos casos reducir la cantidad de fármaco necesaria por dosis debido a las ventajas de la biosincronización o dosificación programada. También puede utilizarse un elemento de calentamiento programable para calentar automáticamente la piel a intervalos o tiempos precisos para ayudar a la penetración y/o ayudar a la detención de la administración de la dosis.

20

25

30

35

2. Antecedentes relevantes

Los medicamentos proporcionan tratamientos eficaces para una variedad de dolencias. A menudo se prefiere aplicar el medicamento a una hora determinada o con un determinado patrón horario y de manera que mantenga la concentración de medicamento a un determinado valor para conseguir un resultado terapéutico deseado de la manera más eficaz. Existen algunos medicamentos que sólo pueden liberar sustancias farmacéuticas eficaces durante un largo periodo de tiempo. Además, existen sustancias eficaces que se inactivan total o parcialmente tras la ingestión oral por el entorno altamente ácido del estómago o por el impacto de filtro del hígado. Con el fin de superar tales problemas, se administran fármacos o bien por administración transdérmica a través de la piel (por ejemplo, con un parche) o bien por vía subcutánea con una aguja o de manera continua mediante goteo, siendo estos últimos dos procedimientos, procedimientos parenterales comunes para la administración de fármaco. Durante un tratamiento a largo plazo, los procedimientos parenterales pueden resultar incómodos para el paciente debido a la lesión repetida por las inyecciones con aguja y la limitada libertad de acción debido al aparato de goteo intravenoso.

40

45

50

Los parches son una forma de administración de fármaco transdérmica que se aplica sobre la superficie de la piel. Estos parches están captando cada vez más atención en los últimos años debido a que son portátiles, cómodos y adecuados para pacientes con una administración de fármaco en dosificaciones continuas durante un periodo de tiempo relativamente largo sin necesitar de la participación activa del paciente.

55

En la última década, se han desarrollado sistemas de dispensación portátiles para proporcionar una administración más flexible, precisa y compleja de los fármacos. Generalmente, los sistemas de dispensación comprenden un depósito para un fármaco, una unidad de dispensación y un parche (o una membrana que es permeable al principio activo, fármaco, o similar pero relativamente impermeable a un disolvente con el que está mezclado el principio activo en el depósito). El depósito está interconectado al parche a través de la unidad de dispensación. La unidad de dispensación controla la liberación del fármaco en el depósito al parche. La eficacia para la administración de fármaco transdérmica mediante parche depende principalmente de la tasa de difusión de las sustancias eficaces a través de la piel. El mantenimiento de la concentración de las sustancias eficaces en el parche es esencial para conseguir la tasa de difusión deseable. Sin embargo, ha resultado problemático controlar eficazmente la concentración de sustancias en el parche de manera eficaz. Además, ha resultado difícil proporcionar un dispositivo

60

65

portátil económico que permita a un usuario o paciente rellenar fácilmente el depósito y realizar un mantenimiento de otro modo del dispositivo.

En el campo de la administración de fármacos, se reconoce que suministrar el fármaco con un patrón temporal correcto es un atributo importante de cualquier metodología de administración de fármacos. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada pretenden mejorar la respuesta a un fármaco y/o reducir los efectos secundarios de un fármaco. El interés recurrente en la cronofarmacología demuestra el hecho de que los ritmos biológicos son un aspecto importante de la farmacología clínica y deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar los sistemas de administración de fármacos (Hrushesky, W., J. Cont. Rel. 19:363 (1992), Lemmer, B., Adv. Drug Del. Rev. 6:19 (1991), Youn, C. B. J. Cont. Rel. 98 (3) 337 (2004) y Youn, C. B. J., Ed., "Cronopharmaceutics", John Wiley & Sons, Nueva York.

La aparición y los síntomas de enfermedades tales como ataques de asma, infarto coronario, angina de pecho, accidente cerebrovascular y taquicardia ventricular dependen de la fase circadiana. Además, determinadas adicciones (tales como fumar cigarrillos) tienen horas del día basadas en los ritmos circadianos de una persona en las que los síntomas alcanzan un pico. En seres humanos, se han mostrado variaciones durante las 24 h del día en la farmacocinética (cronofarmacocinética) para fármacos activos cardiovasculares (propranolol, nifedipino, verapamilo, enalapril, 5-mononitrato de isosorbida y digoxina), antiasmáticos (teofilina y terbutalina), fármacos antineoplásicos, psicotrópicos, analgésicos, anestésicos locales y antibióticos, por mencionar algunos. Incluso más fármacos han mostrado que presentan variaciones significativas en sus efectos a lo largo del día (cronofarmacodinámica y cronotoxicología) incluso después de la aplicación crónica o la infusión constante (Ohdo, S. Drug Safety 26 (14) 999-1010 (2003)). Además, existen pruebas claras de que las relaciones dosis/respuesta a la concentración pueden modificarse significativamente basándose en la hora del día. Por tanto, ha de tenerse en cuenta el momento circadiano como una variable importante que influye en la farmacocinética de un fármaco y sus efectos o efectos secundarios (Bruguerolle, B., Clin. Pharmacokinet. Aug. 35 (2) 83-94 (1998)).

Estudios indican que la aparición de determinadas enfermedades muestra una fuerte dependencia temporal circadiana. Esto ha conducido a la necesidad de crear un patrón temporizado de administración de fármaco en contraposición a la liberación de fármaco constante (Lemmer B., Ciba Found Symp. 183:235-47; discussion 247-53 (1995)). El término "liberación controlada" se refiere generalmente a mecanismos de administración que ponen un principio activo a disposición del sistema biológico de un huésped de manera que se suministra el fármaco según un patrón temporal deseado. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada pueden implementarse utilizando: a) sistemas de liberación instantánea; b) sistemas de liberación retardada y c) sistemas de liberación sostenida. En la mayoría de los casos, los sistemas de liberación controlada están diseñados para mantener un nivel en plasma sostenido de un principio activo en un fármaco dentro de un huésped humano o animal durante un periodo de tiempo.

La *liberación instantánea* se refiere a sistemas que ponen el principio activo a disposición inmediatamente después de su administración al biosistema del huésped. Los sistemas de liberación instantánea incluyen inyecciones o infusión intravenosa pulsada o continua. Tales sistemas proporcionan una gran capacidad de control debido a que la administración puede tanto iniciarse como detenerse instantáneamente y a que la tasa de administración puede controlarse con gran precisión. Sin embargo, la administración es indeseablemente invasiva ya que implican la administración por medio de una aguja de punción o un catéter.

La *liberación retardada* se refiere a sistemas en los que el principio activo se pone a disposición del huésped algún tiempo después de su administración. Tales sistemas incluyen fármacos orales así como inyectables en los que el principio activo está recubierto o encapsulado con una sustancia que se disuelve a una tasa conocida para liberar el principio activo tras el retardo. Desafortunadamente, a menudo resulta difícil controlar la degradación del recubrimiento o encapsulante tras la administración y el rendimiento real variará de un paciente a otro.

La *liberación sostenida* generalmente se refiere a una liberación de principio activo tal que el nivel de principio activo disponible para el huésped se mantiene a algún nivel durante un periodo de tiempo. Al igual que los sistemas de liberación retardada, los sistemas de liberación sostenida son difíciles de controlar y presentan variabilidad de un paciente a otro. Debido a la adsorción a través del tracto gastrointestinal, las concentraciones de fármaco aumentan rápidamente en el organismo cuando se toma una pastilla, pero la reducción depende de la excreción y el metabolismo, que no pueden controlarse. Además, la adsorción a través del tracto gastrointestinal conduce en muchos casos a efectos secundarios considerables (tales como úlceras) y pueden dañar gravemente el hígado.

Se han desarrollado sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) primariamente para la liberación sostenida de fármacos en situaciones en las que los sistemas de liberación sostenida oral no son adecuados. En algunos casos, no pueden administrarse fármacos eficazmente por vía oral debido a que los principios activos se destruyen o alteran por el sistema gastrointestinal. En otros casos el fármaco puede ser física o químicamente incompatible con los recubrimientos y/o los agentes quelantes utilizados para implementar la liberación sostenida. En otros casos un sistema de administración transdérmica puede proporcionar una liberación sostenida durante un periodo de días o semanas mientras que los fármacos administrados por vía oral pueden ofrecer un rendimiento sostenido durante sólo unas pocas horas. Una amplia variedad de principios activos pueden administrarse a través de sistemas

transdérmicos mientras que el principio activo pueda proporcionarse en una forma que pueda atravesar la barrera de la piel, véase por ejemplo, la patente US nº 6.638.528.

5 En la mayoría de los casos los sistemas de administración transdérmica son pasivos, adoptando la forma de un parche que se une a la piel mediante un adhesivo. El TTS incluye una cantidad del principio activo, junto con un portador adecuado si fuera necesario, en un depósito, matriz o en el propio adhesivo. Una vez aplicado, el principio activo difunde a través de la piel a una tasa determinada por la concentración del principio activo y la difusividad del principio activo. Sin embargo, una variedad de procesos físicos y químicos en el límite piel/parche afectan a las tasa de administración y pueden inhibir finalmente la administración de fármaco en conjunto.

10 El objetivo de rendimiento original para la administración de fármaco controlada es conseguir una tasa de liberación del fármaco de orden cero, de modo que se mantenga una concentración de fármaco eficaz constante en el plasma sanguíneo. Sin embargo, más de dos décadas de investigación en cronobiología y cronofarmacología han demostrado la importancia de los ritmos biológicos para la administración de dosis de medicamentos y determinar la influencia del ritmo circadiano u otros ritmos biológicos de un paciente sobre la eficacia y la eficiencia del fármaco. Esta investigación revela que determinados síntomas de enfermedades siguen un patrón diario, con síntomas pico en determinados momentos del día. Se ha reconocido ampliamente que las hormonas, neurotransmisores y otros compuestos intracorporales se liberan en diferentes cantidades en diferentes momentos del día de acuerdo a patrones diarios.

15 El nuevo enfoque procede de un organismo en crecimiento de investigación que demuestra que determinadas enfermedades tienden a empeorar en determinados momentos del día. También, determinados síntomas de enfermedades presentan periodos pico cuando las ansias están en su punto más alto. Sincronizando medicamentos con el reloj biológico de un paciente y/o ciclos de adicción, muchos médicos creen que los fármacos funcionarán más eficazmente y con menos efectos secundarios. En algunos casos, las mejoras han sido tan pronunciadas que los doctores han podido reducir las dosificaciones. Se ha encontrado que los procesos fisiológicos circadianos alteran la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Como resultado, las dosis de fármaco necesitan ajustarse para satisfacer las diferentes necesidades de tejidos u órganos objetivo a diversos momentos del día (véase, L. Lamberg, American Pharmacy, N831 (11): 20-23 (1991)).

20 El interés continuado por la cronofarmacología muestra la necesidad cada vez mayor de desarrollar tecnologías para controlar el perfil temporal en la administración de fármaco. Descubrimientos de investigación sugieren que la aparición y gravedad de muchas enfermedades son de naturaleza cíclica o siguen patrones circadianos. Los síntomas de la adicción también muestran una naturaleza cíclica. Por ejemplo, los fumadores de cigarrillos experimentan un pico de las ansias por nicotina al despertarse, pero la nicotina es un estimulante, así que existe una clara ventaja en disponer de un sistema de administración de fármaco automatizado que pueda programarse para no liberar nicotina durante el ciclo de sueño, pero liberar la nicotina antes de despertarse, debido a que esto combatirá eficazmente el pico de ansias de nicotina por la mañana al tiempo que elimina el efecto secundario adverso de las perturbaciones por nicotina del ciclo de sueño. La tolerancia a un fármaco se suma a la necesidad de modulación de los perfiles de dosificación de fármaco. Adicionalmente, la sensibilidad e irritación de la piel provocadas por medicamentos pueden requerir intervalos durante los cuales no se administre fármaco alguno. Por ejemplo, el fentanilo cuando se administra de manera continua sin periodos de descanso puede provocar irritación grave de la piel, así que existe una clara ventaja en permitirle a la piel un "periodo de descanso" cuando no se administra fentanilo con el fin de reducir la irritación adversa de la piel y darle a la piel la oportunidad de recuperarse. Por tanto, esta forma mejorada de administración de fármaco será muy importante para personas que necesiten que se les administren medicinas de manera fácil, indolora y automática a sus organismos en incrementos temporizados (véase Smolensk, M. H. & Lamberg, L. Body Clock Guide to Better Health: How to Use Your Body's Natural Clock to Fight Illness and Achieve Maximum Health, Henry Holt & Company, Nueva York (2001) y Grimes, J. *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 285 (2): 457-463 (1998)).

25 30 35 40 45 50 55 60 65 Se han desarrollado sistemas de administración transdérmica activos para ayudar a regular la tasa de administración proporcionando mecanismos para mejorar la administración de fármaco durante un tiempo "bombeando" el principio activo. Un sistema de este tipo, (patente US nº 5.370.635), describe un sistema para administrar un medicamento y dispensarlo a un organismo durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo al menos unos pocos días. El dispositivo puede adaptarse para colocarse sobre la superficie de la piel del cuerpo de un ser humano o posiblemente un animal con el fin de aplicar un medicamento al mismo desde el lado exterior del mismo. Otros sistemas de administración transdérmica se conocen a partir de los documentos US-A-2002/0169439 y US-A-2003/0083645. En estos sistemas un conjunto activo y uno pasivo están acoplados mecánicamente entre sí y el conjunto activo comprende un controlador. Una bomba extrae líquido de un depósito de dispensación al interior de una cámara de alimentación desde la que se administra el líquido por vía transdérmica a través de una o más agujas. Los sistemas transdérmicos convencionales evitan las desventajas de la adsorción a través del tracto gastrointestinal, pero no optimizan o personalizan el régimen de la dosificación para desplazar los síntomas pico. Además la administración transdérmica constante de un fármaco puede conducir a graves efectos secundarios, incluyendo desórdenes del sueño debilitadores (si el fármaco es un estimulante) y una tolerancia cada vez mayor (tal como en medicamentos para el dolor).

Un tipo sencillo de cronoterapia transdérmica es un perfil bifásico, en el que la concentración de fármaco cambia de un nivel alto a uno bajo (o viceversa) durante el tiempo. Aunque el sistema puede aplicarse o retirarse físicamente para modificar el nivel de fármaco, que el paciente cumpla con este procedimiento puede resultar difícil, particularmente durante horas poco convenientes. Para generar un perfil bifásico, el sistema de administración puede utilizar un regulador externo, tal como se describe en Fallon *et al.* (patente US nº 5.352.456) que ilustra un dispositivo para administración de fármaco a través de piel intacta que proporciona un pulso inicial en el flujo del fármaco a través de la piel seguido por un flujo de fármaco sustancialmente inferior a través de la piel. Adicionalmente, Fallon *et al.* (patente US nº 5.820.875) describe posteriormente un dispositivo para la administración de un fármaco a través de una zona de piel intacta durante un periodo de tiempo en el que el flujo del fármaco a través de la piel varía temporalmente de manera controlada. El dispositivo es tal que el flujo del fármaco por la piel varía de manera controlada durante el periodo de administración, normalmente de un flujo alto en la fase inicial de la administración a un flujo inferior en la fase posterior de la administración.

Los sistemas de administración de fármaco transdérmicos controlados temporalmente, propuestos por Giannos *et al.* (patente US 6.068.853) acoplaban osciladores de pH con difusión de membrana con el fin de generar una liberación periódica de un fármaco o principio activo por vía transdérmica, sin fuentes de energía externas y/o controladores electrónicos. La intención era dar solución a la cronoterapia con un sistema transdérmico pulsátil. La estrategia se basaba en la observación de que un fármaco puede cargarse o descargarse en relación a su valor de pK_a . Puesto que sólo la forma descargada de un fármaco puede penetrar a través de membranas lipofílicas, incluyendo la piel, puede obtenerse un perfil de administración periódico haciendo oscilar el pH de la disolución de fármaco (véase Giannos, S. A., "Pulsatile Delivery of Drugs and Topical Actives", en "Novel Topical Actives and Delivery Systems: Cosmetics, Dermatologicals and Transdermals", editado por John. J. Wille, Jr.: Blackwell Publishing, Oxford UK (En prensa)).

Recientemente, un fármaco administrado por vía oral para el tratamiento de la artritis ha sugerido un enfoque cronoterapéutico que utiliza un sistema de liberación con retardo. El retardo se programa para liberar el principio activo al comienzo de una cascada de la interleucina 6 que se cree que provoca la rigidez temprana en la mañana en los pacientes con artritis reumatoide. Intentando sincronizar la administración de fármaco con un ciclo biológico se cree que pueden utilizarse bajas dosis para conseguir los resultados deseados. Sin embargo, este sistema no supera las limitaciones de los sistemas de liberación retardados descritos anteriormente.

Aunque puede ser posible cumplir los requisitos de la cronofarmacología con pastillas, esto requiere una disciplina enorme por parte del paciente para cumplir con el régimen de tratamiento, véase por ejemplo, la patente US nº 6.214.379. Tal como se ilustró anteriormente, para conseguir resultados óptimos, puede ser necesario que muchos pacientes se levanten durante la noche para tomar su medicamento. Por tanto, lo que se necesita son medios no invasivos, fiables de administración de compuestos de fármacos en dosis temporizadas y medidas de manera precisa, sin el inconveniente y el riesgo de la inyección, pero con un rendimiento mejorado en comparación con fármacos administrados por vía oral.

Tratar el cumplimiento del paciente (tomando las dosificaciones apropiadas en los momentos prescritos) es otro problema crítico que tienen que afrontar tanto los cuidadores como las empresas farmacéuticas. Estudios muestran que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes toman los medicamentos en los momentos y en las dosificaciones indicados por su médico. Se informa que cada año, 125.000 muertes y hasta el 20% de todas las admisiones en hospitales y geriátricos son resultado del incumplimiento por parte del paciente. Se estima que el incumplimiento da como resultado unos costes en sanidad adicionales que superan los 100 mil millones de dólares al año en Estados Unidos. Estas cifras son incluso más altas para los mayores.

El hecho de que un individuo no cumpla con un régimen de dosificación, por ejemplo que no tome una o más dosis de un fármaco o tome demasiadas dosis, tendrá un impacto adverso sobre el éxito del régimen. Los individuos pueden no cumplir con su régimen de dosificación de fármaco por varios motivos. Por ejemplo, los regímenes de dosificación de fármacos, tales como cada 4 horas, por ejemplo, 8, 12, 4, 8, 12, y 4 y similares, implican un horario de dosificación estricto que puede ser incompatible con el horario personal de un individuo. Un horario de dosificación así de estricto cuando se combina con defectos humanos normales tales como el olvido o la negación de un estado médico, así como una vida ocupada, representa un obstáculo sustancial para cumplir con un régimen de dosificación de fármaco. Por consiguiente, tales regímenes de dosificación estrictos a menudo dan como resultado que un individuo no tome una o más dosis en el momento prescrito. Esto presenta un impacto adverso sobre los niveles de la sustancia terapéutica en el sitio activo y por consiguiente sobre la eficacia global de la sustancia terapéutica.

Por tanto, existe la necesidad de sistemas y procedimientos que aumenten el cumplimiento por parte del paciente para la administración de una variedad de fármacos. Además, persiste la necesidad de un sistema de administración basado en parche mejorado (o basado en membrana) para un principio activo que pueda administrar el suministro de una sustancia química a un sujeto durante un periodo de tiempo de modo controlable. Es preferible que un sistema o dispositivo de este tipo administre el suministro de una sustancia química de manera pulsátil y programada, de acuerdo a un régimen de administración de dosificación programado previamente, lo que supone que los tamaños y momentos de la dosificación pueden variarse automáticamente según tal programación previa.

Sumario de la invención

5 Las formas de realización de la presente invención proporcionan un dispositivo de administración transdérmica basado en parche/depósito de fármaco para administrar el suministro de una sustancia eficaz a un parche u otro depósito de fármaco adyacente a la membrana o en estrecha proximidad con la piel para una absorción transdérmica que absorba o se llene con la sustancia (el depósito de administración) durante un periodo de tiempo o en determinados momentos de un modo controlable y/o automatizado y programable. Significativamente, estos dispositivos de administración transdérmica incluyen una parte activa reutilizable que incluye una unidad de control y
10 visualización y un mecanismo de dispensación activo, por ejemplo, una microbomba que es, en algunas formas de realización, una bomba peristáltica configurada de manera especial, un depósito presurizado u otro actuador. Además, los dispositivos de administración transdérmica incluyen una parte pasiva desmontable y desechable que incluye un depósito de fármaco que está separado del depósito de administración y contiene el fármaco hasta que la microbomba u otro actuador coloca el fármaco en el interior del depósito de administración para su absorción
15 transdérmica y un mecanismo/conjunto de acoplamiento para que se asocie con el mecanismo de dispensación activo, por ejemplo, cuando el mecanismo de dispensación activo es una bomba peristáltica el mecanismo de acoplamiento puede incluir una o más cámaras de alimentación alargadas (por ejemplo, tubos flexibles) que están conectadas al depósito de fármaco y, en muchos casos, al depósito de administración adyacente a la membrana o la piel u otro material en contacto con la piel. El mecanismo de acoplamiento puede estar definido en parte por las superficies exteriores de un alojamiento para la parte pasiva y estas superficies pueden incluir hendiduras o guías para recibir y soportar el mecanismo de dispensación activo. En algunos casos, las superficies exteriores del alojamiento definen una superficie arqueada sobre la que se dispone el tubo o cámara de alimentación de manera que las zapatas u otras partes de la bomba peristáltica pueden comprimir el tubo para mover líquido del depósito de dispensación al depósito de administración cerca de la membrana o parche semipermeable.

25 Además, en el contexto de la administración de fármaco pulsátil transdérmica automatizada, iniciar la dosificación o poner el compuesto activo en contacto con la piel puede ser sólo una parte de la metodología necesaria. La otra parte de la metodología puede ser detener la dosificación o detener la penetración del compuesto activo a través de la piel. Detener la dosificación automáticamente es extremadamente útil en determinadas situaciones para iniciar y
30 detener la dosificación para conseguir una administración de fármaco pulsátil programada. La presente invención no sólo presenta metodologías de administración o dosificación iniciales, sino también metodologías para detener la dosificación o la penetración para administrar y detener la administración de compuestos al organismo de manera controlada y/o automatizada y/o programable.

35 Más específicamente, en determinadas formas de realización en las que se desea la detención de la penetración o dosificación, la formulación o disolvente de fármaco activo se retira del depósito de administración para detener la dosificación y/o reducir o finalizar la penetración de fármaco a través de la piel. En esta forma de realización, se introducen medios de retirada de fármaco y/o disolvente (medios de retirada de disolvente/fármaco). En esta situación, o bien la microbomba o actuador mencionado anteriormente (que puede mover gas o aire) o bien una
40 segunda microbomba o segundo actuador (que puede mover gas o aire) actuará para retirar, y/o arrastrar la formulación de fármaco activo o la formulación de fármaco residual y/o el disolvente del depósito de administración al interior de o bien un depósito de desecho u otra zona para su evaporación o retirada de otro modo. La primera o la segunda microbomba o actuador, según el caso, puede lavar el depósito de administración con aire, gas, una disolución inactiva y/o una combinación de los mismos.

45 Es importante observar que un depósito de administración de este tipo actúa como depósito de administración para la absorción transdérmica y presenta un lado (o una serie de orificios o aberturas u otro) que permite que la formulación de fármaco entre en contacto con la piel para su absorción transdérmica, o bien pasando a través de una membrana en contacto con la piel o bien de otro modo para alcanzar la piel para su absorción transdérmica. Tal depósito de administración puede adoptar muchas formas, tales como un sustrato que incluye una pluralidad de pasos para la formulación de fármaco; un sustrato compuesto por depósitos de estructura y/o fabricación microscópica; un sustrato con una serie de depósitos en miniatura o microestructurados, un sustrato que incluye una pluralidad de conductos, conducciones y/o canales que pueden adoptar cualquier tamaño, forma o configuración y que pueden ser de fabricación microscópica por medio de cualquier técnica incluyendo ataque químico. Este depósito de administración en la forma que pudiera adoptar puede llenarse utilizando una microbomba u otro tipo de actuador para permitir la absorción transdérmica. Entonces, puede lavarse o vaciarse el depósito, para detener o ralentizar la administración de fármaco retirando el fármaco activo de una posición en la que puede acceder a la piel para su absorción transdérmica. Un elemento de calentamiento también puede estar presente ya sea formado directamente en el sustrato que forma el depósito de administración o como componente separado del depósito de fármaco o bien en la parte superior, en la parte inferior o bien en el lateral del depósito de fármaco. Este elemento de calentamiento sirve para aumentar la temperatura de la superficie cutánea lo que aumenta la penetración del compuesto activo a través de la piel. Este elemento de calentamiento ayuda en el movimiento de los líquidos a través de los pasos, en su caso, incluyendo el depósito de administración. El elemento de calentamiento también puede ayudar en la evaporación de la formulación de fármaco cuando la evaporación es un procedimiento deseado para secar la zona de administración para detener la dosificación provocando la evaporación. Este elemento de calentamiento puede programarse para calentar automáticamente la piel en momentos precisos programados
60
65

previamente para una temporización precisa de la mejora de la penetración y/o temporización precisa de la detención de la dosificación induciendo la evaporación. El elemento de calentamiento puede estar configurado con una pluralidad de recorridos de flujo para vapor o partes evaporadas del líquido (tal como vapor de disolvente) que facilita un flujo relativamente uniforme o al menos bien distribuido de salida del depósito.

5 Una forma de realización adicional que requiere la detención de la dosificación induce la evaporación de la formulación de fármaco o más específicamente, el disolvente, del depósito de administración para secar el depósito de administración lo que dará como resultado la detención de la dosificación. Una interfaz piel seca/depósito de administración no contribuye a la penetración transdérmica. En esta forma de realización, el depósito de administración presenta respiraderos u otros accesos o bien al entorno para la evaporación o bien a acceso inmediato por estar en estrecha proximidad a una(s) cámara(s) que contiene(n) desecante. Esta cámara con desecante actúa para inducir la evaporación y captura los vapores de disolvente para secar la interfaz y detener la dosificación. En esta forma de realización, el elemento de calentamiento, que puede estar programado para calentar en un momento determinado, calienta el depósito de administración y/o la piel y/o todo el dispositivo, lo que aumenta significativamente la evaporación y acelera el proceso, lo que a su vez detiene la dosificación rápidamente. Como alternativa al calor, puede estar presente un cartucho de gas o aire para, de acuerdo a un horario programado, insuflar automáticamente aire o gas sobre la zona de administración para secar rápidamente el depósito de administración y detener la dosificación.

20 El dispositivo o sistema inventivo permite una administración de fármaco pulsátil transdérmica y la administración de dosificaciones de tamaño diferente en diferentes momentos del día automáticamente, de acuerdo a un perfil de dosificación programado previamente (por ejemplo, un programa almacenado en una memoria a la que accede la unidad de control). Este sistema o dispositivo puede ser lo más ventajoso cuando el perfil de administración de fármaco programado o establecido previamente corresponde a los picos y valles deseados en los síntomas de enfermedad basándose en la cronobiología y los ritmos circadianos de una persona. Este sistema o dispositivo también puede ser altamente ventajoso en la gestión de la adicción cuando se programa para coincidir con el pico de las ansias de la adicción de una persona. Este sistema o dispositivo también puede ser altamente ventajoso cuando el cumplimiento por parte del paciente con un régimen de administración particular es un efecto deseado de modo que se desee garantizar que una persona, ya sea olvidadiza, mayor, un niño o un deficiente mental cumpla correctamente con la administración de fármaco. Este dispositivo también puede ser altamente ventajoso cuando una persona, médico o doctor quiere que un fármaco se administre en dosificaciones diferentes mientras se duerme automáticamente sin la necesidad de levantarse, o si el fármaco que está utilizándose es un estimulante y la persona no quiere que se le libere ningún fármaco por la noche provocando de ese modo alteraciones del sueño, pero sí quiere que el dispositivo administre el fármaco poco antes de despertarse de modo que estén presentes concentraciones del fármaco terapéuticamente eficaces en el plasma sanguíneo tras despertarse.

Según algunas formas de realización de la presente invención, el dispositivo comprende una unidad de control y visualización, un mecanismo de dispensación, por ejemplo, una bomba, un depósito presurizado u otro actuador, un depósito de fármaco, un elemento de administración y/o medios de retirada de disolvente/fármaco (por ejemplo, que lavan el depósito de administración o que utilizan un desecante o medios de evaporación tales como calor o insuflan aire/gas para secar el depósito de administración), y/o un elemento de retirada de vapor, en su caso, para la realización de un depósito de desecho, y/o una microbomba o actuador adicional. Las formas de realización de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. La bomba puede ser una bomba peristáltica que incluye un micromotor, un rodillo, una placa de montaje, una canalización y un alojamiento. Tal como se comentó anteriormente, la bomba peristáltica está separada en dos partes; la primera parte comprende el motor sobre la placa de montaje y el rodillo (por ejemplo, previsto en la parte reutilizable del dispositivo) y la segunda parte incluye la canalización y el alojamiento (por ejemplo, previstos en la parte pasiva desmontable y desechable del dispositivo). El micromotor y el rodillo están montados en el dispositivo con la unidad de control. La velocidad del micromotor se controla mediante la unidad de control, de modo que se controla la velocidad de giro del rodillo lo que, a su vez, controla el caudal desde el depósito de dispensación al depósito de administración. La canalización y el alojamiento pueden desmontarse del dispositivo.

Las formas de realización de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. La canalización y el alojamiento de la bomba peristáltica y el depósito de dispensación o de fármaco se combinan entre sí, dando como resultado un elemento de dosificación interconectado desechable y reemplazable. En otras palabras, este elemento de dosificación desechable (o parte pasiva desmontable y desechable) es una cápsula de dosificación reemplazable que puede utilizarse para una o múltiples dosificaciones. Esta cápsula de dosificación desechable puede "insertarse a presión" en su sitio antes de la administración de sustancia por el paciente u otro profesional de la salud y, después de agotarse el depósito de fármaco, el elemento de dosificación desechable se "expulsa a presión" para desecharlo, y entonces se vuelve a "insertar a presión" un nuevo elemento de dosificación desechable en el dispositivo. La canalización está prevista dentro del cuerpo de la cápsula en algunas formas de realización. Un extremo de la canalización está conectado al depósito de fármaco o de dispensación mientras que el otro extremo del tubo es un distribuidor o adaptador de fluido cerca del depósito o zona de administración cerca del parche o membrana. En determinadas formas de realización, el depósito de desecho, la cámara con desecante que captura vapores evaporados del fármaco/disolvente, la canalización y componentes análogos de la segunda microbomba o actuador tal como la primera bomba mencionada anteriormente, un cartucho de gas/aire y el depósito de

administración también pueden formar parte de esta parte que se inserta o expulsa a presión o pueden desecharse de acuerdo a otros medios. Además, las formas de realización de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. La cápsula de dosis desechable, el elemento de administración, y un elemento de retirada de fármaco/disolvente están conectados y envasados en conjunto como un envase desechable, cuando se necesite aplicar la dosificación a la piel, todo el envase desechable se cambia y reemplaza en el dispositivo.

Más particularmente, se proporciona un aparato para administrar selectivamente un líquido, polvo o disolución de flujo temporalmente libre (por ejemplo, una formulación de fármaco o similar). El aparato incluye un conjunto activo con un controlador y una fuente de energía (por ejemplo, una batería). El aparato incluye además un conjunto pasivo configurado para acoplarse mecánicamente con el conjunto activo y para desacoplarse del mismo. El conjunto pasivo incluye un depósito de fármaco que contiene la formulación de fármaco que va a administrarse. El aparato incluye además una microbomba u otro actuador que actúa como mecanismo de dispensación con una parte activa en el conjunto activo que proporciona una fuerza motriz para extraer o mover de otro modo la formulación de fármaco del depósito de fármaco sobre o al interior del depósito de administración. La microbomba u otro actuador (o mecanismo de dispensación) incluye una parte pasiva prevista en el conjunto pasivo desmontable para estar próxima a la parte activa de la microbomba/actuador. La parte pasiva define una cámara de alimentación o administración a través de la que fluye la formulación de fármaco desde el depósito de fármaco cuando se aplica la fuerza motriz a la parte pasiva. En algunas formas de realización, la microbomba u otro actuador incluye una bomba peristáltica estando la parte activa compuesta por: un motor alimentado por la fuente de energía y gobernado por el controlador para controlar la velocidad del motor y su tiempo de funcionamiento; un rodillo con zapatas montadas de manera que pueden girar; un árbol que entra en contacto con el rodillo y está accionado por el motor; y una placa de montaje que soporta el motor. La parte pasiva, a su vez, incluye un alojamiento con una ranura de guiado o superficie rebajada para recibir la placa de montaje y el rodillo para poner una o más de las zapatas en contacto con una superficie exterior de la cámara de alimentación, que en algunas formas de realización es un tramo de canalización compresible. La ranura de guiado en estos casos puede incluir una superficie curvada y la canalización está situada entre el rodillo/las zapatas y la superficie curvada de manera que la fuerza motriz incluye utilizar las zapatas para comprimir secuencialmente la canalización.

El conjunto pasivo puede incluir además un conjunto de administración que incluye un depósito de administración conectado a la canalización para recibir la formulación de fármaco y una membrana adyacente al depósito de administración que es permeable a una sustancia activa o eficaz en la formulación de fármaco pero no, o menos, permeable a una parte disolvente del líquido. En determinadas formas de realización, puede proporcionarse una lámina absorbente (por ejemplo, papel secante o similar) en el depósito de administración para distribuir el líquido recibido de manera relativamente uniforme por la superficie de la membrana. En otras formas de realización, en lugar de una lámina absorbente, el depósito de administración puede ser o incluir un sustrato permanente o desechable, rígido o flexible, con una pluralidad de conductos, conductos o conducciones que contienen pasos internos para el movimiento de la formulación de fármaco y presentan o bien una serie de aberturas o bien una única abertura montada sobre la membrana o piel o adyacente de otro modo a la membrana o piel para permitir que la formulación de fármaco se absorba o transfiera de otro modo o para su movimiento de los conductos del sustrato a la membrana o piel para su absorción transdérmica. De esta manera, los conductos, conductos o conducciones o en este sustrato pueden llenarse mediante la microbomba u otro actuador con formulación de fármaco que se origina en el depósito de fármaco. Entonces, estos conductos, conductos o conducciones pueden lavarse o bien por la primera microbomba o actuador o una segunda microbomba u otro actuador en dirección al interior de un depósito de desecho o bien lavarse en dirección al interior de una zona para la evaporación para comenzar y detener la dosificación de manera precisa. Adicionalmente, puede proporcionarse un elemento de calor en el conjunto de administración cerca del depósito de administración para elevar la temperatura de 3 a 10 grados centígrados por encima de una temperatura dérmica para mejorar la penetración transdérmica y/o difusión y/o el movimiento de la formulación de fármaco a través del sustrato y en algunos casos aumentar la evaporación cuando se desea secar el depósito (o lámina absorbente). En el último caso, el elemento de calentamiento puede estar configurado con una pluralidad de recorridos de flujo para vapor o partes evaporadas del líquido (tal como vapor de disolvente) que facilita un flujo relativamente uniforme o al menos bien distribuido de salida del depósito.

Ventajas adicionales y características novedosas de esta invención se establecerán en parte en la descripción a continuación, y en parte resultarán evidentes para los expertos en la materia tras el análisis de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse por la puesta en práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden obtenerse y lograrse por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones y procedimientos particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de un conjunto o dispositivo portátil de administración de fármaco transdérmica a modo de ejemplo de la presente invención;

la figura 2 es un diagrama de bloques del dispositivo de administración de fármaco de la figura 1 que muestra en forma de bloque componentes representativos de un dispositivo portátil para la administración de fármaco transdérmica;

5 la figura 3 es una vista en perspectiva que muestra algunos de los componentes de las partes activa y pasiva de un dispositivo portátil de administración de fármaco en una disposición desmontada (por ejemplo, antes de unir un elemento de dosificación con su depósito de fármaco y ranura o canal de recepción y tubo/canal de administración a un elemento o parte activo reutilizable (por ejemplo, partes activas de una bomba peristáltica));

10 la figura 4 es una vista en sección transversal de la bomba peristáltica ensamblada de la figura 3 que muestra la asociación o acoplamiento de las partes activa y pasiva (o partes reutilizables y desechables) de un dispositivo portátil de administración de fármaco;

las figuras 5A, 5B y 5C son vistas laterales esquemáticas en perspectiva de una forma de realización de una cápsula de dosis con un depósito de fármaco y un alojamiento para una bomba peristáltica;

15 la figura 6 ilustra una vista en sección transversal de un elemento de suministro o administración con un depósito de administración y un sistema de retirada de disolvente tal como puede unirse a la cámara o tubo de administración de fármaco desde la parte pasiva de un mecanismo de dispensación tal como los mostrados en los dispositivos de las figuras 3 a 5C, mediante los cuales puede unirse todo el conjunto de administración, utilizados para dosificación durante un periodo de tiempo, y desmontarse y desecharse tras completar la dosificación (y reemplazarse posteriormente cuando resulte apropiado por un nuevo conjunto);

20 la figura 7 es una vista en perspectiva de un conjunto de administración ensamblado compuesto por un elemento de administración y una cápsula o elemento de dosis;

25 la figura 8 es una vista en sección transversal similar a la de la figura 6 que muestra una forma de realización alternativa de un elemento de suministro o administración adaptado para la retirada de disolvente por medio de flujo de aire o gas a través del depósito de administración;

30 la figura 9 es una vista en sección transversal similar a la de las figuras 6 y 8 que muestra otra forma de realización alternativa de un elemento de suministro o administración adaptado para la retirada de disolvente y una administración de fármaco mejorada proporcionando un elemento de calentamiento o de control de la temperatura próximo a la membrana de administración de fármaco;

35 la figura 10 es un diagrama de bloques que muestra componentes de una unidad de control y visualización para una forma de realización de dispositivo de administración de fármaco de la invención;

la figura 11 es un diagrama de bloques similar a la figura 2 que muestra otra forma de realización de un sistema o dispositivo de administración de fármaco de la invención útil para la administración de fármaco múltiple;

40 la figura 12 es un diagrama de bloques similar a las figuras 2 y 11 que muestra aún otra forma de realización de un dispositivo de administración de fármaco de la invención que es útil para la administración de fármaco simultánea o secuencial;

45 la figura 13 es una vista simplificada de una superficie de administración de fármaco de un parche o membrana que está dividida para proporcionar superficies o zonas de administración separadas como puede resultar útil con el dispositivo de la figura 12;

50 la figura 14 es una vista en perspectiva de una forma de realización de una microbomba peristáltica de la invención, tal como puede utilizarse como parte del mecanismo de dispensación en los dispositivos de las figuras 1 a 13;

la figura 15 es una vista en despiece ordenado en perspectiva de la bomba de la figura 14;

la figura 16 es una vista ampliada del conjunto de rodillo y zapata del motor mostrado en las figuras 14 y 15;

55 la figura 17 es una vista detallada de un módulo de canalización que muestra el canal arqueado para recibir el tubo y facilitar la compresión por el conjunto de rodillo;

la figura 18 es una vista en sección transversal del módulo de canalización de la figura 17; y

60 la figura 19 es una vista en sección/de bloques de un dispositivo de administración con un depósito de desecho para almacenar disolvente/fármaco retirado de un depósito de administración para controlar la dosificación.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

65 En los dibujos, los números de referencia similares indican características similares, y un número de referencia que aparezca en más de una figura se refiere al mismo elemento. Los dibujos y las siguientes descripciones detalladas

muestran formas de realización específicas de la invención con numerosos detalles específicos incluyendo materiales, dimensiones y productos que se proporcionan para facilitar la explicación y comprensión de la invención. Sin embargo, resultará obvio para un experto en la materia que la presente invención puede ponerse en práctica sin estos detalles específicos y estas formas de realización de la invención más amplias se consideran dentro de la amplitud de las siguientes reivindicaciones.

La presente invención se refiere generalmente a un dispositivo portátil de administración de fármaco que puede administrar de manera controlable una dosis particular de manera precisa y de manera temporizada. Los dispositivos de la invención están configurados normalmente con una parte reutilizable y una parte desechable. La parte reutilizable incluye normalmente los componentes de visualización y control tales como un microprocesador, una memoria, interfaces y una fuente de energía y también incluye la parte activa de un mecanismo de dispensación (por ejemplo, la parte activa de una microbomba). La parte desechable puede acoplarse o unirse selectivamente a la parte reutilizable e incluye la parte pasiva del mecanismo de dispensación (por ejemplo, un alojamiento de microbomba y cámara/canalización de alimentación o administración) así como el depósito de fármaco o de dispensación y también el conjunto de administración que puede incluir un depósito de administración, una membrana de difusión y un elemento de retirada de disolvente. De esta manera, la presente invención trata los problemas con una membrana que presenta una difusividad decreciente que puede estar provocada por la saturación con disolvente, porque la superficie de contacto se ensucia u obstruye, o por otros factores. El dispositivo también facilita la reutilización de componentes más costosos tales como el microprocesador, componentes de memoria, una pantalla de cristal líquido (LCD) u otra pantalla y partes de bomba activas. Éstas y otras características únicas de la invención resultarán evidentes en la siguiente descripción.

La figura 1 ilustra una forma de realización de un dispositivo o conjunto portátil de administración de fármaco 1 de la presente invención. El dispositivo 1 se muestra generalmente adoptando la forma de un reloj de pulsera para su fácil unión al brazo o la muñeca de un paciente para colocar un elemento de administración y más específicamente una membrana de difusión para la administración transdérmica (o, en algunos casos, una aguja para administración subcutánea), por ejemplo, un conjunto de administración que puede retirarse de la parte reutilizable del dispositivo 1 mostrado en la figura 1 está prevista en la parte inferior o reverso del dispositivo 1. El dispositivo 1 incluye una pantalla 90 para permitir a un paciente o usuario del dispositivo 1 obtener un estado de un régimen de dosificación, por ejemplo, para saber si el dispositivo 1 está administrando activamente una dosis, cuándo puede administrarse la siguiente dosis, cuántas dosis quedan en el dispositivo basándose en el elemento de dosificación desechable en particular, o similares. Una zona de entrada o teclado/teclado numérico 93 se proporciona para permitir al usuario modificar la pantalla 90 e interactuar de otro modo con el dispositivo 1.

La figura 2 ilustra en forma de bloque los componentes del dispositivo 1 en una forma de realización de la invención. El dispositivo portátil 1 tal como se muestra está configurado para la administración de fármaco transdérmica e incluye una unidad de control y visualización 7, un mecanismo de dispensación 2, un depósito de fármaco 3, un elemento de administración 5, un elemento de retirada de disolvente 4 y una batería 6. Normalmente se proporciona un líquido en el depósito de fármaco 3 para su dispensación por medio de una cámara de alimentación o tubo de administración 13. El líquido incluye una cantidad suficiente o predeterminada de uno o más principios activos disueltos o dispersados a una concentración apropiada en una formulación que contiene un disolvente (o líquido más volátil) o una mezcla de disolvente junto con los principios activos. Por ejemplo, el disolvente puede incluir uno o más agentes tales como alcoholes, aceites, agua, cloruro de metileno, etanol o similares. Si procede, pueden proporcionarse otros excipientes en el depósito 3 tales como promotor de penetración en tejido (potenciadores), sustancias espesantes, solubilizantes, tampones, estabilizantes químicos, conservantes, hidratantes, humectantes, emulsionantes, diluyentes, agentes tensioactivos, fragancias, o similares. Los ejemplos de principios activos incluyen, pero no se limitan a, nicotina, hormonas esteroideas, analgésicos, antioxidantes, vitaminas, fármacos para el SNC, fármacos cardiovasculares, antiasmáticos, antibióticos, fármacos antineoplásicos, y similares y la invención pretende cubrir cualquier fármaco u otra sustancia que se desee proporcionar a un paciente u otro organismo (de animal o ser humano) de manera controlada en cuanto a tiempo y dosis.

La unidad de control y visualización 7 puede implementarse, por ejemplo, mediante un microprocesador 91 con una pantalla LCD u otra pantalla 90 y un circuito de accionamiento y/o interfaz 92. El microprocesador 91 está programado (con software, tal como una rutina de régimen de dosificación o similar, en la memoria por ejemplo) como un temporizador programable para enviar una señal de control al mecanismo de dispensación 2 a través del circuito de accionamiento 92 en múltiples puntos de temporización. Una batería 6 proporciona energía al dispositivo 1. En una forma de realización específica, el mecanismo de dispensación 2 es una microbomba peristáltica de dos partes (por ejemplo, una bomba peristáltica con una parte activa que está dotada de una parte reutilizable del dispositivo 1 y una parte pasiva que está dotada de una parte desmontable y desechable 40) que administra una formulación de fármaco desde el depósito de fármaco 3 al elemento de administración 5 a un determinado caudal y durante una determinada duración que define el microprocesador 91 de la unidad de control y visualización 7.

En algunas formas de realización, el depósito de fármaco 3 presenta forma de balón plegable que contiene una formulación de fármaco. Es preferible un depósito flexible y plegable 3 en el dispositivo 1 para evitar presiones de retroceso que pueden oponer resistencia al flujo desde el depósito 3 si se utilizara un depósito de pared más rígida. Las paredes del depósito 3 preferiblemente también resisten la penetración, es decir, son no permeables o

relativamente impermeables, de la mezcla o formulación de disolvente/fármaco y a este respecto, las paredes pueden estar compuestas por Teflon™, una membrana de alto peso molecular, u otro material similar.

El elemento de administración 5 está previsto normalmente en la parte o unidad desechable, desmontable 40 para permitir reemplazarlo periódicamente por un nuevo elemento 5. Esto resulta útil para proporcionar una nueva membrana para conseguir una tasa de difusión conocida y proporcionar un nuevo depósito de administración (y cualquier material de absorción por acción capilar o similar previsto en un depósito de administración de este tipo tal como se comenta a continuación). Tal como se muestra, el elemento de administración 5 incluye un depósito de administración 34 y una membrana de difusión 35 (por ejemplo, una membrana que permite una tasa de difusión particular para el fármaco en el líquido o mezcla en el depósito de fármaco 3 pero es impermeable o mucho menos permeable al disolvente).

Como se comentará en detalle, un aspecto de la invención es la inclusión de material, tal como papel o lámina secante, en el depósito 34 para distribuir uniformemente la formulación en la membrana de difusión tanto en volumen (por ejemplo, el líquido se proporciona de manera relativamente equitativa por la superficie superior de la membrana en vez de mucho más en la salida de la cámara/tubo de alimentación o administración 13) y a una tasa relativamente uniforme. Por ejemplo, en una forma de realización, el elemento de administración 5 incluye una lámina de absorción (por ejemplo, papel secante o similar para "absorber por acción capilar" el líquido desde la cámara o tubo 13 por el depósito de administración 34) y una membrana que están laminadas estrechamente en conjunto en su interfaz y normalmente con los bordes de la estructura del elemento 5. La membrana particular utilizada para la membrana 35 no es limitativa y puede incluir, pero no se limita a una membrana de polietileno microporoso, poli(etileno-co-acetato de vinilo) (copolímero EVA, poliuretano, y similares. Adicionalmente pueden estar provistos medios de acoplamiento de interfaz dispositivo/piel y/o membrana o capa de control de etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(etileno-co-acetato de vinilo), polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), poli(etileno-alcohol vinílico) y similares.

Se proporciona una canalización o una cámara de alimentación 13 en la unidad desmontable y desechable 40 para conectar el depósito de fármaco 3 con el elemento de administración 5 a través de la parte pasiva del mecanismo de dispensación 2. Cuando el dispositivo 1 se coloca para su utilización, la membrana 35 está preferiblemente en contacto apretado con la piel utilizando un adhesivo y/o muñequera. Entonces, el dispositivo 1 funciona para proporcionar una difusión regular del fármaco por el área superficial de absorción de fármaco de la membrana 35. Normalmente se proporciona un elemento de retirada de disolvente 4 en el dispositivo 1 (por ejemplo, en la parte reutilizable tal como se muestra o en la parte desechable en algunos casos) para controlar la dosificación retirando el disolvente o mezcla de fluido. El elemento 4 puede incluir material desecante, absorbente u otro material para absorber el disolvente que se evapora, estando conectado el elemento 4 con el elemento de administración tal como mediante uno o más tubos (no mostrados). Se muestra una conexión entre la interfaz o circuito de accionamiento 92 de la unidad de control 7 y ésta puede utilizarse para detectar la concentración de un fármaco en el depósito de administración 34 y para controlar el funcionamiento del elemento de retirada de disolvente (por ejemplo, en formas de realización en las que se proporcionan componentes activos para una retirada adicional de disolvente tal como se comenta a continuación). En algunas formas de realización, estas conexiones también pueden utilizarse para permitir que el control 7 reciba señales de temperatura de un sensor que está en contacto con o cerca del depósito 34 y/o la membrana 35.

En algunas formas de realización preferidas, el mecanismo de dispensación 2 es una microbomba, por ejemplo, una microbomba de desplazamiento positivo. Por ejemplo, la bomba 2 puede ser una microbomba piezoeléctrica de dos partes en la que la parte de accionamiento o activa está prevista en la parte reutilizable del dispositivo 1 y la cámara 13 está prevista en la parte desechable 40. En una forma de realización preferida, la microbomba está configurada como una bomba peristáltica de dos partes que puede proporcionarse como una parte activa y una parte pasiva para permitir proporcionar la parte activa en la parte reutilizable del dispositivo 1 e incluyendo las partes pasivas el tubo o la cámara de alimentación 13 y las partes del alojamiento de bomba (incluyendo la superficie de compresión) previstas en la parte desmontable y desechable 40.

Según una forma de realización representativa, la figura 3 muestra una bomba peristáltica desmontada para su utilización como mecanismo de dispensación 2. La bomba 2 presenta dos partes o elementos: una parte activa y una parte pasiva. La parte activa es un conjunto de un motor 17, una placa 11 de montaje, un rodillo 12 unido a un árbol del motor 17, y zapatas 15, que están montadas de manera que pueden girar en el rodillo 12 y se muestran como cuatro cojinetes de bolas (aunque pueden utilizarse dos o más zapatas 15 y otras configuraciones distintas a los cojinetes de bolas para poner en práctica la invención). La parte activa está alojada preferiblemente con los otros componentes de la parte reutilizable del dispositivo 1 tal como la batería 6 y la unidad de control y visualización 7, tal como con la placa 11 y los componentes de accionamiento 12 y 15 que están expuestos, estando el motor 17 completa o parcialmente insertado en la pared de alojamiento (no mostrado).

La parte pasiva del mecanismo de dispensación 2 se proporciona, en cambio, en la parte desechable 40 tal como se muestra en la figura 1 y está diseñada o configurada para acoplarse con la placa 11 y los componentes de accionamiento 12, 15 de la parte activa del mecanismo 2. La parte pasiva es un conjunto de un alojamiento de bomba 14 y una canalización o cámara de alimentación 13. Una ranura de recepción o guía 16 está dotada de una

abertura y superficies internas (incluyendo una superficie de compresión arqueada o en arco 16A mostrada en las figuras 4 y 5 sobre la que se coloca el tubo 13 para su compresión por las zapatas 15) para recibir la parte activa, por ejemplo, recibir y soportar la placa 11, los rodillos 12 y las zapatas 15 mientras se permite que la carcasa del motor 17 se deslice a través de la pared exterior del alojamiento 14.

El motor 17 puede ser un motor paso a paso o un motor de CC de velocidad controlada por una unidad de control (tal como el control 91 por medio de la interfaz 92). El motor 17 está montado sobre la placa 11 de montaje que está fijada en un dispositivo, que es el dispositivo 1 en las formas de realización de esta invención y la placa 11 y la parte del motor 17 puede extenderse hacia fuera desde un alojamiento (no mostrado) que aloja los componentes no desechables (es decir, los componentes que no forman parte de la unidad 40 en la figura 1). El rodillo 12 está montado sobre el eje o árbol de accionamiento del motor 17. Sobre el rodillo 12 hay cuatro cojinetes de bolas 15. En el alojamiento 14, hay una ranura 16 que recibe el motor 17, la placa 11 de montaje y el rodillo 12. La canalización 13 se inserta a través del alojamiento 14 en el que hay previstos dos orificios. La canalización 13 pasa a través de los orificios.

La figura 3 muestra una vista en sección transversal del mecanismo de dispensación por bomba peristáltica 2 en el que la parte pasiva se desliza hacia arriba de modo que se coloca donde los cojinetes 15 sobre el rodillo 12 presionan contra la canalización 13 de manera apropiada y cuando giran comprimen periódicamente el tubo 13 contra la superficie arqueada o curvada 16A. La canalización 13 es flexible de modo que los cojinetes 15 sobre el rodillo 12 presionan la canalización 13 contra un arco 16A y mueven el fluido a lo largo y a través del tubo 13. En esta forma de realización, los cuatro cojinetes 15 sobre el rodillo 12 actúan como zapatas para presionar sobre la canalización 13. Pueden utilizarse de tres a cinco o más zapatas 15. Cuando se ensambla en un dispositivo portátil de administración de fármaco, la canalización 13 conecta el depósito de fármaco 3 con el elemento de administración 5 en la aplicación del dispositivo 1 mostrado en la figura 1.

La utilización de una bomba peristáltica como mecanismo de dispensación 2 proporciona ventajas significativas para un dispositivo de administración de fármaco según la invención. Estas ventajas incluyen un bajo riesgo de contaminación de la formulación de fármaco ya que el fármaco sólo entra en contacto con la canalización y no con los componentes de accionamiento de la bomba 2 y este tubo 13 se desecha con la unidad desechable. La utilización de una bomba peristáltica 2 también proporciona un funcionamiento sencillo y rentable, precisión en la dosificación, bajo mantenimiento, autocebado y una acción de bombeo suave, así como la capacidad de bombear líquido, fluidos viscosos y de fase mezclada, y la eliminación de la necesidad de limpiar o lavar la bomba o canalización de residuos de sustancia, para garantizar la esterilidad del dispositivo durante un periodo de tiempo. Una de las ventajas principales de la bomba peristáltica 2 para el dispositivo de administración de fármaco 1 es que la formulación de fármaco desde el depósito de fármaco 3 al elemento de administración 5 no entra en contacto con ninguna parte interna. No se necesitan cierres herméticos ni válvulas como en otras bombas.

Las figuras 5A a 5C muestran una forma de realización preferida de una cápsula 20 de dosis con un depósito de fármaco 26 y un alojamiento de bomba peristáltica 16 (por ejemplo, la parte pasiva del mecanismo de dispensación 2). En el interior del depósito de fármaco 26 hay un balón plegable 29 con una entrada 25 y una salida. La entrada 25 está conectada con un conector de fluido para la precarga de formulación de fármaco (por ejemplo, llenar el balón o depósito flexible, plegable 29). La salida está conectada con la canalización interna 24, que atraviesa el alojamiento 16 para componer la bomba peristáltica 2 con la canalización 13 (por ejemplo, la canalización interna conectada al depósito, la canalización en contacto con las zapatas 15 y la superficie 16A, y la canalización externa que se extiende fuera del alojamiento 14 para conectarse con un conjunto o elemento de administración o suministro (tal como el elemento 30 de la figura 6).

Combinando el alojamiento de bomba peristáltica 16 con el depósito de fármaco 26 (de los cuales ambos están formados normalmente por un plástico rígido o similar), la cápsula 20 de dosis puede ser un elemento desechable por separado o junto con el elemento de administración, tal como se comenta a continuación. Cuando se reemplaza la formulación de fármaco, la canalización 13, 24 de la bomba 2 también se reemplaza simultáneamente. El diseño de la presente invención minimiza o elimina la necesidad de limpiar la bomba peristáltica del dispositivo. Otra ventaja práctica principal de este diseño es que se evitan los problemas del tiempo de almacenamiento del dispositivo. Si la bomba peristáltica está ensamblada con el alojamiento y la canalización, las zapatas sobre el rodillo presionarán contra la canalización durante un largo periodo del tiempo de almacenamiento, lo que puede dar como resultado problemas de deformación de la canalización y afectar a la precisión del caudal de la bomba peristáltica. Si el depósito de fármaco y la bomba peristáltica no se ensamblan entre sí tal como se muestra y describe, puede ser poco conveniente para un paciente cambiar la formulación de fármaco debido a que la desconexión y conexión de la canalización con el depósito de fármaco y el cebado de la bomba no son tareas fáciles ni intuitivas para el usuario. Esta forma de realización separa la bomba peristáltica en dos partes, las partes activa y pasiva, con el fin de retener la parte activa costosa de la bomba peristáltica en el dispositivo y combinar la parte pasiva con el depósito de fármaco. Este enfoque de los dos componentes minimiza o elimina los problemas detallados anteriormente.

La figura 5C muestra una forma de realización de esta invención con la parte pasiva del mecanismo de dispensación 2 desmontada de la parte activa. La parte activa de la bomba peristáltica, es decir, el motor 17, la placa 11 de montaje y el rodillo 12, está retenida en el dispositivo (por ejemplo, el dispositivo 1 de la figura 1) y normalmente no

es desechable (por ejemplo, es reutilizable). La parte pasiva, es decir, las partes de la bomba peristáltica incluyendo el alojamiento 14, la ranura de recepción o guía 16 y la canalización 13 y 24, se combina con el depósito de fármaco 26 con la conexión de llenado 25 para formar la cápsula 20 de dosis desechable que es reemplazable tal como se muestra con la línea 19. El extremo de la canalización externa 13 está conectado con un elemento de administración (tal como se muestra en la figura 6) para la administración de fármaco desde el depósito 26.

La figura 6 muestra una vista en sección transversal de una forma de realización preferida de un elemento de administración 30 para su conexión a una canalización o cámara de alimentación 13 para recibir la mezcla de fármaco 29A desde un receptáculo de depósito de fármaco flexible 29. Tal conexión del elemento 30 y la cápsula de dosis la puede realizar el usuario/paciente o más normalmente, se realiza para el paciente (lo realiza por ejemplo un fabricante o proveedor de dosis) de manera que el usuario/paciente puede sencillamente “extraer a presión” una parte o unidad desechable utilizada/agotada de un dispositivo e “introducir a presión” o conectar una nueva unidad que incluye tanto una cápsula de dosificación como el elemento de administración 30 (actuando esta conexión para acoplar las partes pasiva y activa del mecanismo de dispensación tal como dos partes de una bomba).

Tal como se muestra, el conjunto o elemento de administración 30 incluye un alojamiento 37, una canalización o línea de llenado 31 con un extremo opcional en forma de embudo o cónico 36. En esta forma de realización, se proporciona un elemento de retirada de disolvente 32 (tal como el elemento 4 de la figura 1) en el elemento 30 para soportar la retirada de disolvente para controlar o terminar la dosificación. Por ejemplo, puede proporcionarse un relleno desecante 32 en cámaras del alojamiento 37 tal como se muestra. Una estructura 33 define un depósito de administración en un extremo del alojamiento (por ejemplo, distal a la línea de conexión 31) que puede llenarse con fluido 29A. Para facilitar una distribución más uniforme del líquido 29A, una lámina de absorción 34 tal como papel secante u otro material que sirve para absorber y absorber por acción capilar o transportar el líquido 29A de la salida cónica 36 por la zona del depósito, está prevista en el depósito (o para definir el depósito de administración llenando la cámara de depósito definida por la estructura 33).

El papel secante o lámina de absorción 34 actúa para contener el líquido 29A para proporcionar una tasa de difusión más controlable para el elemento 30 y normalmente la lámina 34 se “satura” seleccionando un volumen de líquido 29A para humedecer toda o sustancialmente toda la lámina 34. El elemento 30 incluye además una membrana de difusión 35 que normalmente hace tope e incluso puede estar laminada con la lámina de absorción 34. El alojamiento 37 con la estructura 33 forma una cámara que es un elemento de retirada de disolvente 4 de la figura 1, en el que se coloca el material absorbente 32 tal como un relleno desecante. La lámina de absorción 34 y la membrana de difusión 35 están laminadas en conjunto en algunas formas de realización. La lámina de absorción 34 puede ser papel secante, esponja, plásticos porosos, caucho poroso, celulosa u otros materiales (por ejemplo, material con una capacidad de absorción de líquido y/o propiedades de absorción por acción capilar similares), con un grosor en el intervalo de 0,3 a 3 mm o más.

La formulación de fármaco 29A se administra mediante el mecanismo de dispensación 2 que está conectado a la canalización o línea de llenado 31. El extremo cónico 36 de la canalización 31 puede estar en contacto con la película de absorción 34 o estar separado. La formulación de fármaco 29A dispensada a través de la canalización 31 se empapa mediante la película de absorción o lámina 34. Preferiblemente, aunque no necesariamente, la membrana de difusión 35 está en contacto apretado con la película de absorción 34 por un lado y con la piel de un paciente por el otro lado (cuando se está utilizando), y proporciona una difusión regular del fármaco por su área superficial. El extremo cónico 36 proporciona una zona de absorción mayor, lo que facilita la distribución del líquido 29A y también inhibe la acumulación de la formulación de fármaco en el extremo de la canalización y la acción capilar que extrae la formulación de fármaco de vuelta al interior de la canalización 31 cuando el mecanismo de dispensación se detiene.

El disolvente de la formulación de fármaco se evapora de manera continua de la película de absorción 34. El vapor queda atrapado por el desecante 32 en el elemento de retirada de disolvente. La retirada de disolvente sirve para eliminar el disolvente agotado de la película de absorción 34 y la membrana 35, de modo que, tras una dispensación repetida no se forme líquido que se mueva libremente. La cantidad de fármaco administrado aumenta, aumentando el volumen de la fórmula dispensada. Además, mediante la retirada de disolvente entre momentos de dispensación, la concentración de fármaco aumenta gradualmente y alcanza una saturación o posiblemente una sobresaturación en la película de absorción 34 y la membrana 35, maximizando de ese modo la tasa de administración. Cuando se detiene la dispensación de la formulación de fármaco el disolvente residual en la película de absorción 34 y la membrana 35 se retira mediante el elemento 32. La película de absorción 34 y la membrana 35 se secan lo que detiene la administración de fármaco.

La figura 7 muestra una combinación (por ejemplo, una parte desechable y desmontable) 40 del elemento de administración 30 con la cápsula 20 de dosis mostrada en la figura 6 y la figura 4, respectivamente. La parte desechable 40 puede ser un cuerpo integral de la cápsula 20 de dosis y el elemento de administración 30 o pueden ser dos alojamientos que están conectados o sujetos mecánicamente. La canalización 13 conecta la canalización interna 24 en la cápsula 20 de dosis para la bomba peristáltica con la canalización o línea de llenado 31 en el elemento de administración 30. La combinación 40 puede moldearse y ensamblarse para ser un envase para una dosis de un tratamiento o múltiples dosis de un régimen de dosificación. La formulación de fármaco puede cargarse

previamente en el depósito de fármaco 26. Las 13, 24 también pueden estar integradas en el cuerpo de la combinación del elemento de administración 30 y la cápsula 20 de dosis. Cuando se reemplaza la formulación de fármaco, la canalización, el desecante y la absorción y la membrana se reemplazan todos, de modo que se minimizan o eliminan los problemas para el cliente relacionados con la desconexión y conexión de la canalización, el reemplazo del desecante y el cambio de absorción y membrana. La inserción del conjunto de dosis o la parte desechable 40 en el dispositivo 1 mediante la conexión del alojamiento 14 con la hendidura de recepción 16 con las partes activas de un mecanismo de dispensación o bomba 2 tal como se comentó anteriormente permite a los clientes tales como pacientes y profesionales médicos hacer funcionar fácilmente un dispositivo portátil de administración de fármaco de la presente invención.

En una forma de realización adicional de un elemento de retirada de disolvente 4, la figura 8 muestra una vista en sección transversal de una forma de realización 50 que insufla aire u otro gas sobre una lámina de administración 44 (o a través de un depósito de administración vacío) para ayudar en la evaporación del disolvente. La forma de realización preferida 50 incluye un alojamiento 47 y un adaptador de canalización o línea de llenado 41 con un extremo cónico 46. En la parte reutilizable, se proporciona (pero no se muestra) una fuente de gas o soplador que puede incluir una bomba/soplador, un recipiente presurizado con un volumen de gas presurizado, o similar así como controles y las válvulas necesarias para proporcionar un flujo selectivo del gas. En el elemento 50, es deseable controlar el flujo del gas. Con este fin, se coloca un elemento celular 53 (por ejemplo, un elemento de canal poroso, un elemento con forma de panal, o similar) en el alojamiento 47 para hacer que el aire u otro gas fluya de manera relativamente regular a través de la lámina de absorción 44 en lugar de simplemente en determinadas zonas. Tal como se muestra, el colector de distribución de aire incluye además una entrada de aire 51 y salidas 52 (con o sin válvulas de retención unidireccionales). El elemento 50 incluye además una lámina de administración 44, una membrana de difusión 45 y un conducto 43 entre el elemento celular 53 y la lámina de administración 44. El alojamiento 47 con el elemento celular 53 forma una cámara 48 que crea un recorrido para el flujo de aire alejándose de la lámina 44 a través del elemento 53, a través de la cámara 48 y fuera del elemento 47 por medio de las salidas 52.

El flujo de aire entra desde la entrada 51 con un volumen, caudal y duración seleccionados normalmente para secar (hasta un nivel deseado o de manera sustancialmente completa) la lámina 44. El flujo de aire se dispersa por el conducto 43 y por el lado posterior de la lámina de administración 44, entonces fluye a través del elemento celular 53 y la salida 52 hacia el exterior del elemento 50. El disolvente administrado sobre la lámina de administración 44 con la formulación de fármaco se arrastra con el flujo de aire. Una vez se ha retirado el disolvente residual en la película de administración 44 y la membrana 45, la lámina de administración 44 y la membrana 45 se secan lo que detiene la administración de fármaco. De esta manera, se lleva a cabo un patrón de pulsos para la administración de fármaco mediante la programación del momento y la duración de la administración de fármaco y el momento y la duración del flujo de aire. En otras palabras, la administración de un fármaco o principio activo puede controlarse mejor no sólo mediante la provisión precisa de una formulación de fármaco al elemento 50 sino también mediante la retirada rápida y controlada de la formulación mediante el secado de la lámina o el depósito 44. El caudal y la duración del gas tal como aire pueden variar al poner en práctica la invención y pueden seleccionarse dependiendo del disolvente utilizado en particular.

La figura 9 muestra una vista en sección transversal de una forma de realización de un elemento de administración 60 que puede aplicar calor sobre una lámina de administración 64 para potenciar la penetración de fármaco en la piel y para potenciar también la evaporación (tal como se comentó anteriormente con referencia al flujo de aire/gas, que puede combinarse con el elemento calentador en algunas formas de realización). La forma de realización preferida 60 incluye un alojamiento 67, un adaptador de canalización con un extremo cónico 66, un elemento de calor 61, respiraderos 62, una lámina de administración 64, una membrana de difusión 65, un sensor 69 de temperatura y un conducto 63 entre el elemento de calor 61 y la lámina de administración 64 (o depósito). El alojamiento 67 sobre el elemento de calor 61 forma o define una cámara 68 que crea un recorrido para la evaporación de disolvente. El elemento de calor 61 puede encenderse y apagarse mediante programación y controlarse mediante un microprocesador tal como el que se proporciona en una unidad de control y visualización convencional.

En algunas formas de realización, se mantiene una temperatura particular en la zona de administración, tal como de 2 a 10 grados centígrados y preferiblemente al menos aproximadamente 4 grados centígrados más alta que la temperatura corporal normal cuando se hace funcionar el dispositivo 1 para la administración de fármaco ya que tal intervalo de temperatura aumentará significativamente la penetración o difusión de fármaco a través de la membrana 65 y en la piel. En algunas formas de realización, la formulación de fármaco se aplica sobre la lámina de administración 64 y el elemento de calor 61 se enciende y se deja encendido o funcionando en ciclos durante las operaciones de administración de fármaco o según sea necesario para mantener una temperatura o intervalo de temperatura deseado. El sensor 69 de temperatura está previsto (por ejemplo, integrado) en el conducto 63 y funciona para detectar la temperatura en la lámina de administración 64 y enviar una señal al microprocesador 91 a través de la interfaz 92. Mediante este control por realimentación, la temperatura en la lámina de administración 64 puede mantenerse a 4 grados centígrados (o un intervalo aproximado o a otro punto de referencia de administración de fármaco) por encima de la temperatura corporal tal como próxima a 40 grados centígrados. Tras completar la administración de fármaco, el elemento calentador 61 puede hacerse funcionar para proporcionar calor adicional, tal

como elevando la temperatura de 5 a 10 grados centígrados o más por encima de la temperatura de la piel, para acelerar la evaporación del disolvente del depósito o la lámina absorbente 64. Una vez que el disolvente residual en la película de administración 44 y la membrana 45 se ha evaporado, por ejemplo, en aproximadamente 30 minutos por los resultados experimentales, y se han secado la lámina de administración 44 y la membrana 45, el elemento de calor 61 se apaga (determinándose este control mediante un sensor de humedad (no mostrado) o mediante conocimiento por experiencia para una combinación particular de depósito/lámina, disolvente, calentador y temperatura (por ejemplo, un tiempo de funcionamiento conocido para el secado basado en resultados).

La figura 10 muestra una forma de realización de la unidad de control y visualización 7 útil para realizar las funciones de una o todas las formas de realización de esta invención. La unidad de control y visualización 7 es una o varias placas de circuitos eléctricos con el sistema de microprocesador 91, la pantalla 90, el teclado 93 y la interfaz 92. La unidad 7 puede incluir además uno o más dispositivos de memoria 85 para almacenar regímenes de dosificación o rutinas para que las ejecute el procesador 91 para controlar el funcionamiento (duración y velocidad para controlar el caudal) de la unidad de dispensación 2, el calentador 61 y/o una fuente de aire/gas (no mostrada) para controlar las tasas de difusión para un dispositivo que incorpora la unidad 7. La interfaz 92 incluye un circuito de interfaz 94, un circuito de accionamiento 95 para la unidad de dispensación 2 en todas las formas de realización; un circuito de accionamiento 96 para el elemento de calor 61 y/o suministro de aire/gas, y un circuito de amplificación de temperatura 97 para el/los sensor(es) 69 de temperatura. Las señales de control y las señales de medición se emiten desde o introducen en el microprocesador 91 a través del circuito de interfaz 94.

El régimen 86 de dosificación puede utilizarse para proporcionar el caudal para la bomba/mecanismo de accionamiento 2 y también la temporización de su funcionamiento. Un depósito convencional puede proporcionar volúmenes de fármaco que pueden aplicarse durante múltiples días (tal como durante 3 o más días), y la liberación transdérmica controlada de un material activo tal como un fármaco puede temporizarse y seleccionarse las dosificaciones para adaptarse mejor a los ritmos del cuerpo para potenciar la eficacia cronofarmacológica. Específicamente, la solicitud de patente US publicada y en tramitación junto con la presente con número de serie 11/162.525, titulada "Biosynchronous Transdermal Drug Delivery" presentada el 13 de septiembre de 2005, describe la utilización de regímenes de dosificación específicos para seleccionar una dosificación (por ejemplo, caudales para el elemento de administración) y también la temporización de tales dosificaciones para potenciar la efectividad del fármaco particular (por ejemplo, tratar ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares en las horas tempranas de la mañana, tratar la artritis antes de que un paciente se despierte, y similares). Las enseñanzas de esta referencia se incorporan para su utilización en la configuración del régimen 86 de dosificación y de otro modo para controlar el funcionamiento del procesador 91 y otros procesadores para hacer funcionar el mecanismo de dispensación 2 (su caudal y temporización/duración de funcionamiento) y componentes de retirada de disolvente.

Otra forma de realización de esta invención de un dispositivo para la administración de fármaco transdérmica se muestra en la figura 11 como un dispositivo 100 para múltiples formulaciones de fármaco. El dispositivo 100 incluye una unidad de control y visualización con un sistema de microprocesador 101, una interfaz 102, una pantalla 104 y un teclado 103. Además, el dispositivo 100 incluye una batería 106; un mecanismo de dispensación 109 (tal como las bombas 2 descritas anteriormente con una parte activa y una parte pasiva); depósitos de fármaco 111, 112 y 113; un conmutador 110 de fluido de 3 vías; un elemento de retirada de disolvente 105; y un elemento de administración 107 (tal como un depósito con un relleno de absorción por acción capilar o lámina absorbente) con una membrana de difusión 108.

La unidad de control y visualización puede ser similar a la unidad 7 en el dispositivo 1 de la figura 1, excepto porque hay una señal de control para el conmutador 110 de fluido de 3 vías para seleccionar una de las tres formulaciones de fármaco en el depósito 111, 112 y 113 respectivamente. El conmutador de fluido es como una válvula de fluido de 3 vías para una selección de fluido 3-a-1. Bajo el control del microprocesador 101 puede seleccionarse una de las tres formulaciones de fármaco para su aplicación al elemento de administración 107 a través del mecanismo de dispensación 109. En esta forma de realización, se presentan tres formulaciones de fármaco pero el número de formulaciones de fármaco puede ser 2 ó 4 o más y no es limitativo de la invención. El dispositivo 100 puede utilizarse para aplicar fármacos o principios activos secuencialmente completándose el secado entre la dosificación de cada fármaco en los depósitos 111, 112, 113. Alternativamente, pueden aplicarse dos o más de los fármacos a la membrana 108 por medio del elemento de administración 107 y el tubo de alimentación 115 proporcionando un volumen de cada líquido al elemento 107 secuencialmente pero sin ningún espacio de tiempo, o uno pequeño, entre las operaciones del mecanismo 109 (por ejemplo, aplicar el fármaco en el depósito 111 y entonces inmediatamente o después de un corto retardo el fármaco desde los depósitos 112 y/o 113).

El mecanismo de dispensación 109 puede ser una microbomba peristáltica (tal como se comentó anteriormente) pero también puede ser un diafragma u otra microbomba de desplazamiento positivo tal como una microbomba piezoeléctrica. El elemento de retirada de disolvente 105 puede ser un paquete de desecante, un elemento de insuflación de aire o un elemento de calor (o una combinación de los mismos), tal como se describe en las otras formas de realización. El elemento de administración 107 y la membrana de difusión 108 pueden ser una lámina de absorción laminada con una membrana de difusión. Esta forma de realización muestra la dispensación de múltiples formulaciones de fármaco de manera separada y selectivamente mediante el control del microprocesador 101, que se programa según prescripción médica.

Otra forma de realización preferida de esta invención de un dispositivo para la administración de fármaco transdérmica se muestra en la figura 12 como un dispositivo 200 para la administración simultánea de múltiples formulaciones de fármaco (por ejemplo, 2 o más). El dispositivo 200 incluye una unidad de control y visualización con un sistema de microprocesador 201, una interfaz 202, una pantalla 204 y un teclado 203. El dispositivo 200 incluye además una batería 206; un mecanismo de dispensación o bomba 209; depósitos de fármaco 211 y 212; un elemento de retirada de disolvente 205; y elementos de administración 207 y 208 con una membrana de difusión 210, que están separados en dos zonas mediante una pared o un separador 216. El dispositivo 200 es similar al dispositivo 100 excepto porque el dispositivo 200 puede dispensar múltiples formulaciones de fármaco simultáneamente.

El mecanismo de dispensación 209 es un dispositivo de administración de líquido de múltiples canales, tal como una microbomba peristáltica de múltiples canales. En esta forma de realización, dos depósitos de fármaco 211 y 212 están conectados al mecanismo de dispensación 209, entonces bajo el control del mecanismo de dispensación 209, se aplican a los elementos de administración 207 y 208 por medio de los tubos o canales de alimentación 213 y 214. Aunque en esta forma de realización se muestran las dos formulaciones de fármaco, el número de formulaciones de fármaco puede variar y no se limita a dos tal como se muestra en la figura 12.

La figura 13 muestra una forma de realización del elemento de administración 215 con las dos zonas de administración 207 y 208 y un divisor 216. Las formulaciones de fármaco se administran a los extremos cónicos de los tubos o canales de alimentación 213 y 214 mediante el mecanismo de dispensación 209. La membrana de difusión 210 está próxima a y en algunos casos en contacto apretado con el elemento de administración 215 para proporcionar una difusión regular de los fármacos por su área superficial. De esta manera, el elemento de administración 215 puede estar dividido en dos o más zonas de difusión 207, 208 para proporcionar la administración simultánea de múltiples formulaciones de fármaco.

Aunque sólo se muestran formas de realización de administración de fármaco transdérmica, muchas de las características de la invención pueden aplicarse igualmente a la administración de fármaco subcutánea. Por ejemplo, los inventores prevén la utilización de las microbombas, tales como las bombas de dos partes y cápsulas de dosificación, para la administración de fármaco subcutánea en hospitales y otros entornos similares. En una forma de realización de este tipo, el dispositivo 1 de las figuras 2 a 10 y los dispositivos 100 y 200 de las figuras 11 a 13 pueden modificarse reemplazando el elemento de administración y la membrana por una aguja o acoplando el mecanismo de dispensación a una conexión intravenosa. En estas formas de realización, la bomba puede ser la bomba peristáltica que permitirá unir, separar y reemplazar fácilmente la cápsula de dosificación tal como se describió anteriormente para facilitar la dosificación con fármacos diferentes sin que sea necesario desechar la parte activa de la bomba y la unidad de visualización.

Tal como se comentó anteriormente, el mecanismo de dispensación de la invención puede ser una bomba peristáltica de dos partes (por ejemplo, partes activa y pasiva). Una bomba de este tipo puede adoptar varias formas para poner en práctica la invención, pero la siguiente descripción con referencia a las figuras 14 a 18 proporciona una forma de realización útil de una microbomba peristáltica de este tipo.

Se han desarrollado diversos tipos de microbombas para administrar o dispensar un flujo controlado de un líquido en una cantidad pequeña y medible (o conocida). En el campo de la administración de fármaco, se reconoce que suministrar un fármaco con un patrón temporal correcto es un atributo importante de cualquier metodología de administración de fármaco. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada, tales como los descritos en la presente memoria, pretenden mejorar la respuesta a un fármaco y/o reducir los efectos secundarios de ese fármaco. Esto también es importante en el campo de la cronofarmacología, en la que los ritmos biológicos son un aspecto importante de la farmacología clínica y se tienen en cuenta preferiblemente a la hora de controlar un sistema de administración de fármaco (o seleccionar un régimen de dosificación).

Se ha investigado mucho el diseño de diversas microbombas. Actualmente, la mayoría de microbombas se accionan mediante un elemento piezoeléctrico unido a una membrana flexible que cubre la cámara de la bomba. Muchos grupos de investigación han desarrollado diversas microbombas tales como bombas con presiones de bombeo por encima de 7 m de agua y microbombas que utilizan boquillas y/o componentes difusores, que incluso a escalas de longitud en miniatura dan como resultado un control de volumen de flujo preciso y una alta fiabilidad. Algunas de estas microbombas son microbombas de silicio de coste relativamente bajo, de alto rendimiento para sistemas de administración de fármaco desechables (tal como la microbomba descrita en Maillefer, D., *et al.*, "A High Performance Silicon Micropump for an Implantable Drug Delivery System", Technical Digest MEMS '99, págs. 541, - 546, 1999). De manera similar, las microbombas de diafragma piezoeléctricas disponibles de Star Micronics pueden utilizarse en el mecanismo de dispensación de la invención y generalmente incluyen un diafragma unido a un elemento piezocerámico que vibra mecánicamente para inducir un cambio del volumen de la cámara y, por tanto, transporta fluido o gas a través de la cámara de la bomba (que, en las formas de realización descritas anteriormente, estaría en la parte pasiva del mecanismo de dispensación).

Sin embargo, ha de observarse que puede haber algunos inconvenientes al utilizar materiales piezoeléctricos para

conseguir una microbomba (aunque se han desarrollado bien, haciéndose oscilar un elemento de bomba mediante la aplicación de impulsos eléctricos sobre elementos piezoeléctricos para crear un diferencial de presión en un líquido). En primer lugar, se forman elementos piezoeléctricos a partir de materiales de cristal quebradizos que son difíciles y caros de mecanizar, particularmente a escalas pequeñas. En segundo lugar, los materiales piezoeléctricos generalmente no son adecuados para estar en contacto con líquidos. Las microbombas que aprovechan el movimiento piezoeléctrico normalmente deben estar diseñadas para aislar el material piezoeléctrico del contacto con el líquido. En tercer lugar, aunque el consumo de energía de la microbomba piezoeléctrica es normalmente bajo, es necesaria una circuitería eléctrica con un suministro de alta tensión para accionar y controlar el movimiento piezoeléctrico, lo que requiere de una fuente de alimentación de tensión y corriente determinadas para funcionar. Para dispositivos portátiles y dispositivos alimentados por una batería, esto representa un desafío para la utilización de una bomba piezoeléctrica en el mecanismo de dispensación.

Por el contrario, son deseables bombas peristálticas para su utilización en el mecanismo de dispensación ya que utilizan un tubo flexible que se comprime mediante una serie de zapatas sobre un rodillo para inducir un flujo de líquido. Tales bombas proporcionan un desplazamiento positivo y requieren poco o ningún mantenimiento. Un tubo continuo que contiene el fluido que va a moverse (tal como en una forma de realización de refrigeración) o administrarse está ubicado entre las zapatas y una pared rígida (por ejemplo, la superficie curvada prevista en el alojamiento de la parte pasiva del mecanismo de dispensación). Las zapatas comprimen el tubo contra la pared a medida que se hace girar el rodillo mediante un motor eléctrico, lo que crea una presión positiva en el lado de salida del tubo y una presión negativa en el lado de entrada. Las bombas peristálticas son de autocebado y el único material en contacto con la disolución o líquido es el tubo. Por tanto, puede seleccionarse una amplia variedad de materiales para el tubo compatibles con fluido para cumplir con la esperanza de vida útil (por ejemplo, el número de ciclos esperado y similar). Existe una demanda de una microbomba accionada por batería o baja tensión que pueda inducir una cantidad de flujo de líquido. Para las ciencias biológicas, a menudo es preferible que la microbomba sea relativamente económica y desechable.

En general, las microbombas peristálticas de la invención incluyen un motor, un alojamiento, una cubierta de alojamiento, un rodillo con zapatas y un tubo. El tubo contiene fluidos y está ubicado entre las zapatas en el rodillo y una pared rígida del alojamiento. Las zapatas comprimen el tubo contra la pared a medida que se hace girar el rodillo mediante un motor eléctrico. Las formas de realización de la microbomba peristáltica pueden incluir una o más de las siguientes características. El rodillo o conjunto de rodillos puede incluir un soporte sobre el que se montan las zapatas, por ejemplo, con postes axiales para montar las zapatas. Las zapatas sobre el rodillo pueden ser un conjunto de cojinetes o casquillos que se montan sobre el soporte del rodillo. El número mínimo de zapatas es de dos, aunque normalmente se proporcionan tres, cuatro, o más. El tubo puede ser un módulo hecho de elastómero o caucho con un canal de fluido y conectores en los extremos del canal. Los canales pueden estar contruidos de manera que el módulo pueda comprimirse. La forma del canal puede ser rectangular de modo que el canal pueda comprimirse fácilmente. Además, la forma del canal puede ser una forma diseñada especialmente que reduce la fricción entre la pared del canal y las zapatas en el rodillo y cierra completamente el canal mediante la compresión de las zapatas. Además, la cubierta de alojamiento puede incluir una cámara que está construida para alojar un tubo o módulo de tubo. Tanto en el alojamiento como en la cubierta de alojamiento, pueden proporcionarse ranuras de alineación, casquillos y puntas cargadas mediante resorte para mantener el módulo de tubo en la posición en la que las zapatas sobre el rodillo pueden comprimir el canal en el módulo de manera apropiada para hacer que fluya líquido.

Las figuras 14 y 15 ilustran una microbomba peristáltica 300 según una forma de realización de la invención. Esta microbomba 300 puede utilizarse para los mecanismos de dispensación mostrados en las figuras anteriores siendo la parte pasiva la cubierta 350 de alojamiento y en algunos casos, el alojamiento 316. Tal como se muestra, la microbomba 300 incluye un motor 310 (por ejemplo, un motor eléctrico paso a paso que puede accionarse mediante una batería y controlarse mediante las unidades de control y visualización descritas anteriormente). El motor está unido a un alojamiento 316 que se asocia con una cubierta 350 de alojamiento. El alojamiento 316 presenta paredes laterales con orificios 318 para recibir puntas redondas cargadas mediante resorte u otros mecanismos para acoplarse con una cubierta 350 de alojamiento. Para conseguir la alineación, se proporciona una ranura 320 en las paredes laterales del alojamiento para recibir y permitir el movimiento de clavijas 322 de alineación de la cubierta 350 de alojamiento.

Accionado por el motor 310 hay un rodillo 330 que se asocia con un árbol 334 de accionamiento del motor 310. Sobre el rodillo 330, se montan varias zapatas 336, por ejemplo, de 2 a 4 o más zapatas sobre la periferia del soporte del rodillo, de manera que se permite que cada zapata 330 dé vueltas sobre su eje central. Durante el funcionamiento, el rodillo 330 da vueltas sobre el eje central del árbol 334, que está accionado por el motor 310 y las zapatas 336 entran en contacto con una superficie de tubo exterior y dan vueltas mientras aplican fuerzas de compresión sobre la superficie del tubo.

La microbomba 300 está configurada de manera que las partes activas o de accionamiento (por ejemplo, el rodillo y las zapatas) no entran en contacto con un líquido que se bombea. Con este fin, la microbomba 300 incluye una cubierta 350 de alojamiento con superficies rebajadas para recibir un módulo de tubo 354. El módulo de tubo 354 funciona para colocar un tubo o cámara de alimentación/administración en relación con el rodillo 330 que gira o

5 puede girar y las zapatas 336 de las partes activas de la bomba. Con este fin, el módulo 354 incluye conectores 356 de tubo que proporcionan un mecanismo de acoplamiento (tal como un conector de tubo macho) para asociarse con un tubo (no mostrado). El módulo 354 podría estar configurado con un tubo unido a los conectores 356 que coloca un tubo en una superficie de contacto arqueada o curvada 352 en la cubierta de alojamiento (similar a las formas de realización mostradas en las figuras 2 a 13).

10 Sin embargo, tal como se muestra, el módulo 354 está formado sustancialmente como una única pieza moldeada que presenta aberturas en los conectores 356 de tubo para recibir líquido tal como desde un tubo unido a un depósito de fármaco (o un depósito de refrigeración o fuente refrigerante) en una entrada, para hacer pasar líquido a través de la cavidad o cámara interna 353 (en las figuras 17 y 18) del módulo, y para hacer pasar líquido fuera del otro conector 356 hasta un tubo de salida unido al conector (por ejemplo, un tubo conectado a un elemento de administración (o a un sistema o circuito cerrado de refrigeración)). Las superficies exteriores del módulo 354 están configuradas para hacer tope con las superficies rebajadas 357 de la cubierta 350 de alojamiento y también para presentar una superficie de pared curvada 352 para hacer contacto con las zapatas 336 del rodillo 330 cuando se hace girar el rodillo 330 mediante el motor 310 por medio del árbol 334 de accionamiento. De esta manera, el módulo de tubo 354 define la cámara de alimentación o administración 353 para el disolvente/mezcla de fármaco, refrigerante, u otro líquido mientras también proporciona contacto y superficies de colocación de la parte pasiva de una bomba peristáltica de dos partes 300 en vez de requerir un tubo y una configuración especial en la cubierta 350 de alojamiento para conseguir la alineación del tubo y retener un tubo de este tipo en una posición o canal particular para entrar en contacto con las zapatas 336.

20 El motor 310 utilizado para hacer girar el rodillo 330 puede ser o bien un motor de CC o bien un motor paso a paso. En el alojamiento 316 y la cubierta 350 de alojamiento hay ranuras de alineación 320, 361 y clavijas 322 que mantienen ambas partes en posición mientras se abre o cierra la cubierta 350 de alojamiento, tal como cuando se cambia el tubo del módulo de tubo o se reemplaza el módulo de tubo 354. La cubierta 350 de alojamiento puede inclinarse hasta 180 grados para el cambio de tubo. En el alojamiento 316 y la cubierta 350 de alojamiento hay también chavetas 319 de bola cargadas mediante resorte y ranuras de chaveta 358 y orificios de chaveta 359 que mantienen la posición para el módulo de tubo 354, de manera que el tubo o módulo se comprime mediante las zapatas 336 cuando se cierra la cubierta 350 sobre el alojamiento 316 cuando se hace funcionar el motor 310.

30 En la forma de realización mostrada en la figura 17, el módulo 354 puede incluir el canal interno 353 y una pared curvada 352 para recibir las zapatas 336 sobre el rodillo 330. Esta disposición se muestra adicionalmente en la figura 18, que muestra el módulo de canalización 354 con un conector 356 de tubo y un canal 353 para dirigir un volumen o flujo conocido de líquido a través del módulo 354.

35 Durante el funcionamiento, el rodillo 330 con las zapatas 336 para comprimir o aplicar fuerzas de compresión sobre el tubo flexible es un componente clave ya que es útil para obtener un desplazamiento positivo y mantener un flujo preciso en el módulo de tubo 354. El rodillo o conjunto de rodillos 330 se muestra en más detalle en la figura 16 y, tal como se muestra, incluye un soporte 370 y las zapatas 336, siendo un número mínimo de zapatas 336 dos y siendo cuatro un número útil para muchas aplicaciones. En el soporte 370, se proporcionan postes 376 axiales de cojinete sobre los que se montan cojinetes 378 con zapatas 336. En el centro del soporte 370, se proporciona un manguito de árbol para recibir el árbol 334, tal como con un encaje por presión u otra técnica de montaje tal que el manguito y el soporte giren con el árbol 334. Las zapatas pueden ser cojinetes o casquillos, y en esta forma de realización 300, se montan cuatro cojinetes 378 para zapatas 336 sobre los postes 376 axiales en el soporte 370.

40 El tubo de bomba es normalmente una parte consumible y puede cambiarse frecuentemente para evitar cualquier posible contaminación. Dado el pequeño tamaño de la microbomba (por ejemplo, varios milímetros en su dimensión física y de varios micrómetros a cientos de micrómetros en la dimensión del tubo), puede resultar difícil cambiar tales tubos. De ahí que se desee o bien proporcionar una parte pasiva desmontable, desechable tal como se comentó con referencia a las figuras 1 a 13 o bien proporcionar un módulo de tubo 354 desmontable y reemplazable tal como se muestra en las figuras 14 a 18. Tal como se muestra, el "tubo" o cámara de alimentación se proporciona mediante el módulo desechable 354 con su canal 352 y sus dos conectores 356 de tubo para proporcionar cambios fáciles de "tubo" mientras se proporciona una precisión de caudal conocida y deseada. El módulo de tubo 354 está hecho en algunos casos a partir de material elastomérico que puede apretarse o comprimirse mediante el conjunto de rodillo 330 y sus zapatas 336.

50 El canal 353 puede ser un canal de sección transversal rectangular construido en o proporcionado dentro del módulo de tubo 354. La pared entre el canal 353 y la superficie de contacto 352 con la que entran en contacto las zapatas 336 es preferiblemente lo suficientemente delgada como para que el canal 353 pueda apretarse o comprimirse para reducir su volumen para crear las presiones deseadas. La forma plana y de tipo rectangular del canal 353 hace más fácil que se apriete. Las dimensiones del canal 353 pueden estar diseñadas o seleccionarse para soportar unos caudales específicos. En ambos extremos del módulo de tubo 354 hay previstos dos conectores 356 para rápidas conexiones de fluido con tubos (no mostrados) con el canal 353 (por ejemplo, para conectar el canal a un depósito de fármaco y con un elemento de administración). En la cubierta 350 de alojamiento, hay prevista una cámara o superficie rebajada para alojar o recibir el módulo de tubo 354. El módulo de tubo 354 con los conectores 356 se inserta en las superficies rebajadas 357 en la cubierta 350 de alojamiento tal como se muestra en las figuras.

- La microbomba peristáltica 300 proporciona varias ventajas. El módulo de tubo de la microbomba puede cambiarse fácilmente mientras se mantiene la precisión. Los cojinetes o los casquillos (por ejemplo, zapatas) en el rodillo reducen significativamente la fricción entre las zapatas y el tubo o módulo de tubo de modo que se reduce el calor generado por la fricción y se prolonga la vida útil del tubo. El canal en el módulo de tubo es, en algunos casos, de sección transversal rectangular y esta forma hace que el canal pueda comprimirse más fácilmente (por ejemplo, se requiere menos fuerza de compresión). Por tanto, aumenta la presión de flujo y disminuye el consumo de energía. El motor utilizado para hacer girar el rodillo puede ser o bien un motor de CC o bien un motor paso a paso. Sencillamente aplicando una tensión de CC variable al motor o diseñando de manera sofisticada un accionador de motor paso a paso y un microcontrolador, puede controlarse automáticamente la microbomba en cuanto a su tiempo de funcionamiento y su caudal (por ejemplo, la microbomba puede utilizarse fácilmente para administrar selectivamente un volumen específico de una mezcla de disolvente/fármaco controlando la temporización del funcionamiento del motor y su velocidad para administrar un caudal específico a través de la microbomba).
- La figura 19 muestra una forma de realización de bloques simplificada, recortada de un dispositivo de administración de fármaco transdérmica automatizado y programable 400 que puede detener la dosificación utilizando medios o un conjunto de retirada o de lavado. Tal como se muestra, el dispositivo 400 incluye un alojamiento 410, una pantalla 412, un depósito de fármaco 414 para almacenar un líquido tal como una formulación de fármaco con un disolvente y principio activo, una microbomba u otro mecanismo de dispensación 416, circuitos electrónicos de control 460, un depósito de administración 440 y una membrana permeable 450. Se incluyen además un depósito de desecho 420 para almacenar desechos (por ejemplo, líquido o formulación de fármaco) retirados por el actuador o bomba 422 que está en comunicación fluidica con el depósito 440.
- En esta forma de realización, el depósito de administración 440 puede ser o incluir un sustrato (no mostrado) que incluye una pluralidad de micropasos para la formulación de fármaco; un sustrato compuesto por depósitos de estructura y/o fabricación microscópica; un sustrato que incluye una serie de depósitos en miniatura o microestructurados, un sustrato que incluye una pluralidad de conductos, conducciones y/o canales que pueden ser de cualquier tamaño, forma o configuración, y que pueden ser de fabricación microscópica a través de varias técnicas incluyendo ataque químico. Más específicamente, en determinadas formas de realización en las que se desea la detención de la penetración o la dosificación, la formulación de fármaco activo o disolvente inicialmente se mueve desde el depósito de fármaco 414 al depósito de administración 440 tal como mediante un funcionamiento controlado de la microbomba 416 mediante circuitos electrónicos 460 (por ejemplo, un controlador que funciona con una subrutina de dosificación o similar). Entonces, después de que pase la cantidad de tiempo deseada para permitir la absorción transdérmica (que puede programarse utilizando la pantalla 412), el mecanismo para detener la dosificación, concretamente la segunda microbomba o el actuador 422 se activa mediante el controlador electrónico 460 para eliminar o arrastrar el líquido o formulación de fármaco y los volúmenes restantes del fármaco activo del depósito de administración 440 al depósito de desecho 420 para finalizar la penetración a través de la membrana 450 y la piel adyacente.
- En otra forma de realización no mostrada, la primera microbomba o actuador 416 completa tanto la dosificación al interior del depósito de administración 440 como la retirada del depósito de administración 440 al interior del depósito de desecho 420 tras la activación mediante los circuitos electrónicos de controlador 460 que responden a las instrucciones de dosificación programadas en la pantalla 412 por el usuario. En la forma de realización que aparece en la figura 19, una segunda microbomba o actuador 422 cumple la retirada o arrastre de la formulación de fármaco fuera del depósito de administración 440 al interior del depósito de desecho 420 tras la activación mediante los circuitos electrónicos de controlador 460 que responden a instrucciones de dosificación programadas en la pantalla 412 por el usuario en algunas formas de realización o basándose en un régimen o perfil de dosificación almacenado en otros casos.
- La microbomba o actuador 422 puede estar conectada a un depósito adicional (no mostrado) que contiene agua o una disolución inactiva, y este depósito puede denominarse o considerarse como un depósito de disolvente inactivo (o depósito o fuente de fluido de lavado). La segunda microbomba 422 (o la primera microbomba 416 en algunas formas de realización) mueve entonces la formulación de fármaco inactivo (por ejemplo, el "fluido de lavado" que puede seleccionarse por sus características inactivas, para inactivar el principio activo en la formulación de fármaco administrada, o controlar/detener de otro modo mejor la dosificación) desde el depósito de disolvente inactivo al depósito de administración de fármaco 440 para expulsar o arrastrar la formulación de fármaco activo del depósito de administración 440 al interior del depósito de desecho 420 o al interior de una zona para la evaporación (no mostrada).
- En otra forma de realización, puede utilizarse un cartucho de aire o gas para forzar el compuesto de fármaco activo desde el depósito de administración 440 al interior del depósito de desecho 420 o al interior de una zona para la evaporación de acuerdo a la activación mediante los circuitos electrónicos de controlador 460 que responden a unas instrucciones de dosificación programadas en la pantalla 412 por el usuario. Es importante observar que cuando el depósito de administración 440, que actúa como depósito de administración para la absorción transdérmica, no es una lámina absorbente o material de absorción por acción capilar, sino un microconducto de comunicación o conducción o paso de líquido, presenta al menos un lado, o una serie de orificios o aberturas (o de otro tipo) que

permite que la formulación de fármaco entre en contacto con la piel para la absorción transdérmica, o bien haciéndola pasar a través de una membrana sobre la piel 450 o bien de otro modo hasta alcanzar la piel para la absorción transdérmica. Un depósito de administración 440 de este tipo puede adoptar muchas formas para poner en práctica la invención tal como un sustrato que comprende uno o una pluralidad de micropasos para la formulación de fármaco; un sustrato de depósitos de estructura y/o fabricación microscópica; un sustrato que incluye una serie de depósitos en miniatura o microestructurados, un sustrato formado con una pluralidad de conductos, conducciones y/o canales que pueden adoptar cualquier tamaño, forma o configuración, y que pueden ser de fabricación microscópica a través de cualquier técnica incluyendo ataque químico. Este depósito de administración 440 en cualquiera de las formas que puede adoptar puede llenarse utilizando la microbomba o actuador 416 para permitir la absorción transdérmica, después lavarse o vaciarse, tal como se describió anteriormente, para detener o ralentizar la administración de fármaco retirando el fármaco activo de una posición en la que puede acceder a la piel para la absorción transdérmica.

Tal como se comentó anteriormente, también puede estar presente un elemento de calentamiento (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 9) ya sea formado directamente en el sustrato del depósito de administración 440, previsto como un componente separado del depósito de administración 440 o bien en la parte superior, la parte inferior o el lateral del depósito. Este elemento de calentamiento sirve para aumentar la temperatura de la superficie cutánea lo que aumenta la penetración del compuesto activo a través de la piel. Este elemento de calentamiento ayuda en el movimiento de líquidos a través de los pasos que pueden estar previstos en el depósito de administración 440. El elemento de calentamiento también puede ayudar en la evaporación de la formulación de fármaco en la que la evaporación es un procedimiento deseado para secar la zona de administración 440 para detener la dosificación provocando la evaporación. Este elemento de calentamiento puede estar programado para calentar automáticamente la piel en momentos precisos programados previamente para una temporización precisa de la potenciación de la penetración y/o temporización precisa de la detención de la dosificación induciendo la evaporación. El elemento de calentamiento puede estar configurado con una pluralidad de recorridos de flujo para vapor o partes evaporadas del líquido (tal como vapor de disolvente) que facilita un flujo relativamente uniforme o al menos bien distribuido alejándose del depósito.

Una forma de realización adicional que facilita la detención de la dosificación no utiliza la primera microbomba o actuador, ni introduce una segunda microbomba o actuador para arrastrar o vaciar la formulación de fármaco del depósito de administración 440. En cambio, la evaporación de la formulación de fármaco o más específicamente, el disolvente, se induce para secar el depósito de administración 440 lo que dará como resultado la detención de la dosificación. Se conoce bien que una interfaz piel seca/depósito de administración no contribuye a la penetración transdérmica. En esta forma de realización, el depósito de administración presenta respiraderos u otros accesos o bien hacia el entorno para la evaporación o bien accesos inmediatos que están en estrecha proximidad con la cámara que contiene un desecante. Esta cámara con desecante actúa para inducir la evaporación y captura de los vapores de disolvente para secar la interfaz y detener la dosificación. En esta forma de realización, el elemento de calentamiento, que puede programarse por medio de la pantalla 412 o software almacenado (por ejemplo, un perfil de dosificación) para calentar en un momento determinado calienta el depósito de administración 440 y/o la piel y/o todo el dispositivo 400 lo que aumenta significativamente la evaporación y acelera el proceso lo que a su vez detiene rápidamente la dosificación. Como alternativa al calor, puede estar presente un cartucho de gas o aire para insuflar automáticamente, de acuerdo a un horario programado en la pantalla 412, aire o gas sobre la zona de administración para secar rápidamente el depósito de administración 440 y detener la dosificación.

El alcance de la invención es según se define por las reivindicaciones. Ha de entenderse que la presente divulgación se ha realizado sólo a modo de ejemplo, y que los expertos en la materia pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes. Por ejemplo, los dispositivos también pueden incluir componentes distintos a los elementos de calentamiento para potenciar la difusión de fármaco tal como componentes para implementar iontoforesis, sonoforesis, y/o potenciadores de la penetración mecánicos o químicos.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para administrar por vía transdérmica un líquido que comprende un principio activo y un disolvente, comprendiendo el aparato:
- 5 un conjunto activo que comprende un controlador (7) y una fuente de energía (6, 106);
- un conjunto pasivo adaptado para acoplarse mecánicamente con el conjunto activo y para desacoplarse del mismo, comprendiendo el conjunto pasivo un depósito de dispensación que contiene el líquido; y
- 10 un mecanismo de dispensación (2, 109, 209, 416) que comprende una parte activa en el conjunto activo que proporciona una fuerza motriz destinada a extraer el líquido del depósito de dispensación (211, 212) y una parte pasiva en el conjunto pasivo próxima a la parte activa y que define una cámara de alimentación (13, 213, 214) a través de la cual fluye el líquido desde el depósito de dispensación, caracterizado por que el conjunto pasivo
- 15 comprende además un elemento de administración con un depósito de administración (44, 64, 107, 440) fluídicamente acoplado a la cámara de alimentación (13) y una membrana (35, 45, 65) permeable al principio activo y en comunicación fluídica con el depósito de administración.
2. Aparato según la reivindicación 1, en el que el elemento de administración comprende además un canal de evaporación que define un recorrido de flujo para que partes evaporadas del disolvente fluyan alejándose del depósito de administración y un elemento de calor programable (61) que incluye el canal de evaporación que puede programarse para calentar el depósito de administración.
3. Aparato según la reivindicación 1, en el que el elemento de administración comprende además un canal de evaporación que define un recorrido de flujo para que las partes evaporadas del disolvente fluyan alejándose del depósito de administración y en el que el conjunto activo comprende además una fuente de gas para hacer fluir selectivamente gas sobre o cerca del depósito de administración (44, 64, 107, 440) y/o la zona circundante para detener o ralentizar la administración del principio activo.
4. Aparato según la reivindicación 1, en el que el principio activo incluye una formulación de fármaco y el aparato incluye unos medios para lavar el depósito de administración para eliminar la formulación de fármaco, mediante los cuales puede detenerse o ralentizarse la administración del principio activo.
5. Aparato según la reivindicación 1, en el que el depósito de administración comprende un sustrato que contiene uno de entre (i) una pluralidad de depósitos microestructurados, (ii) una pluralidad de conductos y (iii) una pluralidad de pasos a través de los cuales debe pasar el principio activo.
6. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además un mecanismo para eliminar materiales portadores de una interfaz del depósito de administración (44, 64, 107, 440), ralentizando o deteniendo de ese modo la administración del principio activo.
7. Aparato según la reivindicación 1, en el que la parte pasiva y la parte activa del mecanismo de dispensación (2, 109, 209, 416) están acopladas mecánicamente y la parte activa aplica la fuerza motriz a la cámara de alimentación sin entrar en contacto con el líquido.
8. Aparato según la reivindicación 7, en el que el mecanismo de dispensación (2, 109, 209, 416) comprende una bomba peristáltica.
9. Aparato según la reivindicación 8, en el que la parte activa comprende un motor alimentado por la fuente de energía y accionado por el controlador para controlar una velocidad del motor y el tiempo de funcionamiento, un rodillo (12, 330) con unas zapatas (15, 336), un árbol que entra en contacto con el rodillo accionado por el motor y una placa de montaje que soporta el motor y en el que la parte pasiva comprende un alojamiento con una ranura de guiado para recibir la placa (11) de montaje para situar una o más de las zapatas en contacto con una superficie exterior de la cámara de alimentación.
10. Aparato según la reivindicación 9, en el que la ranura de guiado (16) comprende una superficie curvada y la cámara de alimentación comprende un tubo fabricado a partir de material flexible colocado entre la superficie curvada y las zapatas cuando las partes activa y pasiva del mecanismo de dispensación están mecánicamente acopladas.
11. Aparato según la reivindicación 9, en el que las zapatas (15, 336) comprenden al menos tres cojinetes que están montados de manera equidistante y giratoria alrededor de la periferia del rodillo.
12. Aparato según la reivindicación 1, en el que el controlador hace funcionar el mecanismo de dispensación para administrar cantidades del líquido desde el depósito de dispensación basándose en un régimen de dosificación que define las cantidades y la temporización del funcionamiento del mecanismo de dispensación basándose en el

momento del día y en un principio activo en el líquido.

5 13. Aparato según la reivindicación 1, en el que el conjunto pasivo y el conjunto activo definen colectivamente una bomba peristáltica (2, 209) que comprende una parte activa que incluye un motor, un rodillo (12, 330) accionado por el motor y dos o más zapatas (15, 336), unidas al rodillo (12, 330), y una parte pasiva que incluye un tubo con un primer extremo conectado al depósito de fármaco y un alojamiento de bomba para recibir de manera desmontable la parte activa de manera que las zapatas comprimen el rodillo cuando es accionado por el motor; e incluyendo el aparato además un conjunto de administración que comprende el depósito de administración conectado a un segundo extremo del tubo para recibir el líquido desde la bomba peristáltica.

10 14. Aparato según la reivindicación 12, en el que el conjunto de administración comprende además un sensor (69) de temperatura que detecta una temperatura en el conjunto de administración, en el que el elemento de calor (61) está configurado para definir una pluralidad de recorridos de flujo que se alejan del depósito de administración y el elemento de calor es operativo para aumentar la temperatura detectada hasta una temperatura de funcionamiento de 3 a 10 grados centígrados por encima de una temperatura dérmica.

15 15. Aparato según la reivindicación 4, en el que los medios de lavado comprenden uno de entre:

20 (i) el mecanismo de dispensación y una fuente de fluido de lavado, pudiendo hacerse funcionar el mecanismo de dispensación selectivamente mediante el controlador (7) para bombear el fluido de lavado a través del depósito de administración a un depósito de desecho o elemento de evaporación, o

25 (ii) una microbomba y una fuente de fluido de lavado, pudiendo hacerse funcionar la microbomba mediante el controlador para bombear el fluido de lavado a través del depósito de administración a un depósito de desecho (420) o elemento de evaporación.

30 16. Aparato según la reivindicación 4, comprendiendo además el conjunto activo una memoria (85) que almacena un perfil de dosificación, en el que el controlador hace funcionar el mecanismo de dispensación y los medios de lavado basándose en el perfil de dosificación para iniciar la administración de la formulación de fármaco y detener la administración.

35 17. Aparato según la reivindicación 2, en el que el elemento de calor programable (61) funciona para aumentar la temperatura de la piel adyacente a la membrana permeable (35, 45, 65) para un aumento de la penetración.

18. Aparato según la reivindicación 2, en el que el elemento de calor programable (61) funciona para aumentar la temperatura del líquido en el depósito de administración.

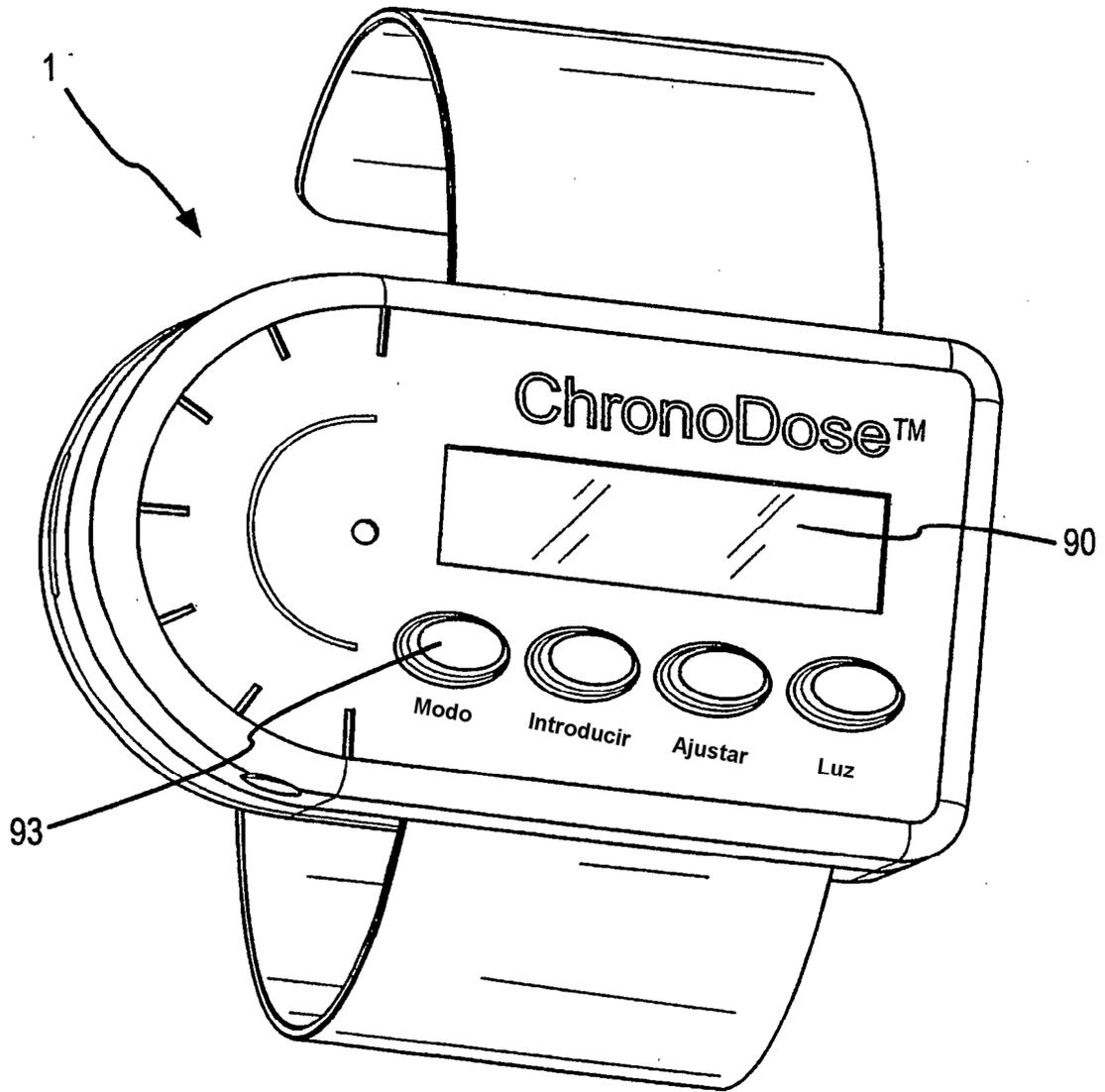


FIG.1

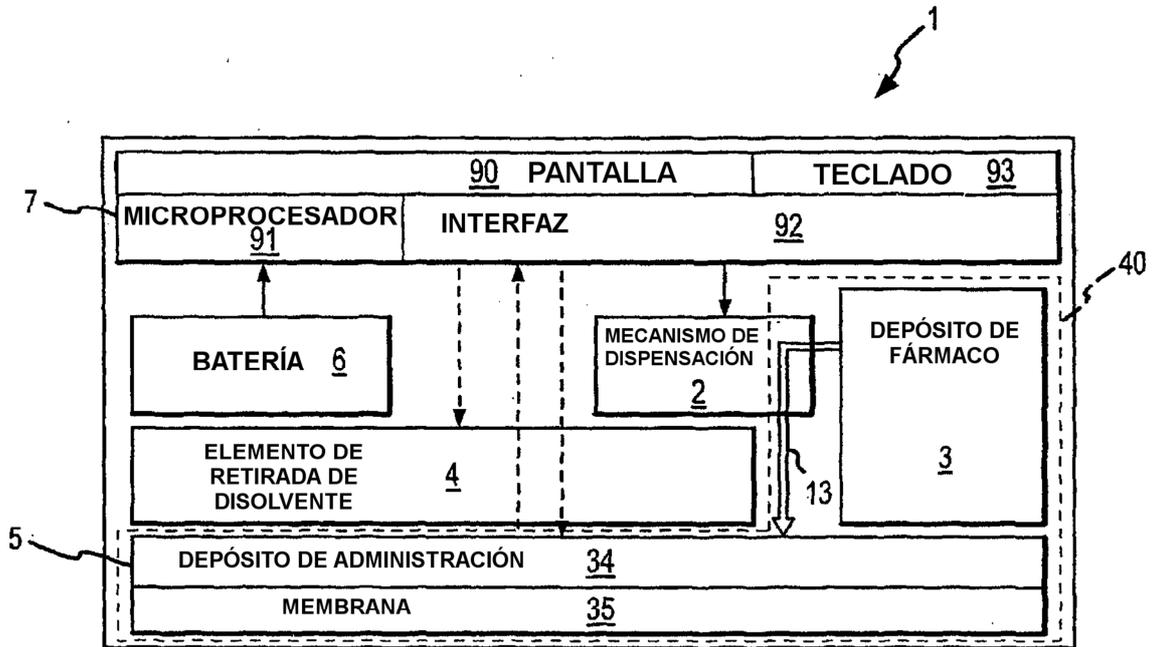


FIG.2

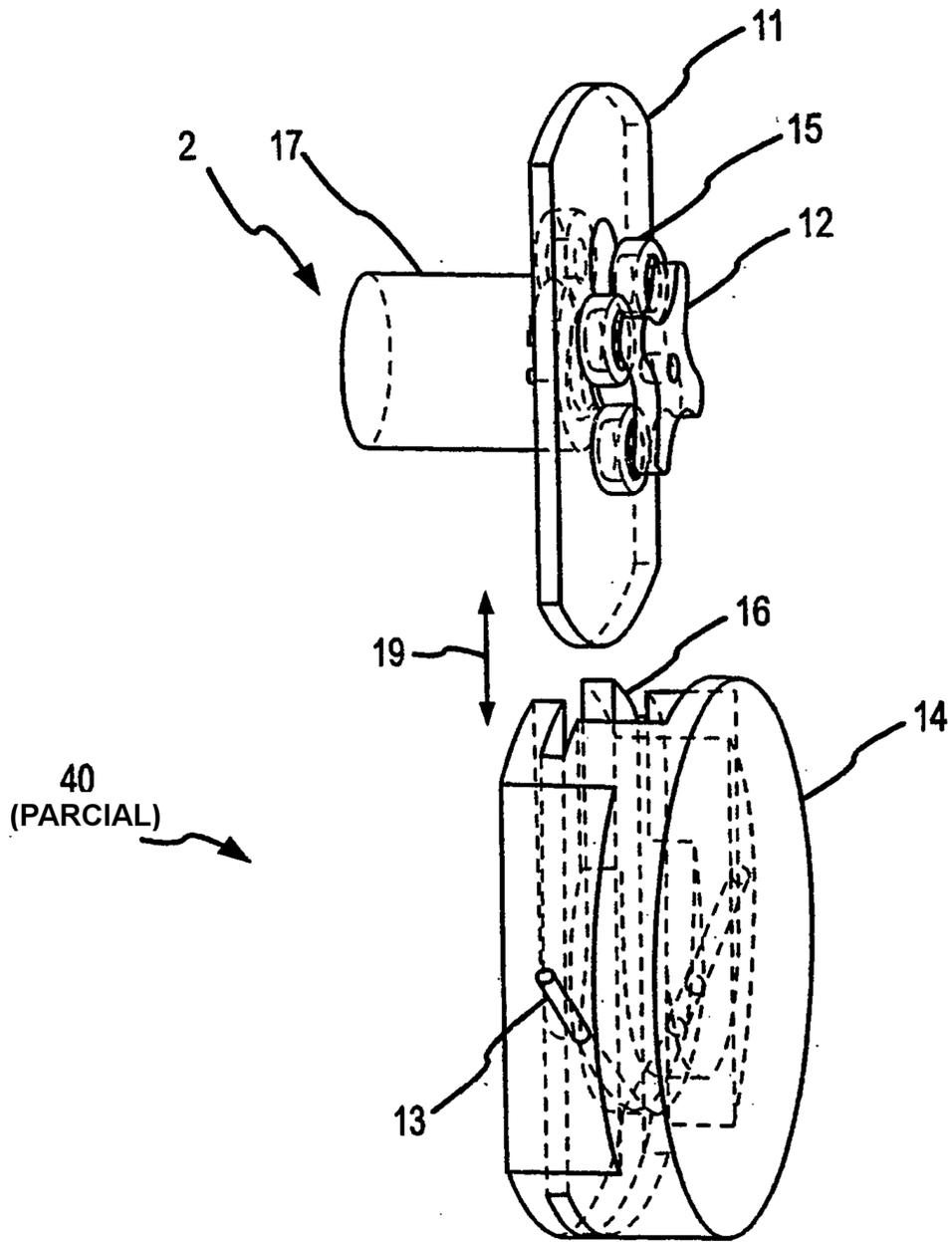


FIG.3

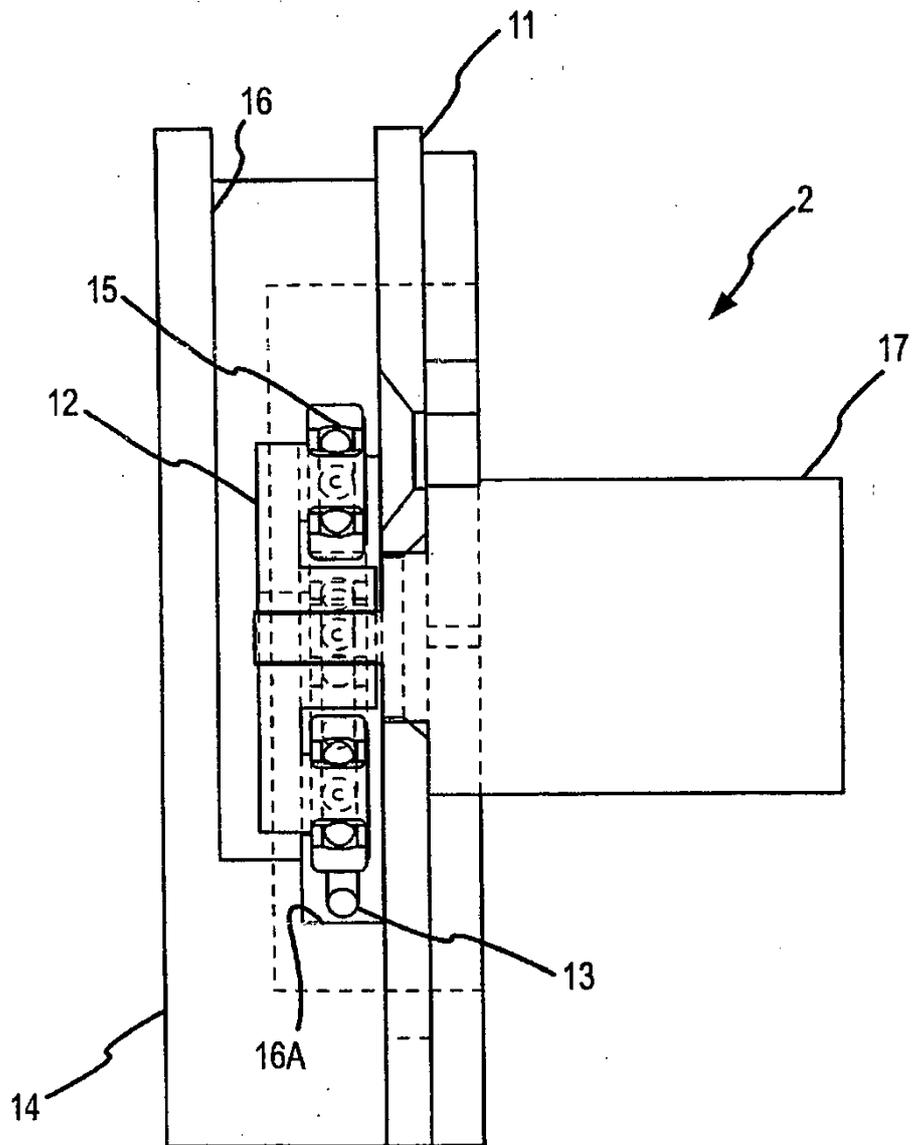


FIG.4

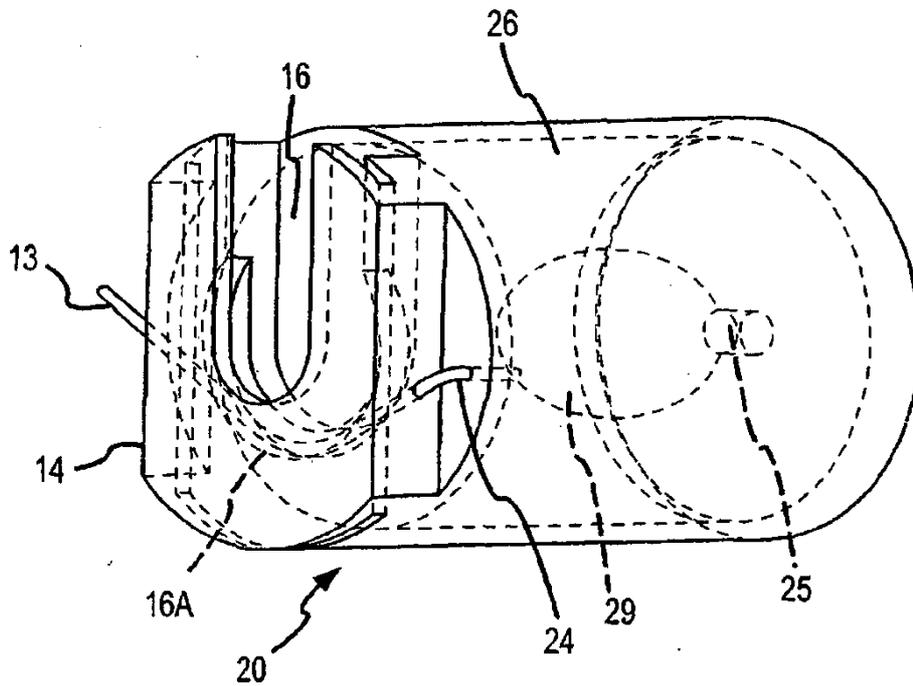


FIG. 5A

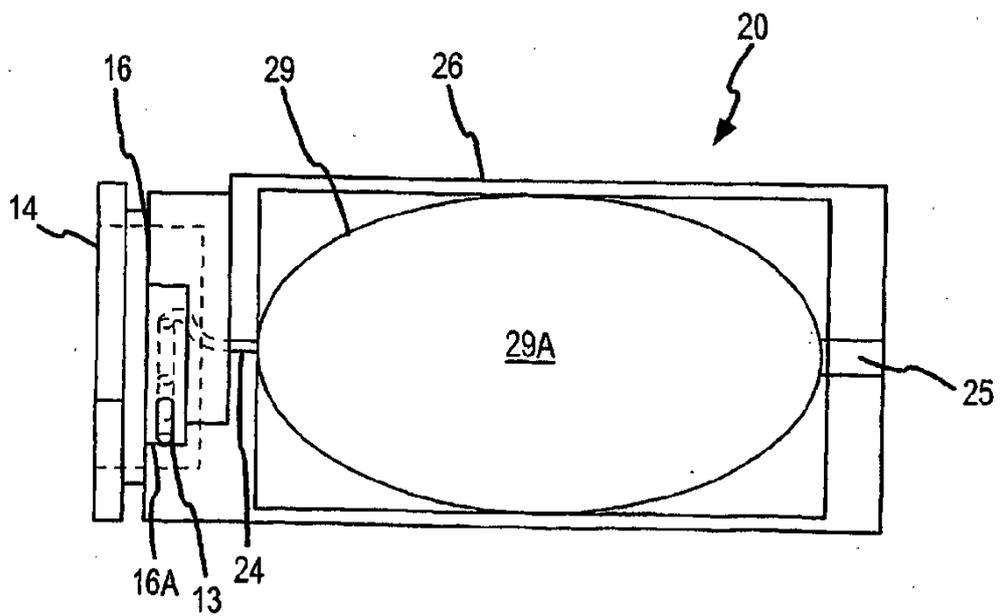


FIG. 5B

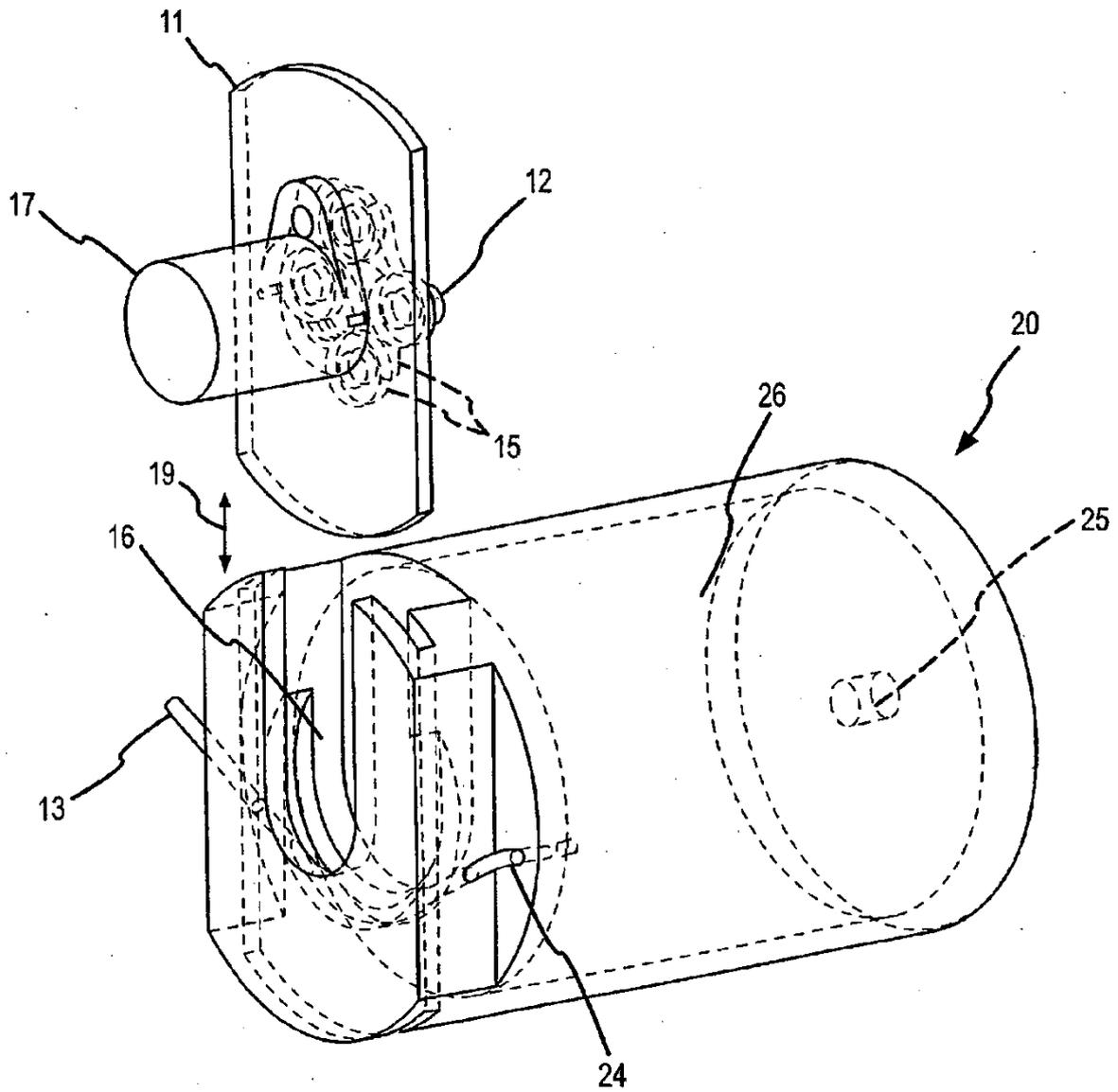


FIG.5C

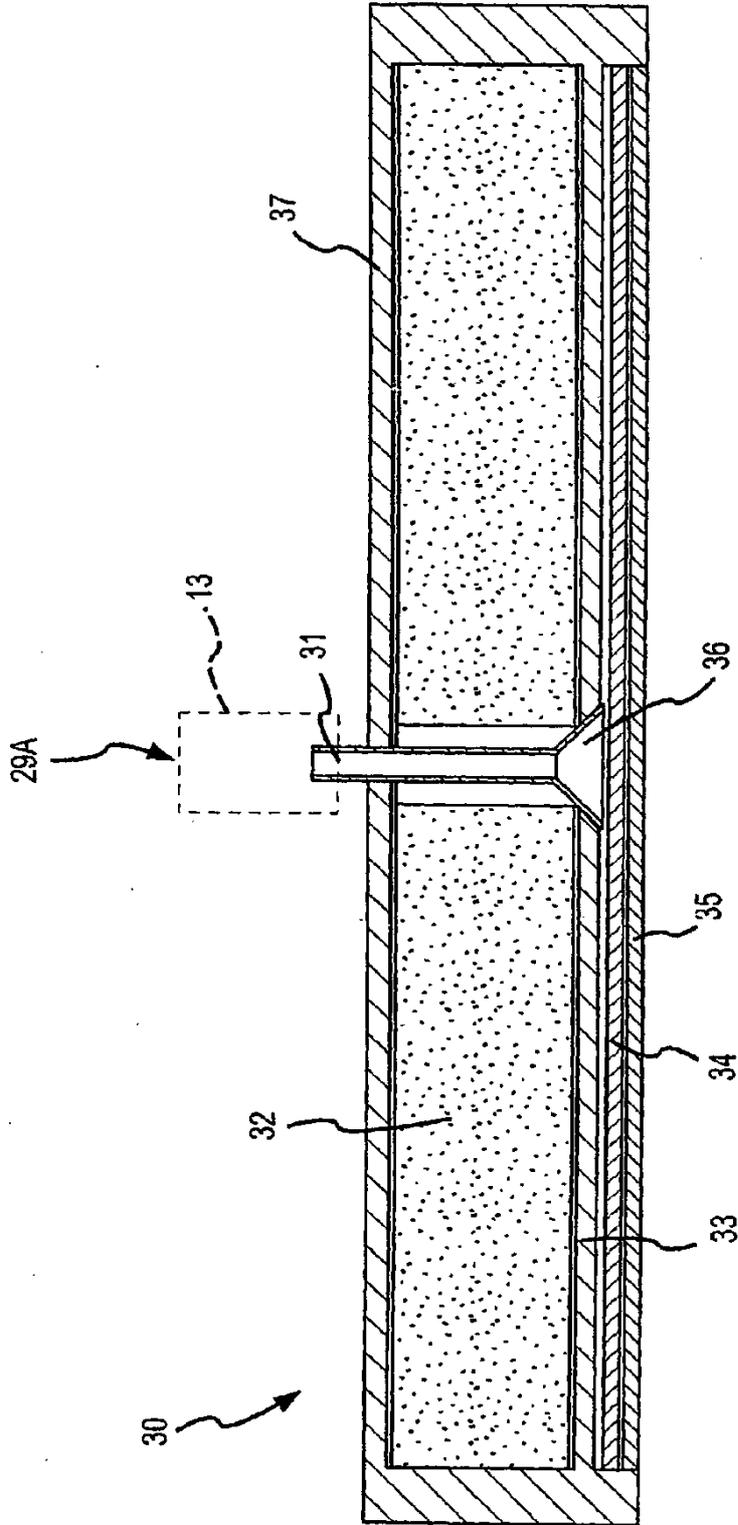


FIG.6

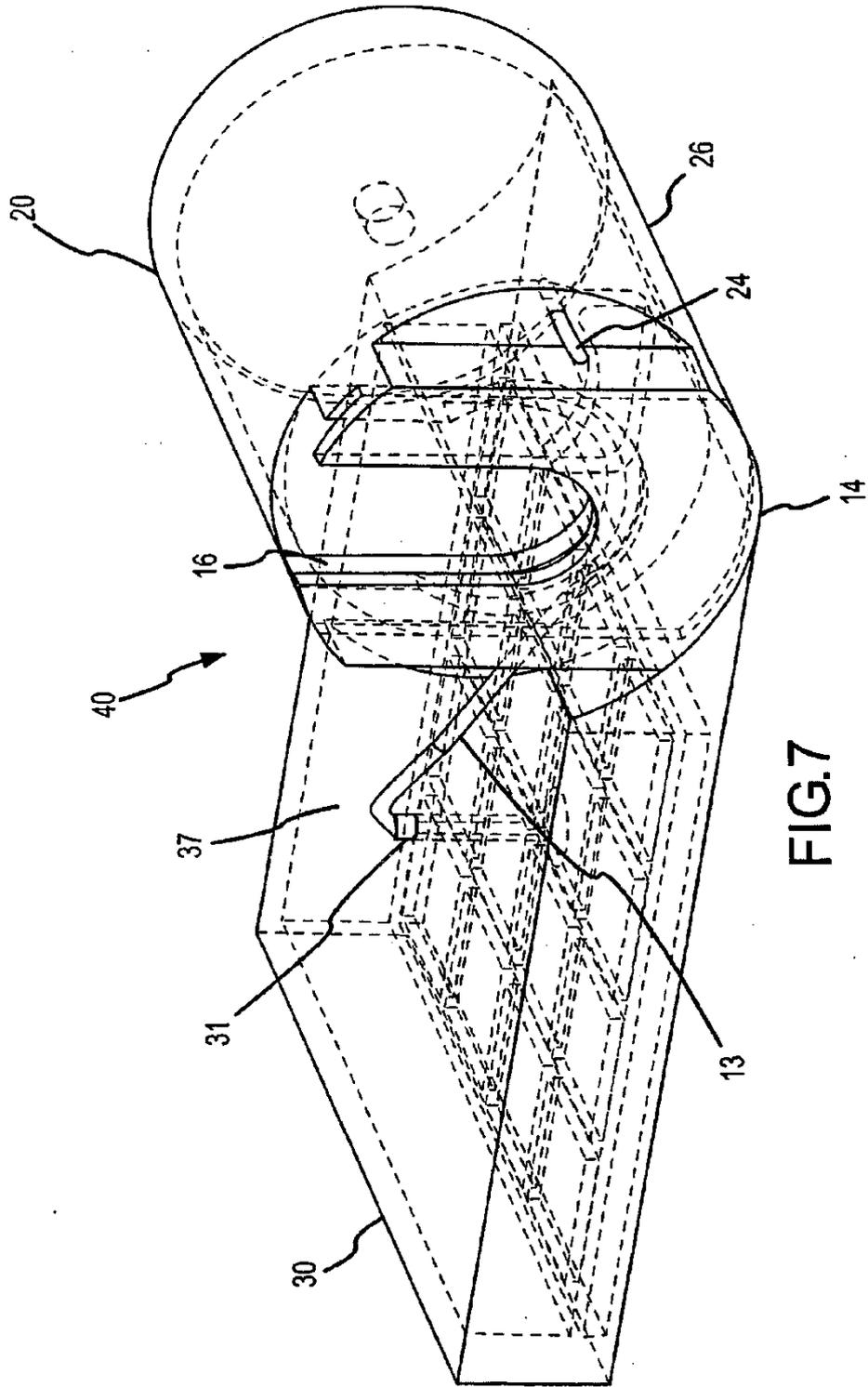


FIG. 7

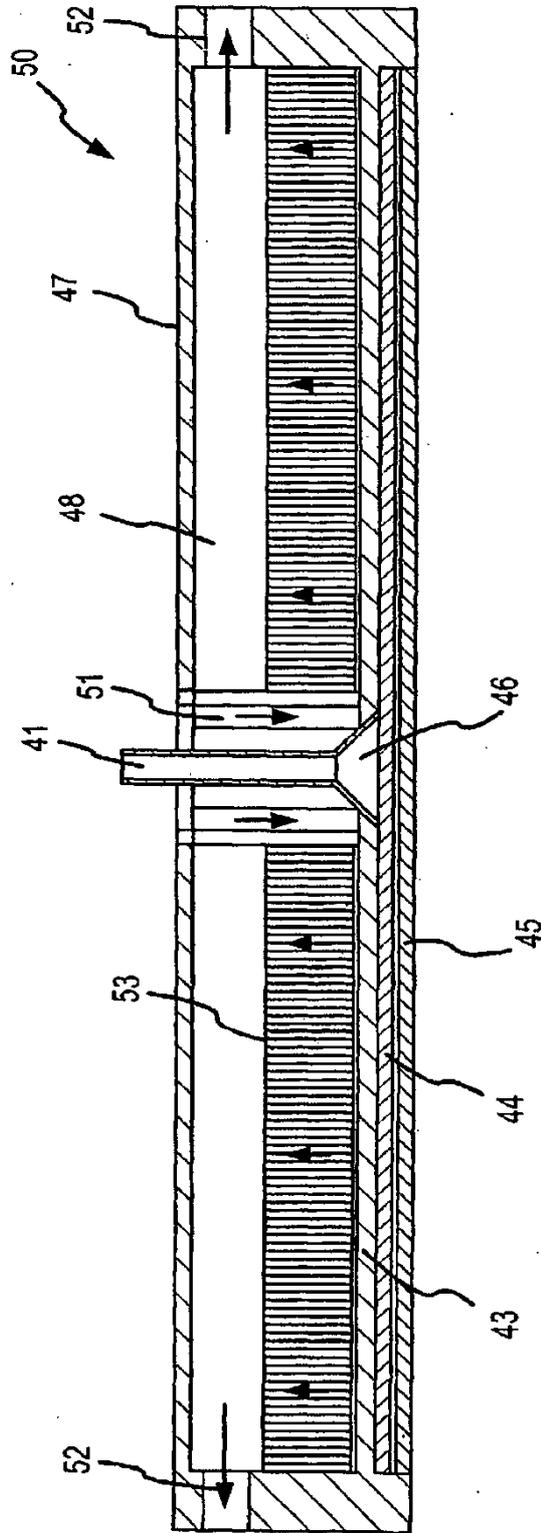


FIG.8

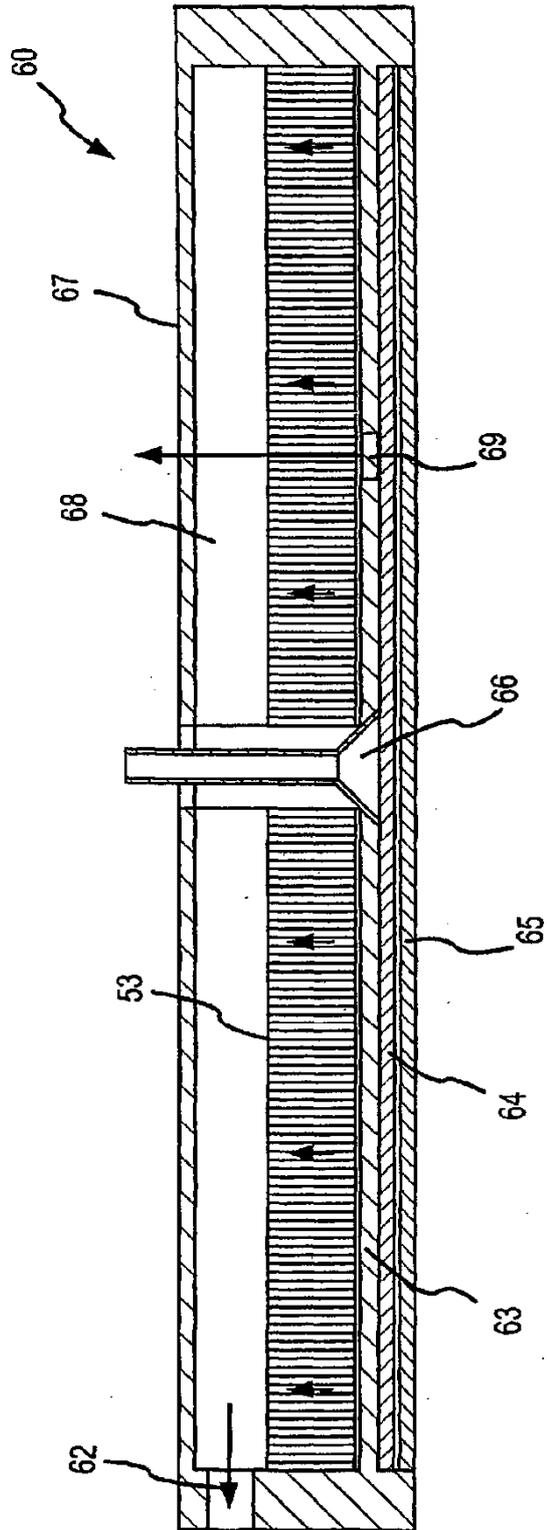


FIG.9

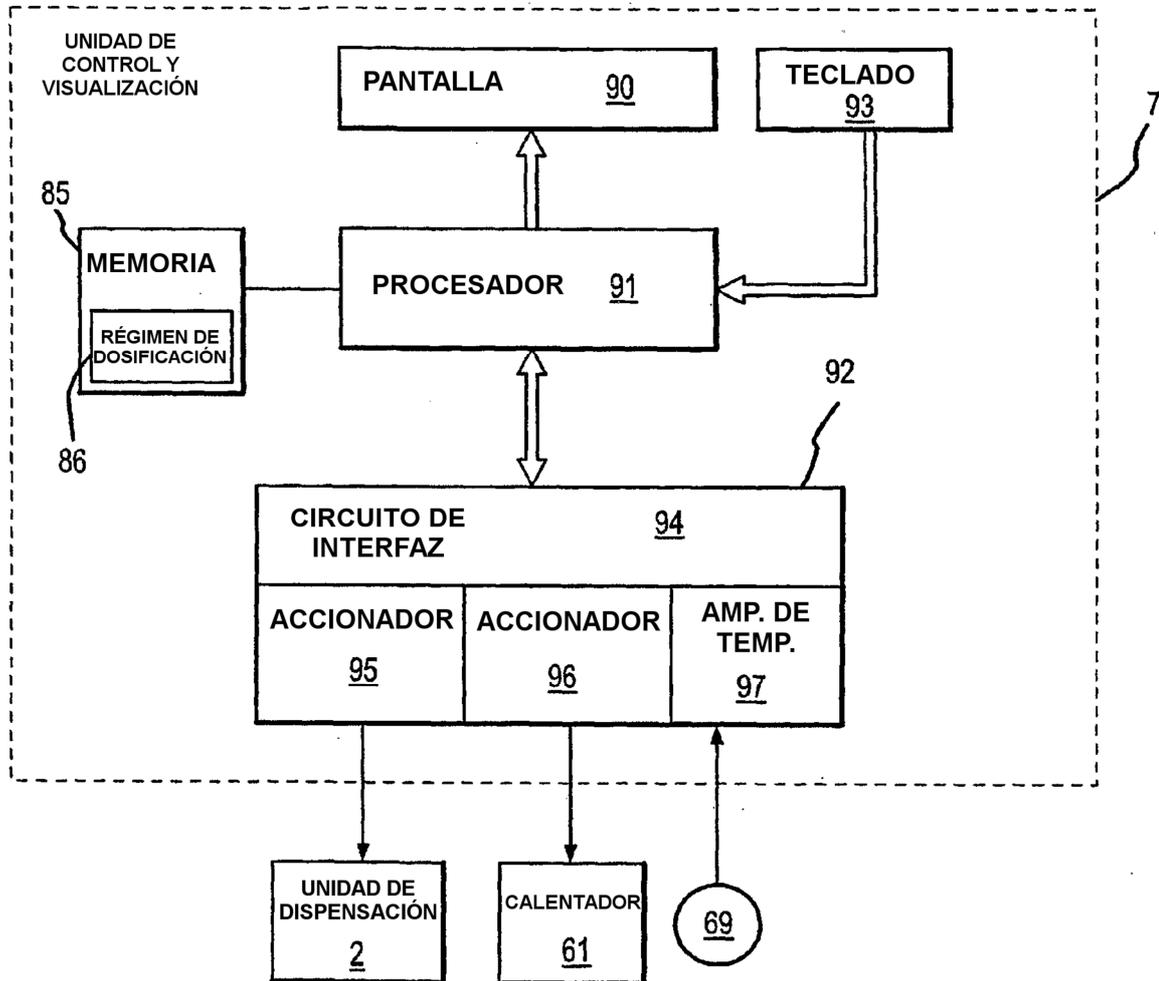


FIG.10

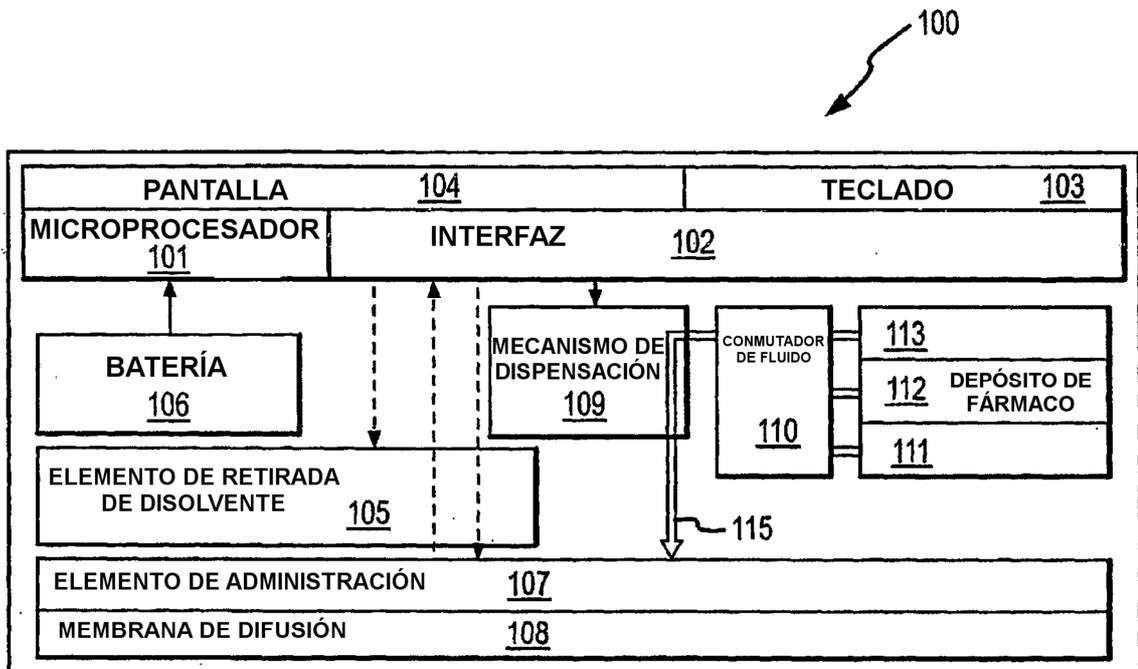


FIG.11

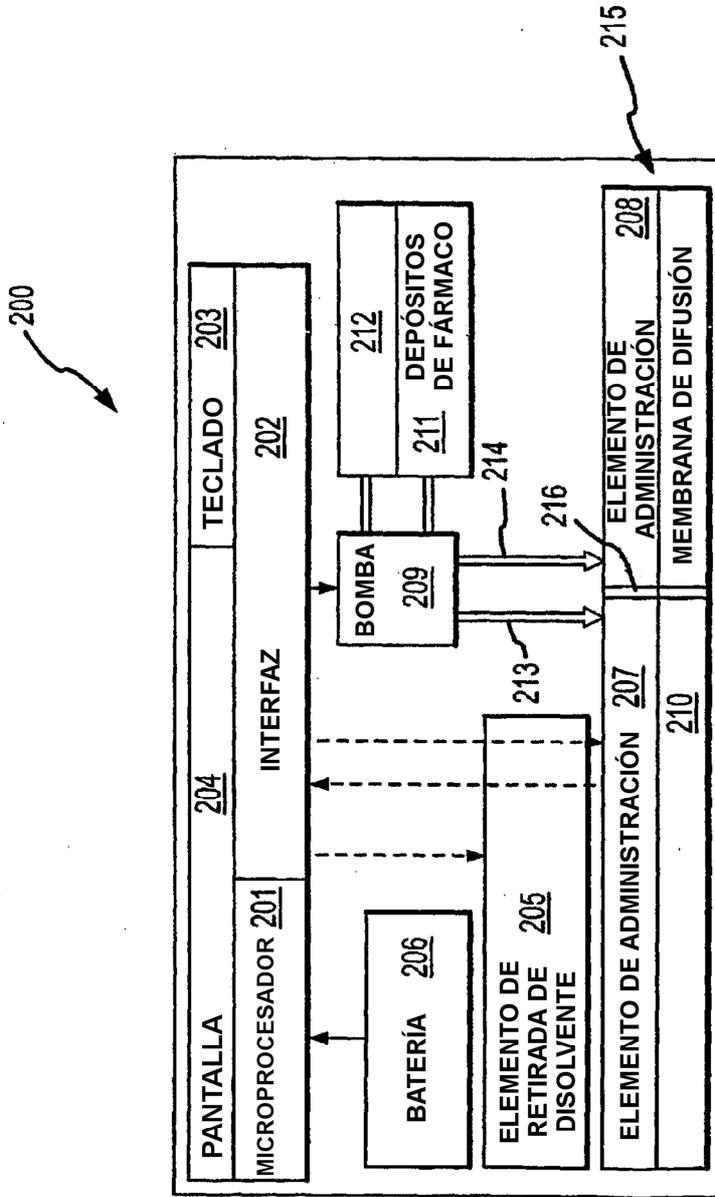


FIG.12

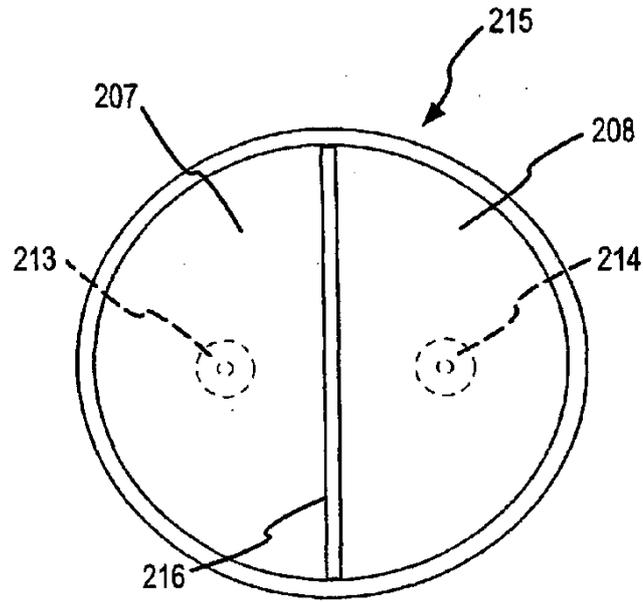


FIG.13

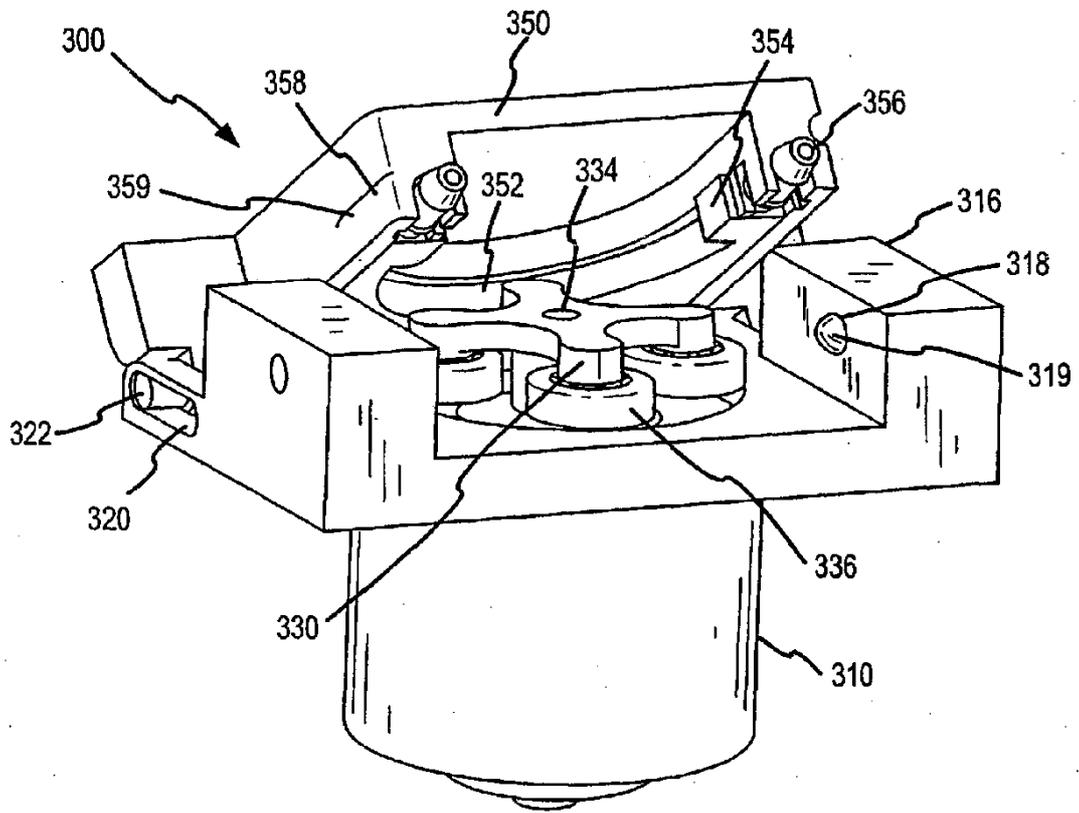


FIG. 14

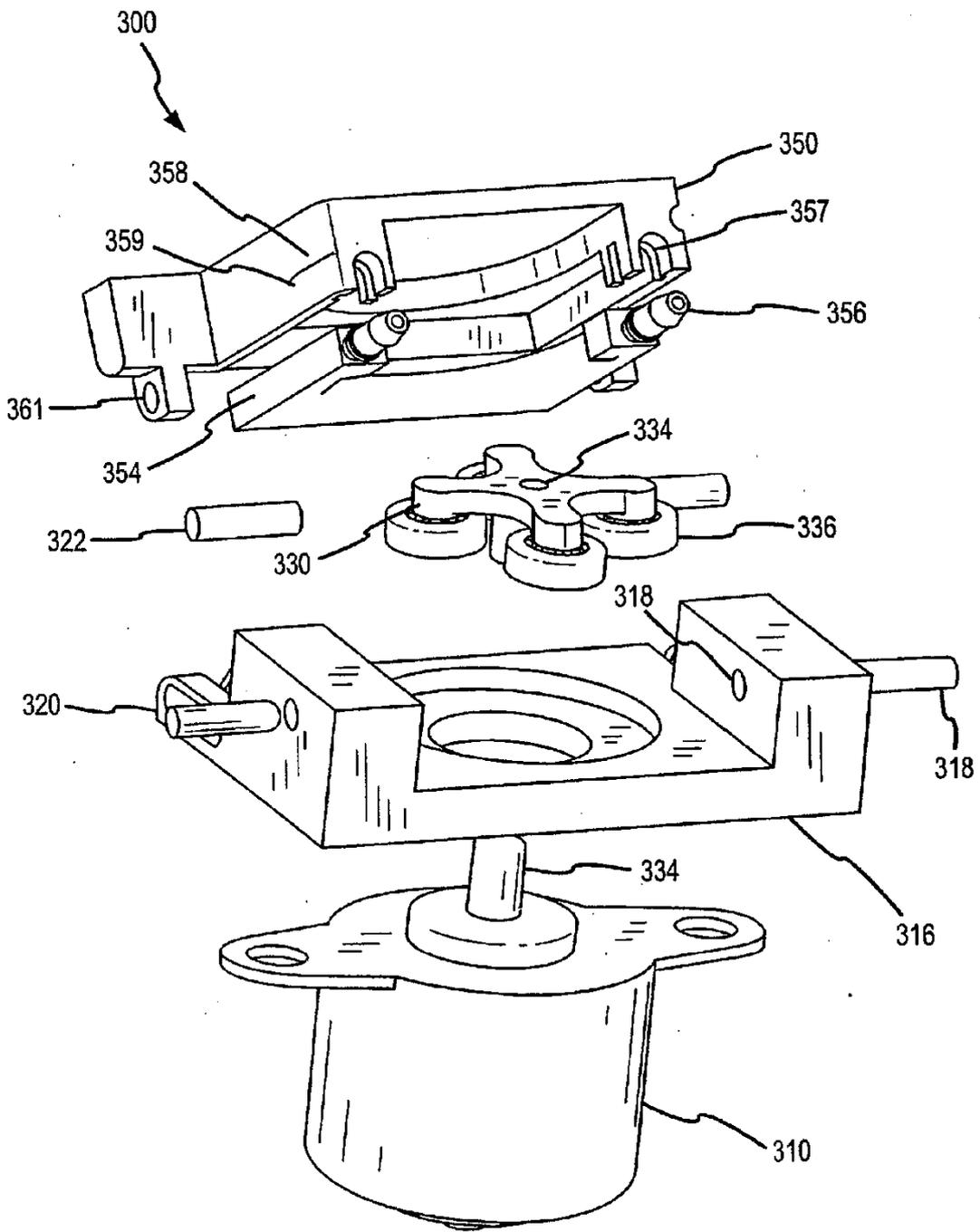


FIG.15

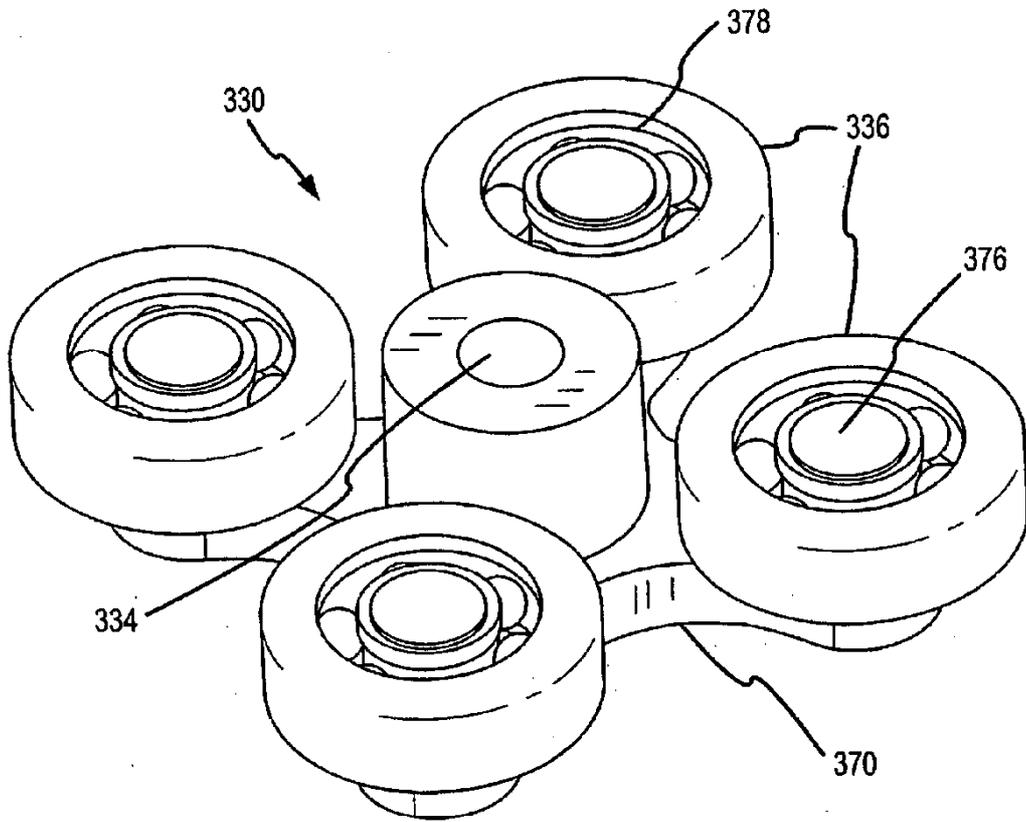


FIG.16

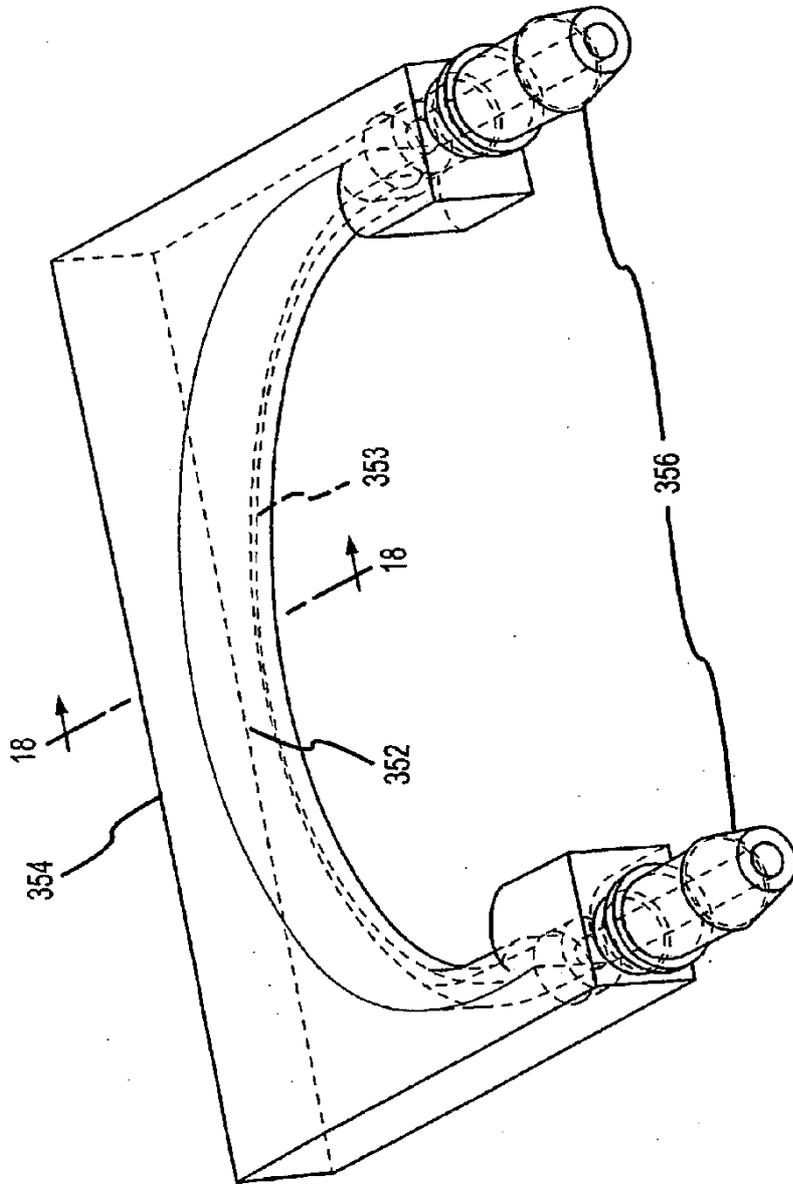


FIG.17

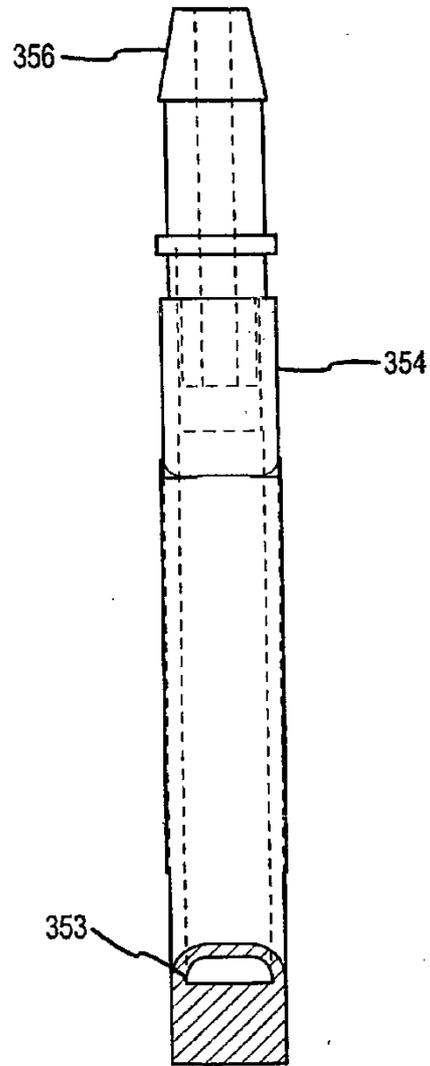


FIG.18

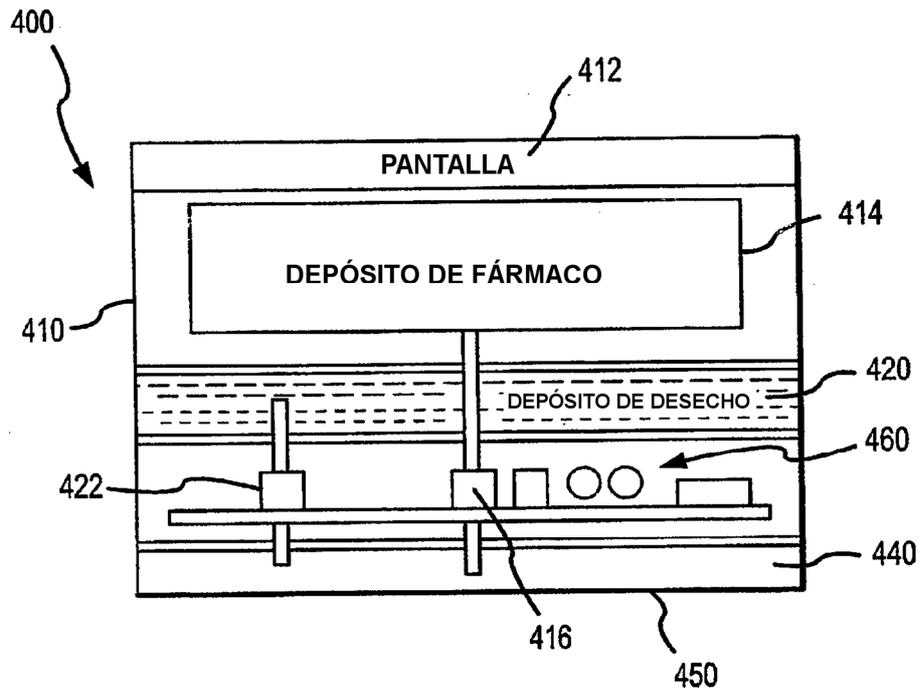


FIG.19