

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 242**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/30** (2006.01)

**A61M 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2013 PCT/US2013/029114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013 E 13804530 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2858715**

54 Título: **Control de corriente para la administración de fármacos por electrotransporte**

30 Prioridad:

**11.06.2012 US 201213493314**

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

**03.10.2017**

73 Titular/es:

**INCLINE THERAPEUTICS, INC. (50.0%)  
900 Saginaw Drive, Suite 200  
Redwood City, CA 94063, US y  
ALZA CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WHITE, BRADLEY E.;  
HAYTER, PAUL;  
LEMKE, JOHN;  
SATRE, SCOT;  
CHEN, CORINNA X;  
READ, BRIAN W. y  
DOUGHERTY, JASON E.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 635 242 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**

Control de corriente para la administración de fármacos por electrotransporte

Campo de la invención

5 La presente descripción hace referencia en general a un dispositivo de administración de fármacos por electrotransporte. En particular, la descripción está dirigida a un circuito de suministro de corriente constante que ha mejorado su seguridad. La invención está expuesta en las reivindicaciones adjuntas.

Antecedentes de la invención

10 Son conocidos una variedad de sistemas de administración de fármacos, incluyendo sistemas automáticos de administración de fármacos. Debido a que las consecuencias de la administración de una dosis inadecuada (por ejemplo, demasiada o no suficiente), de un fármaco pueden poner en riesgo la vida, es de suma importancia que los sistemas de administración de fármacos sean extremadamente precisos. Los sistemas de administración de fármacos que están configurados para administrar la medicación a pacientes deben estar configurados para evitar incluso eventos de accidentes de administración poco probables. En particular, para evitar que los sistemas de administración de fármacos que administren un fármaco a un paciente eléctricamente, incluyendo dispositivos transdérmicos u otro tipo de dispositivos de administración de fármacos por electrotransporte, proporcionen accidentalmente un fármaco al paciente.

15 El término "electrotransporte" tal como se utiliza en la presente patente hace referencia en general a la administración de un agente (por ejemplo, un fármaco) a través de una membrana, tal como la piel, mucosas, o uñas. La administración es inducida o asistida mediante la aplicación de un potencial eléctrico. Por ejemplo, puede introducirse un agente terapéutico beneficioso en la circulación sistémica de un organismo humano mediante su administración por electrotransporte a través de la piel. Un proceso de electrotransporte ampliamente utilizado, la electromigración (también denominada iontoforesis), implica el transporte inducido eléctricamente de iones cargados. Otro tipo de electrotransporte, electro-osmosis, implica el flujo de un líquido. El líquido contiene el agente que va a ser administrado, bajo la influencia de un campo eléctrico. Aún otro tipo de proceso de electrotransporte, la electroporación, implica la formación de poros que existen temporalmente en una membrana biológica mediante la aplicación de un campo eléctrico. Un agente puede administrarse a través de los poros ya sea de forma pasiva (es decir, sin ayuda eléctrica) o de forma activa (es decir, bajo la influencia de un potencial eléctrico). Sin embargo, en cualquier proceso de electrotransporte dado, más de uno de estos procesos pueden estar ocurriendo de forma simultánea hasta cierto grado. Por consiguiente, debería proporcionarse al término "electrotransporte", tal como se utiliza en la presente patente, su posible interpretación más amplia de manera que incluya el transporte inducido eléctricamente o mejorado de al menos un agente, el cual puede estar cargado, sin carga, o una mezcla de ambos, independientemente del mecanismo o mecanismos específicos por el cual el agente es en realidad transportado.

20 En general, los dispositivos de electrotransporte utilizan al menos dos electrodos que se encuentran en contacto eléctrico con alguna parte de la piel, uñas, mucosa, u otras superficies del cuerpo. Un electrodo, comúnmente denominado electrodo "donador" o "activo", es el electrodo desde el que el agente es administrado al organismo. El otro electrodo, habitualmente denominado "contraelectrodo" o "electrodo de retorno", se utiliza para cerrar el circuito eléctrico a través del organismo. Por ejemplo, si el agente a ser administrado tiene carga positiva, es decir, un catión, entonces el ánodo es el electrodo activo o donador, mientras que el cátodo se utiliza para completar el circuito. De forma alternativa, si un agente tiene carga negativa, es decir, un anión, el cátodo es el electrodo donador. Adicionalmente, tanto el ánodo como el cátodo pueden ser considerados electrodos donadores si tanto los iones aniónicos como los catiónicos, o si los agentes disueltos sin carga, van a ser administrados.

25 Además, los sistemas de administración por electrotransporte generalmente requieren de al menos un depósito o fuente del agente a ser administrado al organismo. Ejemplos de tales depósitos del donador incluyen un saco o cavidad, una esponja o almohadilla porosa, y un polímero hidrofílico o una matriz de gel. Dichos depósitos de donadores se conectan eléctricamente a, y se posicionan entre, el ánodo o el cátodo y la superficie del cuerpo, para proporcionar una fuente fija o recambiable de uno o más agentes o fármacos. Los dispositivos de electrotransporte también tienen una fuente de alimentación, tal como una o más baterías. Habitualmente, un polo de la fuente de alimentación está conectado eléctricamente al electrodo donador, mientras que el polo opuesto se conecta eléctricamente al contraelectrodo. Además, algunos dispositivos de electrotransporte tienen un controlador eléctrico que controla la corriente aplicada a través de los electrodos, regulando por tanto la velocidad de administración del agente. Además, las membranas de control de flujo pasivo, adhesivos para mantener el contacto del dispositivo con una superficie del cuerpo, elementos aislantes, y elementos de soporte impermeables son algunos otros componentes potenciales de un dispositivo de electrotransporte.

30 Se han sugerido dispositivos pequeños y autónomos de administración de fármacos por electrotransporte adaptados para ser llevados sobre la piel durante largos periodos de tiempo. Ver por ejemplo, la Patente estadounidense N°

6171294, Patente estadounidense N° 6881208, Patente estadounidense N° 5843014, Patente estadounidense N° 6181963, Patente estadounidense N° 7027859, Patente estadounidense N° 6975902, y Patente estadounidense N° 6,216,033. Estos dispositivos de administración de un agente por electrotransporte habitualmente utilizan un circuito eléctrico para conectar eléctricamente la fuente de alimentación (por ejemplo, una batería) y los electrodos. Los componentes eléctricos en dichos dispositivos de administración de fármacos iontoforéticos miniaturizados, están además preferiblemente miniaturizados, y pueden estar en forma de circuitos integrados (es decir, microchips) o bien como pequeños circuitos impresos. Los componentes electrónicos, tales como baterías, resistencias, generadores de impulso, condensadores, etc., se conectan eléctricamente para formar un circuito electrónico que controla la amplitud, polaridad, la configuración de la forma de onda del control de tiempos, etc. de la corriente eléctrica suministrada por la fuente de alimentación. Se divulgan otros ejemplos de dispositivos de administración por electrotransporte pequeños y autónomos en la patente de EE.UU. N° 5,224,927; patente de EE.UU. N° 5,203,768; patente de EE.UU. N° 5,224,928; y patente de EE.UU. N° 5,246,418.

Se han descrito con anterioridad fuentes de corriente constante para cargas de resistencia variable, tales como las apropiadas para su uso con un dispositivo de administración de fármacos por electrotransporte, sin embargo tales sistemas requieren del uso del cátodo para determinar la tensión y/o la corriente en el cátodo. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5,804,957 de Coln describe un sistema de suministro de corriente constante para una carga de resistencia variable. Este sistema incluye un circuito de corriente constante conectado a un segundo terminal de salida (por ejemplo, un ánodo) para proporcionar una corriente predeterminada a la carga (paciente) y un circuito de control constante. Un circuito de control del suministro de tensión monitoriza la tensión en el segundo terminal a través del circuito de corriente constante y ajusta el suministro de tensión para mantener el segundo terminal en una tensión preseleccionada para mantener la corriente predeterminada para la carga de resistencia variable. Ver, por ejemplo, la FIG. 1, que ilustra un sistema del arte previo que incluye un circuito de control de la tensión que directamente monitoriza el cátodo (a través de un elemento 140 "regulador" comparador).

Sin embargo, en algunas variaciones puede ser beneficioso controlar y monitorizar la corriente aplicada sin monitorizar directamente el segundo terminal del paciente (por ejemplo, el cátodo). Esta configuración permite la separación del aspecto del control del circuito del aspecto de la gestión de riesgos de los circuitos.

Por ejemplo, se describen en la presente patente métodos, dispositivos y sistemas para monitorizar y controlar dispositivos de administración de fármacos por electrotransporte, incluyendo monitorizar y controlar de forma indirecta el circuito conectado indirectamente al terminal del paciente (por ejemplo, el cátodo) utilizando un elemento de conmutación.

La WO-A-97/07854 divulga un sistema de administración de fármacos de acuerdo con la sección pre-caracterizadora de la reivindicación 1.

#### Resumen de la divulgación

De acuerdo con un aspecto de la presente descripción se proporciona un sistema de administración de fármacos por electrotransporte que tiene un suministro de corriente constante, donde el sistema comprende:

una fuente de alimentación;

un primer contacto del paciente conectado a la fuente de alimentación;

un segundo contacto del paciente conectado a un transistor de control de corriente;

caracterizado porque el sistema además comprende:

un circuito de detección configurado para medir la tensión en el transistor, en donde

el circuito de detección está configurado para proporcionar potencia de control de realimentación en el primer contacto del paciente en donde el segundo contacto del paciente se conecta al circuito de detección únicamente a través del transistor de control de corriente de manera que el segundo contacto del paciente esté eléctricamente aislado del circuito de detección.

En algunas variaciones, el primer contacto del paciente puede además conectarse indirectamente a la fuente de alimentación.

El transistor de control de corriente puede estar controlado por un amplificador que recibe la entrada de un microcontrolador. Puede utilizarse cualquier transistor apropiado. Por ejemplo, el transistor puede ser un transistor FET o un transistor bipolar. En variaciones en las que el transistor de control de corriente es un FET, el segundo contacto del paciente puede conectarse al drenaje del transistor.

5 En algunas variaciones, el circuito de detección está configurado para comparar la tensión en el transistor con una tensión umbral. El circuito de detección puede proporcionar la entrada a un circuito de realimentación. En algunas variaciones, este circuito de realimentación puede proporcionar una alarma basada en la comparación entre la tensión en el transistor (por ejemplo, en la puerta del transistor cuando el drenaje está en contacto con el paciente) y la tensión umbral, para indicar que la corriente constante no puede mantenerse. El circuito de realimentación puede controlar automáticamente la fuente de alimentación en base a la comparación entre la tensión en el transistor y la tensión umbral para mantener la corriente constante, a la vez que minimiza el consumo de energía. Por ejemplo, en algunas variaciones, la corriente puede mantenerse a aproximadamente 170  $\mu$ A.

10 También se describen en la presente patente sistemas de administración de fármacos por electrotransporte que tienen un suministro de corriente constante, donde el sistema comprende: una fuente de alimentación; un primer contacto del paciente conectado a la fuente de alimentación; un segundo contacto del paciente conectado a un transistor (por ejemplo, al drenaje de un transistor); un circuito de realimentación de control de la corriente para proporcionar una señal de control al transistor cuando la conexión entre el primer contacto del paciente y el segundo contacto del paciente se cierra; en donde el transistor se conecta al segundo contacto del paciente; y un circuito de detección para medir una tensión aplicada en el transistor cuando la conexión se cierra; en donde el segundo contacto del paciente se conecta al circuito de realimentación de control de la corriente y al circuito de detección únicamente a través del transistor. Por ejemplo, el segundo contacto del paciente puede ser conectado al drenaje del transistor, que está separado del circuito de realimentación/detección que puede estar conectado a la puerta del transistor.

20 Tal como se menciona anteriormente, el transistor puede ser cualquier transistor apropiado, incluyendo un transistor bipolar y/o un transistor de efecto de campo (FET). Por ejemplo, si el transistor es un FET, el segundo contacto del paciente puede conectarse a un drenaje del transistor, y la señal de control puede comprender una tensión aplicada a una puerta del transistor. En algunas variaciones el transistor es un transistor bipolar, y el segundo contacto del paciente está conectado a un colector, mientras que la señal de control comprende una corriente aplicada a la base del transistor bipolar. En general, la señal de control puede ser una tensión y/o una corriente aplicada al transistor.

En algunas variaciones, la señal de control proporcionada al transistor puede ser controlada por un amplificador que recibe la entrada de un microcontrolador.

30 El circuito de realimentación puede controlar la tensión aplicada a la fuente de alimentación. Por ejemplo, en algunas variaciones, el circuito de realimentación compara la tensión del transistor (por ejemplo, la puerta) con una tensión de referencia. El circuito de realimentación controla la fuente de alimentación en base a la comparación entre la tensión de la puerta del transistor y la tensión de referencia. El circuito de realimentación puede proporcionar una fuente de alimentación suficiente para suministrar una corriente constante. El circuito de realimentación puede proporcionar una fuente de alimentación suficiente para suministrar una corriente constante de aproximadamente 170  $\mu$ A. El circuito de realimentación puede incluir un convertidor digital-analógico para proporcionar una corriente constante.

En general, el circuito de detección puede estar aislado (por ejemplo, eléctricamente aislado) del primer y del segundo contacto del paciente mediante el transistor. El transistor puede estar situado entre el segundo contacto del paciente y una resistencia de detección.

40 El primer contacto del paciente puede ser un ánodo y el segundo contacto del paciente puede ser un cátodo. La conexión entre el contacto del paciente y el segundo contacto del paciente está configurada habitualmente para para ser cerrada (por ejemplo, conectada) por la piel de un paciente.

45 También se describe en la presente patente métodos para operar un sistema de administración de fármacos por electrotransporte que incluye un suministro de corriente constante, donde el método comprende: poner en contacto la piel del paciente con un ánodo y un cátodo para formar una conexión entre el ánodo y el cátodo; aplicar una tensión de ánodo al ánodo; proporcionar una señal de control a un transistor (por ejemplo, una puerta) conectado al cátodo (por ejemplo, en el drenaje); detectar una tensión en el transistor, en donde el cátodo está aislado de la detección de tensión mediante el transistor; comparar la tensión del transistor con una tensión umbral; y controlar la tensión de ánodo aplicada al ánodo en base a la comparación entre la tensión del transistor y la tensión umbral.

50 Los métodos pueden incluir el uso de cualquier transistor apropiados. Por ejemplo, el transistor puede ser un FET y la señal de control comprende una tensión aplicada a una puerta del transistor. La tensión de ánodo puede ser aplicada al ánodo en respuesta a una entrada. La señal de control aplicada al transistor puede ser proporcionada al transistor mediante un amplificador, donde el amplificador está aislado del ánodo y el cátodo mediante el transistor. Tal como se menciona anteriormente, puede utilizarse cualquier señal de control apropiada, en particular una tensión y/o corriente eléctrica.

En cualquiera de estas variaciones, la corriente proporcionada desde el transistor es una corriente constante. Por ejemplo, la corriente proporcionada puede controlarse para que sea de aproximadamente 170  $\mu$ A.

5 En algunas variaciones, el método incluye ajustar la tensión aplicada al ánodo en base a la comparación de la tensión del transistor con la tensión umbral. La presente invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones, aspectos, variaciones o ejemplos de acuerdo con la presente descripción que no se encuentren dentro del alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan por razones ilustrativas y no forman parte de la presente invención.

#### Breve descripción de los dibujos

10 Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones que siguen a continuación. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá en referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y en los dibujos anexos de los cuales:

La FIG. 1 es un esquema de un sistema de administración de fármacos transdérmico iontoforético del arte previo.

15 La FIG. 2 es un diagrama de bloque de un ejemplo de circuito de administración de fármacos para su uso con un sistema de administración de fármacos por electrotransporte que incluye un controlador, un circuito de administración de fármacos, un circuito de realimentación, un ánodo y un cátodo.

La FIG. 3 es un diagrama esquemático del circuito de realimentación de la FIG. 2.

20 La FIG. 4 es un diagrama esquemático del circuito de administración de fármacos por electrotransporte de la FIG. 2.

La FIG. 5 es un diagrama de flujo de un método de operación de un ejemplo de circuito de administración de fármacos por electrotransporte.

#### Descripción detallada

25 Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones a modo de ejemplo, ejemplos de las cuales se ilustran en los dibujos anexos.

30 Un método para la administración transdérmica de agentes activos implica el uso de la corriente eléctrica para transportar de forma activa el agente activo al interior del organismo a través de piel intacta por electrotransporte. Las técnicas de electrotransporte pueden incluir la iontoforesis, electroósmosis y electroporación. Son conocidos en el arte dispositivos de electrotransporte, tales como los dispositivos iontoforéticos. Un electrodo, que se denomina electrodo activo o donador, es el electrodo a partir del cual se administra el agente activo al interior del organismo. El otro electrodo, que se denomina contraelectrodo o electrodo de retorno, se utiliza para cerrar el circuito eléctrico a través del organismo. En conjunto con el tejido corporal del paciente, por ejemplo, la piel, el circuito se completa mediante la conexión de los electrodos a una fuente de energía eléctrica, y habitualmente con los circuitos capaces de controlar la corriente que pasa a través del dispositivo cuando el dispositivo está "encendido" suministrando corriente. Si la sustancia a ser impulsada al interior del organismo es iónica y tiene carga positiva, entonces el electrodo positivo (el ánodo) será el electrodo activo, y el electrodo negativo (el cátodo) se utilizará como el contraelectrodo. Si la sustancia iónica a ser administrada tiene carga negativa, entonces el electrodo catódico será el electrodo activo y el electrodo anódico será el contraelectrodo.

40 Un dispositivo de administración de agentes terapéuticos que funciona por conmutación puede proporcionar una única dosis o dosis múltiples de un agente terapéutico a un paciente activando un conmutador. Al activarlo, dicho dispositivo administra un agente terapéutico a un paciente. Un dispositivo controlado por el paciente ofrece al paciente la posibilidad de auto-administrarse un agente terapéutico cuando surja la necesidad. Por ejemplo, el agente terapéutico puede ser un agente analgésico que un paciente puede administrar cuando sienta suficiente dolor.

45 Tal como se describe en mayor detalle a continuación, cualquier fármaco (o fármacos) adecuado puede ser administrado por los dispositivos descritos en la presente patente. Por ejemplo, el fármaco puede ser un analgésico tal como fentanilo (por ejemplo, fentanilo HCL) o sufentanilo.

50 En algunas variaciones, las diferentes partes del sistema de electrotransporte se almacenan individualmente y se conectan entre sí para su uso. Por ejemplo, ejemplos de dispositivos de electrotransporte que están conectados entre sí antes de su uso incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. N° 5,320,597 (Sage, Jr. et al); Patente de

EE.UU. N° 4,731,926 (Sibalis), Patente de EE.UU. N° 5,358,483 (Sibalis), Patente de EE.UU. N° (Sibalis et al.), Publicación de patente de Reino Unido GB2239803 (Devane et al), Patente de EE.UU. N° 5,919,155 (Lattin et al.), Patente de EE.UU. N° 5,445,609 (Lattin et al.), Patente de EE.UU. N° 5,603,693 (Frenkel et al.), WO1996036394 (Lattin et al.), y la Patente de EE.UU. N° 2008/0234628 A1 (Dent et al.).

5 En general, los sistemas y dispositivos descritos en la presente patente incluyen un ánodo y cátodo para el electrotransporte de un fármaco o fármacos al interior del paciente (por ejemplo, a través de la piel u otra membrana) y un controlador para controlar la administración (por ejemplo, activar o desactivar la administración); todas las variaciones descritas en la presente patente pueden además incluir un módulo de desconexión de corriente para  
10 monitorizar el ánodo y el cátodo cuando el dispositivo está desconectado (pero aún alimentado) para determinar si existe un potencial y/o corriente (por encima de un valor umbral) entre el ánodo y el cátodo cuando el controlador para el dispositivo haya “desconectado” el dispositivo de otro modo, de manera que no debería estar administrando fármaco al paciente. El controlador puede incluir un controlador de activación (por ejemplo, un módulo de activación o circuitos de activación) para regular el dispositivo cuando se encuentra activado, aplicando corriente/tensión entre el ánodo y el cátodo y administrando de ese modo el fármaco.

15 A lo largo de esta especificación, a menos que se indique de otro modo, las formas en singular “uno/a” “un” y “el/la” pretenden incluir los referentes en plural. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un polímero” incluye un único polímero además de una mezcla de dos o más polímeros diferentes, “un contacto” puede hacer referencia a diversos “contactos”, “borne” puede indicar una pluralidad de bornes, etc.

20 Tal como se utiliza en la presente patente, el término “usuario” indica cualquiera que utiliza el dispositivo, ya sea un profesional de la salud, un paciente, u otro individuo, con el objetivo de administrar un agente terapéutico a un paciente.

En general, los dispositivos descritos en la presente patente pueden incluir lógica de control y/o circuitos para regular la aplicación de corriente por parte del dispositivo. Por ejemplo, la FIG. 2 ilustra una vista esquemática para controlar la aplicación de corriente para administrar el fármaco. Un circuito de realimentación puede estar controlado o  
25 regulado por un controlador y ser parte de (o independiente de) el circuito de administración de fármacos. El controlador y el circuito puede incluir hardware, software, firmware, o alguna combinación de los mismos (incluyendo lógica de control). Por ejemplo, tal como se ilustra en la FIG. 2, un sistema puede incluir un ánodo, cátodo y un circuito de realimentación. El circuito de realimentación puede formar parte (o ser utilizado por) el módulo de administración de fármacos para proporcionar corriente entre el ánodo y el cátodo y administrar el fármaco. El  
30 dispositivo puede además incluir un controlador que controla la operación del dispositivo. El controlador puede incluir un procesador o ASIC.

En general, puede hacerse referencia al circuito de realimentación como un tipo de autocomprobación que es realizada por el dispositivo. La FIG. 3 ilustra una variación del circuito de realimentación para controlar la corriente y/o la tensión aplicada a través de los electrodos del paciente (ánodo y cátodo), y se incluye y describe en mayor  
35 detalle a continuación en el contexto de la FIG. 4.

La FIG. 4 ilustra una variación de un diagrama que ilustra el circuito que controla la aplicación de corriente para administrar el fármaco a un paciente. En este ejemplo, la dosis del fármaco es regulada por el control de la corriente a través de los electrodos (ánodo a cátodo). La corriente en este ejemplo es programable (por ejemplo, utilizando un DAC (convertidor digital-analógico), pero puede ser pre-ajustada. Por ejemplo, la corriente objetivo puede pre-ajustarse para administrar una dosis utilizando una corriente de 170  $\mu$ A, tal como se ilustra.

En la FIG. 4, la línea de puntos indica de forma esquemática los componentes del ASIC; este circuito integrado puede ser independiente de la resistencia Rsense. El tejido del paciente (“tejido”) completa el circuito entre los elementos ánodo y cátodo. En algunas variaciones la Rsense se encuentra en la placa del circuito impreso. La Rsense puede estar en la placa del circuito (por ejemplo, pero no dentro del ASICS). Por ejemplo, la Rsense y todo  
45 dentro del recuadro de puntos puede estar sobre la placa del circuito impreso. El ánodo y el cátodo pueden ser conectado al paciente.

En la FIG. 4, sobre el ánodo se encuentra un VHV, que es la fuente de tensión que aplica la tensión para administrar una corriente y por lo tanto accionar la administración del fármaco. En algunas variaciones puede también incluirse un Vrefuerzo como parte de (o en conexión con) el VHV. Además, puede incluirse un conmutador S1, como un conmutador habilitado para software para controlar la aplicación de tensión al ánodo. El conmutador S1 puede actuar como una característica de seguridad para controlar (mediante software) cuándo no se suministra corriente. La tensión puede ser desactivada completamente y el conmutador abrirse de manera que si incluso hubiera alguna otra tensión presente el ánodo quedaría flotante. Por tanto, la corriente no podría ser extraída a través del ánodo hacia el cátodo debido a que el ánodo está flotante (y no hay fuente de electrones para extraer la corriente, ya que  
55 es un circuito completamente abierto).

En este ejemplo, cuando el conmutador S1 se cierra, la corriente puede fluir entonces desde el ánodo, a través del tejido, y regresar a través del cátodo hacia el conmutador M2 (transistor). En este ejemplo, el conmutador M2 es un transistor (por ejemplo, un transistor de efecto de campo) que actúa como una válvula para controlar el flujo de corriente. Puede hacerse referencia al conmutador M2 como una válvula de control de corriente o regulador que regula el flujo de corriente hacia la resistencia  $R_{sense}$ , de donde va a tierra. Esquemáticamente, la corriente es regulada por el conmutador M2, el cual permite el control de la corriente a varios niveles. Por ejemplo, en la FIG. 4, el nivel de corriente se ajusta para que sea aproximadamente  $170 \mu A$ . En este ejemplo, la  $R_{sense}$  puede ser utilizada para ajustar el rango de corriente, y/o el valor máximo. Puede suministrarse una onda cuadrada de corriente.

Además, el M2 puede ser regulado por un amplificador (por ejemplo, Amp1). En este ejemplo el Amp 1 es un amplificador análogo, la entrada al Amp1 es un convertidor digital-analógico (DAC), que se ajusta con el nivel objetivo de  $170 \mu A$ . Por tanto, un microcontrolador puede ser utilizado para ajustar una señal digital que utiliza un convertidor análogo-digital, que corresponde al suministro de corriente objetivo (por ejemplo,  $170 \mu A$ ).

Por tanto, en funcionamiento, el controlador (por ejemplo, microcontrolador) puede estar configurado de manera que cuando no se va a administrar corriente alguna el DAC puede ser ajustado a 0, y cuando va a suministrarse corriente, esta puede ajustarse a  $170 \mu A$ , proporcionando una salida analógica al AMP1 que permite que la corriente fluya a la  $R_{sense}$ . Por tanto, puede utilizarse la entrada al M2 (puerta) para monitorizar la tensión en la puerta del transistor utilizando un comparador, por ejemplo, CMP1. En algunas variaciones la tensión en la puerta se compara con un umbral ( $V_{umbral}$ ). Si la tensión en la puerta del M2 es baja, puede incrementarse, y si es alta, puede reducirse. Esta realimentación puede ser utilizada para ajustar el VHV, tal como se ilustra en la FIG. 4.

Debido a que el cátodo se conecta únicamente al transistor de control de corriente y se conecta directamente al circuito de detección, los fallos de potencial en el circuito de detección se aíslan del segundo contacto del paciente y podrían no dar como resultado un flujo de corriente adicional del ánodo al cátodo, y por lo tanto podría no dar como resultado que se administre un fármaco al paciente.

La atención puede ser modificada para ajustar la corriente con dicho DAC y AMP1. Por ejemplo, la corriente puede ser ajustada a  $170 \mu A$ , y el sistema de control descrito en la presente patente evita que se sobrepasen los  $170 \mu A$  proporcionando una alimentación de corriente constante. Dicho DAC, AMP1 y M2 limitan la cantidad máxima de corriente que puede fluir a través del M2. Ajustar el DAC a  $170 \mu A$  evita que la corriente exceda de  $170 \mu A$ , independientemente de la tensión. En esta configuración si la tensión es mayor de lo que debe ser, entonces, por la ley de Ohms,  $V=IR$ , donde R es la resistencia de la piel e I en el objetivo  $170 \mu A$ , la tensión puede limitarse. El M2 regula la cantidad máxima de corriente para limitarla a  $170 \mu A$ , lo que permite ajustar la tensión. Debido a que la potencia es igual a la corriente por la tensión, cuando la corriente se fija (por ejemplo, a  $170 \mu A$ ) la cantidad de potencia puede ser minimizada proporcionando únicamente la cantidad mínima de tensión. Esto puede ayudar a conservar la potencia de la batería, utilizando solamente la mínima cantidad de tensión requerida. En la práctica el circuito de control y de monitorización puede encargarse de esto ajustando la tensión para bajar la tensión automáticamente según sea necesario. Se monitoriza la puerta en M2 para mantener la saturación de manera que el valor del VHV de tensión de alimentación se mantiene por encima del nivel suficiente para suministrar corriente al valor ajustado (por ejemplo,  $170 \mu A$ ). Por debajo del nivel de saturación la puerta puede suministrar menos de  $170 \mu A$ . Para evitar esto, se permite que la tensión baje hasta que alcance un límite; y tan pronto como este umbral se alcanza, el comparador puede detectar la saturación y puede ajustar de nuevo la tensión a lo alto. Esta realimentación (realimentación de tensión) tiene lugar al nivel de la puerta M2 (regulador) y proporciona un bucle de realimentación constante en el que se compara constantemente la puerta del M2 con un valor umbral.

Debido que este bucle de realimentación tiene lugar en el regulador, por ejemplo, en lugar de en el cátodo (monitorizando por ejemplo, la tensión en el cátodo), pueden obtenerse beneficios adicionales. La monitorización de la tensión en dicha puerta (M2) para controlar el VHV permite el control de la tensión de refuerzo sin alterar (por ejemplo, tocando) el cátodo de forma alguna, por ejemplo, manteniendo los aspectos de monitorización y control del sistema en aislamiento eléctrico. Esto permite la separación del aspecto de control del aspecto de gestión de riesgos del dispositivo, lo que evita, que el dispositivo aplique una corriente inapropiada, y por tanto, un fármaco inapropiado. En funcionamiento pueden realizarse autocomprobaciones midiendo la tensión ánodo – cátodo independientemente del control de la tensión y/o de la corriente a través del ánodo y el cátodo, ya que el cátodo (y/o ánodo) no se utilizan para la monitorización. En su lugar, el cátodo se utiliza para administrar el fármaco.

Esta configuración permite controlar la tensión para reducir el consumo de energía, y/o monitorizar y controlar la tensión sin tener que monitorizar en el cátodo, lo que resulta en una eficacia del sistema monitorizando en el punto de regulación donde el sistema puede cumplir con los objetivos de seguridad mientras que únicamente realiza mediciones en el ánodo y el cátodo que están relacionados con el flujo de corriente a través del ánodo – cátodo. Por tanto el cátodo no requiere la conexión de una línea de medición al electrodo (por ejemplo, el cátodo). El control de la tensión es por lo tanto independiente de las características de seguridad tales como la detección de errores (por ejemplo, la detección de fugas de corriente) además, está arquitectura separa el mecanismo de control de la tensión de dicho mecanismo de detección de errores. Los mecanismos de detección de errores pueden incluir (por ejemplo,

dentro de los ASICS) un convertidor analógico – digital y el convertidor analógico – digital multiplexado para medir la tensión en el ánodo, en el cátodo, la tensión del VHV o similar. Sin embargo, la detección de realimentación y el control de la tensión y la corriente pueden regularse desde el cátodo (por ejemplo puerta M2) en lugar del nivel del cátodo.

- 5 La ventaja de esta separación lógica puede incluir realizar únicamente mediciones en el ánodo y cátodo que están relacionados para determinar si hay o no presente una fuga de corriente (si hay o no un problema de seguridad). Las mediciones en la puerta M2, pueden estar realizándose constantemente (por ejemplo, por cada par de pulsos de reloj); no es necesario medir en el cátodo en esta configuración, de manera que el cátodo permanece aislado del circuito de realimentación a través de la puerta M2. La medición del ánodo – cátodo es una verificación independiente de que no existe en ese lugar un flujo de corriente alguno. Configurando el sistema de esa manera el cátodo es aislado de la realimentación que está controlando la tensión. La separación permite que mecanismo de realimentación se separe de la conexión real del paciente que administra la corriente. Por tanto, la tensión es menos crítica par la seguridad del paciente, y la monitorización y el control de la tensión, están configurados para proporcionar eficacia del sistema y de la energía de la batería. La corriente puede fluir a través del drenaje hacia la fuente del transistor, sin requerir circuitos adicionales entre el cátodo y tierra, lo que reduce la posibilidad de un mal funcionamiento (por ejemplo, flujo adicional de corriente) a través de esta vía de corriente adicional. La seguridad del paciente puede verse dramáticamente afectada incluso por pequeños errores en el circuito. Por tanto, en algunas variaciones el sistema está limitado de manera que las únicas conexiones al ánodo/cátodo sean aquellas que deben estar en ese lugar, tal como se muestra y se describe en la patente.
- 10
- 15
- 20 En algunas variaciones, los sistemas y métodos descritos en la presente patente, utilizan una puerta (el transistor M2) para aislar las conexiones del paciente, por ejemplo, el ánodo y el cátodo, del módulo de realimentación utilizado para controlar la tensión aplicada y para regular la corriente entre las conexiones del paciente. En este ejemplo, el módulo de realimentación, está configurado como un circuito que incluye un comparador que compara la tensión en el transistor con una tensión umbral.
- 25 En algunas variaciones este circuito regula la corriente entre las conexiones del paciente de manera que transcurra al, o por debajo de, nivel de corriente objetivo (por ejemplo 170  $\mu$ A). El circuito puede detectar cuándo la corriente está por encima de 170  $\mu$ A.

La Fig. 5 ilustra esquemáticamente una variación de un método para regular la tensión y/o la corriente a través de las conexiones del paciente (por ejemplo, ánodo y cátodo) de un sistema de administración de fármacos por electrotransporte, En este ejemplo, un par de conexiones del paciente se configuran para entrar en contacto con un tejido del paciente (por ejemplo la piel) para completar el circuito del paciente. La primera conexión del paciente (en algunas configuraciones el ánodo, en otras configuraciones el cátodo) se conecta a una fuente de accionamiento de tensión. La conexión entre la fuente de accionamiento de tensión y la primera conexión del paciente puede ser regulada por un conmutador o una puerta, que puede ser regulada o controlada (por ejemplo mediante un microcontrolador). La segunda conexión del paciente (por ejemplo, en algunas variaciones un cátodo, en otras variaciones un ánodo) se conecta entonces en serie al drenaje de un transistor (u otro elemento regulador), y un módulo de realimentación para monitorizar y controlar la corriente y la tensión aplicadas entre la primera y la segunda conexión del paciente, se aíslan de la segunda conexión del paciente mediante esta puerta del transistor.

30

35

En funcionamiento, una tensión se aplica en primer lugar a la primera conexión del paciente (por ejemplo, el ánodo) después o antes de que se realice una conexión mediante el contacto con la piel entre la primera y la segunda conexión del paciente. A continuación, se suministra corriente al drenaje del transistor aguas debajo del segundo contacto del paciente, y un módulo de realimentación determina la tensión en la puerta del transistor en aislamiento del primer y segundo contacto del paciente. La tensión en la puerta del transistor se compara con una tensión umbral y esta comparativa se utiliza para ajustar la tensión aplicada en la primera conexión del paciente. En el mismo ejemplo, puede suministrarse una corriente objetivo (por ejemplo, desde un microcontrolador) al transistor para regular la corriente entre la primera y segunda conexión del paciente.

40

45

El suministro de corriente constante descrito anteriormente puede ser utilizado para regular la dosificación del sistema para suministrar una corriente objetivo (por ejemplo, una corriente de administración de fármaco) a una tensión baja incluso con resistencias variables del paciente. Por ejemplo, el circuito que se muestra en las Figs. 3 y 4, puede utilizarse para proporcionar una dosis de fármacos suministrando una corriente para la administración de fármacos predeterminada de 170  $\mu$ A durante un periodo de dosificación (por ejemplo, una dosis de 10 minutos). El circuito que controla el ánodo y el cátodo que se muestran en la Figs. 3 y 4 incluye un bloque de control que contiene circuitos para conectar la salida del convertidor de tensión refuerzo (VHV) con el electrodo del ánodo (EL\_A) a través del conmutador S1. Un DAC de 10 bits se utiliza para configurar la salida de corriente a un valor ajustado proporcional a la corriente de dosificación deseada. El DAC acciona el AMP1 que controla la corriente que fluye a través del EL\_A y EL\_C accionando la puerta del M2. La fuente del M2 determina el flujo de corriente a través de la Rsense que ocasiona que la caída de tensión que alimenta de nuevo hacia el AMP1, la resistencia de la piel entre el EL\_A y el EL\_C varía, al igual que la corriente a través de la Rsense, lo que desencadena un cambio en la salida del AMP1. El AMP1 se vuelve saturado si no hay suficiente tensión para suministrar la corriente

50

55



programada con la resistencia entre EL\_A y EL\_C. Se encuentran disponibles funciones de accionamiento para controlar y monitorizar diversos puntos de este circuito.

Las descripciones anteriores de realizaciones específicas se han presentado con el propósito de ilustración y descripción. La invención se encuentra descrita en las reivindicaciones que siguen a continuación.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de administración de fármacos por electrotransporte con un suministro de corriente constante, donde el sistema comprende:

una fuente de alimentación;

5 un primer contacto del paciente (EL\_A) conectado a la fuente de alimentación;

un segundo contacto del paciente (EL\_C) conectado a un transistor de control de corriente (M2);

**caracterizado porque** el sistema además comprende:

10 un circuito de detección configurado para medir la tensión en el transistor (M2), en donde el circuito de detección está configurado para proporcionar una potencia de control de realimentación en el primer contacto del paciente (EL\_A), en donde el segundo contacto del paciente (EL\_C) está conectado al circuito de detección únicamente a través del transistor de control de corriente (M2), de manera que el segundo contacto del paciente (EL\_C) está eléctricamente aislado del circuito de detección.

15 2. Sistema según la reivindicación 1 en donde el transistor de control de corriente (M2) está controlado por un amplificador (AMP1) que recibe entrada de un microcontrolador (DAC).

3. Sistema según la reivindicación 1 en donde el circuito de detección está configurado para comparar la tensión aplicada al transistor (M2) con una tensión umbral (Vu).

4. Sistema según la reivindicación 3 en donde el circuito de detección proporciona una entrada a un circuito de realimentación.

20 5. Sistema según la reivindicación 4 en donde el circuito de realimentación controla de forma automática la fuente de alimentación en base a la comparativa entre la tensión en el transistor (M2) y la tensión umbral (Vu) para mantener una corriente constante a la vez que se minimiza el consumo de energía.

6. Sistema según la reivindicación 1, que además comprende:

25 un circuito de realimentación de control de corriente para proporcionar una señal de control al transistor (M2) cuando la conexión entre el primer contacto del paciente (EL\_A) y el segundo contacto del paciente (EL\_C) está cerrada;

en donde el circuito de detección está configurado para medir el voltaje en el transistor cuando la conexión está cerrada;

30 y en donde el segundo contacto del paciente está conectado al circuito de realimentación de control de corriente únicamente a través del transistor.

7. Sistema según la reivindicación 6, en donde el transistor (M2) comprende un FET, y además

en donde el segundo contacto del paciente (EL\_C) está conectado a un drenaje del transistor y la señal de control comprende una tensión aplicada a una puerta del transistor.

35 8. Sistema según la reivindicación 6, en donde la señal de control proporcionada al transistor (M2) se controla mediante un amplificador (AMP1) que recibe una entrada de un microcontrolador (DAC).

9. Sistema según la reivindicación 6, en donde el circuito de realimentación controla la tensión aplicada a la fuente de alimentación.

10. Sistema según la reivindicación 6, en donde el circuito de realimentación compara la tensión del transistor con una tensión de referencia.

40 11. Sistema según la reivindicación 10, en donde el circuito de realimentación controla la fuente de alimentación en base a la comparativa entre la tensión de la puerta del transistor y la tensión de referencia.

12. Sistema según la reivindicación 6, en donde el circuito de realimentación proporciona una fuente de alimentación suficiente como para suministrar una corriente constante.
13. Sistema según la reivindicación 6, en donde el circuito de realimentación proporciona una fuente de alimentación suficiente como para suministrar una corriente constante de aproximadamente 170  $\mu$ A.
- 5 14. Sistema según la reivindicación 6, en donde la conexión entre el primer contacto del paciente (EL\_A) y el segundo contacto del paciente (EL\_C) está configurada para ser cerrada por la piel de un paciente.
15. Sistema según la reivindicación 6, en donde el circuito de realimentación incluye un convertidor digital – analógico para proporcionar una corriente constante.

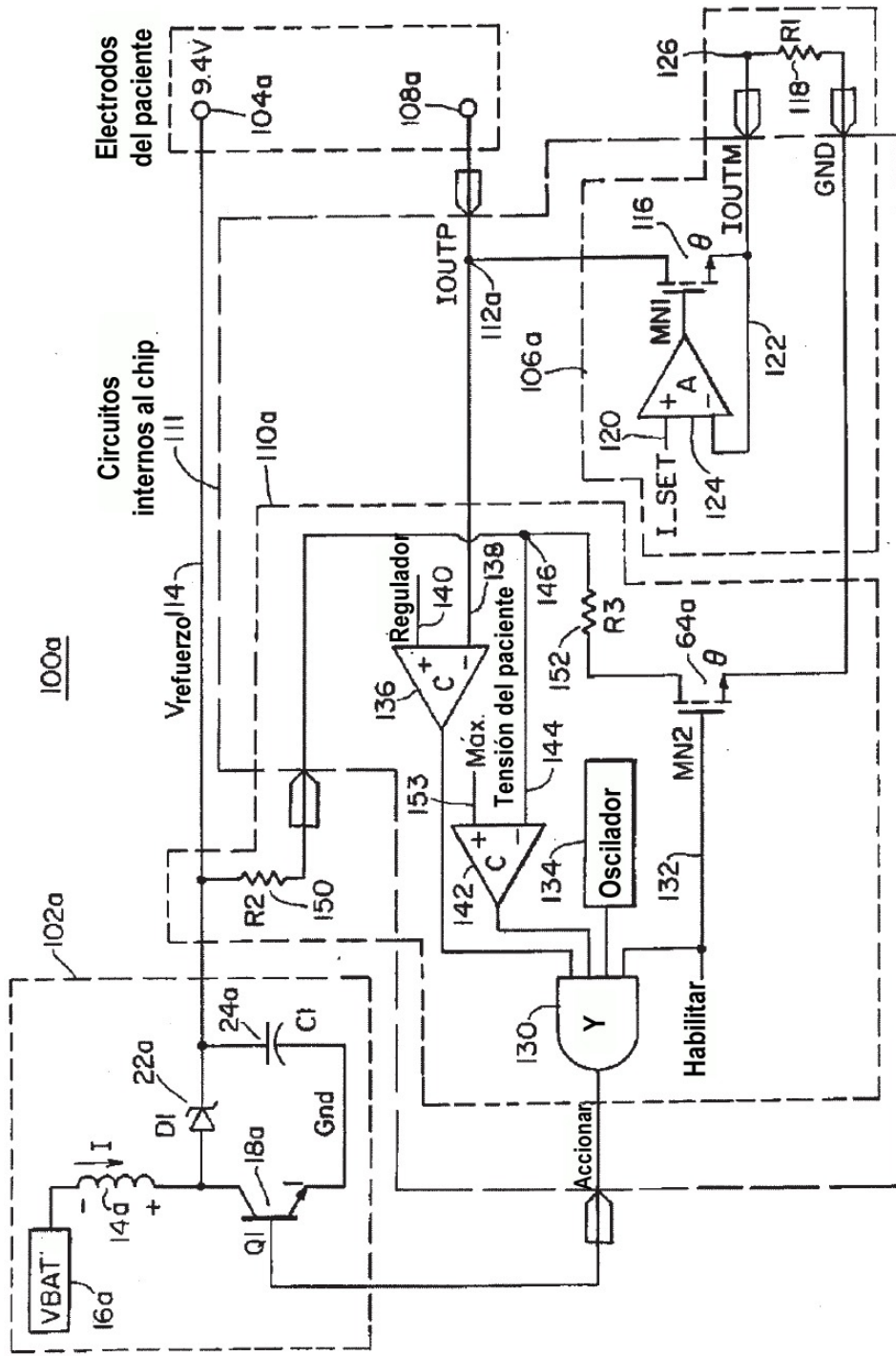


FIG.1 (Arte previo)

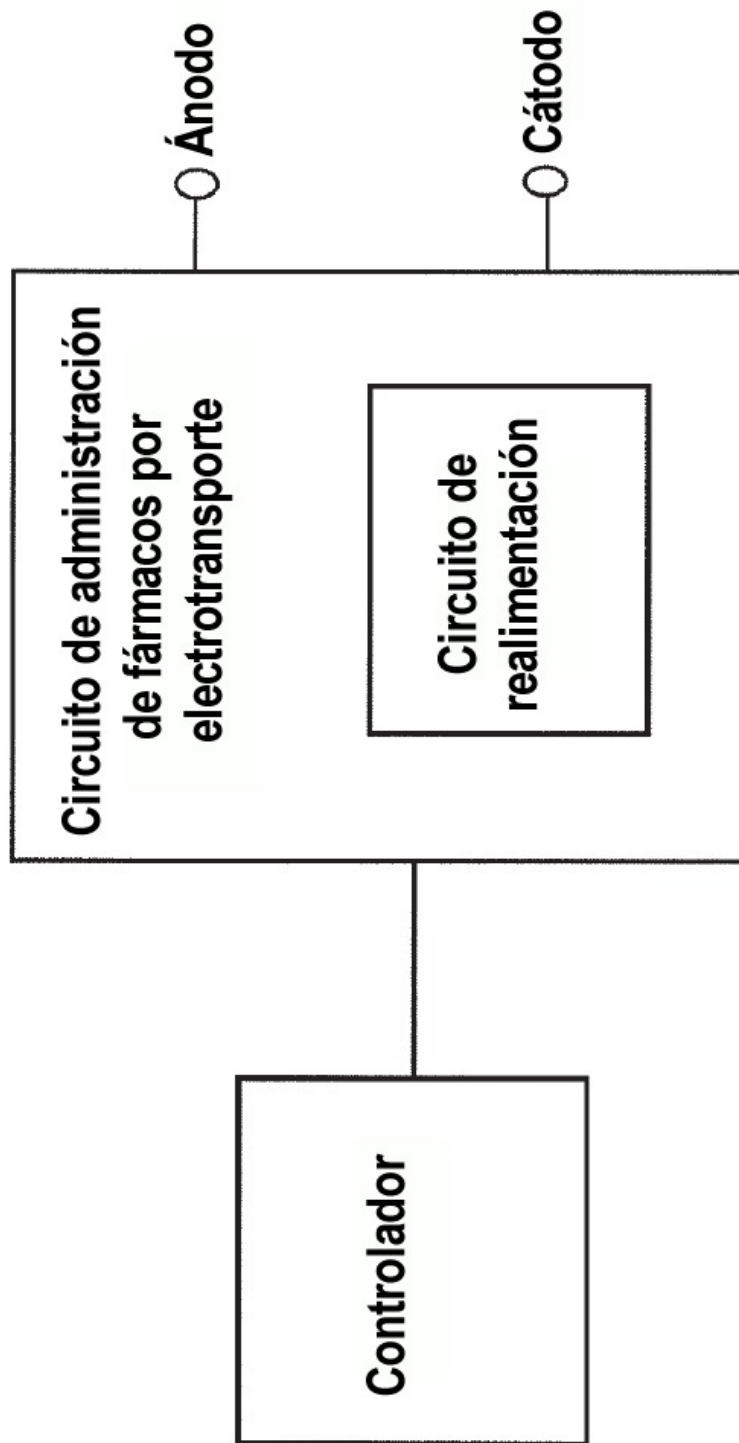


FIG. 2

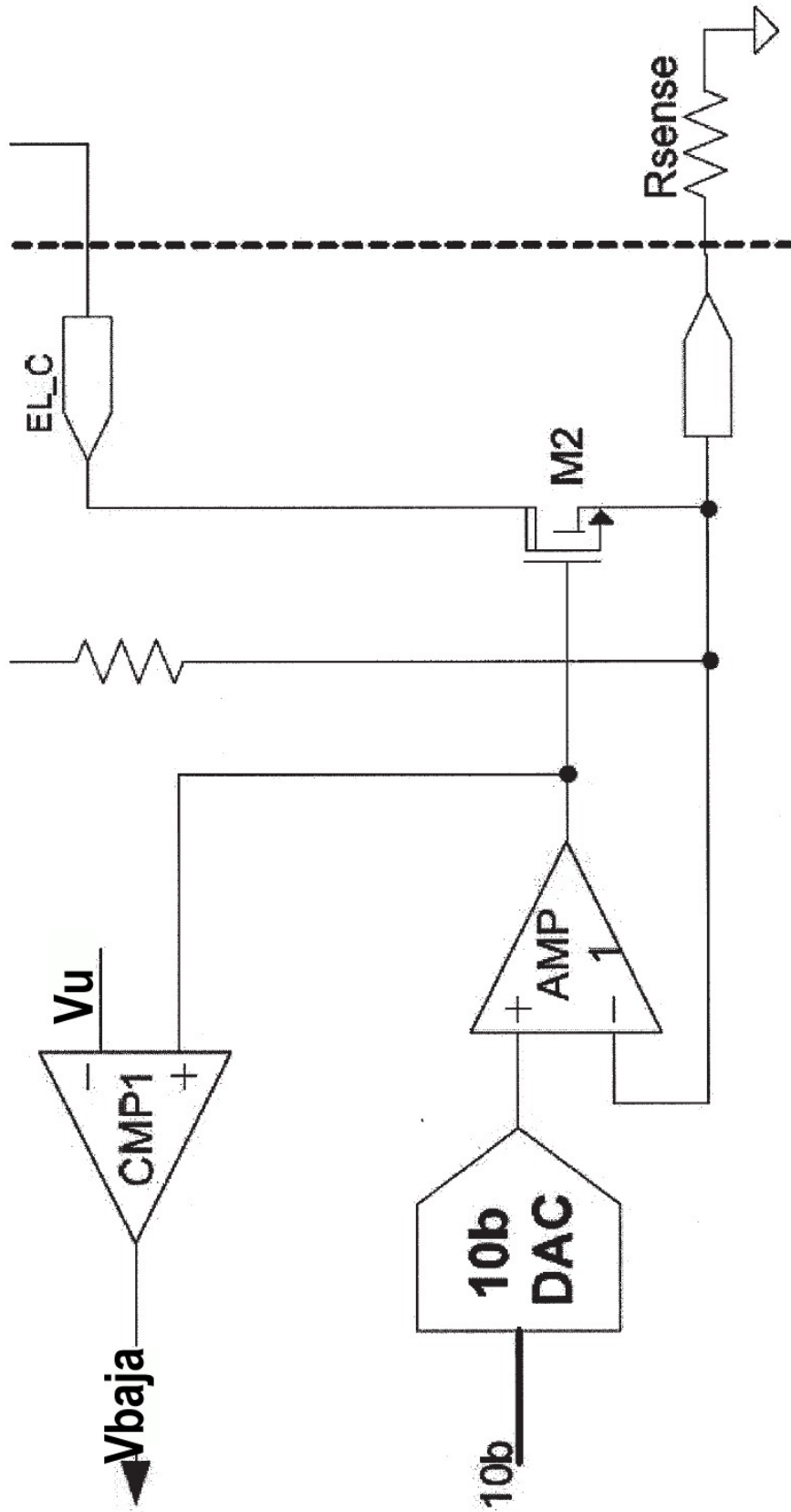


FIG. 3

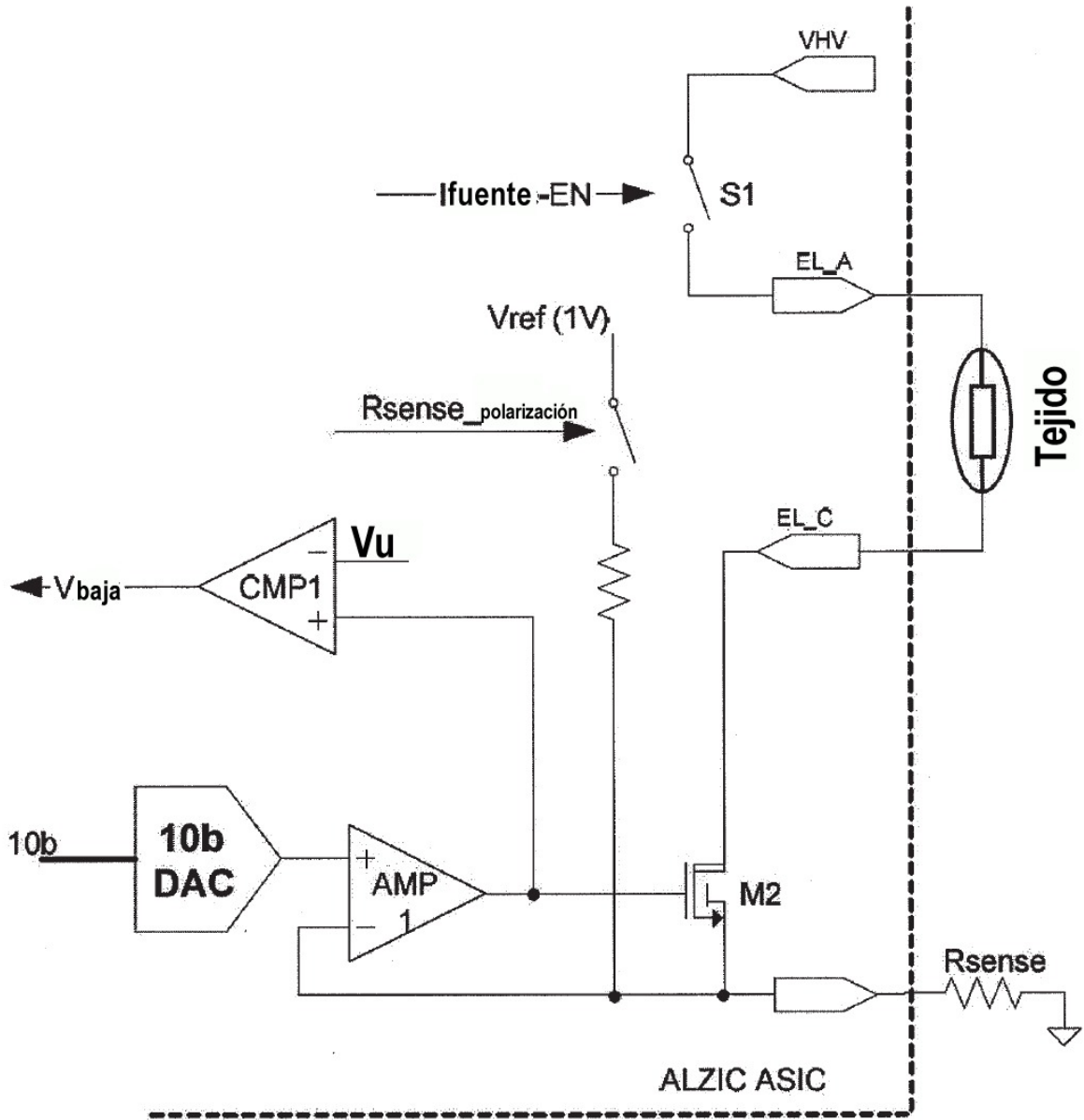


FIG. 4

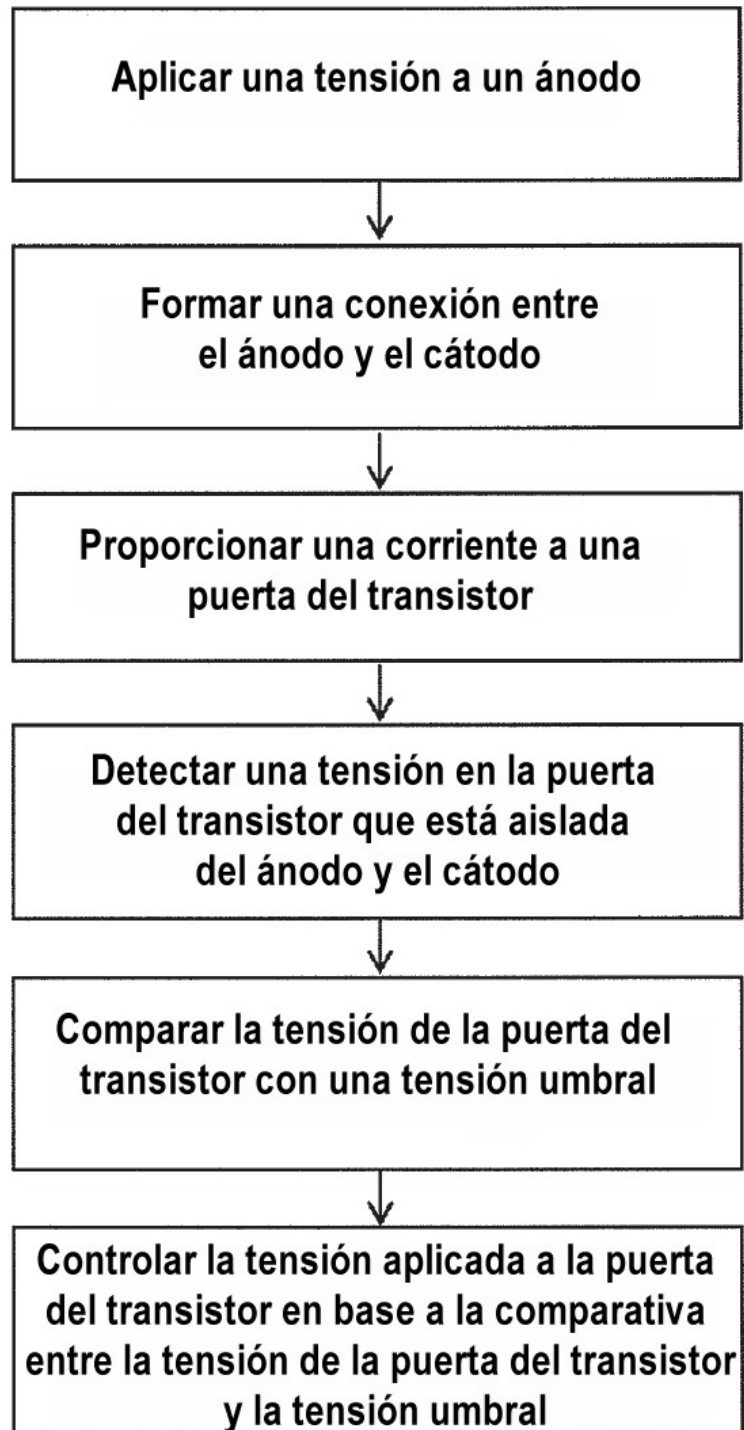


FIG. 5