

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 838**

51 Int. Cl.:

**A61F 13/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2008 PCT/US2008/051679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2008 WO08091878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2008 E 08728054 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2120825**

54 Título: **Sistema transdérmico de formación de poros y sistema de parche**

30 Prioridad:

**22.01.2007 US 886039 P**

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

**22.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MCRAE, STUART;  
BOWERMAN, WENDY, E.;  
BRAUN, STEVEN, WILSON;  
SPIEHL, REGINA;  
MESSIER, BERNADETTE;  
FARQUHAR, DAVID;  
KOCH, ERIN, MELISSA;  
O'LEARY, JEREMIAH, PETER;  
FISHER, MARK, JAMES;  
KASCAK, UROS;  
LANTZ, LOREN, J.;  
NOVAKOVIC, ZORAN y  
EPPSTEIN, JONATHAN, A.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 618 838 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 transdérmico de formación de poros y sistema de parche

### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un sistema para la administración transdérmica de fármacos u otros agentes que penetran a través de la piel de un sujeto. Más particularmente, esta invención se refiere a un sistema para la creación de pequeños agujeros o perforaciones o microporos en una membrana biológica del sujeto y la administración transdérmica subsecuente de fármacos y otros agentes que penetran dentro del sujeto a través de los microporos formados (en lo sucesivo llamados *permeantes*).

### Antecedentes

10 El estrato córneo es responsable principalmente de las propiedades de barrera de la piel. Por lo tanto, es esta capa la que presenta la mayor barrera frente al flujo transdérmico de fármacos y otras moléculas hacia dentro del cuerpo y de los analitos hacia fuera del cuerpo. El estrato córneo, la capa exterior rugosa de la piel, es una estructura compleja de restos compactos de células queratinizadas separados por dominios lipídicos. Comparado con la mucosa oral o gástrica, el estrato córneo es mucho menos permeable a moléculas tanto externas como internas al  
15 cuerpo. El estrato córneo se forma a partir de queratinocitos, que comprenden la mayoría de células de la epidermis que pierden su núcleo y se convierten en corneocitos. Estas células muertas comprenden el estrato córneo, que tiene un grosor de solamente aproximadamente 10 – 30 micras y protege el cuerpo de invasiones por parte de sustancias exógenas y de la migración hacia fuera de fluidos endógenos y moléculas disueltas. El estrato córneo se renueva continuamente mediante la muda de células corneales durante la descamación y la formación de nuevas  
20 células corneales mediante el proceso de queratinización. Históricamente, la mayoría de fármacos se han administrado oralmente o mediante inyección. Sin embargo, ni la vía oral ni la de inyección es adecuada para la administración continuada de fármacos a lo largo de un periodo de tiempo extendido. Además, el método de administración por inyección es inconveniente e incómodo; adicionalmente, las agujas continúan siendo un peligro tras su uso. Por lo tanto, la administración transdérmica de fármacos al cuerpo ha sido un método popular y eficaz  
25 para administrar un número limitado de permeantes dentro de un organismo.

Para mejorar la administración transdérmica de fármacos, se conocen métodos para incrementar la permeabilidad de la piel a fármacos. Por ejemplo, la Patente de EEUU N° 5.885.211 se dirige a técnicas de microporación térmica y equipos para formar uno o más microporos en una membrana biológica y a métodos para mejorar selectivamente el flujo hacia fuera de analitos desde el cuerpo o la administración de fármacos hacia dentro del cuerpo. La PCT WO  
30 00/03758, publicada el 27 de Enero del 2000, se dirige a métodos y aparatos para formar aberturas artificiales en un área seleccionada de una membrana biológica utilizando un elemento pirotécnico que, cuando se dispara, explota de una manera controlada de forma que la microexplosión produce la abertura artificial en la membrana biológica de una profundidad y diámetro deseados. La PCR WO 98/29123, publicada el 9 de julio de 1988 describe un método de mejora de la permeabilidad de una membrana biológica, tal como la piel de un animal, utilizando microporación y un  
35 potenciador tal como un potenciador sónico, electromagnético, mecánico, de energía térmica o químico. También se describen métodos y aparatos para administrar o monitorizar utilizando microporación en la PCT WO 99/44637, publicada el 10 de septiembre de 1999; la Patente de EEUU N° 6.022.316; la PCT WO 99/44508, publicada el 10 de septiembre de 1999; la PCT WO 99/44507, publicada el 10 de septiembre de 1999; la PCT WO 99/44638, publicada el 10 de septiembre de 1999; la PCT WO 00/04832, publicada el 3 de febrero del 2000; la PCT WO 00/04821,  
40 publicada el 3 de febrero del 2000; y la PCT WO 00/15102, publicada el 23 de marzo del 2000.

Persiste una necesidad de métodos y equipos mejorados para administración transdérmica de permeantes tales como, por ejemplo, fármacos, composiciones bioactivas, y similares.

WO 03/039620 A2 describe un aparato para facilitar la administración de una sustancia a través de la piel de un sujeto. El aparato incluye un asa y un cartucho, acoplado de forma separable del asa. El cartucho incluye uno o más  
45 electrodos y un parche que comprende la sustancia. Los electrodos están adaptados para aplicarse a una región de la piel, y el parche está adaptado para aplicarse a al menos una parte de la región de la piel retirando los electrodos de la misma. La parte del cartucho que contiene los electrodos comprende dos soportes del cartucho, que guían y aseguran el acoplamiento al asa del equipo. El parche se cubre con una capa protectora, y la capa protectora se acopla con la parte del cartucho que contiene el electrodo mediante una pestaña. Se acopla al parche una tira  
50 adhesiva para asegurar el cartucho a la piel durante el uso.

### Compendio

De acuerdo con la presente invención, se proporciona el sistema de administración transdérmica de permeante de la reivindicación 1.

En las reivindicaciones dependientes se presentan características adicionales del sistema.

55 Aquí en lo sucesivo se describe un sistema y un método para la administración transdérmica de permeante de al menos un permeante dentro de una membrana tisular de un sujeto. En un aspecto, el sistema de administración

transdérmica de permeante comprende un sustrato desechable, un primer revestimiento desprendible, y un parche que se puede retirar selectivamente de una superficie superior del primer revestimiento desprendible. El sustrato define un área de poración que está configurada para formar microporos en la membrana del tejido del sujeto. En otro aspecto, al menos una parte de la superficie inferior del primer revestimiento desprendible está conectada con una superficie de sustrato superior del sustrato. En otro aspecto ilustrativo más, el parche comprende una capa de soporte y un reservorio sobre el que está montada una parte de una superficie inferior de la capa de soporte que está configurada para contener de forma liberable el al menos un permeante. En una posición conectada, en la que el parche está montado sobre el primer revestimiento desprendible, una primera parte de la capa de soporte está montada de forma desprendible sobre la superficie superior del primer revestimiento desprendible, de forma alineada y espaciada con el área de poración del sustrato. En otro aspecto, una segunda parte de la capa de soporte se pliega hacia atrás aproximadamente un pliegue hasta una posición plegada cuando el parche está en la posición conectada de forma que la superficie inferior de la segunda parte de la capa de soporte se encara hacia fuera en dirección opuesta a la superficie de sustrato superior del sustrato.

Se discutirán otros aspectos y ventajas del sistema y método descritos en la presente memoria en referencia a las Figuras y a la descripción detallada de las realizaciones preferidas.

### Breve descripción de las figuras

Los dibujos acompañantes, que se incorporan y forman una parte de esta memoria, ilustran muchos aspectos descritos más adelante y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención. Los números iguales representan los mismos elementos a lo largo de las figuras.

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un sistema de administración transdérmica de permeante que muestra una primera realización de un parche transdérmico de la presente invención montado sobre una realización de un sustrato desechable.

La FIG. 2 es una vista en perspectiva de una realización ilustrativa de un aplicador de la presente invención.

La FIG. 3 es una vista en perspectiva del sistema de administración de la Figura 1 conectado de forma separable con el aplicador de la Figura 2.

La FIG. 4 es una vista detallada de la primera realización del parche transdérmico de la Figura 1.

La FIG. 5 es una vista detallada de una segunda realización del parche transdérmico de la presente invención.

La FIG. 6 es una vista detallada de una tercera realización del parche transdérmico de la presente invención.

La FIG. 7 es una vista detallada de una realización del sustrato del sistema de administración transdérmica, que muestra un borde que se extiende hacia fuera desde la superficie de sustrato superior.

La FIG. 8 es una vista elevada desde arriba del sustrato de la Figura 7.

La FIG. 9 es una vista elevada desde abajo del sustrato de la Figura 8.

La FIG. 10 es una vista elevada desde arriba de una realización de una matriz de filamentos.

La FIG. 11 es una vista transversal aumentada de la matriz de filamentos tomada a través de la línea 11 de la Figura 10.

La FIG. 12 es una vista en perspectiva de la matriz de filamentos de la Figura 10.

La FIG. 13 es una vista transversal del filamento tomada a través de la línea 13 de la Figura 12.

Las FIGS. 14A-C son vistas esquemáticas de matrices de filamentos equilibradas ilustrativos.

La FIG. 15 es una vista esquemática parcialmente transversal de un medio ilustrativo para formar microporos en una membrana tisular.

La FIG. 16 es una vista esquemática de un ensamblaje de electrodos del medio para formar microporos en una membrana tisular de la Figura 15.

La FIG. 17 es una vista esquemática en perspectiva del sistema de administración transdérmica de permeante de la Figura 1 que se muestra conectado con la piel de un sujeto antes de la poración de la piel del sujeto.

La FIG. 18 es una vista esquemática en perspectiva del sistema de administración transdérmica de permeante que muestra el parche transdérmico separándose de una parte del sistema de administración transdérmica de permeante tras la poración de la piel del sujeto.

La FIG. 19 es una vista esquemática en perspectiva del parche transdérmico situado de forma alineada con el área porada de la piel del sujeto.

La FIG. 20 es una vista detallada de una cuarta realización del parche transdérmico de la presente invención.

La FIG. 21 es una vista detallada de una quinta realización del parche transdérmico de la presente invención.

La FIG. 22 es una vista esquemática en perspectiva del sistema de administración transdérmica de permeante de la Figura 21 que muestra el parche transdérmico tras separarse de una parte del sistema de administración transdérmica de permeante tras la poración de la piel del sujeto.

La FIG. 23 es una vista esquemática en perspectiva del sistema de administración transdérmica de permeante que muestra el parche transdérmico después de que el reservorio del parche se haya plegado en alineación con los microporos formados.

La FIG. 24 es una vista esquemática en perspectiva del sistema de administración transdérmica de permeante que muestra porciones que se pueden retirar del sistema de administración transdérmica de permeante separándose del parche transdérmico.

La FIG. 25 muestra un esquema ilustrativo de un circuito del aplicador.

La FIG. 26 muestra un esquema ilustrativo de un circuito eléctrico ilustrativo para el aplicador.

La FIG. 27 muestra un esquema ilustrativo de diagrama de bloques de potencia de polarización.

La FIG. 28 muestra un esquema ilustrativo de un diagrama de bloques del microprocesador.

La FIG. 29 muestra un esquema ilustrativo de un diagrama de bloques del circuito de vacío.

La FIG. 30 ilustra esquemáticamente un diagrama de flujo ilustrativo de comportamiento de alto nivel del aplicador.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más rápidamente mediante referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, dibujo, y reivindicaciones, y sus descripciones previas y siguientes. Sin embargo, antes de describir los aparatos, sistemas y/o métodos presentes, se debe de entender que esta invención no está limitada a los sistemas descritos específicos excepto cuando se indica lo contrario. También se debe entender que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente aspectos particulares y no pretende ser limitante.

Tal y como se utiliza en toda la memoria, las formas singulares “un”, “uno”, y “el” incluyen referentes plurales excepto cuando el contexto dicta claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un filamento” puede incluir dos o más de dichos filamentos excepto cuando el contexto indique lo contrario.

Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como desde “aproximadamente” un valor particular, y/o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Similarmente, cuando se expresan valores como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se debe entender que el valor particular forma otro aspecto. Se debe de entender además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, una “membrana tisular” puede ser una o más capas cualesquiera de la epidermis de un sujeto. Por ejemplo, en un aspecto, la membrana tisular es una capa de la piel que incluye la capa más externa de la piel, esto es, el estrato córneo. En un aspecto alternativo, una capa de la piel puede incluir uno o más capas de soporte de la epidermis, comúnmente identificadas como capas del estrato granuloso, estrato de Malpighi, y estrato germinativo. Un experto ordinario en la técnica apreciará que hay esencialmente muy poca o ninguna resistencia al transporte o a la absorción de un permeante a través de las capas de soporte de la epidermis. Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, una al menos una ruta formada en una capa de piel de un sujeto es una ruta en la capa del estrato córneo de un sujeto. Además, tal y como se utiliza en la presente memoria, “estrato córneo” se refiere a la capa más externa de la piel, que consiste en desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 20 capas de células en varias etapas de secado. El estrato córneo proporciona una barrera frente a la pérdida de agua desde el interior del cuerpo hacia el ambiente externo y frente al ataque desde el ambiente externo hacia el interior del cuerpo. Todavía más, tal y como se utiliza en la presente memoria, “membrana tisular” puede hacer referencia a un agregado de células de un tipo particular, junto con su sustancia intracelular, que forma un material estructural. Al menos una superficie de la membrana tisular debe ser accesible al equipo. Tal y como se menciona anteriormente, la membrana tisular preferida es la piel. Otros tejidos adecuados para uso con esta invención incluyen tejido de mucosa y órganos blandos.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “fluido subcutáneo” puede incluir, sin limitación, humedad, plasma, sangre, una o más proteínas, fluido intersticial, y cualquier combinación de los mismos. En un aspecto, un fluido subcutáneo de acuerdo con la presente invención es una fuente de humedad que comprende agua.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, formación de poros o microporos (en lo sucesivo llamada “poración”,

“*microporación*” en esta memoria), o cualquier término similar significa la formación de un pequeño agujero o hendidura (subsecuentemente también referido como un “microporo”) en o a través de una membrana tisular o biológica, tal como piel o membrana de mucosa, o la capa exterior de un organismo para disminuir las propiedades de barrera de esta membrana biológica para el paso de al menos un permeante desde un lado de la membrana biológica hasta el otro para propósitos seleccionados. Preferiblemente el agujero o “microporo” así formado tiene un diámetro de aproximadamente 1 – 1.000 micras y se extiende suficientemente dentro de la membrana biológica como para romper las propiedades de barrera del estrato córneo sin afectar negativamente a los tejidos subyacentes. Se debe entender que el término “microporo” se utiliza en la forma singular por simplicidad, pero que el equipo de la presente invención puede formar múltiples aberturas artificiales. La poración puede reducir las propiedades de barrera de una membrana biológica hacia dentro del cuerpo para propósitos seleccionados, o para ciertos procedimientos médicos o quirúrgicos. Para los propósitos de esta solicitud, “poración” y “microporación” se utilizan de forma intercambiable y significan lo mismo.

Un sistema de formación de microporos o de formación de poros (en lo sucesivo llamado “*microporador*” o “*porador*” en esta memoria) es un componente para un equipo de microporación capaz de microporar. Ejemplos de un microporador o porador incluyen, pero no se limitan a, un filamento capaz de suministrar de forma conductiva energía térmica por contacto directo a una membrana biológica para causar la ablación de alguna parte de la membrana lo suficientemente profunda como para formar un microporo, una capa tóxica colorante/absorbente calentada ópticamente, un solenoide electromecánico, una microlanceta, un ablador de energía sónica, un sistema láser de ablación, un perforador de chorro de fluido de alta presión, y similares. Tal y como se utilizan en la presente memoria, “microporador” y “porador” se utilizan de forma intercambiable.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “potenciación de la penetración” o “potenciación de la permeación” significa un incremento en la permeabilidad de la membrana biológica a un fármaco, composición bioactiva, u otra molécula, compuesto, partícula o sustancia química (también llamada “permeante”), esto es, para incrementar la tasa a la que el fármaco, composición bioactiva, u otra molécula, compuesto o partícula química permea la membrana biológica.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “potenciador”, “potenciador químico”, “potenciador de la penetración”, “potenciador de la permeación”, y similares incluyen todos los potenciadores que incrementan el flujo de un permeante, analito, u otra molécula a través de la membrana biológica, y se limita solamente por funcionalidad. En otras palabras, se pretende incluir todos los compuestos desorganizadores de la envuelta celular y disolventes y otros agentes químicos potenciadores cualesquiera. Adicionalmente, 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. Se pueden combinar una o más tecnologías de potenciación secuencialmente o simultáneamente. Por ejemplo, se puede aplicar primero un potenciador químico para permeabilizar la pared capilar y entonces se puede aplicar un campo iontoforético o de energía sónica para conducir activamente un permeante dentro de esos tejidos que rodean y comprenden el lecho capilar.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, “transdérmico” significa pasaje de un permeante dentro y a través de la membrana biológica.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término “permeante”, “fármaco”, “composición permeante”, o “agente farmacológicamente activo” o cualquier otro término similar se utilizan de forma intercambiable para referirse a cualquier material químico o biológico o compuesto adecuado para administración transdérmica mediante los métodos conocidos previamente en la técnica y/o mediante los métodos enseñados en la presente invención, que inducen un efecto biológico o farmacológico deseado, que puede incluir pero no se limita a (1) tener un efecto profiláctico en el organismo y prevenir un efecto biológico indeseado tal como una infección, (2) aliviar una condición causada por una enfermedad, por ejemplo, aliviar el dolor o la inflamación, y/o (3) tanto aliviar, reducir, o eliminar completamente la enfermedad del organismo. El efecto puede ser local, tal como proporcionar un efecto anestésico local, o puede ser sistémico. Dichas sustancias incluyen amplias clases de compuestos que se administran normalmente dentro del cuerpo, que incluyen a través de superficies del cuerpo y membranas, que incluyen la piel. En general, por ejemplo y sin intención de ser limitante, dichas sustancias pueden incluir cualquier fármaco, material químico o biológico que induce un efecto biológico o farmacológico deseado. Para tal fin, en un aspecto, el permeante puede ser un agente de molécula pequeña. En otro aspecto, el permeante puede ser un agente macromolecular. En general, y sin limitación, los permeantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticoagulantes; anticonvulsionantes; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antihistaminas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañas; antieméticos; antineoplásticos; fármacos antiparkinsonismo; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de la xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de canales de potasio y calcio, bloqueadores beta, bloqueadores alfa, y antiaritmicos; antihipertensivos; diuréticos y antidiuréticos; vasodilatadores que incluyen coronarios generales, periféricos, y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; vasoconstrictores; preparaciones para la tos y el resfriado, que incluyen descongestionantes; hormonas tales como estradiol y otros esteroides, que incluyen corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresivos; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes.

Los equipos y métodos de la presente invención también se pueden utilizar para administrar transdérmicamente péptidos, polipéptidos, proteínas, u otras macromoléculas que se sabe que son difíciles de transmitir a través de la piel con técnicas convencionales existentes debido a su tamaño. Estas sustancias macromoleculares tienen típicamente un peso molecular de al menos 300 Daltons, y más típicamente, en el intervalo de aproximadamente 300 hasta 40.000 Daltons. Los ejemplos de polipéptidos y proteínas que se pueden administrar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, anticuerpos, LHRH, análogos de LHRH (tales como goserelina, leuprolida, busarelina, triptorelina, gonadorelina, nafarelina y leuprolida), GHRH, GHRF, insulina, insulínotropina, calcitonina, octreótrido, endorfina, TRH, NT-36 (nombre químico: N-((s)-4-oxo-2-acetidinil]-carbonil]-L-histidil-L-prolinamida), liprecina, hormonas pituitarias (p. ej., HGH, HMG, HCG, acetato de desmopresina, etc.), luteoides del folículo, ANF-alfa, factores de crecimiento tales como factor de liberación (GFRF), MSH-beta, GH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparaginasa, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoietina, epoprostenol (inhibidor de agregación de plaquetas), glucagón, hirudina y análogos de hirudina tales como hirulog, hialuronidasa, interleuquina-2, menotropinas (urofolitropina (FSH) y LH), oxitocina, estreptoquinasa, activador de plasminógeno de tejido, uroquinasa, vasopresina, desmopresina, análogos de ACTH, ANP, inhibidores de la depuración de ANP, antagonistas de la angiotensina II, agonistas de la hormona antidiurética, antagonista de la hormona antidiurética, antagonistas de la bradiquinina, CD4, ceredasa, CSIs, encefalinas, fragmentos de FAB, supresores del péptido IgE, IGF-1, factores neurotróficos, factores de estimulación de colonias, hormona paratiroidea y agonistas, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de la prostaglandina, citoquinas, linfocinas, pentigetida, proteína C, proteína S, inhibidores de renina, limosina alfa-1, trombolíticos, TNF, G-CSF, EPO, PTH, heparina que tiene un peso molecular desde 3.000 hasta 12.000 Daltons, vacunas, análogos de antagonistas de vasopresina, interferón alfa, beta y gamma, anti tripsina alfa-1 (recombinante), y genes TGF-beta; péptidos; polipéptidos; oligonucleótidos; ácidos nucleicos; y polisacáridos.

Además, tal y como se utiliza en la presente memoria, "péptido", significa péptidos de cualquier longitud e incluye proteínas. Los términos "polipéptido" y "oligopéptido" se utilizan en la presente memoria sin pretender ninguna limitación particular por tamaño, excepto cuando se especifica un tamaño particular. Los péptidos ilustrativos que se pueden utilizar incluyen, sin limitación, oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrófica, factor de crecimiento epidérmico, prolactina, luliberina o hormona liberadora de la hormona luteinizante, hormona del crecimiento, factor liberador de la hormona de crecimiento, insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastina, urogastroina, secreteina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, renina, bradiquinina, bicitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, y análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos, anticuerpos monoclonales y vacunas solubles. Se contempla que la única limitación al fármaco de péptidos o proteínas que se puede utilizar es una de funcionalidad.

Los ejemplos de fármacos de péptidos y proteínas que contienen uno o más grupos amino incluyen, sin limitación, agentes anticáncer, antibióticos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios y analgésicos, agentes anestésicos, antiulcerantes, agentes para tratar la hipertensión, agentes para tratar la hipercalcemia, agentes para tratar la hiperlipidemia, etc., cada uno de los cuales tiene al menos un grupo amino primario, secundario o terciario en la molécula, preferiblemente, se pueden mencionar péptidos, proteínas o enzimas tales como insulina, calcitonina, hormona del crecimiento, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), eritropoietina (EPO), proteína morfogénica de hueso (BMP), interferón, interleucina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de nervio (NGF), uroquinasa, etc. Más ejemplos de fármacos de proteína incluyen, sin limitación, insulina, interferón alfa, beta y gamma, hormona de crecimiento humana, factor de crecimiento transformante alfa y beta-1, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (G-MCSF), hormona paratiroidea (PTH), calcitonina humana o de salmón, glucagón, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), y análogos de LHRH.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, una cantidad "efectiva" de un agente farmacológicamente activo significa una cantidad suficiente para proporcionar el efecto y actuación local o sistémico deseado a un balance beneficio/riesgo razonable como parte de cualquier tratamiento médico. Tal y como se utiliza en la presente memoria, una cantidad "efectiva" de una preparación o potenciador químico significa una cantidad seleccionada para proporcionar el incremento deseado en la permeabilidad de membrana biológica, la profundidad de penetración deseada, la tasa de administración, y la cantidad de fármaco administrado.

Más adelante se describen realizaciones de la presente invención con referencia a diagramas de bloques e ilustraciones de diagramas de flujo de métodos, aparatos (esto es, sistemas) y productos de programas de ordenador. Se entenderá que cada bloque de los diagramas de bloques y de las ilustraciones de diagramas de flujo, y combinaciones de bloques en los diagramas de bloques e ilustraciones de diagramas de flujo, respectivamente, se pueden implementar mediante instrucciones de programa de ordenador. Estas instrucciones de programa de ordenador se pueden cargar dentro de un ordenador de propósito general, un ordenador de propósito especial, u otro aparato programable de procesamiento de datos para producir una máquina, tal que las instrucciones que se ejecutan en un ordenador u otro aparato programable de procesamiento de datos crean un medio para implementar las funciones especificadas en el bloque o bloques del diagrama de flujo.

Estas instrucciones de programa de ordenador también se pueden almacenar en una memoria legible por un

ordenador que puede dirigir un ordenador u otro aparato programable de procesamiento de datos para funcionar de una determinada manera, tal que las instrucciones almacenadas en la memoria legible por un ordenador producen un artículo de fabricación que incluye instrucciones legibles por un ordenador para implementar la función especificada en el bloque o bloques del diagrama de flujo. Las instrucciones de programa de ordenador también pueden ser cargadas en un ordenador u otro aparato programable de procesamiento de datos para causar una serie de etapas operacionales a ser realizadas en el ordenador u otro aparato programable para producir un proceso implementado por ordenador tal que las instrucciones que ejecuta en el ordenador u otro aparato programable proporcionan etapas para implementar las funciones especificadas en el bloque o bloques del diagrama de flujo.

De este modo, los bloques de los diagramas de bloques y las ilustraciones de diagramas de flujo dan soporte a combinaciones de medios para realizar las funciones especificadas, combinaciones de etapas para realizar las funciones especificadas y medios de instrucción de programa para realizar las funciones especificadas. Se entenderá también que cada bloque de los diagramas de bloques e ilustraciones de diagramas de flujo, y combinaciones de bloques en diagramas de bloques e ilustraciones de diagramas de flujo, se pueden implementar mediante sistemas de ordenador basados en hardware de propósito especial que realizan las funciones o etapas especificadas, o combinaciones de hardware de propósito especial e instrucciones de ordenador.

En referencia a las figuras, la presente invención para un sistema de administración transdérmico de permeante comprende un sistema para crear de forma indolora agujeros microscópicos, esto es, microporos, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.000 micras de diámetro en la membrana biológica de un sujeto, tal como, por ejemplo, y sin pretender ser limitante, el estrato córneo de piel humana. El sistema permite un método rápido e indoloro de suprimir la función de barrera del estrato córneo para facilitar el transporte transcutáneo de sustancias terapéuticas dentro del cuerpo a través de los microporos formados cuando se aplican tópicamente en el lugar de poración.

En una realización, el sistema de administración transdérmico de permeante 10 comprende el aplicador 20, un sustrato 40 que comprende una parte de un medio para formar al menos un microporo, y un parche registrable 100 que está configurado para contener al menos un permeante. En un aspecto, el aplicador 20 comprende un cuerpo 22 que define una cavidad interior 24 y una parte del medio para formar al menos un microporo. En este aspecto ilustrativo, la parte del medio para formar al menos un microporo del aplicador 20 puede comprender un controlador 26 que comprende electrónica de control tal como, por ejemplo, una placa de circuito eléctrico y una fuente de energía, tal como, por ejemplo una batería. En este aspecto, el controlador 26 está situado dentro de la cavidad interior del cuerpo. En un aspecto ilustrativo, el controlador se configura para proporcionar un estímulo al medio para formar el al menos un microporo que se sitúa en el sustrato 40 para iniciar la formación del al menos un microporo tras la orden del usuario. En aspectos alternativos, el estímulo puede comprender una corriente eléctrica, tal como, por ejemplo y sin pretender ser limitante, una corriente de pulso eléctrico, un pulso RF, y similares, cuando un usuario del sistema actúa un botón actuador 28. Opcionalmente, el controlador 26 se configura para proporcionar un pulso térmico cuando se presiona el botón actuador.

En otro aspecto más, el aplicador 20 comprende una interfaz 30 que está configurada para montar sobre ella el sustrato de forma segura y desmontable. La interfaz del aplicador puede comprender un ánodo 31 y un cátodo 32 que están en comunicación eléctrica con partes respectivas del medio para formar el al menos un microporo cuando el sustrato se monta en la interfaz. En un aspecto, el ánodo y el cátodo se extienden hacia fuera desde la interfaz 30 del aplicador. Opcionalmente, el ánodo y el cátodo pueden ser clavijas que se extienden desde la interfaz del aplicador hasta dos electrodos expuestos.

En otro aspecto, el aplicador 20 puede comprender además una fuente de vacío 33, tal como, por ejemplo, una bomba de vacío. En este aspecto, se contempla que la interfaz 30 define un primer puerto 34 que está en comunicación con la fuente de vacío. Además, la interfaz 30 del aplicador 20 puede comprender una junta 36 montada alrededor del primer puerto de la interfaz. Opcionalmente, la interfaz puede definir un segundo puerto 35 que está en comunicación con un sensor de vacío 37. En este aspecto, se contempla que los respectivos primer y segundo puertos estén rodeados por la junta.

El sustrato 40 del sistema puede comprender una superficie superior de sustrato 42, una superficie superior de sustrato 44 y un área de poración definida 46. En un aspecto, el área de poración define un área de la superficie superior de sustrato sobre la que se sitúa al menos una parte de un medio para formar al menos un microporo. Por tanto, en funcionamiento, los microporos formados por el sistema de la presente invención serán confinados a esas partes de la membrana tisular que están debajo del área de poración del sustrato.

En un aspecto, el sustrato 40 puede tener al menos una lengüeta macho 46 que se extiende hacia fuera desde una parte del borde periférico 50 del sustrato. Además, una parte del borde periférico del sustrato puede comprender al menos un elemento inclinado 52. En un aspecto ilustrativo, el al menos un elemento inclinado 52 comprende al menos un miembro de ballesta parcial 52', 52'' que se sitúa para articular generalmente dentro del plano del sustrato. Opcionalmente, la al menos una lengüeta macho se puede situar en el borde periférico del sustrato de forma que se sitúa generalmente entre un par de elementos inclinados. En un aspecto más, la interfaz 30 comprende un dedo macho 41 que se extiende hacia fuera desde la cara de la interfaz. En este aspecto, el dedo macho se puede situar generalmente opuesto a la al menos una ranura 39. Un experto en la técnica apreciará que la

relación cooperativa entre el al menos un elemento inclinado 52, el al menos una lengüeta macho 46, y la abertura 54 del sustrato 40 y el borde 38, y la al menos una ranura 39, y el dedo macho 41 de la interfaz facilita la capacidad de un usuario para montar y eliminar fácilmente el sustrato de la interfaz del aplicador.

5 En un aspecto más, el sustrato 40 define un conducto 56 que se extiende entre las superficies inferior y superior del sustrato. En este aspecto, un extremo abierto 58 del conducto se define en el área de poración 46 que se forma sobre la superficie superior de sustrato 42. En otro aspecto, el sustrato 40 define al menos un canal 60 sobre la superficie superior de sustrato 42. Se contempla que el al menos un canal se formará en el área de poración del sustrato. En este aspecto, el al menos un canal 60 está en comunicación de fluido con el conducto. Cuando el sustrato 40 se monta en la interfaz 30, el extremo abierto 59 del conducto definido sobre la superficie superior de sustrato 44 se configura para situarse en comunicación de fluido con el puerto 34 de la interfaz. En un aspecto operacional, y tal y como apreciará un experto en la técnica, la junta 36 ayuda a formar un sello ajustado de fluido entre los puertos primero y segundo respectivos del aplicador 20 y el conducto 56 del sustrato cuando se actúa la fuente de vacío 33.

15 Opcionalmente, el sustrato 40 puede comprender un borde 41 definido sobre la superficie superior de sustrato 42 que, en una realización, se extiende generalmente hacia fuera desde la superficie superior de sustrato. En un aspecto, el borde se extiende de forma periférica aproximadamente al menos una parte del área de poración del sustrato. En un aspecto ilustrativo más, el borde es continuo y rodea sustancialmente el área de poración. En uso, el borde ilustrativo puede actuar como un miembro de sellado formado entre la membrana biológica y el sustrato cuando se actúa la fuente de vacío y se comunica con el área de poración a través del conducto y los canales. Por tanto, el borde puede ayudar a minimizar la cantidad de vacío requerido para atraer la membrana biológica hacia un contacto sustancial conformado con el medio para formar al menos un microporo que se sitúa en el área de poración.

20 En un aspecto más, el sustrato 40 puede definir opcionalmente una depresión hembra 48 en una parte de la superficie superior de sustrato que se extiende desde una parte del borde periférico del sustrato para adentro hacia el área de poración del sustrato. En este aspecto, los bordes de la depresión hembra sobre la superficie superior de sustrato pueden formar el borde 41. Opcionalmente, al menos una parte del borde 41 de la depresión hembra 48 se puede espaciar una distancia predeterminada desde el área de poración 46 del sustrato. En otro aspecto, la depresión hembra puede ser sustancialmente plana.

30 En aspectos alternativos, los medios para formar al menos un microporo comprenden al menos un filamento que puede comprender, por ejemplo y sin pretender ser limitante, un conductor de cable, un material conductor depositado, un material conductor mecanizado, un material conductor láser, una lámina de metal adhesiva, un material galvanizado, un material serigrafiado, un material conductor grabado, y similares. En un aspecto más el al menos un filamento puede comprender una matriz de filamentos que tiene varios filamentos. En las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 6.692.456 y 7.141.034 para Eppstein *et al.* se describen varias metodologías para formar matrices de filamento que son adecuadas para uso en el sistema de la presente invención.

35 Opcionalmente, los medios para formar al menos un microporo pueden comprender, por ejemplo y sin pretender ser limitante, un filamento capaz de administrar conductivamente energía térmica a través del contacto directo con la membrana biológica de tejido para causar la ablación de alguna parte de esa membrana lo suficientemente profunda como para formar el microporo, un elemento sonda capaz de suministrar energía eléctrica a una membrana tisular por contacto directo para causar la ablación de alguna parte de dicha membrana lo suficientemente profunda como para formar un microporo, un aplicador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o lancetas, un ablador de energía sónica, un sistema de ablación láser, un perforador de chorro de fluido a alta presión como se describe en la Patente de EE.UU. N<sup>os</sup> 5.885.211 para Eppstein *et al.*, 5.527.716 para Eppstein, *et al.*, y la Solicitud Publicada de EE.UU. en trámite N<sup>o</sup> 11/081.448.

45 En un aspecto ilustrativo más, y tal y como se muestra en las Figuras 10 – 14C, el medio para formar al menos un microporo comprende una matriz de filamentos 70 que tiene varios filamentos 72 formados en ella. En este aspecto, cada filamento 72 se configura para administrar conductivamente energía térmica a través del contacto directo con la membrana biológica de tejido para causar la ablación de alguna parte de esa membrana lo suficientemente profunda como para formar el microporo.

50 En un aspecto ilustrativo, la matriz de filamentos 70 está montada en una parte de la superficie superior de sustrato 42. Opcionalmente, se puede montar una capa adhesiva 73 en una parte de la superficie superior de sustrato y se puede configurar para permitir el montaje de las partes aisladas eléctricamente de la matriz de filamentos, esto es, la capa adhesiva 73 se interpone entre la superficie superior de sustrato y partes de las partes aisladas eléctricamente de la matriz de filamentos. En este aspecto, se contempla que la capa adhesiva 73 defina un par de aberturas que están configuradas para permitir el pasaje del ánodo 31 y el cátodo 32 cuando el sustrato está conectado al aplicador. En funcionamiento, la capa adhesiva 73, está conectada con una parte de la superficie inferior de las partes aisladas eléctricamente respectivas de la matriz de filamentos y la parte de la superficie superior de sustrato. Esta conexión se configura para minimizar la posible pérdida de vacío a través de los puertos 45 en el sustrato que se extienden desde la superficie superior de sustrato (que se describen en mayor detalle a continuación) cuando se proporciona vacío al sustrato.

En otro aspecto, el sustrato 40 puede además comprender un soporte 74 que está configurado para montarse sobre y superponerse con al menos una parte de la superficie superior 71 de la matriz de filamentos tal que una parte de la matriz de filamentos en el área de poración 46 está expuesta. En este aspecto, los filamentos 72 están expuestos tal que se pueden poner en contacto íntimo con el tejido del cuerpo. En otro aspecto, el soporte 74 puede funcionar para aislar eléctricamente partes de la matriz de filamentos. En un aspecto más, el sustrato puede comprender una capa adhesiva 76 que se dispone entre el apoyo y la matriz de filamentos.

En otro aspecto ilustrativo, la matriz de filamentos está sustancialmente encerrada en el sustrato. Se podría apreciar sin embargo que en este aspecto, la parte de la matriz de filamentos en el área de poración está expuesta. Tal y como se ha destacado anteriormente, los filamentos están expuestos tal que se pueden poner en contacto íntimo con el tejido del cuerpo.

En otro aspecto más, la matriz de filamentos 70 puede ser, por ejemplo y sin pretender ser limitante, una lámina de metal de doble capa 80 que comprende una capa conductiva 82 y una capa resistente 84. En un aspecto, los materiales de los que está formada la lámina de metal de doble capa pueden comprender, por ejemplo pero sin limitarse a: material conductivo tal como aluminio, cobre, plata, oro, carbono, bronce, falso bronce, o similares, y material resistente tal como titanio, nitruro de titanio, tantalio, nitruro de tantalio, cromo, un compuesto de carbono, tungsteno, manganeso, nicromo, níquel, platino, evanohm, polisilicona, acero inoxidable, o similares. En un aspecto ilustrativo, la lámina de metal de doble capa 80 comprende una capa conductiva de cobre y una capa resistente subyacente de acero inoxidable.

En un aspecto ilustrativo, la matriz de filamentos 70 se puede formar mediante un proceso de grabado fotoquímico húmedo en el que un enmascarador del grabado, por ejemplo y sin pretender ser limitante, un líquido que actúa de positivo o negativo, dryfilm o enmascarador en polvo, se aplica a la lámina de metal de doble capa mediante métodos convencionales, tales como, por ejemplo, recubrimiento líquido, laminación, electrodeposición, y similares. La lámina de metal recubierta de enmascarador se expone entonces a luz UV a través de una fotoherramienta negativa o positiva, creando el patrón deseado. Las áreas expuestas se entrecruzan y son resistentes al grabado, mientras que las áreas no expuestas se pueden retirar para exponer la lámina de metal para el grabado.

En un ejemplo, el grabado es un proceso de dos etapas. En la primera etapa, para una lámina de metal de doble capa acero inoxidable/cobre ilustrativo, ambos metales de la lámina de metal de doble capa se graban simultáneamente. En este aspecto, todas las características en el lado de acero inoxidable de la lámina de metal de doble capa se graban según la especificación, y las características en el lado de cobre se graban parcialmente. La segunda etapa de grabado graba las marcas del cobre conductivo según la especificación y retira sustancialmente todo el residuo de cobre desde la parte posterior de los filamentos. Tras completar la segunda etapa de grabado, los filamentos están formados sustancialmente de material de acero inoxidable, que es altamente resistente. En otro aspecto, el proceso de grabado da como resultado la retirada de todo el material de entre los filamentos, y puede producir opcionalmente un poco de socavación de las marcas de alimentación relativamente anchas.

Opcionalmente, una estación de mecanizado óptica, u otras técnicas de micromecanizado tales como el fresado de diamantes, el grabado por haz de electrones, o similares, retira selectivamente partes de las capas conductivas y capas resistentes de la lámina de metal de doble capa para crear un patrón de marcas de alimentación y filamentos. El uso de un láser puede ser ventajoso en algunas aplicaciones ya que solo requiere una etapa y se puede designar para formar los patrones programados rápidamente en la capa resistente, ya que esta capa es típicamente más fina que la capa conductiva, y/o más fotoabsorbente. Opcionalmente, se puede aplicar una película adhesiva a cualquier capa, y se puede utilizar una estación de mecanizado láser para retirar material para formar una máscara para grabar. En otro aspecto, se puede aplicar una película adhesiva a la lámina de metal de doble capa y se utiliza una estación de mecanizado láser para eliminar material para formar una máscara para grabar el patrón deseado en la lámina de metal de doble capa por debajo de las partes expuestas de la máscara.

En un aspecto más, y sin limitación, la lámina de metal de doble capa 80 se puede fabricar mediante un proceso de laminación en frío a baja presión, mediante reducción – laminado en frío, mediante reducción – laminado en caliente, soldadura explosiva, enchapado, y similares. La lámina de metal de doble capa puede tener entre aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  en una dimensión de grosor ( $t$ ), que incluye grosores nominales adicionales de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280 y 290, siendo 105  $\mu\text{m}$  una longitud preferida. En un aspecto, se contempla que los filamentos sean sustancialmente uniformes. Opcionalmente, los filamentos pueden ser no uniformes. Además, se contempla que los filamentos tengan una masa termal similar. En un aspecto ilustrativo, el ancho ( $w$ ) de cada filamento 72, transversal al eje longitudinal del filamento, puede estar en un intervalo de entre aproximadamente 30 hasta 150  $\mu\text{m}$ , que incluye anchos nominales adicionales de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 130, 135, 140, y 145  $\mu\text{m}$ , prefiriéndose con unos intervalos de entre aproximadamente 45 y 55  $\mu\text{m}$  o entre 115 y 125  $\mu\text{m}$ . De forma similar, en otro aspecto ilustrativo, cada filamento 74 tiene una longitud ( $l$ ) que se extiende a lo largo del eje longitudinal del filamento, de entre aproximadamente 200 a 700  $\mu\text{m}$ , con longitudes adicionales de 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, y 640  $\mu\text{m}$ , prefiriéndose con 500  $\mu\text{m}$ .

Opcionalmente, la capa de acero inoxidable puede comprender entre aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25 por ciento de la longitud de la lámina de metal de doble capa, que incluye cantidades adicionales como 6%, 7%,

8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, y 24%, e que incluye cualquier intervalo de porcentajes de grosor derivados de estos valores.

5 En un aspecto más y en referencia a las Figuras 14A – 14C, la matriz de filamentos 70 comprende medios para distribuir energía a los filamentos de la matriz de filamentos. En un aspecto ilustrativo, los medios para distribuir energía a los filamentos comprenden al menos un banco eléctrico 86. Opcionalmente, el al menos un banco eléctrico comprende varios bancos eléctricos 86' y 86". En este aspecto, cada banco eléctrico tiene filamentos 72 asociados. En un aspecto de los medios para distribuir energía, el área de poración 46 tiene una primera parte y una segunda parte opuesta y/o en espejo en donde las partes de cada banco eléctrico respectivo se sitúan en ambas primera y segunda parte del área de poración. En este ejemplo, los bancos tienen forma geométrica de forma que los filamentos de un banco están presentes en ambas "mitades" o partes del área de poración activa. Se apreciará que se pueden utilizar bancos 86 con formas geoméricamente alternativas tales que los bancos respectivos se distribuyen entre las partes respectivas del área de poración activa. Un experto en la técnica notará que el uso de tales bancos eléctricos hace a la matriz de filamentos 70 menos sensible a pequeñas diferencias en la composición y dimensiones de los filamentos individuales.

15 En otro aspecto, el sustrato 40 define un par de puertos 45 sobre la superficie superior de sustrato 44 que exponen partes respectivas aisladas eléctricamente de la matriz de filamentos. En un aspecto, los puertos 45 se configuran para aceptar el ánodo 31 y el cátodo 32 del aplicador 20 cuando el sustrato de monta a la interfaz 30 del aplicador tal que el ánodo y el cátodo están en contacto con la respectiva parte aislada eléctricamente de la matriz de filamentos. Por tanto, la matriz de filamentos 70 se puede situar en comunicación eléctrica con el aplicador 20 cuando la interfaz 30 recibe el sustrato 40 de forma que puede pasar energía eléctrica desde al aplicador, a través del ánodo y el cátodo y los respectivos bancos 86, hacia cada uno de los filamentos 72 de la matriz de filamentos 70.

20 En un aspecto ilustrativo más, y tal y como se muestra en las Figuras 15 y 16, el medio para formar al menos un microporo comprende varios electrodos pareados. En este aspecto, cada par de electrodos se configuran para suministrar energía eléctrica a través del contacto directo con la membrana biológica de tejido para causar la ablación eléctrica de alguna parte de esa membrana lo suficientemente profunda como para formar el microporo. Por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 5.885.211, 6.148.232, 6.615.079, y 6.711.435 describen métodos y equipos para aplicar energía eléctrica entre dos o mas de varios electrodos, que se aplican a la piel de un sujeto, para causar la ablación el tejido en un área entre los electrodos respectivos.

25 En un aspecto ilustrativo, el medio para formar al menos un microporo comprende además una unidad de control 90 que se puede acoplar con los varios electrodos, que se fija preferiblemente a un área adecuada de la piel de un sujeto. El medio para formar al menos un microporo puede administrar una sustancia activa a través de la capa estrato córneo de la piel, normalmente sustancialmente impermeable, haciendo pasar una corriente eléctrica controlada entre los varios electrodos, que realizan una ablación en el estrato córneo y generan microcanales a través de los cuales puede pasar la sustancia.

30 En un aspecto, cuando el medio para formar al menos un microporo hace circular corriente a través del estrato córneo, el tejido afectado se calienta de forma resistente, de forma que se realiza la ablación del tejido mediante la energía total disipada en él cuando una cantidad suficiente de energía ha pasado a través de ella en un corto periodo de tiempo. La ablación crea los microporos deseados en la forma de microcanales en el tejido. En un aspecto adicional, la aplicación de una corriente a un área pequeña de la piel conduce a la formación de microcanales que se pueden dimensionar para permitir que incluso moléculas grandes pasen relativamente libremente, sin la necesidad de ionizar o polarizar las moléculas, y sin causar dolor o trauma sustancial al tejido dérmico y epidérmico que subyace el estrato córneo.

35 En un aspecto, la unidad de control 90 comprende una unidad interruptora 91, una batería 92 (tal como una batería de botón de litio), y una interfaz de usuario opcional que comprende los botones 93 y un generador de señal sensible 94, que puede comprender una pantalla y/o un timbre. En un aspecto ilustrativo, los botones 93 inician y finalizan la administración de la sustancia activa.

40 La Figura 16 muestra una matriz 95 de electrodos 96 que comprende dieciséis electrodos. Por supuesto, se contempla que la matriz puede ser más pequeña, mientras en otros la matriz puede ser más grande, por ejemplo 50x50 o incluso más, de forma que permite la administración de una mayor cantidad de sustancia activa. En el aspecto ilustrado, los electrodos 96 en esta realización se organizan preferiblemente en ocho pares 97, tal que la mayoría de la carga que parte de un electrodo en un par va al otro electrodo de ese par respectivo y generalmente no va a electrodos en un par de electrodos adyacente. En un aspecto, los pares de electrodos 97 pueden estar empaquetados densamente para maximizar la tasa de transferencia transdérmica. Por ejemplo, y sin pretender ser limitante, la densidad puede oscilar desde 4 – 100 conjuntos de electrodos/cm<sup>2</sup>. En un aspecto más, cada par de electrodos genera típicamente al menos un microcanal antes de pasar un límite de transferencia de corriente o carga total, en respuesta al cual la unidad interruptora 91 causa la finalización o reducción de la corriente hacia el par de electrodos.

Preferiblemente, el espaciado entre electrodos en cada par de electrodos es menor que aproximadamente 0,1 mm, aunque, por ejemplo y sin pretender ser limitante, puede oscilar desde entre aproximadamente 0,1 mm hasta

aproximadamente 0,3 mm. Generalmente, la distancia entre los electrodos respectivos de un par de electrodos se establece de forma que se consigue una profundidad de penetración del campo eléctrico deseada. En un ejemplo, la profundidad de penetración del campo eléctrico es sustancialmente de la misma magnitud que el grosor del estrato córneo, para que la corriente principalmente no entre en el tejido epidérmico que subyace al estrato córneo. En este aspecto ilustrativo, mantener el espaciado de electrodos entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 0,1 mm, que incluye espaciados adicionales de 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, y 0,09 mm, genera microcanales en el estrato córneo mientras reduce sustancialmente el daño, la sensación y/o el dolor en la dermis innervada y en el tejido epidérmico debajo del estrato córneo.

En cualquier punto en la piel en la proximidad de dos electrodos situados sobre la misma, el campo eléctrico generado entre los electrodos se puede ver como que tiene fundamentalmente dos componentes: un componente perpendicular a la piel, que generalmente causa flujo de corriente en perpendicular a la piel; y un componente lateral, que generalmente causa flujo de corriente en paralelo a la superficie de la piel. Un campo eléctrico en la base del estrato córneo que tiene un componente lateral relativamente grande genera flujo de corriente predominantemente en el estrato córneo, con relativamente poco flujo de corriente dentro del tejido epidérmico subyacente. Por tanto, en un aspecto, se puede restringir la ablación de tejido principalmente al estrato córneo. Sin embargo, se contempla que el medio para formar al menos un microporo se pueda utilizar para formar microporos, esto es, microcanales en este ejemplo, que se alarguen hasta una profundidad de penetración deseada por debajo de la capa del estrato córneo.

En un aspecto más, la matriz de electrodos se desconecta de la unidad interruptora o la fuente de energía sustancialmente al mismo tiempo que se completa la ablación del estrato córneo. En un aspecto, la unidad interruptora 91 puede monitorizar el flujo de corriente hacia los electrodos 96 y finaliza selectivamente el flujo hacia uno o más electrodos sobre una determinación de que ha sucedido la ablación del tejido subyacente. En este aspecto ilustrativo, el flujo de corriente hacia todos los electrodos en la matriz finaliza sustancialmente sobre una determinación por parte de la unidad interruptora 91 de que se ha producido la ablación del tejido subyacente bajo la matriz de electrodos.

En aún otro aspecto, el sustrato 40 puede definir al menos una depresión hembra 140 que se define sobre la superficie superior de sustrato 44. En este aspecto, la al menos una depresión hembra se configura para cooperar con una serie de elementos presionables 142 montados sobre la superficie 30 del aplicador 20. Los elementos presionables están en comunicación con la tarjeta de control del aplicador. En un aspecto ilustrativo, hay tres elementos presionables tales que, en una operación ilustrativo, si se monta un sustrato que tiene dos depresiones hembra en la interfaz, solamente se presionará uno de los elementos presionables del aplicador. En este ejemplo, la presión de solamente uno de los tres elementos presionables comunicará eléctricamente a la tarjeta de control el tamaño respectivo del área de poración del sustrato que está montado en la interfaz. Se apreciará que, en este ejemplo, la presión selectiva de los elementos presionables puede comunicar tamaños variables del área de poración del sustrato respectivo.

En un aspecto más de la invención, el sistema de administración 10 comprende además un primer revestimiento desprendible 110 que tiene una superficie superior 112 y una superficie inferior opuesta 114. En un aspecto, al menos una parte de la superficie inferior del primer revestimiento desprendible se conecta con una parte de de la superficie superior de sustrato 42. En otro aspecto, el sistema puede comprender una capa adhesiva 116 situada entre la superficie superior de sustrato 40 y la superficie inferior 114 del primer revestimiento desprendible para conectar el sustrato 40 con el primer revestimiento desprendible 110. En un aspecto, la parte del borde del primer revestimiento desprendible está separada una distancia predeterminada desde el área de poración del sustrato. Opcionalmente, la parte del borde del primer revestimiento desprendible se sitúa sustancialmente adyacente a la parte de la cresta formada sobre la superficie superior de sustrato. En este aspecto, si el sustrato define la depresión hembra sobre la superficie superior de sustrato, la capa adhesiva se puede situar adyacente a una parte de la cresta de la depresión hembra y la parte del borde del primer revestimiento desprendible también se puede situar adyacente a la parte de la cresta. En un aspecto más, el parche 100 se puede retirar selectivamente de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible.

En un aspecto más, el parche 100 puede comprender una capa de soporte 102 y un reservorio 104 que lleva montado sobre el mismo una parte de la capa de soporte. El reservorio 104 se configura para contener de forma liberable el al menos un permeante para administración dentro de la membrana tisular del sujeto a través de los microporos formados. En un aspecto, el reservorio 104 se monta en una parte de la superficie inferior 106 de la capa de soporte 102. Tal y como se muestra en las figuras, en una posición conectada, una primera parte 107 de la capa de soporte 102 se monta de forma separable de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible en alineación espaciada con el área de poración 76 del sustrato 40. Además, en la posición conectada, una segunda parte 108 de la capa de soporte 102 se pliega otra vez en una posición plegada. Tal y como apreciará un experto en la técnica, la superficie inferior 106 de la segunda parte 108 de la capa de soporte se encara hacia fuera de la superficie superior de sustrato 42 del sustrato en la posición plegada.

En un aspecto más, el parche 100 puede comprender una capa adhesiva a la piel 103 dispuesta en al menos una parte de la superficie inferior 106 de la capa de soporte del parche tal que el parche se puede montar selectivamente de forma separable en la membrana tisular del sujeto. En otro aspecto, el sistema de administración 10 puede

comprender además un segundo revestimiento desprendible 120 que se puede montar de forma desprendible en una parte de la capa adhesiva a la piel 103 que se dispone sobre la segunda parte de la capa de soporte. Opcionalmente, una capa adhesiva de anclaje 105, tal como, por ejemplo, un adhesivo de doble cara y similares, se puede montar en una parte de la capa de soporte de la matriz de filamentos 74. En este aspecto, El segundo revestimiento desprendible se puede montar de forma desprendible en una parte de la capa adhesiva a la piel 103 y de la capa adhesiva de anclaje.

El segundo revestimiento desprendible 130 proporciona una cobertura separable que protege la parte que de otra forma estaría expuesta de la capa adhesiva a la piel durante el almacenamiento. En este aspecto, se contempla que la fuerza requerida para retirar el segundo revestimiento desprendible 120 de la capa adhesiva a la piel 103 sería menor que la fuerza requerida para retirar la primera parte 107 de la capa de soporte 102 de la superficie superior del primer revestimiento desprendible. Por tanto, el segundo revestimiento desprendible 120 se puede retirar del parche 100 para exponer la parte plegada de la capa adhesiva a la piel 103 sin separar el parche 100 de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible 110. En un aspecto, se puede definir una hendidura 122 en una parte de el segundo revestimiento desprendible 120 para que el segundo revestimiento desprendible se pueda sujetar inmediatamente y eliminar sin aplicar fuerza que eche a perder la estructura subyacente, esto es, sin separar el parche 100 de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible 110.

En un aspecto más, la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible puede tener un recubrimiento desprendible dispuesto sobre él. El recubrimiento desprendible puede ser cualquier recubrimiento desprendible convencional que comprende, por ejemplo pero sin pretender ser limitante, silicona, silicona catalizada con platino, fluorosilicona, polímero basado en perfluorocarbono, y similares.

En la posición conectada, en otro aspecto, la primera parte 107 de la capa de soporte 102 se sitúa en alineación plegada con el área de poración 76 del sustrato 40. Tal y como se ejemplifica en la figuras, el pliegue se puede espaciar una distancia predeterminada del área de poración. En un aspecto, el borde del reservorio 104 se puede espaciar sustancialmente adyacente al pliegue. Opcionalmente, el reservorio se puede espaciar una distancia predeterminada del pliegue. En los aspectos ejemplificados, el reservorio se sitúa en alineación con el pliegue.

En referencia ahora a las Figuras 4 – 6, una parte de la primera parte 107 de la capa de soporte 102 subyace a la segunda parte 108 de la capa de soporte en la posición conectada. En un aspecto más, el sistema 10 puede comprender un miembro de soporte 130 que se sitúa en partes de la superficie superior 105 de la capa de soporte 102. En un aspecto, el miembro de soporte 130 tiene una superficie del borde 132. Además, en aún otro aspecto, el miembro de soporte 130 se puede montar de forma desprendible en partes de la superficie superior 105 de la capa de soporte tales que, en la posición conectada, el miembro de soporte 130 se sitúa entre la superficie superior 105 de la segunda parte 108 de la capa de soporte 102 y una parte de la superficie superior 105 de la primera parte 107 de la capa de soporte 102.

En un aspecto ejemplificado, la superficie del borde 132 del miembro de soporte 130 se sitúa adyacente al pliegue. En otro aspecto, el miembro de soporte puede comprender un miembro sustancialmente plano. En este aspecto, el miembro de soporte puede también comprender una parte que se pliega hacia atrás sobre sí misma para formar la superficie del borde. Opcionalmente, la parte que se pliega hacia atrás sobre si misma se puede asegurar en posición con un adhesivo.

En aún otro aspecto ilustrativo más, el miembro de soporte 130 puede definir al menos un agujero 136 que se extiende a través del miembro de soporte. En este aspecto, el miembro de soporte se puede asegurar selectivamente en relación con la capa de soporte soldando con calor partes solapantes de la capa de soporte que están alineadas con el al menos un agujero. En funcionamiento, cuando el parche se pliega sobre la membrana tisular microporada, las “tachuelas” soldadas con calor se romperían para permitir el alineamiento del reservorio del parche con la parte microporada de la membrana tisular.

En un aspecto ilustrativo más, el miembro de soporte puede definir un par de pestañas opuestas que se configuran para extenderse más allá del borde exterior de la capa de soporte. En un aspecto, las pestañas se aseguran a la superficie superior de sustrato mediante el uso de cinta o similar que superpone las pestañas respectivas y se asegura a partes de la superficie superior de sustrato. En un aspecto, la parte de la cinta que se superpone con las pestañas respectivas puede ser no adhesiva tal que las pestañas respectivas no estén conectadas de forma adhesiva con la cinta superpuesta.

En otro aspecto ilustrativo, el miembro de soporte 130 puede comprender además una cinta adhesiva 134 que se monta entre una parte de las partes solapantes primera y segunda de la capa de soporte 102. En este ejemplo, la cinta se puede situar entre la superficie superior 105 y la segunda parte 108 de la capa de soporte y una parte de la capa superior 105 de la primera parte 107 de la capa de soporte en la posición conectada. En funcionamiento, cuando el parche 100 se pliega sobre la parte microporada de la membrana tisular, la cinta adhesiva 134 se configura para desprenderse de la capa de soporte 102.

En referencia a la Figura 20, se ilustra esquemáticamente una realización alternativa del sistema de administración. En este aspecto, el sistema de administración 10 comprende además un primer revestimiento desprendible 110 que

tiene una superficie superior 112 y una superficie inferior 114 opuesta. En un aspecto, al menos una parte de la superficie inferior del primer revestimiento desprendible está conectada a una parte del soporte 74. En otro aspecto, el sistema puede comprender una capa adhesiva 116 situada entre la superficie superior del soporte y la superficie inferior 114 del primer revestimiento desprendible para conectar el soporte 74 con el primer revestimiento desprendible 110. En un aspecto, la parte del borde de la primera capa de soporte está espaciada una distancia predeterminada del área de poración del sustrato. En un aspecto más, el parche 100 se puede retirar selectivamente de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible.

En un aspecto más, el parche 100 puede comprender una capa de soporte 102 y un reservorio 104 que lleva montado sobre el mismo una parte de la capa de soporte. El reservorio 104 se configura para contener de forma liberable el al menos un permeante para administración dentro de la membrana tisular del sujeto a través de los microporos formados. En un aspecto, se monta el reservorio 104 en una parte de la superficie inferior 106 de la capa de soporte 102. Tal y como se muestra en las figuras, en una posición conectada, una primera parte 107 de la capa de soporte 102 se monta de forma separable de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible en alineación espaciada con el área de poración del sustrato 40. Además, en la posición conectada, una segunda parte 108 de la capa de soporte 102 se pliega otra vez en una posición plegada. Tal y como apreciará un experto en la técnica, la superficie inferior 106 de la segunda parte 108 de la capa de soporte se encara hacia fuera de la superficie superior de sustrato 42 del sustrato en posición plegada.

En un aspecto más, el parche 100 puede comprender una capa adhesiva a la piel 103 dispuesta en al menos una parte de la superficie inferior 106 de la capa de soporte del parche tal que el parche se puede montar selectivamente de forma separable en la membrana tisular del sujeto. En un aspecto más, el sistema de administración puede comprender una película de soporte del parche 140 que se conecta con una parte del soporte 74. En este aspecto, la capa adhesiva 142 se puede fijar con la primera parte del lado inferior de la película de soporte del parche y con una parte del soporte. Además, se contempla que al menos una parte de la superficie superior de la capa de soporte 102 del parche se puede montar selectivamente en una segunda parte del lado inferior de la película de soporte del parche 140. En aún otro aspecto, el sistema de administración 10 puede comprender además un segundo revestimiento desprendible 120 que se puede montar de forma desprendible en una parte del lado superior de la película de soporte del parche. Opcionalmente, una capa adhesiva a la piel 144, tal como, por ejemplo, adhesivo de doble cara y similares, se puede montar entre la parte del lado superior de la película de soporte del parche, de forma opuesta a la primera parte del lado inferior de la película de soporte del parche, y el segundo revestimiento desprendible. En otro aspecto, una parte del segundo revestimiento desprendible también se puede conectar de forma separable con la segunda parte 108 de la capa de soporte del parche 100 en la posición conectada. En este aspecto, se puede interponer una capa adhesiva 145 entre la parte plegada de la película de soporte del parche.

En este aspecto, se contempla que la fuerza requerida para retirar el segundo revestimiento desprendible 120 de la capa adhesiva a la piel 144 sería menor que la fuerza requerida para retirar la película de soporte del parche de la superficie superior del primer revestimiento desprendible. Por tanto, en este aspecto, se puede retirar el segundo revestimiento desprendible 120 del parche 100 para exponer la parte plegada de la capa adhesiva a la piel 103 sin separar el parche 100 de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible 110.

En un aspecto más, la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible 112 puede tener un recubrimiento desprendible dispuesto sobre sí misma. El recubrimiento desprendible puede ser cualquier recubrimiento desprendible convencional que comprende, por ejemplo y sin pretender ser limitante, silicona, silicona catalizada con platino, fluorosilicona, polímero basado en perfluorocarbono, y similares.

En la posición conectada, en otro aspecto, la primera parte 107 de la capa de soporte 102 se sitúa en alineación plegada con el área de separación 76 del sustrato 40. Tal y como se ejemplifica en las figuras, el pliegue se puede espaciar una distancia predeterminada del área de poración. En un aspecto, un borde del reservorio 104 se puede espaciar sustancialmente adyacente al pliegue. Opcionalmente, el reservorio se puede espaciar una distancia predeterminada del pliegue. En los aspectos ejemplificados, el reservorio se sitúa en alineación con el pliegue.

En referencia a la Figura 21, se ilustra parcialmente esquemáticamente una realización alternativa del sistema de administración. En este aspecto, el sistema de administración 10 comprende además un primer revestimiento desprendible 110 que tiene una superficie superior 112 y una superficie inferior 114 opuesta. En un aspecto, al menos una parte de la superficie inferior del primer revestimiento desprendible se conecta con una parte del soporte 74. En otro aspecto, el sistema puede comprender una capa adhesiva 116 situada entre la superficie superior del soporte y la superficie inferior 114 del primer revestimiento desprendible para conectar el soporte 74 con el primer revestimiento desprendible 110. En un aspecto, la parte del borde del primer revestimiento desprendible se espacia una distancia predeterminada del área de poración del sustrato. En un aspecto más, el parche 100 se puede retirar de forma selectiva de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible.

En un aspecto más, el parche 100 puede comprender una capa de soporte 102 y un reservorio 100 que lleva montado sobre el mismo una parte de la capa de soporte. El reservorio 104 se configura para contener de forma liberable el al menos un permeante para administración dentro de la membrana tisular del sujeto a través de los microporos formados. En un aspecto, el reservorio 104 se monta en una parte de la superficie inferior 106 de la capa de soporte 102 del parche 100. Tal y como se muestra en las figuras, en una posición conectada, una parte de la

capa de soporte 102 se monta de forma separable sobre la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible en alineación espaciada con el área de poración del sustrato 40.

5 En un aspecto más, el parche 100 puede comprender una capa adhesiva a la piel 103 dispuesta en al menos una parte de la superficie inferior 106 de la capa de soporte 102 del parche de forma que el parche se puede montar de forma desprendible en la membrana tisular del sujeto. En un aspecto más, el sistema de administración puede comprender además una película de soporte del parche 140 que se conecta con una parte de la superficie superior del primer revestimiento desprendible. En este aspecto, una capa adhesiva 142 se puede fijar a una primera parte del lado inferior de la película de soporte del parche y una parte de la superficie superior del primer revestimiento desprendible. En este aspecto, se puede fijar una capa adhesiva 142 a la primera parte del lado inferior de la película de soporte del parche y a una parte de la superficie superior del primer revestimiento desprendible. Además, se contempla que se puede montar un miembro de desbloqueo 146 entre una parte del lado inferior de la capa adhesiva y la superficie superior del primer revestimiento desprendible 110 tal que sea más fácil separar selectivamente la capa adhesiva 142 del primer revestimiento desprendible 110. Además, se contempla que al menos una parte de la superficie superior de la capa de soporte 102 del parche se puede montar selectivamente en una segunda parte del lado inferior de la película de soporte del parche 140. En aún otro aspecto, el sistema de administración 10 puede comprender además un segundo revestimiento desprendible 120 que se puede montar de forma desprendible en una parte del lado superior de la película de soporte del parche. Opcionalmente, una capa adhesiva a la piel 144, tal como, por ejemplo, adhesivo de doble cara y similares, se puede montar entre la parte del lado superior de la película de soporte del parche, opuesta a la primera parte del lado inferior de la película de soporte del parche, y el segundo revestimiento desprendible.

25 En esta realización ilustrativo, se contempla que la fuerza requerida para retirar el segundo revestimiento desprendible 120 de la capa adhesiva a la piel 144 es menor que la fuerza requerida para retirar la película de soporte del parche de la superficie superior del primer revestimiento desprendible. Por tanto, el segundo revestimiento desprendible 120 se puede retirar del parche 100 para exponer la capa adhesiva a la piel sin separar el parche 100 de la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible 110.

En un aspecto más, la superficie superior 112 del primer revestimiento desprendible puede tener un recubrimiento desprendible dispuesto sobre la misma. El recubrimiento desprendible puede ser cualquier recubrimiento desprendible tradicional que comprende, por ejemplo y sin pretender ser limitante, silicona, silicona catalizada con platino, fluorosilicona, polímero basado en perfluorocarbono, y similares.

30 En la posición conectada, en otro aspecto, la capa de soporte 102 se sitúa en alineación plegada con el área de poración 76 del sustrato 40. Tal y como se ejemplifica en las figuras, el pliegue se puede espaciar una distancia predeterminada del área de poración. En un aspecto, el borde del reservorio 104 se puede espaciar sustancialmente adyacente al pliegue. Opcionalmente, el reservorio se puede espaciar una distancia del pliegue. En los aspectos ejemplificados, el reservorio se sitúa en alineación con el pliegue.

35 En un aspecto ejemplificado del sistema de administración transdérmico, el reservorio 104 comprende un área designada o cámara dentro el parche 100 que está configurada para contener un permeante para administración a través de las aberturas artificiales o microporos formados en la membrana tisular o biológica dentro del sujeto. En un aspecto, se contempla que el reservorio pueda contener también compuestos excipientes que potencian el efecto del permeante bioactivo. Adicionalmente, en varios aspectos ejemplificados y sin pretender ser limitante, el reservorio puede comprender un espacio de volumen abierto, un gel, un espacio plano que se ha cubierto o tratado con un compuesto seleccionado para su liberación o reacción subsecuente, o una estructura sólida permeable tal como un polímero poroso.

45 En una realización alternativa, el reservorio 104 puede comprender al menos un permeante hidrofílico no disuelto dispuesto en el mismo. Cuando se sitúa el reservorio en alineación con los microporos a través del funcionamiento del sistema de administración transdérmica de la presente invención, el permeante hidrofílico puede ponerse en contacto con el fluido subcutáneo cuando la superficie inferior del reservorio está en comunicación fluida con el al menos un microporo o ruta formada a través de la capa de la piel de un sujeto. Una vez se ha puesto en contacto una cantidad efectiva de líquido subcutáneo con el reservorio de administración, el fluido proporciona subsecuentemente una ruta de difusión para administrar transdérmicamente al menos una parte del permeante contenido en el reservorio a través de la piel y dentro del sujeto.

55 El reservorio 104 de este aspecto puede comprender una matriz no biodegradable que, tal y como se ha mencionado anteriormente, comprende además al menos un permeante no hidrofílico situado dentro del mismo. El componente de la matriz del reservorio de administración de permeante comprende un material no biodegradable o por la combinación de materiales no biodegradables que son biocompatibles para la aplicación tópica en la capa externa de la piel de un sujeto durante periodos de aplicación de permeante extendidos. Los materiales no biodegradables pueden, en un aspecto, representar aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 80% en peso del reservorio, que incluye cantidades adicionales como 25% en peso, 30% en peso, 35% en peso, 40% en peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso, 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, y 75% en peso del reservorio, y que incluye cualquier intervalo de porcentajes de peso derivado de estos valores.

- En un aspecto, la matriz no biodegradable puede comprender un material polimérico no biodegradable o una combinación de materiales poliméricos. En un aspecto, el material polimérico no biodegradable es insoluble en agua o hidrofóbico. Por ejemplo y sin limitación, en un aspecto, la matriz no biodegradable puede comprender un copolímero de etilvinilacetato (EVA); polietileno, acrilato de polietilo, y copolímeros de etileno y acrilato de etilo, y cualquier combinación de los mismos. En un aspecto, la matriz está comprendida por un copolímero de etilvinilacetato que tiene un porcentaje relativo de acetato de vinilo en el intervalo desde 0% hasta aproximadamente 60%, que incluye porcentajes de acetato de vinilo adicionales de aproximadamente 0%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, y 60% y cualquier rango de porcentajes derivado de estos valores. En aún otro aspecto, el copolímero de etilvinilacetato comprende aproximadamente un 28% de acetato de vinilo.
- El permeante hidrofílico puede comprender cualquier material químico o biológico, compuesto, o composición adecuada para administración mediante los métodos convencionales conocidos anteriormente en la técnica y/o mediante los métodos enseñados en la presente invención. Para este fin, el permeante puede comprender uno cualquiera o más componentes que se desearían administrar transdérmicamente. Por ejemplo, el permeante hidrofílico se puede seleccionar de un agente bioactivo, un relleno, un agente anticuración, un agente osmótico, y uno cualquiera de otros aditivos conocidos convencionalmente adecuados para proporcionar o potenciar una administración transdérmica deseada de un permeante. En un aspecto, el permeante hidrofílico puede representar un 20% en peso a aproximadamente 80% en peso del reservorio, que incluye cantidades adicionales de 25% en peso, 30% en peso, 35% en peso, 40% en peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso, 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, y 75% en peso del reservorio, y que incluye cualquier intervalo de porcentajes de peso derivado de estos valores.
- En todavía otro aspecto, el agente bioactivo se puede presentar dentro del reservorio 104 como una sal anhidro hidrofílica sin disolver. Para este fin, tal y como se utiliza en la presente memoria, "sal hidrofílica" y términos similares incluyen, sin limitación, una forma iónica de un agente bioactivo, fármaco, o agente farmacéutico, tal como sodio, potasio, amonio, trimetamina, u otra sal catiónica de los mismos, sulfato u otras sales aniónicas de los mismos, sales de adición de ácido de fármacos básicos, y sales de adición de base de fármacos ácidos. Ejemplos ilustrativos de tales sales incluyen diclofenaco sódico, cromoglicato sódico, aciclovir sódico, ampicilina sódica, warfarina sódica, cetorolaco de trometamina, clorhidrato de amilorida, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de loxapina, clorhidrato de tiotixeno, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de naltrexona, clorhidrato de naloxona, clorhidrato de nalbufina, clorhidrato de buspirona, clorhidrato de bupropión, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de tolazolina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de clonidina, bromhidrato de dextrometorfano, succinato de metoprolol, tartato de metoprolol, bitartato de epinefrina, fumarato de cetotifeno, sulfato de atropina, citrato de fentanilo, sulfato de apomorfina, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de pindolol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, sulfato de terbutalina, bromhidrato de escopolamina, maleato de bromfeniramina y clorhidrato de hidromorfona.
- Además de uno o más agentes bioactivos, el al menos un permeante puede también comprender un relleno biocompatible, que puede comprender uno cualquiera o más de un excipiente, agente higroscópico, agente osmótico, potenciador de la permeación, agente anticuración, agente anticoagulante, agentes antiinflamatorios, antimicrobianos, agente inhibidor de la reepitelización, agente inhibidor de la producción de ácido nitroso, agentes inhibidores de la melanogénesis, agente dosificante, y similares. En un aspecto, el relleno biocompatible puede representar aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 80% en peso del reservorio, que incluye cantidades adicionales como 25% en peso, 30% en peso, 35% en peso, 40% en peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso, 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, y 75% en peso del reservorio, y que incluyen cualquier intervalo de porcentajes de peso derivado de estos valores.
- Además, tal y como se utiliza en la presente memoria, un agente anticuración puede incluir, por ejemplo, anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes que inhiben la migración celular, agentes inhibidores de la reepitelización, y agentes osmóticos. Los anticoagulantes que son adecuados pueden comprender, por ejemplo, heparina que tiene un peso molecular de 3.000 a 12.000 daltons, polisulfato de pentosano, ácido cítrico, sales de citrato, EDTA, y dextranos que tienen un peso molecular de 2.000 a 10.000 daltons. Los agentes antiinflamatorios que son adecuados pueden comprender, por ejemplo, hidrocortisona fosfato sódico, betametasona fosfato sódico, y triamcinolona fosfato sódico. Los agentes que inhiben la migración celular que son adecuados pueden comprender, por ejemplo, laminina y/o sus péptidos relacionados.
- En un ejemplo del reservorio 104, el al menos un permeante hidrofílico está típicamente dispuesto o de otro modo cargado dentro de la matriz no biodegradable. Para este fin, en un aspecto ilustrativo, el reservorio de administración se puede configurar de forma que tenga una superficie inferior que define varios conductos en la misma. De acuerdo con este aspecto, el permeante hidrofílico no disuelto se puede disponer en al menos una parte de los varios conductos de la matriz. Como tal, el reservorio de administración 104 ejemplificado se adapta para usar fluido subcutáneo exudado de la piel para disolver o suspender al menos una parte del permeante dispuesto dentro de la matriz para permitir la difusión o transporte del permeante dentro de las capas más profundas de la piel.
- La dispersión y movimiento del permeante no disuelto desde el reservorio hacia dentro de los tejidos de la piel lo pueden realizar varios mecanismos de transporte. En general, pero no exclusivamente, un permeante dispuesto

dentro de la matriz se vuelve accesible al organismo tras la liberación dejando la forma microparticulada y típicamente entrando en disolución o suspensión. Una vez en disolución o suspensión, la difusión puede proporcionar el mecanismo de transporte para el permeante microparticulado a través de las capas exteriores tratadas y dentro o a través de las capas viables de la piel y dentro del sujeto. Conforme el proceso continúa a lo largo del tiempo, los vacíos formados por el permeante que sale del reservorio y se mueve hacia dentro de la piel forman canales que penetran dentro del cuerpo del reservorio proporcionando de este modo acceso adicional a más permeante que el que estaba presente inicialmente sobre la superficie del reservorio. Por lo tanto, poniendo el reservorio 104 en comunicación con al menos una ruta formada a través de la capa de la piel del sujeto, el fluido subcutáneo puede proporcionar una cantidad o nivel efectivo de hidratación al reservorio para disolver o suspender el permeante. Como tal, se puede proporcionar una concentración relativamente alta de permeante en disolución o suspensión que está también en comunicación con las capas de tejido viables de la piel.

En referencia ahora a las Figuras 17-19, se muestra un aspecto ejemplificado del sistema de administración transdérmico conectado a la piel del sujeto antes del evento de poración. Aquí, se ha retirado el segundo revestimiento desprendible para exponer una parte de la capa adhesiva a la piel del parche, que se muestra en contacto adhesivo con la membrana tisular del sujeto. El aplicador se actúa subsecuentemente para que ocurra la poración del área de la membrana tisular que subyace el área de poración del sustrato. En un aspecto ejemplificado, la actuación del aplicador causa un estímulo eléctrico que se administrará al medio para formar al menos un microporo a causa de la ablación de la membrana tisular subyacente. Por ejemplo, el estímulo eléctrico se puede administrar a los filamentos de la matriz de filamentos para causar el calentamiento resistivo de los mismos y la ablación térmica de la membrana tisular subyacente. En un aspecto más, si se utiliza, la actuación del aplicador puede iniciar la fuente de vacío de forma que se administra un vacío al área de poración a través del conducto y los canales asociados. Se podría apreciar que el vacío proporcionado actuaría para atraer la membrana tisular a un contacto íntimo con el medio para formar el al menos un microporo montado sobre el área de poración, como, por ejemplo, la parte expuesta de la matriz de filamentos y serviría adicionalmente para ayudar a asegurar el aplicador a la membrana tisular durante el curso del evento de microporación.

Después de la formación de los microporos, y tal y como se muestra en la Figura 18, el parche transdérmico se separa de una parte del sistema porador transdérmico. En funcionamiento, mientras se retira el aplicador, el sustrato permanece montado a la interfaz del aplicador y el parche se separa del primer revestimiento desprendible. En esta configuración, el parche se asegura a la membrana tisular por esa parte de la capa de soporte que se ha asegurado previamente a la membrana tisular después de retirarse el segundo revestimiento desprendible. Las partes ahora expuestas de la capa de soporte y del reservorio se encaran hacia fuera de la membrana tisular subyacente y se sitúan de forma que el reservorio está alineado sobre el pliegue con el área de microporación de la membrana tisular. En referencia ahora a la Figura 19, el parche se pliega respecto al pliegue tal que el parche transdérmico se sitúa en alineación con el área microporada de la piel del sujeto. Tras presionar el parche en su sitio, todos los otros componentes del sistema que pueden quedar se retiran para dejar solamente el parche con el reservorio. Tal y como se apreciará, el permeante se difunde entonces desde el reservorio a través de los microporos en el área de poración del tejido hacia dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo. Este periodo de tiempo puede ser minutos o días, como sea apropiado para el permeante específico y la indicación de uso para el permeante.

En referencia ahora a las Figuras 22 – 24, se muestra un aspecto ejemplificado del sistema de administración transdérmico de permeante conectado a la piel del sujeto. Aquí, tras la formación de los microporos, y tal y como se muestra en la Figura 22, el parche transdérmico se separa de una parte del sistema de poración transdérmico. En funcionamiento, mientras se retira el aplicador, el sustrato permanece montado en la interfaz del aplicador y el parche se separa del primer revestimiento desprendible. En esta configuración, la capa adhesiva a la piel se asegura a la membrana tisular y el parche se sitúa en alineación con los microporos formados a través de la película de soporte del parche. Por tanto, las partes ahora expuestas de la capa de soporte y del reservorio del parche están encaradas en dirección opuesta a la membrana tisular subyacente y se sitúan tal que el reservorio está alineado sobre el pliegue con el área microporada de la membrana tisular. En referencia ahora a la Figura 23, la película de soporte del parche está plegada de forma que el parche está plegado respecto a un pliegue tal que el parche transdérmico se sitúa en alineación con el área microporada de la piel del sujeto. Tras presionar el parche en su sitio, y tal y como se muestra en la Figura 24, la película de soporte del parche y todos los otros componentes del sistema que pueden quedar se retiran para dejar solamente el parche con el reservorio en contacto con la membrana tisular. Tal y como se apreciará, el permeante se difunde entonces desde el reservorio a través de los microporos en el área porada del tejido hacia dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo. Tal y como se ha mencionado anteriormente, este periodo de tiempo puede ser minutos o días, como sea apropiado para el permeante específico e indicación de uso del permeante.

Por supuesto también se contempla que las formas del parche que se ejemplifican en las figuras son meramente formas representativas y no pretenden ser limitantes. El concepto global del sistema es proporcionar un mecanismo de alineamiento que facilita la aplicación del medio para formar al menos un microporo y entonces la etapa subsecuente de aplicar un parche de reservorio de permeante sobre el área en la que se han formado los microporos. Tal y como se ha mencionado anteriormente, el medio para formar al menos un microporo puede comprender, sin limitación, medios de ablación térmicos, mecánicos, ópticos, químicos, eléctricos o acústicos.

En un aspecto más, la materia sujeto de la presente invención también incluye un método para usar tal equipo para

- administrar un permeante a un paciente que lo necesita. El diseño del presente sistema de administración transdérmico asegura una alineación adecuada del reservorio del parche sobre la membrana tisular porada tras la aplicación y actuación de una matriz de filamentos. Desde una perspectiva del usuario, después de que el sustrato se monta en el aplicador y se retira el segundo revestimiento desprendible, las que de hecho son etapas múltiples se convierten en una sola etapa de aplicar el aplicador, actuar el aplicador para formar los microporos en el tejido subyacente, retirar el aplicador (que incluye retirar el sustrato y la primera capa de separación para exponer la capa de soporte del parche), plegar entonces el parche en el sitio para situar el reservorio el parche en alineación con el área porada de la membrana tisular, estando el conjunto de operaciones tan íntimamente ligadas que rápidamente se convierten en un solo proceso en la imaginación.
- Se contempla que el sustrato y parche, situados en la posición conectada con el segundo revestimiento desprendible fijada sobre ellos se puede empaquetar individualmente en un paquete de una sola capa. Además, se contempla que este ensamblaje se puede formar y esterilizar si es necesario, rellenar entonces con el permeante seleccionado (asépticamente si es necesario) antes de sellarse dentro de un paquete hermético.
- En un aspecto, y tal y como se ha descrito anteriormente, la interfaz del aplicador se configura para permitir al aplicador 20 administrar selectivamente suficiente energía eléctrica para crear microporos en las capas externas de la piel del paciente. Tal y como se describe en la presente memoria, y por ejemplo y sin limitación, los microporos formados se pueden crear con el propósito de permitir la administración transdérmica de fármacos o vacunas desde un parche que se puede situar selectivamente sobre los microporos.
- En un aspecto, el aplicador 20 y la interfaz 30 se configuran para dar soporte a múltiples tamaños de matriz de filamentos. Por ejemplo y sin limitación, el aplicador puede dar soporte a 1, 2, 3, 4, o más tamaños de matriz de filamentos, tales como, por ejemplo, tamaños de matriz de 1, 2, 4, y 8 cm<sup>2</sup>. En un aspecto más, el aplicador 20 se puede configurar para detectar el tamaño de la matriz de filamentos del sustrato fijado y se puede configurar automáticamente a sí mismo para el tamaño detectado de la matriz de filamentos. El siguiente ejemplo se describe respecto a una realización de matriz de filamentos del medio para formar al menos un microporo, pero un experto en la técnica apreciará que se contempla que las modalidades descritas se pueden utilizar para la modalidad seleccionada.
- En un aspecto más, el aplicador 20 se puede configurar para encenderse o activarse tras la inserción del sustrato en la interfaz del aplicador. En otro aspecto, el aplicador 20 se puede configurar para iniciar la aplicación de presión de vacío cuando el sustrato se monta en la interfaz del aplicador. En este aspecto, la aplicación de presión de vacío se puede iniciar automáticamente cuando el aplicador determina que está configurado adecuadamente. En otro aspecto, se contempla que el aplicador puede tener un botón de encendido para iniciar el encendido del aplicador. Sin embargo, opcionalmente, se contempla que el encendido del aplicador se puede iniciar mediante la inserción del sustrato 40, que “despierta” el aplicador, que puede entonces pasar unas autoevaluaciones, tales como, por ejemplo y sin limitación, pruebas de voltaje de las baterías. En un aspecto, si el aplicador 20 para las autoevaluaciones, se ilumina una luz de encendido y el aplicador se prepara internamente para una secuencia de activación. En un aspecto, la secuencia de activación cargará condensadores de alto voltaje, por ejemplo hasta aproximadamente 230 voltios. Este voltaje se fija mediante hardware y, por ejemplo y sin limitación, puede subir hasta 330 voltios.
- En funcionamiento, el usuario monta el sustrato en posición en la aplicación, que activa los contactos eléctricos cuando, por ejemplo, el sustrato se encaja en su posición montada final. En un aspecto, el aplicador 20 puede continuar cargando los condensadores de alto voltaje durante este tiempo. En un aspecto más, cuando los condensadores están totalmente cargados, se ilumina una luz de preparado. En otro aspecto, tras la iluminación de la luz de preparado, el aplicador puede iniciar la secuencia de impulso de vacío. En un aspecto más, el aplicador puede comprender además un indicador de batería baja y un indicador de error.
- En un aspecto, el usuario retira la capa de separación que protege el adhesivo que rodea la matriz de filamentos y sitúa el aplicador en un sitio apropiado de la piel y la bomba de vacío sigue impulsando hasta que se alcanza un vacío nominal, tal como, por ejemplo y sin pretender ser limitante, aproximadamente un vacío de 254 mm (10 pulgadas) de Hg. Un esquema ilustrativo del circuito de vacío se muestra en la Figura 29. Una vez se ha establecido un sello de vacío adecuado, el aplicador se puede configurar para enviar al menos un pulso de corriente a la matriz de filamentos. Tal y como se ha mencionado anteriormente, los filamentos proporcionan un pulso térmico de energía a la piel, que crea microporos en la piel. Tal y como se ilustra ejemplarmente en la presente memoria, el usuario retira entonces el aplicador y el sustrato y pliega el parche registrado sobre la parte microporada de la piel.
- En una realización ilustrativo, tal y como se muestra en la Figura 25, la electrónica del aplicador se pueden dividir ejemplarmente en dos bloques funcionales – un controlador o circuito de control de microprocesador y los circuitos de administración de energía del aplicador. En un aspecto, la matriz de filamentos puede requerir, por ejemplo y sin limitación, aproximadamente 120 amperios durante unos pocos milisegundos. Sin embargo, se contempla que se puedan seleccionar opcionalmente otros niveles de corriente. Por ejemplo, tal y como apreciará un experto en la técnica, dependiendo del tamaño de la matriz de filamentos y las características de uso, el punto de operación de administración de energía puede utilizar modulación del ancho de pulso para regular la energía efectiva administrada a la matriz de filamento. En un aspecto, la administración del pico de corriente puede influenciar el tiempo de calentamiento de la matriz de filamento cuando se aplica a la piel. Consecuentemente, se puede utilizar un conjunto

de tiempos de pulso en conjunción con la administración de corriente controlada. En un aspecto más, se puede añadir un “modo” de contacto adicional para asegurar que el aplicador reconoce el tamaño de la matriz de filamentos asignada y rechaza combinaciones de contactos que resultan en contactos eléctricos abiertos.

5 En una realización y en referencia ahora al esquema de circuito ilustrado en la Figura 25, se puede utilizar un convertidor Buck en un modo de corriente constante. Los condensadores de amortiguación almacenan la energía de la fuente de corriente y alimentan una función de transformación de medio puente. En este aspecto, la secundaria del transformador se configura para proporcionar energía al circuito de la matriz de filamentos. Un experto en la técnica apreciará que los bloques de control ejemplificados son circuitos integrados disponibles comercialmente y todo el circuito está habilitado bajo control del microprocesador. El circuito ejemplificado da soporte a muchos circuitos de matriz de filamentos posibles incluyendo, por ejemplo, bancos con interruptores.

10 En referencia ahora a la Figura 26, se ilustra un esquema de un circuito de alimentación ejemplar. Tal y como se ha mencionado anteriormente, se puede almacenar la energía primero como alto voltaje en al menos un condensador flash. Una vez el condensador o condensadores han alcanzado su voltaje deseado, puede comenzar la secuencia de poración de alta corriente. En un aspecto, la fuente de corriente constante saca una corriente estable de los condensadores de alto voltaje y almacena temporalmente esta energía en al menos un condensador de amortiguación secuencial. En otro aspecto, un convertidor de medio puente en modo interruptor puede entonces realizar una función de igualado de impedancia – transformando alto voltaje y energía de corriente intermedia en corriente muy alta y bajo voltaje adecuado para manejar la matriz de filamentos. En un ejemplo y sin pretender ser limitante, las corrientes secundarias pueden ser de aproximadamente 120 amperios a entre aproximadamente 5 – 10 voltios.

En un aspecto más, y tal y como apreciará un experto en la técnica, se requieren métodos de fuente de energía, regulación y distribución. En el aplicador 20, se contempla que toda la energía interna requerida se puede obtener de dos baterías de litio de 3 voltios, que se pueden reemplazar fácilmente mediante el uso.

25 Tal y como se ha mencionado anteriormente, el aplicador 20 se puede configurar para que la “inserción” del sustrato dentro de la interfaz del aplicador “despierta” el microprocesador del aplicador. Subsecuentemente, el aplicador puede hacer conexión con el regulador de 3,3 voltios. En este aspecto, el microprocesador se desconecta de este circuito de control cuando el aplicador ha servido su propósito previsto o, alternativamente, si una desconexión por tiempo generada por el software indica que el aplicador está inactivo. Opcionalmente, ciertas condiciones de error, tales como, por ejemplo y sin limitación, una batería agotada y/o errores de checksum de software también pueden resultar en errores que causan el apagado de la unidad.

30 En la Figura 28 se muestra un esquema ilustrativo del diagrama de bloques del microprocesador. El microprocesador da soporte ejemplarmente a varias funciones tales como, sin limitación: control de energía interno, interfaz de usuario (botones, luces, y alarma), control de la energía del aplicador, vacío, interfaz de desarrollo, interfaz de fabricación y diagnósticos. El software de manejo del aplicador se configura para dar soporte a varias interfaces de sistema y define la interacción entre el aplicador (que incluye hardware y software) y una función externa. En un aspecto más, el aplicador se puede configurar para supervisar la energía de aplicación (a través de un circuito de retroalimentación) y ajustará en tiempo real la energía de aplicación, esto es, la modulación del pulso aplicado. Este aspecto se ajusta para variaciones en la impedancia eléctrica de la matriz de filamentos.

35 Las interfaces de sistema identificadas pueden comprender, sin limitación: ensayo funcional, interfaz de programación e interfaz de usuario. En un aspecto, el ensayo funcional se ejecuta si la interfaz de serie se fija, se habilita y se inicia. La prueba comienza tras el diagnóstico de encendido cuando el usuario del ensayo solicita la iniciación. En un ejemplo, el ensayo funcional puede utilizar la alarma para indicar el resultado del ensayo funcional donde la frecuencia del tono indica un 1 (tono de alta frecuencia) o 0 (tono de baja frecuencia) y la dependencia de la posición en formato binario identifica resultados superado/fallido de los ensayos de módulos específicos. Los códigos de resultados también se muestran a través de la interfaz de serie. Los detalles de ensayos específicos de módulos y la dependencia del valor del lugar se describen más adelante. Para cualquier módulo del ensayo funcional que indica un fallo, la unidad generará un tono de FT fallido mientras los códigos de ensayo parpadean. Si se superan todos los módulos de ensayo, los LEDs controlados por el procesador parpadearán algunas veces mientras la unidad genera una secuencia de tonos de FT superado (4 tonos de alta frecuencia). Los módulos de ensayo funcionales pueden incluir:

1. Ensayo del temporizador – comprueba la función temporizadora verificando que el temporizador incrementa.
2. Ensayo de memoria – verifica la función de memoria escribiendo y leyendo de ubicaciones seleccionadas en la memoria.
- 55 3. Ensayo de carga – verifica la función de carga del sistema cargando el sistema a 100 V durante 1 segundo.
4. Ensayo del sistema de vacío – verifica que se puede alcanzar el límite de vacío para iniciar la activación.
5. Ensayo ADC – verifica la función del circuito ADC y la fuente de 3,3 V leyendo AVREF. El resultado debe

estar en el 5% de 2,5 voltios.

6. Ensayo PWM – verifica la función de PWM comprobando la terminación del tono programado.
7. Ensayo de batería – verifica el circuito de comprobación de baterías confirmando que el voltaje AVREF está entre 2,25 y 3,35 voltios y el voltaje de la batería está entre 5,8 – 7,0 voltios.
- 5 8. Ensayo del temporizador guardián – verifica el temporizador guardián asignando un código de error al modo de ensayo funcional y permitiendo la desconexión por tiempo.
9. Ensayo de parámetros – verifica que los valores de parámetros son iguales en una segunda localización.
10. Ensayo checksum – verifica la integridad del programa comparando el checksum de 16 bits generado con el valor almacenado.
- 10 11. El ensayo CLK genera un pulso de 1 milisegundo en CLK1 seguido de un pulso de 1 milisegundo en CLK2. La verificación del ensayo se realizará antes del ensamblaje final.
12. Ensayo del loopback de las señales de control y de estado – verifica el funcionamiento de las señales del control principal al secundario y de estado si está en modo de ensayo de loopback.

15 El controlador puede utilizar ejemplarmente una interfaz de 2 cables para programar la memoria flash interna. En un aspecto, la interfaz se vuelve activa cuando el microprocesador percibe la interfaz de programación. Un experto en la técnica apreciará que cuando la interfaz de programación está activa, el procesador está bajo el control de la interfaz de programación.

20 En un ejemplo, la interfaz de usuario del aplicador puede comprender varios LEDs controlados por el procesador, un LED controlado por hardware, un altavoz multitono, y un botón de Encendido/Activar. Los LEDs controlados por el procesador se pueden configurar para indicar el estado de la batería, el estado de error, y/o preparación de la activación. En un aspecto, puede haber un LED controlado por el procesador de sobras. En este aspecto, el LED controlado por el hardware se puede configurar para indicar el estado de activación del sistema. La alarma se puede utilizar para indicar errores, eventos buenos, eventos malos y/o eventos de información.

25 En un aspecto más, las funciones del aplicador se pueden implementar ejemplarmente a través del software de control que se puede dividir en tareas para facilitar una aproximación modular. Por ejemplo, las tareas se pueden dividir en las siguientes:

- . Principal – punto de entrada del software y secuencia de tarea del nivel superior.
- . Inicialización – inicialización del aparato y diagnóstico de encendido.
- . Monitorización – preparar el aparato para la activación.
- 30 . Activación – comprueba las condiciones válidas de activación y controla la administración de energía al porador.
- . Apagado – actualiza el estado de error y apaga el aparato.

35 El software del Aplicador puede contener unidades modulares adicionales para las funciones de interfaz, hardware e internas tales como, por ejemplo y sin limitación: Interfaz de Usuario (UI); Ensayo Funcional; Operador de Errores; Conversión Analógica a Digital (ADC); Temporizadores; Puerto I/O; y/o Contador Programable (PCA).

La Figura 30 ilustra esquemáticamente un diagrama de flujo de comportamiento de alto nivel ilustrativo del software del aplicador.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de administración transdérmico de permeante para administración de al menos un permeante dentro de una membrana tisular de un sujeto, que comprende:
  - 5 i) un sustrato desechable (40) que define un área de poración (46) y que tiene una superficie superior de sustrato (42), una superficie inferior de sustrato (44), un conducto (56) que se extiende entre la superficie superior de sustrato (42) y la superficie inferior de sustrato (44), y al menos un canal (60) en comunicación fluida con el conducto (56), formándose dicho canal dentro del área de poración sobre la superficie superior de sustrato;
  - 10 ii) un primer revestimiento desprendible (110) que tiene una superficie superior (112) y una superficie inferior opuesta (114), en donde al menos una parte de la superficie inferior del primer revestimiento desprendible está conectada con la superficie superior de sustrato; y
  - 15 iii) un parche (100) que se puede retirar selectivamente de la superficie superior del primer revestimiento desprendible que comprende:
    - a) una capa de soporte (102) que tiene una superficie superior y una superficie inferior opuesta, estando montada una primera parte (107) de la capa de soporte de forma separable sobre la superficie superior del primer revestimiento desprendible en alineación espaciada con el área de poración del sustrato, y una segunda parte (108) de la capa de soporte que está plegada en una posición de plegado, en la que la superficie inferior de la segunda parte de la capa de soporte está encarada en dirección opuesta a la superficie superior de sustrato del sustrato; y
    - 20 b) un reservorio (104) que lleva montado sobre el mismo una parte de la superficie inferior de la capa de soporte y está para contener de forma liberable al menos un permeante.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el parche comprende además una capa adhesiva a la piel dispuesta sobre la misma al menos una parte de la superficie inferior de la capa de soporte del parche.
3. El sistema de la reivindicación 2, que comprende además un segundo revestimiento desprendible que se puede montar de forma desprendible en una parte de la capa adhesiva a la piel que está dispuesta sobre la segunda parte de la capa de soporte.
4. El sistema de la reivindicación 3, en donde la fuerza requerida para retirar el segundo revestimiento desprendible de la capa adhesiva a la piel es menor que la fuerza requerida para retirar la primera parte de la capa de soporte de la superficie superior del primer revestimiento desprendible.
5. El sistema de la reivindicación 1, en donde, en una posición conectada, la primera parte de la capa de soporte está colocada en alineación plegada con el área de poración del sustrato.
6. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medio para formar al menos un microporo en la membrana tisular, en donde dicho medio está montado sobre el sustrato, y en donde al menos una parte del medio se sitúa dentro del área de poración.
7. El sistema de la reivindicación 6, en donde el medio para formar al menos un microporo se selecciona del grupo que consiste en: al menos un filamento capaz de suministrar de forma conductiva energía térmica por contacto directo con la membrana tisular para causar la ablación de alguna parte de esa membrana lo suficientemente profunda como para formar el microporo, un elemento sonda capaz de suministrar energía eléctrica por contacto directo con una membrana tisular para causar la ablación de alguna parte de dicha membrana lo suficientemente profunda como para formar el microporo, un aplicador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o lancetas, un ablador de energía sónica, un sistema de ablación láser, y un perforador de chorro de fluido a alta presión.
8. El sistema de la reivindicación 1, en donde el al menos un permeante es un fármaco o un ingrediente biológicamente activo.
9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un aplicador que comprende: un cuerpo que define una cavidad interior; una tarjeta de control que comprende electrónica de accionamiento y una fuente de energía, en donde la tarjeta de control está situada dentro de la cavidad interior; y una interfaz para recibir el sustrato de forma liberable.
10. El sistema de la reivindicación 7, en donde el medio para formar al menos un microporo es una matriz de filamentos.
11. El sistema de la reivindicación 10, en donde la matriz de filamentos se monta en una parte de la superficie superior de sustrato, y en donde el sustrato comprende además un soporte que está configurado para montarse sobre y superponerse a una superficie superior de la matriz de filamentos tal que una parte de la matriz de filamentos en el área de poración está expuesta.

12. El sistema de la reivindicación 11, en donde la matriz de filamentos está encerrada en el sustrato, y en donde la parte de la matriz de filamentos en el área de poración está expuesta.

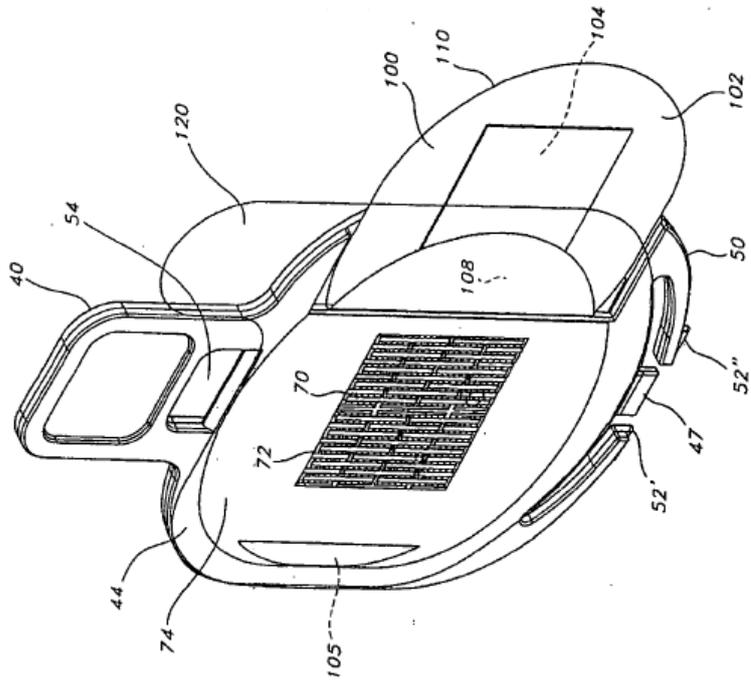


FIG. 1

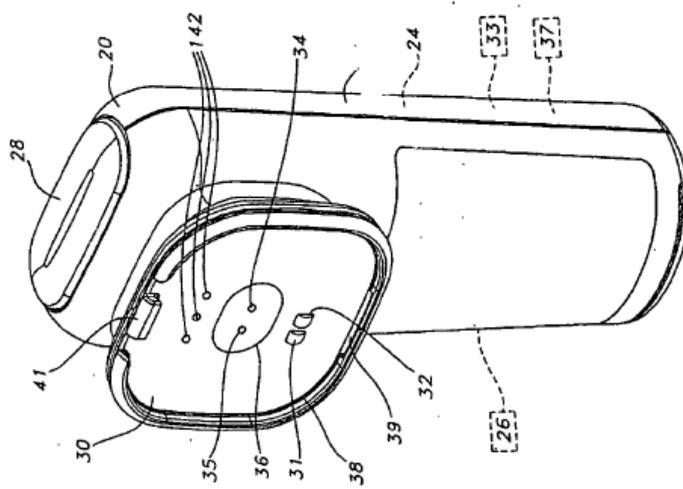


FIG. 2



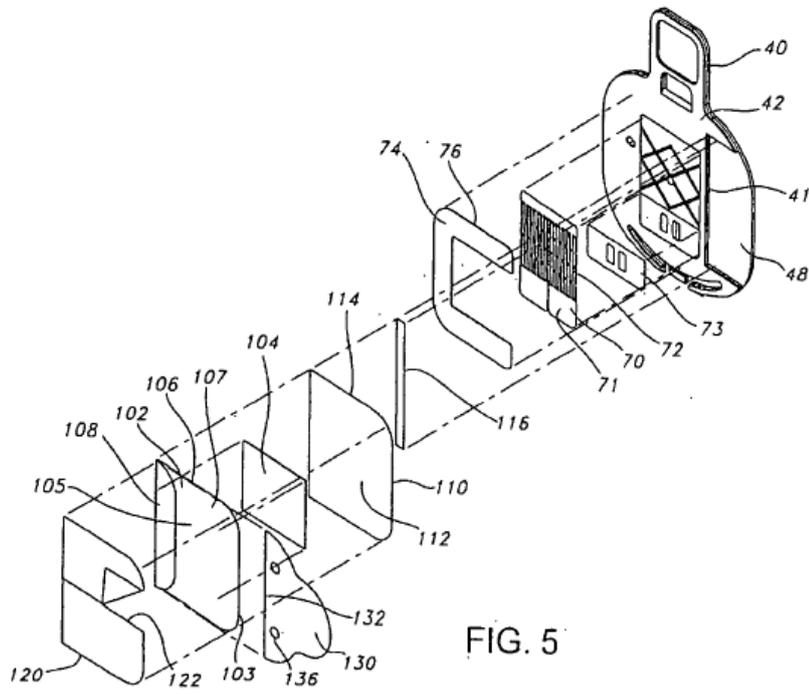


FIG. 5

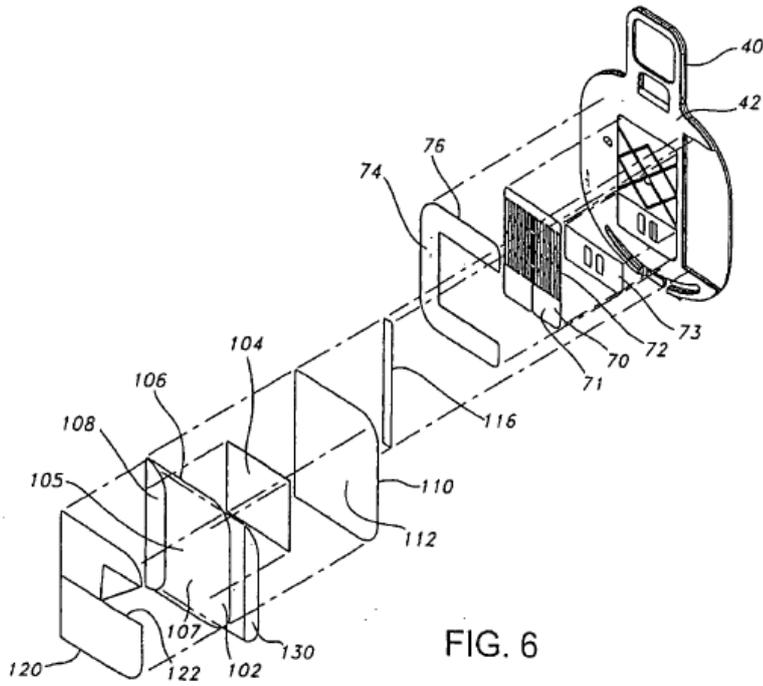


FIG. 6

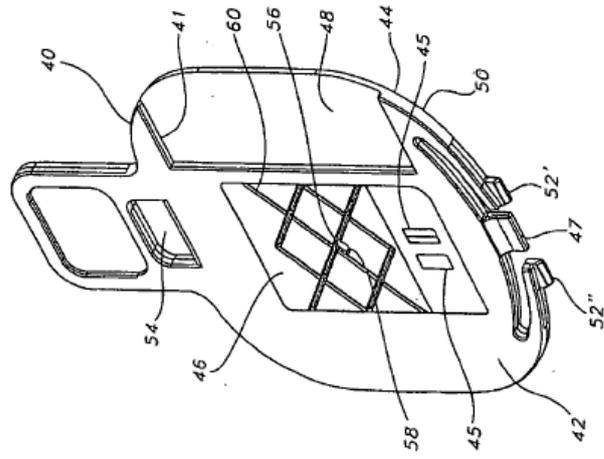


FIG. 7

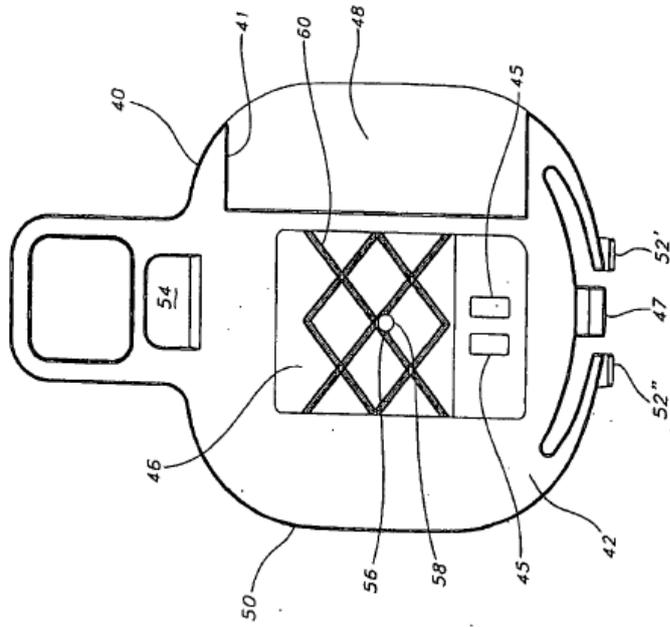


FIG. 8

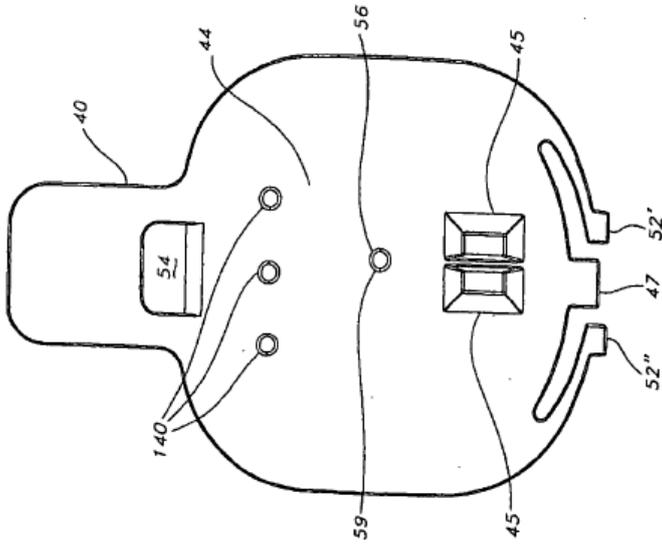


FIG. 9

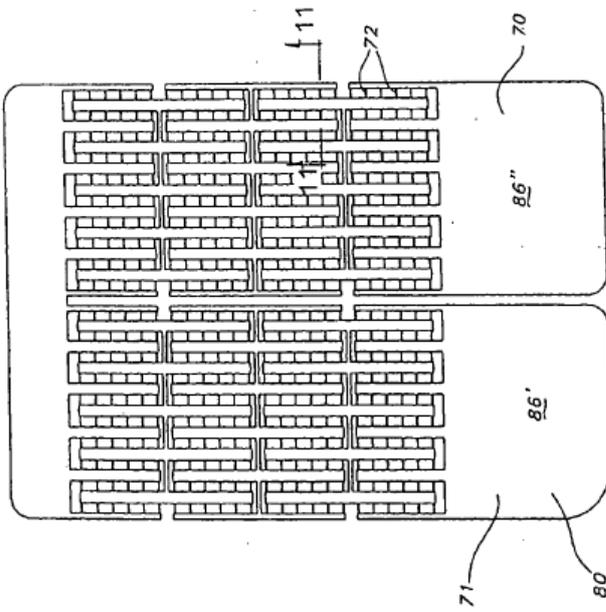


FIG. 10

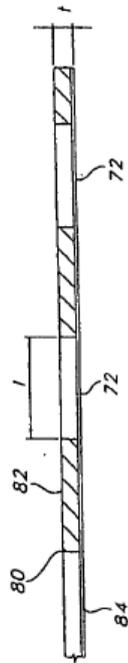


FIG. 11

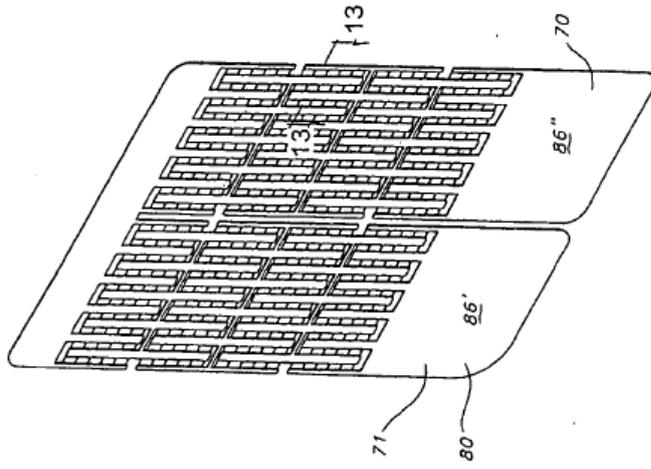


FIG. 12

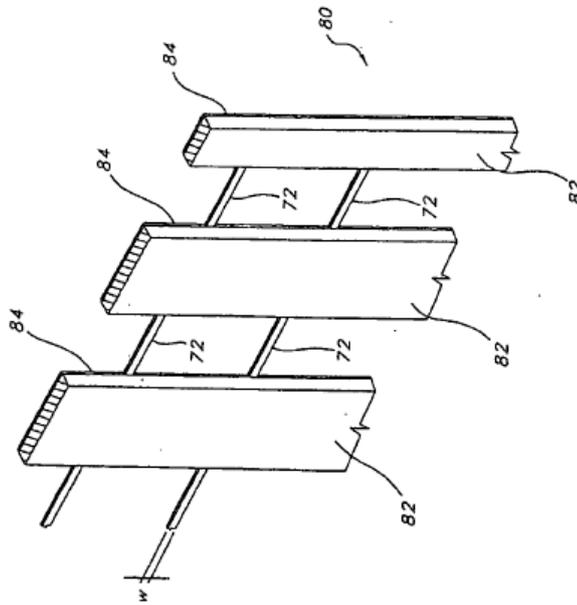


FIG. 13

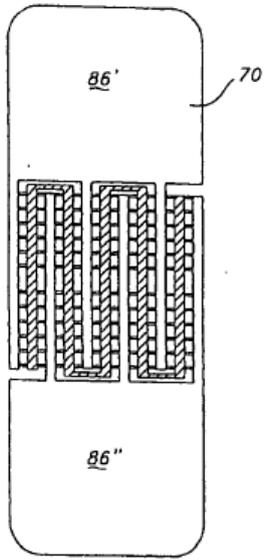


FIG. 14A

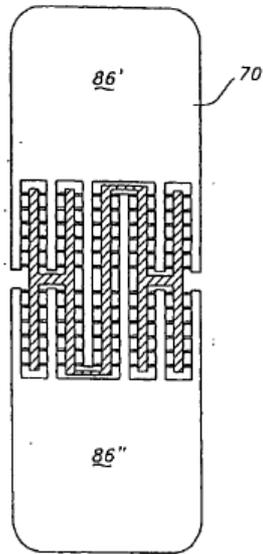


FIG. 14B

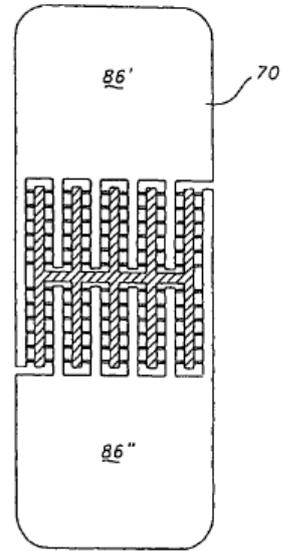


FIG. 14C

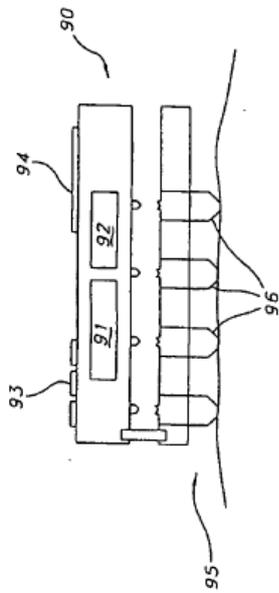


FIG. 15

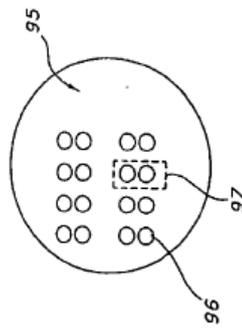


FIG. 16

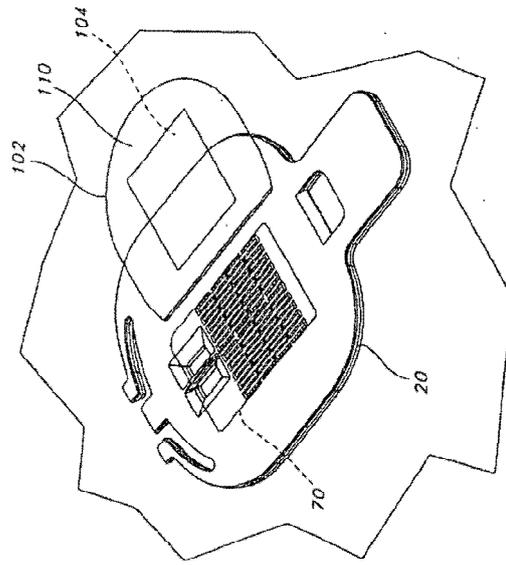


FIG. 17

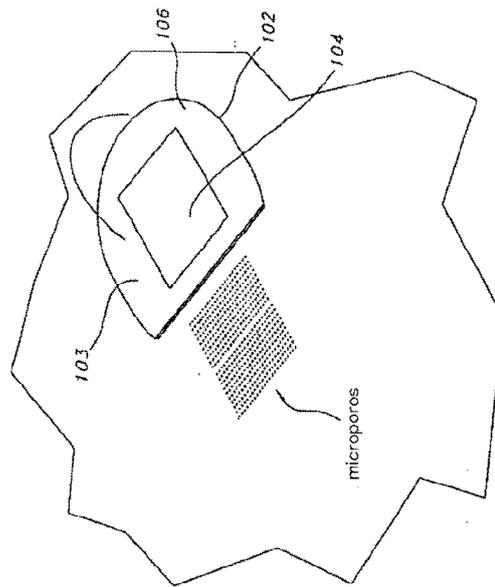


FIG. 18

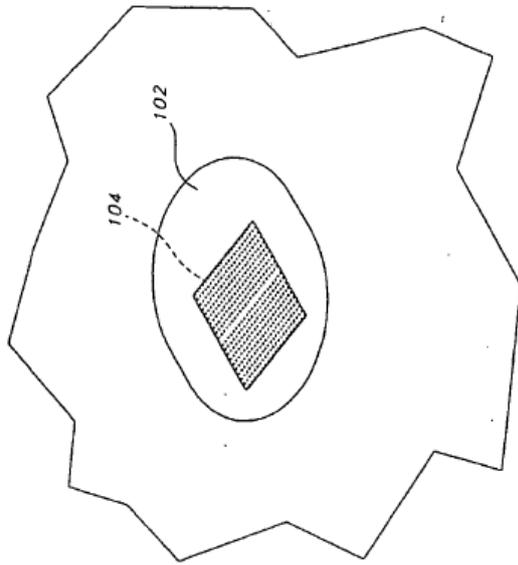


FIG. 19

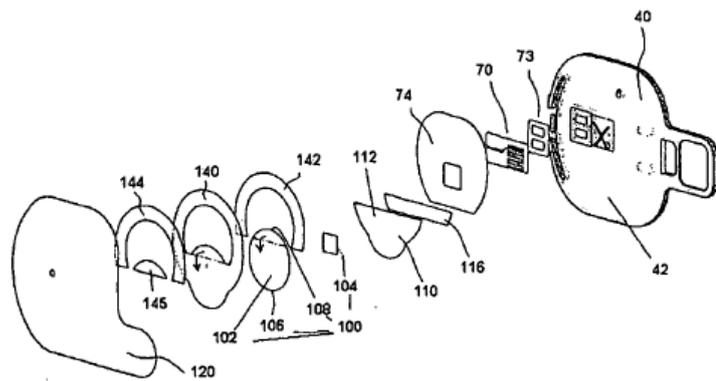


FIG. 20

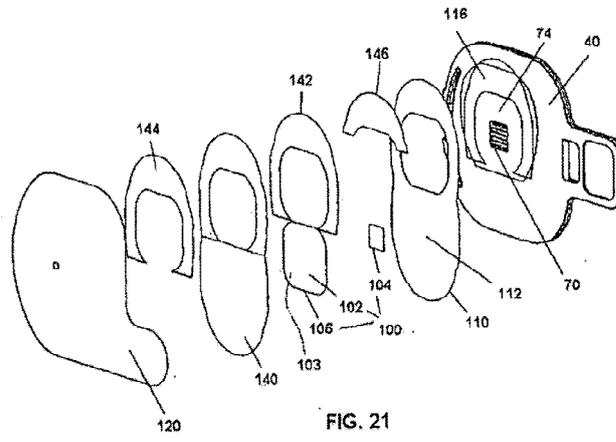


FIG. 21

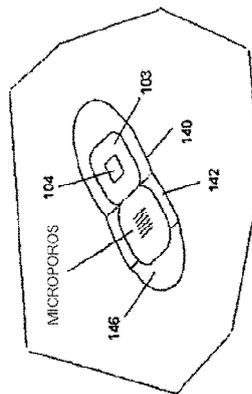


FIG. 22

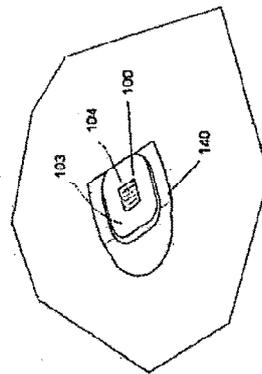


FIG. 23

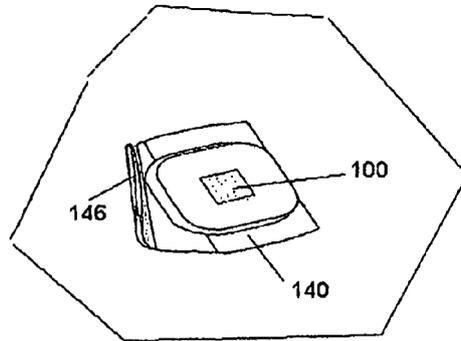


FIG. 24

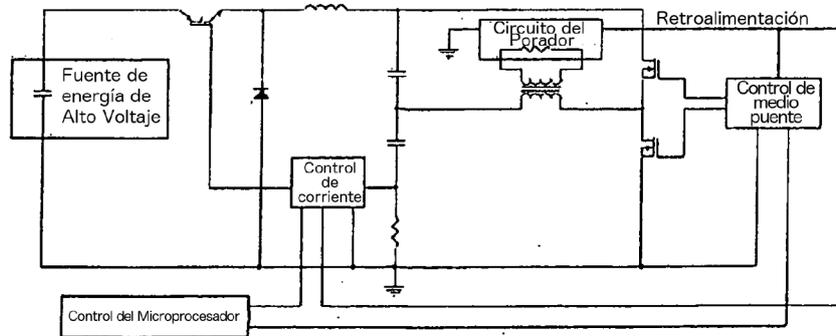
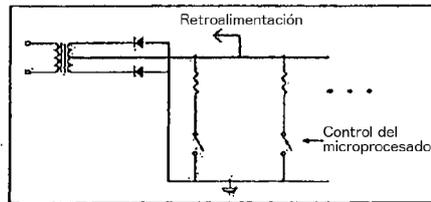


FIG. 25

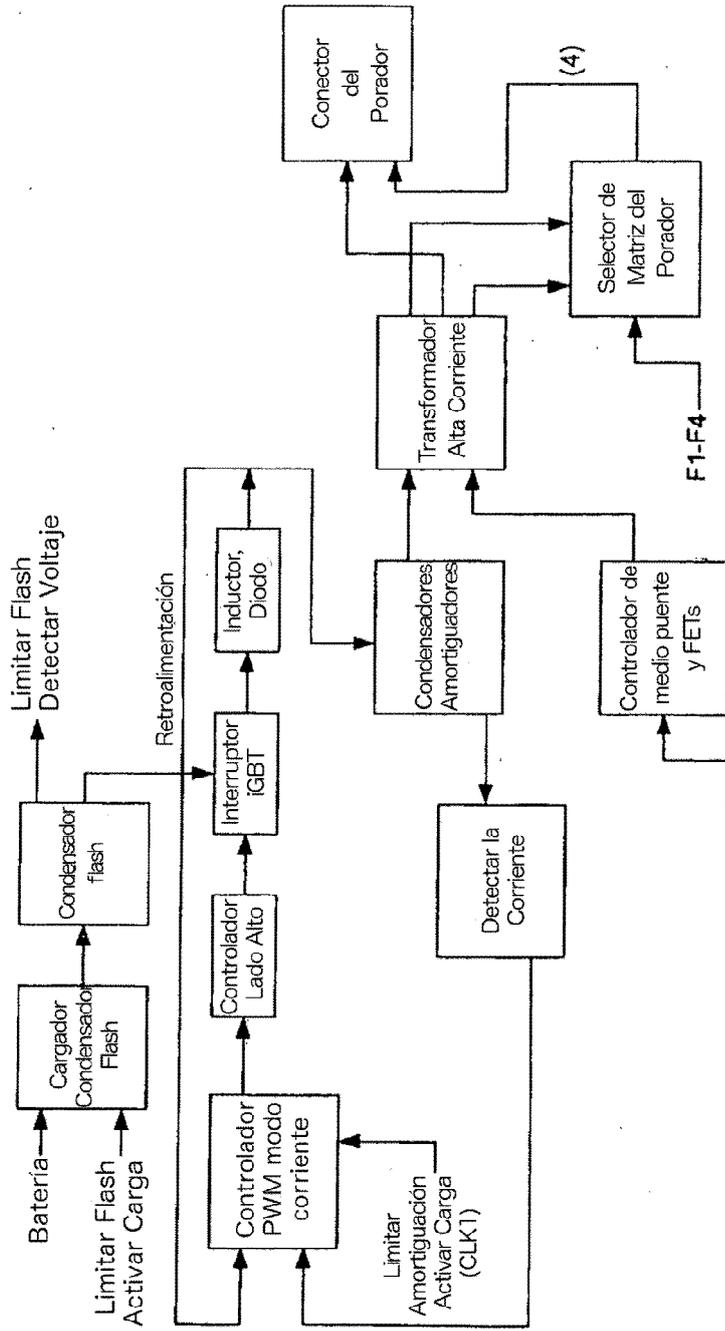


FIG. 26

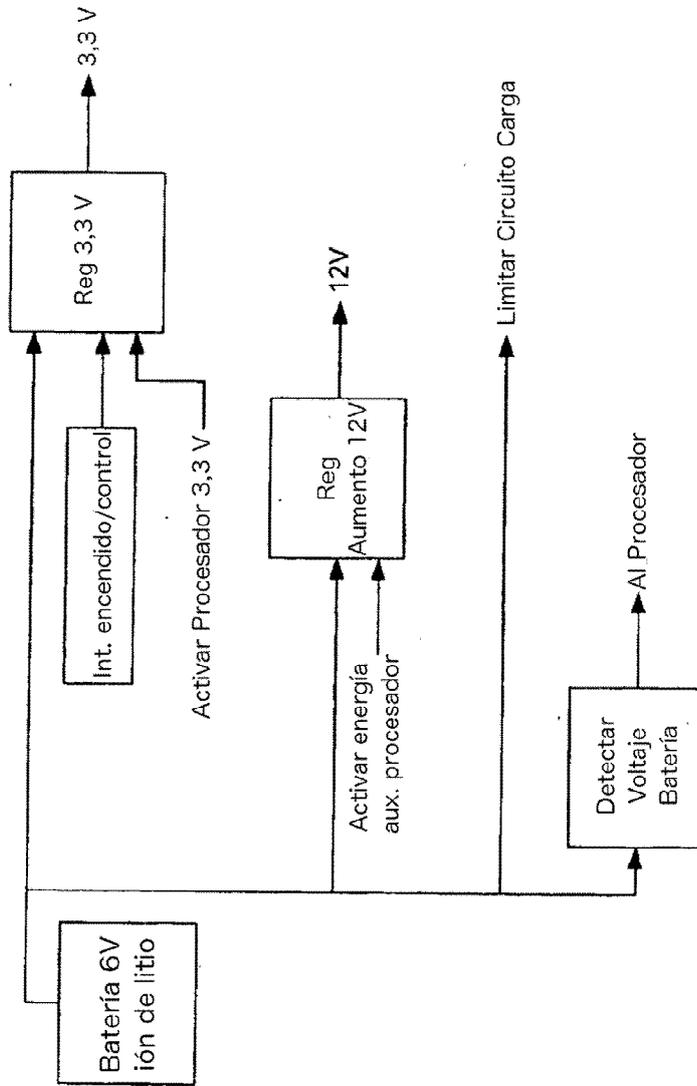


FIG. 27

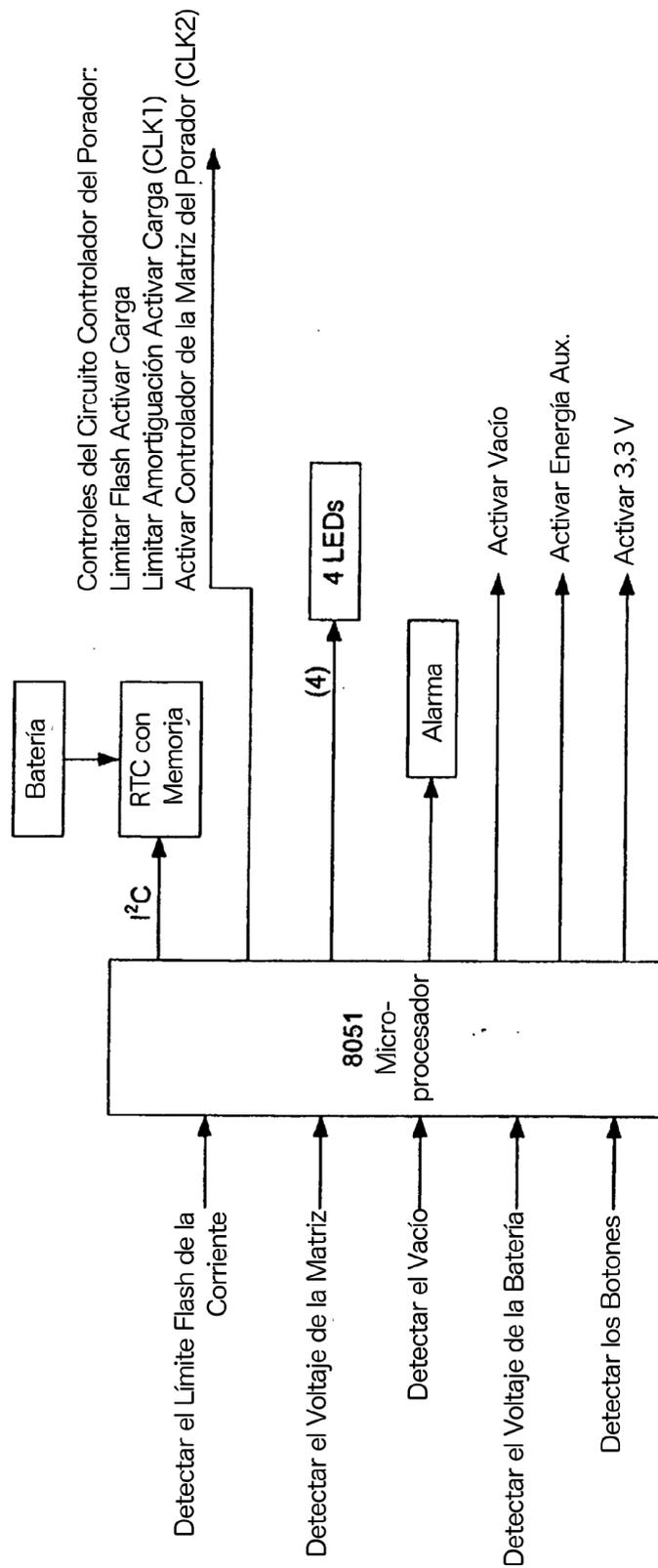


FIG. 28

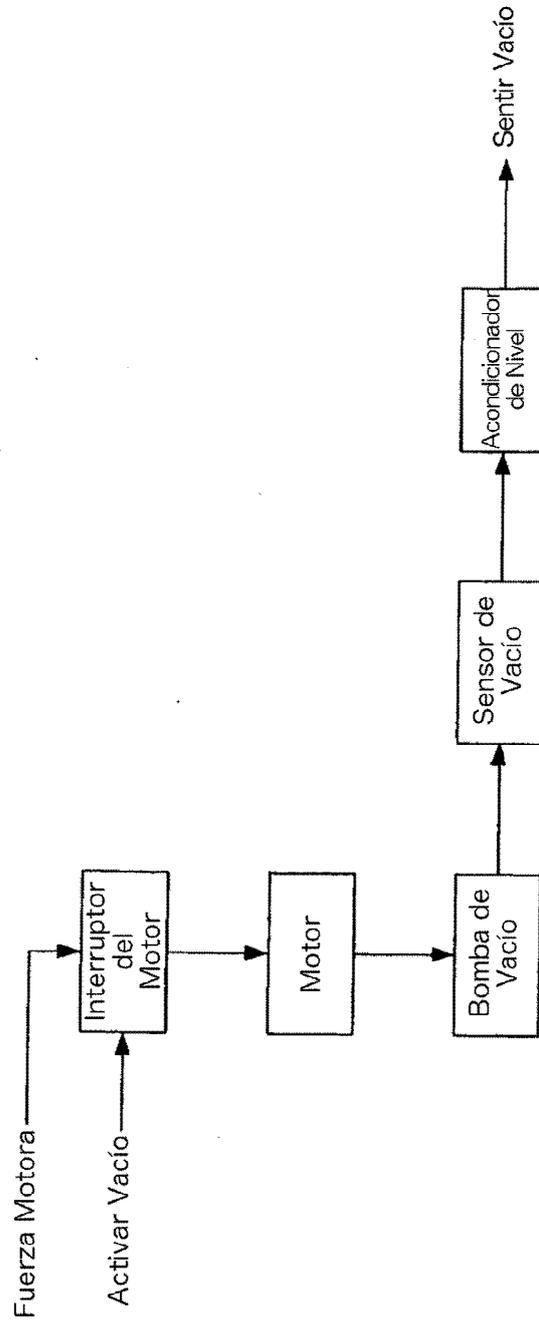


FIG. 29

