

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 779**

51 Int. Cl.:

A61N 1/04 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2003** **E 10182248 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 2319578**

54 Título: **Sistema de parches transdérmicos de administración de fármacos, método de fabricación del mismo y método de uso del mismo**

30 Prioridad:

11.03.2002 US 363022 P

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

18.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EPPSTEIN, JONATHAN;
MCRAE, STUART y
SMITH, ALAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 612 779 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de parches transdérmicos de administración de fármacos, método de fabricación del mismo y método de uso del mismo

Campo técnico

- 5 La presente invención versa sobre dispositivos para la creación de agujeritos o perforaciones o microporos en membranas biológicas, tales como las capas exteriores de la piel o revestimientos de las mucosas, sobre la administración de fármacos u otros permeantes a través de los microporos, sobre la extracción de fluidos biológicos a través de los microporos, sobre la integración dentro del dispositivo y sobre un método de ensayo para analitos seleccionados en los fluidos biológicos extraídos, y sobre el aumento de flujo a través de estos microporos mediante uno o más de la modulación de la presión, la manipulación mecánica o la distorsión del tejido microporado y del tejido adyacente, el electrotransporte, la electroósmosis, la iontoforesis y la energía sónica.

Técnica antecedente

- 15 El estrato córneo es principalmente responsable de las propiedades barrera de la piel. Así, precisamente esta capa presenta la mayor barrera al flujo transdérmico de fármacos u otras moléculas al interior del cuerpo y de analitos al exterior del cuerpo. El estrato córneo, la capa externa córnea de la piel, es una estructura compleja de restos celulares compactos queratinizados separados por dominios lípidos. En comparación con la mucosa oral o gástrica, el estrato córneo es mucho menos permeable a las moléculas, ya sean externas o internas al cuerpo. El estrato córneo está formado de queratinocitos, que comprenden la mayoría de las células epidérmicas que pierden sus núcleos y se convierten en corneocitos. Estas células muertas comprenden el estrato córneo, que tiene un grosor de solo aproximadamente 10-30 micrómetros y, según se ha señalado anteriormente, es una membrana impermeable muy resistente que protege al cuerpo de la invasión de sustancias exteriores e impide la migración de fluidos y moléculas disueltas al exterior. El estrato córneo es renovado continuamente mediante el desprendimiento de células córneas durante la descamación y la formación de nuevas células córneas mediante el proceso de queratinización.

- 25 Históricamente, los fármacos han sido administrados a través de la piel mediante inyección. Sin embargo, este método de administración es inconveniente e incómodo, y no es adecuado para la autoadministración por parte de los miembros del público general. Además, las agujas usadas siguen representando un peligro después de su uso. Por lo tanto, la administración transdérmica de fármacos al cuerpo es particularmente deseada.

- 30 En la técnica se conocen muchas técnicas para la administración transdérmica de fármacos y aplicaciones de monitorización. Un ejemplo muy conocido de la necesidad en la técnica de una punción menos dolorosa de una membrana biológica es en el campo de monitorización de la diabetes. El estándar actual de cuidado de un paciente con diabetes incluye una recomendación de 3 a 5 extracciones de sangre dolorosas por un pinchazo en el dedo para permitirles monitorizar sus niveles de glucosa en sangre. Salvo en la disminución del tamaño relativo de las lancetas en los últimos años, llevan muchos años sin cambiar el uso de lancetas y la sensibilidad y el dolor resultantes en el dedo.

- 35 Para mejorar la administración transdérmica de fármacos, hay métodos conocidos para aumentar la permeabilidad de la piel a los fármacos. Por ejemplo, la patente estadounidense nº 5.885.211 va dirigida a técnicas y dispositivos térmicos de microporación para formar uno o más microporos en una membrana biológica y a métodos para mejorar selectivamente el flujo de analitos hacia el exterior del cuerpo o la administración de fármacos al cuerpo. El documento PCT WO 00/03758, publicado el 27 de enero de 2000, va dirigido a métodos y aparatos para formar aberturas artificiales en un área seleccionada de una membrana biológica usando un elemento pirotécnico al que se fuerza a explotar de manera controlada para que la microexplosión produzca la abertura artificial en la membrana biológica hasta una profundidad y un diámetro deseados. El documento PCT WO 98/29134, publicado el 9 de julio de 1998, da a conocer un método de mejora de la permeabilidad de una membrana biológica, tal como la piel de un animal, usando microporación y un potenciador, tal como un potenciador sónico, electromagnético, mecánico, de energía térmica o químico. También se describen métodos y aparatos para la administración o la monitorización usando microporación en el documento PCT WO 99/44637, publicado el 10 de septiembre de 1999; en la patente estadounidense nº 6.022.316; en el documento PCT WO 99/44508, publicado el 10 de septiembre de 1999; en el documento PCT WO 99/44507, publicado el 10 de septiembre de 1999; en el documento PCT WO 99/44638, publicado el 10 de septiembre de 1999; en el documento PCT WO 00/04832, publicado el 3 de febrero de 2000; en el documento PCT WO 00/04821, publicado el 3 de febrero de 2000; y en el documento PCT WO 00/15102, publicado el 23 de marzo de 2000.

- 55 La patente estadounidense nº 5.445.609 describe un dispositivo de administración mediante un agente de electrotransporte que comprende un componente reutilizable, un componente desechable y un revestimiento eliminable dispuesto entre los mismos. El componente reutilizable contiene una fuente de alimentación eléctrica y circuitería de control, mientras que el componente desechable contiene electrodos donadores y contraelectrodos y reservorios donadores y contrareservorios.

La patente estadounidense nº 6.083.196 describe un dispositivo de administración/muestreo mediante electrotransporte que comprende un alojamiento de manipulación, un conjunto de placa de circuitos impresos, un alojamiento inferior, un electrodo donador, un contraelectrodo, un reservorio donador, un contrarreservorio y un adhesivo compatible con la piel.

- 5 Sigue existiendo la necesidad de métodos y dispositivos mejorados para la administración transdérmica de agentes tales como fármacos y la monitorización de analitos tales como componentes de la sangre.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un sistema de parches de administración de fármacos según la reivindicación 1. La presente invención también proporciona un método de fabricación de un sistema de parches de administración de fármacos según la reivindicación 9. Todos los demás dispositivos y métodos descritos a continuación son proporcionados únicamente con fines informativos.

En la presente memoria se describe un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un sistema de parches de administración de fármacos que comprende: a) un accionador que comprende: i) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; ii) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y iii) una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo, b) comprendiendo dicha matriz de poradores: i) una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; ii) una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y iii) una pestaña de extensión unida de forma lateral y desmontable a dicha superficie inferior, incluyendo dicha pestaña de extensión un adhesivo aplicado en la parte inferior de la misma, permitiendo con ello que dicha pestaña de extensión permanezca sobre dicha membrana tisular tras la retirada de dicha matriz de poradores; y iv) un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a dicha superficie inferior; y c) un parche reservorio unido a dicha pestaña de extensión, aplicándose dicho parche reservorio a dicha área microporada de dicha membrana tisular después de la poración.

Se describe un sistema integrado de monitorización y administración, comprendiendo dicho sistema: a) un parche de administración y extracción que comprende: i) una primera sección que comprende una primera capa de contacto con el tejido y un primer reservorio para almacenar una composición permeante que ha de ser aplicada a una membrana tisular, comprendiendo además dicha primera membrana de contacto con el tejido un sustrato con una primera matriz de poradores contenida sobre o dentro de dicho sustrato; ii) una segunda sección que comprende una segunda capa de contacto con el tejido y un segundo reservorio para recoger un analito de dicha membrana tisular para su análisis, comprendiendo además dicha segunda membrana de contacto con el tejido un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida sobre o dentro de dicho sustrato; iii) un adhesivo para adherir dicho parche a dicha membrana tisular; b) un controlador para accionar dicha matriz de poradores, formando con ello microporos en dicha membrana tisular; y c) un aparato para analizar dicho analito, conteniendo dicho aparato un algoritmo para determinar la concentración de dicho analito y controlar la administración de dicha composición permeante en función de dicha concentración de analito.

Se describe un dispositivo de mejora del flujo que comprende a) una pared exterior que define la cavidad de una celdilla, teniendo dicha pared exterior un borde que acota dicha cavidad de celdilla y que se conecta con una membrana tisular que tiene un microporo, teniendo dicha cavidad de celdilla una abertura en al menos un extremo, comunicándose dicha abertura con dicha membrana tisular; b) un reservorio que define una cavidad interior, estado contenido dicho reservorio en dicha cavidad de celdilla y teniendo una abertura orientada hacia dicha abertura en dicha cavidad de celdilla; c) una primera membrana flexible que abarca un hueco entre dicho reservorio y dicha pared exterior en dicho extremo de comunicación de la membrana de dicha cavidad de celdilla; y d) una segunda membrana flexible que forma una cámara de presión definida por una pared de dicho reservorio, dicha pared exterior y dicha primera membrana flexible.

Se describe un método de administración de un fármaco a un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho método las etapas de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana tisular de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho dispositivo de poración, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; ii) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y iii) una capa de contacto con el tejido para hacer contacto con una membrana tisular de un animal, conteniendo dicha capa de contacto con el tejido al menos un porador, y formando dicha capa de contacto con el tejido la parte inferior de dicho dispositivo de poración; b) accionar dicho dispositivo de poración para formar al menos un microporo en dicha membrana tisular; c) retirar dicho dispositivo de poración de dicha membrana tisular; y d) aplicar un parche reservorio de fármaco a dicha área microporada de dicha membrana tisular después de la poración.

Se describe un método de administración de un fármaco a un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho método las etapas de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana tisular de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y C) una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo; ii) comprendiendo dicha matriz de poradores: A) una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y C) un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a dicha superficie inferior; y b) accionar dicho dispositivo de poración para formar al menos un microporo en dicha membrana tisular; c) retirar dicho dispositivo de poración de dicha membrana tisular; y d) aplicar un parche reservorio de fármaco a dicha área microporada de dicha membrana tisular después de la poración.

Se describe un método de administración de un fármaco a un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho método las etapas de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana tisular de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y C) una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo; ii) comprendiendo dicha matriz de poradores: A) una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y C) una pestaña de extensión unida de forma lateral y desmontable a dicha superficie inferior, incluyendo dicha pestaña de extensión un adhesivo aplicado en la parte inferior de la misma, permitiendo con ello que dicha pestaña de extensión permanezca sobre dicha membrana tisular tras la retirada de dicha matriz de poradores; y D) un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a dicha superficie inferior; b) retirar dicho accionador de dicha matriz de poradores; c) retirar dicha matriz de poradores de dicha membrana tisular sin retirar dicha pestaña de extensión; y d) aplicar un parche reservorio de fármaco a dicha área microporada de dicha membrana tisular, estando unido dicho parche reservorio de fármaco a dicha pestaña de extensión.

Se describe un método para la mejora del flujo a través de una membrana biológica, comprendiendo dicho método las etapas de: a) adherir una celdilla de mejora del flujo a dicha membrana biológica, comprendiendo dicha celdilla de mejora del flujo una porción flexible que se comunica con dicha membrana biológica, una porción central y un reservorio; b) aplicar presión a dicha porción central, comprimiendo con ello el tejido asociado con dicha membrana biológica; c) traccionar dicha porción central apartándola de dicha membrana biológica mientras se mantiene dicha celdilla de mejora del flujo unida a dicha membrana biológica; d) inducir el flujo de una composición permeante procedente de dicho reservorio a través de un poro en dicha membrana biológica; e) devolver dicha celdilla de mejora del flujo a su estado original; f) retirar dicha celdilla de mejora del flujo de dicha membrana biológica.

Se describe un método para la mejora del flujo a través de una membrana biológica, comprendiendo dicho método las etapas de: a) adherir una celdilla de mejora del flujo a dicha membrana biológica, comprendiendo dicha celdilla de mejora del flujo una porción flexible que se comunica con dicha membrana biológica, una porción central y un reservorio; b) aplicar presión a dicha porción central, comprimiendo con ello el tejido asociado con dicha membrana biológica; c) traccionar dicha porción central apartándola de dicha membrana biológica mientras se mantiene dicha celdilla de mejora del flujo unida a dicha membrana biológica; d) reducir la presión en dicho reservorio, induciendo con ello el flujo de un fluido biológico al interior de dicho reservorio; e) devolver dicha celdilla de mejora del flujo a su estado original; f) retirar dicha celdilla de mejora del flujo de dicha membrana biológica.

En la presente memoria se describe un método de monitorización de un analito procedente de un paciente y de administrar una composición permeante a dicho paciente, comprendiendo dicho método las etapas de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana tisular de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y C) una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo; ii) comprendiendo dicha matriz de poradores: A) una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho

cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato y varios reservorios, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y C) un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a dicha superficie inferior; b) accionar la poración de dicha membrana tisular usando dicha al menos una matriz de poración en dicho dispositivo de poración; c) extraer un analito de dicha membrana tisular microporada por medio de dicha al menos una matriz de microporos al interior de un primero de dichos reservorios; d) analizar dicho analito para determinar la concentración del mismo dentro de dicha membrana tisular; y e) administrar una composición permeante a dicha membrana tisular por medio de dicha al menos una matriz de microporos para un segundo de dichos reservorios.

En la presente memoria se describe un método de administración de dos o más compuestos biológicamente activos a un paciente necesitado de los mismos por medio de una membrana tisular, comprendiendo dicho método las etapas de: a) formar al menos un microporo en dicha membrana tisular poniendo en contacto un dispositivo de poración con dicha membrana tisular y activando dicho dispositivo de poración, formando con ello dicho al menos un microporo, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y C) una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo; ii) comprendiendo dicha matriz de poradores: A) una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato y varios reservorios, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y C) un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a dicha superficie inferior; b) aplicar un primer compuesto contenido en un primero de dichos reservorios de dicho dispositivo de poración a dicha membrana tisular por medio de dicho al menos un microporo; y c) aplicar un segundo compuesto contenido en un segundo de dichos reservorios de dicho dispositivo de poración a dicha membrana tisular por medio de dicho al menos un microporo.

En la presente memoria se describe un método para facilitar el paso de compuestos biológicos a través de una membrana tisular, comprendiendo dicho método las etapas de: a) formar al menos un microporo en dicha membrana tisular poniendo en contacto un dispositivo de poración con dicha membrana tisular y activando dicho dispositivo de poración, formando con ello al menos un microporo, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando situada dicha placa controladora en dicha cavidad; y C) una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo; ii) comprendiendo dicha matriz de poradores: A) una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato y varios reservorios, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y C) un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a dicha superficie inferior; b) aplicar un primer compuesto contenido en un primero de dichos reservorios de dicho dispositivo de poración a dicha membrana tisular por medio de dicho al menos un microporo; y c) extraer un segundo compuesto de dicha membrana tisular y almacenar dicho segundo compuesto en un segundo de dichos reservorios en dicho dispositivo de poración.

En la presente memoria se describe un método de fabricación de un sistema de parches de administración de fármacos, comprendiendo dicho método las etapas de: a) montar un accionador que comprende las etapas de: i) formar un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; ii) montar una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, y situar dicha placa controladora en dicha cavidad; y iii) preparar una toma de conexión de interconexión para recibir una matriz de poradores, conteniendo dicha toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo; b) comprendiendo el montaje de dicha matriz de poradores las etapas de: i) aplicar una capa eliminable de adhesivo a una superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para poner en contacto dicha toma de conexión de interconexión en dicho ánodo y dicho cátodo tras la eliminación de dicha capa adhesiva; ii) formar una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido, comprendiendo dicha membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo dicha superficie inferior, además, una capa adhesiva para fijar dicha matriz de poradores a una membrana tisular; y iii) unir una pestaña de extensión de forma lateral y desmontable a dicha superficie inferior, y aplicar una capa adhesiva a la parte inferior de dicha pestaña de

extensión, permitiendo con ello que dicha pestaña de extensión permanezca en dicha membrana tisular tras la retirada de dicha matriz de poradores; y iv) unir de forma desmontable un revestimiento desprendible a dicha superficie inferior; y c) unir un parche reservorio a dicha pestaña de extensión, aplicándose dicho parche reservorio a dicha área microporada de dicha membrana tisular después de la poración.

- 5 Se describe un método de monitorización de un analito extraído de un paciente y de administración de una composición permeante a dicho paciente, comprendiendo dicho método las etapas de: a) poner en contacto un parche de administración y extracción con una membrana tisular de dicho paciente; b) accionar la poración de dicha membrana tisular usando al menos una matriz de poración en dicho parche de administración y extracción; c) extraer un analito de dicha membrana tisular microporada por medio de al menos una matriz de microporos; d) analizar dicho analito para determinar la concentración del mismo dentro de dicha membrana tisular; y e) administrar una composición permeante a dicha membrana tisular por medio de al menos una matriz de microporos.

- 10 En la presente memoria se describe un sistema de parches transdérmicos de administración de fármacos para administrar un fármaco a través de una membrana tisular, comprendiendo dicho sistema: a) un accionador; b) una matriz de poradores conectada de forma desmontable a dicho accionador, comprendiendo dicha matriz de poradores al menos un microporador que es accionado por dicho accionador y forma al menos un microporo en dicha membrana tisular; y c) un parche reservorio, estando separado dicho parche reservorio de dicha matriz de poradores y aplicándose a dicha membrana tisular tras la formación de dicho al menos un microporo.

Breve descripción de las figuras

- 20 La Figura 1 es una realización general de un dispositivo de contacto con el tejido de película delgada (TFTI) que muestra una vista ampliada de un solo elemento resistivo.

La Figura 2 muestra un ejemplo de red conductora paralela y de elementos resistivos.

La Figura 3 ilustra el funcionamiento de un accionador simple de un elemento de alambre.

La Figura 4 muestra un accionador de elementos micromecanizados.

- 25 La Figura 5 es una ampliación de un material tejido híbrido usado como base para la fabricación de una realización ejemplar.

La Figura 6 es el mismo material tejido mostrado en la Figura 5 con trazas conductoras serigrafiadas que forman los elementos resistivos junto con los hilos conductores.

La Figura 7 ilustra una técnica serigráfica única usada para fabricar una realización ejemplar.

- 30 La Figura 8 es una vista lateral ampliada of un único elemento de poración en una realización ejemplar mostrada durante la fabricación, acabado y después de la activación.

La Figura 9 es una red conductora paralela de tantalio y de elementos resistivos depositados en una realización ejemplar.

La Figura 10 es una vista lateral ampliada de un único elemento de poración en una realización ejemplar mostrado durante la fabricación y en su forma final.

- 35 La Figura 11 es una vista lateral ampliada de un único elemento de poración en una realización ejemplar mostrado durante la fabricación y en su forma final.

La Figura 12 muestra una lámina perforada de policarbonato que es la base de una realización ejemplar.

La Figura 13 muestra la lámina perforada de la Figura 12 con trazas conductoras serigrafiadas.

La Figura 14 muestra la lámina perforada y la red conductora de la Figura 13 con material de obturación serigrafiado.

- 40 La Figura 15 muestra el dispositivo de la Figura 14 con un elemento resistivo serigrafiado.

La Figura 16 muestra la forma final de una realización ejemplar con una capa adhesiva serigrafiada que se fija de forma estanca a la piel.

La Figura 17 es una vista despiezada de una realización de un dispositivo integrado.

- 45 La Figura 18 muestra una realización del dispositivo integrado, con una cámara de permeante y una superficie de contacto con el tejido.

La Figura 19 muestra una realización de un dispositivo integrado totalmente desechable.

La Figura 20 muestra una realización de un dispositivo integrado en la que un componente del dispositivo es reutilizable y el otro componente es desechable.

La Figura 21 muestra una realización de un dispositivo de mejora de flujo de una sola celdilla.

5 La Figura 22 muestra una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de modulación de la presión accionado mecánicamente para aplicaciones transcutáneas de administración de fármacos o de monitorización de analitos.

La Figura 23 muestra vistas en sección transversal de un dispositivo de modulación de la presión antes de la activación de elementos de poración y después de la activación de elementos de poración y del accionamiento de la modulación de la presión.

10 La Figura 24 muestra una vista en primer plano de una sola microceldilla de modulación de la presión antes de la activación.

La Figura 25 muestra una realización de un dispositivo integrado que tiene un sistema de administración y monitorización de circuito cerrado con prestaciones multifunción.

15 La Figura 26 muestra una fotomicrografía de una matriz planaria accionada de elementos de microporación fabricada por mecanizado directo de una película de wolframio mediante rayos láser.

La Figura 27 muestra una fotomicrografía de una matriz planaria interconectada en serie/paralelo de elementos de microporación fabricada por mecanizado directo de una película de wolframio mediante rayos láser.

La Figura 28 muestra una sección de accionador de un dispositivo de poración.

La Figura 29 muestra una sección microporadora de un dispositivo de poración.

20 La Figura 30 muestra un parche reservorio que se aplica al tejido corporal después de que se logra la poración.

La Figura 31 muestra una vista superior de un revestimiento desprendible para su uso en una realización de la presente materia objeto inventiva.

La Figura 32 representa una vista superior de otro revestimiento desprendible para proteger la parte inferior de una matriz de poradores adecuada.

25 La Figura 33 representa una vista superior de una matriz de poradores.

La Figura 34 muestra una vista inferior de una realización de una matriz de poradores.

La Figura 35 muestra una matriz de poradores después de que los elementos de poración han sido retirados del anillo ubicador.

La Figura 36 representa un parche reservorio de fármacos aplicado al área porada de la membrana tisular.

30 La Figura 37 muestra un parche reservorio tras la retirada de las porciones restantes de la matriz de poradores.

La Figura 38 muestra un diseño de parche desechable de una sola pieza.

Descripción detallada

Definiciones

35 Según se usa en la presente memoria, "estrato córneo" se refiere a la capa más externa de la piel, que consiste en de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 capas de células en diversas fases de desecación. El estrato córneo proporciona una barrera a la pérdida de agua desde el interior del cuerpo al entorno externo y al ataque del entorno externo al interior del cuerpo.

40 Según se usa en la presente memoria, "tejido" se refiere a una agregación de células de un tipo particular, junto con su sustancia intercelular, que forma un material estructural. Al menos una superficie del tejido debe ser accesible al dispositivo. El tejido preferido es la piel. Otros tejidos adecuados para su uso con esta invención incluyen tejido mucosal y órganos blandos.

45 Según se usa en la presente memoria, "líquido intersticial" es el fluido transparente que ocupa el espacio entre las células del cuerpo. Según se usa en la presente memoria, se define "fluido biológico" como un fluido que se origina en un organismo biológico, incluyendo suero sanguíneo o sangre completa, así como líquido intersticial. Según se usa en la presente memoria, "poración", "microporación" o cualquier término similar de ese tipo significa la formación de un agujerito o pequeña grieta (definido en la presente memoria como "microporo") o a través de la membrana biológica, tal como la piel o la membrana mucosa, o la capa exterior de un organismo para aminorar las propiedades

barrera de esta membrana biológica para el paso de fluidos biológicos, tales como analitos de debajo de la membrana biológica para su análisis o el paso de permeantes o fármacos activos desde el extremo de la membrana biológica con fines seleccionados. Preferentemente, el agujero o “microporo” así formado tiene aproximadamente 1-1000 micrómetros de diámetro y se extendería al interior de la membrana biológica, suficientemente para romper las propiedades barrera del estrato córneo sin afectar adversamente a los tejidos subyacentes. Ha de entenderse que el término “microporo” es usado en forma singular en aras de la simplicidad, pero que el dispositivo de la presente invención puede formar múltiples aberturas artificiales. La poración podría reducir las propiedades barrera de una membrana biológica al interior del cuerpo con fines seleccionados o para ciertos procedimientos médicos o quirúrgicos. Para los fines de esta solicitud, “poración” y “microporación” son usadas de forma intercambiable y significan la misma cosa.

Un “microporador” o “porador” es un componente para un dispositivo de microporación capaz de microporación. Ejemplos de microporador o porador incluyen, sin limitación, un elemento de sonda calentado capaz de suministrar energía térmica de forma conductiva mediante contacto directo con una membrana biológica para producir la ablación de cierta porción de la membrana lo bastante profundo para formar un microporo. La sonda calentada puede comprender un elemento resistivo calentado eléctricamente capaz de extirpar una membrana biológica o una capa calentada ópticamente de absorbente/tinción tópico, un accionador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o lancetas, un ablador de energía sónica, un sistema de ablación por láser, y un perforador por chorros de fluido a alta presión. Según se usan en la presente memoria, “microporador” y “porador” se usan de forma intercambiable.

Según se usa en la presente memoria “penetración” significa la eliminación controlada de células causada por la energía térmica y cinética liberada cuando explota el elemento pirotécnico, lo que hace que las células de la membrana biológica y posiblemente algunas células adyacentes sean “eliminadas” del sitio. Según se usa en la presente memoria, “fusible” se refiere a un elemento que podría eliminarse a sí mismo de un circuito eléctrico cuando se le ha aplicado una cantidad suficiente de energía o de calor; es decir, cuando un elemento resistivo de poración eléctricamente activado está diseñado para ser un elemento fusible. Esto significa que, tras la activación, durante o después de la formación del microporo del microporo en la membrana biológica, el elemento se rompe, impidiendo que fluya corriente a través de él.

Según se usa en la presente memoria, “mejora de la penetración” o “mejora de la permeación” significa un aumento en la permeabilidad de la membrana biológica a un fármaco, un analito u otra molécula química, compuesto, partícula o sustancia (también denominado “permeante”); es decir, para aumentar la frecuencia con la que un fármaco, un analito u otra molécula química, compuesto o partícula penetra la membrana biológica y facilita el aumento de flujo a través de la membrana biológica con el fin de retirar analitos sacándolos atravesando la membrana biológica o de administrar fármacos a través de la membrana y al interior de los tejidos subyacentes.

Según se usa en la presente memoria, “potenciador”, “potenciador químico”, “potenciador de la penetración”, “potenciador de la permeación” y similares incluye todos los potenciadores que aumentan el flujo de un permeante, analito u otra molécula a través de la membrana biológica, y está limitado solamente por la funcionalidad. En otras palabras, se pretende que estén incluidos todos los compuestos y disolventes alteradores de la envoltura celular y cualquier otro agente de potenciación química. Además, se incluyen todas las tecnologías de potenciación de fuerza activa, tales como la aplicación de energía sónica, succión mecánica, presión o deformación local de los tejidos, iontoforesis o electroporación. Por ejemplo, puede usarse amoniaco como un potenciador para el dispositivo de la presente invención. En este ejemplo, el amoniaco puede aumentar la permeabilidad de las estructuras tisulares seleccionadas, tales como las paredes capilares, dentro de los tejidos próximos al microporo formado o que se extienden hasta cierta distancia del mismo. Pueden combinarse una o más tecnologías potenciadoras secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, el potenciador de amoniaco puede ser aplicado en primer lugar para permealizar la pared capilar, y luego puede aplicarse un campo de energía iontoforético o sónico para impulsar activamente un permeante a los tejidos circundantes y que comprenden el lecho capilar. La onda de choque generada por la detonación del elemento pirotécnico de la presente invención es ella misma un potenciador sónico de la permeación.

Según se usa en la presente memoria, “transdérmico” o “percutáneo” significa el paso de un permeante al interior de la membrana biológica y a través de la misma para lograr niveles terapéuticos efectivos en sangre o niveles tisulares locales de un permeante, o el paso de una molécula de fluido presente en el cuerpo (“analito”) al exterior a través de la membrana biológica para que la molécula analito pueda ser recogida en el exterior del cuerpo.

Según se usa en la presente memoria, el término “permeante”, “fármaco”, “composición permeante” o “agente farmacológicamente activo” o cualquier otro término similar significa cualquier material o compuesto químico o biológico adecuado para la administración transdérmica, mediante los métodos previamente conocidos en la técnica y/o mediante los métodos enseñados en la presente invención, que induce un efecto biológico o farmacológico deseado, que puede incluir, sin limitación, (1) tener un efecto profiláctico en el organismo y prevenir un efecto biológico no deseado tal como una infección, (2) aliviar una condición causada por una enfermedad, por ejemplo aliviar el dolor o la inflamación causados como consecuencia de la enfermedad, y/o (3) aliviar, reducir o eliminar por completo la enfermedad del organismo. El efecto puede ser local, tal como proporcionar un efecto anestésico local, o puede ser sistémico. Tales sustancias incluyen clases amplias de compuestos normalmente administrados al interior del cuerpo, incluyendo a través de superficies corporales y membranas, incluyendo la piel. En general esto incluye,

sin limitación: antiinfectivos tales como antibióticos y antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; antidiabéticos; antidiarreicos; antihistamínicos; antiinflamatorios; preparados antimigrañosos; antinauseantes; antineoplásicos; fármacos antipákinson; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares, incluyendo bloqueadores de canales de potasio y calcio, beta bloqueadores, alfa bloqueadores y antiaritmicos; antihipertensivos; diuréticos y antiuréticos; vasodilatadores, incluyendo los generales, coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; vasoconstrictores; preparados contra la tos y el resfriado, incluyendo descongestivos; hormonas tales como el estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpáticos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes. Mediante el método de la presente invención pueden administrarse fármacos tanto ionizados como no ionizados, como podrían administrarse fármacos de peso molecular alto o bajo. Además, mediante la presente invención pueden administrarse micropartículas, ADN, ARN, antígenos virales o cualquier combinación de los permeantes enumerados anteriormente. Ejemplos incluyen polipéptidos, incluyendo proteínas y péptidos (por ejemplo, insulina); factores liberadores, incluyendo la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH); e hidratos de carbono (por ejemplo, heparina). Pueden administrarse permeantes ionizados y no ionizados, como podrían ser permeantes de cualquier peso molecular, incluyendo sustancias con pesos moleculares que oscilen entre menos de 50 daltones y más de 1.000.000 de daltones.

Según se usa en la presente memoria, una cantidad "efectiva" de un agente farmacológicamente activo significa una cantidad suficiente de un compuesto para proporcionar el efecto y el desempeño locales o sistémicos deseados con una proporción razonable del beneficio/riesgo acompañante a cualquier tratamiento médico. Una cantidad "efectiva" de potenciador de la permeación o químico, según se usa en la presente memoria, significa una cantidad seleccionada para proporcionar el aumento deseado en la permeabilidad de la membrana biológica, la profundidad deseada de penetración, la frecuencia de administración y la cantidad de fármaco administrada.

Según se usa en la presente memoria, "elemento pirotécnico" significa cualquier compuesto químico, material químico o combinación de compuestos químicos y/o de materiales químicos que tenga una característica explosiva cuando sea adecuadamente detonado. El elemento pirotécnico de la presente invención experimenta una descomposición (como combustión) muy rápida, con producción de calor y formación de materiales más estables (como gases), que ejercen presión cuando se expanden a la elevada temperatura producida, creando con ello una onda de choque con una alta presión pico que dura un breve periodo de tiempo. Así, la energía producida por el elemento pirotécnico incluye tanto alta temperatura como alta presión. Un ejemplo de elemento pirotécnico adecuado para la presente invención incluye una mezcla estequiométrica de polvo de circonio y perclorato potásico combinada con aglutinante de nitrocelulosa de 1-5 partes por 100 partes de la mezcla estequiométrica como una suspensión en disolvente orgánico. Otro ejemplo sería una forma gelificada de nitroglicerina, que tiene la ventaja adicional de ser ya un fármaco autorizado para aplicaciones de administración transdérmica.

Según se usa en la presente memoria, "tinta pirotécnica" significa cualquier elemento pirotécnico que sea aplicado en forma líquida y que subsiguientemente cure formando la forma sólida o gelificada del elemento pirotécnico.

Según se usa en la presente memoria, la expresión "membrana biológica" o "membrana tisular" significa una estructura que separa un área de un organismo de otra, tal como una pared capilar, el revestimiento del intestino o la capa exterior de un organismo que separa al organismo de su entorno externo, tal como tejido epitelial, piel, mucosa bucal u otra membrana mucosa. El estrato córneo de la piel también puede ser incluido como una membrana biológica.

Según se usa en la presente memoria, "animal" u "organismo" se refiere a seres humanos y a otros seres vivos, incluyendo plantas, a los que la presente invención puede ser aplicada.

Según se usa en la presente memoria, "analito" significa cualquier producto químico o material o compuesto biológico adecuado para su paso a través de una membrana biológica mediante la tecnología enseñada en esta presente invención, o mediante la tecnología conocida previamente en la técnica, del cual un individuo podría querer conocer la concentración o su actividad dentro del cuerpo. La glucosa es un ejemplo específico de un analito, porque es un azúcar adecuado para su paso a través de la piel, y los individuos, por ejemplo los que padezcan diabetes, podrían querer conocer sus niveles de glucosa en sangre. Otros ejemplos de analitos incluyen, sin limitación, compuestos tales como sodio, potasio, bilirrubina, urea, amoníaco, calcio, plomo, hierro, litio, salicatos y similares.

Según se usa en la presente memoria, "tasa de flujo transdérmico" es la tasa de paso de cualquier analito al exterior a través de la piel de un individuo, humano o animal, o la tasa de paso de cualquier permeante, fármaco, agente farmacológicamente activo, tinción o pigmento en la piel de un organismo y a través de la misma.

Según se usa en la presente memoria, "abertura artificial" o "microporo" significa cualquier brecha física de la membrana biológica de un tamaño adecuado para la administración o la extracción de un fluido a través de la misma, incluyendo los microporos. "Abertura artificial" o "microporo" o cualquier término similar se refiere, así, a un agujero, una abertura o una grieta pequeño creado hasta una profundidad deseada en una membrana biológica o a través de la misma. La abertura podría formarse a través de la conducción de la energía térmica, según se describe en la patente estadounidense n° 5.885.211, o a través de un proceso mecánico, o a través de un proceso

pirotécnico. El tamaño del agujero o poro es, por ejemplo, de aproximadamente 1-1000 micrómetros en diámetro. Ha de entenderse que el término microporo es usado en forma singular en aras de la simplicidad, pero que los dispositivos y los métodos pueden formar múltiples aberturas o poros.

- Según se usa en la presente memoria, “uso” o “uso único” es una única aplicación del dispositivo que podría durar, por ejemplo, entre algunos segundos y algunos días. Una aplicación se denota por la aplicación del contacto del tejido del dispositivo con el tejido, el procedimiento de poración, la etapa de administración o extracción y la retirada del contacto del tejido del dispositivo del tejido. Este “uso” o “uso único” podría durar segundos, minutos o días, dependiendo de la naturaleza de los permeantes administrados, de los fluidos biológicos extraídos y de las tasas de flujo deseadas.
- 5 “Iontoforesis” se refiere a la aplicación de un campo eléctrico externo a la superficie del tejido mediante el uso de dos o más electrodos y la administración de una forma ionizada de fármaco o de un fármaco no ionizado arrastrado con el flujo de agua asociado con el transporte iónico (electroósmosis) al interior del tejido o a la extracción similar de un fluido biológico o analito.
- 10 “Electroporación” se refiere a la creación, a través del flujo de una corriente eléctrica de aberturas en las paredes celulares que son órdenes de magnitud menores que los microporos. Las aberturas formadas con electroporación son normalmente de solo unos nanómetros, en cualquier dimensión. La electroporación es útil para facilitar la captura celular de permeantes seleccionados por los tejidos diana bajo las capas exteriores de un organismo después de que el permeante haya atravesado los microporos hasta estas capas más profundas del tejido.
- 15 “Sonoforesis” o “sonificación” se refiere a la energía sónica, que puede incluir frecuencias normalmente descritas como ultrasónicas, generadas haciendo vibrar un cristal piezoeléctrico u otro elemento electromecánica haciendo pasar una corriente alterna a través del material. El uso de energía sónica para aumentar la permeabilidad de la piel a moléculas de fármacos ha sido denominado sonoforesis o fonoforesis.
- 20 “Dispositivo integrado” significa un dispositivo adecuado para formar aberturas artificiales en un tejido y adecuado, además, para una o más aplicaciones adicionales; por ejemplo, administrar uno o más permeantes al interior del tejido (preferentemente a través de las aberturas artificiales); y, opcionalmente, para recoger un fluido biológico del tejido (preferentemente a través de las aberturas artificiales) y, opcionalmente, para analizar el fluido biológico para determinar una característica del mismo.
- 25 Según se usa en la presente memoria, “no invasivo” significa que no requiere la entrada de una aguja, un catéter ni otro instrumento médico invasivo en una parte del cuerpo.
- 30 Según se usa en la presente memoria, “mínimamente invasivo” se refiere al uso de medios mecánicos, hidráulicos o eléctricos que invaden el estrato córneo para crear un agujero pequeño o microporo sin causa daño sustancial a los tejidos subyacentes.
- 35 Según se usa en la presente memoria, “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo en el que podría proporcionarse para su administración una sustancia tal como un fármaco farmacéuticamente aceptable. En la técnica se describen vehículos farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, en Remington, “The Science and Practice of Pharmacy”, Mack Publishing Company, Pensilvania, 1995, obra cuya divulgación se incorpora a la presente memoria por referencia. Los vehículos podrían incluir, por ejemplo, agua y otras soluciones acuosas, sacáridos, polisacáridos, tampones, excipientes y polímeros biodegradables tales como poliésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, liposomas y mezclas de los mismos.
- 40 Según se usa en la presente memoria, “reservorio” se refiere a un área o cámara designada dentro de un dispositivo que está diseñada para contener un permeante para su administración a través de una abertura artificial en una membrana biológica al interior de un organismo, o puede estar diseñada para recibir una muestra fluida biológica extraída de un organismo, a través de una abertura artificial en una membrana biológica. Un reservorio también podría contener compuestos excipientes que potencien el efecto de un permeante bioactivo contenido por separado.
- 45 Además, un reservorio podría contener o ser tratado con reactivos o enzimas reactivas diseñados para permitir la medida o la detección de un analito seleccionado en un fluido biológico extraído. Un reservorio puede comprender un espacio de volumen abierto, un gel, un espacio planario plano que ha sido recubierto o tratado con un compuesto seleccionado para la subsiguiente liberación o reacción, o una estructura sólida permeable, tal como un polímero poroso.
- 50 La presente invención comprende un dispositivo y un método para crear de forma indolora agujeros microscópicos, es decir, microporos entre aproximadamente 1 y 1000 micrómetros de anchura, en el estrato córneo de la piel humana. El dispositivo usa una fuente de energía térmica o sonda de calor, que es mantenida en contacto con el estrato córneo, para crear los microporos. Los microporos térmicos son creados usando impulsos térmicos breves en la escala temporal (1 microsegundo a 50 milisegundos) para erosionar el tejido de membranas biológicas. Este procedimiento es descrito con detalle en la patente estadounidense nº 5.885.211 y es incluido en su totalidad por la presente memoria por referencia.
- 55

La presente invención facilita y método rápido e indoloro de eliminar la función barrera del estrato córneo para facilitar el transporte transcutáneo de sustancias terapéuticas al interior del cuerpo cuando son aplicadas de forma tópica o para acceder a los analitos del interior del cuerpo para su análisis. El método utiliza un procedimiento que comienza con la aplicación de contacto de una fuente de calor de poca área al área diana del estrato córneo o a otra membrana biológica seleccionada.

La fuente de calor tiene las siguientes propiedades. En primer lugar, la fuente de calor debe estar dimensionada de modo que el contacto con la membrana biológica esté confinado a un área pequeña, normalmente de aproximadamente 1 a 1000 μm de diámetro. En segundo lugar, debe tener la capacidad de modular la temperatura del estrato córneo en el punto de contacto desde los niveles de temperatura ambiente de la superficie de la piel (33°C) hasta más de 123°C (preferentemente, hasta una temperatura mayor de 400°C) y luego volver a aproximadamente la temperatura ambiente de la piel con tiempos totales de ciclo en el intervalo entre 1 microsegundo y 50 milisegundos para minimizar el daño colateral a tejidos viables adyacentes y la sensación al individuo objeto. Esta modulación podría ser creada electrónica, mecánica o químicamente.

Con la fuente de calor puesta en contacto con la piel, es objeto de iteración en una serie de una o más modulaciones de temperatura desde un punto inicial de temperatura ambiente de la piel hasta una temperatura pico por encima de 123°C, hasta aproximadamente la temperatura ambiente de la piel. Para minimizar o eliminar la percepción sensorial del sujeto del proceso de microporación. Estos impulsos son de duración limitada, y la separación entre impulsos es lo bastante prolongada para permitir el enfriamiento de las capas tisulares viables de la piel, y más particularmente de los tejidos dérmicos enervados, para lograr una temperatura media inferior a aproximadamente 45°C. Estos parámetros se basan en las constantes térmicas de tiempo de los tejidos viables epidérmicos y dérmicos (aproximadamente 30-80 ms) situados entre la sonda de calor y el tejido enervado en la dermis subyacente. El resultado de esta aplicación de la energía térmica pulsante es que se conduce suficiente energía al interior del estrato córneo dentro del pequeño punto diana que la temperatura local de este volumen de tejido es elevada suficientemente más que el punto de vaporización de los componentes volátiles acotados por el tejido, tales como el agua y los lípidos en el estrato córneo. A medida que la temperatura aumenta por encima de 100°C, estos componentes volátiles del estrato córneo (que normalmente comprenden del 5% al 15% dentro del estrato córneo) dentro de este punto localizado, son inducidos a evaporarse y se expanden muy rápidamente, causando una eliminación efectuada por vapor de los corneocitos del estrato córneo situados en proximidad de este evento de vaporización. La patente estadounidense nº 4.775.361 enseña que una temperatura de 123°C del estrato córneo representa un umbral en el que ocurre este tipo de vaporización instantánea. Al aplicarse impulsos subsiguientes de energía térmica, se eliminan capas adicionales del estrato córneo hasta que se forma un microporo a través del estrato córneo bajando hasta la siguiente capa de la epidermis, el estrato lúcido. Limitando la duración del impulso de calor a menos de una constante térmica de tiempo de la epidermis y permitiendo que cualquier energía térmica conducida al interior de la epidermis se disipe durante un tiempo suficientemente grande, la elevación de temperatura de las capas viables de la epidermis es mínima. Esto permite que todo el proceso de microporación tenga lugar sin ninguna sensación para el sujeto y sin daño alguno a los tejidos subyacentes y circundantes.

Un dispositivo descrito está relacionado con diseños y técnicas de fabricación adecuadas para crear un dispositivo práctico de bajo coste de contacto con el tejido de película delgada (TFTI) que crea microporos usando energía térmica producida por el paso de una corriente eléctrica a través de elementos resistivos y métodos de fabricación y operación funcional de los dispositivos de TFTI. Los dispositivos de TFTI crean uno o más microporos en una amplia gama de membranas biológicas. Las TFTI tienen aplicaciones que incluyen la microporación térmica de la piel humana para la potenciación de la monitorización de analitos y la administración de permeantes tales como un fármaco terapéutico o una tinción para un tatuaje.

Las TFTI se caracterizan por su capacidad de crear rápida y eficientemente un patrón de una matriz de microporos en la superficie de una membrana biológica. El patrón puede ser cualquier disposición geométrica de microporos con densidades de poros de hasta un poro cada 0,2 mm cuadrados y que cubra un área porada total que oscile entre algunos milímetros cuadrados hasta más de varios centenares de centímetros cuadrados. Los dispositivos de TFTI están diseñados para ser estructuras delgadas, flexibles, adaptables que formen la superficie de contacto entre una membrana biológica y la porción controladora del dispositivo integrado que suministra a cada elemento de poración o electrodo u otro componente activo, tal como un piezotransductor de la TFTI, la señal eléctrica requerida para efectuar la poración u otra función de la TFTI tal como, sin limitación, iontoforesis, sonoforesis, electroporación o medición de la impedancia del tejido objeto de contacto. Las TFTI son flexibles y capaces de adaptarse a la forma de las membranas biológicas diana. Las TFTI se fabrican para que sean muy delgadas, ligeras de peso e integradas con un reservorio, y también están conectadas a la fuente de corriente del controlador a través de un cable umbilical para permitir una configuración más fácil de usar. Cuando se incorporan en la TFTI uno o más rasgos adicionales activos controlables de mejora del flujo, tales como, sin limitación, modulación de la presión, manipulación mecánica, iontoforesis, electroósmosis, sonoforesis o electroporación, la activación de esta característica adicional de control del flujo podría ser controlada por el módulo controlador remoto, ya sea de forma preprogramada, de modo controlado por un usuario a través de indicaciones al controlador, o de forma automática en un bucle cerrado, modulándose la tasa de infusión de un permeante en función del nivel medido de un analito seleccionado dentro del mismo o de cualquier otra propiedad medible del organismo. La otra propiedad medible podría incluir la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, la temperatura, la respiración y la conductividad superficial de la piel. Por ejemplo, sería muy útil controlar la tasa de infusión de insulina en función de la medición en tiempo real de las

concentraciones de glucosa en el líquido intersticial o el suero de un organismo. Alternativamente, puede ser deseable con algunos compuestos terapéuticos, en particular los que tienen ventanas terapéuticas más estrechas que definen cuál es el nivel efectivo de un fármaco en contraposición a cuándo los efectos secundarios negativos se vuelven demasiado intolerables, modular las tasas de infusión en función de los niveles medibles de este compuesto dentro del organismo, permitiendo con ello un método muy preciso y capaz de adaptarse por sí solo para lograr y mantener la concentración del fármaco dentro de una ventana terapéutica deseada con independencia de la masa corporal o el metabolismo del paciente. En el diseño y la fabricación de la TFTI, podrían usarse muchas de las trazas eléctricamente conductoras que comprenden la TFTI para servir múltiples funciones. Por ejemplo, las trazas usadas para administrar impulsos cortos de corriente a los elementos resistivos de poración para inducir el proceso del ciclo térmico también podrían ser usadas como electrodos para un procedimiento iontoforético o de electroporación, llevado a cabo después de que los microporos hayan sido formados.

En la presente memoria se describe un dispositivo de microporación que comprende al menos un reservorio y una superficie de contacto con el tejido que comprende al menos un microporador y un sustrato, estando situado el microporador sobre el sustrato o dentro del mismo. En una realización, el sustrato se selecciona del grupo constituido por un material tejido, una película, una capa de soporte y una lámina. El material tejido comprende fibras conductoras y fibras no conductoras. En otra realización, el sustrato comprende perforaciones.

El microporador puede seleccionarse del grupo constituido por un elemento de sonda capaz de administrar de forma conductiva energía térmica mediante un contacto directo a una membrana biológica para causar la ablación de cierta porción de la membrana hasta una profundidad suficiente para formar un microporo, un accionador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o microlancetas, un ablador de energía sónica, un sistema de ablación por láser, y un perforador por chorros de fluido a alta presión; y el elemento de sonda podría ser seleccionado del grupo constituido por un elemento resistivo calentado eléctricamente capaz de erosionar una membrana biológica, una capa calentada ópticamente de absorbente de tinción tópica y una capa calentada ópticamente de tinción tópica.

En algunas realizaciones del dispositivo de microporación, el elemento de sonda podría seleccionarse del grupo constituido por un hilo conductor preformado, un material conductor depositado, un material conductor mecanizado, un material conductor cortado por láser, un papel metalizado adhesivo, un material con baño galvanoplástico, un material serigrafiado y un material conductor atacado químicamente. En algunas realizaciones, el elemento de sonda podría ser destruido mientras se erosiona la membrana biológica.

Por ejemplo, al menos un microporador comprende múltiples microporadores. En otra realización del dispositivo de microporación, los múltiples microporadores son elementos de sonda.

El dispositivo de microporación podría comprender diodos para aislar los circuitos eléctricos usados para activar los elementos de sonda. El dispositivo de microporación podría comprender dos o más de los elementos de sonda conectados en una configuración de circuito en paralelo o una configuración de circuito en serie o en una combinación de las mismas.

El dispositivo de microporación podría comprender un material cerca del microporador, pudiendo el material ser capaz de producir una reacción exotérmica o endotérmica. El dispositivo de microporación podría comprender un microaccionador. El microaccionador podría seleccionarse del grupo constituido por microaccionadores electrostáticos, microaccionadores térmicos bimorfos, microaccionadores piezoeléctricos, microaccionadores electromagnéticos, microaccionadores magnetorrestrictivos y microaccionadores de aleaciones con memoria de forma.

El dispositivo de microporación podría comprender un circuito eléctrico y una fuente de alimentación. El elemento de sonda podría comprender un hilo conductor y el sustrato podría comprender un tejido no conductor. El hilo conductor podría estar tejido en el tejido no conductor. El dispositivo de microporación podría comprender un material de obturación en las perforaciones. El material de obturación podría comprender un material volátil. En una realización del dispositivo de microporación, el sustrato podría ser embutido. El dispositivo de microporación podría comprender un material potenciador para mejorar el transporte a través de la membrana o transdérmico de un fluido atravesando la membrana biológica.

El dispositivo de microporación podría comprender múltiples cámaras. Las múltiples cámaras podrían comprender diferentes sustancias. Al menos una de las múltiples cámaras podría ser desechada después de un único uso del dispositivo de microporación. Las múltiples cámaras podrían comprender al menos unas cámaras primera y segunda, comprendiendo la primera cámara una primera sustancia y comprendiendo la segunda cámara una segunda sustancia. Las sustancias primera y segunda podrían ser unos agentes biológicamente activos primero y segundo. La primera sustancia podría ser un agente farmacéuticamente activo de formulación seca, y la segunda sustancia podría ser un diluyente para reconstituir la formulación seca en una formulación farmacéuticamente aceptable líquida o en gel.

El dispositivo de microporación podría ser capaz de administrar transdérmicamente una sustancia de la primera cámara o de extraer transdérmicamente un analito introduciéndolo en la segunda cámara. El dispositivo de microporación podría ser capaz de administrar transdérmicamente una sustancia de la primera cámara y,

simultáneamente, de extraer un analito transdérmicamente introduciéndolo en la segunda cámara. La sustancia podría ser insulina y el analito podría ser glucosa. Las sustancias podrían ser seleccionadas del grupo constituido por péptidos bioactivos o proteínas, fármacos terapéuticos, vacunas, analgésicos, potenciadores de la permeación y estabilizadores del pH. Las diferentes sustancias podrían ser administradas por el dispositivo de microporación en cantidades moduladas. Al menos una de las diferentes sustancias podría difundirse pasivamente al interior de la membrana biológica. Las sustancias, que podrían ser iguales o diferentes, podrían ser administradas de forma simultánea, secuencial, alternante o con cualquier combinación de las mismas. Las diferentes sustancias podrían ser administradas por el dispositivo de microporación al organismo en ubicaciones adyacentes en la membrana biológica, de modo que las diferentes sustancias pudieran combinarse y mezclarse una vez que se encuentre en la matriz tisular del organismo.

El dispositivo de microporación podría comprender un analizador para detectar o cuantificar el analito. El dispositivo de microporación podría comprender un módulo de control para controlar la administración de la sustancia en función del valor cuantitativo del analito detectado por el analizador.

El dispositivo de microporación podría comprender un separador o válvula dispuesto entre las cámaras primera y segunda que impide la mezcla de las sustancias primera y segunda hasta que se pueda quitar el separador o pueda abrirse la válvula. El separador podría ser una membrana. La primera sustancia podría ser un agente farmacéuticamente activo, y la segunda sustancia podría ser un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El dispositivo de microporación podría comprender un dispositivo de microporación con mejora del flujo, mejorando la tasa de flujo el dispositivo de microporación con mejora del flujo de una sustancia al interior de la membrana biológica. El dispositivo de microporación con mejora del flujo mejora la tasa de flujo de una sustancia al interior de la membrana biológica mediante una técnica seleccionada del grupo constituido por iontoforesis, electroporación, electroósmosis, sonoforesis y presurización.

El dispositivo de microporación podría comprender un componente desechable, o el dispositivo de microporación podría ser para un solo uso, después del cual el dispositivo de microporación podría ser desechado. El componente desechable podría ser tratado con reactivos que reaccionen con un fluido biológico extraído de la membrana biológica produciendo una señal o cambio medible en propiedades que podrían estar relacionadas de forma previsible con la cantidad de un analito dentro del fluido biológico. El componente desechable podría ser tratado con uno o con cualquier combinación de los mismos de tensioactivos y compuestos hidrófilos o hidrófobos. El componente desechable podría ser tratado con compuestos antimicrobianos o anticoagulantes o inhibidores de la proteasa. El componente desechable podría comprender secciones de gel polar sensible a estímulos que comprende un material que podría ser liberado por un estímulo térmico, químico o eléctrico. El componente desechable podría comprender un material que libera un compuesto cuando se calienta.

El dispositivo de microporación podría comprender un mezclador situado sobre el sustrato, o dentro del mismo, siendo capaz el mezclador de mezclar una sustancia antes de la administración transdérmica de una sustancia a la membrana biológica. El dispositivo de microporación podría comprender un sistema de administración y monitorización de bucle cerrado, siendo capaz el sistema de administración y monitorización de bucle cerrado de modular la administración transdérmica de una sustancia a través de una membrana biológica en función del valor de una propiedad de un animal.

También se describe un método de fabricación de un dispositivo de microporación que comprende obtener un sustrato y formar una red conductora en el sustrato, proporcionando la red conductora conexiones eléctricas a un microporador. El método podría comprender la adhesión de una capa adhesiva sobre la red conductora. El método podría comprender la formación de un obturador no conductor en las perforaciones. El método podría comprender la adhesión de la red conductora a un reservorio.

También se describe un método para formar aberturas en una membrana biológica que comprende colocar un dispositivo de microporación en estrecha proximidad de la membrana biológica y hacer que el dispositivo de microporación forme al menos una abertura en la membrana biológica, comprendiendo el dispositivo de microporación al menos un reservorio y una superficie de contacto con el tejido que comprende al menos un microporador y un sustrato, estando situado el microporador en el sustrato o dentro del mismo. El estallido podría transferir calor a la membrana biológica. La abertura podría tener un diámetro de 1-1.000 micrómetros. La abertura o poro artificial podría formarse mediante un método seleccionado del grupo constituido por calentamiento local, punción mecánica, energía sónica, punción hidráulica y electroporación. El método podría comprender uno cualquiera o más de los siguientes: (a) aplicar un potenciador a la abertura; (b) aplicar un permeante a la abertura; (c) recoger un fluido de la abertura; (d) monitorizar un analito en el fluido; (e) administrar una sustancia a la membrana biológica; (f) mezclar una sustancia antes de la administración de una sustancia a la membrana biológica; y (g) administrar una sustancia a la membrana biológica y recoger un fluido de la membrana biológica.

Un objeto de esto es un método para administrar un compuesto a través de una membrana biológica a una matriz tisular subyacente o para obtener una muestra de fluido biológico de una matriz tisular bajo una membrana biológica, que comprende a) poner en contacto una celdilla de mejora del flujo con una membrana biológica, b) formar un sello entre la pared exterior y la membrana, estando la salida del reservorio en comunicación con un poro artificial en la

membrana; c) aplicar una presión positiva a la cavidad interna del reservorio; d) empujar el reservorio hacia la membrana, produciendo con ello el estado comprimido de la membrana; e) empujar el reservorio alejándolo de la membrana, produciendo con ello el estado aliviado; y i) teniendo la membrana biológica una superficie interior en contacto íntimo con la matriz tisular y una superficie exterior, produciendo con ello el estado aliviado, teniendo un estado de reposo, un estado presurizado en el que la superficie exterior de la membrana está deprimida hasta una forma sustancialmente cóncava con respecto al estado de reposo y la matriz tisular subyacente está comprimida, y un estado aliviado, en el que la superficie exterior de la membrana está empujada a una forma sustancialmente convexa y la matriz tisular subyacente está sometida a una presión reducida, y ii) comprendiendo la celdilla de mejora del flujo una pared exterior, definiendo la pared exterior la cavidad de una celdilla y un reservorio contenido en la misma de forma amovible, comprendiendo el reservorio una cavidad interior y una salida, conteniendo la cavidad interior un permeante. Una realización del método para administrar un compuesto a través de una membrana biológica a una matriz tisular subyacente u obtener una muestra de un fluido biológico de una matriz tisular subyacente a una membrana biológica comprende g) empujar el reservorio hacia la membrana, produciendo con ello el estado comprimido de la membrana; h) empujar el reservorio alejándolo de la membrana.

Otro objeto de esto es un dispositivo de mejora del flujo que comprende una pared exterior, definiendo la pared exterior una cavidad de celdilla; y un reservorio que comprende una cavidad interior y una salida, estando el reservorio contenido de forma amovible dentro de la cavidad de celdilla. El reservorio podría estar ligado de forma amovible a la pared exterior con una membrana flexible. El dispositivo de mejora del flujo podría comprender un microporador. El dispositivo de microporación o dispositivo de mejora del flujo podría comprender un sistema de administración y monitorización de bucle cerrado, siendo capaz el sistema de administración y monitorización de bucle cerrado de una administración transdérmica de una sustancia a través de una membrana biológica y de una extracción de un analito transdérmicamente a través de la membrana biológica. El dispositivo de mejora del flujo podría comprender un sistema de administración y monitorización de bucle cerrado, siendo capaz del sistema de administración y monitorización de bucle cerrado de modular la administración transdérmica de una sustancia a través de una membrana biológica en función del valor de una propiedad de un animal.

La Figura 1 muestra una realización general de una TFTI (1) con varios elementos (2) de poración. Los microporadores de un dispositivo de TFTI son elementos de sonda calentados capaces de administrar conductivamente energía térmica mediante un contacto directo con una membrana biológica para causar la ablación de alguna porción de la membrana suficientemente profunda para formar microporos. En la Figura 1, los elementos (2) de poración son elementos resistivos.

Los elementos resistivos podrían adoptar casi cualquier forma, pero son normalmente cilindros y barras rectos con una relación de forma alta con diámetros o secciones transversales cuadradas que oscilan entre 1 micrómetro y 150 micrómetros and longitudes entre 100 micrómetros y 3000 micrómetros, respectivamente. Cuando se aplica a cada elemento un impulso de una corriente eléctrica, el elemento que recibe el impulso podría ser llevado de forma controlable y rápida hasta una temperatura elevada especificada que oscila entre 120°C y más de 3000°C (el límite superior está fijado realmente por el punto de fusión del material que comprende el elemento resistivo; para la mayoría de las aleaciones de wolframio, este supera los 3000°C), tras lo cual esta energía térmica podría ser administrada entonces al tejido en contacto para efectuar la poración térmica del tejido.

La matriz modelada de elementos resistivos está conectada a una red conductora que pasa la energía eléctrica a cada uno de los elementos resistivos. La matriz de elementos resistivos está conectada a la fuente de impulsos de corriente, ya sea individualmente, como un sistema eléctrico en serie, un sistema eléctrico en paralelo o alguna combinación de los mismos. La corriente instantánea requerida para la operación de las TFTI depende principalmente del número de elementos resistivos en una configuración de red de dispositivos en paralelo o en serie y del tamaño de los elementos resistivos. La corriente instantánea que fluye por la red de elementos resistivos podría oscilar entre 1 miliamperio y 40 amperios; sin embargo, dado que la duración de los impulsos es normalmente de solo unos milisegundos de duración, y la impedancia de cada elemento es bastante baja (en la práctica, se ha medido que la resistencia típica de un único elemento de poración de aleación de wolframio es de menos de 0,1 ohmios), los requisitos de potencia media son muy modestos. Por ejemplo, en el caso extremo de un impulso de corriente de 40 amperios de una duración de 1 milisegundo aplicado al elemento de 0,1 ohmios, la potencia total suministrada es:

$P = \text{vatios} \times \text{segundos}$:

$P = 1^2 R / 1000 = (40 \times 40) \times (0,1) \times (0,001)$, o $P = 160$ milivatios por elemento de poración.

Valores más comunes de consumo de potencia basados en los parámetros prácticos (corriente pico de 1 amperio, duración del impulso de 1 milisegundo, impedancia del elemento de poración de 0,05 ohmios) usados en las realizaciones preferentes de la invención son:

$P = 1^2 R (0,05) (0,001) = 50$ microvatios por elemento de poración.

Con un requisito de potencia de solo 50 microvatios por elemento de poración, para un parche típico de administración que utilice 100 elementos individuales de poración el requisito total de potencia para llevar a cabo el

proceso de poración térmica sigue siendo de solo 5 milivatios, niveles de potencia fácilmente suministrados con baterías muy pequeñas de bajo coste.

Los elementos resistivos están dispuestos en un patrón bidimensional que es transferido directamente a la superficie de una membrana biológica. El tipo de patrón producido depende de la aplicación. Por ejemplo, un conjunto de microporos diseñado para administrar un anestésico local a un sitio de inserción IV puede tener un patrón estrecho de poros partiendo del sitio de inserción de la aguja y extendiéndose a lo largo del recorrido previsto de la aguja. La profundidad deseada de los poros también depende de la aplicación. Usando el anterior ejemplo, las profundidades de los poros formados pueden ser diseñadas para que sean relativamente superficiales en el sitio de inserción de la aguja y más profundas a lo largo del recorrido de las agujas dentro del cuerpo.

La Figura 2 muestra una realización de una red conductora paralela (3) con un lado (4) de ánodo, un lado (5) de cátodo, elementos (2) de poración y un sustrato (6) de soporte. Cada TFTI podría estar conectada a un módulo externo de control electrónico para suministrar energía eléctrica con los parámetros requeridos de corriente y duración de los impulsos.

El mecanismo que forma un microporo es un resultado del contacto íntimo de la membrana biológica con el elemento calentado resistivamente. En su forma más simple, la TFTI tendría elementos resistivos que estuvieron en contacto con la piel antes, durante y después del procedimiento de poración sin moverse. Esto se denominaría procedimiento no accionado de poración, en el que los elementos resistivos permanecen pasivamente en la misma ubicación dentro del aparato. Los dispositivos que usan un microaccionamiento combinado con los elementos resistivos se denominarían microporación accionada o accionamiento de los elementos de poración.

El mecanismo que forma un microporo es resultado del contacto íntimo de la membrana biológica con el elemento calentado resistivamente. En su forma más simple, la TFTI de la Figura 2 tendría elementos resistivos que estuvieron en contacto con la piel antes, durante y después del procedimiento de poración sin moverse. Esto se denomina procedimiento no accionado de poración, en el que los elementos resistivos permanecen pasivamente en la misma ubicación dentro del aparato.

Otra realización usa el microaccionamiento combinado con los elementos resistivos y es denominado microporación térmica accionada o accionamiento de elementos de poración. Los microaccionadores producen un accionamiento mecánico de los elementos de operación y logran un mayor control sobre la profundidad de los poros, actúan eliminando el elemento resistivo del microporo una vez se ha formado o llevan a cabo una función tal como la apertura de una barrera que aísla un reservorio. En la Figura 3, la cual muestra un elemento resistivo de alambre en la posición no calentada (7) y en la posición calentada (8), se muestra una realización ilustrativa de un microporador accionado.

El microporador accionado de la Figura 3 es un elemento de un alambre recto de wolframio. La Figura 3 muestra que el elemento de un alambre recto de wolframio experimenta un aumento significativo de longitud de la posición (7) a la posición (8) durante el impulso de calentamiento como consecuencia del coeficiente de dilatación térmica del alambre al experimentar el drástico cambio de temperatura de un ciclo típico de poración térmica. El lado (4) del ánodo y el lado (5) del cátodo del elemento de alambre son inmóviles, y el alambre reacciona al impulso de calentamiento doblándose hacia fuera para acomodar su mayor longitud, inducida térmicamente, alejándose del sustrato (6) formando una pequeña curva inicial en el elemento de poración cuando se encuentra en la posición no calentada. Con esta realización de un dispositivo accionado de TFTI, podrían crearse microporos sin requerir un contacto íntimo inicial entre la membrana biológica y el elemento de poración. Es decir, cuando el elemento de poración es calentado y, subsiguientemente, accionado para que se mueva hacia la superficie del tejido biológico, podría garantizarse el necesario contacto entre el elemento de poración y la superficie biológica diseñando las geometrías del sistema y la cantidad de carrera de accionamiento para garantizar el contacto físico requerido. La elección de la longitud del elemento de alambre, la curva inicial y de la temperatura del alambre podría ser usada también para controlar la profundidad del poro resultante en la membrana biológica. Además, conociendo la respuesta al accionamiento en lo referente a la temperatura y conociendo también el cambio en impedancia del elemento resistivo de poración en lo referente a la temperatura, se podría monitorizar dinámicamente tanto la temperatura del elemento de poración como la cantidad restante de accionamiento. De modo similar, una vez se establece contacto con la membrana biológica diana, ocurriría un cambio detectable en la relación entre la cantidad de energía suministrada al elemento de poración y el cambio en calor, añadiendo otro elemento más de parámetros dinámicamente medibles al proceso de poración que podría ser usado para contribuir a garantizar la formación de poros repetibles de forma controlable en cada elemento de poración. Usando estos parámetros medibles como entradas de información de retorno a la fuente de corriente del controlador, también podría acomodarse la varianza en los elementos de poración individuales que puede ser resultado de las tolerancias del proceso de fabricación, permitiendo ahorros adicionales de coste en los procesos de fabricación de la TFTI pudiendo aceptar tolerancias más laxas.

En la Figura 4 se muestra otro ejemplo de un microporador accionado en el que el elemento accionado se forma a partir de una lámina delgada de un material elemental (9) tal como wolframio o cobre. Se elimina parte del material elemental usando un proceso tal como micromecanizado por láser para producir el elemento resistivo mostrado en la Figura 4. Durante el proceso de micromecanizado por láser, es posible monitorizar dinámicamente la impedancia de

cada elemento de poración según se forma. Usando esta especie de proceso de fabricación dinámicamente monitorizado, podría formarse una matriz paralela o en serie de elementos de formación en la que pudiera garantizarse que el impulso de corriente administrado es distribuido de manera equilibrada y uniforme a cada elemento individual. La forma de este elemento resistivo fue escogida para producir movimiento en la dirección perpendicular al plano del material laminar durante el calentamiento. La dilatación física de las secciones curvadas (10) de la estructura fuerza a la punta (11) del elemento a levantarse alejándose del plano del material laminar. Dado que todo el elemento alcanza una temperatura elevada, la punta (11) erosiona tejido cuando es obligada a meterse en la membrana biológica. En este caso, la profundidad del poro resultante es controlada por la longitud del arco de las secciones curvadas (10), la longitud de la región (11) de la punta y la temperatura del elemento.

Para garantizar adicionalmente la distribución equitativa de un impulso de corriente a cada elemento de poración en una matriz, el coeficiente térmico específico de resistencia para el elemento resistivo de poración podría ser seleccionado o diseñado de modo que, a menudo que se caliente el elemento individual, su resistencia aumente, causando con ello que fluya menos corriente en ese elemento de poración específico dentro de una red paralela y, al mismo tiempo, forzando que vaya más corriente a los otros elementos de poración en esta misma red. Usando este fenómeno natural, podría diseñarse y fabricarse más fácilmente una red paralela de elementos resistivos que se equilibre automáticamente. Esto es similar a la forma en que funciona un cableado paralelo estándar de un sistema de iluminación doméstica cuando varias lámparas incandescentes se conectan al mismo circuito.

También se describen materiales de aleación con memoria de forma (SMA) usados para el cuerpo del elemento resistivo. El uso de materiales de SMA tiene el potencial de maximizar la eficiencia y la efectividad de la poración accionada.

Para el fin de la poración accionada podría usarse una amplia variedad de microaccionadores. Los métodos de fabricación que emplean procedimientos más avanzados, tales como la fotolitografía, son capaces de producir microaccionadores más complejos. Algunos sistemas microelectromecánicos que podrían ser incorporados en dispositivos de TFTI incluyen, sin limitación, microaccionadores electrostáticos, microaccionadores térmicos bimorfos, microaccionadores piezoeléctricos, microaccionadores electromagnéticos y microaccionadores de SMA.

En la presente memoria se describe un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana tisular de un animal. Los dispositivos de administración transdérmica comprenden una capa de contacto con el tejido que tiene un sustrato y al menos un porador situado sobre dicho sustrato o dentro del mismo, al menos un reservorio en comunicación con la capa de contacto con el tejido, y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. El porador está construido de un elemento térmico resistivo que se deforma cuando se calienta, permitiendo con ello que el elemento térmico resistivo haga contacto con la membrana tisular y forme el microporo erosionando la membrana tisular. Dentro del reservorio se almacena un permeante o analito. El sustrato se selecciona del grupo constituido por un material tejido, una película, una capa de soporte y una lámina. En una realización preferente, el controlador aplica un estímulo al porador para formar el poro deformando el elemento térmico resistivo. Además, el porador se selecciona del grupo constituido por un hilo conductor, un material conductor mecanizado, un material conductor cortado por láser, un papel metalizado adhesivo, un material con baño galvanoplástico, un material de aleación con memoria de forma y un material conductor atacado químicamente. El dispositivo puede comprender, además, una capa adhesiva para pegar el dispositivo a la membrana tisular.

También se describe un método de uso de tal dispositivo de administración transdérmica de fármacos. En particular, la presente materia objeto inventiva contempla un método de formación de al menos un microporo en una membrana tisular de un animal. El método comprende las etapas de: a) proporcionar un dispositivo de poración; b) poner en contacto dicho dispositivo de poración con la membrana tisular; c) proporcionar un estímulo a al menos un porador por medio de un controlador, calentando con ello el al menos un porador y aumentando la longitud del mismo y deformándolo, haciendo que el al menos un porador entre en contacto con la membrana tisular; d) formar al menos un microporo; y e) enfriar el porador, disminuyendo con ello la longitud del mismo y devolviéndolo a su forma original, dando ello como resultado que el porador ya no haga contacto con la membrana tisular. El dispositivo de poración incluye una capa de contacto con el tejido, al menos un reservorio en comunicación con la capa de contacto con el tejido; y un controlador para controlar la formación de dicho microporo por dicho al menos un porador. La capa de contacto con el tejido comprende un sustrato y al menos un porador. El porador está situado sobre el sustrato o dentro del mismo y está construido de un elemento térmico resistivo que se deforma cuando se calienta. El sustrato puede seleccionarse del grupo constituido por un material tejido, una película, una capa de soporte y una lámina. El porador puede seleccionarse del grupo constituido por un hilo conductor, un material conductor mecanizado, un material conductor cortado por láser, un papel metalizado adhesivo, un material con baño galvanoplástico, un material de aleación con memoria de forma y un material conductor atacado químicamente. El método también puede incluir la etapa de aplicar al microporo una composición permeante almacenada en el reservorio, o de extraer un analito por medio del microporo y almacenar el analito en el reservorio.

Los diseños fusibles de TFTI son una alternativa a los esquemas de poración accionados y no accionados. En el caso de un diseño fusible, pasa suficiente energía eléctrica a través del elemento resistivo para destruir el elemento, sacándolo del circuito eléctrico. Esto también proporciona un mecanismo de eliminación del elemento del sitio del poro. Esta realización de la invención también tiene el potencial de simplificar muchísimo los requerimientos de la

electrónica de soporte. En el caso de elementos resistivos que no se funden ni interrumpen su conexión, se requiere que la electrónica controladora genere una señal de duración y amplitud controladas para la gestión de la sensación. En el caso de elementos fusibles, la duración del impulso térmico podría ser controlada principalmente por las propiedades de fallo físico del elemento y la electrónica solo se requiere para suministrar una señal de impulso de duración incontrolada, como en el caso de la descarga de un condensador. Aunque simplemente suministrar suficiente energía al elemento de poración para hacer que la traza conductora se funda o vaporice es un procedimiento de hacer "saltar el fusible", un método más preferible puede ser fabricar el sustrato que contiene el elemento de un material que se haya especificado que sufre un proceso de contracción térmica o desgarro cuando es expuesto a la elevación de la temperatura debido a la activación del elemento de poración. Con una unión adecuada de la traza del elemento de poración a este sustrato desgarrable, cuando el sustrato se desgarra, también destruiría el elemento y, con ello, interrumpiría el circuito de corriente, mientras abre simultáneamente un circuito a un reservorio adyacente al elemento de poración. Si este reservorio ahora conectado contuviera un permeante para su administración, este permeante estaría dispuesto ahora directamente sobre el microporo recién formado en la membrana biológica. Seleccionando debidamente el material para este sustrato desgarrable, podría hacerse que este proceso tuviera lugar a temperaturas mucho menores y más biocompatibles que las que podrían requerirse si simplemente se fuera a hacer "saltar el fusible". Algunos materiales que tienen este tipo de propiedades térmicas deseadas son los polímeros y los vinilos termocontraíbles usados comúnmente en el aislamiento eléctrico. Para contribuir a garantizar que el desgarro o rotura ocurre cuando y donde se desea, y a la temperatura designada, este sustrato podría formarse con una pequeña línea de decapado químico, un punto de tensión embutido u otra característica de ese tipo para proporcionar el "defecto" a partir del cual se originaría el desgarro inducido térmicamente. Otra ventaja significativa de este tipo de desgarro inducido térmicamente es que la apertura del poro a un reservorio que contiene un fármaco o contraste podría producirse con solo una cantidad mínima de temperatura durante un periodo de tiempo muy corto, minimizando la cantidad de energía térmica y la temperatura pico presentadas al reservorio. Esta característica es de particular importancia cuando el reservorio contiene péptidos, proteínas, enzimas de ensayo térmicamente frágiles u otros fármacos sensibles al esfuerzo térmico.

En la presente memoria se describe un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana tisular de un animal, que comprende una superficie de contacto con el tejido, al menos un reservorio en comunicación con la capa de contacto con el tejido, y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. La capa de contacto con el tejido comprende, además, un sustrato y al menos un porador, estando situado el porador sobre el sustrato o dentro del mismo, y estando construido el porador de un material en el que el porador es destruido tras la formación del microporo. Puede almacenarse un permeante o un analito dentro del reservorio. En una realización preferente, el controlador aplica un estímulo al porador, y el estímulo inicia la formación del poro por el porador y luego destruye al porador tras la formación del microporo. El estímulo puede ser un impulso térmico o un impulso eléctrico.

También se describe un método de formación de al menos un microporo en una membrana tisular de un animal. El método comprende las etapas de: a) proporcionar un dispositivo de poración; b) poner en contacto el dispositivo de poración con la membrana tisular; c) proporcionar un impulso térmico o eléctrico al porador en el dispositivo de poración por medio de un controlador, formando con ello el microporo en la membrana tisular; y, d) destruir al porador tras la formación del microporo manteniendo el impulso térmico o eléctrico una duración suficiente para destruir al porador. El dispositivo de poración incluye una capa de contacto con el tejido que comprende al menos un reservorio en comunicación con la capa de contacto con el tejido; y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. La capa de contacto con el tejido comprende, además, un sustrato y al menos un porador, estando situado el porador sobre el sustrato o dentro del mismo, y estando construido el porador de un material en el que el porador es destruido tras la formación de dicho microporo.

Según los métodos y los dispositivos ya descritos, el sustrato se construye de un material que experimenta contracción térmica cuando es expuesto a una temperatura elevada debido a la activación del porador, por lo que la contracción térmica da como resultado un desgarro en el sustrato y la destrucción del porador. Previamente ya se han presentado materiales adecuados de contracción térmica. Además, el sustrato puede formarse con un defecto a partir del cual se formación un desgarro.

Los dispositivos de TFTI también podrían ser mejorados mediante la adición de una gama de sustancias en el elemento de poración o cerca del mismo. Este planteamiento también tiene utilidad particular con elementos que son fusibles, según se ha descrito previamente. El objeto de estas sustancias es producir una reacción química en los sitios de poros y durante el procedimiento de poración.

Esta reacción química podría ser adaptada a medida para llevar a cabo diversas funciones. Un ejemplo es recubrir un elemento de un material pirotécnico u otro material que dé como resultado una reacción exotérmica. La energía usada para erosionar tejido provendría entonces principalmente de la reacción exotérmica. Esto permite una manera simple de reducir la energía eléctrica requerida para desencadenar la poración y reducir así el tamaño total del dispositivo integrado. Un segundo ejemplo es una reacción combinada exotérmica y endotérmica. Una reacción exotérmica inicial produciría un microporo y sería seguida estrechamente por una reacción endotérmica para enfriar el sitio del poro y mejorar la sensación experimentada por los pacientes.

Una reacción química en el sitio del poro también podría ser útil para los productos secundarios de la reacción. Con una elección apropiada de reactivos, los productos secundarios podrían llevar a cabo todas o algunas de las funciones de los potenciadores de flujo, agentes antiobstructivos, permeantes, agentes terapéuticos, reactivos para conducir las reacciones subsiguientes u otros fines beneficiosos.

Las TFTI que comprenden un elemento resistivo podrían ser fabricadas mediante diferentes métodos. El primer método usa un hilo conductor previamente formado para crear el elemento resistivo. Mediante el segundo método, los elementos resistivos son creados por medio de una deposición de material conductor. Mediante el tercer método, los elementos resistivos son formados mediante ataque químico o mecanizado del material del elemento. Además, algunos métodos de fabricación emplean tanto la deposición como el ataque químico. A continuación, se muestran varios ejemplos de procedimientos de fabricación de TFTI para demostrar la fabricación de dispositivos de TFTI e ilustrar la variedad de métodos de fabricación disponibles. La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Dispositivo de TFTI de material tejido

Algunas realizaciones de los dispositivos de TFTI implican el uso de hilos conductores fabricados previamente, tales como hilo de wolframio, tantalio o aleación de wolframio como elemento resistivo. Hay diversos métodos para incorporar los hilos conductores a un diseño de TFTI. Estos métodos incluyen, sin limitación, tejer, coser, encolar, soldar con latón, soldar por puntos, conectar mediante adhesivos o resinas conductores y laminar hasta lograr una estructura de película delgada o laminada.

La base de un dispositivo de TFTI de material tejido es una tela tejida híbrida, tal como la mostrada en la Figura 5. La Figura 5 es una ampliación de una sección de la tela tejida híbrida y debería considerarse que se extiende hacia fuera en dos dimensiones como una estructura que se repite. La tela tejida híbrida contiene una combinación de fibras estructurales (10) y (11) que no son eléctricamente conductoras (tales como poliéster, fibra de vidrio, nailon, mylar, policarbonato o similares) y fibras o hebras eléctricamente conductoras (12) (tales como hilos de wolframio, tantalio o cobre, polímeros conductores, fibras de vidrio o carbono o similares). En este ejemplo, se tejen fibras de poliéster de 50 micrómetros (10) y de 80 micrómetros (11) de diámetro con hilo (12) de wolframio de 50 micrómetros de diámetro.

Las fibras o hebras eléctricamente conductoras son tejidas formando la tela y discurren únicamente en una de las direcciones del tejido, separadas por un número específico de fibras estructurales, dependiendo de la densidad deseada de la matriz de elementos de poración. Aquí, el número de fibras de poliéster entre dos hilos de wolframio es 28, lo que daría como resultado una separación entre elementos de aproximadamente 1,4 milímetros.

A continuación, el material tejido es procesado para aplicar trazas conductoras en un lado, según se muestra en la Figura 6, creando la red conductora (13) deseada, formando las fibras conductoras entretejidas los elementos resistivos (14). Estas trazas pueden ser creadas de maneras diversas, incluyendo: transferencia por presión de láminas conductoras/autoadhesivas de papel de aluminio sobre esta superficie; electrogalvanoplastia formando el patrón deseado usando ya sea una máscara de sombra o una máscara resistiva para definir las trazas; o simplemente serigrafado con tinta o resinas eléctricamente conductoras y curado. La mayoría de las tintas conductoras están diseñadas para permitir cierto grado de flexibilidad tras el curado, lo que da como resultado un dispositivo de TFTI más flexible. Para este ejemplo, la red conductora de la Figura 6 está dispuesta como un circuito eléctrico en paralelo, aunque este diseño podría acomodar configuraciones en serie o combinadas en serie y en paralelo. Se usa un epóxido impregnado en plata para formar la red conductora que se aplica usando técnicas serigráficas estándar. Una ventaja añadida de los dispositivos de TFTI de material tejido es que la debida elección del título de hilos conductores daría como resultado elementos resistivos en ambos lados de la TFTI. Esta da como resultado en uso opcional de la TFTI para romper o abrir un reservorio de fármaco simultáneamente con la creación de microporos. Las áreas del tejido que no estén cubiertas por la red conductora serían entonces capaces de dejar pasar una sustancia administrable dese un reservorio de fármaco a través de la TFTI y al interior de los microporos.

Una vez se ha completado la aplicación de la red conductora a la tela tejida, podría tener lugar una integración adicional de la TFTI que puede incluir el encolado a un reservorio de fármacos o la adición de una capa adhesiva para mantener el contacto entre la TFTI y la membrana biológica que ha de ser porada. Este diseño también es conducente a la integración de otras características funcionales que incluyen electrodos iontoforéticos, elementos de liberación de potenciadores de flujo, elementos de liberación de tampones, electrodos de análisis de analitos. El procedimiento de los electrodos de análisis de analitos también podría lograrse a través de medios ópticos buscando un corrimiento colorimétrico en la respuesta a la concentración del analito.

En la presente memoria se describe un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana tisular de un animal. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos comprende una capa de contacto con el tejido. La capa de contacto con el tejido comprende, además, un sustrato que comprende una tela tejida, comprendiendo la tela tejida fibras estructurales y fibras eléctricamente conductoras entretejidas entre sí según se ha expuesto anteriormente. La capa de contacto con el tejido también comprende al menos un porador, estando situado el porador sobre el sustrato o dentro del mismo, y estando formado por las fibras eléctricamente conductoras que actúan como un elemento térmico resistivo. El dispositivo de administración

transdérmica de fármacos también incluye al menos un reservorio en comunicación con la capa de contacto con el tejido y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de la presente realización también puede tener las fibras eléctricamente conductoras conectadas en paralelo o en serie por trazas conductoras, formando con ello una red conductora. Las trazas conductoras se seleccionan del grupo constituido por papeles metalizados, tintas, resinas, productos de galvanoplastia y mezclas de los mismos.

También se describe un método de fabricación de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos según los detalles definidos anteriormente. El método comprende las etapas de: tejer fibras eléctricamente conductoras en un tejido de fibras eléctricamente no conductoras para formar un tejido eléctricamente conductor; aplicar trazas conductoras en un extremo del tejido eléctricamente conductor para formar una red conductora; y conectar la red conductor con un controlador que controla la aplicación de electricidad a la red conductora.

En otro ejemplo se describe un método de formación de al menos un microporo en una membrana tisular de un animal. El método incluye las etapas de: proporcionar un dispositivo de poración, poner en contacto el dispositivo de poración con la membrana tisular y accionar el dispositivo de poración para formar el microporo en la membrana tisular. El dispositivo de poración incluye una capa de contacto con el tejido, al menos un reservorio en comunicación con dicha capa de contacto con el tejido y un controlador para controlar la formación de dicho microporo por dicho al menos un porador. La capa de contacto con el tejido incluye, además, un sustrato que comprende una tela tejida, comprendiendo tal tela tejida fibras estructurales y fibras eléctricamente conductoras entrelazadas entre sí y al menos un porador situado sobre el sustrato o dentro del mismo. El porador está formado por las fibras eléctricamente conductoras que actúan como un elemento térmico resistivo.

Ejemplo 2: Dispositivo de TFTI de superposición de hilos

Este diseño de TFTI utiliza un procedimiento serigráfico exclusivo que implica superponer hilos en un sustrato y luego imprimir trazas conductoras sobre los hilos para formar conexiones eléctricas con la red conductora y encolar los hilos al sustrato. Este diseño ejemplar también usa hilo de SMA como material de los elementos resistivos para producir un accionamiento optimizado del elemento de poración. Los elementos de poración están diseñados para alterar su forma durante el proceso de poración y romper un reservorio de fármaco directamente sobre el sitio del poro.

Según se muestra en la Figura 7, se montan múltiples tramos de hilo (15) de SMA, tal como nitinol, en un marco (16) con una separación dada por la densidad deseada de elementos en la matriz final. Se usa una separación de 1,00 mm entre tramos de hilo de SMA. A continuación, el marco y los hilos montados son puestos sobre un sustrato (17) de película delgada y se emplean técnicas serigráficas estándar para depositar tinta conductora (18) sobre la combinación de sustrato e hilos de SMA para producir la red electrónica. El material de SMA elegido para esta aplicación debería tener un punto elevado de fusión, como el nitinol. El material de sustrato debe ser no conductor y tener un punto de fusión bajo, como el poliéster. Una buena tinta conductora candidata debería tener una elevada conductividad y ser flexible una vez que endurezca completamente, tal como una tinta conductora de plata/polímero.

La siguiente etapa en el procedimiento de fabricación es embutir la matriz en cada uno de los emplazamientos de los elementos de poración. La Figura 8a muestra una vista lateral ampliada de un único elemento de poración después del procedimiento de serigráfico y antes de que se produzca la embutición. Una capa dieléctrica o adhesiva (19) impide que la red de tinta conductora haga contacto con la piel o con otra membrana biológica.

La Figura 8b muestra un elemento después de que haya sido embutido. Es importante que el procedimiento de embutición no haga que el material de SMA se temple o experimente un cambio en su estructura cristalina. Esto permitiría que el material de SMA volviera a su forma original (recta) cuando fuera calentado resistivamente por la red conductora, según se muestra en la Figura 8c. Cuando un elemento se calienta, crea inicialmente un poro en la piel debido al contacto íntimo con la superficie de la piel. Al producirse un calentamiento mayor del elemento, el material de SMA empieza a volver a su forma original y a retraerse del poro recién creado mientras, simultáneamente, forma una abertura en el rasgo embutido (20) del sustrato de soporte. Esto podría abrir entonces una vía entre un reservorio en el lado opuesto del sustrato y el poro microscópico según se ha descrito anteriormente. Algunas realizaciones de los dispositivos de TFTI implican elementos resistivos que son depositados por procedimientos tales como mecanizado por descargas eléctricas (EDM), pulverización catódica, serigrafía, electrogalvanoplastia y deposición química en fase de vapor (CVD), que son comunes a las industrias de circuitos flexibles y electrónica. La siguiente sección ilustra un dispositivo de TFTI que podría ser fabricado usando cualquiera de los procedimientos de deposición anteriores.

Ejemplo 3: Dispositivo de TFTI depositado por pulverización catódica

La primera etapa implicada en la fabricación es la deposición de un material tal como el tantalio mediante pulverización catódica para formar los elementos resistivos y la red conductora sobre un sustrato apropiado, tal como de poliamida de 50 micrómetros. La Figura 9 muestra el patrón de trazas (21) depositadas de tantalio sobre el sustrato (22) de poliamida. Se usa una configuración eléctrica en paralelo con fines de ilustración; sin embargo, la

red conductora podría ser diseñada para direccionar cada elemento de poración de forma individual o en un circuito en paralelo, un circuito en serie o cualquier combinación de circuitos en paralelo y en serie.

Dependiendo de las propiedades del material usado para la red conductora y los elementos resistivos, puede ser deseable depositar material adicional en el patrón por doquier salvo en los propios elementos resistivos. El material adicional podría ser cualquier otro tipo de material conductor compatible y sirve el propósito de reducir la resistencia de la red conductora y, así, de reducir la potencia total requerida para hacer funcionar la matriz de elementos resistivos, así como de confinar de forma más precisa en un sentido espacial aquellas áreas de la TFTI que experimentarían el ciclo al umbral de la temperatura de ablación. La Figura 10 muestra una vista lateral ampliada de un único elemento resistivo (23) en puntos diferentes en el proceso de fabricación con conexiones adyacentes (24) de red conductora. La Figura 10a muestra el elemento después de la deposición inicial y una capa opcionalmente adicional sobre la red conductora (25).

La siguiente etapa en el procedimiento de fabricación es la colocación, el serigrafiado o el encolado de una capa adhesiva (26) sobre la red conductora sin cubrir los elementos resistivos, según se muestra en la Figura 10b. El fin de la capa adhesiva es pegar la membrana biológica, tal como la piel, a la TFTI y garantizar que esté en contacto íntimo con los elementos resistivos. La etapa final en la fabricación de la TFTI es embutir opcionalmente el área de los elementos resistivos, según se muestra en la Figura 10c. El fin de la embutición es mover el elemento resistivo cerca o sobresaliendo del lado adhesivo de contacto con la membrana biológica de la TFTI y garantizar el contacto íntimo entre el elemento resistivo y la membrana biológica que ha de ser microporada. El procedimiento de embutición también podría servir para adelgazar el material del sustrato en el área del elemento resistivo. Esto puede ayudar al elemento resistivo a romper el material del sustrato durante la poración, proporcionando así un mecanismo mediante el cual se introduce una sustancia en el sitio del poro para aplicaciones de administración de fármacos. Otra posible ventaja de la embutición para cualquier diseño de TFTI es que el material de los elementos resistivos experimentaría endurecimiento por deformación y así proporcionaría un método para alterar las propiedades eléctricas y mecánicas del elemento. Se logra mayor flexibilidad en la personalización de las propiedades variando la temperatura del material durante el procedimiento de embutición.

También debería hacerse notar que muchas técnicas de deposición son conducentes a la fabricación de geometrías complejas de elementos resistivos para los fines de la poración accionada. Algunas técnicas comúnmente usadas en la producción en serie de componentes electrónicos son capaces de depositar estructuras con tamaños de rasgos de 0,5 micrómetros o menos.

Algunas realizaciones de los dispositivos de TFTI implican elementos resistivos que son objeto de ataque químico o de mecanizado partiendo de una capa o lámina de material mediante procedimientos tales como micromecanizado por láser y una gama de técnicas fotolitográficas comunes a dispositivos MEMS experimentales y a la industria electrónica. La siguiente sección ilustra un dispositivo de TFTI que podría ser fabricado usando un procedimiento de micromecanizado.

Ejemplo 4: Dispositivo de TFTI micromecanizado

La Figura 11 muestra una vista lateral ampliada de un único elemento resistivo en diferentes puntos en el procedimiento de fabricación. La primera etapa en el procedimiento de fabricación es laminar películas delgadas del material (27) de los elementos resistivos, tal como wolframio, en una lámina de 30 micrómetros formando una capa de soporte o de adaptación de la resistencia, tal como cobre (28) en una lámina de 50 micrómetros. A continuación, estas capas son micromecanizadas usando un láser desde el lado del wolframio, según se muestra en la Figura 11a. La potencia del láser, la frecuencia de repetición y la velocidad de corte son reguladas para producir los elementos resistivos (29) y la red conductora (30) sin corte que atravesase la capa de soporte o de adaptación de la resistencia. Además, durante este procedimiento de micromecanizado por láser, podría usarse la energía del láser para formar de manera efectiva los enlaces eléctricos entre los elementos de poración de wolframio y la capa de adaptación de la resistencia.

La etapa siguiente, mostrada en la Figura 11b es adherir el lado con wolframio de la estructura de la Figura 11a con una capa no conductora, tal como poliéster (31). Acto seguido, esta estructura laminada es micromecanizada por láser desde el lado (28) del cobre. En este punto ya no se necesita el cobre como soporte estructural. El resultado del procedimiento es dejar material de cobre únicamente en la red conductora y eliminarlo de otras ubicaciones, incluyendo sobre los elementos resistivos. Se tiene cuidado en las configuraciones de los parámetros del láser para evitar cortar atravesando la capa no conductora (31). La etapa siguiente del procedimiento es unir una capa adhesiva (32) sobre la red conductora con la estructura resultante mostrada en la Figura 11c. La etapa final en el procedimiento de fabricación es embutir la capa no conductora en las ubicaciones de los elementos resistivos, según se muestra en la Figura 11d.

Ejemplo 5: Dispositivo de TFTI serigrafiado simple

El ejemplo siguiente utiliza serigrafía casi en exclusiva para formar el dispositivo de TFTI. Se obtiene una lámina (33) de policarbonato de 20 micrómetros de grosor y se practican perforaciones (34) de aproximadamente 10-20 micrómetros de diámetro en la lámina, según se muestra en la Figura 12. Las perforaciones (34) podrían ser

practicadas mediante tratamiento por láser, punzonado mecánico u otro método para perforar una lámina. Las perforaciones podrían tener cualquier forma que oscile entre 1 micrómetro y varios milímetros. Las perforaciones son generadas en grupos apretados, formando múltiples grupos apretados una matriz mayor. La etapa siguiente es serigrafiar una red conductora (35) sin elementos sobre la lámina de policarbonato, según se muestra en la Figura 13. La red conductora puede formarse usando tinta conductora de plata en un vehículo flexible cuando está curado y se la deja curar. A continuación, se extiende sobre las perforaciones, para sellarlas, un material no conductor de obturación de punto de fusión bajo, tal como la cera (36), según se muestra en la Figura 14. Acto seguido, se extiende tinta conductora adicional (37) para formar un puente fino de material que conecta los dos lados de la red conductora sobre cada obturador de cera, según se muestra en la Figura 15. Este es el elemento resistivo que se calienta durante el procedimiento de poración. La tinta conductora usada para formar el elemento resistivo de poración puede ser igual que la usada para formar la red conductora o puede ser seleccionada para que sea de un material diferente, tal como una tinta de carbón conductora para que sea más adecuada para este propósito de diseño. Este diseño funciona creando un microporo inicialmente, y, a continuación, un calentamiento adicional elimina el material de obturación ya sea mediante un proceso de fusión o el proceso térmico de rotura o desgarró descrito previamente y abre una vía entre el microporo y un reservorio. La etapa final en la fabricación de la TFTI es extender un adhesivo (38), según se muestra en la Figura 16, para garantizar un contacto íntimo entre cada elemento resistivo y la membrana biológica que ha de ser porada, y también para actuar como mecanismo de unión principal del dispositivo al cuerpo del sujeto.

Cualquiera de los diseños de TFTI aquí expuestos podría ser diseñado para permitir elementos resistivos direccionables individualmente. La adición de diodos a la red conductora permitiría un aislamiento direccional de la corriente de elementos individuales de la matriz que soporta algunos esquemas por medio de los cuales podrían activarse elementos individuales con un planteamiento de direccionamiento de fila-columna similar a la forma en que un píxel individual podría ser conmutado en una matriz visual bidimensional. Un diseño integrado de dispositivo que usara reservorios separados para cada elemento de poración podría beneficiarse de un esquema de control de elementos de poración direccionables individualmente. Otra ventaja de este planteamiento es una reducción total en la potencia pico requerida para activar las TFTI. La corriente pico máxima requerida para efectuar la poración sería menor que si se activaran uno a uno los elementos individuales. Además, al hacer cada celdilla que comprende un elemento de poración y su microrreservorio sistemas controlados independientemente esencialmente individuales, se podría programar el sistema controlador para activar únicamente cierto número de estas celdillas en un momento dado, permitiendo mayor control sobre el perfil de administración de un fármaco o, cuando las celdillas son usadas para efectuar el análisis de un analito, pueden realizarse análisis individuales en diversos puntos seleccionados en el tiempo.

Una característica de los diseños de TFTI descritos es que se usan procedimientos de fabricación que permiten que la tecnología disminuya drásticamente de escala. Técnicas tales como la fotolitografía son capaces de producir diseños de TFTI con densidades elevadas de elementos de poración sumamente pequeños. Reducir de escala el tamaño de los elementos de poración tiene ventajas potenciales tales como una menor energía requerida para la poración, curación mejorada de la superficie de la piel y una mejor sensación del paciente.

Los dispositivos descritos podrían ser fabricados usando tecnología de fabricación de sistemas microeléctromecánicos (MEMS). La tecnología de microfabricación es adecuada para la producción rentable en serie. En otras realizaciones de los dispositivos de esta invención, podría haber micromáquinas integrales a los dispositivos de TFTI y trabajando con los mismos. Por ejemplo, podrían diseñarse microaccionadores para administrar permeantes mediante microinyectores a poros individuales. Los microinyectores podrían ser fabricados integralmente con el elemento resistivo para que el cuerpo del microinyector erosionara térmicamente el tejido, se extendiera al interior de la capa de la piel y administrara una inyección fluida de presión elevada y corta duración a escala microscópica.

Otro ejemplo en el que la tecnología de microsistemas podría ser aplicada a diseños de TFTI es en el área de la eliminación de tatuajes. Podría diseñarse una matriz de micromáquinas que progresivamente levantase colgajos microscópicos de piel y eliminase los tejidos que contienen tinciones. De hecho, podría usarse un esquema de control de bucle cerrado en el que unos microsensores integrados detectan la ubicación de tejidos portadores de tinciones y un microprocesador determina a continuación el mejor curso de acción.

El uso de sensores y accionadores en el mismo dispositivo de TFTI permite la creación de microsistemas sumamente sofisticados e inteligentes. Podría construirse un solo dispositivo de TFTI que extrajera líquido intersticial de sitios de poros y efectuase ensayos en busca de un analito particular (tal como la glucosa) y que también administrara una sustancia (tal como la insulina) a través de otros poros en función de los resultados de la medición del analito.

Ejemplo 6: Dispositivo integrado de poración de tejidos y de administración de fármacos

El dispositivo de microporación descrito podría usarse como un dispositivo integrado para la creación de agujeritos o perforaciones o microporos en un tejido, la administración de fármacos u otros permeantes a través de los microporos, la extracción de fluidos biológicos a través de los microporos, y el análisis de analitos en un fluido biológico extraído o permeantes que han de ser administrados.

El dispositivo integrado es un dispositivo multicomponente que comprende una capa de contacto con el tejido que comprende al menos un microporador y al menos un reservorio, uno o más reservorios diferenciados, una fuente de alimentación, baterías, electrónica, un dispositivo de visualización y una carcasa. La Figura 17 muestra una realización de un dispositivo de esta invención de un solo componente o de componentes múltiples que muestra una

5 tapa delgada (39) que forma el cuerpo exterior del dispositivo, una placa controladora (40) que contiene componentes electrónicos de accionamiento y una batería, una placa superior (41) de película delgada y una pared (42) de reservorio que forma la parte superior y los lados de las cámaras que contienen el permeante para su administración. Por último, un dispositivo (43) de TFTI forma el fondo de la cámara de permeante. En este diseño, la

10 placa superior (41), la pared (42) del reservorio y el dispositivo (43) de TFTI están encolados entre sí formando la porción desechable del dispositivo que contiene los permeantes para su administración. Lo desechable (41-43) y la placa controladora (40) están diseñados para caber completamente dentro de la tapa delgada (39) con la TFTI al descubierto en la superficie inferior del dispositivo.

Una realización del dispositivo es una sola unidad desechable. Una realización alternativa tiene un subconjunto de los componentes incorporado en una porción desechable, mientras que el resto de los componentes es reutilizable.

15 El dispositivo puede ser fabricado en más de una versión, por ejemplo una versión personal o una versión clínica, con formatos ligeramente diferentes pero funciones similares. Algunas versiones serían efectivas con menos componentes y una funcionalidad reducida. Todas las versiones serían discretas y pequeñas (del orden de 8,2 a 163,9 cm³).

Una realización adicional incluye un dispositivo integrado para formar una cavidad en una superficie de un tejido de un animal. El dispositivo integrado comprende una placa controladora conectada a una fuente de energía para accionar al menos un porador, un reservorio de fluido en comunicación de fluido con el tejido; y una capa de

20 contacto con el tejido que contiene el al menos un porador, estando el porador en contacto con el tejido para formar la cavidad. El reservorio y la capa de contacto con el tejido pueden estar unidos al cuerpo externo de forma extraíble. En otra realización adicional, el parche reservorio está separado del dispositivo integrado y es aplicado al área porada de la membrana tisular tras la poración de la misma.

En el caso de un parche reservorio separado, el parche puede comprender una capa superior, una capa central que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeante que haya de ser aplicada a la membrana, y una capa inferior que contiene poros a través de los cuales el fármaco es administrado a la membrana tisular. La capa inferior puede contener un adhesivo para la unión del parche reservorio al área microporada de la

30 membrana tisular.

La capa de contacto con el tejido comprende algunos o la totalidad de los siguientes elementos para efectuar la poración del tejido: adhesivo para unir el dispositivo al tejido, reservorios que contienen permeantes para la administración, reservorios para contener fluidos biológicos extraídos y reactivos para analizar un analito. La capa de contacto con el tejido también podría incluir tratamientos superficiales hidrófilo e hidrófobo para que actúen como

35 modificadores del flujo de los fluidos para controlar el movimiento de los permeantes líquidos o de los fluidos biológicos recogidos. La capa de contacto con el tejido también puede incorporar agentes antimicrobianos para prevenir la sepsis o anticoagulantes para controlar la agregación de permeantes o de los fluidos biológicos extraídos. La capa de contacto con el tejido también puede ser tratada con potenciadores de la permeación o tampones usados para la estabilización del pH. La capa de contacto con el tejido puede contener secciones de gel polimérico sensible a estímulos saturadas con permeantes beneficiosos, que se podría hacer que liberaran los permeantes

40 beneficiosos a través de un estímulo térmico, químico o eléctrico. La capa de contacto con el tejido puede liberar permeantes beneficiosos, a voluntad, cuando sea calentada, por ejemplo por los elementos de poración o por otros elementos similares de la capa de contacto con el tejido. La capa de contacto con el tejido puede contener elementos piezoeléctricos para la administración de energía acústica al tejido, o permeantes que son administrados

45 o fluidos biológicos que son extraídos. La capa de contacto con el tejido está pensada para llegar a ser parte de una parte desechable, según se muestra en las Figuras 18 y 20, o puede estar montada permanentemente en el dispositivo integrado, como en la Figura 19. La Figura 18 muestra una realización del dispositivo integrado que muestra los elementos 44 de poración, trazas conductoras a los elementos 45, la capa adhesiva 46 con agujeros debajo de los elementos 44 de poración y un reservorio 47 de un solo permeante.

La Figura 19 muestra una realización del dispositivo integrado en la que todo el dispositivo es desechable. En esta realización, pensada para un único uso, los elementos de poración, la capa adhesiva y el reservorio de permeante (representados todos como 48) están instalados permanentemente en el dispositivo. Esta realización tiene dos botones 49 de control en la superficie superior de la carcasa. Pulsar un botón iniciaría el procedimiento de poración y la administración basal del permeante. Pulsar el otro botón administraría una cantidad adicional preestablecida de

50 permeante.

La Figura 20 muestra una realización del dispositivo integrado que tiene un componente reutilizable 50 y un componente desechable 51. El componente reutilizable 50 contiene un reservorio 53 de permeante y una superficie 52 de contacto con la piel. Las baterías y los circuitos están alojados en el componente reutilizable 50. Después de un único uso, el componente desechable 51 sería sustituido, reponiendo con ello el permeante, los elementos de

60 poración y el adhesivo, partes todos de la superficie 52 de contacto con la piel.

Además de los elementos de poración, pueden incorporarse otras trazas o hilos conductores en la capa de contacto con el tejido para que actúen como la totalidad o algunos de los electrodos para la administración de electroporación mejorada iontoforéticamente de un permeante en el interior del tejido o para la mejora de la extracción de fluidos biológicos del tejido con el fin de monitorizar uno o más analitos. Estos electrodos también pueden ser usados para proporcionar la totalidad o parte del circuito de corriente a través del cual se pueden suministrar impulsos de energía eléctrica al tejido con el fin de electroporar tejidos seleccionados dentro del circuito de corriente. Estos electrodos también pueden ser usados para detectar, a través de una caída en la impedancia, que la poración ha ocurrido. Los propios elementos de poración eléctricamente conductores podrían ser usados como uno de los electrodos, ya sea para iontoforesis, electroporación o detección por impedancia.

La capa de contacto con el tejido puede comprender uno o más reservorios. En el caso de múltiples reservorios, estos reservorios podrían ser usados para mantener separados permeantes diferentes y quizás incompatibles. La administración de permeantes de los reservorios podría ser simultánea o secuencial. Normalmente, se "pora" una pared de reservorio para romper la membrana del reservorio y permitir la administración del permeante al interior del tejido. Esta poración del reservorio se logra con el mismo tipo de elementos de poración que se usan para porar el tejido. Antes de la rotura de este reservorio, el reservorio podía mantener un entorno estable, sellado y estéril para el permeante, permitiendo que toda la porción desechable del dispositivo integrado fuera fabricada y envasada eficiente y económicamente. La rotura del reservorio puede producirse, según se requiera, antes, coincidentemente con o después de la poración del tejido. Además, la tasa de flujo de un permeante procedente de un reservorio particular al interior del tejido es proporcional al área del microporo que acopla el reservorio con la membrana biológica si todos los demás factores, tales como la densidad de los microporos o la corriente iontoforética son iguales. Un reservorio podría estar inicialmente vacío o contener un material absorbente para servir como ubicación de almacenamiento para fluidos biológicos extraídos. Normalmente, los reactivos para el análisis de un analito en el fluido biológico estarían situados a la entrada al reservorio de almacenamiento de fluidos biológicos extraídos.

La electrónica para controlar el dispositivo es responsable de iniciar el procedimiento de poración, controlar la sincronización y las cantidades de permeantes administradas, imponiendo límites en los mecanismos de administración, procesando los datos para el análisis de analitos y la detección medioambiental, el control de los elementos piezoeléctricos y el control del dispositivo de visualización con la interfaz de usuario, si lo hay.

La detección medioambiental podría incluir la temperatura, la humedad y la presión. Estos valores, particularmente la temperatura, podrían afectar los resultados de los análisis realizados por el dispositivo. Los requisitos de batería para la electroporación y la iontoforesis son mínimos, debido a la gran caída en la resistencia que normalmente se produce cuando el tejido es porado. Son suficientes las baterías de la variedad de célula plana, de botón. No obstante, en un entorno clínico en el que el componente reutilizable del dispositivo integrado se use frecuentemente, podría usarse una fuente de alimentación externa. Algunas realizaciones requieren o son facilitadas proporcionando información al usuario. En estas realizaciones, se proporciona un dispositivo de visualización encima de la carcasa.

Ejemplo 6A: Dispositivo de administración pasiva de vacuna

Esta realización del dispositivo sería usada en un entorno clínico en el que un paciente recibe un parche desechable que administra la vacuna por difusión a través de los microporos en el transcurso de varias horas o varios días. Lo desechable de esta realización sería simple, pequeño, delgado y barato. Lo desechable consistiría en un reservorio sellado delgado con elementos térmicos de poración y adhesivo en la parte inferior y almohadillas de contacto eléctrico en la parte superior. Las almohadillas de contacto están unidas a las trazas que conducen a los elementos térmicos de poración. El reservorio contiene la vacuna que ha de ser administrada. Lo desechable se inserta en el componente reutilizable del dispositivo en un entorno clínico. Todo el dispositivo se coloca contra la superficie de la piel para que el adhesivo fije lo desechable a la superficie de la piel. Los elementos térmicos de poración son activados, porando la superficie de la piel y, simultáneamente, rompiendo la superficie inferior del reservorio, permitiendo que la vacuna fluya hacia abajo y se introduzca en los microporos. A continuación, el componente reutilizable del dispositivo es retirado de la porción desechable, dejando la porción desechable unida a la superficie de la piel y alineada de forma precisa con los microporos, permitiendo que la vacuna se difunda de forma pasiva dentro de la piel hasta que lo desechable sea retirado y descartado. Este método de administración del antígeno de una vacuna tiene ventajas particulares, porque la porción del sistema autoinmunitario óptimamente seleccionado por un antígeno para inducir la mejor respuesta de anticuerpos es las células de Langerhans o células dendríticas. Estas células de Langerhans o células dendríticas existen dentro de la epidermis, exactamente los tejidos en los que este método de administración pone el permeante que se administra.

Ejemplo 6B: Administración a voluntad de medicación analgésica

Esta realización del dispositivo es enteramente desechable. El dispositivo comprende un reservorio para hidromorfona u otro opiáceo adecuado, circuitería requerida para soportar el procedimiento térmico de poración, circuitería requerida para soportar la administración iontoforética de la hidromorfona, adhesivo para fijar el dispositivo a la superficie de la piel, elementos térmicos de poración, un botón para iniciar la administración y un botón para la dosificación con dolor irruptivo. El dispositivo tiene al menos una almohadilla contraelectrodo que hace contacto con la piel mientras se usa el dispositivo. Los elementos de poración son usados como electrodos de administración después de la etapa de poración. El dispositivo es colocado contra la superficie de la piel para que el adhesivo fije el

dispositivo a la superficie de la piel. Se pulsa el botón de inicio, activando los elementos térmicos de poración, porando la superficie de la piel y rompiendo simultáneamente la superficie inferior del reservorio, permitiendo que la hidromorfona fluya hacia abajo y se introduzca en los microporos. Comienza la administración iontoforética de la hidromorfona a un índice de administración basal. Para el dolor irruptivo, el paciente pulsa el otro botón de la superficie del dispositivo, que aumenta temporalmente la corriente iontoforética para administrar un chorro de hidromorfona. Tras muchas horas o días, todo el dispositivo es retirado y descartado.

Ejemplo 6C: Uso de múltiples reservorios

Esta realización del dispositivo integrado comprende un reservorio para un fármaco, otro reservorio para un potenciador de la permeabilidad capilar, tal como NH_3 , y otro reservorio para un compuesto neutralizador del pH. El dispositivo incluye elementos térmicos de poración, circuitería requerida para soportar la poración térmica del tejido, circuitería requerida para soportar la poración o la ruptura térmica de las paredes de los reservorios, circuitería requerida para soportar la administración iontoforética de los permeantes y adhesivo para fijar el dispositivo a la superficie de la piel. El dispositivo tiene al menos una almohadilla contraelectrodo que hace contacto con la piel mientras se usa el dispositivo. Los elementos de poración son usados como electrodos de administración después de la etapa de poración. El dispositivo es colocado contra la superficie de la piel para que el adhesivo fije el dispositivo a la superficie de la piel. Los elementos térmicos de poración son activados, porando la superficie de la piel y rompiendo simultáneamente la superficie inferior del reservorio que contiene el NH_3 . Se usan elementos de poración adicionales para calentar el reservorio de NH_3 , creando NH_3 gaseoso y agua. Después de una corta espera, el reservorio del fármaco se rompe y el fármaco es administrado iontoforéticamente. Una corriente iontoforética altera lentamente el pH del tejido, interfiriendo posiblemente con la administración iontoforética ulterior, así como irritando el tejido, por lo que, después de un periodo de minutos, el reservorio de neutralización de pH se rompe y se administra al tejido algún neutralizador del pH para devolver a la zona de contacto de los poros a un pH casi fisiológico de 7,2. La administración alternativa de fármaco y neutralizador del pH continúa, según sea necesario, para la administración de la cantidad deseada de fármaco.

Ejemplo 7: Modulador de la presión y potenciador del flujo

El dispositivo de microporación descrito podría ser usado como un dispositivo integrado junto con un modulador de la presión y potenciador del flujo. Sin embargo, el modulador de la presión y potenciador del flujo podría ser usado como un dispositivo autónomo o en conjunto con cualquier otro dispositivo, preferentemente dispositivos médicos.

El modulador de la presión y potenciador del flujo de esta invención utiliza la modulación de la presión para aumentar el flujo a través de las membranas a través de uno o más microporos en la membrana. Se aplican de forma coordinada con presión o succión compresiones forzadas seguidas por expansiones forzadas de la matriz tisular que subyace a la membrana desde dentro del reservorio unido a la superficie exterior.

Diversas realizaciones del dispositivo de modulación de la presión y potenciación del flujo de esta invención pueden ser usadas para efectuar una potenciación del flujo. preferentemente, los dispositivos tendrían al menos una celdilla de mejora del flujo, y ciertas realizaciones preferentes comprenderían múltiples celdillas unidas en una única matriz. En una matriz de múltiples celdillas, las celdillas de flujo pueden ser dispuestas para trabajar de forma síncrona (por ejemplo, mediante una función de celdillas "paralelas", administrando el o los permeantes desde varias celdillas al mismo tiempo), por ejemplo mediante un control síncrono de accionadores individuales o mediante el uso de accionadores que actúen sobre múltiples celdillas. Tales dispositivos pueden ser usados para administrar un solo permeante, particularmente cuando se requiere una dosis grande del permeante, o para administrar diferentes permeantes, cuando se desea una terapia de combinación. Alternativamente, pueden disponerse dispositivos de múltiples celdillas, de modo que diversas celdillas actúen de forma asíncrona o desempeñen incluso funciones diferentes. Por ejemplo, un dispositivo de múltiples celdillas puede comprender celdillas con fármacos diferentes que sean administrados según diferentes programaciones, o puede comprender celdillas con diferentes funciones, tales como un dispositivo que comprende celdillas para la administración de un permeante, así como celdillas para el muestreo de un fluido proveniente de la matriz tisular.

En la FIG. 21 se representa la estructura de una realización de una sola celdilla de un dispositivo de esta invención de potenciación del flujo. Generalmente, una sola celdilla de potenciación del flujo tendría una pared exterior o un anillo exterior (61) que define la cavidad (62) de una celdilla, con la cavidad abierta en al menos un extremo. Este extremo abierto hace contacto con la membrana biológica (74) que tiene un microporo (73) durante el uso del dispositivo. La pared exterior tiene normalmente la forma de un cilindro hueco que tiene al menos un extremo abierto, aunque también se contemplan secciones transversales poligonales. La pared exterior es sustancialmente vertical, y tiene un borde que acota la cavidad (63, el "borde de la superficie 10 de contacto de la membrana"). Un reservorio (64) que define una cavidad interior o una porción central (65) está contenido de forma amovible en la cavidad. En dispositivos pensados para la administración de un permeante, el reservorio contiene el permeante (66). El reservorio tiene una salida (67) que está orientada hacia el extremo abierto (superficie de contacto de la membrana) de la cavidad. En ciertas realizaciones, una membrana flexible (68) abarca el hueco entre el reservorio y la pared exterior en el extremo de comunicación de la membrana de la cavidad. También puede incluirse una membrana flexible adicional (69) para formar una cámara de presión definida por la pared del reservorio, la pared exterior y las membranas flexibles. Además, la membrana flexible puede estar recubierta con un adhesivo (70), para

promover una junta estanca con la membrana biológica. En otras realizaciones, el borde de la superficie de contacto de la membrana de la pared exterior y el extremo del reservorio con la salida están recubiertos con un adhesivo. El reservorio y la pared exterior puede comprender, además, tomas controlables (71, 72) de presión, a través de las cuales se puede modular la presión en la cavidad de la celdilla y en la cavidad interior, respectivamente. Debajo de la membrana biológica (74) se encuentran la matriz celular (75) y el fluido biológico (76) en el espacio entre la matriz celular (75).

El principio del método de funcionamiento de un dispositivo de esta invención de potenciación de flujo podría ser explicado mediante una analogía, en la que el tejido de la piel es sustituido por una esponja porosa sobre uno de cuyos lados se ha adherido una membrana flexible no porosa. Esta membrana representará la capa barrera del tejido de la piel, que en el sujeto humano comprende el estrato córneo. Si en la membrana se forma un agujerito, y, a continuación, se coloca sobre este un reservorio de líquido, sin duda, parte de este líquido se infundirá en la esponja que hay debajo. Sin embargo, una vez que la esponja se satura completamente de fluido, situación análoga a la de la dermis en la piel humana, con un ~90% de contenido de agua, este flujo inicial se detendrá y cualquier flujo molecular ulterior del exterior al interior de la esponja será efectuado únicamente por difusión, debido a las diferencias de concentración de los compuestos seleccionados entre el fluido del reservorio y el de la esponja. Según se ha mencionado anteriormente en el caso de la piel animal (o humana), está completamente saturada con fluido ya de partida, por lo que crear el microporo y colocar el reservorio de fluido sobre él limita el flujo a través de la abertura al debido a un proceso de difusión pasiva movido por un gradiente de concentraciones.

En un ejemplo, se hace funcionar al dispositivo de potenciación del flujo según se muestra secuencialmente en la Figura 22. La Figura 22a muestra la etapa “neutra” inicial del ciclo de modulación de la presión del sistema. La Figura 22a muestra una única celdilla de un dispositivo de mejora del flujo, que podría ser un dispositivo de mejora del flujo de una única celdilla o de múltiples celdillas. La celdilla única está adherida a la superficie de la piel de la membrana biológica mediante un adhesivo.

La Figura 22b muestra la etapa de palidez o segunda del ciclo de modulación de la presión. Mientras aumenta gradualmente la presión en el reservorio, toda el área de la membrana biológica que rodea el o los microporos es deprimida al interior del tejido dérmico subyacente al empujar en la porción central. A medida que aumenta la fuerza de empuje sobre la porción central, obliga al dispositivo a adoptar una forma cónica, ejerciendo presión en el interior del tejido diana, según se muestra en la Figura 22b. Esto produce dos efectos. En primer lugar, al empujar el dispositivo contra la membrana biológica, el sello entre el reservorio de fluido y la superficie de la piel se hace más fuerte, permitiendo que se mantenga una presión mayor dentro de este reservorio, minimizando la posibilidad de una fuga de fluido. En segundo lugar, se comprime la matriz celular bajo el tejido de la piel, obligando a gran parte del fluido atrapado dentro de la misma entre las células a salir a áreas contiguas. En el caso de la piel humana, este segundo efecto es fácilmente observado como la “palidez” del tejido cuando se aplica presión y luego se la retira rápidamente. Esto podría demostrarse fácilmente ejerciendo presión firmemente con la yema de un dedo la parte inferior carnosa del propio antebrazo, retirándola a continuación rápidamente. En un sujeto humano, el sitio que ha estado sometido recientemente a compresión está claramente más blanco que la piel circundante.

La Figura 22c muestra la etapa de expansión tisular o tercera del ciclo de modulación de la presión. La porción central del dispositivo es ahora traccionada alejándola de la superficie del tejido dérmico mientras la porción anular flexible se mantiene unida a la superficie de la piel por medio de un adhesivo adecuado, una succión neumática suave o vacío, o alguna combinación de estos métodos. Simultáneamente, la presión en el reservorio cae a los niveles del entorno para garantizar que no se forme ninguna fuga en el reservorio central que contiene la carga útil de fármaco. En este momento, el estado descomprimido de la matriz tisular de células de la piel recientemente aquejado de palidez directamente debajo del microporo induciría al fluido del reservorio del fármaco a fluir, atravesando el poro, al interior de estos tejidos de la piel debajo de la superficie porada.

La Figura 22d muestra la etapa de retorno a neutro o cuarta del ciclo de modulación de la presión. La porción central del dispositivo que rodea el o los microporos vuelve ahora a la posición neutra, mientras simultáneamente aumenta ligeramente la presión en el reservorio, según se permita, mientras se garantiza que no se produce ninguna fuga. En este punto, el permeante que había fluido a la matriz celular inmediatamente por debajo del o de los microporos en las etapas anteriores, sería inducido ahora a fluir más alejado del punto de entrada al volumen mayor de tejido circundante y, en último término, en contacto con los capilares, tras lo cual podría ser absorbido en el torrente sanguíneo, si se desea. Repetir este ciclo permitiría que se bombeara más y más fluido al tejido.

Adhesivos adecuados para la fijación a la superficie de la piel podrían incluir uno cualquiera del gran número de adhesivos existentes de calidad médica usados en vendajes, apósitos y parches transdérmicos que se producen en la actualidad. Muchos fabricantes, tales como 3M, Avery, Specialty Adhesives y similares crean adhesivos diseñados específicamente para este tipo de aplicación. Preferentemente, el adhesivo elegido tendrá suficiente grosor para fijar el dispositivo a la superficie tisular en la duración de su aplicación útil, que podría oscilar entre unos minutos y varios días, y permitir, no obstante, una extracción indolora cuando el sistema se agote. Combinando una aplicación controlada de succión para contribuir a este procedimiento de fijación, puede usarse un adhesivo mucho menos agresivo y más fácil de usar. Cuando se usa succión para contribuir al proceso de fijación, las propiedades de adherencia de los adhesivos se vuelven menos importantes; sin embargo, su capacidad de formar un sello neumático para contener la succión se vuelve más importante. Los estudios clínicos han demostrado que cuando se

usa succión junto con un adhesivo, podrían usarse de forma efectiva incluso adhesivos de rendimiento muy bajo, tales como los usados en el producto "Post-Its" de 3M, soportando una extracción no traumática, completamente indolora, del sistema siempre que se desee.

Las porciones flexibles del dispositivo, diseñadas para hacer contacto y fijarse a la superficie del tejido, pueden estar formadas, sin limitación, de compuestos tales como caucho de silicona, látex, vinilo, poliuretano, plástico, polietileno o similares. Las porciones menos flexibles o rígidas del dispositivo pueden ser de cualquier material formable adecuado, tal como metal, plástico, cerámica o similares. Preferentemente, los materiales que podrían ser moldeados tienen algunas ventajas de fabricación y, por lo tanto, también ventajas de coste del producto final. En algún caso, con un material tal como caucho de silicona, látex, vinilo, poliuretano, plástico, polietileno o similares, podrían fabricarse del mismo material las porciones del sistema tanto flexibles como más rígidas, simplemente diseñando las dimensiones de las diversas porciones de la estructura para permitir la necesaria flexión cuando se necesite y la rigidez requerida también cuando se necesite. De esta manera general, podría utilizarse un procedimiento estratificado en el que compuestos similares, pero ligeramente diferentes, son introducidos en el molde secuencialmente para dar mayor flexibilidad en algunas áreas y más rigidez en otras, y proporcionar, no obstante, una buena conexión sin costuras en la superficie de contexto de las diferentes "mezclas". Este tipo de variación selectiva en las propiedades de tracción también podría efectuarse durante el proceso de fabricación aplicando selectivamente energía de curado a diferentes porciones de toda la estructura con tasas y cantidades diferentes. Por ejemplo, irradiando con rayos gamma, o con luz ultravioleta, podría formarse un número mayor de reticulaciones en un compuesto polimérico, cambiando radialmente sus propiedades materiales en la misma pieza de material que se formó inicialmente como una sola pieza. Un ejemplo disponible comercialmente de una estructura simple que presenta tanto cualidades muy flexibles y pegajosas por una cara, como propiedades mucho más rígidas y no pegajosas por la otra cara de un solo trozo de silicona son los "Corn Pads" fabricados y vendidos por "Dr. Scholls" como un producto de pedicura.

Para coordinar las acciones de los sistemas, un controlador programado de antemano generaría la debida secuencia de señales de control para que el sistema realizara un ciclo atravesando estas etapas tantas veces como se deseara. El controlador puede contener un microprocesador, que generaría la secuencia apropiada de señales de control para permitir las diferentes funciones del sistema en la secuencia deseada. Una o varias bombas pequeñas, tales como una pequeña bomba de diafragma o peristáltica, podrían ser puestas en marcha cuando fuera preciso desarrollar una succión o una presión. Alternativamente, para suministrar presión podrían usarse un pequeño reservorio de presión, tal como un cilindro o una cámara de metal o plástico de gas comprimido, o una presión producida mediante la electrólisis de un líquido en una cámara cerrada, produciendo gas. Opcionalmente, el control sobre todos los aspectos del movimiento del sistema podría lograrse fácilmente con uno o varios mecanismos de válvulas simples para proporcionar el control, coordinado por microprocesador, de la presión/succión del reservorio, y la acción de un accionador controlable para proporcionar el movimiento requerido del reservorio central con respecto a las porciones externas de la estructura durante los ciclos de compresión/descompresión. Con válvulas y sellos adicionales adecuados, se podrían utilizar fuentes de succión y presión para proporcionar la acción de depresión/retirada de la porción central de la superficie de la piel. De esta manera, el mecanismo de una sola bomba peristáltica, con uno o más circuitos, podría ser puesto en marcha en la dirección directa o en la inversa, generado presión o succión, según se requiriese, con el debido diseño del área de barrido de los diferentes circuitos de la bomba, y, opcionalmente, tomas de purgado de la presión debidamente dimensionadas y válvulas unidireccionales, la secuencia coordinada requerida de succión, presión y traslación mecánica podría ser efectuada en su totalidad por un sistema con una parte móvil basado en una sola bomba peristáltica. Dado que, por naturaleza, las bombas peristálticas son un mecanismo de desplazamiento positivo, son muy eficientes. Alternativamente, estas fuerzas motrices podrían ser proporcionadas fácilmente por uno o varios motores o accionadores pequeños bajo control de un microprocesador con varillaje adecuado para coordinar los movimientos con el ciclo del dispositivo.

Si se usa un adhesivo adecuadamente fuerte para fijar el sistema a la superficie del tejido, podría lograrse toda la secuencia de compresión-expansión del tejido usando solo la deformación mecánica del dispositivo y del tejido adherido, aportando la presión atmosférica la única presión en el reservorio de administración o la cámara de extracción. En este caso, el ciclo de compresión sería usado para generar una presión interna suficientemente alta en la matriz tisular para superar la presión atmosférica ambiente e inducir con ello el flujo de un analito al exterior, tal como líquido intersticial, a través del o de los poros al interior de la cámara de extracción.

Para utilizar esta idea para extraer analitos del organismo, solo se precisa aplicar la misma serie básica de etapas, pero mientras se mantiene el reservorio a un nivel de presión reducido para inducir el flujo de líquido intersticial al exterior a través del o de los poros a una cámara de muestras. Por lo tanto, cuando la piel se distiende hasta el estado de descompresión, la matriz celular se llena de líquido intersticial, y después, cuando se tenga lugar la porción del ciclo de compresión hacia el interior, este líquido atrapado en la matriz será obligado a salir del tejido por las vías de menor resistencia, uno de los cuales serán el o los microporos que conducen a la cámara de muestras. Podría efectuarse una mejora en la aplicación de extracción si se pudiera aplicar presión descendente empezando en los confines exteriores de la zona implicada y llevando a continuación la presión al interior, hacia los poros. Este aumento dirigido de la presión tendería a forzar más líquido hacia el o los microporos, en vez de dejarlo escaparse a la matriz tisular circundante. De modo similar, podría usarse una inversión de este patrón de presión aplicada radialmente para potenciar el modo de administración descrito previamente.

Para optimizar el procedimiento de recogida o administración, es beneficioso cambiar la sincronización relativa y la duración de las diferentes fases del procedimiento. Por ejemplo, para un sujeto dado, llevará una cantidad específica de tiempo que una distensión pico dada de la matriz tisular de la piel en el ciclo de descompresión se llene completamente con líquido intersticial. Este tiempo depende del nivel de hidratación del sujeto, de la constitución del tejido dérmico del individuo, de la viscosidad de su líquido intersticial y de otros factores menos obvios, tal como la permeabilidad hidráulica local de la matriz tisular, la presión sanguínea del sujeto y similares.

De modo similar, optimizar la administración implicará invertir la variación de presión dirigida radialmente desde la secuencia de recolección descrita previamente, de modo que, después de que se haya dejado que el reservorio de administración ceda cierta porción de su carga útil de fluido al o a los microporos y al tejido subyacente, si la presión descendente pudiera aplicarse secuencialmente desde el centro del dispositivo, tienda a desalojar el fluido a la matriz tisular circundante y alejarla del o los microporos de forma peristáltica. El dispositivo también podría usar un mecanismo de émbolo diseñado para bajar y cubrir y, con ello, cerrar el o los microporos, haciendo este ejercicio de fuerza aún más pronunciado. Todas estas características podrían ser fácilmente incluidas en un sistema desechable de bajo coste.

La fabricación de todo el sistema ensamblado del dispositivo de mejora del flujo de esta invención se realiza a través de un único componente moldeado de plástico o silicona o similar. de modo similar, el tamaño de escala del sistema podría variar ampliamente, oscilando entre sistemas que pueden contener todos los elementos activos mostrados en la Figura 21 dentro de un conjunto pequeño de solo algunos cientos de micrómetros de anchura, y versiones aumentadas de escala en las que estos mismos componentes funcionales pueden abarcar un área de hasta 10 cm de anchura. Para las versiones más pequeñas, bien puede resultar útil incorporar varias celdillas de mejora del flujo dentro de un único sistema integrado. Desplegándose cada sistema de modulación de la micropresión sobre un número seleccionado de poros a través de la piel, las Figuras 23a y 23b muestran un esquema en sección transversal de una matriz de microceldillas de múltiples cámaras que también incorpora uno o varios elementos térmicos de poración en el punto de contacto con la piel para cada microceldilla. La matriz de microceldillas de múltiples cámaras podría funcionar mediante el método y el principio ilustrados en las Figuras 22(a-d).

La Figura 24 muestra un primer plano de una única microceldilla de la matriz de microceldillas de múltiples cámaras de la Figura 23. (a) Se muestra que los eslabones de activación de la modulación de la presión conectan la porción central cerca de la abertura artificial y que un par separado de eslabones conecta el anillo exterior de la celdilla. Al presionar hacia abajo los eslabones centrales relación con los eslabones exteriores, se logra la fase de palidez o compresión del ciclo. Por el contrario, traccionando estos eslabones centrales mientras se ejerce presión descendente sobre los eslabones exteriores contra la piel del sujeto, se forma la fase de descompresión. (b) Se forma el reservorio del permeante dentro del cuerpo moldeado flexible del parche y se establece la presión dentro de esta cámara mediante la deformación relativa del material circundante según discurre el ciclo de deformación de la piel. Alternativamente, podría moldearse un portal en cada una de estas cámaras en el interior del cuerpo del parche para facilitar, activar y tener un control independiente de la presión en el reservorio. Este portal también podría ser usado en el procedimiento de fabricación para llenar el reservorio con el o los permeantes seleccionados. Un adhesivo dispuesto del lado de la piel del soporte (c) de la película y de las trazas conductoras (d) podría proporcionar la necesaria unión con la superficie de la piel. Usando técnicas de fabricación a base de moldes, podría construirse un sistema de tipo parches que podría hacerse que tuviera solo algunos mm de grosor, pero que cubriera un área de piel que oscila entre 1 y 20 cm². Esto permitiría que las prestaciones del flujo del sistema total cambiaran de escala para cada compuesto terapéutico seleccionado. Además, un sistema que contiene varios microrreservorios, cada uno de los cuales podría estar aislado de los demás, es un sistema de administración sin agujas capaz de administrar varios fármacos diferentes con tasas de flujo diferentes, aunque controlables/programables. Las tasas de flujo podrían ser controladas o seleccionadas por varios medios, incluyendo: establecer el número de celdillas de modulación de micropresión para cada fármaco, variar tanto la tasa como la profundidad de accionamiento de diversas celdillas que contienen diferentes fármacos, variar el número de poros accesibles por cada celdilla, etcétera.

En la presente memoria se describe un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana tisular de un animal, que comprende una capa de contacto con el tejido, varios reservorios en comunicación con la capa de contacto con el tejido, y un controlador para controlar la formación del microporo por el al menos un porador. La capa de contacto con el tejido incluye un sustrato y al menos un porador, estando situado dicho porador sobre dicho sustrato o dentro del mismo. Los varios repositorios pueden incluir al menos un primer reservorio y un segundo reservorio. El primer reservorio puede contener una composición permeante que ha de ser introducida en la membrana tisular, mientras que el segundo reservorio puede contener un analito extraído de la membrana tisular tras la poración de la misma. Además, el primer reservorio puede contener un primer fármaco o agente terapéuticamente activo, y un segundo reservorio contiene un segundo fármaco o agente terapéuticamente activo, o el primer reservorio puede contener un fármaco o agente terapéuticamente activo y el segundo reservorio puede contener un excipiente u otro diluyente biológicamente seguro para reconstituir el fármaco o agente terapéuticamente activo formando un sistema de administración farmacéuticamente aceptable. El porador en esta realización puede ser de cualquier tipo, material o forma expuesto en la presente memoria.

En un ejemplo preferente, el porador comprende varios poradores, por lo cual un solo porador se asocia con un solo reservorio, conteniendo los reservorios una composición permeante o un analito.

También se describe un método de administración de dos o más compuestos biológicamente activos a un paciente necesitado de los mismos por medio de una membrana tisular. El método comprende las etapas de: a) formar al menos un microporo en la membrana tisular poniendo en contacto un dispositivo de poración con la membrana tisular y activando el dispositivo de poración, formando con ello el al menos un microporo; b) aplicar a la membrana tisular un primer compuesto contenido en un primer reservorio del dispositivo de poración por medio del al menos un microporo; y c) aplicar a la membrana tisular un segundo compuesto contenido en un segundo reservorio del dispositivo de poración por medio del al menos un microporo. Los compuestos primero y segundo pueden ser administrados a la membrana secuencial o simultáneamente. Los compuestos primero y segundo pueden ser agentes biológicamente activos primero y segundo, o el primer compuesto puede ser un primer agente biológicamente activo y el segundo compuesto puede ser un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos primero y segundo pueden ser mezclados antes de ser aplicados a la membrana.

También se describe un método de facilitar el paso de compuestos biológicos a través de una membrana tisular que comprende las etapas de: a) formar al menos un microporo en la membrana tisular poniendo en contacto un dispositivo de poración con la membrana tisular y activando el dispositivo de poración, formando con ello el al menos un microporo; b) aplicar a la membrana tisular un primer compuesto contenido en un primer reservorio del dispositivo de poración por medio del al menos un microporo; y c) extraer un segundo compuesto de la membrana tisular y almacenar el segundo compuesto en un segundo reservorio en el dispositivo de poración. Las etapas de aplicación del primer compuesto y de extracción del segundo compuesto pueden ser ejecutadas simultáneamente, o la etapa de extracción del segundo compuesto de la membrana tisular pueden ser llevadas a cabo antes de la etapa de aplicación del primer compuesto a la membrana tisular. Además, el método puede comprender la etapa de analizar el segundo compuesto y aplicar el primer compuesto en función del análisis.

El diseño del sistema, y las diversas estructuras descritas también se prestan a permitir que se utilicen técnicas adicionales de mejora del flujo y que se combinen con el sistema básico de modulación de la presión/manipulación mecánica, tal como potenciadores de electrotransporte, electroporación, sonoforesis, químicos o similares. Por ejemplo, si el cuerpo del parche moldeado es formado con porciones seleccionadas suyas conteniendo un polímero eléctricamente conductor, este material, que estará en contacto directo con el fármaco/permeante en el reservorio, podría ser usado como electrodo de administración, mientras que una porción separada adyacente conductora pero eléctricamente aislada del parche podría servir de contraelectrodo en un modo de administración mejorado por electrotransporte. Incorporar un dopaje apropiado en este material moldeado para proporcionar la funcionalidad de una resina de intercambio iónico con iones biocompatibles, también permitiría que el proceso de electrotransporte prosiguiera sin la preocupación de administrar a la piel moléculas no deseadas. Estos mismos componentes conductores podrían ser usados para electroporar el tejido accesible por medio del conducto actual formado por la abertura artificial en la superficie de la piel. La idea básica de combinar la electroporación con los microporos térmicos es descrita en detalla en la patente estadounidense nº 6.022.316, que es incorporada a la presente memoria en su totalidad. De modo similar, con las trazas conductoras presentes en la capa del parche de contacto con la piel, también podrían ser usadas como electrodos para electrotransporte, electroporación o detección de impedancia entre poros, técnica que se ha demostrado que es útil para facilitar un método dinámico de ciclo cerrado para establecer si cada poro ha sido formado hasta la profundidad deseada en la matriz tisular de la piel. Por último, incluyendo una fuente acústica, tal como una lámina o capa de material piezoactivo o magnetorrestrictivo, acoplado a la parte superior del parche, las ondas acústicas podrían ser dirigidas hacia el reservorio y a través del mismo, induciendo tasas mayores de flujo de fármaco/permeante a través del poro al interior de la piel. Con la energía acústica, que podría ser usada en todas las frecuencias, de subsónica a ultrasónica, la selección del material del parche y la forma interna del reservorio y otras características del parche podrían ser usadas para concentrar y/o dirigir de forma muy eficaz la energía acústica según se desee. Por ejemplo, la forma cónica curvada del reservorio (b) mostrado en la Figura 24, tendría el efecto de concentrar una onda acústica transversal que se propaga desde la parte superior de la figura hacia la superficie de la piel. Con la curvatura correcta, la energía acústica que entra en el reservorio podría ser concentrada en un punto pequeño directamente coincidente con el poro formado en el fondo. De modo similar, las estructuras mecánicas (a) de varillaje mostradas en la Figura 24 podrían ser usadas para formar desajustes de impedancia acústica y dirigir con ello por reflejo en este límite las ondas acústicas hacia los poros. Este tipo de concentración de la energía acústica podría inducir efectos drásticos de corriente acústica en continuo con velocidades locales de fluido de hasta 50 cm/seg, y todos dirigidos a través del poro y al interior de la piel con niveles medios muy bajos de potencia sónica.

El uso del modo de energía sónica para inducir la corriente acústica en continuo como un método de mejora del flujo transdérmico es significativamente diferente del mecanismo tradicional atribuido a la energía sónica para este fin. Aunque se lleva décadas experimentando y usando clínicamente la energía sónica y ultrasónica para incrementar la administración transdérmica de compuestos seleccionados de peso molecular de pequeño a moderado, el consenso general en la comunidad científica en cuanto al mecanismo real de mejora del flujo es que bien induce cavitación, que causa aberturas de vesículas en las diversas capas binarias de membrana y lípidos en el estrato córneo intacto o bien que la energía sónica induce una situación local de hipotermia, que, como es bien sabido, aumenta la permeabilidad del estrato córneo y de otros tejidos dérmicos, particularmente si la temperatura supera el punto de cambio de fase de las capas lipídicas en la fase sólida en el estrato córneo de aproximadamente 37°C. Con los microporos presentes, ahora se presenta un canal abierto con poca resistencia hidráulica o ninguna para permitir el influjo de una formulación de fármaco. El efecto de la corriente acústica en continuo permite que se dirijan

velocidades locales y presiones de fluidos altas descendiendo por estos canales a la interior de la epidermis. Es digno de nota que este tipo de velocidad y de presión del fluido dirigido a los microporos es mucho más ventajoso que meramente aumentar la presión hidrostática dentro del reservorio de administración por la siguiente razón. Si meramente se aumenta la presión dentro del reservorio de administración, entonces, para mantener esta presión y no inducir una fuga en la unión a base de adhesivo entre el parche y la superficie de la piel, el adhesivo usado debe ser muy agresivo. En ensayos clínicos en los que se han pegado parches a sujetos con adhesivo cianoacrilico "super-glue" la aplicación continua de incluso una presión positiva muy baja de menos de 6,89 kPa induce que se forme una fuga en pocos minutos. Puede que cualquiera que se haya pegado sin querer alguna vez los dedos con este tipo de "super-glue" encuentre esto sorprendente, como les pasó a los inventores cuando efectuaron estos experimentos. Sin embargo, tras examinar más de cerca dónde se formaban realmente las fugas, se revela la verdadera situación. Los siguientes ejemplos lo explican.

Ejemplo 7A: Administración a presión constante

Se aplica a la piel un parche de tamaño moderado con un reservorio de un total de 6,5 cm², fijado mediante adhesivo a piel humana sana, seca y limpia en una zona no encallecida, tal como el antebrazo palmar o el abdomen. El parche de ensayo se formó de plástico transparente que permite una observación visual continua del reservorio y de la superficie de sellado que ocupa el perímetro exterior de 6,4 mm de anchura del parche. El reservorio está lleno de un permeante acuoso que para este experimento ha sido teñido de azul oscuro para contribuir a la detección de cualquier fuga de la cámara. El adhesivo usado es una formulación anaeróbica cianoacrilica de "super-glue", que ha sido aplicada y mantenida bajo presión moderada, pero firme, durante 5 minutos. La clara visión proporcionada de la superficie de contacto del adhesivo con la piel permite una buena comprobación visual de la calidad y la uniformidad de la unión. Tras comprobar que la conexión del adhesivo entre el parche y la piel tiene buen aspecto, se carga la solución tincionada de permeante en el reservorio de administración mediante una toma de inyección que se mantiene abierta para permitir el llenado del reservorio sin generar ninguna presión. Después de comprobar que no hay presente ninguna fuga, con la toma de purgado cerrada, la toma de inyección se usa ahora para aplicar gradualmente una presión positiva constante al reservorio de administración de 6,89 kPa. Este nivel de presión es muy bajo, menor del que hay normalmente presente en un globo en una fiesta de niños cuando está inflado. Tras la aplicación inicial de la presión de descarga, la piel que hay debajo del reservorio se estira ligeramente y se curva hacia el interior del cuerpo del sujeto. Cabría esperar que se estableciera rápidamente un estado de equilibrio, tras lo cual la distensión de la piel alcanzaría su límite máximo bajo esta cantidad de fuerza, y no se estirara más, pero lo que se observó en múltiples réplicas de este estudio es que la piel humana es asombrosamente elástica en estas condiciones, y que, en los siguientes minutos, con una presión mantenida constante a 6,89 kPa, continúa la distensión de la piel debajo del reservorio. El resultado de esto es que la superficie de contacto con la piel, en la superficie interna de la unión del adhesivo, es ahora traccionada casi perpendicularmente, apartándose del cuerpo del parche. En este punto, con la fuerza leve pero constante traccionando la piel de esta manera, empieza a ocurrir que el propio estrato córneo empieza a desprenderse. Las capas más externas del propio estrato córneo empiezan a separarse. Las capas más externas del estrato córneo son mantenidas unidas entre sí por una red de refuerzo del "super-glue", que penetra ligeramente en este tejido; sin embargo, cuando esta penetración se detiene, las fuerzas de unión que mantienen unido el estrato córneo son debidas exclusivamente a la adhesión natural de base lipídica del cuerpo, que actúa como "mortero" entre los "ladrillos" de los queratinocitos, y precisamente esta unión empieza a fallar y ceder. Al permitir que la piel se estire hacia abajo, alejándose del plano de la superficie de contacto del adhesivo, la resistencia a la rotura de la unión está concentrada en muy pocas células dentro de la capa del estrato córneo en lugar de estar distribuidas sobre un área mayor. Una vez que el estrato córneo empieza a dividirse de esta manera, mientras se mantiene constante la presión, esta división simplemente continúa hasta que se establece un circuito de fuga al exterior del parche. Esto significa que, con independencia de lo bueno que sea el adhesivo que se use para fijar este tipo de parche a un sujeto humano, si se aplica una presión constante dentro del parche, es casi imposible impedir los fenómenos de división del tejido recién descritos.

Ejemplo 7B: Administración a presión constante

Se repite el mismo procedimiento básico del Ejemplo 7A; sin embargo, ahora ciertas dimensiones cambian como sigue. Para la administración habilitada por microporos, una densidad práctica de microporos es formar un poro en centros de 1 milímetro. Para un área de parche total de 6,5 cm², esto equivaldría a 625 poros en una matriz de 25 × 25. Aunque los experimentos de los inventores han indicado que esencialmente no ocurriría ningún flujo de fármacos de peso molecular mediano a grande a través de la piel incólume entre los poros, parece un derroche construir un reservorio que cubra toda el área. En vez de ello, tiene más sentido construir el parche de una manera en la que cada poro individual tenga un diminuto microrreservorio situado directamente sobre él. Preferentemente, si la superficie inferior del parche está formada de manera que la unión adhesiva a la piel discorra hasta el borde del poro que ha sido formado a través de la capa del estrato córneo, esto proporciona un área total máxima de la unión adhesiva a la piel y, al mismo tiempo, minimiza el área total de la piel que quedará expuesta a la presión constante que está a punto de ser aplicada. Si cada poro formado es de 100 micrómetros de diámetro, entonces el área total de piel expuesta a la presión de descarga es $625 \times 3,142 \times (5 \cdot 10^{-3})^2 = 0,049 \text{ cm}^2$. Comparando este número con el área presentada por el ejemplo anterior de 6,5 cm², el área se reduce en un factor de 130:1. Para cada microporo/microrreservorio, si la presión de descarga se devuelve a los mismos 6,89 kPa, la fuerza máxima sobre la piel en cada sitio de poro sería de solo $5,34 \cdot 10^{-5} \text{ N}$, mientras que en el primer ejemplo la piel estaba siendo sometida a una fuerza total de 4,45 N, una fuerza máxima más de 80.000 veces mayor. En estas condiciones, se halló que es

posible usar una presión de descarga positiva leve para inducir un flujo de fluido a través de los microporos durante un tiempo limitado de hasta aproximadamente 20 minutos. Sin embargo, incluso como en el Ejemplo 7A, una vez que comienza a producirse el desgarro de la superficie de contacto del adhesivo, entra en juego un efecto de avalancha en el que la presión pico presentada a la piel empieza a aumentar geométricamente a medida que aumenta el área expuesta y es seguro que se producirá un fallo por fuga. Así, meramente rediseñando la geometría de la superficie de contacto del parche con la piel, con atención específica a la maximización del área de unión y a la reducción de la cantidad de piel no porada expuesta al reservorio y a la presión de descarga dentro del reservorio, podría construirse un sistema que permita el uso de un gradiente de presión estacionaria para inducir un perfil de administración controlada a través de los microporos durante un periodo de tiempo suficiente para muchas aplicaciones.

Ejemplo 7C: Administración a presión modulada

En función de los resultados de los experimentos descritos en los anteriores Ejemplos 7A y 7B, se sugirió un método para aumentar la duración total posible de la aplicación de presión. Básicamente, después de examinar las propiedades viscoelásticas de los tejidos dérmicos, se determinó usar el diseño del parche presentado en el Ejemplo 7B, pero, en lugar de mantener una presión de descarga constante estacionaria en el tiempo, aplicar una modulación cíclica de presión. Permitiendo que la presión caiga a nulo periódicamente, se consiguen dos ventajas evidentes. En primer lugar, el estiramiento continuo de los tejidos dérmicos es mucho más estresante para ellos que un proceso de estiramiento pulsátil. Dando únicamente impulsos de presión relativamente breves, los propios tejidos dérmicos y, más en particular, la superficie de contacto del adhesivo, no son estresados hasta el punto de desgarro. En segundo lugar, dado que la presión induce un flujo de fluido a través del microporo al interior de la matriz tisular viable que hay debajo, la caída periódica de la presión permite que el fluido perfundido en estos tejidos se disperse a un área mayor, lo que significa que, en el siguiente ciclo de administración por presión, se presentará una matriz tisular más "porosa". Para la piel humana, hay algunas frecuencias resonantes naturales para las cuales podría optimizarse el curso temporal de este tipo de modulación de la presión. Aunque hay claramente varianzas entre sujetos en estos modos de resonancia, el trabajo experimental de los inventores ha indicado que variar el ciclo de presión en un periodo de 0,1 a 10 segundos funciona bien en la mayoría de los sujetos sometidos a ensayo. También se ha hecho notar que, cuando el ciclo de presión pasa a periodos de activación más cortos, con un ciclo asimétrico de trabajo, las presiones pico sostenibles en estas condiciones empiezan a aumentar drásticamente, permitiendo que se sostengan presiones pico de más de 68,95 kPa, sin que se desgarre la superficie de contacto piel/adhesivo si el tiempo de activación se mantiene por debajo de 1 segundo, y se ejecuta a menos del 30% del ciclo de trabajo.

Ejemplo 7D: Administración a presión modulada

Además de todas las realizaciones descritas en los Ejemplos 7A, 7B y 7C, incorporando una potenciación acústica del flujo y, más en particular, una corriente acústica de aire en continuo y energía sónica concentrada, se realiza un sistema mejora de administración por parches basado en microporos. Este sistema mejorado de administración usa varias cámaras pequeñas de microrreservorios sobre cada poro formado, en las que el flujo y la presión del fluido son dirigidos hacia los poros, pero no se crea ninguna presión constante estacionaria en los propios reservorios. Produciendo impulsos con la energía acústica concentrada en los poros con potencia pico elevada (0,1 a 100 vatios/cm²), ráfagas de duración breve (0,0001 a 0,1 segundos) con frecuencias de repetición relativamente bajas (0,1 a 50 Hz), ondas de presión transitorias de poca duración de varias atmósferas, que inducen tanto un movimiento de fluido por presión de radiación como un efecto de flujo acústico en continuo que dirigen el fluido permeante a través de los poros y al interior del cuerpo del sujeto. Además, aplicando la presión al fluido de esta manera, no se mantiene ninguna presión neta constante en el reservorio que degrade la unión adhesiva entre el parche y la piel. Además, aunque la potencia pico de la energía acústica puede ser de hasta 100 vatios/cm² en el punto focal, los bajos ciclos de trabajo usados, normalmente del 1% o menos, reducen este nivel hasta una potencia media en este punto de solo 1 vatio/cm², y, teniendo en cuenta que el área real del punto focal es de solo aproximadamente 100 micrómetros de anchura, o menos de 0,0001 cm² para un nivel total de potencia sónica media en el que solo se suministran realmente 100 microvatios, permitiendo que se construya un sistema de muy bajo coste y eficaz energéticamente.

Todas estas combinaciones sinérgicas de diferentes tecnologías de mejora del flujo activo han sido descritas en detalle en las citadas patentes otorgadas y en tramitación, como la presente, de estos mismos inventores.

Ejemplo 8: Dispositivo que combina la administración y la monitorización

La Figura 25 muestra una ilustración esquemática de un dispositivo para aplicar simultáneamente el método de microporos tanto para administrar un permeante al sujeto como para extraer una muestra de un fluido biológico del sujeto que luego es analizado para averiguar el nivel de un permeante seleccionado. El ejemplo particular mostrado en la figura es para una aplicación de bucle cerrado de administración de insulina/monitorización de glucosa. El parche desechable contiene dos secciones diferenciadas: una dedicada a la administración de la insulina, que contiene todas las características deseadas de los diversos métodos y aparatos de administración descritos en la presente memoria, basados en microporos, y usando la segunda sección los microporos para permitir la extracción de una muestra de líquido intersticial de la cual pudiera medirse un nivel de glucosa. El módulo controlador podría

ser programado con un algoritmo diseñado para modular la administración de insulina de una manera sensible a los niveles medidos de glucosa con el objetivo clínico deseado de estabilizar los niveles de glucosa del sujeto dentro del intervalo normal de 80 a 100 mg/dl. El algoritmo de administración podría incorporar fácilmente índices basales de infusión e incluso ciclos de suministro de bolo preprandial exactamente como hacen los sistemas actuales más recientes de bombeo de insulina, además de depender exclusivamente de la medición de los niveles de glucosa. El parche desechable podría estar diseñado para durar de varias horas a varios días, estando puesto el límite práctico por la vida útil del sensor de glucosa y la cantidad de insulina contenida en el reservorio de administración. Permitiendo una medición directa del efecto farmacológico de la administración de insulina en los niveles de glucosa del sujeto, se ha creado un auténtico páncreas artificial externo. Usando los microporos para establecer los conductos tanto de administración como de extracción, el sistema es también no invasivo, en comparación con la bomba de insulina, que requiere la instalación de una cánula físicamente invasiva en las capas subcutáneas de la piel y las extracciones sanguíneas a base de lancetas para evaluar los niveles de glucosa. Aunque este ejemplo se centra en la infusión de insulina y la monitorización de glucosa, puede aplicarse el mismo concepto básico a una amplia variedad de compuestos terapéuticos que podrían beneficiarse de una tasa de administración controlada dinámicamente diseñada para lograr y mantener un perfil farmacocinético/farmacodinámico específico. Algunos buenos candidatos para este tipo de sistema de administración de bucle cerrado son: muchas de las quimioterapias que se usan que tienen una ventana estrecha entre cuando se logran los efectos terapéuticos óptimos y cuando los efectos del lado negativo se vuelven demasiado opresivos para el sujeto; algunos de los psicofármacos activos para controlar ataques; como un monitor de una analgesia controlada a voluntad por el paciente usando compuestos a base de opiáceos para el tratamiento de dolor crónico en el que pudiera establecerse un umbral de nivel de seguridad que no permitiera al sujeto sobremedicarse sin querer.

En la presente memoria se describe un sistema integrado de monitorización y administración que comprende un parche de administración y extracción, un controlador para accionar la matriz de poradores, formando con ello microporos en la membrana tisular, y un aparato para analizar el analito. El aparato contiene un algoritmo para determinar la concentración del analito y controlar la administración de la composición permeante en función de la concentración del analito. El parche de administración y extracción comprende, además, una primera sección que comprende una primera capa de contacto con el tejido y un primer reservorio para almacenar una composición permeante que ha de ser aplicada a una membrana tisular. La primera membrana de contacto con el tejido comprende, además, un sustrato con una primera matriz de poradores contenida sobre el sustrato o dentro del mismo. El parche de administración y extracción también incluye una segunda sección que comprende una segunda capa de contacto con el tejido y un segundo reservorio para recoger un analito de la membrana tisular para su análisis. La segunda membrana de contacto con el tejido contiene un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida sobre el sustrato o dentro del mismo. Opcionalmente, el parche de administración y extracción incluye un adhesivo para adherir dicho parche a la membrana tisular.

También se describe un método de monitorización de un analito extraído de un paciente y de administración de una composición permeante al paciente. El método comprende las etapas de: a) poner en contacto un parche de administración y extracción con una membrana tisular del paciente; b) accionar la poración de la membrana tisular usando al menos una matriz de poración en el parche de administración y extracción; c) extraer un analito de la membrana tisular microporada por medio de al menos una matriz de microporos; d) analizar el analito para determinar la concentración del mismo dentro de la membrana tisular; y e) administrar una composición permeante a la membrana tisular por medio de al menos una matriz de microporos. En una realización preferente, el parche de administración y extracción comprende una primera sección que comprende una primera capa de contacto con el tejido y un primer reservorio para almacenar una composición permeante que ha de ser aplicada a una membrana tisular, comprendiendo la primera membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con una primera matriz de poradores contenida sobre el sustrato o dentro del mismo, comprendiendo una segunda sección una segunda capa de contacto con el tejido y un segundo reservorio para recoger un analito de la membrana tisular para su análisis, comprendiendo la segunda membrana de contacto con el tejido, además, un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida sobre el sustrato, o dentro del mismo, y un adhesivo para adherir el parche a la membrana tisular.

Las matrices de poradores primera y segunda del aparato y el método anteriores pueden tener la misma matriz de poradores o diferentes matrices de poradores. Cada una de las matrices de poradores se selecciona del grupo constituido por un elemento de sonda, un accionador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o microlancetas, un ablador de energía térmica, un ablador de energía sónica, un sistema de ablación por láser, y un perforador por chorros de fluido a alta presión. Además, cada uno de los reservorios comprende: a) una capa superior; b) una capa central que tiene al menos una cavidad para almacenar un fármaco u otra composición permeante que ha de aplicarse a la membrana en el primer reservorio, y para aceptar el analito en el segundo reservorio; y c) una capa inferior, conteniendo la capa inferior poros a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana tisular en el primer reservorio, y a través de los cuales se extrae el analito en el segundo reservorio. Además, el material del porador puede ser construido o producido según se enseña en la presente memoria.

Ejemplo 9: Mecanizado directo por láser de matrices planarias de elementos de poración

Las Figuras 26 y 27 muestran dos ejemplos diferentes de diseño de cómo podría fabricarse una matriz planaria funcional de elementos de poración usando los métodos de mecanizado directo por láser descritos en la presente

memoria. En la Figura 26, los elementos (82a-82d) de poración podrían haber sido fabricados con una forma de bucle torcido. En general, los elementos de poración tendrán la forma de uno cualquiera de los elementos (82a a 82d); sin embargo, para facilitar la ilustración, se muestran las diferentes formas en la misma matriz planaria. Además, también se contemplan otras formas no ilustradas en la presente memoria, ya que las formas indicadas son solo para fines ilustrativos y no se pretende que sean limitantes. La forma obligará al elemento, cuando se caliente al hacer pasar un impulso de corriente a través de él, a doblarse hacia arriba, alejándose del sustrato de apoyo, hacia la membrana biológica que ha de ser porada. Las trazas conductoras (80 y 81) permiten que la fuente de corriente sea suministrada a los elementos (82) de poración de forma paralela, conectándola simultáneamente a los tres elementos mostrados en esta figura.

La Figura 27 muestra una matriz similar de elementos planarios (93) de poración; sin embargo, no del diseño accionado. Las trazas conductoras (90, 91 y 92) conectan los elementos de poración de esta matriz en un circuito en serie y en paralelo. De esta forma, podrían activarse los ocho elementos (93) de poración haciendo pasar el impulso de corriente de la traza conductora (90) a la traza conductora (92); alternativamente, podría activarse cualquiera de los dos grupos de cuatro elementos conectándolos a la traza conductora central (91) como un grupo de cuatro aplicando selectivamente corriente entre las trazas, ya sean (90) a (91) o entre (91) y (92). Ambos ejemplos mostrados en estas fotomicrografías de estos diseños del dispositivo fueron fabricados partiendo de una película de aleación de wolframio de 50 micrómetros de grosor que, a continuación, fue cortada a las dimensiones finales mostradas a través de un procedimiento de mecanizado director por láser. Cada uno de los elementos individuales de poración tiene una anchura nominal de 50 micrómetros. Para la aleación de wolframio usada en estos dispositivos, un elemento de poración que tenga la sección transversal aproximadamente cuadrada de 50 micrómetros por 50 micrómetros podría ser sometida a un ciclo térmico a más de 1000°C haciendo pasar un impulso de corriente de onda cuadrada a través del mismo que tenga una amplitud de 1 amperio y una duración de 0,001 a 0,003 segundos. Se contemplan otras dimensiones con materiales diferentes; por ejemplo, los elementos resistivos hechos de cobre pueden tener diferentes dimensiones en función de sus propiedades conductoras.

Ejemplo 10: Sistema de parche desechable

La Figura 28 muestra la sección de accionadores del dispositivo. La sección 100 de accionadores consiste en una carcasa 102 que aloja una placa 104 de circuitos eléctricos, un botón accionador 106 y una batería, no mostrada. La batería es una célula con forma de célula plana, de botón. El circuito eléctrico proporciona una corriente eléctrica pulsátil cuando se pulsa el botón. La superficie inferior de la sección de accionadores tiene dos electrodos al descubierto que no se muestran.

La Figura 29 muestra la sección de microporadores del dispositivo. La superficie superior de la sección 108 de microporadores tiene dos áreas 110 y 112 de contacto eléctrico. Las áreas de contactos están eléctricamente aisladas entre sí. La superficie superior también tiene un área adhesiva para permitir la unión a la sección de accionadores y el contacto entre los electrodos de la sección de accionadores y las áreas 110 y 112 de contactos.

En la superficie inferior de la sección 108 de microporadores está al descubierto una matriz de 80 elementos resistivos 114 separados en un área de 6,45 cm². La matriz de elementos resistivos está conectada con las áreas 110 y 112 de contacto para que pase energía eléctrica de la sección de accionadores a cada uno de los elementos resistivos. Los elementos están al descubierto de forma que puedan ser puestos en contacto íntimo con el tejido corporal sin presión excesiva.

Los elementos son capaces de suministrar conductivamente energía térmica mediante contacto directo con el tejido y de actuar como sondas calentadas para causar la ablación de una porción de la membrana tisular. La ablación del tejido forma microporos en la piel. Los microporos formados tienen un diámetro de aproximadamente 50 micrómetros y una profundidad de aproximadamente 50 micrómetros.

Los elementos resistivos son barras rectas con un área en sección transversal de aproximadamente 625 micrómetros cuadrados y tienen una longitud de 450 micrómetros. Cuando se aplica un impulso de corriente eléctrica a cada elemento, el elemento que recibe los impulsos es llevado rápidamente hasta una temperatura de aproximadamente 450°C. La matriz de elementos resistivos está conectada en paralelo con la fuente de impulsos de corriente. La duración de los impulsos está entre 1 y 5 milisegundos. La superficie inferior de la sección de microporadores también tiene un área adhesiva para facilitar el mantenimiento de los elementos resistivos en contacto íntimo con el tejido corporal. La sección de microporadores tiene revestimientos desprendibles de la tapa en las áreas de los adhesivos en las superficies superior e inferior para su protección. Estas tapas se quitan antes del uso.

La Figura 30 muestra un parche reservorio 116 que se aplica al tejido corporal después de que se realiza la poración. El parche consiste en una capa superior 118, una capa central 120 que tiene una cavidad o cavidades 122 para contener el fármaco, y una capa porosa adhesiva inferior (no mostrada) para su unión al tejido corporal sobre el área porada. Además, el parche tiene una capa de tapa unida a la capa porosa inferior para su protección y para retener el fármaco dentro de la cavidad detrás de la capa porosa. La tapa se quita antes del uso.

Después de porar un área de la piel usando este dispositivo, la sección 108 de microporadores junto con la sección 100 de accionadores es retirada de encima del área porada. Se retira la tapa del parche reservorio 116 y se aplica al área porada del tejido dérmico el parche 116 que contiene el fármaco. El fármaco atraviesa la capa porosa del parche y hace contacto con la piel externa. El fármaco se difunde entonces atravesando los microporos en el área porada del tejido al interior del cuerpo en un periodo de tiempo. Este periodo de tiempo puede ser minutos o días, según sea apropiado para el fármaco específico y la indicación de uso para el fármaco.

En la presente memoria se describe un sistema de poración que comprende una matriz de poradores que tiene al menos un porador y un accionador. El accionador comprende un cuerpo exterior que define una parte superior del accionador y que contiene una cavidad, una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando colocada la placa controladora dentro de la cavidad, y una toma de conexión de interconexión para recibir la matriz de poradores.

En la presente memoria se describe, además, un dispositivo integrado de poración según se ha descrito anteriormente. El dispositivo integrado de poración comprende un accionador, una matriz de poradores y un parche reservorio. El parche reservorio es aplicado al área microporada de la membrana tisular después de la poración. El accionador comprende, además, un cuerpo exterior que contiene una cavidad y que define una parte superior del accionador, una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, y que está situada dentro de la cavidad, y una toma de conexión de interconexión para recibir la matriz de poradores y que contiene un ánodo y un cátodo. La matriz de poradores comprende una superficie superior, con un adhesivo eliminable fijado a la superficie superior. La superficie superior contiene dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para hacer contacto con la toma de conexión de interconexión en el ánodo y el cátodo tras la extracción de la capa adhesiva. La matriz de poradores también comprende una superficie inferior que comprende una membrana de contacto con el tejido y un revestimiento desprendible fijado de forma extraíble a la misma.

También se describe un sistema de poración que comprende una matriz de poradores que comprende al menos un porador y un accionador. El accionador comprende un cuerpo exterior que define una parte superior del accionador y que contiene una cavidad, una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, estando colocada la placa controladora dentro de la cavidad, y una toma de conexión de interconexión para recibir la matriz de poradores. La capa de contacto con el tejido comprende, además, un sustrato con al menos un porador contenido sobre el sustrato o dentro del mismo, y la superficie inferior comprende, además, una capa adhesiva para fijar la matriz de poradores a una membrana tisular.

Además, la parche reservorio comprende, además, una capa superior, una capa central que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeante que ha de ser aplicado a la membrana, y una capa inferior, conteniendo la capa inferior poros a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana tisular, y conteniendo la capa inferior un adhesivo para la unión del parche reservorio al área microporada de la membrana tisular. El parche reservorio también puede incluir una capa de tapa fijada a la capa inferior para retener el fármaco en la capa central hasta que el parche sea aplicado a la membrana tisular. El dispositivo puede incluir un botón de control para iniciar la poración de la membrana tisular.

En la presente memoria se describe un método de uso de los anteriores dispositivos para la monitorización de analitos y la administración de composiciones permeantes en función del análisis. El método comprende las etapas de: a) poner en contacto el anterior dispositivo con una membrana tisular del paciente; b) accionar la poración de la membrana tisular usando al menos una matriz de poración en el parche de administración y extracción; c) extraer un analito de la membrana tisular microporada por medio de al menos una matriz de microporos; d) analizar el analito para determinar la concentración del mismo dentro de la membrana tisular; y e) administrar una composición permeante a la membrana tisular por medio de al menos una matriz de microporos. En una realización alternativa, el dispositivo puede ser usado para administrar dos o más sustancias biológicas a un paciente necesitado de las mismas.

También se describe un método de fabricación del anterior dispositivo de poración. El método comprende las etapas de: a) formar un cuerpo exterior que define una parte superior del dispositivo integrado de poración, conteniendo el cuerpo exterior una cavidad; b) ensamblar una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería, y colocar la placa controladora dentro de la cavidad; c) ensamblar un reservorio que comprende una parte superior, paredes laterales y una parte inferior, comprendiendo la parte superior una placa superior de película delgada que colinda con la parte inferior de la placa controladora y colocar el reservorio dentro de la cavidad; y d) formar una capa de contacto con el tejido a lo largo del fondo del reservorio, poniendo en contacto la capa de contacto con el tejido con una membrana tisular de un animal y conteniendo al menos un porador, y formando la capa de contacto con el tejido el fondo del reservorio y del dispositivo integrado de poración.

Ejemplo 11: Sistema de alineamiento de ubicador en dos etapas para colocar un reservorio de administración de fármacos en un área de piel permeada

Resulta ventajoso poder formar una matriz planaria de microcalentadores usando tecnologías que sean adecuadas para su implementación en un entorno de producción de gran volumen. Una técnica que produjera un coste unitario menor sería ventajosa. Muchas técnicas de deposición, técnicas litográficas y técnicas de ataque químico

actualmente usadas son candidatas potenciales para esta aplicación. Puede resultar ventajoso formar microcalentadores de manera que estén soportados por cualquier extremo, pero que no estén en contacto con el sustrato portador, que soporta la matriz planaria, por los demás sitios. Esto reduce las pérdidas conductivas de calor al sustrato y mejora la geometría que define la superficie de contacto entre los elementos calentadores y los tejidos externos de la piel de un organismo con los que la matriz está puesta en contacto, de modo que, cuando los calentadores reciban impulsos de energía, se formen microporos en estos tejidos dérmicos, según se describe en la patente estadounidense nº 6.022.316.

Usar un sustrato flexible también puede resultar ventajoso tanto para la comodidad del usuario final como para la eficacia de la fabricación. Puede formarse una matriz flexible de microcalentadores, elevados o no, partiendo de un sustrato flexible delgado, tal como polietileno, policarbonato, silicona, teflón, kaptón, ípsilon u otro material adecuado de este tipo. Aplicar una capa de material conductor, tal como aluminio, cobre, plata, oro, carbono o similares, para su uso como trazas eléctricas. Los inventores han usado capas de cobre de menor de 0,6 micrómetros de grosor a más de 18 micrómetros de grosor. Estos materiales (ejemplo: cobre sobre kaptón) son fácilmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sheldahl, Dupont, Rogers, Gould como elementos estándar normalmente usados como punto de partida para placas de circuito flexibles. Encima de la placa conductora, aplicar una capa de material resistivo, tal como titanio, nitruro de titanio, tantalio, nitruro de tantalio, cromo, un compuesto de carbono o similares. En la matriz final, la menor impedancia de las trazas conductoras será usada para suministrar un impulso de corriente a los microcalentadores de mayor impedancia formados fundamentalmente del material resistivo. 1) El uso de una capa protectora contra el ataque químico (para esta etapa podría usarse una capa fotoprotectora, al descubierto a través de una máscara) y un reactivo de ataque, o una estación óptica de mecanizado u otras técnicas adecuadas de micromecanizado, tales como molienda por diamante, decapado por haz de electrones o similares, para eliminar selectivamente porciones de las capas conductoras y de la capa resistiva para crear un patrón de trazas de alimentación y resistencias en la matriz. El uso de un láser puede resultar ventajoso en algunas aplicaciones, ya que solo requiere una etapa y puede ser diseñado para formar rápidamente los patrones programados en la capa resistiva, ya que esta capa es normalmente más delgada y/o más fotoabsorbente que la capa conductora. Las trazas conductoras serán normalmente varias veces mayores en sección transversal que los microcalentadores. 2) Una etapa final que permite la formación de microcalentadores elevados puede lograrse mediante un decapado de toda la matriz con un producto químico que elimine el material conductor, pero no el material resistivo. Esto permite que el material resistivo actúe como una capa protectora (como una capa fotoprotectora) sobre las trazas. El tiempo de decapado debería ser suficiente para eliminar todo el material conductor de entre las trazas y producir cierto rebaje de las trazas conductoras relativamente anchas. Este rebaje permite que el decapante elimine completamente el material conductor de debajo de los microcalentadores relativamente estrechos. De esta manera se forman microcalentadores que están suspendidos del sustrato por el grosor de la capa conductora.

Alternativamente, o además, el sustrato podría ser eliminado de debajo de las regiones de los microcalentadores aplicando un patrón con una capa fotoprotectora y plasma, decapando el lado posterior de la matriz, o mediante ablación por láser con una fuente láser adecuada que sea suficientemente absorbida por los materiales diana; es decir, que elimine el sustrato, pero no la capa conductora, y, después, la capa conductora podría ser eliminada con un decapante que no afectara a la capa resistiva.

De forma alternativa a una capa fotoprotectora tradicional, puede aplicarse una película adhesiva a cualquier capa, y usar una estación de mecanizado por láser para eliminar material para formar una máscara para el decapado.

De forma alternativa a una máscara de sombra de una capa fotoprotectora tradicional, puede aplicarse una película adhesiva a cualquier capa, y usar una estación de mecanizado por láser para eliminar material para formar una máscara para decapar el patrón deseado en las capas debajo de las porciones de la máscara al descubierto.

Podrían formarse filamentos elevados soportados creando las trazas conductoras, aplicando una película adhesiva, tal como una capa de kaptón o una capa fotoprotectora, modelando luego la película con una estación de mecanizado por láser, o modelando la capa fotoprotectora con métodos convencionales de exposición y revelado de fotos y luego decapando para que se formen pequeñas almohadillas salvando los huecos en las trazas conductoras. Acto seguido, se depositan los filamentos a través de una máscara para que se solapen con estas almohadillas y toquen las trazas por ambos lados. Esta técnica produciría filamentos que eran los elementos más altos de la matriz, o, más bien, filamentos que sobresaldrían ligeramente de la superficie de la matriz.

Podrían formarse filamentos elevados no soportados creando las trazas conductoras, aplicando una película adhesiva, tal como una capa de kaptón o una capa fotoprotectora, modelando luego la película con una estación de mecanizado por láser, o modelando la capa fotoprotectora con métodos convencionales revelado/decapado para que se formen pequeñas almohadillas salvando los huecos en las trazas conductoras. Acto seguido, se depositan los filamentos a través de una máscara para que se solapen con estas almohadillas y toquen las trazas por ambos lados. A continuación, las almohadillas de la capa fotoprotectora o las almohadillas de película podrían ser eliminadas mediante decapado por ataque químico o por plasma, o mediante ablación por láser de CO₂ desde el lado del reverso de la matriz. Esta técnica produciría filamentos que eran los elementos más altos de la matriz, o, más bien, filamentos que sobresaldrían ligeramente de la superficie de la matriz.

Sobre la capa conductora o sobre las trazas preformadas, podrían formarse microcalentadores mediante pulverización catódica o evaporando el grosor deseado de material resistivo a través de una máscara de sombra, por ejemplo de un papel metalizado de cobre o molibdeno, en una cámara de vacío.

5 Sobre la capa conductora o sobre las trazas preformadas, podrían formarse microcalentadores depositando el grosor deseado de material resistivo a través de una máscara de sombra, por ejemplo de un papel metalizado de cobre o molibdeno, mediante el uso de una técnica de deposición por combustión, tal como, sin limitación, la descrita en la patente estadounidense nº 6.013.318.

10 Sobre la capa conductora o sobre las trazas preformadas, podrían formarse microcalentadores mediante tintas o polvos conductores y ser aplicados y formados usando técnicas de escritura directa por láser, fusión de polvos mediante láser, electrodeposición, deposición por chorro de tinta o técnicas serigráficas que podrían curar formando una capa resistiva para formar los elementos calentadores de gran impedancia.

15 Sobre la capa conductora o sobre las trazas preformadas, podrían formarse microcalentadores usando un procedimiento de recogida y colocación que coloque en la matriz elementos calentadores individuales preformados y luego los adhiera mecánica y eléctricamente según se necesiten. Este procedimiento soportaría el uso de diversos materiales para los elementos calentadores que pueden no ser fácilmente adaptados a los tres procedimientos anteriores, y también permitiría la formación de elementos calentadores que se montaran sobresaliendo de las trazas conductoras.

20 Las siguientes ideas están relacionadas con la composición de materiales y la fabricación/producción del componente térmico en el dispositivo microporador. Estas ideas son relevantes a todos los dispositivos de microporación y poración presentados en esta solicitud. 1) La composición de materiales de dicho dispositivo puede ser un papel metalizado bimetalico, de modo que el material de las trazas sea diferente de los elementos de microporación. 2) Los materiales pueden ser una multitud de metales (y sus aleaciones), incluyendo, sin limitación, cobre, aluminio, acero inoxidable, cromo, manganeso, tantalio, níquel, platino, Evanohtm, wolframio, titanio, oro, plata, nitruo de titanio. 3) El material puede ser películas delgadas depositadas mediante procedimientos MEMS y sus derivados (pulverización catódica, electrogalvanoplastia, evaporación, CVD, CCVD, etc.). 4) El componente puede estar hecho de tintas o polvos conductores y ser fabricado usando técnicas de escritura directa por láser, fusión de polvos mediante láser, electrodeposición, deposición por chorro de tinta o técnicas serigráficas. 5) El sustrato para el componente puede ser termoestable (fenólicos, poliésteres, epóxidos, uretanos, siliconas, etc.) o termoplástico (polietileno, polipropileno, poliestireno, PVC, politetrafluoroetileno, ABS, poliamidas, etc.), cerámica o 30 acero inoxidable. 6) El material también puede estar en forma de hilo. 7) El componente puede fabricarse usando diversos procedimientos MEMS, incluyendo, sin limitación, láseres, deposición química en fase de vapor, deposición física en fase de vapor, deposición por combustión, etc.

Ejemplo 12: Sistema de parches de las Figuras 31-37

35 Ha de considerarse que estas formas y figuras son meramente una versión representativa de estos conceptos para proporcionar un mecanismo de alineamiento o alineación que facilite la aplicación de un dispositivo integrado de poración o un sistema de microporación y luego la etapa subsiguiente de aplicar un parche reservorio de fármaco sobre el área en el que los microporos están formados. El sistema de poración podría ser térmico, mecánico, óptico, químico, eléctrico o acústico.

40 Además, los dos componentes que comprenden la matriz de poradores y el reservorio del fármaco, pueden estar ligados en el mismo sustrato en el que puede utilizarse un procedimiento de plegado para poner el reservorio del fármaco en contacto con el área porada de la piel después de la retirada del activador, según se expone más abajo con respecto a la Figura 38. Una vez que el reservorio es presionado *in situ*, se retiran los componentes ubicadores y el mecanismo de plegado, dejando tras de sí únicamente el reservorio del fármaco para el área mínimamente afectada en la piel del sujeto.

45 La Figura 31 representa una vista superior de un revestimiento desprendible 130 para proteger la parte superior de una matriz adecuada de poradores. La retirada del revestimiento desprendible 130 deja al descubierto la superficie superior de la matriz de poradores, que se comunica con una unidad reutilizable de accionadores/activadores (no mostrada). El revestimiento desprendible 130 puede ser construido de cualquier material adecuado que proporcione protección a la parte superior de la matriz de poradores hasta que llegue el momento de conectar la matriz de 50 poradores a la unidad de accionadores.

La Figura 32 representa una vista superior de un revestimiento desprendible 132 para proteger la parte inferior de una matriz de poradores adecuada. La retirada del revestimiento desprendible 132 deja al descubierto la superficie inferior de la matriz de poradores, que se fija entonces a la membrana tisular que ha de ser porada. Como el revestimiento desprendible 130, el revestimiento desprendible 132 puede ser construido de cualquier material 55 adecuado que proporcione protección a la parte inferior de la matriz de poradores hasta que llegue el momento de fijar la matriz de poradores a la membrana tisular.

La Figura 33 representa una vista superior de la matriz 140 de poradores después de que se retire el revestimiento desprendible mostrado en la Figura 31. La parte superior de la matriz 140 de poradores se conecta física y

eléctricamente con la unidad de accionadores (no mostrada). Según puede verse en la figura, la parte superior de la matriz 140 de poradores contiene un par de anillos concéntricos 142 y 144 de contacto eléctrico. Los anillos 142 y 144 de contacto eléctrico proporcionan comunicación eléctrica entre la unidad de accionadores y la matriz 140 de poradores. La unidad de accionadores contiene almohadillas de contacto de ánodo y cátodo en su parte inferior que se alinean con los anillos 142 y 144 de contacto eléctrico. La corriente eléctrica procedente de la unidad de accionadores es suministrada a la matriz 140 de poradores por medio de los anillos 142 y 144 de contacto eléctrico. Además, los anillos 142 y 144 de contacto eléctrico contribuyen a alinear físicamente la matriz 140 de poradores con la unidad de accionadores.

La Figura 34 muestra una vista inferior de una realización de una matriz 140 de poradores que está conectada con la membrana tisular que ha de ser porada. La superficie inferior de la matriz de poradores contiene elementos térmicos 148 de poración para efectuar la microporación de la membrana tisular. En este ejemplo, los elementos 148 de poración son pequeños filamentos que interconectan las trazas 150 más anchas de suministro de corriente. Tras su aplicación a la membrana tisular, se suministra un impulso de corriente eléctrica a la matriz 140 de poradores desde la unidad de accionadores (no mostrada) que acciona los elementos 148 de poración y forma microporos en la membrana tisular. La matriz 140 de poradores también contiene un anillo ubicador 152, que es un anillo perforado en el material que rodea los elementos 148 de poración. La geometría para la matriz 140 de poradores en este ejemplo es únicamente con fines ilustrativos, y se contempla dentro del alcance de la presente materia objeto inventiva que puedan usarse otras geometrías y otros materiales.

Tras la poración de la membrana tisular, los elementos 148 de poración son retirados de la membrana tisular desgarrando a lo largo del anillo ubicador 152. La Figura 35 muestra una matriz 140 de poradores después de que los elementos de poración han sido retirados del anillo ubicador 152. El adhesivo aplicado a esta porción restante de la matriz 140 de poradores es de una fuerza suficiente para hacer que la porción externa de la matriz 140 de poradores permanezca *in situ* cuando los elementos de poración sean traccionados apartándolos de la membrana tisular. De forma similar, el adhesivo que sujeta los elementos de poración a la membrana tisular es suficiente para traccionar los elementos de poración apartándolos de la piel mientras se rompen las perforaciones a lo largo del anillo ubicador 152.

La Figura 36 representa la aplicación de un parche reservorio 160 de fármacos al área porada de la membrana tisular. Según puede verse, el parche reservorio de fármacos o parche reservorio 160 está construido de un tamaño que quepa dentro del área que queda en la matriz 140 de poradores tras la retirada de los elementos de poración. El parche reservorio está construido de una capa superior, una capa central, que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otro permeante, composición que ha de ser aplicada a la membrana, y una capa inferior. La capa inferior contiene agujeritos o poros pequeños a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana tisular, y un adhesivo para la fijación del parche reservorio al área porada de la membrana tisular. La Figura 37 muestra un parche reservorio 160 tras la retirada de las porciones restantes de la matriz de poradores.

En una realización preferente, la unidad de accionadores comprende un cuerpo externo que contiene una cavidad y que define la parte superior del accionador, una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería colocados dentro de la cavidad, y una toma de conexión de interconexión para recibir la matriz de poradores, conteniendo la toma de conexión de interconexión un ánodo y un cátodo.

Ejemplo 13: Sistema de parche de la Figura 38

La Figura 38 muestra un diseño de parche desechable de una sola pieza que incorpora de manera integrada una matriz 170 de poración que es mantenida alineada con un parche reservorio de fármaco o un parche reservorio 172. El uso de dicho sistema sería para aplicar en primer lugar la matriz de poradores con un dispositivo de aplicadores o unidad de accionamiento (no mostrada). Tras la retirada del aplicador, la porción de la matriz 170 de poradores del sistema de una sola pieza se desgarraría, separándose del resto del sistema, dejando el parche reservorio y una pestaña 174 de extensión plegable en la piel del sujeto. Se aplicaría entonces el parche reservorio 172 sobre el sitio en el que había estado la matriz de poradores, siendo aplicado simplemente plegando a lo largo de una línea preformada 180 de pliegue en la pestaña 170 de extensión y haciendo presión con el parche reservorio 172 en el sitio porado. La etapa final es la retirada de la pestaña 174 de extensión, lo que desgarraría el parche reservorio 172 a lo largo de las líneas perforadas 176 de desgarro formadas de antemano, dejando solo el parche reservorio 172 en la piel del sujeto.

En una realización preferente, el parche reservorio 172 está construido de una capa superior, una capa central que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeante que ha de ser aplicado a la membrana, y una capa inferior. La capa inferior contiene agujeritos o poros pequeños a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana tisular, y un adhesivo para la fijación del parche reservorio al área porada de la membrana tisular. Además, se puede lograr la formación de las poraciones en la membrana tisular mediante el uso de una unidad de accionamiento u otro medio de activación mediante cualquier dispositivo descrito en la presente memoria, y no está limitada a ninguna unidad particular de accionamiento.

Una realización preferente está referida a un sistema de parches de administración de fármacos que comprende un accionador, una matriz de poradores y un parche reservorio unido a una pestaña de extensión. El parche reservorio

es aplicado a dicha área microporada de dicha membrana tisular después de la poración. El accionador comprende un cuerpo exterior que define una parte superior y que contiene una cavidad, una placa controladora que comprende componentes electrónicos de accionamiento y una batería y que están colocadas dentro de la cavidad, y una toma de conexión de interconexión para recibir la matriz de poradores y que contiene un ánodo y un cátodo.

- 5 La matriz de poradores comprende, además, una superficie superior, una superficie inferior, una pestaña de extensión y un revestimiento desprendible unido de forma desmontable a la superficie inferior. La superficie superior incluye un adhesivo eliminable y contiene dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para hacer contacto con la toma de conexión de interconexión en el ánodo y el cátodo tras la retirada de la capa adhesiva. La superficie inferior contiene una membrana de contacto con el tejido que comprende un sustrato con al menos un porador contenido sobre el sustrato o dentro del mismo. La superficie inferior también tiene una capa adhesiva para fijar la matriz de poradores a una membrana tisular. La matriz de poradores también incluye una pestaña de extensión unida de forma lateral y desmontable a la superficie inferior. La pestaña de extensión incluye, además, un adhesivo aplicado en la parte inferior de la misma, permitiendo con ello que la pestaña de extensión permanezca sobre la membrana tisular tras la retirada de la matriz de poradores.
- 10
- 15 También se describe un método de uso de tal dispositivo para administrar un fármaco u otro permeante a un paciente necesitado del mismo.

Las ventajas del uso de tal sistema de parches transdérmicos de administración de fármacos incluyen:

1. El diseño elimina cualquier problema relativo a tener la matriz de poradores en contacto estrecho con el parche reservorio.
- 20 2. También garantiza el debido alineamiento del parche reservorio sobre el área porada de la piel tras la aplicación de la matriz de poradores.
3. Desde la perspectiva del usuario, lo que en realidad son dos etapas (en primer lugar, porar, luego aplicar el parche reservorio) se convierte en una sola etapa de aplicación de la matriz de poradores, luego doblar y desgarrar a lo largo de líneas perforadas para dejar el parche reservorio en su sitio, muy parecido a meter una carta en un sobre, luego doblar la solapa para cerrarlo: un par de operaciones que están tan íntimamente ligadas que mentalmente se convierten rápidamente en un único procedimiento.
- 25 4. Desde una perspectiva de la comercialización, cada aplicación del parche reservorio está inextricablemente ligada al uso de una de las partes desechables de la matriz de poradores.
5. Desde una consideración de envasado, puede usarse un único envase de papel metalizado para contener todo el conjunto de matriz desechable de poradores/parche reservorio.
- 30 6. Para su fabricación, todo el conjunto puede ser formado y esterilizado con ETH/O si es preciso, luego llenado con el fármaco (asépticamente si es preciso) antes de ser sellado en el envase hermético de papel metalizado.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de parches de administración de fármacos que comprende:
 - i) una matriz (170) de poración para formar al menos un microporo en una membrana tisular, comprendiendo dicha matriz de poración una superficie superior y una superficie inferior;
 - ii) una pestaña (174) de extensión conectada de forma desmontable y lateral a dicha superficie inferior de dicha matriz (170) de poración a lo largo de una línea perforada (176) de desgarro y que incluye una línea preformada (180) de pliegue y un adhesivo para su unión a la membrana tisular; y
 - iii) un parche (172) que comprende un fármaco conectado de forma desmontable a dicha pestaña (174) de extensión.
2. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 1 en el que el parche (172) comprende una estructura sólida permeable.
3. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 2 en el que la estructura sólida permeable es un polímero poroso.
4. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 1 en el que dicho parche (172) comprende, además, un adhesivo para su unión a la membrana tisular.
5. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 1 en el que la matriz (170) de poración comprende elementos resistivos calentados.
6. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 1 en el que la matriz (170) de poración comprende, además, al menos un material seleccionado del grupo constituido por un hilo conductor, un material conductor mecanizado, un material conductor cortado por láser, un papel metalizado adhesivo, un material con baño galvanoplástico, un material de aleación con memoria de forma y un material conductor atacado químicamente.
7. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 1 que, además, comprende un accionador.
8. El sistema de parches de administración de fármacos de la reivindicación 7 en el que el accionador comprende una placa controladora.
9. Un método de fabricación de un sistema de parches de administración de fármacos que comprende:
 - i) montar una matriz (170) de poración para formar al menos un microporo en una membrana tisular, comprendiendo dicha matriz de poración una superficie superior y una superficie inferior;
 - ii) unir una pestaña (174) de extensión a la matriz (170) de poración que está conectada de forma desmontable y lateral a dicha superficie inferior de dicha matriz de poración a lo largo de una línea perforada (176) de desgarro y que incluye una línea preformada (180) de pliegue y un adhesivo para su unión a la membrana tisular; y
 - iii) unir un parche (172) que comprende un fármaco a la pestaña (174) de extensión que está conectado de forma desmontable a dicha pestaña de extensión.
10. El método de la reivindicación 9 en el que dicho parche (172) comprende una estructura sólida permeable.
11. El método de la reivindicación 10 en el que la estructura sólida permeable es un polímero poroso.
12. El método de la reivindicación 9 en el que dicho parche (172) comprende, además, un adhesivo para su unión a la membrana tisular.
13. El método de la reivindicación 9 en el que la matriz (170) de poración comprende elementos resistivos calentados.
14. El método de la reivindicación 9 en el que la matriz (170) de poración comprende, además, al menos un material seleccionado del grupo constituido por un hilo conductor, un material conductor mecanizado, un material conductor cortado por láser, un papel metalizado adhesivo, un material con baño galvanoplástico, un material de aleación con memoria de forma y un material conductor atacado químicamente.
15. El método de la reivindicación 9 en el que la etapa de montar una matriz (170) de poración comprende, además, la inclusión de un accionador.

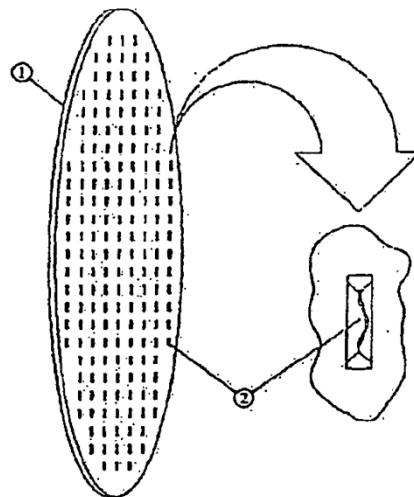


Figura 1

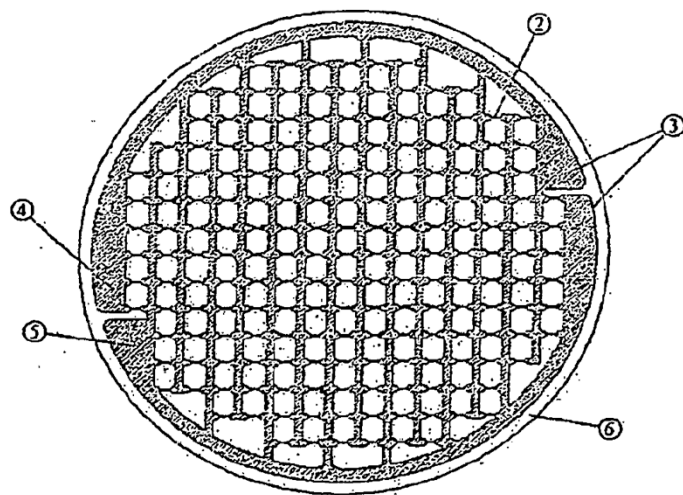


Figura 2

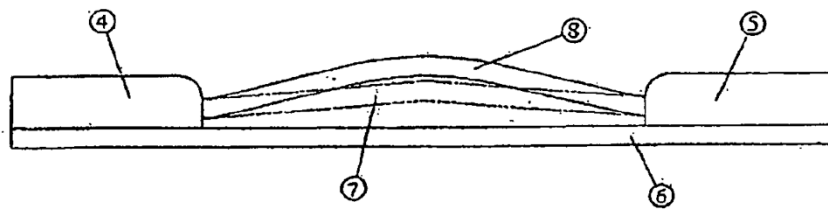


Figura 3

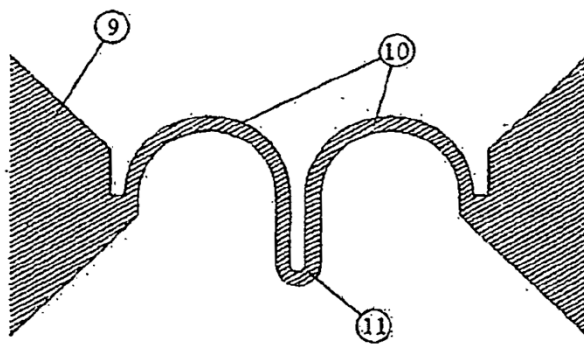


Figura 4

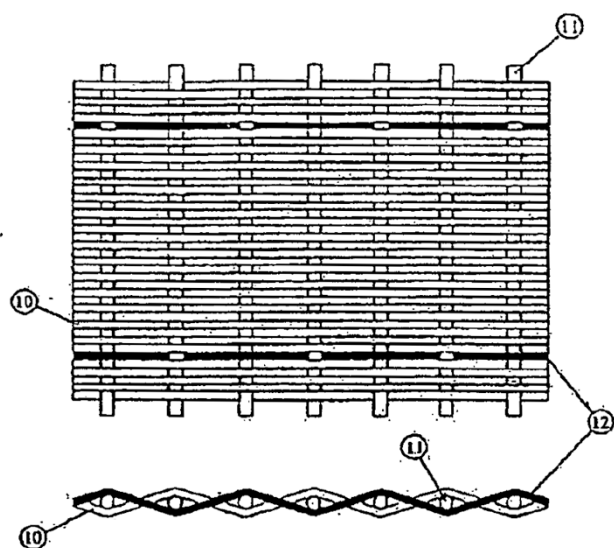


Figura 5

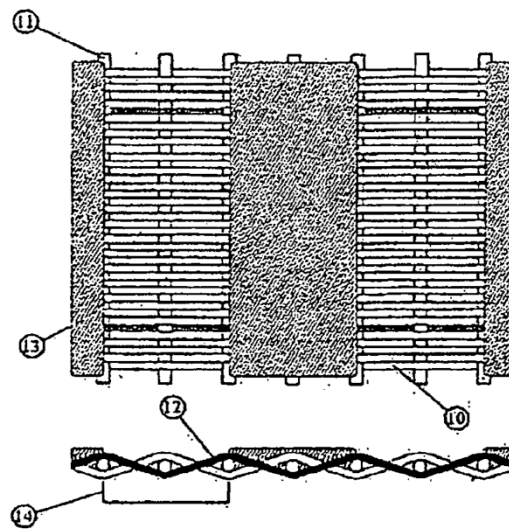


Figura 6

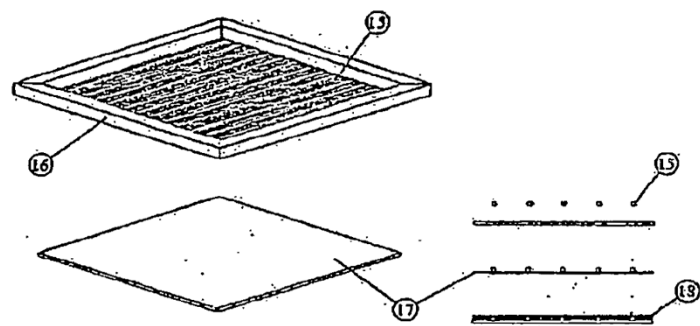


Figura 7

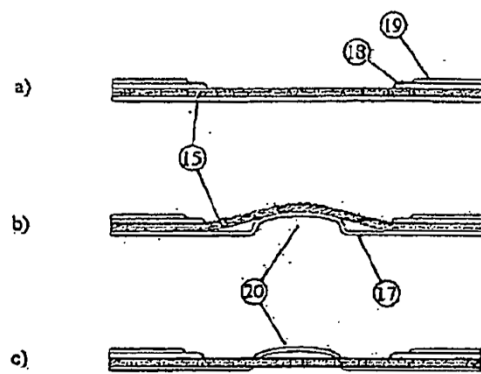


Figura 8 a, b y c

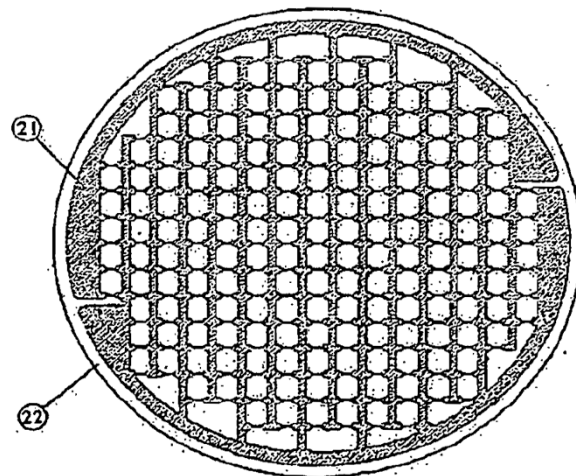


Figura 9

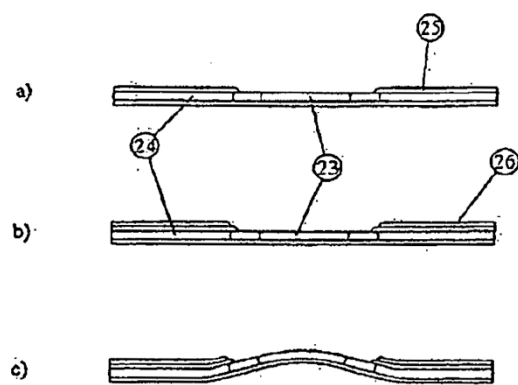


Figura 10 a, b y c

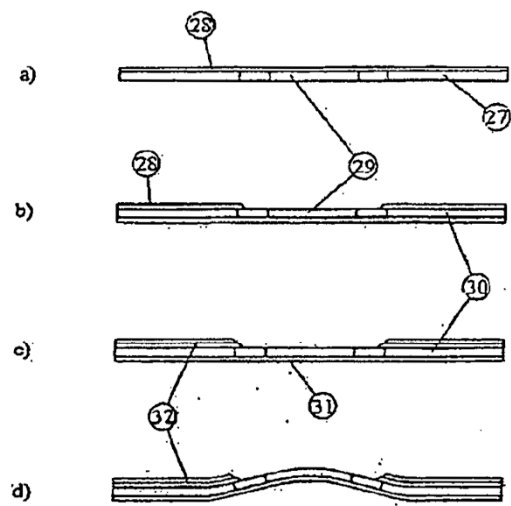


Figura 11

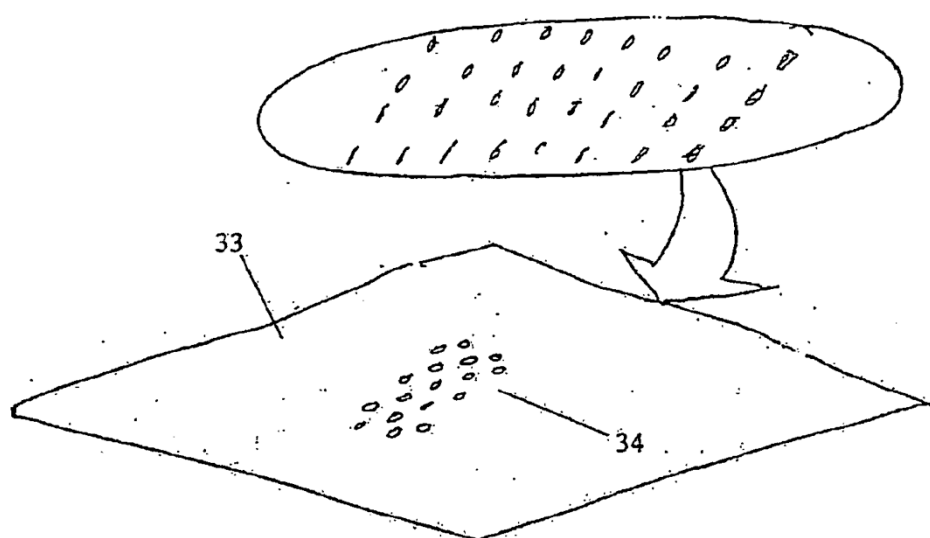


Figura 12

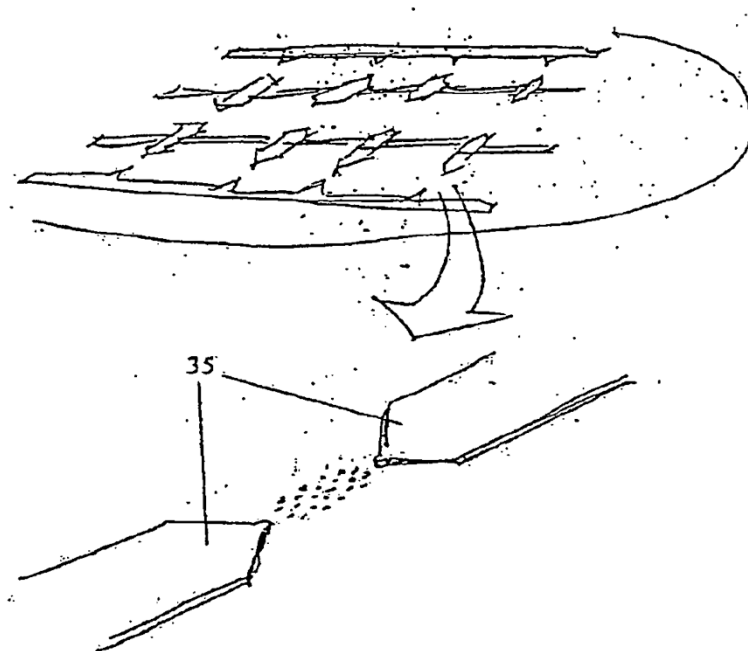


Figura 13

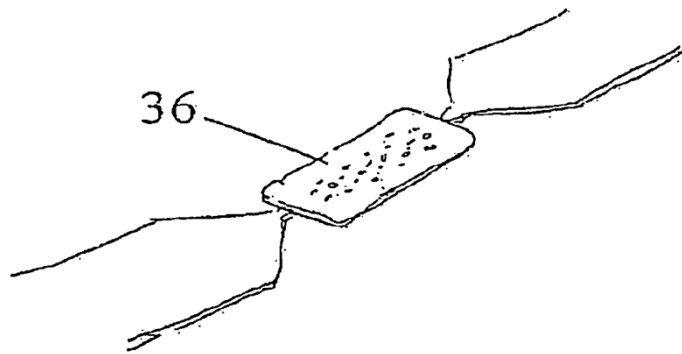


Figura 14

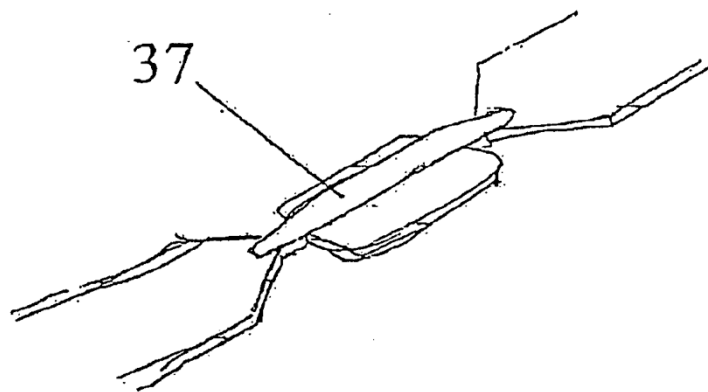


Figura 15

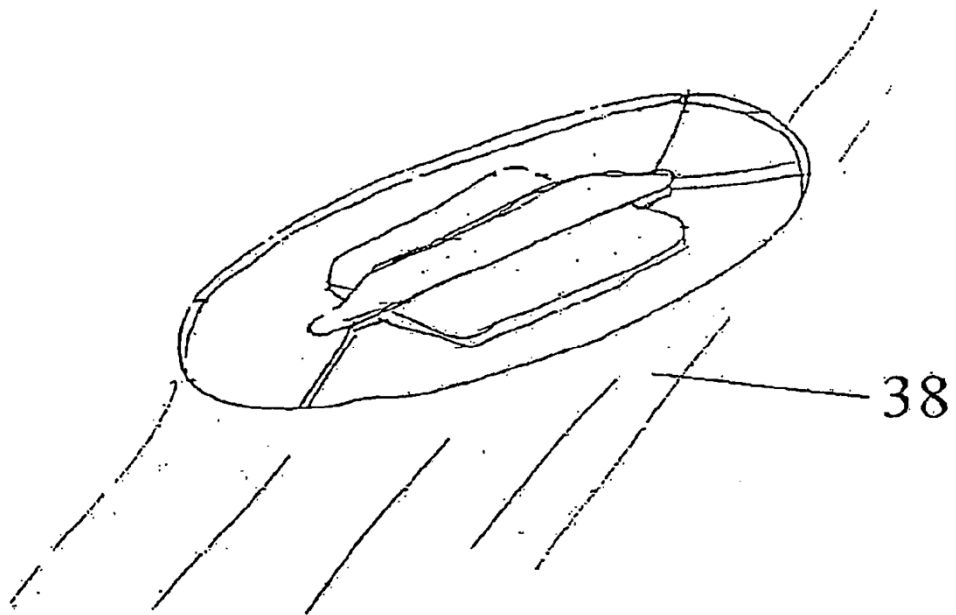


Figura 16

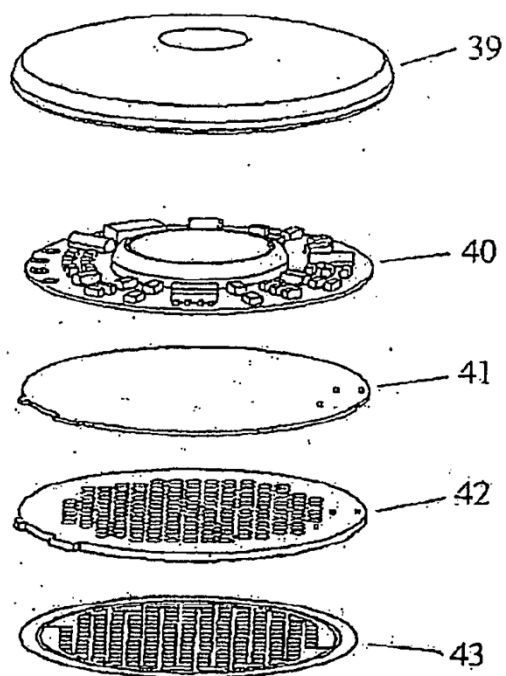


Figura 17

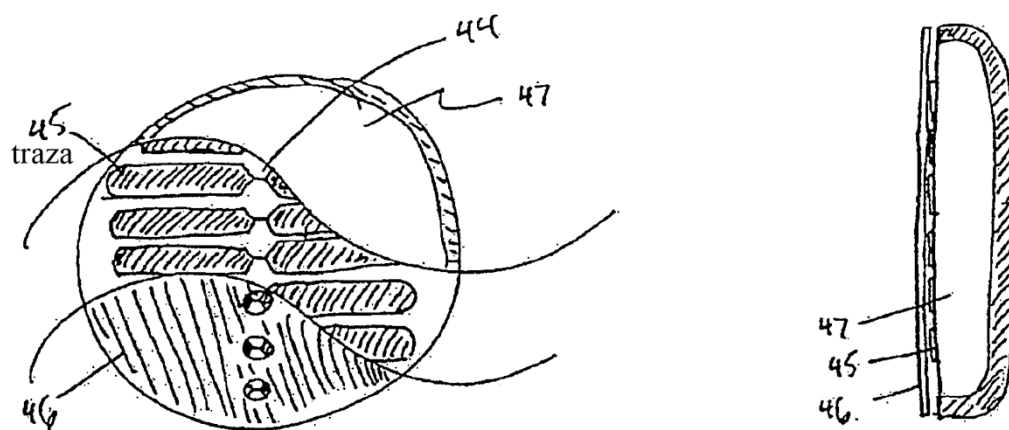
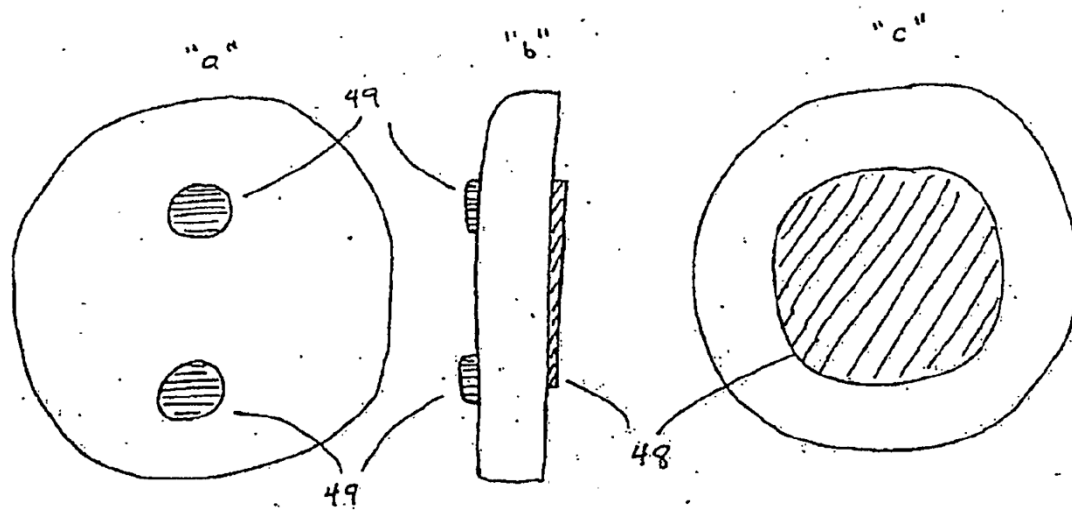


FIG. 18.



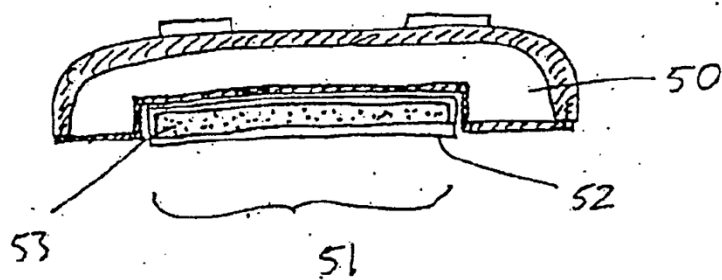


FIG 20

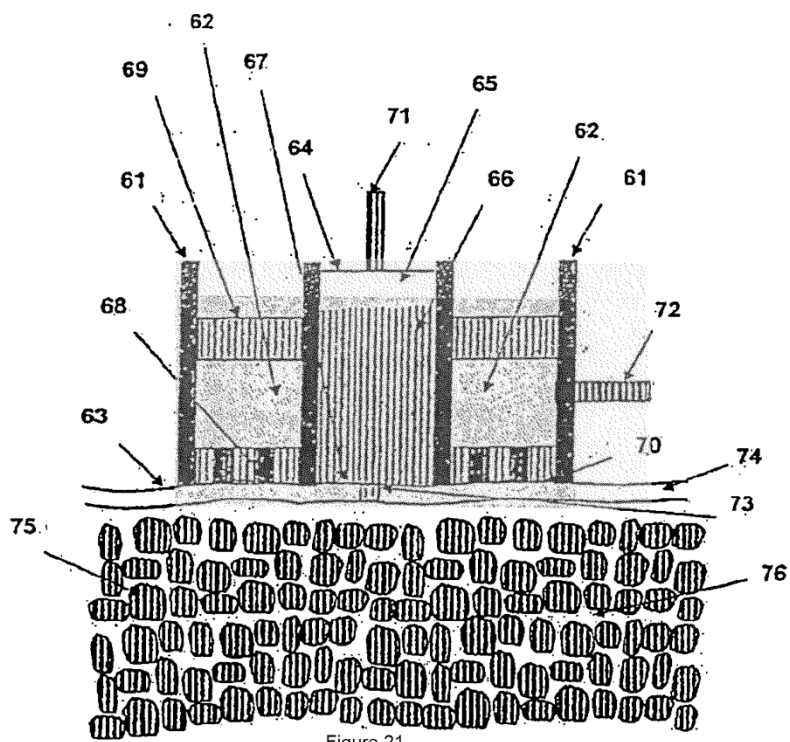
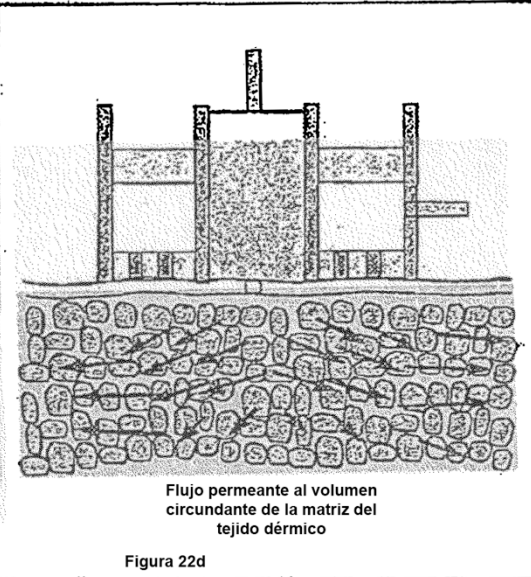
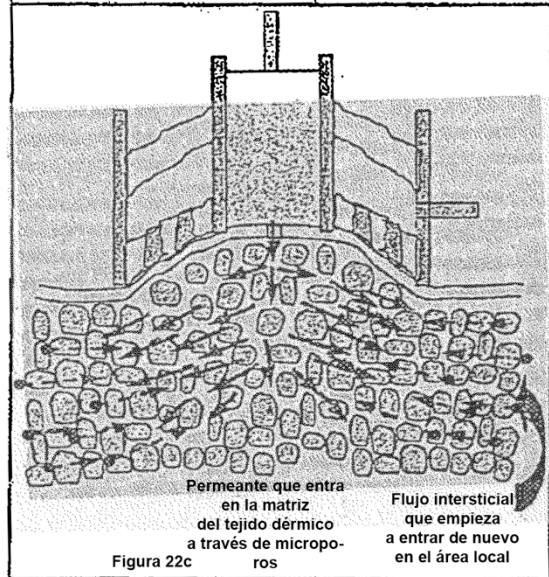
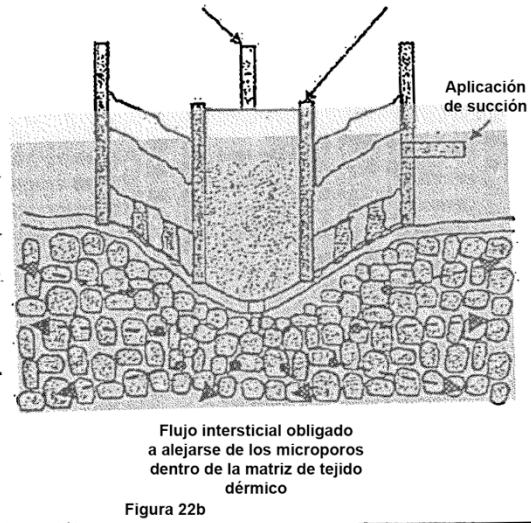
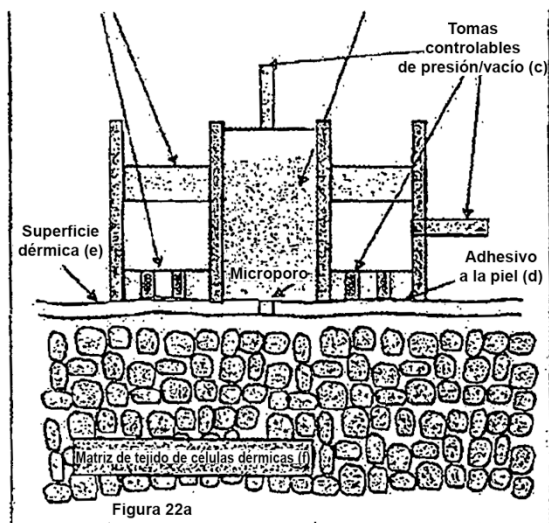
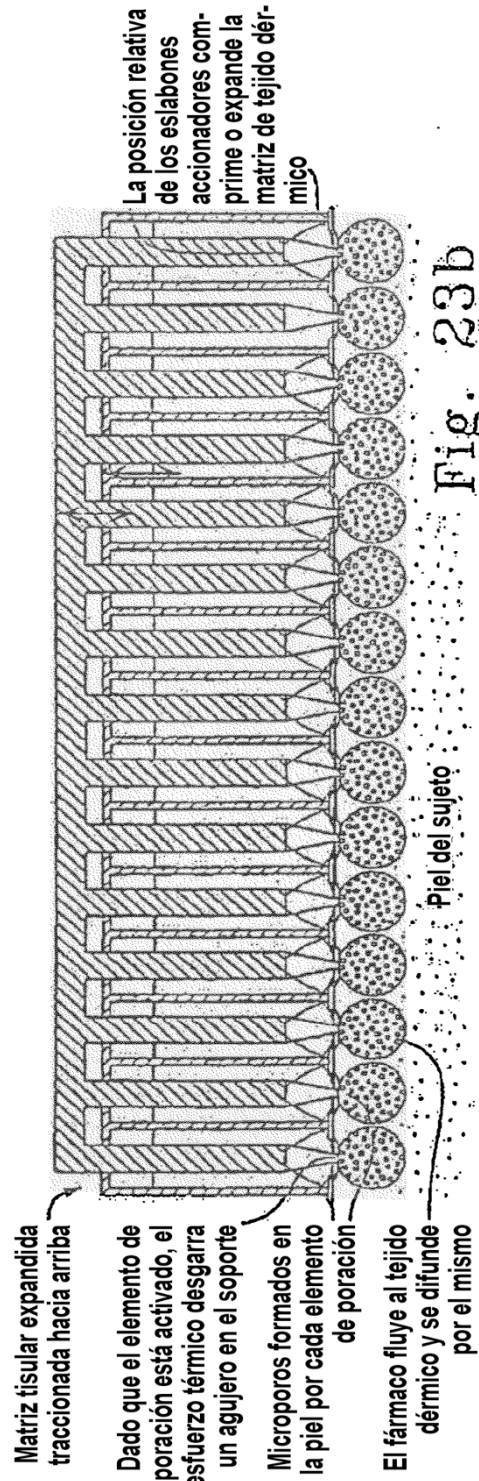
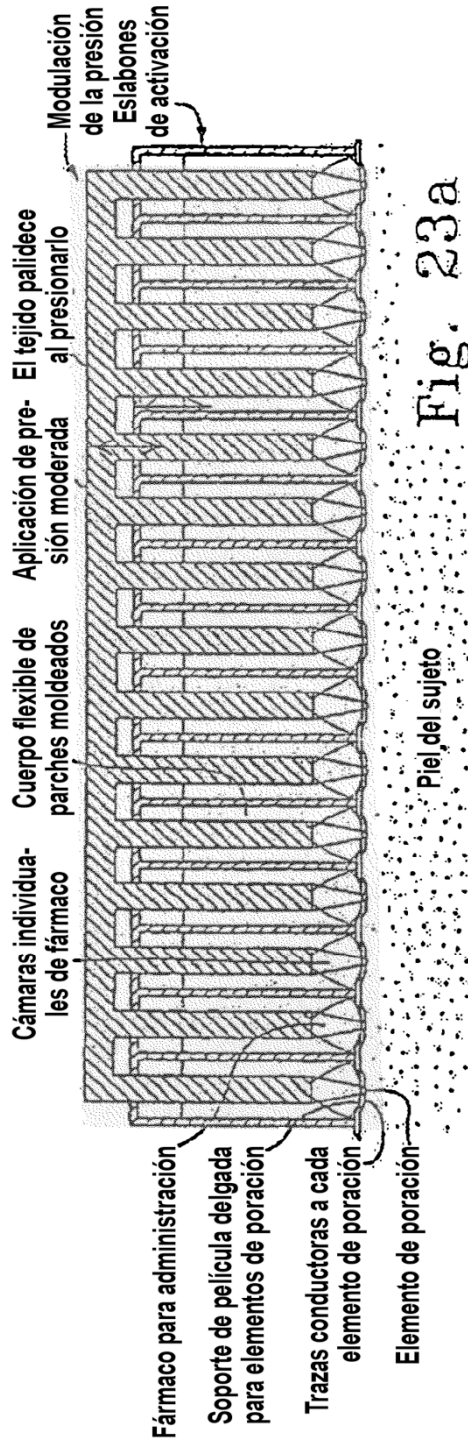


Figura 21





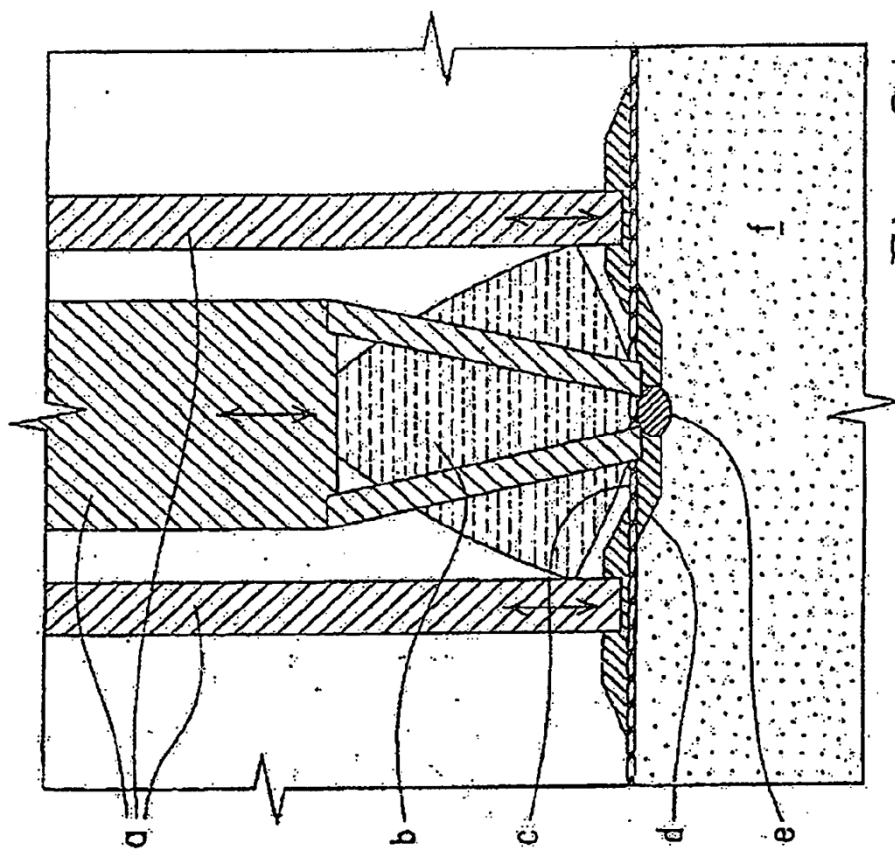


Fig. 24

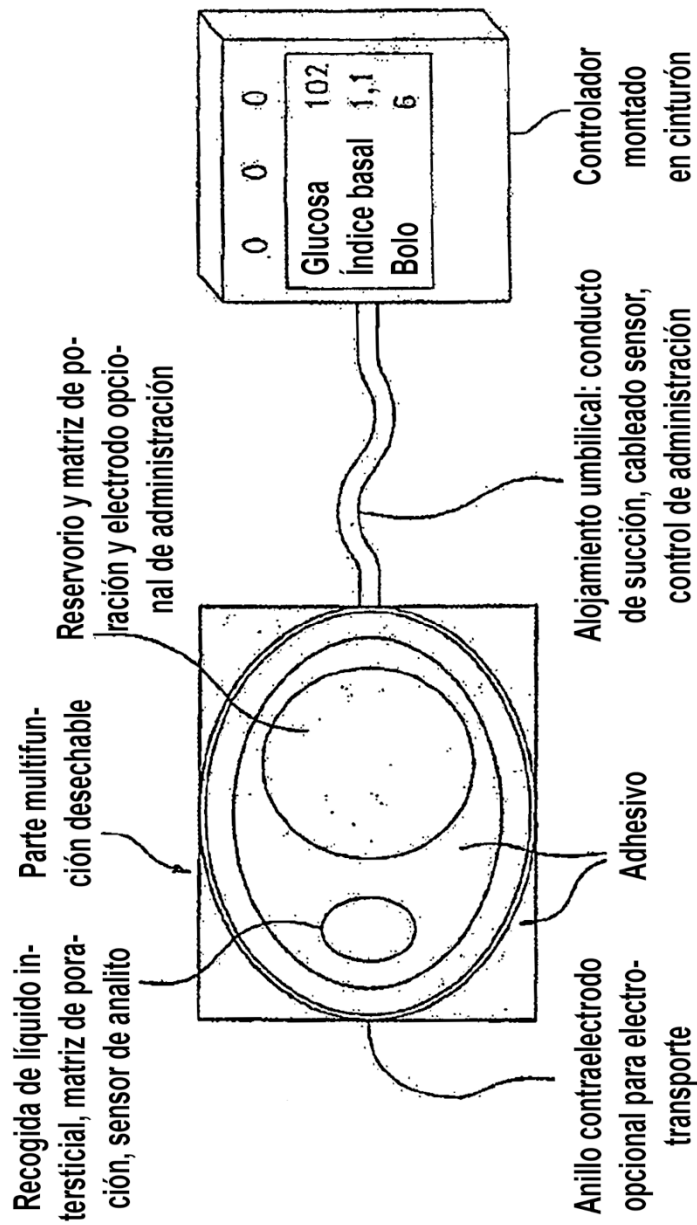


Fig. 25

Figura 26

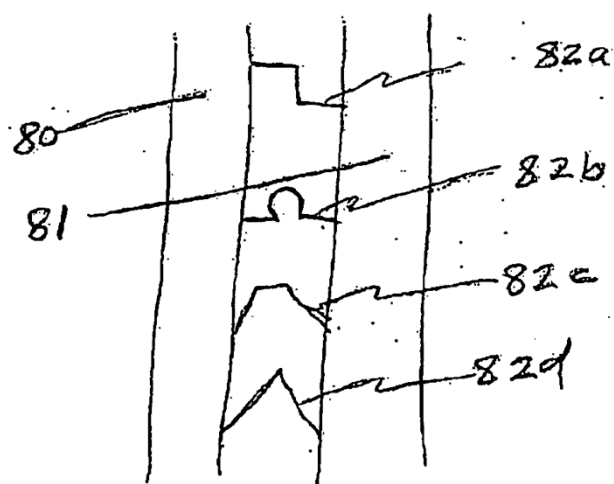
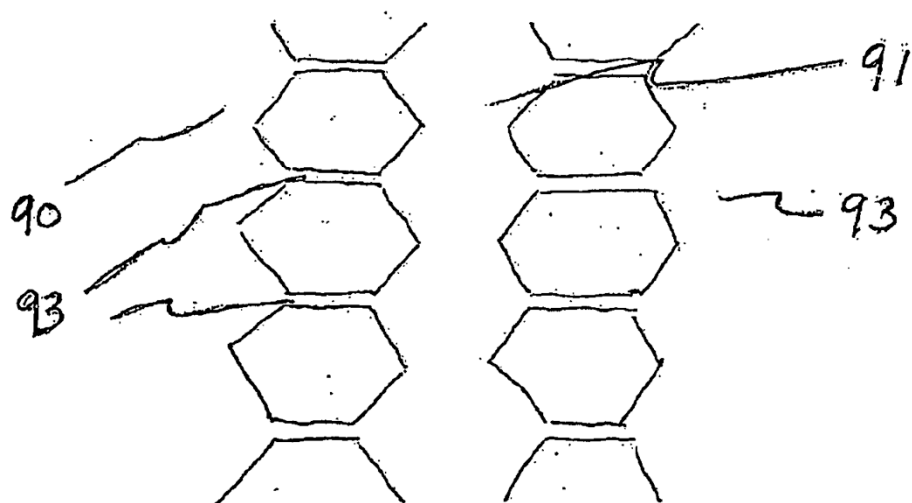


Figura 27



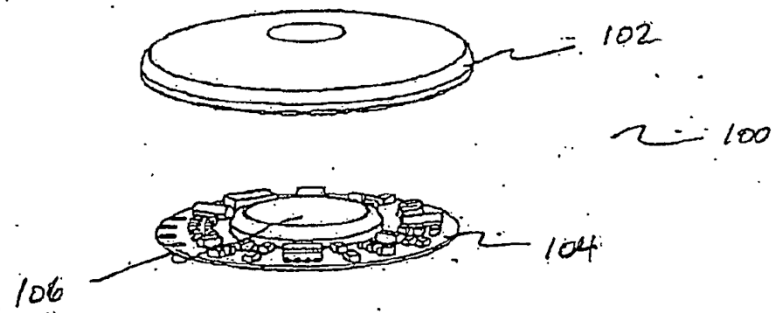


Fig 28

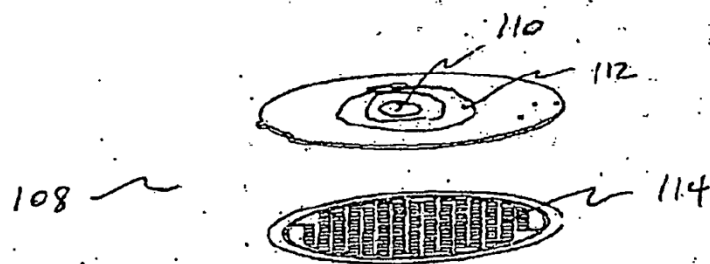


Fig 29

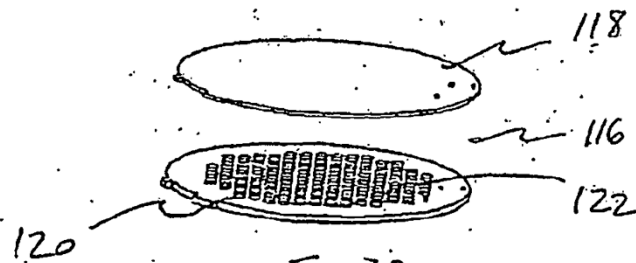


Fig 30

Figura 31

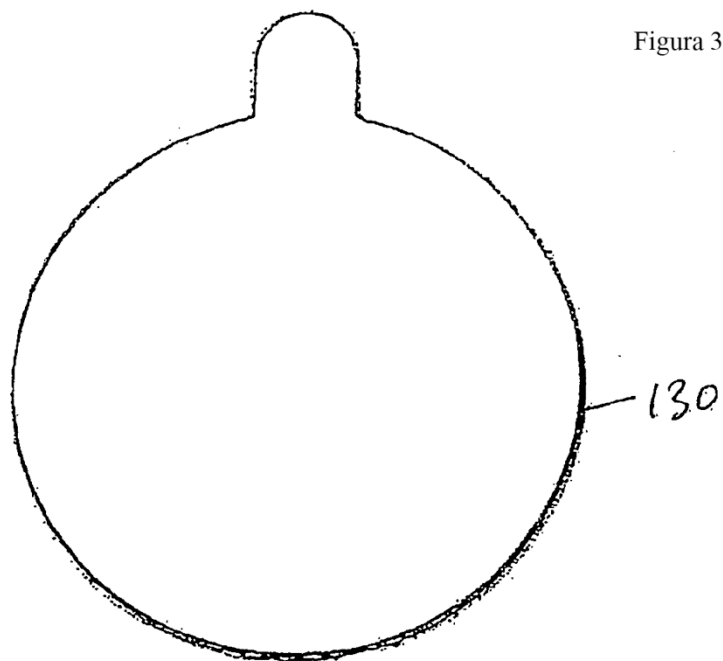


Figura 32

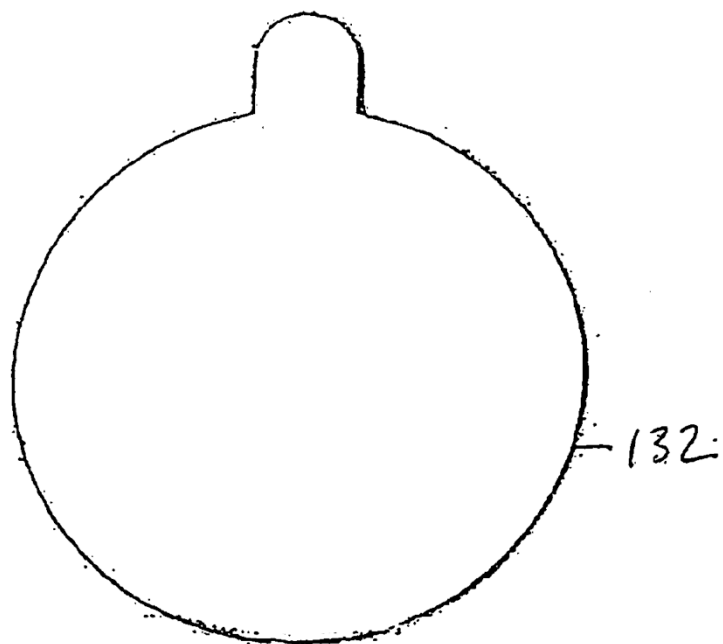


Figura 33

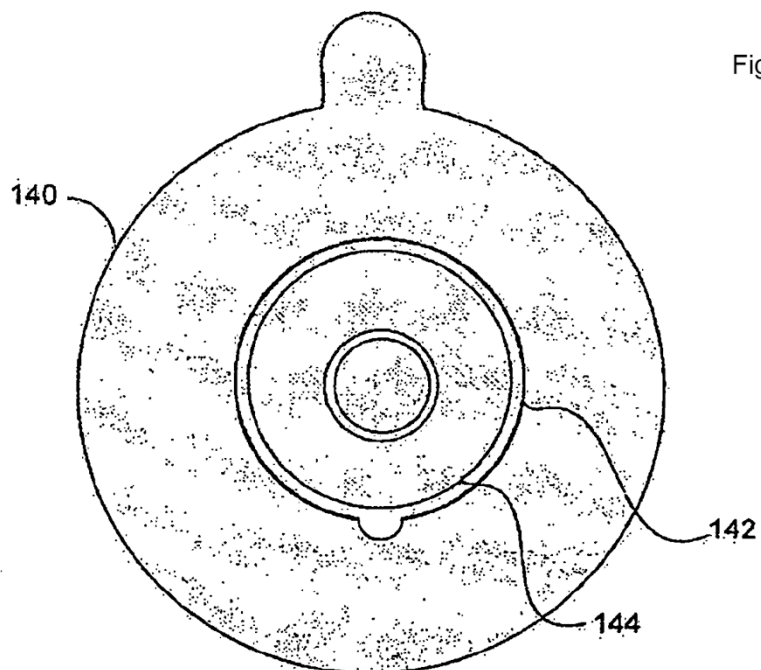


Figura 34

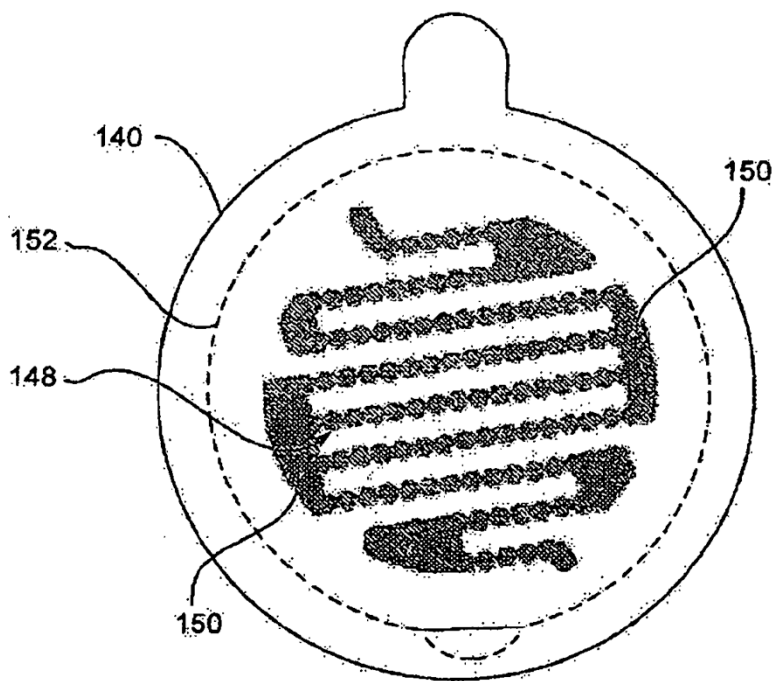


Figura 35

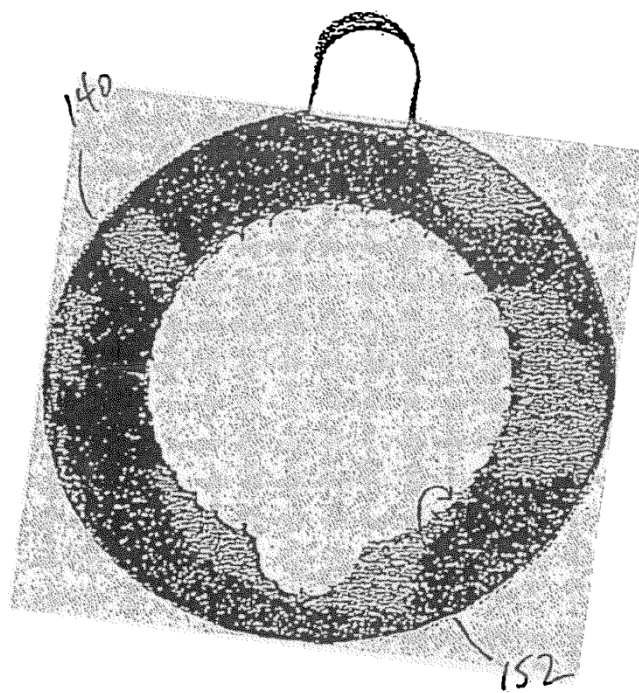


Figura 36

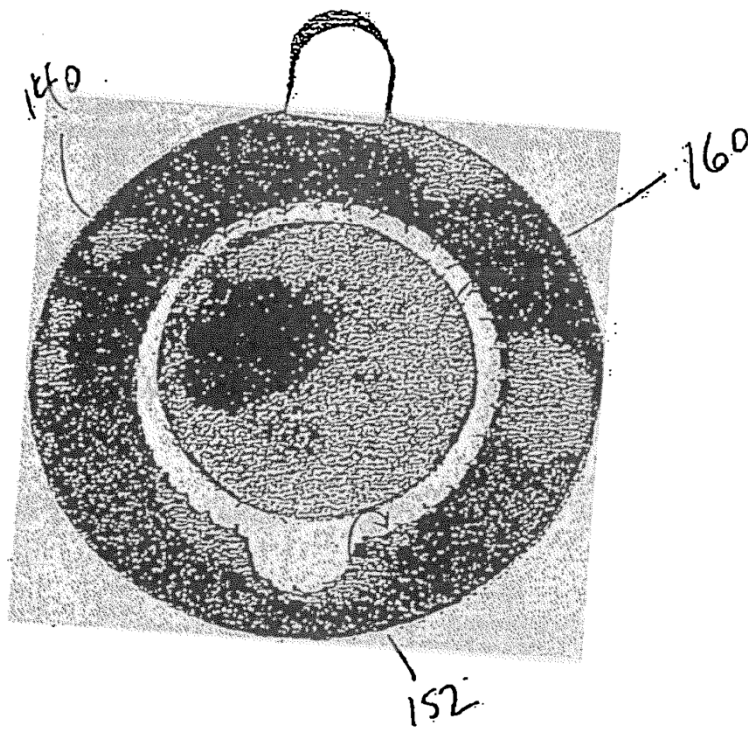
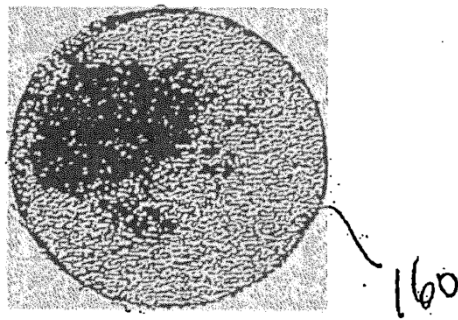


Figura 37



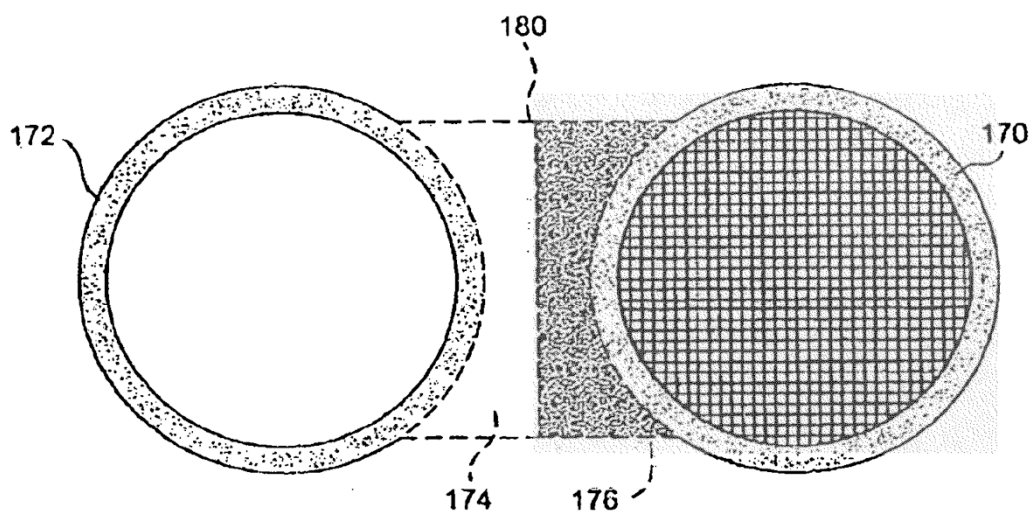


FIG. 38