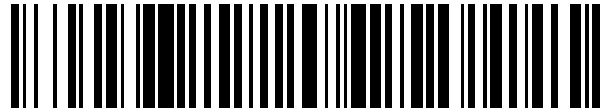


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 884**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/30** (2006.01)

**A61N 1/04** (2006.01)

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61N 1/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2003 E 16162615 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3061492**

54 Título: **Sistema de parche de administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

**11.03.2002 US 363022 P**

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

**26.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 701 884 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Sistema de parche de administración transdérmica de fármacos

5 CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a dispositivos para la creación de pequeños orificios o perforaciones o microporos en las membranas biológicas, tales como las capas externas de la piel o los revestimientos de la mucosa, la administración de fármacos u otros permeabilizadores a través de los microporos, la extracción de fluidos biológicos a través de los microporos, la integración dentro del dispositivo de un ensayo para analitos seleccionados en los fluidos biológicos extraídos, y el aumento del flujo a través de estos microporos por una o más modulaciones de presión, la manipulación mecánica o distorsión del tejido microporoso y tejido adyacente, electro-transporte, electro-osmosis, iontoforesis y energía sónica.

15 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

El estrato córneo es principalmente responsable de las propiedades de barrera de la piel. Por lo tanto, es esta capa la que presenta la mayor barrera al flujo transdérmico de fármacos u otras moléculas en el cuerpo y de analitos fuera del cuerpo. El estrato córneo, la capa córnea externa de la piel, es una estructura compleja de restos de células queratinizadas compactas separadas por dominios de lípidos. En comparación con la mucosa oral o gástrica, el estrato córneo es mucho menos permeable a las moléculas externas o internas del cuerpo. El estrato córneo está formado por queratinocitos, que comprenden la mayoría de las células epidérmicas que pierden sus núcleos y se convierten en corneocitos. Estas células muertas comprenden el estrato córneo, que tiene un grosor de solo alrededor de 10-30 micras y, como se señaló anteriormente, es una membrana resistente al agua muy resistente que protege el cuerpo de la invasión de sustancias externas y la migración hacia afuera de fluidos y moléculas disueltas. El estrato córneo se renueva continuamente mediante el desprendimiento de células córneas durante la descamación y la formación de nuevas células córneas mediante el proceso de queratinización.

Históricamente, los fármacos se han administrado a través de la piel mediante inyección. Sin embargo, este método de administración es inconveniente e incómodo, y no es adecuado para la autoadministración por parte del público en general. Además, las agujas usadas continúan presentando un peligro después de su uso. Por lo tanto, se desea particularmente la administración transdérmica de fármacos al cuerpo.

Existen muchas técnicas conocidas en el arte para aplicaciones de administración y control transdérmico de fármacos. Un ejemplo bien conocido de la necesidad en el arte de una perforación menos dolorosa de una membrana biológica es en el campo del control de la diabetes. El estándar actual de atención para un paciente con diabetes incluye una recomendación de 3 a 5 extracciones de sangre dolorosas por punción digital por día para permitirles controlar sus niveles de glucosa en sangre. Además del tamaño relativo de las lancetas que disminuyó en los últimos años, el uso de lancetas y el dolor en los dedos resultante no ha cambiado durante muchos años.

Para optimizar la administración transdérmica de fármacos, existen métodos conocidos para aumentar la permeabilidad de la piel a los fármacos. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 5,885,211 está dirigida a técnicas y dispositivos de microporación térmica para formar uno o más microporos en una membrana biológica y métodos para optimizar selectivamente el flujo hacia el exterior de analitos del cuerpo o la administración de fármacos al cuerpo. PCT WO 00/03758, publicada el 27 de enero de 2000 está dirigida a métodos y aparatos para formar aberturas artificiales en un área seleccionada de una membrana biológica mediante un elemento pirotécnico que se activa para explotar de una manera controlada, de modo que la micro-explosión produce la abertura artificial en la membrana biológica a una profundidad y diámetro deseados. PCT WO98/29134, publicada el 9 de julio de 1998 revela un método para optimizar la permeabilidad de una membrana biológica, tal como la piel de un animal, mediante microporación y un optimizador tal como un optimizador de energía sónica, electromagnética, mecánica, térmica o un optimizador químico. Los métodos y aparatos para la administración o control mediante microporación también se describen en PCT WO 99/44637, publicada el 10 de septiembre de 1999; Patente de EE.UU. N.º 6,022,316; PCT WO 99/44508, publicada el 10 de septiembre de 1999; PCT WO 99/44507, publicada el 10 de septiembre de 1999; PCT WO 99/44638, publicada el 10 de septiembre de 1999; PCT WO 00/04832, publicada el 3 de febrero de 2000; PCT WO 00/04821, publicada el 3 de febrero de 2000; y PCT WO 00/15102, publicada el 23 de marzo de 2000.

Sigue existiendo la necesidad de métodos y dispositivos optimizados para la administración transdérmica de agentes tales como fármacos y control de analitos tales como componentes sanguíneos.

60 RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un sistema de parche de administración de fármacos que comprende: a) un accionador que comprende: i) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; ii) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situada dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y iii) un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores, dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo b) dicha matriz de poradores comprende: i) una superficie superior, con un adhesivo retirable unido a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior

5 dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al retirar dicha capa adhesiva; ii) una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, dicha membrana de interfaz de tejido comprende además de un sustrato con al menos un porador contenido en o dentro de dicho sustrato, comprendiendo dicha superficie inferior además una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y iii) una pestaña de extensión unida lateralmente y de forma extraíble a dicha superficie inferior, dicha pestaña de extensión incluye un adhesivo aplicado en el fondo de la misma, permitiendo así que dicha pestaña de extensión permanezca en dicha membrana del tejido al retirar dicha matriz de poradores; y iv) un revestimiento de liberación unido de forma extraíble a dicha superficie inferior; y c) un parche de depósito unido a dicha pestaña de extensión, aplicándose dicho parche de depósito en dicha área con microporos de dicha membrana del tejido después de la poración.

10 Otra realización de la presente materia inventiva se dirige a un sistema integrado de control y administración que comprende: a) un parche de administración y extracción que comprende: i) una primera sección que comprende una primera capa de interfaz de tejido y un primer depósito para almacenar una composición permeabilizante que debe aplicarse a una membrana del tejido, dicha primera membrana de interfaz de tejido comprende además un sustrato con una primera matriz de poradores contenida en o dentro de dicho sustrato; ii) una segunda sección que comprende una segunda capa de interfaz de tejido y un segundo depósito para recolectar un analito de dicha membrana del tejido para su análisis, comprendiendo además dicha segunda membrana de interfaz de tejido un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida en dicho sustrato o dentro de dicho sustrato; iii) un adhesivo para adherir dicho parche a dicha membrana del tejido; b) un controlador para accionar dicha matriz de poradores, formando de ese modo microporos en dicha membrana del tejido; y c) un aparato para analizar dicho analito, conteniendo dicho aparato un algoritmo para determinar una concentración de dicho analito y controlar el suministro de dicha composición permeabilizante en base a dicha concentración de analito.

15 Una realización adicional de la presente materia inventiva se dirige a un dispositivo de optimización de flujo que comprende: a) una pared exterior que define una cavidad celular, teniendo dicha pared exterior un borde que vincula dicha cavidad celular e interconecta con una membrana del tejido que tiene un microporo, teniendo dicha cavidad celular una abertura en al menos un extremo, interconectando dicha abertura con dicha membrana del tejido; b) un depósito que define una cavidad interna, estando dicho depósito contenido dentro de dicha cavidad celular y teniendo una abertura orientada hacia dicha abertura en dicha cavidad celular; c) una primera membrana distensible que abarca un espacio entre dicho depósito y dicha pared exterior en dicho extremo de interfaz de membrana de dicha cavidad celular; y d) una segunda membrana distensible que forma una cámara de presión definida por una pared de dicho depósito, dicha pared exterior y dicha primera membrana distensible.

20 Un aspecto adicional de la presente descripción está dirigido a un método para administrar un fármaco a un paciente que lo necesita, que comprende los pasos de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana del tejido de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho dispositivo de poración, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; ii) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situada dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y iii) una capa de interfaz de tejido para contactar una membrana de tejido de un animal, dicha capa de interfaz de tejido contiene al menos un porador, y dicha capa de interfaz de tejido forma la parte inferior de dicho dispositivo de poración; b) accionar dicho dispositivo de poración para formar al menos un microporo en dicha membrana del tejido; c) retirar dicho dispositivo de poración de dicha membrana del tejido; y d) aplicar un parche de fármaco de depósito a dicha área con microporos de dicha membrana del tejido después de la poración.

25 Un aspecto aún más adicional de la presente descripción está dirigido a un método para administrar un fármaco a un paciente que lo necesita, que comprende los pasos de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana del tejido de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situada dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y C) un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores, dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo; ii) dicha matriz de poradores comprende: A) una superficie superior, con un adhesivo removible unido a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al extraer dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, comprendiendo además dicha membrana de interfaz de tejido un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo además dicha superficie inferior una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y C) un revestimiento de liberación unido de forma extraíble a dicha superficie inferior; y b) accionar dicho dispositivo de poración para formar al menos un microporo en dicha membrana del tejido; c) retirar dicho dispositivo de poración de dicha membrana del tejido; y d) aplicar un parche de fármaco de depósito a dicha área con microporos de dicha membrana del tejido después de la poración.

30 Un aspecto aún más adicional de la presente descripción se refiere a un método para administrar un fármaco a un paciente que lo necesita, que comprende los pasos de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana del tejido de dicho paciente, dicho dispositivo de poración comprende: i) un accionador que comprende:

5 A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situada dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y C) un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores, dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo; ii) dicha matriz de poradores comprende: A) una superficie superior, con un adhesivo removible unido a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al extraer dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, comprendiendo además dicha membrana de interfaz de tejido un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo además dicha superficie inferior una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y C) una pestaña de extensión unida de forma lateral y extraíble a dicha superficie inferior, dicha pestaña de extensión incluye un adhesivo aplicado en el fondo de la misma, permitiendo así que dicha pestaña de extensión permanezca sobre dicha membrana del tejido al retirar dicha matriz de poradores; y D) un revestimiento de liberación unido de manera extraíble a dicha superficie inferior; b) retirar dicho accionador de dicha matriz de poradores; c) retirar dicha matriz de poradores de dicha membrana del tejido sin retirar dicha pestaña de extensión; y d) aplicar un parche de fármaco de depósito a dicha área con microporos de dicha membrana del tejido, estando unido dicho parche de fármaco de depósito a dicha pestaña de extensión.

20 Además, la presente descripción está dirigida a un método para optimizar un flujo a través de una membrana biológica que comprende los pasos de: a) adherir una celda de optimización de flujo a dicha membrana biológica, comprendiendo dicha celda de optimización de flujo una parte distensible que se interconecta con dicha membrana biológica, una parte central y un depósito; b) aplicar presión a dicha parte central, comprimiendo así el tejido asociado con dicha membrana biológica; c) retirar dicha parte central de dicha membrana biológica mientras se mantiene dicha celda de optimización de flujo unida a dicha membrana biológica; d) inducir una composición permeabilizante desde dicho depósito para que fluya a través de un poro en dicha membrana biológica; e) devolver dicha celda de optimización de flujo a su estado original; f) eliminar dicha celda de optimización de flujo de dicha membrana biológica.

30 Además, la presente descripción está dirigida a un método para optimizar un flujo a través de una membrana biológica que comprende los pasos de: a) adherir una celda de optimización de flujo a dicha membrana biológica, comprendiendo dicha celda de optimización de flujo una parte distensible que interactúa con dicha membrana biológica, una parte central y un depósito; b) aplicar presión a dicha parte central, comprimiendo así el tejido asociado con dicha membrana biológica; c) retirar dicha parte central de dicha membrana biológica mientras se mantiene dicha celda de optimización de flujo unida a dicha membrana biológica; d) reducir la presión en dicho depósito, induciendo así que un fluido biológico fluya dentro de dicho depósito; e) regresar dicha celda de optimización de flujo a su estado original; f) eliminar dicha celda de optimización de flujo de dicha membrana biológica.

40 Aún más, la presente descripción está dirigida a un método para controlar un analito extraído de un paciente y administrar una composición permeabilizante a dicho paciente, que comprende los pasos de: a) poner en contacto un dispositivo de poración con una membrana del tejido de dicho paciente, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situado dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y C) un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores, dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo; ii) dicha matriz de poradores comprende: A) una superficie superior, con un adhesivo removible unido a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al extraer dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, comprendiendo además dicha membrana de interfaz de tejido un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato y una pluralidad de depósitos, comprendiendo además dicha superficie inferior una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y C) un revestimiento de liberación unido de forma extraíble a dicha superficie inferior; b) accionar la poración de dicha membrana del tejido usando al menos una matriz de poración en dicho dispositivo de poración; c) extraer un analito de dicha membrana del tejido con microporos por medio de al menos una matriz de microporos en un primer depósito; d) analizar dicho analito para determinar la concentración del mismo dentro de dicha membrana del tejido; y e) administrar una composición permeabilizante a dicha membrana del tejido por medio de al menos una matriz de microporos para un segundo depósito.

60 La presente descripción también está dirigida a un método para administrar dos o más compuestos biológicamente activos a un paciente que lo necesita por medio de una membrana del tejido, comprendiendo dicho método los pasos de: a) formar al menos un microporo en dicha membrana del tejido poniendo en contacto un dispositivo de poración con dicha membrana del tejido y activando dicho dispositivo de poración, formando de ese modo dicho al menos un microporo, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situada dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y C) un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores,

dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo; ii) dicha matriz de poradores comprende: A) una superficie superior, con un adhesivo removible unido a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al extraer dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, comprendiendo además dicha membrana de interfaz de tejido un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato y una pluralidad de depósitos, comprendiendo además dicha superficie inferior una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y C) un revestimiento de liberación unido de forma extraíble a dicha superficie inferior; b) aplicar un primer compuesto contenido en un primer depósito de dicho dispositivo de poración a dicha membrana del tejido por medio de al menos un microporo; y c) aplicar un segundo compuesto contenido en un segundo depósito de dicho dispositivo de poración a dicha membrana del tejido por medio de al menos un microporo.

Además, la presente descripción está dirigida a un método para facilitar el paso de compuestos biológicos a través de una membrana del tejido que comprende los pasos de: a) formar al menos un microporo en dicha membrana del tejido poniendo en contacto un dispositivo de poración con dicha membrana del tejido y activar dicho dispositivo de poración, formando por lo tanto al menos un microporo, comprendiendo dicho dispositivo de poración: i) un accionador que comprende: A) un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, conteniendo dicho cuerpo exterior una cavidad; B) una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando situada dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y C) un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores, dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo; ii) dicha matriz de poradores comprende: A) una superficie superior, con un adhesivo removible unido a dicha superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al extraer dicha capa adhesiva; B) una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, comprendiendo además dicha membrana de interfaz de tejido un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato y una pluralidad de depósitos, comprendiendo además dicha superficie inferior una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y C) un revestimiento de liberación unido de forma extraíble a dicha superficie inferior; b) aplicar un primer compuesto contenido en un primer depósito de dicho dispositivo de poración a dicha membrana del tejido por medio de al menos de dicho microporo; y c) aplicar un segundo compuesto de dicha membrana del tejido y almacenar dicho segundo compuesto en un segundo depósito en dicho dispositivo de poración.

Además, la presente descripción se refiere a un método para fabricar un sistema de parche de administración de fármaco que comprende los pasos de: a) ensamblar un accionador que comprende los pasos de: i) formar un cuerpo exterior que define una parte superior de dicho accionador, dicho cuerpo exterior contiene una cavidad; ii) ensamblar una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, y posicionar dicha placa controladora dentro de dicha cavidad; y iii) preparar un puerto de conexión de interfaz para recibir una matriz de poradores, dicho puerto de conexión de interfaz contiene un ánodo y un cátodo; b) ensamblar dicha matriz de poradores que comprende los pasos de: i) aplicar una capa de adhesivo removible a una superficie superior, conteniendo dicha superficie superior dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar dicho puerto de conexión de interfaz en dicho ánodo y dicho cátodo al extraer dicha capa adhesiva; ii) formar una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido, comprendiendo además dicha membrana de interfaz de tejido un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro de dicho sustrato, comprendiendo además dicha superficie inferior una capa adhesiva para unir dicha matriz de poradores a una membrana del tejido; y iii) unir una pestaña de extensión de forma lateral y extraíble a dicha superficie inferior, y aplicar una capa adhesiva a la parte inferior de dicha pestaña de extensión, permitiendo así que dicha pestaña de extensión permanezca en dicha membrana del tejido al retirar dicha matriz de poradores; y iv) unir de manera extraíble un revestimiento de liberación a dicha superficie inferior; y c) unir un parche de depósito a dicha pestaña de extensión, aplicándose dicho parche de depósito a dicha área con microporos de dicha membrana del tejido después de la poración.

Además, aún más, la descripción está dirigida a un método para controlar un analito extraído de un paciente y administrar una composición permeabilizante a dicho paciente, que comprende los pasos de: a) poner en contacto un parche de administración y extracción con una membrana del tejido de dicho paciente; b) accionar la poración de dicha membrana del tejido usando al menos una matriz de poración en dicho parche de administración y extracción; c) extraer un analito de dicha membrana del tejido con microporos por medio de al menos una matriz de microporos; d) analizar dicho analito para determinar la concentración del mismo dentro de dicha membrana del tejido; y e) administrar una composición permeabilizante a dicha membrana del tejido por medio de al menos una matriz de microporos.

Otra realización de la presente materia inventiva está dirigida a un sistema de parche de administración transdérmica de fármacos para administrar un fármaco a través de una membrana del tejido que comprende: a) un accionador; b) una matriz de poradores conectada de manera extraíble a dicho accionador, comprendiendo dicha matriz de poradores al menos un microporador que es accionado por dicho accionador y forma al menos un microporo en dicha membrana del tejido; y c) un parche de depósito, dicho parche de depósito separado de dicha matriz de poradores y aplicado a dicha membrana del tejido después de la formación de al menos un microporo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La Figura 1 es una realización general de un dispositivo de Interfaz de Tejido de Película Delgada (TFTI) que muestra una vista ampliada de un único elemento resistivo.
- La Figura 2 muestra un ejemplo de red conductora paralela y elementos resistivos.
- La Figura 3 ilustra el funcionamiento de un actuador de elemento de alambre simple.
- La Figura 4 muestra un actuador de elemento micromecanizado.
- La Figura 5 es una ampliación de un material tejido híbrido utilizado como base para la fabricación de una realización a modo de ejemplo.
- La Figura 6 es el mismo material tejido que se muestra en la Figura 5 con trazas conductoras impresas con serigrafía que forman elementos resistivos junto con los conductores de alambre.
- La Figura 7 ilustra una técnica única de impresión por serigrafía utilizada para fabricar una realización a modo de ejemplo.
- La Figura 8 es una vista lateral ampliada de un único elemento de poración en una realización a modo de ejemplo mostrada durante la fabricación, completada y después de la activación.
- La Figura 9 es un tántalo, una red conductora paralela y elementos resistivos depositados en una realización a modo de ejemplo.
- La Figura 10 es una vista lateral ampliada de un único elemento de poración en una realización a modo de ejemplo mostrada durante la fabricación y en su forma final.
- La Figura 11 es una vista lateral ampliada de un único elemento de poración en una realización a modo de ejemplo mostrada, durante la fabricación y en su forma final.
- La Figura 12 muestra una lámina de policarbonato perforada que es la base para una realización a modo de ejemplo.
- La Figura 13 muestra la lámina perforada en la Figura 12 con trazas conductoras impresas con serigrafía.
- La Figura 14 muestra la lámina perforada y la red conductora de la Figura 13 con material de tapón impreso con serigrafía.
- La Figura 15 muestra el dispositivo de la Figura 14 con un elemento resistivo impreso con serigrafía.
- La Figura 16 muestra la forma final de una realización a modo de ejemplo con una capa adhesiva de sellado de piel serigrafiada.
- La Figura 17 es una vista en despiece ordenado de una realización de un dispositivo integrado.
- La Figura 18 muestra una realización del dispositivo integrado, con una cámara permeable y una interfaz de tejido.
- La Figura 19 muestra una realización de un dispositivo integrado totalmente desechable.
- La Figura 20 muestra una realización de un dispositivo integrado en el que un componente del dispositivo es reutilizable y el otro componente es desechable.
- La Figura 21 muestra una realización de un dispositivo de optimización de flujo de celda única.
- La Figura 22 muestra una vista en sección transversal de una realización de un dispositivo de modulación de presión accionado mecánicamente para la administración transcutánea de fármacos o aplicaciones de control de analitos.
- La Figura 23 muestra vistas en sección transversal de un dispositivo de modulación de presión antes de la activación de los elementos de poración y después de la activación de los elementos de poración y el accionamiento de la modulación de la presión.
- La Figura 24 muestra una vista en primer plano de una sola microcelda de modulación de presión antes de la activación.
- La Figura 25 muestra una realización de un dispositivo integrado que tiene un sistema de administración y control de circuito cerrado con capacidades multifuncionales.
- La Figura 26 muestra una fotomicrografía de una matriz plana accionada de elementos de microporación fabricados por mecanizado láser directo de una película de tungsteno.
- La Figura 27 muestra una fotomicrografía de una matriz plana interconectada en serie/paralela de elementos de microporación fabricados mediante mecanizado láser directo de una película de tungsteno.
- La Figura 28 muestra una sección de actuador de un dispositivo de poración.
- La Figura 29 muestra una sección de microporador de un dispositivo de poración
- La Figura 30 muestra un parche de depósito que se aplica al tejido corporal después de que se lleva a cabo la poración.
- La Figura 31 muestra una vista superior de un revestimiento de liberación para su uso en una realización de la presente materia inventiva.
- La Figura 32 representa una vista superior de otro revestimiento de liberación para proteger la parte inferior de una matriz de poradores adecuada.
- La Figura 33 representa una vista superior de una matriz de poradores.
- La Figura 34 muestra una vista inferior de una realización de una matriz de poradores.
- La Figura 35 muestra una matriz de poradores después de que los elementos de poración se hayan extraído del anillo de localización.
- La Figura 36 representa un parche de depósito de fármaco aplicado al área porada de la membrana del tejido.
- La Figura 37 muestra el parche de depósito después de la extracción de las porciones restantes de la matriz de poradores.
- La Figura 38 muestra un diseño de parche desechable de una sola pieza.

DESCRIPCIÓN DETALLADADefiniciones

5 Como se usa en el presente documento, “estrato córneo” se refiere a la capa más externa de la piel, que consiste en aproximadamente de 15 a aproximadamente 20 capas de células en diversas etapas de secado. El estrato córneo proporciona una barrera a la pérdida de agua desde el interior del cuerpo hacia el entorno exterior y del ataque del entorno exterior al interior del cuerpo.

10 Como se usa en el presente documento, “tejido” se refiere a un agregado de células de un tipo en particular, junto con su sustancia intercelular, que forma un material estructural. Al menos una superficie del tejido debe ser accesible para el dispositivo. El tejido preferido es la piel. Otros tejidos adecuados para su uso con esta invención incluyen tejido de mucosa y órganos blandos.

15 Como se usa en el presente documento, el término “fluido intersticial” es el fluido claro que ocupa el espacio entre las células en el cuerpo. Como se usa en el presente documento, el término “fluido biológico” se define como un fluido que se origina en un organismo biológico, que incluye suero sanguíneo o sangre completa, así como fluido intersticial.

20 Como se usa en el presente documento, “poración”, “microporación” o cualquier término similar significa la formación de un pequeño orificio o grieta en (definido aquí como un “microporo”) o a través de la membrana biológica, tal como piel o membrana mucosa, o la capa externa de un organismo para disminuir las propiedades de barrera de esta membrana biológica del paso de fluidos biológicos como analitos por debajo de la membrana biológica para el análisis o el paso de permeabilizadores activos o fármacos sin la membrana biológica para fines seleccionados. Preferiblemente, el orificio o “microporo” así formado tiene aproximadamente 1-1000 micras de diámetro y se  
25 extendería dentro de la membrana biológica lo suficiente como para romper las propiedades de barrera del estrato córneo sin afectar adversamente a los tejidos subyacentes. Debe entenderse que el término “microporo” se usa en forma singular por simplicidad, pero que el dispositivo de la presente invención puede formar múltiples aberturas artificiales. La poración podría reducir las propiedades de barrera de una membrana biológica en el cuerpo para fines seleccionados, o para ciertos procedimientos médicos o quirúrgicos. A los efectos de esta solicitud, “poración” y “microporación” se utilizan de manera intercambiable y significan lo mismo.

30 Un “microporador” o “porador” es un componente para un dispositivo de microporación capaz de microporación. Los ejemplos de un microporador o porador incluyen, pero no se limitan a, un elemento de sonda calentado capaz de suministrar conductoramente energía térmica a través de contacto directo a una membrana biológica para provocar la ablación de una parte de la membrana lo suficientemente profunda como para formar un microporo. La sonda  
35 calentada puede estar compuesta de un elemento resistivo calentado eléctricamente capaz de extirpar una membrana biológica o una capa de tinte/absorbente tópico calentada ópticamente, un actuador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o lancetas, un dispositivo de ablación o ablacionador de energía sónica, un sistema de ablación láser y un punzón de chorro de fluido a alta presión. Como se usa en el presente documento, “microporador” y “porador” se usan indistintamente.

40 Como se usa en el presente documento, “penetración” significa la extirpación controlada de células causada por la energía térmica y cinética liberada cuando el elemento pirotécnico explota, lo que hace que las celdas de la membrana biológica y posiblemente algunas celdas adyacentes sean “voladas” del sitio. Tal como se usa en el presente documento, “fusible” y “detonador” se refieren a un elemento que podría extraerse del circuito eléctrico cuando se le ha aplicado una cantidad suficiente de energía o calor, es decir, cuando un elemento de poración resistivo activado eléctricamente está diseñado para ser un elemento fusible, esto significa que tras la activación, durante o después de la formación del microporo en la membrana biológica, el elemento se rompe, deteniendo el  
45 flujo de corriente a través de él.

50 Como se usa en el presente documento, “optimización de la penetración” o “optimización de la permeación” significa un aumento en la permeabilidad de la membrana biológica a un fármaco, analito u otra molécula química, compuesto, partícula o sustancia (también llamado “permeabilizador”), es decir, para aumentar la velocidad a la que un fármaco, analito u otra molécula química, compuesto o partícula penetra la membrana biológica y facilita el aumento del flujo a través de la membrana biológica con el fin de retirar los analitos a través del membrana biológica o la administración de fármacos a través de la membrana biológica y en los tejidos subyacentes.  
55

60 Como se usa en el presente documento, “optimizador”, “optimizador químico”, “optimizador de la penetración”, “optimizador de la permeación”, y similares, incluyen todos los optimizadores que aumentan el flujo de un permeabilizador, analito u otra molécula a través de la membrana biológica, y está limitado solo por la funcionalidad. En otras palabras, se pretende incluir todos los compuestos y solventes que desordenan la envoltura celular y cualquier otro agente de mejora química. Además, se incluyen todas las tecnologías optimizadoras de la fuerza activa como la aplicación de energía sónica, succión mecánica, presión o deformación local de los tejidos, iontoforesis o electroporación. Por ejemplo, se puede usar amoníaco como optimizador para el dispositivo de la presente invención. En este ejemplo, el amoníaco puede aumentar la permeabilidad de estructuras tisulares seleccionadas, tales como paredes capilares, dentro de los tejidos próximos a, o extendiéndose a cierta distancia  
65

del, microporo formado. Una o más tecnologías de optimizador pueden combinarse secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, el optimizador de amoníaco se puede aplicar primero para permeabilizar la pared capilar y luego se puede aplicar un campo de energía sónico o iontoforético para impulsar activamente un permeabilizador en los tejidos que rodean y que comprende el lecho capilar. La onda de choque generada por la detonación del elemento pirotécnico de la presente invención es en sí misma un optimizador de la permeación sónica.

Como se usa en el presente documento, “transdérmico” o “percutáneo” significa el paso de un permeabilizador hacia y a través de la membrana biológica para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos efectivos o niveles tisulares locales de un permeabilizador, o el paso de una molécula o fluido presente en el cuerpo (“analito”) a través de la membrana biológica para que la molécula de analito se pueda recolectar en el exterior del cuerpo.

Como se usa en el presente documento, el término “permeabilizador”, “fármaco”, “composición permeabilizador” o “agente farmacológicamente activo” o cualquier otro término similar significa cualquier material o compuesto químico o biológico adecuado para la administración transdérmica por los métodos previamente conocidos en la técnica y/o mediante los métodos enseñados en la presente invención, que induce un efecto biológico o farmacológico deseado, que puede incluir, pero no se limita a (1) tener un efecto profiláctico sobre el organismo y prevenir un efecto biológico no deseado tal como una infección, (2) aliviar una afección causada por una enfermedad, por ejemplo, aliviar el dolor o la inflamación causada como resultado de una enfermedad, y/o (3) aliviar, reducir o eliminar por completo la enfermedad del organismo. El efecto puede ser local, tal como proporcionar un efecto anestésico local, o puede ser sistémico. Tales sustancias incluyen amplias clases de compuestos que normalmente se administran al cuerpo, incluso a través de las superficies corporales y las membranas, incluyendo la piel. En general, esto incluye, pero no se limita a: antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones analgésicas; anoréxicos; antihelmínticos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepressivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; antinauseantes; antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de canales de potasio y calcio, bloqueadores beta, bloqueadores alfa y antiarrítmicos; antihipertensivos; diuréticos y antidiuréticos; vasodilatadores que incluyen coronario general, periférico y cerebral; estimulantes del sistema nervioso central; vasoconstrictores; preparaciones para la tos y el resfrío, incluyendo descongestionantes; hormonas como estradiol y otros esteroides, incluyendo corticosteroides; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpaticolíticos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes. Mediante el método de la presente invención, se pueden administrar tanto fármacos ionizados como no ionizados, como también fármacos de alto o bajo peso molecular. Además, la presente invención puede administrar micropartículas, ADN, ARN, antígenos virales o cualquier combinación de los permeabilizadores enumerados anteriormente. Los ejemplos incluyen polipéptidos, que incluyen proteínas y péptidos (por ejemplo, insulina); factores de liberación, incluyendo la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH); y carbohidratos (por ejemplo, heparina). Se pueden suministrar permeabilizadores ionizados y no ionizados, al igual que permeabilizadores de cualquier peso molecular, incluyendo sustancias con pesos moleculares que varían desde menos de 50 Daltons hasta más de 1,000,000 Daltons.

Como se usa en el presente documento, una cantidad “efectiva” de un agente farmacológicamente activo significa una cantidad suficiente de un compuesto para proporcionar el efecto y el rendimiento local o sistémico deseado a una relación beneficio/riesgo razonable atendiendo cualquier tratamiento médico. Una cantidad “efectiva” de un optimizador de permeación o químico como se usa en el presente documento significa una cantidad seleccionada para proporcionar el aumento deseado en la permeabilidad de la membrana biológica, la profundidad de penetración, la velocidad de administración y la cantidad de fármaco administrado deseada.

Como se usa en el presente documento, un “elemento pirotécnico” significa cualquier sustancia química, materia o combinación de productos químicos y/o materias que tienen una característica explosiva cuando se detonan adecuadamente. El elemento pirotécnico de la presente invención experimenta una descomposición muy rápida (como combustión) con la producción de calor y la formación de materiales más estables (como gases) que ejercen presión a medida que se expanden a alta temperatura produciendo así una onda de choque con una alta presión máxima que dura por un corto período de tiempo. Por lo tanto, la energía producida por el elemento pirotécnico incluye alta temperatura y alta presión. Un ejemplo de un elemento pirotécnico adecuado para la presente invención incluye una mezcla estequiométrica de polvo de zirconio y perclorato de potasio combinado con un aglutinante de nitrocelulosa de 1 - 5 partes por 100 partes de la mezcla estequiométrica como una suspensión en un solvente orgánico. Otro ejemplo sería una forma gelificada de nitroglicerina, que tiene la ventaja adicional de ser un fármaco aprobado para aplicaciones de administración transdérmica.

Como se usa en el presente documento, una “tinta pirotécnica” significa cualquier elemento pirotécnico que se aplica en una forma líquida y que subsiguientemente se cura en la forma sólida o gelificada del elemento pirotécnico.

Como se usa en el presente documento, el término “membrana biológica” o “membrana del tejido” significa la estructura que separa un área de un organismo de otra, tal como una pared capilar, revestimiento del intestino o la capa externa de un organismo que separa el organismo de su entorno exterior, como el tejido epitelial, la piel, la



mucosa bucal u otras membranas mucosas. El estrato córneo de la piel también puede incluirse como una membrana biológica.

5 Como se usa en el presente documento, “animal” u “organismo” se refiere a seres humanos y otros organismos vivos, incluyendo plantas, a los que puede aplicarse la presente invención.

10 Como se usa en el presente documento, “analito” significa cualquier material o compuesto químico o biológico adecuado para pasar a través de una membrana biológica por la tecnología enseñada en esta presente invención, o por tecnología previamente conocida en la técnica, de la cual un individuo puede querer conocer la concentración o actividad dentro del cuerpo. La glucosa es un ejemplo específico de un analito porque es un azúcar adecuado para pasar a través de la piel, y las personas, por ejemplo, los que tienen diabetes, podrían querer conocer sus niveles de glucosa en sangre. Otros ejemplos de analitos incluyen, pero sin limitación, compuestos tales como sodio, potasio, bilirrubina, urea, amoníaco, calcio, plomo, hierro, litio, salicilatos y similares.

15 Como se usa en el presente documento, la “velocidad de flujo transdérmica” es la velocidad de paso de cualquier analito a través de la piel de un individuo, humano o animal, o la velocidad de paso de cualquier permeabilizador, fármaco, agente farmacológicamente activo, colorante o pigmento en y a través de la piel de un organismo.

20 Como se usa en el presente documento, “abertura artificial” o “microporo” significa cualquier brecha física de la membrana biológica de un tamaño adecuado para suministrar o extraer fluido a su través, incluyendo microporos. “Abertura artificial” o “microporo” o cualquier término similar se refiere a un pequeño orificio, abertura o grieta creada a la profundidad deseada en o a través de una membrana biológica. La abertura podría formarse mediante la conducción de energía térmica como se describe en la patente de EE.UU. N° 5,885,211, o mediante un proceso mecánico, o mediante un proceso pirotécnico. El tamaño del orificio o poro es, por ejemplo, de aproximadamente 1-  
25 1000 micras de diámetro. Debe entenderse que el término microporo se usa en forma singular por simplicidad, pero que los dispositivos y métodos pueden formar múltiples aberturas o poros.

30 Como se usa en el presente documento, “uso” o “uso único” es una aplicación única del dispositivo que podría durar, por ejemplo, durante unos pocos segundos a algunos días. Una aplicación se indica aplicando la interfaz de tejido del dispositivo al tejido, el proceso de poración, la etapa de administración o extracción, y la extracción de la interfaz de tejido del dispositivo del tejido. Este “uso” o “uso único” puede durar segundos, minutos o días, dependiendo de la naturaleza de los permeabilizadores entregados, los fluidos biológicos extraídos y las velocidades de flujo deseadas.

35 “Iontoforesis” se refiere a la aplicación de un campo eléctrico exterior a la superficie del tejido mediante el uso de dos o más electrodos y la administración de una forma ionizada de fármaco o un fármaco no ionizado transportado con el flujo de agua asociado con el transporte iónico (electro-osmosis) en el tejido o la extracción similar de un fluido biológico o analito.

40 “Electroporación” se refiere a la creación a través del flujo de corriente eléctrica de aberturas en las paredes de las celdas que son órdenes de magnitud menores que los microporos. Las aberturas formadas con electroporación son típicamente de unos pocos nanómetros en cualquier dimensión. La electroporación es útil para facilitar la captación celular de permeabilizadores seleccionados por los tejidos seleccionados debajo de las capas externas de un organismo después de que el permeabilizador haya pasado a través de los microporos hacia estas capas más profundas de tejido.

45 La “sonoforesis” o “sonicación” se refiere a energía sónica, que puede incluir frecuencias normalmente descritas como ultrasónicas, generadas al hacer vibrar un cristal piezoeléctrico u otro elemento electromecánico haciendo pasar una corriente alterna a través del material. El uso de energía sónica para aumentar la permeabilidad de la piel a moléculas de fármacos se ha denominado sonoforesis o fonoforesis.

50 “Dispositivo integrado” significa un dispositivo adecuado para formar aberturas artificiales en el tejido y además adecuado para una o más aplicaciones adicionales, por ejemplo, administrar uno o más permeabilizadores en el tejido (preferiblemente a través de las aberturas artificiales), y opcionalmente recolectar un fluido biológico del tejido (preferiblemente a través de las aberturas artificiales) y opcionalmente analizar el fluido biológico para determinar  
55 una característica del mismo.

Como se usa en el presente documento, “no invasivo” significa que no requiere la entrada de una aguja, catéter u otro instrumento médico invasivo en una parte del cuerpo.

60 Como se usa en el presente documento, “mínimamente invasivo” se refiere al uso de medios mecánicos, hidráulicos o eléctricos que invaden el estrato córneo para crear un pequeño orificio o microporo sin causar daño sustancial a los tejidos subyacentes.

65 Como se usa en el presente documento, “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo en el que una sustancia tal como un fármaco farmacéuticamente aceptable podría proporcionarse para la administración. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se describen en la técnica, por ejemplo, en “Remington: The Science and

Practice of Pharmacy", Mack Publishing Company, Pensilvania, 1995. Los vehículos podrían incluir, por ejemplo, agua y otras soluciones acuosas, sacáridos, polisacáridos, tampones, excipientes y polímeros biodegradables, tales como poliésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, liposomas y mezclas de los mismos.

5 Como se usa en el presente documento, "depósito" se refiere a un área o cámara designada dentro de un dispositivo que está diseñado para contener un permeabilizador para la administración a través de una abertura artificial en una membrana biológica en un organismo o puede diseñarse para recibir una muestra de fluido biológico extraído de un organismo a través de una abertura artificial en una membrana biológica. Un depósito también podría contener compuestos excipientes que optimizan el efecto de un permeabilizador bioactivo contenido por separado. Además,  
10 un depósito podría contener o tratarse con enzimas reactivas o reactivos diseñados para permitir la medición o detección de un analito seleccionado en un fluido biológico extraído. Un depósito puede estar compuesto por un espacio de volumen abierto, un gel, un espacio plano llano que se ha recubierto o tratado con un compuesto seleccionado para su posterior liberación o reacción, o una estructura sólida permeable tal como un polímero poroso.

15 La presente invención comprende un dispositivo para crear orificios microscópicos sin dolor, es decir, microporos de aproximadamente 1 a 1000 micrómetros de ancho en el estrato córneo de la piel humana. El dispositivo utiliza una fuente de energía térmica, o sonda de calor, que se mantiene en contacto con el estrato córneo, para crear microporos. Los microporos térmicos se crean utilizando pulsos de energía térmica a corta escala de tiempo (1 microsegundo a 50 milisegundos) para extirpar el tejido de las membranas biológicas. Este proceso se describe en detalle en la patente de los EE.UU. N.º 5,885,211.

20 La presente invención facilita un método rápido e indoloro para eliminar la función de barrera del estrato córneo para facilitar el transporte transcutáneo de sustancias terapéuticas en el cuerpo cuando se aplica tópicamente o para acceder a los analitos dentro del cuerpo para su análisis. El método utiliza un procedimiento que comienza con la aplicación de contacto de una fuente de calor de área pequeña al área objetivo del estrato córneo u otra membrana biológica seleccionada.

25 La fuente de calor tiene las siguientes propiedades. En primer lugar, la fuente de calor debe tener un tamaño tal que el contacto con la membrana biológica se limite a un área pequeña, típicamente de aproximadamente 1 a 1000 µm de diámetro. Segundo, debe tener la capacidad de modular la temperatura del estrato córneo en el punto de contacto desde los niveles de temperatura de la superficie de la piel (33 °C) hasta más de 123 °C (preferiblemente a una temperatura superior a 400 °C) y luego regresar a la temperatura de la piel aproximadamente ambiental con tiempos totales de ciclo dentro del rango de 1 microsegundo a 50 milisegundos para minimizar el daño colateral a los tejidos viables adyacentes y la sensación del sujeto en cuestión. Esta modulación podría crearse de forma electrónica, mecánica o química.

30 Con la fuente de calor puesta en contacto con la piel, se realiza un ciclo a través de una serie de una o más modulaciones de temperatura desde un punto inicial de temperatura ambiente de la piel hasta una temperatura máxima en exceso de 123 °C a aproximadamente la temperatura ambiente de la piel. Para minimizar o eliminar la percepción sensorial del sujeto del proceso de microporación, estos pulsos tienen una induración limitada, y el espaciado del interpulso es lo suficientemente largo como para permitir el enfriamiento de las capas de tejido viables en la piel, y más particularmente los tejidos dérmicos enervados, para lograr una temperatura de menos de aproximadamente 45 °C. Estos parámetros se basan en las constantes de tiempo térmicas de los tejidos epidérmicos y dérmicos viables (aproximadamente 30-80 ms) ubicados entre la sonda de calor y el tejido enervado en la dermis subyacente. El resultado de esta aplicación de energía térmica pulsada es que se conduce suficiente energía al estrato córneo dentro del punto objetivo diminuto que la temperatura local de este volumen de tejido se eleva suficientemente más alta que el punto de vaporización de los componentes volátiles unidos al tejido, tales como agua y lípidos en el estrato córneo. A medida que la temperatura aumenta por encima de 100 °C, estos componentes volátiles del estrato córneo (que típicamente comprenden del 5% al 15% dentro del estrato córneo) dentro de este punto localizado son inducidos a vaporizarse y expandirse muy rápidamente, causando una eliminación impulsada por vapor de aquellos comeocitos en el estrato córneo localizado cerca de este evento de vaporización. La patente de los EE.UU. N.º 4,775,361 enseña que una temperatura del estrato córneo de 123 °C representa un umbral en el que se produce este tipo de vaporización instantánea. A medida que se aplican pulsos posteriores de energía térmica, se extraen capas adicionales del estrato córneo hasta que se forma un microporo a través del estrato córneo hasta la siguiente capa de la epidermis, el estrato lúcido. Al limitar la duración del pulso de calor a menos de una constante de tiempo térmica de la epidermis y permitir que cualquier energía térmica conducida en la epidermis se disipe durante un tiempo lo suficientemente prolongado, la elevación de la temperatura de las capas viables de la epidermis es mínima. Esto permite que todo el proceso de microporación tenga lugar sin ninguna sensación para el sujeto y sin daño a los tejidos subyacentes y circundantes.

35 Una realización de esta descripción se refiere a diseños y técnicas de fabricación adecuadas para crear un dispositivo de Interfaz de tejido de película delgada (TFTI) práctico y de bajo costo que crea microporos usando energía térmica producida por el paso de corriente eléctrica a través de elementos resistivos y métodos de fabricación y operación funcional de los dispositivos de TFTI. Los dispositivos de TFTI crean uno o más microporos en una amplia gama de membranas biológicas. Los dispositivos de TFTI tienen aplicaciones que incluyen la

microporación térmica de la piel humana para la optimización de la control del analito y la entrega de permeabilizadores, como un fármaco terapéutico o un tinte de tatuaje.

5 Los dispositivos de TFTI se caracterizan por su capacidad de crear rápida y eficientemente un patrón o matriz de microporos en la superficie de una membrana biológica. El patrón puede ser cualquier espaciado geométrico de microporos con densidades de poro de hasta un poro cada 0.2 mm cuadrados y cubriendo un área total porada que varía desde unos pocos milímetros cuadrados hasta más de varios cientos de centímetros cuadrados. Los dispositivos de TFTI están diseñados para ser estructuras delgadas, flexibles y conformables que forman la interfaz entre una membrana biológica y la parte controladora del dispositivo integrado que suministra cada elemento de poración o electrodo u otro componente activo tal como un piezo-transductor en el TFTI con la señal eléctrica requerida para efectuar la poración u otra función del TFTI tal como, entre otros, iontoforesis, sonoforesis, electroporación o medición de impedancia del tejido contactado. Los TFTI son flexibles y pueden adaptarse a la forma de las membranas biológicas específicas. Los TFTI están fabricados para ser muy delgados, livianos e integrados con un depósito y también están conectados a la fuente de corriente del controlador a través de un alambre umbilical para permitir una configuración más fácil de usar. Cuando se incorporan en el TFTI una o más características de optimización de flujo adicional activo controlable, tales como, entre otras, la modulación de presión, manipulación mecánica, iontoforesis, electro-osmosis, sonoforesis o electroporación, la activación de esta característica adicional de control de flujo podría ser controlada por el módulo de control remoto ya sea de una manera preprogramada, un modo controlado por el usuario a través de entradas al controlador, o de manera automática, en circuito cerrado en el que la velocidad de infusión de un permeabilizador se modula en función del nivel medido de un analito seleccionado dentro de u otra propiedad mensurable del organismo. La otra propiedad medible podría incluir la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura, la respiración y la conductividad de la superficie de la piel. Por ejemplo, si fuera muy útil controlar la velocidad de infusión de insulina en base a la medición en tiempo real de las concentraciones de glucosa en el fluido intersticial o en el suero de un organismo. Alternativamente, puede ser deseable con algunos compuestos terapéuticos, particularmente aquellos con ventanas terapéuticas más estrechas que definen qué es un nivel de fármaco efectivo versus cuando los efectos secundarios negativos se vuelven demasiado intolerables, para modular las velocidades de infusión basadas en los niveles mensurables de este compuesto dentro del organismo, lo que permite un método muy preciso y autoadaptativo para lograr y mantener la concentración de fármaco dentro de una ventana terapéutica deseada, independientemente de la masa corporal o el metabolismo del paciente. En el diseño y fabricación de los dispositivos de TFTI, muchos de las trazas eléctricamente conductoras que comprenden el TFTI podrían usarse para cumplir múltiples funciones. Por ejemplo, las trazas usadas para administrar los pulsos cortos de corriente a los elementos de poración resistivos para inducir el ciclo térmico, también podrían usarse como electrodos para un proceso iontoforético o de electroporación, llevado a cabo después de que se hayan formado los microporos.

35 Esta invención se refiere a un dispositivo de microporación, que comprende al menos un depósito y una interfaz de tejido que comprende al menos un microporador y un sustrato, en el que el microporador está ubicado sobre el sustrato o dentro de él. En una realización, el sustrato se selecciona del grupo que consiste en un material tejido, una película, una capa de soporte y una lámina. El material tejido comprende fibras conductoras y fibras no conductoras. En otra realización, el sustrato comprende perforaciones.

40 El microporador puede seleccionarse del grupo que consiste en un elemento de sonda capaz de suministrar conductoramente energía térmica por contacto directo a una membrana biológica para provocar la ablación de una parte de la membrana lo suficientemente profunda como para formar un actuador electromecánico de microporos, una microlanceta, una matriz de microagujas o lancetas, un dispositivo de ablación o ablacionador de energía sónica, un sistema de ablación láser y un punzón de chorro de fluido a alta presión; y el elemento de sonda podría seleccionarse del grupo que consiste en un elemento resistivo calentado eléctricamente capaz de realizar una ablación de una membrana biológica, una capa absorbente de colorante tóxico calentada ópticamente y una capa de colorante tóxico calentada ópticamente.

50 En algunas realizaciones del dispositivo de microporación de esta invención, el elemento de sonda podría seleccionarse del grupo que consiste en un conductor de alambre preformado, un material conductor depositado, un material conductor maquinado, un material conductor cortado por láser, una lámina adhesiva, un material electrodepositado, un material serigrafiado y un material conductor grabado. En algunas realizaciones, el elemento de sonda podría romperse al realizar la ablación de la membrana biológica.

En una realización de esta invención, al menos un microporador comprende múltiples microporadores. En otra realización del dispositivo de microporación, los múltiples microporos son elementos de sonda.

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

65 El dispositivo de microporación podría comprender un material cerca del microporador, en donde el material podría ser capaz de producir una reacción exotérmica o endotérmica. El dispositivo de microporación podría comprender un

microaccionador. El microaccionador podría seleccionarse del grupo que consiste en microaccionadores electrostáticos, microaccionadores bimórficos térmicos, microaccionadores piezoeléctricos, microaccionadores electromagnéticos, microaccionadores magneto restrictivos y microaccionadores de aleación de memoria de forma.

5 El dispositivo de microporación podría comprender una circuitería electrónica y una fuente de energía: el elemento de sonda podría comprender un alambre conductor y el sustrato podría comprender una tela no conductora. El alambre conductor podría estar tejido en la tela no conductora.

10 El dispositivo de microporación podría comprender un material de tapón en las perforaciones. El material de tapón podría comprender un material volátil. En una realización del dispositivo de microporación, el sustrato podría estar grabado en relieve. El dispositivo de microporación podría comprender un material optimizador para optimizar el transporte transmembrana o transdérmico de un fluido a través de la membrana biológica.

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

25 El dispositivo de microporación podría ser capaz de la administración transdérmica de una sustancia en la primera cámara o la extracción de un analito transdérmicamente en la segunda cámara. El dispositivo de microporación podría ser capaz de administrar transdérmicamente de forma simultánea una sustancia en la primera cámara y retirar un analito por vía transdérmica en la segunda cámara. La sustancia podría ser insulina y el analito podría ser glucosa. Las sustancias podrían seleccionarse del grupo que consiste en péptidos o proteínas bioactivos, fármacos terapéuticos, vacunas, analgésicos, optimizadores de la permeación y estabilizadores del pH. Las diferentes sustancias podrían ser administradas por el dispositivo de microporación en cantidades moduladas. Al menos una de las diferentes sustancias podría difundirse pasivamente en la membrana biológica. Las sustancias, que podrían ser iguales o diferentes, podrían administrarse simultáneamente, secuencialmente, alternativamente, o cualquier combinación de las mismas. Las diferentes sustancias podrían ser administradas por el dispositivo de microporación en el organismo en ubicaciones adyacentes en la membrana biológica, de modo que las diferentes sustancias puedan combinarse y mezclarse una vez que estén dentro de la matriz de tejido del organismo.

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

40 El dispositivo de microporación podría comprender un divisor o válvula dispuesta entre la primera y la segunda cámara que evite la mezcla de la primera y la segunda sustancia hasta que el divisor pueda ser extraído o la válvula pueda abrirse. El divisor podría ser una membrana. La primera sustancia podría ser un agente farmacéuticamente activo, y la segunda sustancia podría ser un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 El dispositivo de microporación podría comprender un dispositivo de microporación de optimización de flujo, en el que el dispositivo de microporación de optimización de flujo aumenta la velocidad de flujo de una sustancia en la membrana biológica. El dispositivo de microporación de optimización de flujo optimiza la velocidad de flujo de una sustancia en la membrana biológica mediante una técnica seleccionada del grupo que consiste en iontoforesis, electroporación, electro-osmosis, sonoforesis y presurización.

50 El dispositivo de microporación podría comprender un componente desechable o el dispositivo de microporación podría ser para un único uso después del cual el dispositivo de microporación podría descartarse. El componente desechable podría tratarse con reactivos que reaccionan con un fluido biológico retirado de la membrana biológica para producir una señal o un cambio medible en las propiedades que podría estar predeciblemente relacionado con la cantidad de un analito dentro del fluido biológico. El componente desechable podría tratarse con una o cualquier combinación de tensioactivos, compuestos hidrófilos o hidrófobos. El componente desechable podría tratarse con compuestos antimicrobianos o anticoagulantes o inhibidores de la proteasa. El componente desechable podría comprender secciones de gel polares que responden a estímulos que comprenden un material que podría liberarse mediante un estímulo térmico, químico o eléctrico. El componente desechable podría comprender un material que libera un compuesto cuando se calienta.

60 El dispositivo de microporación podría comprender un mezclador localizado en o dentro del sustrato, siendo el mezclador capaz de mezclar una sustancia antes de la administración transdérmica de una sustancia en la membrana biológica. El dispositivo de microporación podría comprender un sistema de administración y control en circuito cerrado, en el que el sistema de administración y control en circuito cerrado es capaz de modular la

65

administración transdérmica de una sustancia a través de una membrana biológica basándose en el valor de una propiedad de un animal.

5 Otra realización de esta descripción es un método para fabricar un dispositivo de microporación, que comprende obtener un sustrato y formar una red conductora sobre el sustrato, en el que la red conductora proporciona conexiones eléctricas a un microporador. El método podría comprender la unión de una capa adhesiva sobre la red conductora. El método podría comprender formar un tapón no conductor en las perforaciones. El método podría comprender unir la red conductora a un depósito.

10 Otro aspecto es un método para formar aberturas en una membrana biológica, que comprende colocar un dispositivo de microporación muy cerca de la membrana biológica y activar el dispositivo de microporación para formar al menos una abertura en la membrana biológica, comprendiendo el dispositivo de microporación al menos un depósito y una interfaz de tejido que comprende al menos un microporador y un sustrato, en el que el microporador está ubicado sobre o dentro del sustrato. El disparo podría transferir calor a la membrana biológica. La  
15 abertura podría tener un diámetro de 1-1000 micras. La abertura o poro artificial podría formarse por un método seleccionado del grupo que consiste en calentamiento local, punción mecánica, energía sónica, punción hidráulica y electroporación. El método podría comprender uno o más de los siguientes: (a) aplicar un optimizador a la abertura; (b) aplicar un permeabilizador a la abertura; (c) recolectar un fluido de la abertura; (d) controlar un analito en el fluido; (e) administrar una sustancia en la membrana biológica; (f) mezclar una sustancia antes de la administración de una sustancia a la membrana biológica; y (g) administrar una sustancia en la membrana biológica y recolectar un fluido de la membrana biológica.

Un objeto de esta descripción es un método para administrar un compuesto a través de una membrana biológica a una matriz de tejido subyacente u obtener una muestra de fluido biológico de una matriz de tejido bajo una  
25 membrana biológica, que comprende a) poner en contacto una celda de optimización de flujo con una membrana biológica, b) formar un sello entre la pared exterior y la membrana, en donde la salida del depósito está en comunicación con un poro artificial en la membrana; c) aplicar presión positiva a la cavidad interna del depósito; d) desviar el depósito hacia la membrana, produciendo así el estado comprimido de la membrana; e) desviar el depósito de la membrana, produciendo así el estado de alivio; y i) la membrana biológica tiene una superficie interna en contacto íntimo con la matriz de tejido y una superficie externa, produciendo así el estado de alivio, donde la membrana biológica tiene un estado de reposo, un estado presurizado en el que la superficie externa de la membrana está deprimida a una forma sustancialmente cóncava con respecto al estado de reposo y la matriz de tejido subyacente se comprime, y un estado de alivio, en donde la superficie externa de la membrana se desvía en una forma sustancialmente convexa y la matriz de tejido subyacente se somete a presión reducida, y ii) en el que la celda de optimización de flujo comprende una pared exterior, definiendo la pared exterior una cavidad celular, y un depósito contenido de manera móvil en ella, comprendiendo el depósito una cavidad interna y una salida; la cavidad interna contiene un permeabilizador. Una realización del método para administrar un compuesto a través de una membrana biológica a una matriz de tejido subyacente u obtener una muestra de fluido biológico de una matriz de tejido subyacente a una membrana biológica, comprende g) desviar el depósito hacia la membrana, produciendo así el estado comprimido de la membrana; h) desviar el depósito de la membrana.

Otro objeto de esta invención es un dispositivo de optimización de flujo que comprende una pared exterior, definiendo la pared exterior una cavidad celular; y un depósito que comprende una cavidad interna y una salida, en donde el depósito está contenido de forma móvil dentro de la cavidad celular. El depósito podría estar unido de  
45 forma móvil a la pared exterior con una membrana distensible. El dispositivo de optimización de flujo podría comprender un microporador. El dispositivo de microporación o dispositivo de optimización de flujo podría comprender un sistema de administración y control en circuito cerrado, en el que el sistema de administración y control en circuito cerrado es capaz de administrar transdérmicamente una sustancia a través de una membrana biológica y extraer un analito transdérmicamente a través de la membrana biológica. El dispositivo de optimización de flujo podría comprender un sistema de administración y control de circuito cerrado, en el que el sistema de administración y control de circuito cerrado es capaz de modular la administración transdérmica de una sustancia a través de una membrana biológica basándose en el valor de una propiedad de un animal.

La figura 1 muestra la configuración general de un dispositivo de TFTI (1) con una pluralidad de elementos de poración (2). Los microporadores de un dispositivo de TFTI son elementos de sonda calentados capaces de administrar conductoramente energía térmica a través del contacto directo a una membrana biológica para provocar la ablación de una parte de la membrana lo suficientemente profunda como para formar microporos. En la Figura 1, los elementos de poración (2) son elementos resistivos.

60 Los elementos resistivos podrían adoptar casi cualquier forma, pero típicamente son cilindros o barras rectas de alta relación de aspecto con diámetros o secciones transversales cuadradas que varían de 1 micra a 150 micras y longitudes de 100 micras a 3000 micras, respectivamente. Cuando se aplica un pulso de corriente eléctrica a cada elemento, el elemento pulsado puede ser controlado y rápidamente llevado a una temperatura alta especificada, que varía de 120 °C a más de 3000 °C (el límite superior está realmente establecido por el punto de fusión del material que comprende el elemento resistivo, para la mayoría de las aleaciones de tungsteno este es superior a 3000 °C),  
65

con lo que esta energía térmica podría entonces ser administrada al tejido en contacto para efectuar la poración térmica del tejido.

La matriz ordenada de elementos resistivos está conectada a una red conductora que pasa energía eléctrica a cada uno de los elementos resistivos. La matriz de elementos resistivos está conectada a la fuente de pulsos de corriente individualmente, como un sistema eléctrico en serie, un sistema eléctrico paralelo o alguna combinación de los mismos. La corriente instantánea requerida para el funcionamiento de los TFTI depende principalmente del número de elementos resistivos en un dispositivo, la configuración de red en paralelo o en serie y el tamaño de los elementos resistivos. La corriente instantánea que fluye a través de la red del elemento resistivo puede variar de 1 miliamperios a 40 amperios; sin embargo, como la duración del pulso es típicamente de unos pocos milisegundos de largo, y la impedancia de cada elemento es bastante baja (en la práctica, la resistencia típica de un solo elemento de poración de aleación de tungsteno se ha medido en menos de 0.1 ohmios), los requisitos de potencia promedio son bastante modestos. Por ejemplo, en el caso extremo de un pulso de corriente de 40 amperios de 1 milisegundo de duración aplicado al elemento de 0.1 ohmio, la potencia total entregada es:

$$P = \text{Vatios} \times \text{segundos}$$

$$P = I^2 R / 1000 = (40 \times 40) \times (0.1) \times (0.001), \text{ o } P = 160 \text{ milivatios por elemento de poración.}$$

o  $P = 160$  milivatios por elemento de poración

Valores más comunes de consumo de potencia basados en los parámetros prácticos (corriente máxima de 1 amp, duración de pulso de 1 milisegundo, impedancia del elemento de poración de 0.05 ohm) usados en las realizaciones preferidas de la invención son:

$$P = I^2 (0.05) (0.001) = 50 \text{ microvatios por elementos de poración}$$

Con un requerimiento de potencia de solo 50 microvatios por elemento de poración, para un parche de administración típico que utiliza 100 elementos de poración individuales, el requisito de potencia total para realizar el proceso de poración térmica sigue siendo solo 5 milivatios, niveles de potencia fácilmente administrados desde baterías muy pequeñas y de bajo costo.

Los elementos resistivos están dispuestos en un patrón bidimensional que se transfiere directamente a la superficie de una membrana biológica. El tipo de patrón producido depende de la aplicación. Por ejemplo, un conjunto de microporos diseñados para administrar un anestésico local a un sitio de inserción intravenosa puede tener un patrón de poros estrechos que comienza en el sitio de inserción de la aguja y se extiende a lo largo de la trayectoria esperada de la aguja. La profundidad de poro deseada también depende de la aplicación. Utilizando el ejemplo anterior, las profundidades de los poros formados tal vez estén diseñadas para ser relativamente poco profundas en el sitio de inserción de la aguja y más profundas a lo largo del camino de las agujas dentro del cuerpo.

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

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

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

Otra realización de esta invención utiliza microaccionamiento combinado con los elementos resistivos y se conoce como microporación térmica accionada o accionamiento de elementos de poración. Los microaccionadores producen un accionamiento mecánico de los elementos de poración y logran un mayor control sobre la profundidad de los poros, actúan para eliminar el elemento resistivo del microporo una vez que se ha formado o realizan una función como abrir una barrera que aísla un depósito. Una realización ilustrativa de un microporador accionado se muestra en la Figura 3, que muestra un elemento resistivo de alambre en la posición no calentada (7) y la posición calentada (8).

El microporador accionado de la Figura 3 es un elemento de alambre de tungsteno recto. La Figura 3 muestra que el elemento de alambre de tungsteno recto experimenta un aumento significativo en la longitud desde la posición (7) a la posición (8) durante el pulso de calentamiento como resultado del coeficiente de expansión térmica de los alambres cuando experimentan el cambio dramático en la temperatura de un ciclo de poración térmica. El lado del ánodo (4) y el lado del cátodo (5) del elemento de alambre están inmóviles y el alambre reacciona al impulso de calentamiento doblándose hacia afuera para acomodar su longitud aumentada inducida térmicamente, lejos de la línea central original del elemento. La dirección del movimiento del alambre podría diseñarse para que se dirija alejándose del sustrato (6) formando una pequeña curva inicial en el elemento de poración cuando se encuentre en la posición no calentada. Con esta realización de un dispositivo de TFTI accionado, se podrían crear microporos sin requerir un contacto íntimo inicial entre la membrana biológica y el elemento de poración. Es decir, cuando el elemento de poración se calienta y posteriormente se acciona para moverse hacia la superficie del tejido biológico, se puede garantizar el contacto necesario entre el elemento de poración y la superficie biológica diseñando las geometrías del sistema y la cantidad de recorrido de actuación para garantizar el contacto físico requerido. La elección de la longitud del elemento del alambre, el doblez inicial y la temperatura del alambre se podría utilizar también para controlar la profundidad de poro resultante en la membrana biológica. Además, conociendo la respuesta de actuación en relación con la temperatura, y conociendo también el cambio en la impedancia del elemento de poración resistiva en relación con la temperatura, se podría controlar dinámicamente tanto la temperatura del elemento de poración como la cantidad resultante de actuación. De manera similar, una vez establecido el contacto con la membrana biológica objetivo, se produciría un cambio detectable en la relación entre la cantidad de energía administrada al elemento de poración y el cambio en el calor, añadiendo otro nivel de parámetros dinámicamente medibles al proceso de poración que podrían ser utilizados para ayudar a garantizar la formación de poros reproducibles y controlables en cada elemento de poración. Al usar estos parámetros medibles como entradas de retroalimentación para el controlador, la fuente de corriente, la varianza en elementos de poración individuales que puede resultar de las tolerancias del proceso de fabricación también podría ser acomodada, permitiendo ahorros de costos adicionales en los procesos de fabricación del TFTI al ser capaz de aceptar tolerancias más flexibles.

Otra realización de un microporador accionado de esta invención se muestra en la Figura 4, en la que el elemento accionado se forma a partir de una lámina delgada de material de elemento (9), tal como tungsteno o cobre. Parte del material del elemento se extrae utilizando un proceso como micromecanizado láser para producir el elemento resistivo que se muestra en la Figura 4. Durante el proceso de micromecanizado láser, es posible controlar dinámicamente la impedancia de cada elemento de poración a medida que se forma. Mediante el uso de este tipo de proceso de fabricación supervisado dinámicamente, se podría formar una serie paralela o en serie de elementos de poración en los que se podría garantizar que el pulso de corriente administrado se distribuye de manera equilibrada y uniforme a cada elemento individual. La forma de este elemento resistivo se eligió para producir movimiento en la dirección perpendicular al plano del material laminar durante el calentamiento. La expansión física de las secciones curvas (10) de la estructura obliga a la punta (11) del elemento a levantarse alejándose del plano del material laminar. Dado que todo el elemento alcanza una temperatura alta, la punta (11) realiza la ablación del tejido cuando es forzada hacia la membrana biológica. La profundidad de poro resultante en este caso está controlada por la longitud del arco de las secciones curvas (10), la longitud de la región de punta (11) y la temperatura del elemento.

Para garantizar adicionalmente la distribución igual de un pulso de corriente a cada elemento de poración en una matriz, el coeficiente térmico específico de resistencia para el elemento de poración resistiva podría seleccionarse o diseñarse de manera que a medida que el elemento individual se calienta, su resistencia aumenta, haciendo así que fluya menos corriente en ese elemento de poración específico dentro de una red paralela y al mismo tiempo forzando a que más corriente vaya a los otros elementos de poración en esta misma red. Al usar este fenómeno natural, se podría diseñar y fabricar una red paralela de elementos resistivos autoequilibrante. Esto es similar a cómo funciona un cableado paralelo estándar de un sistema de iluminación doméstico cuando varias lámparas incandescentes están conectadas en el mismo circuito.

En otra realización de esta invención, los materiales de aleación con memoria de forma (SMA) se usan para el cuerpo del elemento resistivo. El uso de materiales de SMA tiene el potencial de maximizar la eficiencia y la efectividad de la poración accionada.

Se podría usar una amplia variedad de microaccionadores para fines de poración accionada. Los métodos de fabricación que emplean procesos más avanzados como la fotolitografía son capaces de producir microaccionadores más complejos. Algunos sistemas microelectromecánicos que podrían incorporarse en los dispositivos de TFTI incluyen, pero no se limitan a, microaccionadores electrostáticos, microaccionadores bimórficos térmicos, microaccionadores piezoeléctricos, microaccionadores electromagnéticos y microaccionadores de SMA.

Una realización preferida de la presente invención es un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana de tejido de un animal. Los dispositivos de administración transdérmica comprenden una capa de interfaz de tejido que tiene un sustrato y al menos un porador ubicado en o dentro de dicho sustrato, al menos un depósito en comunicación con la capa de interfaz de tejido y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. El porador está construido con un elemento termorresistente que se deforma cuando se calienta, permitiendo así que el elemento termorresistente entre en contacto con la membrana

del tejido y forme el microporo mediante la ablación de la membrana del tejido. Un permeabilizador o analito se almacena dentro del depósito. El sustrato se selecciona del grupo que consiste en un material tejido, una película, una capa de soporte y una lámina. En una realización preferida, el controlador aplica un estímulo al porador para formar el poro deformando el elemento resistente al calor. Además, el porador se selecciona del grupo que consiste en un conductor de alambre, un material conductor maquinado, un material conductor cortado por láser, una lámina adhesiva, un material electrodepositado, un material de aleación con memoria de forma y un material conductor grabado. El dispositivo puede comprender además una capa adhesiva para unir el dispositivo a la membrana del tejido.

La presente descripción también se refiere a un método para usar dicho dispositivo de administración transdérmica de fármacos. En particular, la presente materia de invención contempla un método para formar al menos un microporo en una membrana de tejido de un animal. El método comprende los pasos de: a) proporcionar un dispositivo de poración; b) poner en contacto dicho dispositivo de poración con la membrana del tejido; c) proporcionar un estímulo a al menos un porador por medio de un controlador, calentando así al menos un porador e incrementando la longitud y deformándola, haciendo que el al menos un porador entre en contacto con la membrana del tejido; d) formar al menos un microporo; y e) enfriar el porador, disminuyendo así la longitud del mismo y devolviéndolo a su forma original, dando como resultado que el porador ya no esté en contacto con la membrana del tejido. El dispositivo de poración incluye una capa de interfaz de tejido, al menos un depósito en comunicación con la capa de interfaz de tejido; y un controlador para controlar la formación de dicho microporo por al menos un porador. La capa de interfaz de tejido comprende un sustrato y al menos un porador. El porador está ubicado sobre o dentro del sustrato y está construido con un elemento resistente al calor que se deforma cuando se calienta. El sustrato puede seleccionarse del grupo que consiste en un material tejido, una película, una capa de soporte y una lámina. El porador puede seleccionarse del grupo que consiste en un conductor de alambre, un material conductor maquinado, un material conductor cortado por láser, una lámina adhesiva, un material electrodepositado, un material de aleación con memoria de forma y un material conductor grabado. El método también puede incluir la etapa de aplicar una composición permeabilizante almacenada en el depósito al microporo, o extraer un analito por medio del microporo y almacenar el analito en el depósito.

Los diseños de TFTI fusibles son una alternativa a los esquemas de poración accionados y no accionados. En el caso de un diseño fusible, se pasa suficiente energía eléctrica a través del elemento resistivo para destruir el elemento y sacarlo del circuito eléctrico. Esto también proporciona un mecanismo para extraer el elemento del sitio del poro. Esta realización de la invención también tiene el potencial de simplificar en gran medida los requisitos de la electrónica de soporte. En el caso de elementos resistivos que no fusionan o rompen su conexión, se requiere que el sistema electrónico por impulsos genere una señal de duración y amplitud controlada para la gestión de la sensación. En el caso de elementos fusibles, la duración del pulso térmico podría controlarse principalmente por las propiedades de falla física del elemento y el sistema electrónico solo son necesarios para emitir una señal impulsiva con duración incontrolada, como en el caso de la descarga de un condensador. Mientras que simplemente al administrar suficiente energía al elemento de poración para hacer que el trazado conductor se derrita o se vaporice es un método de "soplar el fusible", un método más preferible puede ser fabricar el sustrato que contiene el elemento de un material que se ha especificado para someterse a un proceso de contracción o rotura térmica cuando se expone a la elevación de temperatura debido a la activación del elemento de poración. Con la unión adecuada de la traza del elemento de poración a este sustrato que puede desprenderse, cuando el sustrato se desprende, también desprendería el elemento y, por lo tanto, rompería el camino de la corriente mientras simultáneamente abriría un camino en un depósito adyacente al elemento de poración. Si este depósito ahora conectado contuviera un permeabilizador para la administración, este permeabilizador ahora se eliminaría directamente sobre el microporo recién formado en la membrana biológica. Al seleccionar apropiadamente el material para este sustrato desprendible, este proceso podría realizarse a temperaturas mucho más bajas y más biocompatibles de lo que podría requerirse si simplemente se "soplara el fusible". Algunos materiales que tienen este tipo de propiedades térmicas deseadas son los polímeros y vinilos termocontraíbles comúnmente utilizados en el aislamiento eléctrico. Para ayudar a garantizar que el desprendimiento o rompimiento se produzca cuando y donde se desee y a la temperatura designada, este sustrato podría formarse con una pequeña línea de grabado, punto de estrés grabado en relieve u otra característica para proporcionar el "defecto" del cual el desprendimiento se originaría. Otra ventaja significativa de este tipo de desprendimiento inducido térmicamente es que la abertura del poro en un fármaco o depósito que contiene un ensayo podría producirse con solo una cantidad mínima de temperatura durante un período de tiempo muy corto, minimizando la cantidad de energía térmica y temperatura máxima que se presenta al depósito. Esta característica es de particular importancia cuando el depósito contiene péptidos térmicamente frágiles, proteínas, enzimas de ensayo u otros fármacos sensibles al estrés térmico.

Una realización de la presente materia inventiva está dirigida a un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana de tejido de un animal, que comprende una interfaz de tejido, al menos un depósito en comunicación con la capa de interfaz de tejido y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. La capa de interfaz de tejido comprende además un sustrato y al menos un porador, en donde el porador está ubicado sobre o dentro del sustrato y el porador está construido de un material en el que el porador se destruye al formar el microporo. Se puede almacenar un permeabilizador o un analito dentro del depósito. En una realización preferida, el controlador aplica un estímulo al porador, y el estímulo inicia la formación



del poro por el porador y luego rompe el porador después de la formación del microporo. El estímulo puede ser un pulso térmico o un pulso eléctrico.

5 Una realización adicional de la presente descripción se refiere a un método para formar al menos un microporo en una membrana de tejido de un animal. El método comprende los pasos de: a) proporcionar un dispositivo de poración; b) poner en contacto el dispositivo de poración con la membrana del tejido; c) proporcionar un pulso térmico o eléctrico al porador en el dispositivo de poración por medio de un controlador, formando así el microporo en la membrana del tejido; y, d) destruir el porador después de formar el único microporo manteniendo el pulso térmico o eléctrico durante un tiempo suficiente para destruir el porador. El dispositivo de poración incluye una capa de interfaz de tejido que comprende, al menos un depósito en comunicación con la capa de interfaz de tejido; y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. La capa de interfaz de tejido comprende además un sustrato y al menos un porador, en donde el porador está ubicado sobre o dentro del sustrato y el porador está construido de un material en el que el porador se destruye al formar dicho microporo.

15 En otra realización preferida del dispositivo, el sustrato está construido de un material que sufre contracción térmica cuando se expone a una temperatura elevada debido a la activación del porador, por lo que la contracción térmica da como resultado una rotura en el sustrato y la destrucción del porador. Los materiales adecuados de contracción térmica se han discutido previamente. Además, el sustrato puede formarse con una falla a partir de la cual se formaría una rotura.

20 Los dispositivos de TFTI de esta invención también podrían optimizarse mediante la adición de una gama de sustancias en o cerca del elemento de poración. Este enfoque también tiene una utilidad particular con elementos fusibles como se describió anteriormente. El objetivo de estas sustancias es producir una reacción química en los sitios de los poros y durante el proceso de poración.

25 Esta reacción química podría adaptarse para realizar una variedad de funciones. Un ejemplo es revestir un elemento con un material pirotécnico u otro material que da como resultado una reacción exotérmica. La energía utilizada para realizar la ablación del tejido vendría principalmente de la reacción exotérmica. Esto permite una forma simple de reducir la energía eléctrica requerida para activar la poración y así reducir el tamaño total del dispositivo integrado. Un segundo ejemplo es una reacción combinada exotérmica y endotérmica. Una reacción exotérmica inicial produciría un microporo y sería seguido de cerca por una reacción endotérmica para enfriar el sitio del poro y optimizar la sensación que experimentan los pacientes.

35 Una reacción química en el sitio del poro también podría ser útil para los subproductos de la reacción. Con la elección adecuada de los reactivos, los subproductos podrían realizar todas o algunas de las funciones de optimizadores de flujo, agentes anti-obstrucción, permeabilizadores, agentes terapéuticos, reactantes para impulsar reacciones posteriores u otros fines beneficiosos.

40 Los TFTI que comprenden un elemento resistivo podrían fabricarse mediante diferentes métodos. El primer método usa un conductor de alambre previamente formado para crear el elemento resistivo. Por el segundo método, los elementos resistivos se crean mediante una deposición de material conductor. Mediante el tercer método, los elementos resistivos se forman mediante grabado o mecanizado del material del elemento. Además, algunos métodos de fabricación emplean deposición y grabado. Varios ejemplos de procesos de fabricación de TFTI para demostrar la fabricación de dispositivos de TFTI e ilustrar la variedad de métodos de fabricación disponibles se muestran a continuación. La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Un dispositivo de TFTI de material tejido

50 Algunas realizaciones de los dispositivos de TFTI implican el uso de conductores de alambre previamente fabricados tales como tungsteno, tantalito o alambre de aleación de tungsteno como el elemento resistivo. Existe una variedad de métodos para incorporar los conductores de alambre en un diseño de TFTI. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, tejer, coser, unir, soldar, soldar por puntos, conectar con adhesivos o resinas conductoras y laminar una película delgada o estructura laminada.

55 La base de un dispositivo de TFTI de material tejido es una tela tejida híbrida tal como se muestra en la Figura 5. La Figura 5 es una ampliación de una sección de la tela tejida híbrida y se debe considerar que se extiende hacia afuera en dos dimensiones como una estructura repetitiva. La tela tejida híbrida contiene una combinación de fibras estructurales (10) y (11) que no son eléctricamente conductoras (tales como poliéster, fibra de vidrio, nylon, mylar, policarbonato o similares) y fibras o hebras eléctricamente conductoras (12) (tales como alambres de tungsteno o tantalito o cobre, polímeros conductores, fibras de vidrio o carbono, o similares). En este ejemplo, se tejen fibras de poliéster de 50 micras (10) y 80 micras (11) de diámetro con un alambre de tungsteno de 50 micras de diámetro (12).

65 Las fibras o hebras eléctricamente conductoras se tejen en la tela y corren solo en una de las direcciones del tejido, separadas por un número específico de fibras estructurales dependiendo de la densidad deseada de la matriz del elemento de poración. Aquí, el número de fibras de poliéster entre dos alambres de tungsteno es 28, lo que daría lugar a un espaciado entre elementos de aproximadamente 1.4 milímetros.

El material tejido se procesa luego para aplicar trazas conductoras en un lado como se muestra en la Figura 6, creando la red conductora deseada (13) con las fibras conductoras entretrejidas que forman los elementos resistivos (14). Estas trazas pueden crearse de varias maneras, incluyendo: transferencia de presión de láminas conductoras/autoadhesivas sobre esta superficie; electrodeposición en el patrón deseado usando una máscara de sombra o una máscara de resistencia para definir las trazas; o simplemente serigrafía con tinta o resinas eléctricamente conductoras y curado. La mayoría de las tintas conductoras están diseñadas para permitir una cierta cantidad de flexibilidad después del curado, lo que da como resultado un dispositivo de TFTI más distensible. Para este ejemplo, la red conductora en la Figura 6 está dispuesta como un circuito eléctrico paralelo, aunque series o configuraciones combinadas en serie y paralelas podrían ser acomodadas por este diseño. Se usa un epoxi impregnado de plata para formar la red conductora que se aplica usando técnicas de serigrafía estándar.

Una ventaja añadida de los dispositivos de TFTI de material tejido es que la elección adecuada del recuento de hebras conductoras daría como resultado elementos resistivos en ambos lados del TFTI. Esto da como resultado el uso opcional del TFTI para romper o abrir un depósito de fármacos simultáneamente con la creación de microporos. Las áreas del tejido que no están cubiertas por la red conductora podrían pasar una sustancia administrable desde un depósito de fármaco, a través del TFTI y dentro de los microporos.

Una vez que se ha completado la aplicación de la red conductora al tejido, puede tener lugar una integración adicional del TFTI que puede incluir la unión a un depósito de fármacos o la adición de una capa adhesiva para mantener el contacto entre el TFTI y la membrana biológica que se va a porar. Este diseño también es propicio para la integración de otras características funcionales que incluyen electrodos iontoforéticos, elementos liberadores de optimizador de flujo, elementos de liberación de tampón, electrodos de ensayo de analito. El proceso de ensayo de analito también podría realizarse por medios ópticos buscando un cambio colorimétrico en respuesta a la concentración del analito seleccionado.

El objeto de la presente invención se dirige a un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana de tejido de un animal. El dispositivo de administración transdérmica de fármaco comprende una capa de interfaz de tejido. La capa de interfaz de tejido comprende además un sustrato que comprende una tela tejida, comprendiendo la tela tejida fibras estructurales y fibras eléctricamente conductoras entretrejidas juntas como se discutió anteriormente. La capa de interfaz de tejido también comprende al menos un porador, en el que el porador está ubicado sobre o dentro del sustrato y está formado por fibras eléctricamente conductoras que actúan como un elemento resistente al calor. El dispositivo de administración transdérmica de fármaco también incluye al menos un depósito en comunicación con la capa de interfaz de tejido y un controlador para controlar la formación del microporo por el porador. El dispositivo de administración transdérmica de fármaco de la presente realización también puede tener las fibras eléctricamente conductoras conectadas en paralelo o en serie mediante trazas conductoras, formando así una red conductora. Las trazas conductoras se seleccionan del grupo que consiste en láminas, tintas, resinas, productos de electrodeposición y mezclas de los mismos.

La presente descripción también se refiere a un método de fabricación de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con los detalles expuestos anteriormente. El método comprende los pasos de: tejer fibras eléctricamente conductoras en una tela de fibras no eléctricamente conductoras para formar una tela eléctricamente conductora; aplicar trazas conductoras a un extremo de la tela eléctricamente conductora para formar una red conductora; y conectar la red conductora con un controlador que controla la aplicación de electricidad a la red conductora.

En otra realización, la presente descripción incluye un método para formar al menos un microporo en una membrana de tejido de un animal. El método incluye los pasos de: proporcionar un dispositivo de poración, poner en contacto el dispositivo de poración con la membrana del tejido y activar el dispositivo de poración para formar el microporo en la membrana del tejido. El dispositivo de poración incluye una capa de interfaz de tejido, al menos un depósito en comunicación con dicha capa de interfaz de tejido y un controlador para controlar la formación de dicho microporo por dicho al menos un porador. La capa de interfaz de tejido incluye además un sustrato que comprende una tela tejida, comprendiendo dicha tela tejida fibras estructurales y fibras eléctricamente conductoras entrelazadas juntas y al menos un porador ubicado sobre o dentro del sustrato. El porador está formado por las fibras eléctricamente conductoras que actúan como un elemento resistente al calor.

Ejemplo 2: Un dispositivo de TFTI de superposición de alambres

Este diseño de TFTI utiliza un proceso de serigrafía único que implica superponer alambres sobre un sustrato y luego imprimir trazas conductoras sobre los alambres para formar conexiones eléctricas con la red conductora y unir los alambres al sustrato. Este diseño de ejemplo también utiliza un alambre SMA como el material del elemento resistivo para producir un accionamiento optimizado del elemento de poración. Los elementos de poración están diseñados para alterar su forma durante el proceso de poración y romper un depósito de fármaco directamente sobre el sitio del poro.

Como se muestra en la Figura 7, múltiples longitudes de alambre de SMA (15) tales como nitinol se montan en un marco (16) con un espaciado dado por la densidad del elemento deseado en la matriz final. Se utiliza un espaciado

de 1.00 mm entre las longitudes del alambre de SMA. El armazón y los alambres montados se colocan luego sobre un sustrato de película delgada (17) y se usan técnicas de serigrafía estándar para depositar tinta conductora (18) sobre el sustrato y la combinación de alambres de SMA para producir una red electrónica. El material de SMA elegido para esta aplicación debe tener un alto punto de fusión, como el nitinol. El material del sustrato debe ser no conductor y tener un bajo punto de fusión como poliéster. Una buena tinta conductora candidata debe tener una alta conductividad y ser flexible después de que esté completamente curada, como una tinta conductora de plata/polímero.

El siguiente paso en el proceso de fabricación es grabar en relieve la matriz en cada una de las ubicaciones del elemento de poración. La Figura 8a muestra una vista lateral ampliada de un único elemento de poración después del proceso de serigrafía y antes de que se produzca el grabado. Una capa dieléctrica o adhesiva (19) evita que la red de tinta conductora haga contacto con la piel u otra membrana biológica.

La Figura 8b muestra un elemento después de que ha sido grabado en relieve. Es importante que el proceso de grabado en relieve no provoque que el material de SMA se hibride o experimente un cambio en la estructura del cristal. Esto permitiría que el material de SMA vuelva a su forma original (recta) cuando se calienta de forma resistiva mediante la red conductora, como se muestra en la Figura 8c. Cuando un elemento se calienta, inicialmente crea un poro de la piel debido al contacto íntimo con la superficie de la piel. A medida que se produce un calentamiento adicional del elemento, el material de SMA comienza a volver a su forma original y se retrae del poro recién creado al tiempo que forma una abertura en la característica grabada en relieve (20) del sustrato de soporte. Esto podría abrir un camino entre un depósito en el lado opuesto del sustrato y el poro microscópico como se describió anteriormente. Algunas realizaciones de los dispositivos TFTI implican elementos resistivos que se depositan mediante procesos tales como mecanizado por electrodescarga (EDM), pulverización catódica, serigrafía, electrodeposición y deposición de vapor químico (CVD) que son comunes para el circuito flexible y las industrias electrónicas. La siguiente sección ilustra un dispositivo TFTI que podría fabricarse utilizando cualquiera de los procesos de deposición anteriores.

Ejemplo 3: Un dispositivo de TFTI de pulverización catódica depositado

La primera etapa implicada en la fabricación es la deposición de un material tal como tantalio por pulverización catódica para formar los elementos resistivos y la red conductora en un sustrato apropiado tal como poliamida de 50 micras. La Figura 9 muestra el patrón de trazas de tantalio depositadas (21) sobre el sustrato de poliamida (22). Se utiliza una configuración eléctrica paralela para fines de ilustración; sin embargo, la red conductora podría diseñarse para abordar cada elemento de poración solo o en un circuito en paralelo, circuito en serie o cualquier combinación de circuitos paralelos y en serie.

Dependiendo de las propiedades del material utilizado para la red conductora y los elementos resistivos, puede ser deseable depositar material adicional sobre el patrón en todas partes, excepto en los propios elementos resistivos. El material adicional podría ser cualquier otro tipo de material conductor compatible y sirve para reducir la resistencia de la red conductora y, por lo tanto, reducir la potencia total requerida para operar la matriz de elementos resistivos, así como limitar más precisamente en un sentido espacial aquellas áreas del TFTI que se someterían al ciclo al umbral de temperatura de ablación. La Figura 10 muestra una vista lateral ampliada de un único elemento resistivo (23) en diferentes puntos en el proceso de fabricación con conexiones de red conductoras adyacentes (24). La Figura 10a muestra el elemento después de la deposición inicial y una capa opcionalmente adicional sobre la red conductora (25).

El siguiente paso en el proceso de fabricación es colocar, cubrir o unir una capa adhesiva (26) sobre la red conductora sin cubrir los elementos resistivos como se muestra en la Figura 10b. El objetivo de la capa adhesiva es unir la membrana biológica, como la piel, al TFTI y garantizar que haya un contacto íntimo con los elementos resistivos. El paso final en la fabricación del TFTI está opcionalmente grabado en relieve en el área de los elementos resistivos, como se muestra en la Figura 10c. El propósito del grabado en relieve es mover el elemento resistivo cerca o incluso sobresaliendo del adhesivo, el lado de contacto con la membrana biológica del TFTI y asegurar un contacto íntimo entre el elemento resistivo y la membrana biológica que se va a microporar. El proceso de grabado en relieve también podría servir para diluir el material del sustrato en el área del elemento resistivo. Esto puede ayudar al elemento resistivo a romper el material del sustrato durante la poración, proporcionando así un mecanismo por el cual se introduce una sustancia en el sitio del poro para aplicaciones de administración de fármacos. Otra posible ventaja del grabado en relieve para cualquier diseño de TFTI es que el material del elemento resistivo sufriría endurecimiento por deformación y proporcionaría así un método para alterar las propiedades eléctricas y mecánicas del elemento. Se logra flexibilidad adicional en la personalización de las propiedades variando la temperatura del material durante el proceso de grabado en relieve.

Además, se debe observar que muchas técnicas de deposición son conducentes a la fabricación de geometrías complejas de elementos resistivos para propósitos de poración activada. Algunas técnicas, comúnmente usadas en la producción masiva de componentes electrónicos, son capaces de depositar estructuras con tamaños de características de 0.5 micras o menos.

Algunas realizaciones de los dispositivos de TFTI implican elementos resistivos que se graban o mecanizan a partir de una capa o lámina de material mediante procesos tales como micromecanizado láser y una gama de técnicas de fotolitografía comunes a dispositivos MEMS experimentales y la industria electrónica. La siguiente sección ilustra un dispositivo de TFTI que podría fabricarse utilizando un proceso de micromecanizado.

#### Ejemplo 4: Un dispositivo de TFTI micromecanizado

La Figura 11 muestra una vista lateral ampliada de un único elemento resistivo en diferentes puntos del proceso de fabricación. El primer paso en el proceso de fabricación es laminar películas delgadas del material del elemento resistivo (27), tal como tungsteno en una lámina de 30 micras a una capa de adaptación de soporte o resistencia como cobre (28) en una lámina de 50 micras. Estas capas luego se micromecanizan del lado de tungsteno usando un láser como se muestra en la Figura 11a. La potencia del láser, la velocidad de repetición y la velocidad de corte se ajustan de modo que los elementos resistivos (29) y la red conductora (30) se producen sin cortar a través de la capa de adaptación de soporte o resistencia. Además, durante este proceso de micromecanizado láser, la energía del láser podría utilizarse para formar de manera efectiva los enlaces eléctricos entre los elementos de poración de tungsteno y la capa de adaptación de resistencia.

La siguiente etapa que se muestra en la Figura 11b es unir el lado de tungsteno de la estructura en la Figura 11a a una capa no conductora tal como poliéster (31). Esta estructura laminada se micromaquina a continuación por láser desde el lado de cobre (28). En este punto, el cobre ya no es necesario como soporte estructural. El resultado de este proceso es dejar material de cobre solo en la red conductora y eliminarlo de otras ubicaciones, incluso sobre los elementos resistivos. Se tiene cuidado en la configuración de los parámetros del láser para evitar cortar a través de la capa no conductora (31). El siguiente paso en el proceso es unir una capa adhesiva (32) sobre la red conductora con la estructura resultante que se muestra en la Figura 11c. El paso final en el proceso de fabricación es grabar en relieve la capa no conductora en las ubicaciones de los elementos resistivos, como se muestra en la Figura 11d.

#### Ejemplo 5: Un Dispositivo de TFTI Blindado Simple

El siguiente ejemplo utiliza la serigrafía casi por completo para formar el dispositivo de TFTI. Se obtiene una lámina de policarbonato de espesor de 20 micras (33) y se hacen perforaciones de aproximadamente 10-20 micras de diámetro (34) en la lámina como se muestra en la Figura 12. Las perforaciones (34) podrían realizarse por procesamiento láser, punzonado mecánico u otro método para perforar una lámina. Las perforaciones podrían ser de cualquier forma, desde 1 micra hasta varios milímetros. Las perforaciones se generan en grupos reducidos, con múltiples grupos ajustados que forman una matriz más grande. El siguiente paso es serigrafiar una red conductora (35) sin elementos sobre la lámina de policarbonato como se muestra en la Figura 13. La red conductora puede formarse usando tinta conductora de plata en un soporte flexible cuando el vehículo se cura y dejar curar. A continuación, un material de tapón no conductor de bajo punto de fusión como la cera (36) se cubre sobre las perforaciones para sellarlas como se muestra en la Figura 14. Luego, se coloca la tinta conductora adicional (37) para formar un fino puente de material que conecta los dos lados de la red conductora sobre cada tapón de cera como se muestra en la Figura 15. Este es el elemento resistivo que se calienta durante el proceso de poración. La tinta conductora utilizada para formar el elemento de poración resistivo puede ser la misma que la utilizada para formar la red conductora o puede seleccionarse para ser o un material diferente, tal como una tinta conductora de carbono, para ser más adecuada para este propósito de diseño. Este diseño funciona al crear inicialmente un microporo y luego un calentamiento adicional elimina el material del tapón mediante un proceso de fusión o el proceso de rotura o rotura térmica descrito anteriormente y abre un camino entre el microporo y un depósito. El último paso en la fabricación del TFTI es colocar un adhesivo (38) como se muestra en la Figura 16 para asegurar el contacto íntimo entre cada elemento resistivo y la membrana biológica que se va a porar y también para actuar como el principal mecanismo de fijación del dispositivo al cuerpo del sujeto.

Cualquiera de los diseños de TFTI discutidos aquí podría diseñarse para permitir elementos resistivos direccionables individualmente. La adición de diodos a la red conductora permitiría el aislamiento de corriente direccional de los elementos de matriz individuales que admite algunos esquemas mediante los cuales los elementos individuales podrían activarse con un enfoque de direccionamiento "fila-columna", similar a cómo se puede alternar un píxel individual en una matriz visual de dos dimensiones. Un diseño de dispositivo integrado que utiliza depósitos separados para cada elemento de poración podría beneficiarse de un esquema de control de elemento de poración direccionable individualmente. Otra ventaja de este enfoque es una reducción general en la potencia máxima requerida para activar los TFTI. La corriente pico máxima requerida para efectuar la poración sería menor que si se activaran elementos individuales de a uno por vez. Además, al tener cada celda que comprende un elemento de poración, y su micro-depósito asociado siendo esencialmente sistemas individuales controlados independientemente, se podría programar el sistema del controlador para activar solo un cierto número de estas celdas a la vez, lo que permite un mayor control sobre un perfil de administración de fármacos o cuando las celdas se usan para realizar el análisis de un analito, se pueden realizar ensayos individuales en diversos puntos seleccionados en el tiempo.

Una característica de los diseños de TFTI de esta invención es que se usan procesos de fabricación que permiten que la tecnología se reduzca drásticamente. Técnicas como la fotolitografía pueden producir diseños de TFTI con altas densidades de elementos de poración extremadamente pequeños. Ajustar el tamaño de los elementos de

poración tiene ventajas potenciales tales como la energía reducida requerida para la poración, la curación mejorada de la superficie de la piel y la sensación mejorada del paciente.

5 Los dispositivos de esta invención podrían fabricarse utilizando tecnología de fabricación de sistemas microelectromecánicos (MEMS). La tecnología de microfabricación es adecuada para una producción en masa rentable. En otras realizaciones de los dispositivos de esta invención, podrían existir micromáquinas integrales y que funcionen con dispositivos de TFTI. Por ejemplo, los microactuadores podrían diseñarse para administrar permeabilizadores mediante microinyectores de poro individuales. Los microinyectores podrían fabricarse de manera integral con el elemento resistivo, de modo que el cuerpo del microinyector realice la ablación térmica del tejido, se extienda a la capa de piel y administre una inyección de fluido a alta presión y corta duración a un nivel microscópico.

15 Otro ejemplo de tecnología de microsistema podría aplicarse a los diseños de TFTI en el área de la extracción de tatuajes. Se podría diseñar una matriz de micromáquinas para levantar progresivamente los colgajos microscópicos de la piel y eliminar los tejidos que llevan tinte. De hecho, un esquema de control de circuito cerrado podría usarse cuando los microsensores integrados detectan la ubicación de los tejidos que llevan tinte, un microprocesador luego determina el mejor curso de acción.

20 El uso de sensores y actuadores en el mismo dispositivo de TFTI permite la creación de microsistemas extremadamente sofisticados e inteligentes. Se podría construir un único dispositivo de TFTI que extrajera líquido intersticial de sitios de poros y se analizara un analito particular (como la glucosa) y también se administrara una sustancia a través de otros poros (como la insulina) según los resultados de la medición del analito.

25 **Ejemplo 6: Poración de tejido integrada y dispositivo de administración de fármacos**  
El dispositivo de microporos de esta invención podría usarse como un dispositivo integrado para la creación de pequeños orificios o perforaciones o microporos en el tejido, la administración de fármacos u otros permeabilizadores a través de los microporos, la extracción de fluidos biológicos a través de los microporos, y el ensayo de analitos en un fluido biológico extraído o permeabilizadores a ser administrados.

30 El dispositivo integrado es un dispositivo multicomponente que comprende una capa de interfaz de tejido que comprende al menos un microporador y al menos un depósito, uno o más depósitos distintos, un suministro de energía, baterías, componentes electrónicos, pantalla y caja. La Figura 17 muestra una realización de un dispositivo de componente único o de múltiples componentes de esta invención que muestra una tapa fina (39) que forma el cuerpo exterior del dispositivo, un tablero de control (40) que contiene un sistema electrónico por impulsos y una batería, una placa superior de película delgada (41) y pared de depósito (42) que forma la parte superior y los lados de las cámaras que contienen el permeabilizador para la administración. Finalmente, un dispositivo TFTI (43) forma el fondo de la cámara permeable. En este diseño, la placa superior (41), la pared del depósito (42) y el dispositivo de TFTI (43) están unidos entre sí para formar la parte desechable del dispositivo que contiene los permeabilizadores para la administración. El tablero desechable (41-43) y la placa controladora (40) están diseñados para encajar completamente en la tapa delgada (39) con el TFTI expuesto en la superficie inferior del dispositivo.

45 Una realización del dispositivo es una única unidad desechable. Una realización alternativa tiene un subconjunto de los componentes incorporados en una parte desechable mientras que el resto de los componentes es reutilizable. El dispositivo se puede fabricar en más de una versión, por ejemplo, una versión personal o una versión clínica, con formatos ligeramente diferentes, pero con funciones similares. Algunas versiones serían efectivas con menos componentes y una funcionalidad reducida. Todas las versiones serían discretas y pequeñas (del orden de la mitad (0.5) a diez (10) pulgadas cúbicas).

50 Otra realización incluye un dispositivo integrado para formar una cavidad en una superficie de un tejido de un animal. El dispositivo integrado comprende una placa controladora conectada a una fuente de energía para accionar al menos un porador, un depósito de fluido en comunicación fluida con el tejido; y una capa de interfaz de tejido, la capa de interfaz de tejido contiene al menos un porador, el porador estando en contacto con el tejido para formar la cavidad. El depósito y la capa de interfaz de tejido pueden estar unidos de manera extraíble al cuerpo exterior. En otra realización más, el parche de depósito está separado del dispositivo integrado y se aplica al área porada de la membrana del tejido después de la poración de la misma.

55 Si se trata de un parche de depósito separado, el parche puede comprender una capa superior, una capa intermedia que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeabilizante para aplicarse a la membrana y una capa inferior que contiene poros a través del cual el fármaco se aplica a la membrana del tejido. La capa inferior puede contener un adhesivo para unir el parche de depósito al área con microporos de la membrana del tejido.

60 La capa de interfaz de tejido comprende algunos o todos de los siguientes: elementos para efectuar la poración del tejido, adhesivo para unir el dispositivo al tejido, depósitos que contienen permeabilizadores para administración, depósitos para contener fluidos biológicos extraídos y reactivos para ensayar un analito. La capa de interfaz de tejido también podría incluir tratamientos de superficie hidrofílicos e hidrófobos para actuar como modificadores de flujo de

5 fluido para controlar el movimiento de permeabilizadores líquidos o fluidos biológicos recolectados. La capa de interfaz de tejido también puede incorporar agentes antimicrobianos para prevenir la sepsis o anti-obstrucción o anticoagulantes para controlar la agregación de permeabilizadores o fluidos biológicos extraídos. La capa de interfaz de tejido también se puede tratar con optimizadores de permeación o tampones utilizados para la estabilización del pH. La capa de interfaz de tejido puede contener secciones de gel polimérico sensible a la estimulación, saturadas con permeabilizadores beneficiosos, que podrían dispararse para liberar los permeabilizadores beneficiosos a través de un estímulo térmico, químico o eléctrico. La capa de interfaz de tejido puede liberar permeabilizadores beneficiosos bajo demanda cuando se calienta, por ejemplo, mediante los elementos de poración u otros elementos similares en la capa de interfaz de tejido. La capa de interfaz de tejido puede contener elementos piezoeléctricos para la entrega de energía acústica en el tejido o permeabilizadores que se administran o fluidos biológicos que se extraen. La capa de interfaz de tejido está destinada a formar parte de un dispositivo desechable como se muestra en las Figuras 18 y 20 o puede montarse permanentemente en el dispositivo integrado como en la Figura 19. La Figura 18 muestra una realización del dispositivo integrado que muestra los elementos de poración 44, trazas conductoras a los elementos 45, la capa adhesiva 46 con orificios debajo de los elementos de poración 44 y un único depósito permeable 47.

20 La Figura 19 muestra una realización del dispositivo integrado donde todo el dispositivo es desechable. En esta realización, destinada a un solo uso, los elementos de poración, la capa adhesiva y el depósito permeabilizador (todos representados como 48) están permanentemente instalados en el dispositivo. Esta realización tiene dos botones de control 49 en la superficie superior de la caja. Al presionar un botón se iniciará el proceso de poración y la administración basal del permeabilizador. Presionar el otro botón administraría una cantidad preestablecida adicional de permeabilizador.

25 La Figura 20 muestra una realización del dispositivo integrado que tiene un componente reutilizable 50 y un componente desechable 51. El componente reutilizable 50 contiene un depósito permeable 53 y una interfaz de piel 52. Las baterías y los circuitos están alojados en el componente reutilizable 50. Después de un solo uso, el componente desechable 51 se reemplazaría, reponiendo así el permeabilizador, los elementos de poración y el adhesivo que son todas las partes de la interfaz de la piel 52.

30 Además de los elementos de poración, se pueden incorporar otras trazas conductoras o alambres en la capa de interfaz de tejido para actuar como todos o algunos de los electrodos para la electroporación, administración iontoforéticamente mejorado de un permeabilizador en el tejido o para la optimización de la extracción de fluidos biológicos del tejido con el fin de controlar uno o más analitos. Estos electrodos también se pueden usar para proporcionar todo o parte de la ruta de la corriente a través de la cual se pueden administrar pulsos de energía eléctrica en el tejido con el fin de electroporar tejidos seleccionados dentro de la ruta de la corriente. Estos electrodos también se pueden usar para detectar que ha ocurrido la poración a través de una caída en la impedancia. Los elementos de poración eléctricamente conductores se podrían usar como uno de los electrodos para iontoforesis, electroporación o detección de impedancia.

40 La capa de interfaz de tejido puede comprender uno o más depósitos. En el caso de depósitos múltiples, estos depósitos podrían usarse para mantener permeabilizadores diferentes y quizás incompatibles separados. La administración de permeabilizadores de los depósitos podría ser simultánea o secuencial. Una pared de depósito está típicamente "porada" para romper la membrana del depósito y permitir la administración del permeabilizador en el tejido. Esta poración del depósito se logra con el mismo tipo de elementos de poración que se usan para porar el tejido. Antes de la rotura de este depósito, el depósito podría mantener un entorno estable, sellado y estéril para el permeabilizador, permitiendo que toda la parte desechable del dispositivo integrado se fabrique y empaquete de manera eficiente y económica. La rotura del depósito puede ocurrir antes, coincidentemente con o después de la poración del tejido, según sea necesario. Además, la velocidad de flujo de un permeabilizador de un depósito particular en el tejido es proporcional al área del microporo que acopla el depósito a la membrana biológica, si todos los demás factores, como la densidad de microporos o la corriente iontoforética, son los mismos. Un depósito podría estar inicialmente vacío o contener un material absorbente para servir como un lugar de almacenamiento para los fluidos biológicos extraídos. Los reactivos para el ensayo de un analito en el fluido biológico normalmente se ubicarían en la entrada del depósito de almacenamiento del fluido biológico extraído.

55 El sistema electrónico para controlar el dispositivo son responsables de iniciar el proceso de poración, controlar el tiempo y las cantidades de permeabilizadores administrados, imponer límites a los mecanismos de administración, procesar los datos para el ensayo del analito y la detección del entorno, control de elementos piezoeléctricos y control de la pantalla de la interfaz de usuario, si corresponde.

60 La detección del entorno podría incluir temperatura, humedad y presión. Estos valores, particularmente la temperatura, podrían afectar los resultados de los ensayos realizados por el dispositivo. Los requisitos de la batería para la electroporación y la iontoforesis son mínimos debido a la gran caída en la resistencia que normalmente ocurre cuando se realiza la poración en el tejido. Las baterías de la variedad plana, tipo botón son suficientes. Sin embargo, en un entorno clínico en el que el componente reutilizable del dispositivo integrado se utiliza con frecuencia, se podría utilizar una fuente de alimentación externa. Algunas realizaciones requieren o son facilitadas al

proporcionar información al usuario. En estas realizaciones, se proporciona una pantalla en la parte superior de la caja.

Ejemplo 6A: Dispositivo de Administración de Vacuna Pasiva

5 Esta realización del dispositivo se usaría en un entorno clínico, donde un paciente recibe un parche desechable que administra la vacuna por difusión a través de los microporos durante un número de horas o días. El desechable para esta realización sería simple, pequeño, delgado y económico. El desechable consistiría en un depósito delgado sellado con elementos de poración térmica y adhesivo en la parte inferior y almohadillas de contacto eléctrico en la parte superior. Las almohadillas de contacto están unidas a las trazas que conducen a los elementos de poración térmica. El depósito contiene la vacuna que se administrará. El desechable se inserta en el componente reutilizable del dispositivo en un entorno clínico. El dispositivo completo se coloca contra la superficie de la piel de modo que el adhesivo fija el desechable a la superficie de la piel. Los elementos de poración térmica se activan, realizando la poración de la superficie de la piel y simultáneamente rompiendo la superficie inferior del depósito permitiendo que la vacuna fluya hacia abajo y hacia los microporos. El componente reutilizable del dispositivo se retira luego de la parte desechable, dejando la parte desechable unida a la superficie de la piel y registrada de manera precisa en los microporos, permitiendo que la vacuna se difunda pasivamente en la piel hasta que el desechable se elimine y se descarte. Este método para administrar un antígeno de vacuna tiene ventajas particulares en el sentido de que la parte del sistema autoinmune dirigida de forma óptima por un antígeno para inducir la mejor respuesta de anticuerpos es las células de Langerhans o células dendríticas. Estas células de Langerhans o células dendríticas existen dentro de la epidermis, exactamente esos tejidos a los que este método de administración coloca el permeabilizador que se administra.

Ejemplo 6B: Administración de Medicación para el Dolor Bajo Demanda

25 Esta realización del dispositivo es completamente desechable. El dispositivo comprende un depósito para hidromorfona u otro opiáceo adecuado, circuito requerido para soportar el proceso de poración térmica, circuito requerido para soportar la administración iontoforético de la hidromorfona, adhesivo para unir el dispositivo a la superficie de la piel, elementos de poración térmica, un botón para iniciar la administración y un botón para la dosificación de dolor intercurrente. El dispositivo tiene al menos una almohadilla de contraelectrodo que entra en contacto con la piel mientras se usa el dispositivo. Los elementos de poración se usan como electrodos de administración después del paso de poración. El dispositivo se coloca contra la superficie de la piel para que el adhesivo fije el dispositivo a la superficie de la piel. Se presiona el botón de iniciación, se activan los elementos de poración térmica, se realiza la poración de la superficie de la piel y simultáneamente se rompe la superficie inferior del depósito, permitiendo que la hidromorfona fluya hacia abajo y dentro de los microporos. La administración iontoforética de la hidromorfona a una velocidad de administración basal comienza. Para el dolor intercurrente, el paciente presiona el otro botón en la superficie del dispositivo que aumenta temporalmente la corriente iontoforética para producir una ráfaga de hidromorfona. Después de muchas horas o días, todo el dispositivo se elimina y descarta.

Ejemplo 6C: Uso de Múltiples Depósitos

40 Esta realización del dispositivo integrado comprende un depósito para un fármaco, otro depósito para un optimizador de la permeabilidad capilar tal como  $\text{NH}_3$ , y otro depósito para un compuesto neutralizante del pH. El dispositivo incluye elementos de poración térmica, circuitos requeridos para soportar la poración térmica del tejido, circuitos requeridos para soportar la poración térmica o rotura de las paredes del depósito, circuitos requeridos para soportar la administración iontoforético de los permeabilizadores, y adhesivo para unir el dispositivo a la superficie de la piel. El dispositivo tiene al menos una almohadilla de contraelectrodo que entra en contacto con la piel mientras se usa el dispositivo. Los elementos de poración se usan como electrodos de administración después del paso de poración. El dispositivo se coloca contra la superficie de la piel para que el adhesivo fije el dispositivo a la superficie de la piel. Los elementos de poración térmica se activan, realizando la poración de la superficie de la piel y al mismo tiempo rompiendo la superficie inferior del depósito que contiene el  $\text{NH}_3$ . Se usan elementos de poración adicionales para calentar el depósito de  $\text{NH}_3$ , creando  $\text{NH}_3$  gaseoso y agua; después de una breve espera, se rompe el depósito de fármaco y se administra iontoforéticamente el fármaco. Una corriente iontoforética altera lentamente el pH del tejido, posiblemente interfiriendo con la administración adicional de iontoforesis e irritando el tejido, por lo que después de un período de minutos se rompe el depósito de neutralización del pH y se administra un neutralizador de pH en el tejido para traer la zona de interfaz de poros de nuevo a pH fisiológico cercano a 7.2. La administración alternativa de fármaco y neutralizador de pH continúa según sea necesario para administrar la cantidad deseada de fármaco.

Ejemplo 7: Modulación de Presión y Optimizador de Flujo

60 El dispositivo de microporos de esta invención podría usarse como un dispositivo integrado junto con una modulación de presión y un optimizador de flujo. Sin embargo, la modulación de presión y el optimizador de flujo podrían usarse como un dispositivo autónomo o junto con cualquier otro dispositivo, preferiblemente dispositivos médicos.

65 La modulación de presión y el optimizador de flujo de esta invención utilizan modulación de presión para aumentar el flujo transmembrana a través de uno o más microporos en la membrana. Las compresiones forzadas seguidas de expansiones forzadas de la matriz de tejido subyacente a la membrana se aplican de forma coordinada con presión o succión desde el interior del depósito unido a la superficie externa.

Se pueden usar diversas realizaciones de la modulación de presión y el dispositivo de optimización de flujo de esta invención para llevar a cabo la optimización de flujo. Preferiblemente, los dispositivos tendrían al menos una celda de optimización de flujo, y ciertas realizaciones preferidas comprenderían múltiples celdas unidas en una única matriz. En una matriz de múltiples celdas, las celdas de flujo pueden colocarse para trabajar de forma síncrona (por ejemplo, mediante la función de celda "paralela", administrando el o los permeabilizadores desde una pluralidad de celdas al mismo tiempo), por ejemplo, mediante control síncrono de actuadores o mediante el uso de actuadores que actúan en múltiples celdas. Dichos dispositivos se pueden usar para administrar un único permeabilizador, particularmente cuando se requiere una gran dosis del permeabilizador, o para administrar permeabilizadores diferentes, cuando se desea una terapia de combinación. Alternativamente, los dispositivos de múltiples celdas pueden colocarse de tal manera que las diversas celdas actúen de forma asíncrona o incluso realicen diferentes funciones. Por ejemplo, un dispositivo de múltiples celdas puede comprender celdas con diferentes fármacos que se administran en diferentes esquemas, o puede comprender celdas con diferentes funciones, tales como un dispositivo que comprende celdas para la administración de un permeabilizador, así como celdas para el muestreo del fluido de la matriz de tejido.

La estructura de una realización de una sola celda de un dispositivo de optimización de flujo de esta invención se representa en la FIG. 21. Generalmente, una única celda de optimización de flujo tendría una pared exterior o un anillo exterior (61) que define una cavidad de celda (62), con la cavidad abierta al menos en un extremo. Este extremo abierto se conecta con la membrana biológica (74) que tiene un microporo (73) durante el uso del dispositivo. La pared exterior tiene típicamente la forma de un cilindro hueco que tiene al menos un extremo abierto, aunque también se contemplan secciones transversales poligonales. La pared exterior es sustancialmente vertical, y tiene un borde que limita la cavidad (63, el "borde de la interfaz de la membrana 10"). Un depósito (64) que define una cavidad interna o una parte central (65) está contenido de forma móvil en la cavidad. En dispositivos destinados a la administración de un permeabilizador, el depósito contiene el permeabilizador (66). El depósito tiene una salida (67), que está orientada hacia el extremo abierto (interfaz de membrana) de la cavidad. En ciertas realizaciones, una membrana distensible (68) abarca el espacio entre el depósito y la pared exterior en el extremo de interfaz de la membrana de la cavidad. También puede incluirse una membrana distensible (69) para formar una cámara de presión definida por la pared del depósito, la pared exterior y las membranas distensibles. La membrana distensible puede ser recubierta adicionalmente con un adhesivo (70), para promover un sellado con la membrana biológica. En otras realizaciones, el borde de interfaz de la membrana de la pared exterior y el extremo del depósito con la salida están recubiertos con un adhesivo. El depósito y la pared exterior pueden comprender adicionalmente puertos de presión controlables (71, 72), a través de los cuales puede modularse la presión en la cavidad celular y la cavidad interna, respectivamente. Debajo de la membrana biológica (74) está la matriz celular (75) y el fluido biológico (76) en el espacio entre la matriz celular (75).

El principio del método para operar un dispositivo de optimización de flujo de esta descripción podría explicarse por una analogía en la que el tejido de piel se reemplaza por una esponja porosa sobre la cual un lado ha tenido una membrana flexible no porosa unida a él. Esta membrana representará la capa de barrera del tejido de la piel, que en el sujeto humano está compuesta por el estrato córneo. Si se forma un pequeño orificio en la membrana, y luego se coloca un depósito de líquido sobre este, seguramente parte de este líquido se infundirá en la esponja debajo. Sin embargo, una vez que la esponja se satura por completo con fluido, una condición análoga a la dermis con un contenido de agua del 90% en la piel humana, este flujo inicial se detendrá y cualquier flujo molecular adicional desde el exterior hacia la esponja será impulsado por la difusión sola debido a diferencias de concentración de compuestos seleccionados entre el fluido en el depósito y el de la esponja. Como se mencionó anteriormente, el caso de la piel animal (o humana) está completamente saturada de líquido para comenzar, por lo que crear el microporo y colocar el depósito de fluido sobre él limita el flujo a través de la abertura debido a un proceso de difusión pasiva inducida por gradiente de concentración.

En una realización de esta invención, el dispositivo de optimización de flujo se opera como se muestra secuencialmente en la Figura 22. La Figura 22a muestra la etapa inicial "neutral" del ciclo de modulación de presión del sistema. La Figura 22a muestra una única celda de un dispositivo de optimización de flujo, que podría ser un dispositivo de optimización de flujo de celda simple o múltiple. La celda única se adhiere a la superficie de la piel de la membrana biológica mediante un adhesivo.

La Figura 22b muestra el blanqueado, o segunda etapa del ciclo de modulación de la presión. Mientras se aumenta gradualmente la presión en el depósito, toda el área de la membrana biológica que rodea el (los) microporo (s) se deprime en el tejido cutáneo subyacente empujando la parte central. A medida que aumenta la fuerza que empuja la parte central, esto obliga al dispositivo a adoptar una forma cónica, presionando en el tejido objetivo, como se muestra en la Figura 22b. Esto produce dos efectos. En primer lugar, al empujar el dispositivo sobre la membrana biológica, el sello entre el depósito de fluido y la superficie de la piel se vuelve más fuerte, lo que permite mantener una presión más alta dentro de este depósito minimizando la posibilidad de una fuga de fluido. En segundo lugar, la matriz celular debajo del tejido de la piel se comprime, forzando gran parte del fluido atrapado dentro de él entre las células hacia las áreas vecinas. En el caso de la piel humana, este segundo efecto se observa fácilmente como el "blanqueado" del tejido cuando se aplica presión y luego se elimina rápidamente. Esto podría demostrarse fácilmente al presionar con la yema del dedo firmemente en la parte inferior carnosa de los antebrazos y luego



retirarla rápidamente. El sitio más recientemente bajo compresión es claramente más blanco que la piel circundante en un sujeto humano.

La Figura 22c muestra la expansión del tejido, o la tercera etapa del ciclo de modulación de la presión. La parte central del dispositivo ahora se separa de la superficie del tejido de la piel mientras que la parte anular distensible se mantiene unida a la superficie de la piel mediante un adhesivo adecuado, una aspiración neumática suave o de vacío, o alguna combinación de estos métodos. Simultáneamente, la presión en el depósito se reduce a niveles ambientales para garantizar que no se formen fugas desde el depósito central que contiene la carga útil del fármaco. En este momento, el estado descomprimido de la matriz de tejido de células cutáneas recién blanqueada directamente debajo del microporo induciría que el fluido del depósito de fármaco fluya a través del poro hacia estos tejidos cutáneos por debajo de la superficie porada.

La figura 22d muestra el regreso a neutral, o cuarta etapa del ciclo de modulación de presión. La parte central del dispositivo que rodea el (los) microporo (s) regresa ahora a la posición neutral, al mismo tiempo que aumenta ligeramente la presión en el depósito, según lo permitido, al tiempo que se garantiza que no haya fugas. En este punto, el permeabilizador que había fluido a la matriz celular inmediatamente debajo del microporo o microporos en los pasos anteriores ahora se induciría a fluir más lejos del punto de entrada hacia el volumen mayor de tejido circundante y finalmente entrar en contacto con los capilares, con que luego podría ser absorbido en la corriente sanguínea si así se desea. La repetición de este ciclo permitiría bombear más y más fluido al tejido.

Los adhesivos adecuados para la fijación a la superficie de la piel podrían incluir uno de cualquiera de la gran cantidad de adhesivos existentes de calidad médica usados en vendajes, apósitos y parches transdérmicos que se producen actualmente. Muchos fabricantes, como 3M, Avery, Specialty Adhesives y similares, fabrican adhesivos específicamente diseñados para este tipo de aplicaciones. Preferiblemente, el adhesivo elegido tendrá suficiente pegajosidad para unir el dispositivo a la superficie del tejido en la medida de su aplicación útil, que podría oscilar entre unos pocos minutos y varios días, y aun así permitir una extracción indolora cuando se gasta el sistema. Al combinar una aplicación de succión controlada para ayudar en este proceso de unión, se puede usar un adhesivo mucho menos agresivo y más amigable para las personas. Cuando se utiliza la succión para ayudar al proceso de unión, las propiedades adhesivas de adherencia se vuelven menos importantes; sin embargo, su capacidad de formar un sello neumático para contener la succión se vuelve más importante. Los estudios clínicos han demostrado que cuando se utiliza succión junto con un adhesivo, podrían usarse con eficacia adhesivos de muy bajo rendimiento, incluso como los utilizados en el producto 'Post-Its' de 3M, permitiendo una extracción del sistema completamente indolora y no traumática cuando se desee.

Las partes distensibles del dispositivo, diseñadas para interconectarse y unirse a la superficie del tejido, pueden formarse a partir de compuestos tales como, pero no limitados a, caucho de silicona, látex, vinilo, poliuretano, plástico, polietileno o similares. Las partes menos flexibles o rígidas del dispositivo se fabrican a partir de cualquier material adecuado y conformable, tal como metal, plástico, cerámica o similares. Preferiblemente, los materiales que podrían moldearse tienen algunas ventajas de fabricación y, por lo tanto, también ventajas de costo del producto final. En algunos casos, con un material como caucho de silicona, látex, vinilo, poliuretano, plástico, polietileno o similares, las partes flexibles y más rígidas del sistema podrían fabricarse del mismo material, simplemente diseñando las dimensiones de las varias partes de la estructura para permitir la flexión necesaria donde sea necesario y la rigidez requerida cuando sea necesario también. De esta misma manera general, podría utilizarse un proceso estratificado en el que compuestos similares, pero ligeramente diferentes, se introducen secuencialmente en el molde para proporcionar más flexibilidad en algunas áreas y más rigidez en otras, aun proporcionando una buena conexión sin fisuras en la interfaz de la diferentes "mezclas". Este tipo de variación selectiva en las propiedades de tracción también podría verse afectado durante el proceso de fabricación aplicando selectivamente energía de curado a diferentes partes de la estructura completa a diferentes velocidades y cantidades. Por ejemplo, al irradiar con rayos gamma o luz ultravioleta, se podría formar un mayor número de enlaces cruzados en un compuesto de polímero, cambiando drásticamente sus propiedades de material a través de la misma pieza de material que inicialmente se formó como una sola pieza. Un ejemplo disponible comercialmente de una estructura simple que exhibe cualidades muy distensibles y pegajosas en un lado, y propiedades mucho más rígidas y no adhesivas en el otro lado de una sola pieza de silicona son los "Corn Pads" fabricados y vendidos por "Dr. Scholl's" como un producto para el cuidado de los pies.

Para coordinar las acciones de los sistemas, un controlador preprogramado generaría la secuencia apropiada de señales de control para hacer circular el sistema a través de estos diferentes pasos tantas veces como se desee. El controlador puede contener un microprocesador que generaría la secuencia apropiada de señales de control para habilitar las diferentes funciones del sistema en la secuencia deseada. Una pequeña bomba (s), como un diafragma pequeño o una bomba peristáltica, podría (n) ser activada (s) cuando sea necesario desarrollar una succión o presión. Alternativamente, un depósito de presión pequeño tal como un cilindro o cámara de metal o plástico de gas comprimido, o una presión producida mediante la electrólisis de un líquido en una cámara cerrada que produce gas, podría usarse para suministrar presión. Opcionalmente, el control sobre todos los aspectos del movimiento del sistema podría lograrse fácilmente con un mecanismo (s) de válvula simple para proporcionar el control coordinado por microprocesador de la presión/succión del depósito y la acción de un actuador controlable para proporcionar el movimiento requerido del depósito central con relación a las porciones externas de la estructura durante los ciclos de

compresión/descompresión. Con válvulas y sellos adicionales adecuados, se podrían utilizar las fuentes de succión y presión para proporcionar la acción de depresión/extracción de la parte central de la superficie de la piel. De esta manera, un único mecanismo de bomba peristáltica, con uno o más circuitos, podría ser engranado ya sea hacia adelante o hacia atrás, generando ya sea presión o succión según sea necesario, con el diseño apropiado del área recorrida de los diferentes circuitos de bomba, y opcionalmente, puertos de purga a presión de un tamaño apropiado y válvulas de un solo sentido, la secuencia de succión, presión y traslación mecánica requerida y coordinada podrían ser realizada por un sistema con una sola pieza móvil basada en una bomba peristáltica. Como las bombas peristálticas son por naturaleza, un mecanismo de desplazamiento positivo, son muy eficientes. Alternativamente, estas fuerzas motrices podrían ser proporcionadas fácilmente por un motor o motores pequeños o actuador o actuadores bajo control del microprocesador con un enlace apropiado para coordinar los movimientos al ciclo del dispositivo.

Si se usa un adhesivo adecuadamente fuerte para unir el sistema a la superficie del tejido, la secuencia completa de compresión-expansión del tejido podría lograrse usando solo la deformación mecánica del dispositivo y el tejido unido, proporcionando la presión atmosférica la única presión en el depósito de administración/cámara de extracción. En este caso, el ciclo de compresión se usaría para generar una presión interna suficientemente alta en la matriz de tejido para exceder la presión atmosférica ambiental y así inducir la salida de un analito, como el fluido intersticial, a través del poro o de los poros hacia la cámara de extracción.

Para utilizar esta idea para extraer analitos de un organismo, solo se necesita aplicar la misma serie básica de pasos, pero mientras se mantiene el depósito a un nivel de presión reducido para inducir el flujo de salida de fluido intersticial a través del poro o de los poros hacia una cámara de muestra. Por lo tanto, cuando la piel se distiende en el estado de descompresión, la matriz celular se llenará con fluido intersticial y luego cuando se produzca la parte de compresión hacia adentro del ciclo, este fluido atrapado en la matriz será expulsado del tejido por las vías de menor resistencia, una de las cuales será el microporo o microporos, llevando a la cámara de muestra. Podría realizarse una mejora en la aplicación de extracción si la presión descendente pudiera aplicarse comenzando en los límites exteriores de la zona afectada y luego llevar la presión hacia adentro hacia los poros. Este aumento dirigido de la presión tendería a forzar más fluido hacia el microporo o microporos, en lugar de dejarlo escapar hacia la matriz de tejido circundante. De forma similar, podría usarse una inversión de este patrón de presión aplicado radialmente para optimizar el modo de administración descrito anteriormente.

Para optimizar el proceso de recolección o administración, es beneficioso cambiar la temporización relativa y la duración de las diferentes fases del proceso. Por ejemplo, para un sujeto dado, tomará una cantidad específica de tiempo para que una determinada distensión máxima de la matriz de tejido de la piel en el ciclo de descompresión se llene completamente con fluido intersticial. Este tiempo depende del nivel de hidratación del sujeto, su composición de tejido cutáneo individual, la viscosidad de su fluido intersticial y otros factores menos obvios, tales como la permeabilidad hidráulica local de la matriz de tejido, la presión sanguínea del sujeto y similares.

De manera similar, la optimización para la administración implicará invertir la variación de presión dirigida radialmente desde la secuencia de recolección descrita previamente, de modo que después de que el depósito de administración haya permitido ceder parte de su carga útil de fluido en el microporo o microporos y el tejido debajo, si la presión hacia abajo podría aplicarse de forma secuencial desde el centro del dispositivo tenderá a enjuagar el fluido hacia afuera en la matriz de tejido circundante y lejos del microporo o microporos en forma peristáltica. El dispositivo también podría usar un mecanismo de émbolo diseñado para bajar y cubrir y de ese modo sellar el microporo o microporos, haciendo que este forzamiento direccional sea aún más pronunciado. Todas estas características podrían incluirse fácilmente en un sistema desechable de bajo costo.

La fabricación del sistema ensamblado completo del dispositivo de optimización de flujo de esta invención es a través de un único componente moldeado de plástico o silicona o similar. De manera similar, el tamaño de la escala del sistema podría variar ampliamente, desde sistemas que pueden contener todos los elementos activos que se muestran en la Figura 21 dentro de un ensamble pequeño de unos pocos cientos de micras de ancho, hasta versiones ajustadas en las que estos mismos componentes funcionales pueden ocupar un área de hasta 10 cm de ancho. Para las versiones más pequeñas, puede ser útil incorporar una pluralidad de celdas de optimización de flujo dentro de un solo sistema integrado, desplegándose cada sistema de modulación de micropresión sobre un número seleccionado de poros a través de la piel. Las Figuras 23a y 23b muestran un esquema en sección transversal de una matriz de microceldas de cámaras múltiples que también incorpora un elemento o elementos de poración térmica en el punto de contacto con la piel para cada microcelda. La matriz de microceldas de cámaras múltiples podría funcionar según el método y el principio ilustrados en las Figuras 22 (a-d).

La Figura 24 muestra un primer plano de una única microcelda de la matriz de microceldas de cámaras múltiples de la Figura 23. Los enlaces de activación de modulación de presión (a) se muestran conectando la parte central cerca de la abertura artificial y un par de enlaces separados que conectan el anillo exterior de la celda. Al presionar los enlaces centrales hacia abajo en relación con los enlaces exteriores, se logra la fase de blanqueado o compresión del ciclo. Por el contrario, al tirar de estos enlaces centrales mientras se presionan los enlaces exteriores hacia abajo en la piel del sujeto, se forma la fase de descompresión. El depósito permeable (b) se forma dentro del cuerpo moldeado y distensible del parche y la presión dentro de esta cámara se establece por la deformación relativa del

material circundante a medida que el ciclo de deformación de la piel pasa. Alternativamente, se podría moldear un portal en cada una de estas cámaras en el cuerpo del parche para facilitar el control activo e independiente de la presión en el depósito. Este portal también se podría usar en el proceso de fabricación para llenar el depósito con el o los permeabilizadores seleccionados. Un adhesivo dispuesto en el lado de la piel del sustrato de la película delgada (c) y las trazas conductoras (d) podrían proporcionar la unión necesaria a la superficie de la piel. Mediante el uso de técnicas de fabricación basadas en moldes, podría construirse un sistema similar a un parche que podría tener un grosor de solo unos pocos milímetros, pero que cubriría un área de piel de 1 a 20 centímetros cuadrados. Esto permitiría ajustar las capacidades totales de flujo del sistema para cada compuesto terapéutico seleccionado. Además, un sistema que contiene una pluralidad de micro depósitos, cada uno de los cuales podría aislarse entre sí, es un sistema de administración sin aguja capaz de administrar una pluralidad de diferentes fármacos, a velocidades de flujo diferentes, pero controlables/programables. Las velocidades de flujo podrían controlarse o seleccionarse por varios medios, incluyendo: establecer el número de celdas de modulación de micropresión para cada fármaco, variando tanto la velocidad como la profundidad de actuación de varias celdas que contienen diferentes fármacos, variando el número de poros accesibles por cada fármaco celular, y así sucesivamente.

Una realización de la presente materia de invención es un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar un microporo en una membrana de tejido de un animal, que comprende una capa de interfaz de tejido, una pluralidad de depósitos en comunicación con la capa de interfaz de tejido y un controlador para controlar la formación del microporo por parte del al menos un porador. La capa de interfaz de tejido incluye un sustrato y al menos un porador, en el que dicho porador está ubicado sobre o dentro de dicho sustrato. La pluralidad de depósitos puede incluir al menos un primer depósito y un segundo depósito. El primer depósito puede contener una composición permeabilizante que debe introducirse en la membrana del tejido, mientras que el segundo depósito puede contener un analito extraído de la membrana del tejido después de la poración de la misma. Además, el primer depósito puede contener un primer fármaco o agente terapéuticamente activo y el segundo depósito contiene un segundo fármaco o agente terapéuticamente activo, o el primer depósito puede contener un fármaco o agente terapéuticamente activo y el segundo depósito puede contener un excipiente u otro agente biológico diluyente seguro para reconstituir el fármaco o agente terapéuticamente activo en un sistema de administración farmacéuticamente aceptable. El porador en esta realización puede ser de cualquier tipo, material o forma como se ha discutido aquí.

En una realización preferida, el porador comprende una pluralidad de poradores, por lo que un único porador está asociado con un solo depósito, conteniendo los depósitos una composición permeabilizante o un analito.

Otra realización de la presente descripción se refiere a un método para administrar dos o más compuestos biológicamente activos a un paciente que lo necesita por medio de una membrana del tejido. El método comprende los pasos de: a) formar al menos un microporo en la membrana del tejido poniendo en contacto un dispositivo de poración con la membrana del tejido y activando el dispositivo de poración, formando así al menos un microporo; b) aplicar un primer compuesto contenido en un primer depósito del dispositivo de poración a la membrana del tejido por medio de al menos un microporo; y c) aplicar un segundo compuesto contenido en un segundo depósito del dispositivo de poración a la membrana del tejido por medio de al menos un microporo. El primer y segundo compuesto se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente a la membrana. El primer y segundo compuesto pueden ser un primer y segundo agentes biológicamente activos, o el primer compuesto puede ser un primer agente biológicamente activo y el segundo compuesto puede ser un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, el primero y segundo compuesto pueden mezclarse antes de aplicarse a la membrana.

Otra realización más de la presente descripción se refiere a un método para facilitar el paso de compuestos biológicos a través de una membrana del tejido que comprende los pasos de: a) formar al menos un microporo en la membrana del tejido poniendo en contacto un dispositivo de poración con la membrana de tejido y activar el dispositivo de poración, formando de ese modo al menos un microporo; b) aplicar un primer compuesto contenido en un primer depósito del dispositivo de poración a la membrana del tejido por medio de al menos un microporo; y c) extraer un segundo compuesto de la membrana del tejido y almacenar el segundo compuesto en un segundo depósito en el dispositivo de poración. Los pasos de aplicar el primer compuesto y extraer el segundo compuesto se pueden ejecutar simultáneamente, o el paso de extraer el segundo compuesto de la membrana del tejido se puede llevar a cabo antes del paso de aplicar el primer compuesto a la membrana del tejido. Además, el método puede comprender el paso de analizar el segundo compuesto y aplicar el primer compuesto basándose en el análisis.

El diseño del sistema, y las diversas estructuras y realizaciones presentes como se describen también se prestan para permitir que se utilicen técnicas de optimización de flujo adicionales y se combinen con el sistema básico de modulación de presión/manipulación mecánica tal como electrotransporte, electroporación, sonoforesis, optimizadores químicos o similares. Por ejemplo, si el cuerpo del parche moldeado se forma con partes seleccionadas del mismo que contienen un polímero eléctricamente conductor, este material, que estará en contacto directo con el fármaco/permeabilizador en el depósito, podría usarse como el electrodo de administración, mientras que una parte separada, adyacente, conductora, pero eléctricamente aislada del parche podría servir como el contraelectrodo en un modo optimizado de administración de transporte eléctrico, incorporando un dopado apropiado en este material moldeado para proporcionar la funcionalidad de una resina de intercambio iónico con iones biocompatibles, permitiendo también que el proceso de electrotransporte proceda sin la preocupación de

5 administrar moléculas no deseadas en la piel. Estos mismos componentes conductores podrían usarse para electroporar el tejido accesible a través del conducto de corriente formado por la abertura artificial en la superficie de la piel. La idea básica de combinar la electroporación con los microporos térmicos se describe en detalle en la patente de EE.UU. N° 6,022,316. De manera similar con las trazas conductoras presentes en la capa de interfaz de la piel del parche, también podrían usarse como electrodos para electrotransporte, electroporación o detección de impedancia entre poros, una técnica que ha demostrado ser útil para facilitar un método dinámico de circuito cerrado para determinar si cada poro se ha formado a la profundidad deseada en la matriz de tejido de la piel. Finalmente, al incluir una fuente acústica, como una lámina o una capa de material piezoactivo o magneto restrictivo acoplada a la parte superior del parche, las ondas acústicas podrían dirigirse hacia y a través del depósito, induciendo velocidades de flujo de fármaco/permeabilizador mayores a través del poro en la piel. Con energía acústica, que podría usarse en todas las frecuencias, desde la subsónica hasta la ultrasónica, la selección del material del parche y la forma interna del depósito y otras características del parche podrían usarse para enfocar y/o dirigir de manera muy efectiva la energía acústica según lo deseado. Por ejemplo, la forma cónica curva del depósito (b) que se muestra en la Figura 24 tendría el efecto de enfocar una onda acústica transversal que se propaga desde la parte superior de la figura hacia la superficie de la piel. Con la curvatura correcta, la energía acústica que entra en el depósito podría enfocarse en un pequeño punto que coincida directamente con el poro formado en la parte inferior. De forma similar, las estructuras de unión mecánica (a) mostradas en la Figura 24 podrían usarse para formar desajustes de impedancia acústica y, por lo tanto, dirigir por reflexión en este límite las ondas acústicas hacia los poros. Este tipo de enfoque de energía acústica podría inducir efectos dramáticos de "transmisión acústica" con velocidades de fluido local tan altas como 50 cm/seg, y todo dirigido a través del poro y dentro de la piel, con niveles de potencia sónica medios muy bajos.

El uso del modo de energía sónica para inducir la transmisión acústica, como un método de optimización del flujo transdérmico, es significativamente diferente del mecanismo tradicional atribuido a la energía sónica para este propósito. Mientras que la energía sónica y ultrasónica ha sido experimentada y utilizada clínicamente durante décadas para aumentar la administración transdérmica de compuestos seleccionados de peso molecular pequeño a moderado, el consenso general entre la comunidad científica con respecto al mecanismo real de optimización del flujo es que induce la cavitación que causa aberturas microscópicas de vesículas en las diversas membranas y bicapas lipídicas en el estrato córneo intacto o que la energía sónica está induciendo una condición de hipotermia local, que es bien conocido por aumentar la permeabilidad del estrato córneo y otros tejidos cutáneos, particularmente si la temperatura excede el punto de cambio de fase de las capas de lípidos de fase sólida en el estrato córneo de aproximadamente 37 °C. Con los microporos presentes, ahora se presenta un canal abierto con poca o ninguna resistencia hidráulica para permitir la afluencia de una formulación de fármaco. El efecto de transmisión acústica permite que altas velocidades locales y presiones de fluido se dirijan hacia estos canales hacia la epidermis. Es notable que este tipo de velocidad del fluido dirigido y la presión en los microporos es mucho más ventajoso que simplemente aumentar la presión hidrostática dentro del depósito de administración por la siguiente razón. Si uno simplemente aumenta la presión dentro del depósito de administración, entonces, para mantener esta presión y no provocar una fuga en la unión basada en el adhesivo entre el parche y la superficie de la piel, el adhesivo utilizado debe ser muy agresivo. En ensayos clínicos en los que se han adherido parches a los sujetos con adhesivo cianocrílico "súper adhesivo", incluso la aplicación continua de una presión positiva muy baja de menos de 1 psi induce la formación de una fuga en pocos minutos. Cualquiera que haya pegado inadvertidamente sus dedos con este tipo de "súper adhesivo" puede encontrar esto sorprendente, como lo hicieron los inventores cuando se realizaron estos experimentos. Sin embargo, al examinar más de cerca dónde se formaron las filtraciones, se revela la verdadera situación. Los siguientes ejemplos lo explican.

#### 45 Ejemplo 7A: Administración de Presión Constante

Se aplica un parche de tamaño moderado de 1 pulgada cuadrada total al área de la piel, unido mediante adhesivo a piel humana limpia, seca y sana en un área no callosa tal como el lado volar del antebrazo o abdomen. El parche de prueba se ha formado a partir de un plástico transparente que permite la observación visual continua del depósito y la superficie de sellado que ocupa el amplio perímetro exterior del parche de ¼" de ancho. El depósito se llena con un permeabilizador acuoso, que para este experimento se ha teñido de un azul intenso para ayudar a detectar cualquier fuga de la cámara. El adhesivo utilizado es una formulación anaeróbica cianocrílica de "súper adhesivo", que se ha aplicado y mantenido bajo una presión moderada, pero firme durante 5 minutos. La visión clara que ofrece la interfaz adhesiva a la piel permite una buena verificación visual de la calidad y uniformidad de la unión. Después de comprobar que la conexión del adhesivo entre el parche y la piel se ve bien, la solución permeabilizante teñida se carga en el depósito de administración a través de un puerto de inyección, con un puerto de purga abierto para permitir el llenado del depósito sin generar presión. Después de comprobar que no hay fugas, con el puerto de purga cerrado, el puerto de inyección se usa ahora para aplicar gradualmente una presión positiva constante al depósito de descarga de 1 psi. Este nivel de presión es muy bajo, menos de lo que normalmente está presente en el globo de fiesta de un niño cuando está inflado. Tras la aplicación inicial de la carga de presión, la piel debajo del depósito se estira ligeramente y se inclina hacia abajo en el cuerpo del sujeto. Uno podría esperar que se establezca rápidamente una condición de equilibrio donde la distensión de la piel alcanza su límite máximo bajo esta cantidad de fuerza, y no se extenderá más, pero lo que se observó en múltiples repeticiones de este estudio es que la piel humana es increíblemente elástica bajo estas condiciones, y en los siguientes minutos, con la presión constante en 1 psi, la distensión de la piel debajo del depósito continúa. El resultado de esto es que la interfaz de la piel, en la superficie interna de la unión del adhesivo, ahora se retira casi perpendicularmente del cuerpo del parche. En este

punto, con la fuerza suave, pero constante que se retira de la piel de esta manera, lo que comienza a suceder es que el estrato córneo comienza a desprenderse. Las capas más externas del estrato córneo se mantienen unidas por una red de refuerzo del "súper adhesivo" que penetra ligeramente en este tejido; sin embargo, donde esta penetración se detiene, las fuerzas de unión que unen el estrato córneo se deben únicamente a la fijación natural del cuerpo basada en lípidos que actúa como un "mortero" entre los "ladrillos" de los queratinocitos, y es esta unión la que comienza a descomponerse y desaparecer. Al permitir que la piel se estire hacia abajo, lejos del plano de la interfaz de adhesivo, la resistencia para romper la fijación se centra en unas pocas células dentro de la capa del estrato córneo, en lugar de extenderse en un área más grande. Una vez que el estrato córneo comienza a separarse de esta manera, a medida que la presión se mantiene constante, esta división continúa hasta que se establece un camino de fuga hacia el exterior del parche. Lo que esto significa es que, independientemente de qué tan bueno sea el adhesivo que se utiliza para unir este tipo de parche a un sujeto humano, si se aplica presión constante dentro del parche, es casi imposible detener el fenómeno de división de tejido que se acaba de describir.

#### Ejemplo 7B: Administración de Presión Constante

Se repite el mismo procedimiento básico del Ejemplo 7A; sin embargo, ciertas dimensiones ahora se cambian de la siguiente manera. Para que el microporo permita la administración, una densidad práctica de microporos es formar un poro en centros de 1 milímetro. Para un área de parche total de 1 pulgada cuadrada, esto equivaldría a 625 poros en una matriz de 25 x 25. Considerando que nuestros experimentos han indicado que esencialmente no se producirá flujo de fármaco de mediano a gran peso molecular a través de la piel intacta entre los poros, parece un desperdicio construir un depósito que cubra toda el área. En cambio, tiene más sentido construir el parche de manera que cada poro individual tenga un pequeño microdepósito ubicado directamente sobre él. Preferiblemente, si la superficie inferior del parche se forma de tal manera que la unión del adhesivo a la piel se extiende hasta el borde del poro que se ha formado a través de la capa de estrato córneo, esto proporciona el área total máxima de unión del adhesivo a la piel y, al mismo tiempo, minimiza el área total de la piel que estará expuesta a la presión constante a punto de aplicarse. Si cada poro formado es de 100 micras (.0039 pulgadas) de diámetro, entonces el área total de la piel expuesta a la carga de presión es  $625 \times 3.142 \times (.002)^2 = 0.0076$  pulgadas cuadradas. Comparando este número con el área presentada en el ejemplo anterior, de 1.0 pulgadas cuadradas, el área se reduce por un factor de 130: 1. Para cada microporo/microdepósito, si la carga de presión vuelve a la misma 1 psi, la fuerza máxima en la piel en cada sitio de poro sería de solo 0.000012 libras, mientras que en el primer ejemplo la piel estaba siendo sometida a una fuerza total de 1 libra, más de 80,000 veces mayor que la fuerza máxima. Bajo estas condiciones, se encontró que es posible usar una carga de presión suave, positiva y estable para inducir el flujo de fluido a través de los microporos, durante un período de tiempo limitado de hasta aproximadamente 20 minutos. Sin embargo, incluso como en el Ejemplo 7A, una vez que comienza cualquier desprendimiento de la interfaz adhesiva, entra en juego un efecto de avalancha en el que la presión máxima que se presenta a la piel comienza a aumentar geométricamente a medida que aumenta el área expuesta, y es seguro que ocurrirá una falla de fuga. Entonces, simplemente rediseñando la geometría de la interfaz del parche con la piel, prestando atención específica a maximizar el área de fijación y reduciendo la cantidad de piel sin poros expuesta al depósito y la carga de presión dentro del depósito, se podría construir un sistema que permita el uso de un gradiente de presión constante para inducir un perfil de administración controlada a través de los microporos durante un período de tiempo suficiente para muchas aplicaciones.

#### Ejemplo 7C: Administración de Presión Modulada

En base a los resultados de los experimentos descritos en los ejemplos 7A y 7B anteriores, se sugirió un método para incrementar la duración total posible de la aplicación de presión. Básicamente, después de examinar las propiedades viscoelásticas de los tejidos de la piel, se determinó que si se usaba el diseño de parche presentado en el Ejemplo 7B, pero en lugar de mantener una presión estable constante durante el tiempo extra, se debe aplicar una modulación de presión cíclica. Al permitir que la presión caiga a cero periódicamente, se obtienen dos ventajas aparentes. Primero, el estiramiento continuo de los tejidos de la piel es mucho más estresante para ellos que un proceso de estiramiento pulsátil. Al dar pulsos de presión relativamente cortos, los propios tejidos de la piel y más particularmente la interfaz de adhesivo, no se estresan hasta el punto de rotura. En segundo lugar, como la presión induce un flujo de fluido a través del microporo en la matriz de tejido viable a continuación, al dejar caer la presión periódicamente, se permite que el fluido perfundido en estos tejidos se extienda a un área más grande, lo que significa que en el próximo ciclo de administración de presión se presentará una matriz de tejido más "poroso". Para la piel humana, existen algunas frecuencias de resonancia naturales para las cuales el curso temporal de este tipo de modulación de presión podría optimizarse. Si bien hay claras variaciones entre sujetos en estos modos de resonancia, nuestro trabajo experimental ha indicado que variar el ciclo de presión durante un período de 0.1 a 10 segundos funciona bien en la mayoría de los sujetos evaluados. También se ha observado que a medida que el ciclo de presión se acorta en periodos, con un ciclo de trabajo asimétrico, las presiones máximas sostenibles bajo estas condiciones comienzan a aumentar drásticamente, permitiendo que se mantengan presiones máximas de más de 10 psi, sin rotura de la interfaz piel/adhesivo si el tiempo de encendido se mantiene por debajo de 1 segundo y funciona a menos del 30% del ciclo de trabajo.

#### Ejemplo 7D: Administración de Presión Modulada

Además de todas las realizaciones descritas en los ejemplos 7A, 7B y 7C, incorporando una optimización de flujo acústico, y más particularmente una transmisión acústica y energía sónica enfocada, se realiza un sistema optimizado de administración de parches basado en microporos. Este sistema de administración optimizado utiliza

una pluralidad de cámaras pequeñas, microdepósitos sobre cada poro formado, en el que el flujo de fluido y la presión se dirigen hacia los poros, pero no se crea una presión estable constante en los propios depósitos. Al pulsar la energía acústica enfocada en los poros con alta potencia de pico (0.1 a 100 vatios/cm<sup>2</sup>), ráfagas de corta duración (0.0001 a 0.1 segundos) a velocidades de repetición relativamente bajas (0.1 a 50 Hz), ondas de corta duración y presión transitoria de varias atmósferas, ondas de presión transitorias de corta duración de varias atmósferas, inducen un movimiento de fluido de presión de radiación y un efecto de transmisión acústica que dirige el fluido permeable a través de los poros y al cuerpo del sujeto. Además, aplicando la presión al fluido de esta manera, no se mantiene una presión neta constante en el depósito, trabajando para romper la unión del adhesivo entre el parche y la piel. Además, mientras que la potencia máxima de la energía acústica puede ser tan alta como 100 vatios/cm<sup>2</sup> en el punto focal, los bajos ciclos de trabajo utilizados, generalmente 1% o menos, reducen este nivel a una potencia promedio en este punto de solo 1 vatio/cm<sup>2</sup>, y teniendo en cuenta que el área real del punto focal tiene solo alrededor de 100 micras de ancho, o menos de 0.0001 cm<sup>2</sup> para un nivel de potencia sónica promedio total de solo 100 microvatios que realmente se administra, esto permite construir un sistema eficiente de energía de muy bajo costo.

Todas estas combinaciones sinérgicas de diferentes tecnologías de optimización de flujo activo se han descrito en detalle en las patentes citadas concedidas y en trámite de estos mismos inventores.

#### Ejemplo 8: Dispositivo que Combina Administración y Control

La Figura 25 muestra una ilustración esquemática de un dispositivo para aplicar el método de microporos simultáneamente para administrar un permeabilizador en el sujeto y extraer una muestra de fluido biológico del sujeto que luego se analiza en busca del nivel de un permeabilizador seleccionado. El ejemplo particular que se muestra en la figura es para una aplicación de circuito cerrado de monitoreo de administración de insulina/monitoreo de glucosa. El parche desechable contiene dos secciones discretas, una dedicada a la administración de insulina que contiene todas las características deseadas de los diversos métodos y aparatos de administración basados en microporos descritos en este documento, y la segunda sección que usa los microporos para permitir la extracción de una muestra de fluido intersticial desde el cual se puede medir un nivel de glucosa. El módulo de control podría ser programado con un algoritmo diseñado para modular la administración de insulina de manera que responda a los niveles de glucosa medidos con el objetivo clínico deseado de estabilizar los niveles de glucosa del sujeto dentro del rango normal de 80 a 100 mg/dl. El algoritmo de administración podría incorporar fácilmente las velocidades de infusión basal e incluso los ciclos de administración de bolo antes de la comida al igual que los últimos sistemas de bomba de insulina actuales, además de depender únicamente de la medición de los niveles de glucosa. El parche desechable podría diseñarse para durar de varias horas a varios días, con el límite práctico impulsado por la vida útil del sensor de glucosa y la cantidad de insulina transportada en el depósito de administración. Al permitir una medición directa del efecto farmacodinámico de la administración de insulina sobre los niveles de glucosa del sujeto, se ha realizado un páncreas verdadero, exterior y artificial. Al utilizar los microporos para establecer los conductos de administración y extracción, el sistema también es no invasivo en comparación con la bomba de insulina que requiere la instalación de una cánula físicamente invasiva en las capas subcutáneas de la piel y la sangre basada en lancetas para evaluar niveles de glucosa. Mientras que este ejemplo se centra en la infusión de insulina y el control de glucosa, se puede aplicar el mismo concepto básico a una amplia variedad de compuestos terapéuticos que podrían beneficiarse de una velocidad de administración controlada dinámicamente diseñada para lograr y mantener un perfil farmacocinético/farmacodinámico específico. Algunos buenos candidatos para este tipo de sistema de administración modulada de circuito cerrado son muchas de las quimioterapias utilizadas que tienen una ventana estrecha entre cuando se alcanzan los efectos terapéuticos óptimos y cuando los efectos secundarios negativos se vuelven opresivos para el sujeto; algunos de los fármacos psicoactivos para controlar las convulsiones; como un monitor en una analgesia controlada por el paciente bajo demanda que usa compuestos basados en opiáceos para el tratamiento del dolor crónico donde se podría establecer un umbral de nivel de seguridad que no permitiría al sujeto inadvertidamente medicarse en exceso.

Una realización de la presente materia de invención es un sistema integrado de control y administración que comprende un parche de administración y extracción, un controlador para accionar la matriz de poradores, formando así microporos en la membrana del tejido y un aparato para analizar el analito. El aparato contiene un algoritmo para determinar una concentración del analito y controlar la administración de la composición permeabilizante en función de la concentración del analito. El parche de administración y extracción comprende además una primera sección que comprende una primera capa de interfaz de tejido y un primer depósito para almacenar una composición permeabilizante que se aplicará a una membrana del tejido. La primera membrana de interfaz de tejido comprende además un sustrato con una primera matriz de poradores contenida en o dentro del sustrato. El parche de administración y extracción también incluye una segunda sección que comprende una segunda capa de interfaz de tejido y un segundo depósito para recolectar un analito de la membrana del tejido para su análisis. La segunda membrana de interfaz de tejido contiene un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida en o dentro del sustrato. Opcionalmente, el parche de administración y extracción incluye un adhesivo para adherir dicho parche a la membrana del tejido.

Una realización preferida de la presente descripción se refiere a un método para controlar un analito extraído de un paciente y administrar una composición permeabilizante al paciente. El método comprende los pasos de: a) poner en contacto un parche de administración y extracción con una membrana del tejido del paciente; b) accionar la poración

de la membrana del tejido usando al menos una matriz de poración en el parche de administración y extracción; c) extraer un analito de la membrana del tejido con microporos por medio de al menos una matriz de microporos; d) analizar el analito para determinar la concentración del mismo dentro de la membrana del tejido; y e) administrar una composición permeabilizante a la membrana del tejido por medio de al menos una matriz de microporos. En una realización preferida, el parche de administración y extracción comprende una primera sección que comprende una primera capa de interfaz de tejido y un primer depósito para almacenar una composición permeabilizante que se aplicará a una membrana del tejido, comprendiendo además la primera membrana de interfaz de tejido un sustrato con una primera matriz de poradores contenida en o dentro del sustrato, una segunda sección que comprende una segunda capa de interfaz de tejido y un segundo depósito para recolectar un analito de la membrana del tejido para su análisis, comprendiendo además la segunda membrana de interfaz de tejido un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida en el sustrato y un adhesivo para adherir el parche a la membrana del tejido.

La descripción contempla la primer y segunda matriz de poradores del aparato y método anterior que son la misma matriz de poradores, o diferentes matrices de poradores. Cada una de las matrices de poradores se selecciona cada una del grupo que consiste en un elemento de sonda, un actuador electromecánico, una microlanceta, una matriz de microagujas o lancetas, un dispositivo de ablación o ablacionador de energía térmica, un dispositivo de ablación o ablacionador de energía sónica, un sistema de ablación por láser, y un punzón de chorro de fluido a alta presión. Además, cada uno de los depósitos comprende además: a) una capa superior; b) una capa intermedia que tiene al menos una cavidad para almacenar un fármaco u otra composición permeabilizante que se aplicará a la membrana en el primer depósito, y para aceptar el analito en el segundo depósito; y c) una capa inferior, la capa inferior contiene los poros a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana del tejido en el primer depósito, y a través de la cual se extrae el analito en el segundo depósito. Además, el material porador puede construirse o producirse tal como se describe en este documento.

#### Ejemplo 9: Mecanizado Láser Directo de Matrices Planas de Elementos de Poración

Las Figuras 26 y 27 muestran dos ejemplos de diseño diferentes de cómo podría fabricarse una matriz plana funcional de elementos de poración usando los métodos de mecanizado por láser directo descritos en la presente memoria. En la Figura 26, los elementos de poración (82a-82d) podrían haberse fabricado con una forma de circuito retorcido. En general, los elementos de poración tendrán la forma de cualquiera de los elementos (82a a 82d); sin embargo, para facilitar la ilustración, las diferentes formas se muestran en la misma matriz plana. Además, también se contemplan otras formas no ilustradas aquí, ya que las formas indicadas son solo para fines ilustrativos y no se pretende que sean limitantes. La forma forzará al elemento cuando se calienta al pasar un pulso de corriente a través de él, a doblarse hacia arriba, alejándose del sustrato de soporte, hacia la membrana biológica que se va a porar. Las trazas conductoras (80 y 81) permiten que la fuente de corriente se administre a los elementos de poración (82) de forma paralela, conectándose simultáneamente a los tres elementos que se muestran en esta figura.

La Figura 27 muestra una matriz similar de elementos de poración planos (93); sin embargo, no del diseño accionado. Las trazas conductoras (90, 91 y 92) conectan los elementos de poración en esta matriz en un circuito paralelo en serie. De esta manera, todos los ocho elementos de poración (93) podrían activarse pasando el impulso de corriente desde la traza conductora (90) a la traza conductora (92); alternativamente, cualquiera de los cuatro elementos que se conectan con la traza conductora central (91) podría activarse como un grupo de cuatro mediante la aplicación selectiva de corriente entre cualquiera de las trazas (90) a (91) o entre (91) y (92). Ambos ejemplos mostrados en estas fotomicrografías de estos diseños de dispositivo se fabricaron comenzando con una película de aleación de tungsteno de 50 micras de espesor, que luego se cortó a las dimensiones finales mostradas a través de un proceso directo de mecanizado con láser. Cada uno de los elementos de poración tiene un ancho nominal de 50 micras. Para la aleación de tungsteno utilizada en estos dispositivos, un elemento de poración con una sección transversal aproximadamente cuadrada de 50 micras por 50 micras podría ciclarse térmicamente a más de 1000 °C pasando un pulso de corriente de onda cuadrada a través de él con una amplitud de 1 amperio, y una duración de 0.001 a 0.003 segundos. Se contemplan otras dimensiones con diferentes materiales, por ejemplo, los elementos resistivos hechos de cobre pueden tener diferentes dimensiones en función de sus propiedades conductoras.

#### Ejemplo 10: Sistema de Parche Desechable

La Figura 28 muestra la sección de actuador del dispositivo. La sección de actuador 100 consiste en una caja 102 que aloja una placa de circuito eléctrico 104, un botón de accionamiento 106 y una batería, no mostrada. La batería es una celda plana en forma de moneda. El circuito eléctrico proporciona una corriente eléctrica pulsada cuando se presiona el botón. La superficie inferior de la sección del actuador tiene dos electrodos expuestos que no se muestran.

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

En la superficie inferior de la sección de microporador 108, se expone una matriz de 80 elementos resistivos, 114, espaciados sobre un área de una pulgada cuadrada. La matriz de elementos resistivos está conectada a las áreas de contacto 110 y 112, de modo que la energía eléctrica pasa desde la sección de actuador a cada uno de los

elementos resistivos. Los elementos se exponen de manera tal que pueden ponerse en contacto íntimo con el tejido corporal sin una presión excesiva.

Los elementos son capaces de administrar conductivamente energía térmica a través del contacto directo con el tejido y actuar como sondas calentadas para provocar la ablación de una parte de la membrana del tejido. La ablación del tejido forma microporos en la piel. Los microporos formados tienen un diámetro de aproximadamente 50 micras y una profundidad de aproximadamente 50 micras.

Los elementos resistivos son barras rectas con un área en sección transversal de aproximadamente 625 micras cuadradas y tienen una longitud de 450 micras. Cuando se aplica un impulso de corriente eléctrica a cada elemento, el elemento pulsado se lleva rápidamente a una temperatura de aproximadamente 450 °C. La matriz de elementos resistivos se conecta en paralelo a la fuente de impulso de corriente. La duración del pulso es de 1 a 5 milisegundos; la superficie inferior de la sección del microporador también tiene un área adhesiva para facilitar el mantenimiento de los elementos resistivos en contacto íntimo con el tejido corporal. La sección del microporador tiene revestimientos de liberación de la cubierta en las áreas de adhesivos en las superficies superior e inferior para protección. Estas cubiertas se retiran antes de su uso.

La Figura 30 muestra un parche de depósito 116 que se aplica al tejido corporal después de que se lleva a cabo la poración. El parche consiste en la capa superior 118, una capa intermedia 120 que tiene una cavidad o cavidades 122 para contener el fármaco y una capa porosa adhesiva inferior (no mostrada) para su unión al tejido corporal sobre el área porada. El parche tiene adicionalmente una capa de cobertura unida a la capa porosa inferior para protección y para retener el fármaco dentro de la cavidad detrás de la capa porosa. Esta cubierta se retira antes de su uso.

Después de realizar la poración de un área de la piel usando este dispositivo, la sección del microporador 108 junto con la sección de actuador 100 se retiran del área porada. La cubierta en el parche de depósito 116 se retira y el parche 116 que contiene el fármaco se aplica al área porada del tejido de piel. El fármaco se mueve a través de la capa porosa del parche y entra en contacto con la piel externa. El fármaco luego se difunde a través de los microporos en el área porada del tejido en el cuerpo durante un período de tiempo. Este período de tiempo puede ser de minutos o días, según corresponda, para el fármaco específico y la indicación de uso del fármaco.

Se realiza una realización preferida de un sistema de poración que comprende una matriz de poradores que tiene al menos un porador y un accionador. El accionador comprende un cuerpo exterior que define una parte superior del accionador y que contiene una cavidad, una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando la placa controladora posicionado dentro de la cavidad, y un puerto de conexión de interfaz para recibir la matriz de poradores.

Una realización adicional de la presente materia inventiva es un dispositivo de poración integrado como se describió anteriormente. El dispositivo de poración integrado comprende un accionador, una matriz de poradores y un parche de depósito. El parche depósito se aplica al área con microporos de la membrana del tejido después de la poración. El accionador comprende además un cuerpo exterior que contiene una cavidad y que define una parte superior del accionador, una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, y que está posicionado dentro de la cavidad, y un puerto de conexión de interfaz para recibir la matriz de poradores y que contiene un ánodo y un cátodo. La matriz de poradores comprende una superficie superior, con un adhesivo extraíble unido a la superficie superior. La superficie superior contiene dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar el puerto de conexión de la interfaz en el ánodo y el cátodo al extraer la capa adhesiva. La matriz de poradores también comprende una superficie inferior que comprende una membrana de interfaz de tejido y un revestimiento de liberación unido de forma removible al mismo.

Se dibuja una realización adicional en un sistema de poración que comprende una matriz de poradores que comprende al menos un porador y un accionador. El accionador comprende un cuerpo exterior que define una parte superior del accionador y que contiene una cavidad, una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, estando la placa controladora posicionada dentro de la cavidad, y un puerto de conexión de interfaz para recibir la matriz de poradores.

La capa de interfaz de tejido comprende además un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro del sustrato, y la superficie inferior comprende además una capa adhesiva para unir la matriz de poradores a una membrana del tejido.

Además, el parche depósito comprende además una capa superior, una capa intermedia que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeabilizante que se aplicará a la membrana, y una capa inferior, la capa inferior contiene poros a través de los cuales el fármaco se aplica a la membrana del tejido, y la capa inferior contiene un adhesivo para la unión del parche de depósito al área con microporos de la membrana del tejido. El parche de depósito también puede incluir una capa de cubierta unida a la capa inferior para retener el fármaco en la capa intermedia hasta que el parche se aplique a la membrana del tejido. El dispositivo puede incluir un botón de control para iniciar la poración de la membrana del tejido.

La presente descripción también se refiere a un método para usar los dispositivos anteriores para el control de analitos y la administración de composiciones permeabilizantes basadas en el análisis. El método comprende los pasos de: a) poner en contacto el dispositivo anterior con una membrana del tejido del paciente; b) accionar la poración de la membrana del tejido usando al menos una matriz de poración en el parche de administración y



extracción; c) extraer un analito de la membrana del tejido con microporos por medio de al menos una matriz de microporos; d) analizar el analito para determinar la concentración del mismo dentro de la membrana del tejido; y e) administrar una composición permeabilizante a la membrana del tejido por medio de al menos una matriz de microporos. En una realización alternativa, el dispositivo puede usarse para administrar dos o más sustancias biológicas a un paciente que lo necesite.

En aun otra realización adicional, la presente descripción se refiere a un método de fabricación del dispositivo de poración anterior. El método comprende los pasos de: a) formar un cuerpo exterior que define una parte superior del dispositivo de poración integrado, conteniendo el cuerpo exterior una cavidad; b) ensamblar una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería, y colocar la placa controladora dentro de la cavidad; c) ensamblar un depósito que comprende una parte superior, paredes laterales y un fondo, comprendiendo la parte superior una placa superior de película delgada soportando una parte inferior de la placa controladora y colocando el depósito dentro de la cavidad; y d) formar una capa de interfaz de tejido a lo largo del fondo del depósito, la capa de interfaz de tejido en contacto con una membrana de tejido de un animal y que contiene al menos un porador, y la capa de interfaz de tejido que forma el fondo del depósito y del dispositivo de poración integrado

Ejemplo 11: Sistema de alineación de localizador de dos pasos para colocar un depósito de administración de fármaco sobre un área de una piel permeada

Es ventajoso poder formar una matriz plana de microcalentadores utilizando tecnologías que son adecuadas para la implementación en un entorno de producción de gran volumen. Una técnica que produzca un menor costo unitario sería ventajosa. Muchas de las técnicas de deposición utilizadas actualmente, las técnicas litográficas y las técnicas de grabado son candidatos potenciales para esta aplicación. Puede ser ventajoso formar los microcalentadores de una manera que estén soportados en cualquier extremo, pero no están en contacto con el sustrato de soporte, el cual soporta la matriz plana en otro lugar. Esto reduce las pérdidas de calor del conductor en el sustrato y mejora la geometría que define la interfaz entre los elementos calentadores y los tejidos exteriores de la piel de un organismo con el que se pone en contacto la matriz, de forma que cuando los calentadores se pulsan con energía se forman microporos en estos tejidos de piel, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6,022,316.

Usar un sustrato flexible también puede ser ventajoso tanto para la comodidad del usuario final como para la eficacia de fabricación. Se puede formar una matriz flexible de microcalentadores, elevados o no, comenzando con un sustrato flexible delgado tal como polietileno, policarbonato, silicona, teflón, kapton, upsilon u otro material adecuado de este tipo. Aplicar una capa de material conductor adecuado para su uso como trazas eléctricas tales como aluminio, cobre, plata, oro, carbón o similares. Hemos utilizado capas de cobre de menos de 0.6 micras de espesor a más de 18 micras de espesor. Estos materiales (por ejemplo, cobre en kapton) están disponibles de fuentes comerciales tales como Sheldahl, Dupont, Rogers, Gould como artículos disponibles en el mercado, típicamente utilizados como punto de partida para placas de circuitos flexibles. Encima de la capa conductora, aplicar una capa de material resistivo como titanio, nitruro de titanio, tántalo, nitruro de tántalo, cromo, un compuesto de carbono o similar. En la matriz final, las trazas conductoras de menor impedancia se usarán para administrar pulsos de corriente alterna a los microcalentadores de mayor impedancia que se formarán principalmente o el material resistivo. 1) El uso de una resistencia al grabado aplicada selectivamente (fotorresistente, expuesto a través de una máscara podría usarse para este paso) y un grabador, o una estación de mecanizado óptico, u otras técnicas adecuadas de micromecanizado tales como fresado con diamante, grabado con haz de electrones o similares, para extraer selectivamente porciones de las capas conductoras y la capa resistiva para crear un patrón de trazas de alimentación y resistencias en la matriz. El uso de un láser puede ser ventajoso en algunas aplicaciones, ya que solo requiere un paso y puede diseñarse para formar los patrones programados rápidamente en la capa resistiva, ya que esta capa es típicamente más delgada que la capa conductora, y/o más fotoabsorbente. Las trazas conductoras suelen ser varias veces más grandes en sección transversal que los microcalentadores. 2) Se puede lograr un paso final que permita la formación de los microcalentadores elevados mediante un grabado de la matriz completa con un producto químico que elimina el material conductor, pero no el material resistivo. Esto permite que el material resistivo actúe como una capa protectora (como una capa fotorresistente) sobre las trazas. El tiempo de grabado debe ser suficiente para extraer todo el material conductor de entre las trazas, y producir algo de socavado de las trazas conductoras relativamente anchas. Esta socavación permite que el grabador extraiga por completo el material conductor de debajo de los microcalentadores relativamente estrechos. De esta forma, se forman microcalentadores que estén suspendidos del sustrato por el grosor de la capa conductora.

Alternativamente, o adicionalmente, el sustrato podría extraerse de debajo de las regiones del microcalentador aplicando un patrón de fotorresistencia y plasma, grabando el lado posterior de la matriz, o mediante ablación por láser con una fuente de láser adecuada que se absorba suficientemente por los materiales seleccionados, es decir, extraer el sustrato, pero no la capa conductora, y luego la capa conductora podría extraerse con un grabador que no afectara a la capa resistiva.

Alternativamente a la máscara fotorresistente tradicional, se puede aplicar una película adhesiva a cualquier capa y se puede usar una estación de mecanizado láser para extraer material para formar una máscara para grabado.

Alternativamente a la máscara de sombra fotorresistente tradicional, una película adhesiva puede aplicarse a cualquier capa y se puede usar una estación de mecanizado láser para extraer material para formar una máscara para grabar el patrón deseado en las capas debajo de las partes expuestas de la máscara.

5 Los filamentos elevados soportados podrían formarse creando trazas conductoras, aplicando una película adhesiva tal como kapton o una capa fotorresistente, luego modelando la película con una estación de mecanizado láser o modelando la fotorresistencia con métodos convencionales de revelado de exposición fotográfica y luego grabar para que se formen pequeñas almohadillas que unan los orificios en las trazas conductoras. Los filamentos se depositan a través de una máscara para que se superpongan y toquen las trazas de cada lado. Esta técnica  
10 produciría filamentos que eran los elementos más altos en la matriz, o más bien filamentos que sobresalen ligeramente de la superficie de la matriz.

Los filamentos elevados no soportados podrían formarse creando trazas conductoras, aplicando una película adhesiva tal como kapton o una capa de fotorresistencia, luego modelando la película con una estación de  
15 mecanizado láser o modelando la fotorresistencia con métodos convencionales de revelado/grabado de manera que se forman pequeñas almohadillas para unir los orificios en las trazas conductoras. Los filamentos se depositan a través de una máscara para que se superpongan y toquen las trazas de cada lado. Las almohadillas de fotorresistencia o almohadillas de película podrían eliminarse mediante grabado químico o plasma, o mediante ablación con láser de CO<sub>2</sub> desde el reverso de la matriz. Esta técnica produciría filamentos que eran los elementos  
20 más altos en la matriz, o más bien filamentos que sobresalen ligeramente de la superficie de la matriz.

Se podrían formar microcalentadores sobre la capa conductora o sobre trazas preformadas pulverizando o evaporando el espesor deseado de material resistivo a través de una máscara de sombra, por ejemplo, de una lámina de cobre o molibdeno, en una cámara de vacío.  
25

Se podrían formar microcalentadores sobre la capa conductora o sobre trazas preformadas depositando el espesor deseado de material resistivo a través de una máscara de sombra, por ejemplo, de una lámina de cobre o molibdeno, mediante el uso de una técnica de deposición de combustión tal como, pero sin limitación, a la que se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 6,013,318.  
30

Los microcalentadores podrían formarse sobre la capa conductora o sobre trazas preformadas mediante tintas o polvos conductores y aplicarse y formarse usando técnicas de escritura láser directa, fusión por láser de polvos, electrodeposición, deposición por chorro de tinta o técnicas de serigrafía que podrían ser curadas en una capa resistiva para formar los elementos calentadores de alta impedancia.  
35

Se podrían formar microcalentadores sobre la capa conductora o sobre trazas preformadas usando un proceso de recolección y colocación que posicionaba elementos calentadores preformados individuales sobre la matriz, y luego los unía mecánicamente y eléctricamente según fuera necesario. Este proceso soportaría el uso de una variedad de materiales para los elementos calentadores que pueden no adaptarse tan fácilmente a los tres procesos anteriores, y también permitiría la formación de elementos calentadores que se montaron de manera sobresaliente de las trazas conductoras.  
40

Las siguientes ideas están relacionadas con la composición del material y la fabricación/producción del componente térmico en el dispositivo microporador. Estas ideas son relevantes para todos los dispositivos de microporación y poración discutidos en esta aplicación. 1) La composición del material de dicho dispositivo puede ser una lámina bimetálica, tal que el material de traza sea diferente de los elementos de microporación. 2) Los materiales pueden ser una gran cantidad de metales (y sus aleaciones) que incluyen, pero no se limitan a: cobre, aluminio, acero inoxidable, cromo, manganeso, tántalo, níquel, platino, evanohm, tungsteno, titanio, oro, plata, nitruro de titanio. 3) El material puede ser películas delgadas depositadas por los procesos de MEM y sus derivados (sputter, electrodepositado, evaporación, CVD, CCVD, etc.). 4) El componente puede estar hecho de tintas o polvos conductores y fabricados utilizando técnicas de escritura láser directa, fusión láser de polvos, electrodeposición, deposición de tipo chorro de tinta o técnicas de serigrafía. 5) El sustrato para el componente puede ser termos (fenólicos, poliésteres, epoxis, uretanos, siliconas, etc.) o termoplástico (polietileno, polipropileno, poliestireno, PVC, politetrafluoroetileno, ABS, poliamidas, poliamidas, etc.), cerámica o acero inoxidable. 6) El material también puede estar en forma de alambre. 7) El componente se puede fabricar utilizando una variedad de procesos de MEM, que incluyen, entre otros, láseres, deposición química de vapor, deposición física de vapor, deposición de combustión, etc.  
45  
50  
55

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

60 Estas formas y figuras deben considerarse meramente como una versión representativa de estos conceptos para proporcionar un mecanismo de alineación o registro que facilite la aplicación de un dispositivo de poración integrado o un sistema de microporación y luego la etapa posterior de aplicar un parche de depósito de fármaco sobre el área en que se forman los microporos. El sistema de poración podría ser térmico, mecánico, óptico, químico, eléctrico o acústico.  
65

Adicionalmente, los dos componentes que comprenden la matriz de poradores y el depósito de fármaco se pueden unir en el mismo sustrato en el que se puede utilizar un proceso de plegado para poner el depósito de fármaco en contacto con el área de piel porada después de la retirada del activador, como se analiza a continuación con respecto a la Figura 38. Después de que el depósito se presiona en su lugar, los componentes del localizador y el mecanismo de plegado se retiran, dejando solo el depósito de fármacos detrás para el área mínimamente afectada en la piel del sujeto.

La Figura 31 representa una vista superior de un revestimiento de liberación 130 para proteger la parte superior de una matriz de poradores adecuada. La extracción del revestimiento de liberación 130 expone la superficie superior de la matriz de poradores que se comunica con una unidad del accionador/activadora reutilizable (no mostrada). El revestimiento de liberación 130 puede estar construido de cualquier material adecuado que proporcione protección de la parte superior de la matriz de poradores hasta que llegue el momento de conectar la matriz de poradores a la unidad del accionador.

La Figura 32 representa una vista desde arriba de un revestimiento de liberación 132 para proteger la parte inferior de una matriz de poradores adecuada. La extracción del revestimiento de liberación 132 expone la superficie inferior de la matriz de poradores que a continuación se une a la membrana del tejido que se va a porar. Al igual que con el revestimiento de liberación 130, el revestimiento de liberación 132 puede estar construido de cualquier material adecuado que proporcione protección del fondo de la matriz de poradores hasta que sea el momento de unir la matriz de poradores a la membrana del tejido.

La Figura 33 representa una vista desde arriba de la matriz de poradores 140 después de que se haya extraído el revestimiento de liberación como se muestra en la Figura 31. La parte superior de la matriz de poradores 140 se conecta física y eléctricamente con la unidad del accionador (no mostrada). Como se puede ver en la figura, la parte superior de la matriz de poradores 140 contiene un par de anillos concéntricos de contacto eléctrico 142 y 144. Los anillos de contacto eléctrico 142 y 144 proporcionan comunicación eléctrica entre la unidad del accionador y la matriz de poradores 140. La unidad del accionador contiene ánodo y almohadillas de contacto del cátodo en su parte inferior que se alinean con los anillos de contacto eléctricos 142 y 144. La corriente eléctrica de la unidad del accionador se administra a la matriz de poradores 140 por medio de anillos de contacto eléctrico 142 y 144. Además, los anillos de contacto eléctricos 142 y 144 ayudan en alinear físicamente la matriz de poradores 140 con la unidad del actuador.

La Figura 34 muestra una vista inferior de una realización de la matriz de poradores 140, que se pone en contacto con la membrana del tejido que se va a porar. La superficie inferior de la matriz de poradores contiene elementos de poración térmica 148 para efectuar la microporación de la membrana del tejido. En este ejemplo, los elementos de poración 148 son pequeños filamentos que interconectan trazas más amplias de administración de corriente 150. Después de la aplicación a la membrana del tejido, un pulso de corriente eléctrica procedente de la unidad del actuador (no mostrada) se administra a la matriz de poradores 140, accionando elementos de poración 148 y formando microporos en la membrana del tejido. La matriz de poradores 140 también contiene el anillo localizador 152, que es un anillo perforado en el material que rodea los elementos de poración 148. La geometría para la matriz de poradores 140 en este ejemplo es solo para fines ilustrativos y se contempla dentro del alcance de la presente materia inventiva que otras geometrías y materiales pueden ser utilizados.

Tras la poración de la membrana del tejido, los elementos de poración 148 se extraen de la membrana del tejido rompiéndose a lo largo del anillo de localización 152. La Figura 35 muestra la matriz de poradores 140 después de que los elementos de poración se hayan extraído del anillo de localización 152. El adhesivo aplicado a esta parte restante de la matriz de poradores 140 tiene la resistencia suficiente para hacer que la parte externa de la matriz de poradores 140 permanezca en su sitio cuando los elementos de poración se retiran de la membrana del tejido. De manera similar, el adhesivo que sujeta los elementos de poración a la membrana del tejido es suficiente para separar los elementos de poración de la piel mientras se rompen las perforaciones a lo largo del anillo de posicionamiento 152.

La Figura 36 representa la aplicación de un parche de depósito de fármaco 160 al área porada de la membrana del tejido. Como se puede observar, el parche de depósito de fármaco, o parche de depósito, 160 está construido de un tamaño para ajustarse dentro del área dejada atrás en la matriz de poradores 140 después de la eliminación de los elementos de poración. El parche de depósito está construido de una capa superior, una capa intermedia que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeabilizante que se aplicará a la membrana, y una capa inferior. La capa inferior contiene pequeños orificios o poros a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana del tejido y un adhesivo para la unión del parche del depósito al área porada de la membrana del tejido. La Figura 37 muestra el parche de depósito 160 después de la eliminación de las porciones restantes de la matriz de poradores.

En una realización preferida, la unidad del actuador comprende un cuerpo exterior que contiene una cavidad y que define una parte superior del actuador, una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería colocada dentro de la cavidad, y un puerto de conexión de interfaz para recibir la matriz de poradores con el puerto de conexión de interfaz que contiene un ánodo y un cátodo.

Ejemplo 13: Sistema de Parche de la Figura 38

La Figura 38 muestra un diseño de parche desechable de una sola pieza que incorpora de manera integrada una matriz de poración 170, que se mantiene en registro en un parche de depósito de fármaco o parche de depósito 172. El uso de dicho sistema sería aplicar primero la matriz de poradores con un dispositivo aplicador o unidad de accionamiento (no mostrada), al extraer el aplicador, la parte 170 de la matriz de poradores del sistema de una sola pieza se desprendería del resto del sistema, dejando el parche del depósito y una pestaña de extensión plegable 174 en la piel del sujeto. El parche de depósito 172 se aplicaría entonces sobre el sitio donde se había aplicado la matriz de poración simplemente doblándose a lo largo de una línea de doblez preformada 180 en la pestaña de extensión 170 y presionando el parche de depósito 172 sobre el sitio porado. El paso final es la extracción de la pestaña de extensión 174, el cual se desprende del parche de depósito 172 a lo largo de las líneas de rotura perforadas preformadas 176, dejando solo el parche de depósito 172 restante sobre la piel del sujeto.

En una realización preferida, el parche de depósito 172 está construido de una capa superior, una capa intermedia que tiene al menos una cavidad para contener un fármaco u otra composición permeabilizante que se aplicará a la membrana, y una capa inferior. La capa inferior contiene pequeños orificios o poros a través de los cuales se aplica el fármaco a la membrana del tejido y un adhesivo para la unión del parche del depósito al área porada de la membrana del tejido.

Además, la formación de las poraciones en la membrana del tejido mediante el uso de una unidad de accionamiento u otros medios de activación se puede realizar mediante cualquier dispositivo descrito en este documento y no se limita a ninguna unidad de actuación particular.

Se realiza una realización preferida de un sistema de parche de administración de fármaco que comprende un accionador, una matriz de poradores y un parche de depósito unido a una pestaña de extensión. El parche depósito se aplica a dicha área con microporos de dicha membrana de tejido después de la poración. El accionador comprende un cuerpo exterior que define una parte superior y que contiene una cavidad, una placa controladora que comprende un sistema electrónico por impulsos y una batería y que está posicionado dentro de la cavidad, y un puerto de conexión de interfaz para recibir la matriz de poradores y que contiene un ánodo y un cátodo.

La matriz de poradores comprende además una superficie superior, una superficie inferior, una pestaña de extensión y un revestimiento de liberación unido de manera extraíble a la superficie inferior. La superficie superior incluye un adhesivo removible y que contiene dos anillos concéntricos de contacto eléctrico para contactar el puerto de conexión de la interfaz en el ánodo y el cátodo al retirar la capa adhesiva. La superficie inferior contiene una membrana de interfaz de tejido que comprende un sustrato con al menos un porador contenido sobre o dentro del sustrato. La superficie inferior también tiene una capa adhesiva para unir la matriz de poradores a una membrana del tejido. La matriz de poradores también incluye una pestaña de extensión unida lateralmente y de manera extraíble a la superficie inferior. La pestaña de extensión incluye además un adhesivo aplicado en el fondo de la misma, permitiendo así que la pestaña de extensión permanezca en la membrana del tejido al extraer la matriz de poradores.

La presente descripción también incluye un método para usar dicho dispositivo para administrar un fármaco u otro permeabilizador a un paciente que lo necesite.

Las ventajas de usar dicho sistema de parche de administración transdérmica de fármacos incluyen:

1. El diseño elimina cualquier problema relacionado con tener la matriz de poradores en contacto cercano con el parche de depósito.
2. También asegura el registro apropiado del parche de depósito sobre el área de piel porada después de la aplicación de la matriz de poradores.
3. Desde la perspectiva del usuario, lo que en realidad son dos pasos (primero porar, luego aplicar el parche de depósito) se convierte en un solo paso de aplicar la matriz de poradores, luego doblar y desprender a lo largo de las líneas perforadas para dejar el depósito en su lugar, como colocar una carta en un sobre, luego doblar el colgajo para sellarlo, un par de operaciones que están tan íntimamente relacionadas que rápidamente se convierten en un proceso único en la mente.
4. Desde una perspectiva de comercialización, cada aplicación del parche de depósito está inextricablemente ligada al uso de uno de los materiales desechables de la matriz de poradores.
5. A partir de una consideración de envasado, se puede usar un paquete de lámina única para contener todo el ensamble desechable de matriz de poradores/parche de depósito.
6. Para la fabricación, se puede formar todo el ensamble y se puede esterilizar con óxido de etileno, si es necesario, luego se puede llenar con el fármaco (asépticamente si es necesario) antes de sellarlo en el envase hermético de aluminio.

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos para formar al menos un microporo en una membrana de tejido de un animal y administrar un permeabilizador que comprende:
- 10 una capa de interfaz de tejido de película fina que comprende un sustrato y una matriz de poradores (140) que tiene al menos un porador, en el que dicha matriz de poradores está situada en o dentro de dicho sustrato;
- 10 al menos un parche de depósito (160) que contiene el permeabilizador; y
- una unidad del accionador que comprende un controlador (104, 106) para controlar la formación del microporo por dicho porador, en el que la unidad del accionador se conecta física y eléctricamente a una superficie superior de la matriz de poradores, y **caracterizado por que**
- 15 el dispositivo de administración transdérmica de fármaco comprende adicionalmente:
- un sistema de alineación para colocar el parche de depósito (160) sobre el al menos un microporo formado en la membrana del tejido,
- 20 en el que la matriz de poradores (140) contiene un anillo localizador (152), que es un anillo perforado en el material que rodea al menos un porador, y
- se aplica un adhesivo a una parte exterior del anillo localizador en una superficie inferior de la matriz de poradores, de manera que la parte exterior del anillo localizador permanezca en su lugar mientras permite que el al menos un porador se extraiga de la membrana del tejido desprendiéndose a lo largo del anillo localizador después de la formación del al menos un microporo; y
- 25 en el que el parche de depósito (160) está construido de un tamaño para ajustarse dentro del área que queda en la matriz de poradores (140) después de la extracción del al menos un porador, y dicho parche de depósito es operable para aplicarse al área porada de la membrana del tejido después de la formación del al menos un microporo.
- 30 2. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un revestimiento de liberación (130) provisto en la superficie superior de la matriz de poradores y un revestimiento de liberación (132) provisto en la superficie inferior de la matriz de poradores.
- 35 3. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho permeabilizador comprende un fármaco.
- 40 4. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho al menos un porador se selecciona del grupo que consiste en:
- un conductor de alambre,
- 40 un material conductor depositado,
- un material conductor maquinado,
- un material conductor cortado por láser,
- una lámina adhesiva,
- 45 un material galvanizado,
- un material serigráfico y
- un material conductor grabado.
- 50 5. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 1, en el que dicho controlador (104, 106) aplica un estímulo a dicho al menos un porador, iniciando dicho estímulo la formación de dicho al menos un microporo por dicho porador.
6. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho estímulo es un pulso térmico.
- 55 7. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho estímulo es un pulso eléctrico.
8. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 1, que comprende, además:
- 60 (a) un parche de extracción que comprende:
- (i) una segunda sección que comprende una segunda capa de interfaz de tejido y un segundo depósito para recolectar un analito de dicha membrana del tejido para su análisis, comprendiendo además dicha segunda membrana de interfaz de tejido un sustrato con una segunda matriz de poradores contenida en dicho sustrato, la segunda matriz de poradores comprende elementos de poración;
- 65

- b) un controlador para accionar dicha segunda matriz de poradores, formando por lo menos al menos un microporo en dicha membrana del tejido; y
- c) un aparato para analizar dicho analito, conteniendo dicho aparato un algoritmo para determinar una concentración de dicho analito y controlar la administración de dicho permeabilizador en base a dicha concentración de analito.

5

9. El dispositivo de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha segunda matriz de poradores se selecciona del grupo de:

10

- un elemento de sonda,
- un actuador electromecánico,
- una microlanceta,
- una matriz de microagujas o lancetas,
- un dispositivo de ablación o ablacionador de energía térmica,

15

- un dispositivo de ablación o ablacionador de energía sónica,
- un sistema de ablación láser, y un punzón de chorro de fluido a alta presión.

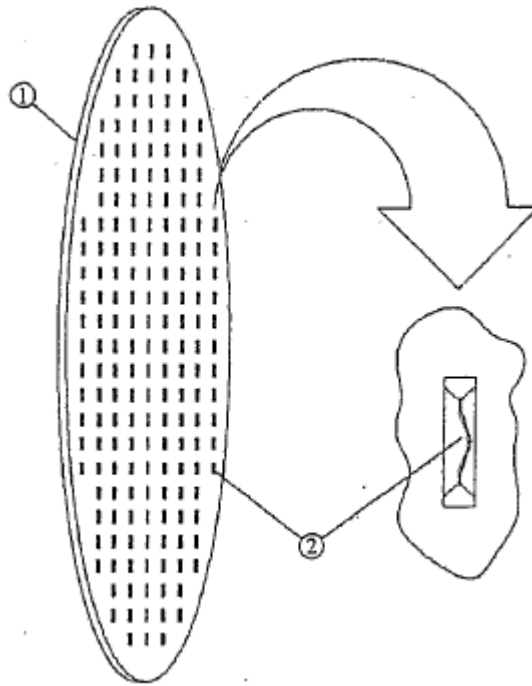


Figura 1

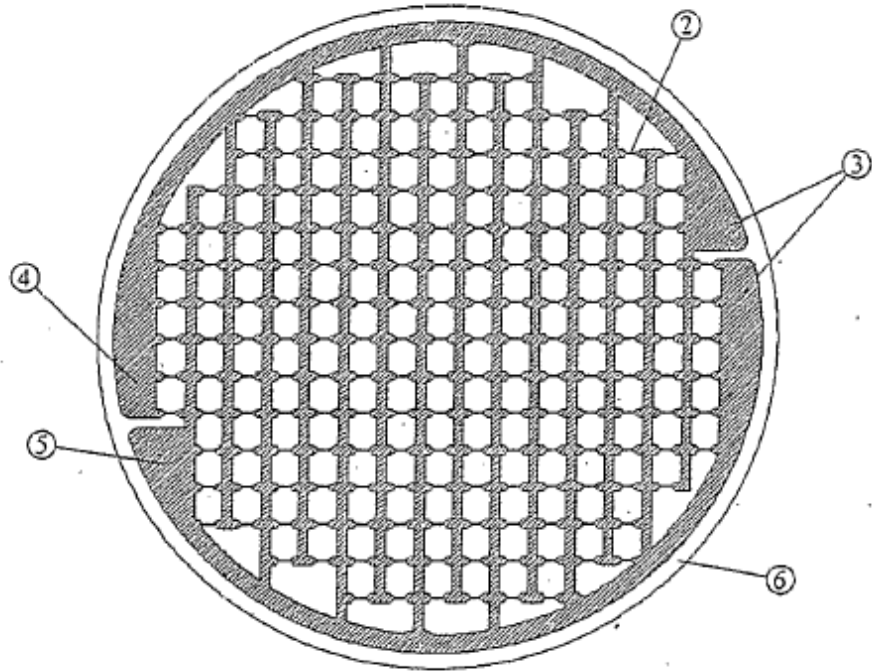


Figura 2



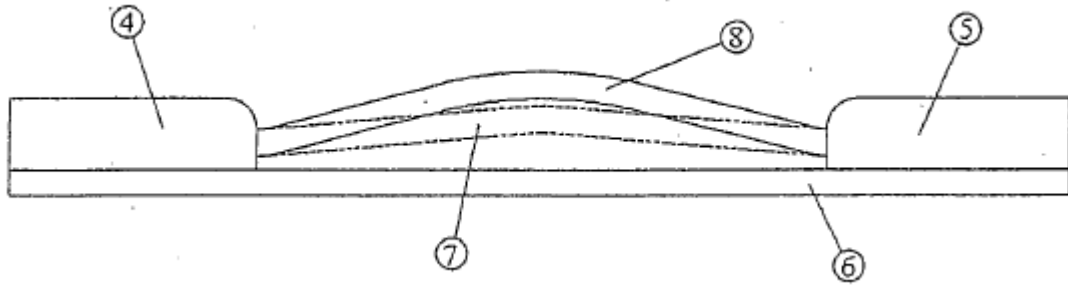


Figura 3

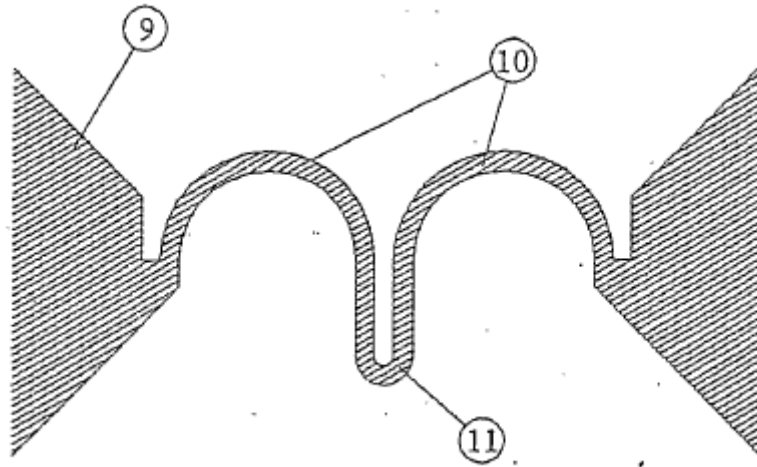


Figura 4

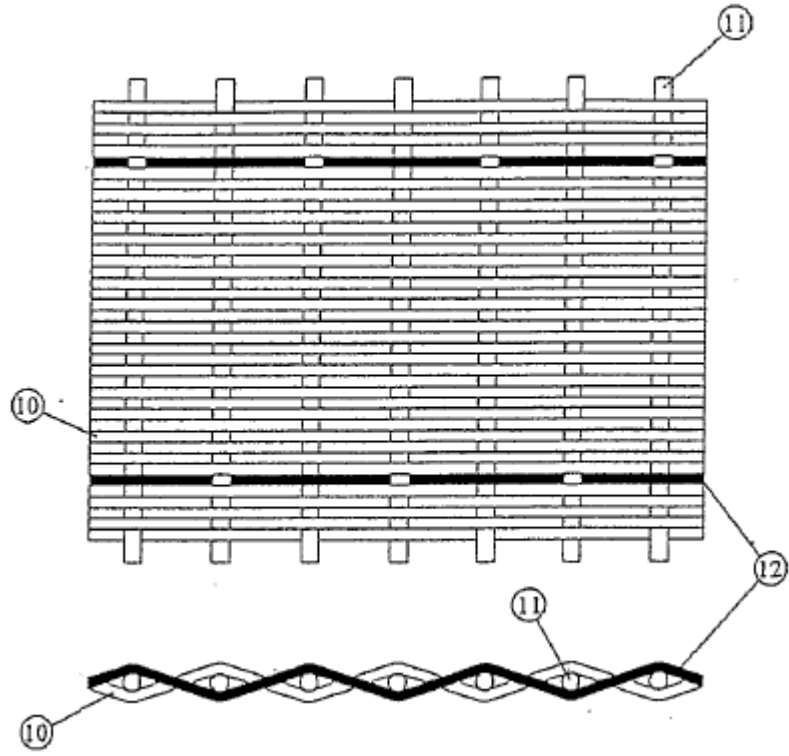


Figura 5

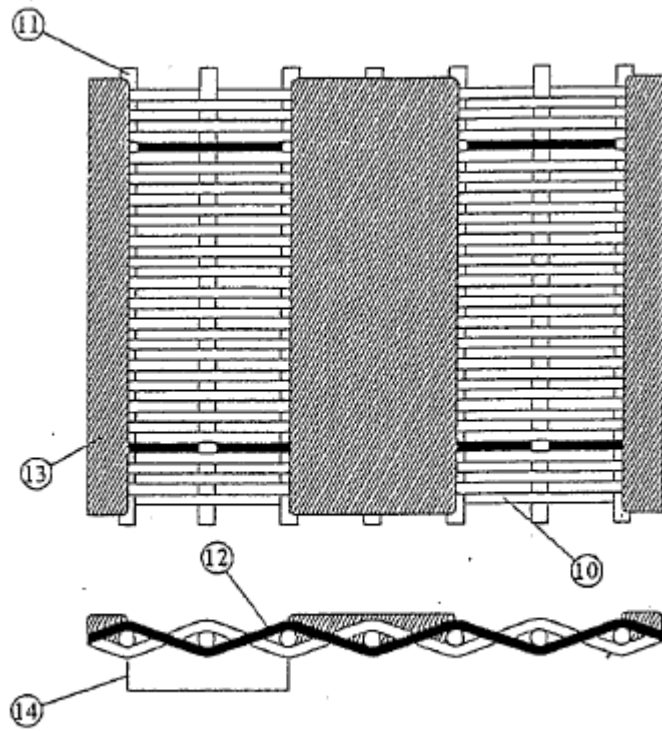


Figura 6

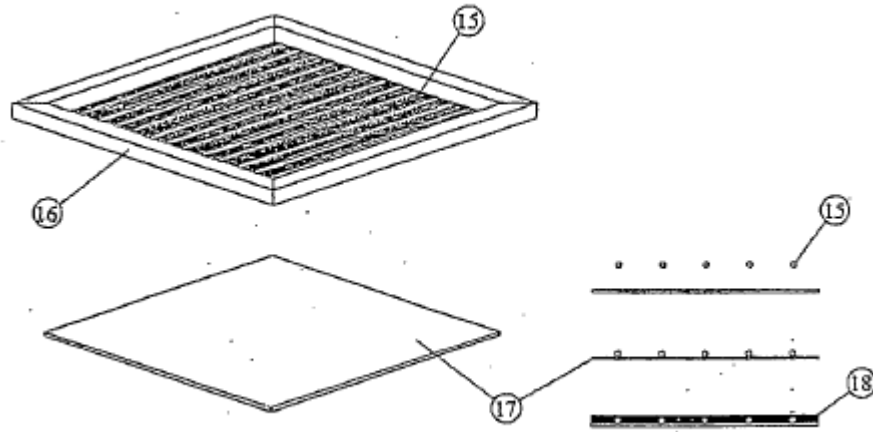


Figura 7

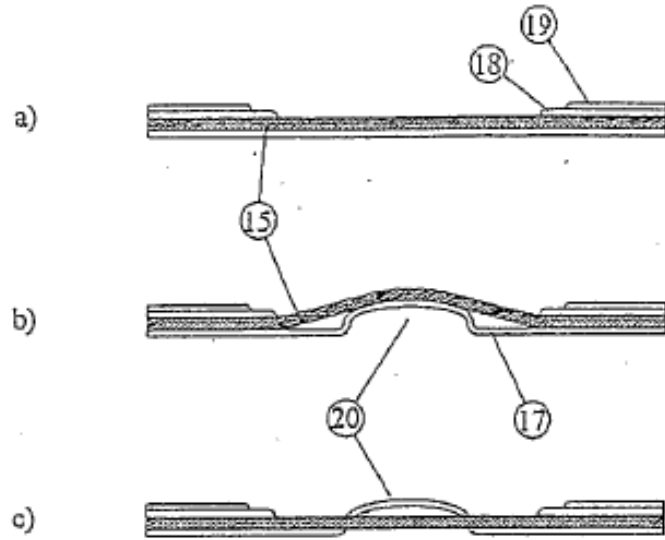


Figura 8 a, b y c

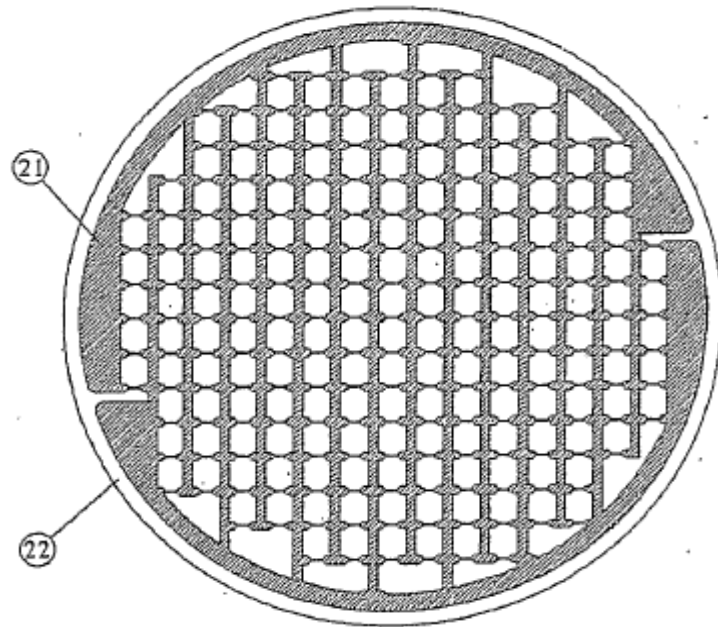


Figura 9

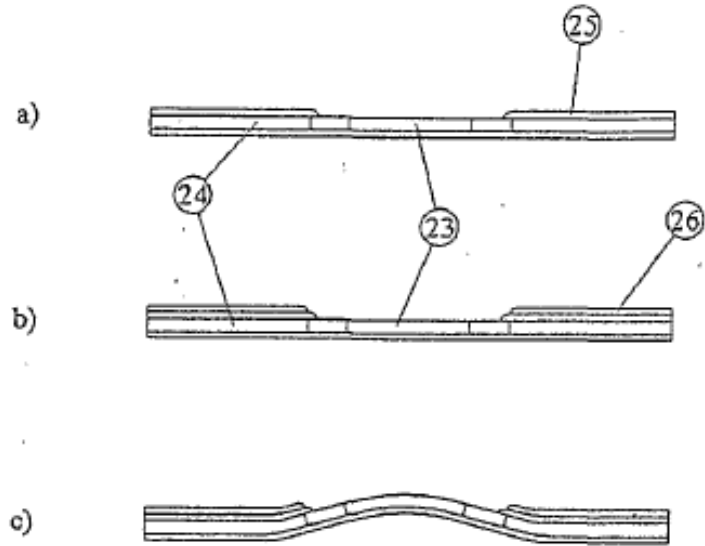


Figura 10 a, b y c



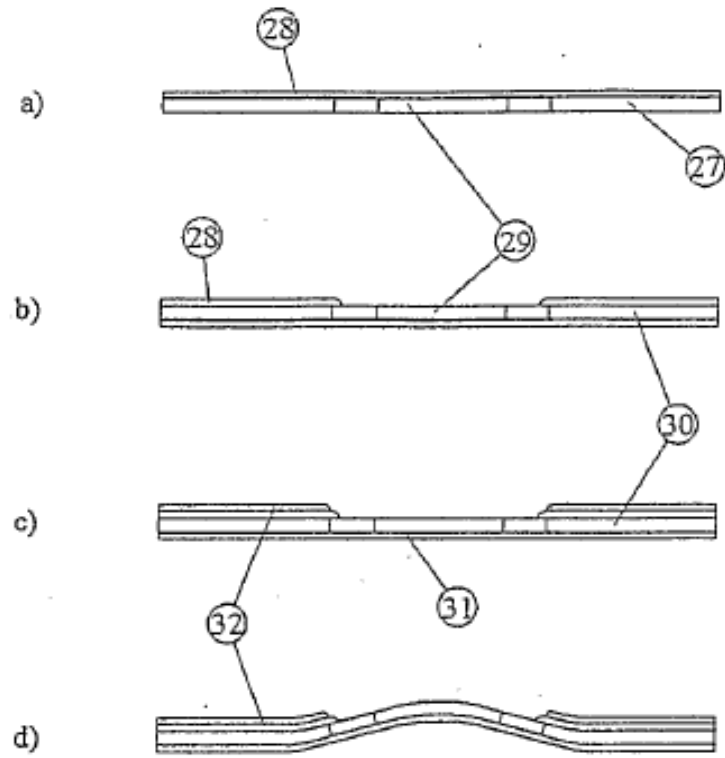


Figura 11

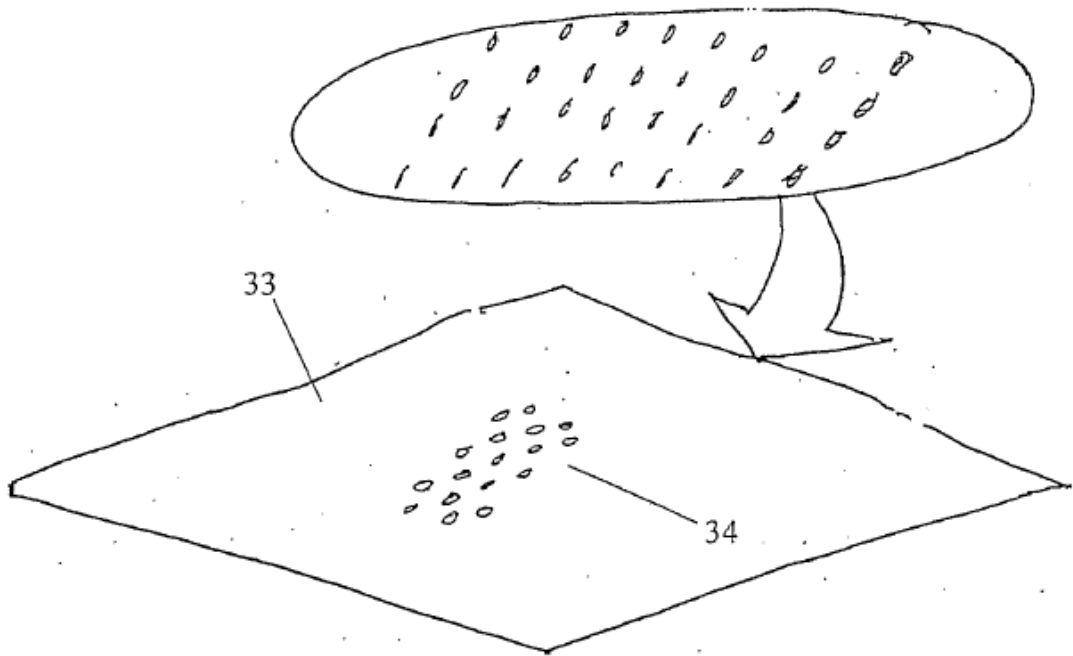


Figura 12

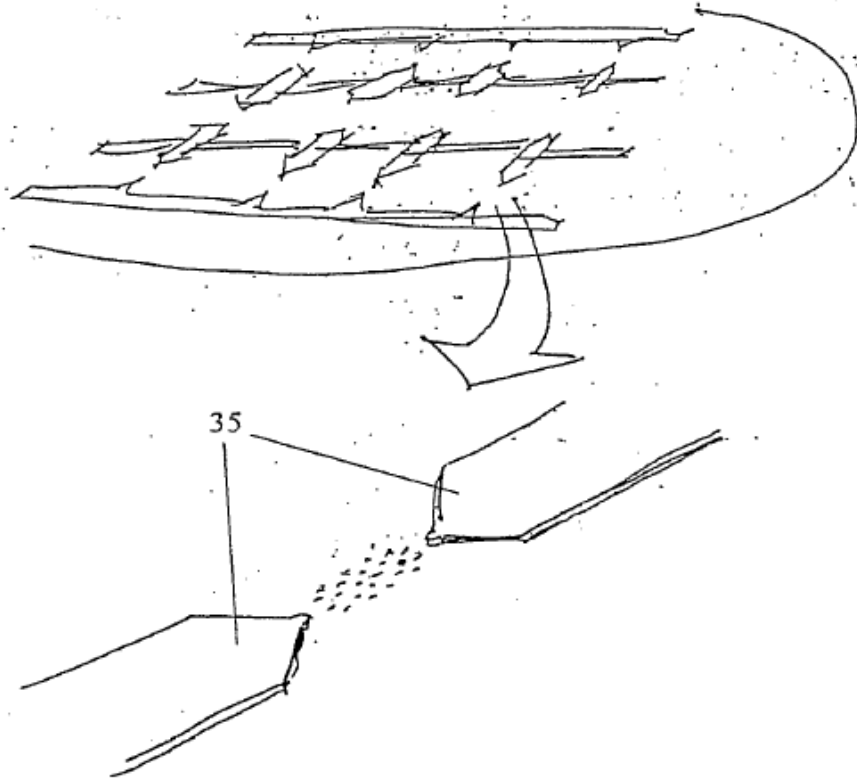


Figura 13

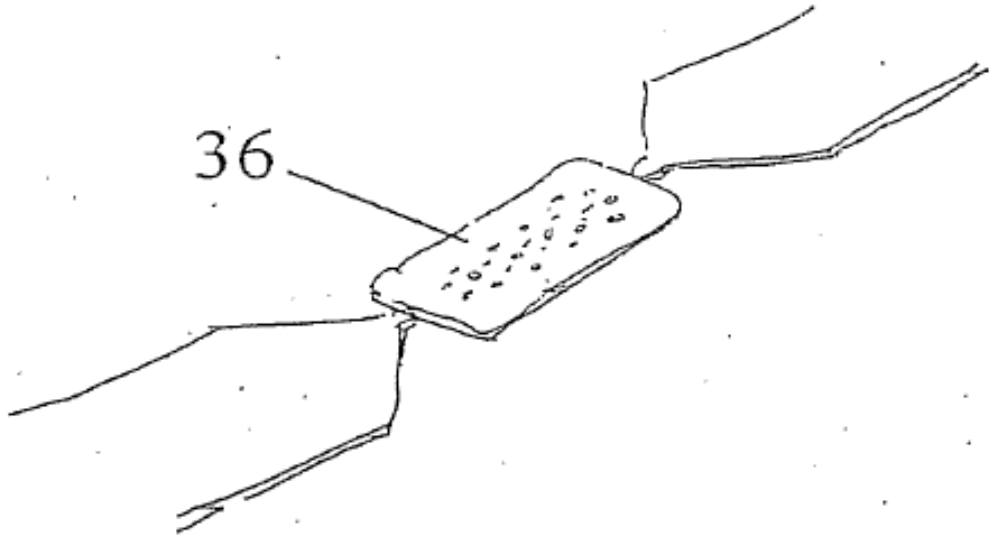


Figura 14

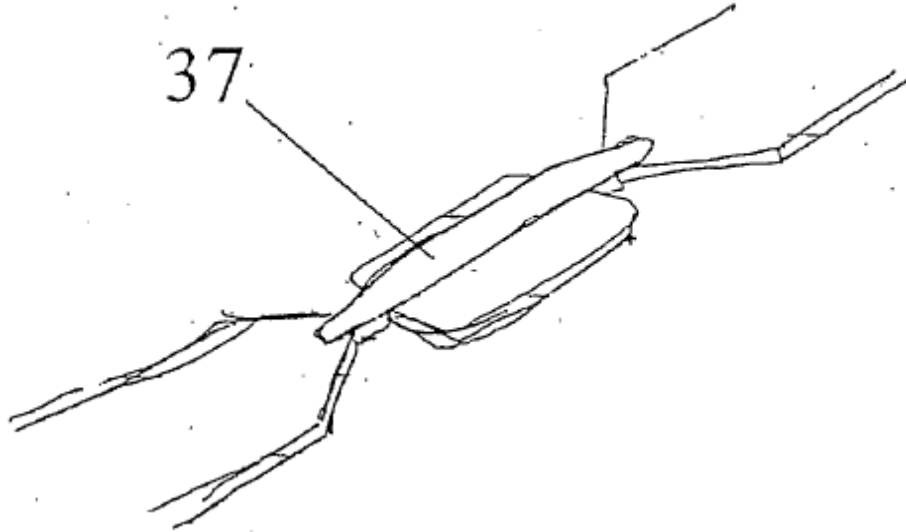


Figura 15

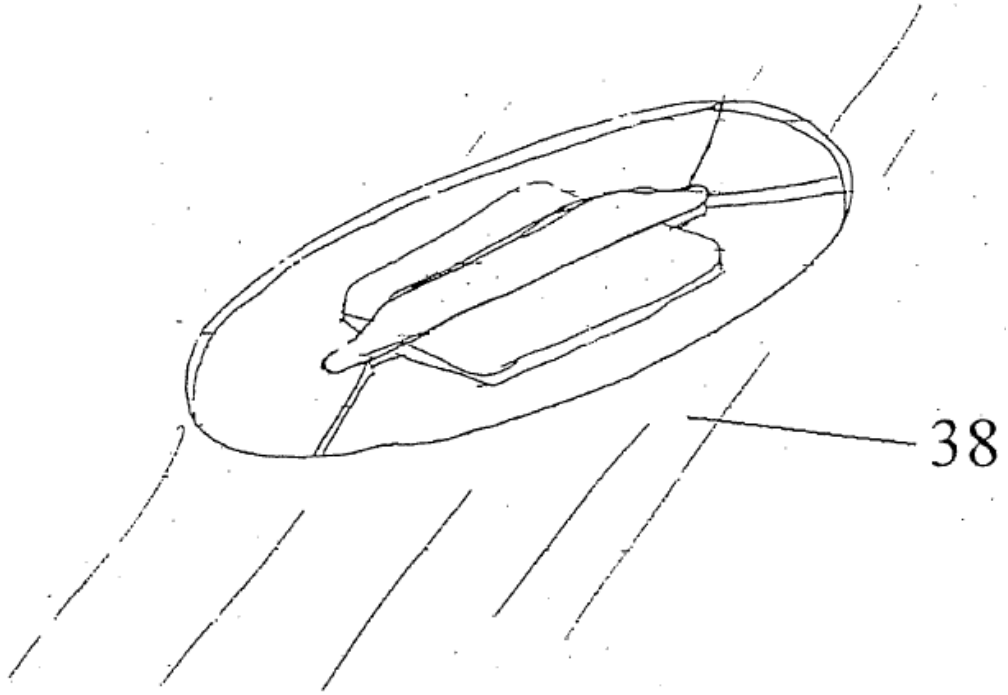


Figura 16

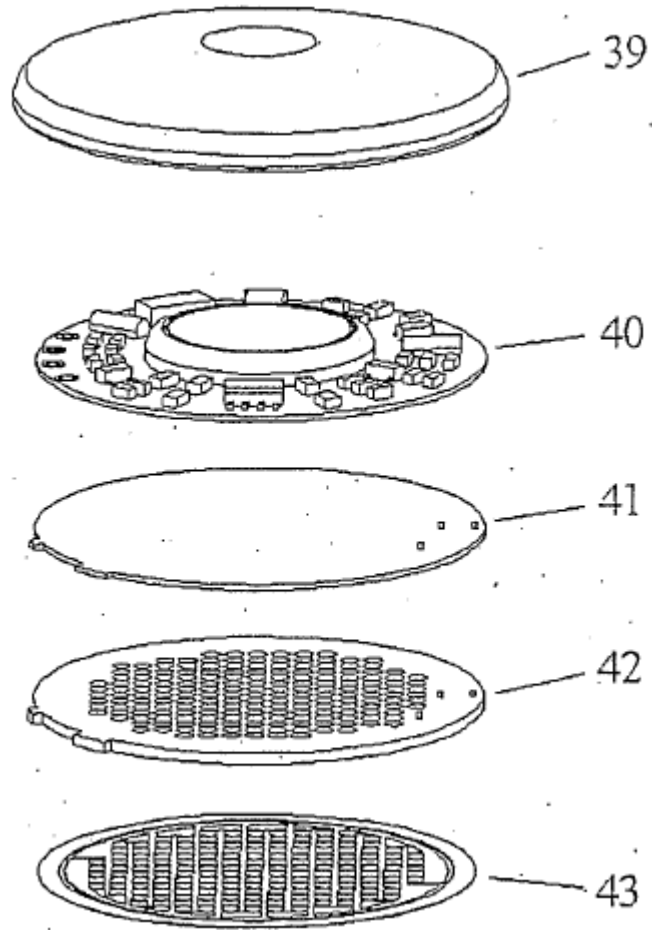


Figura 17

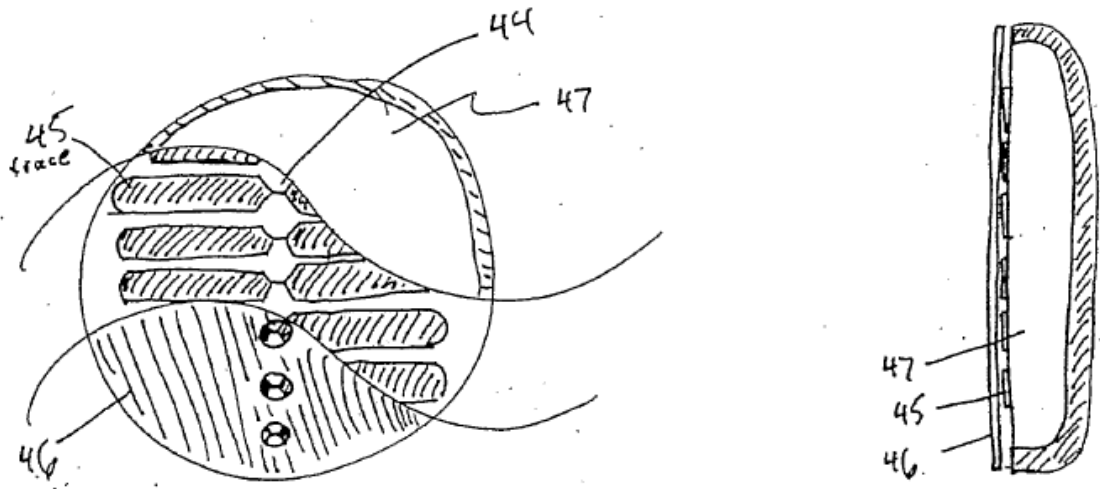


Figura 18



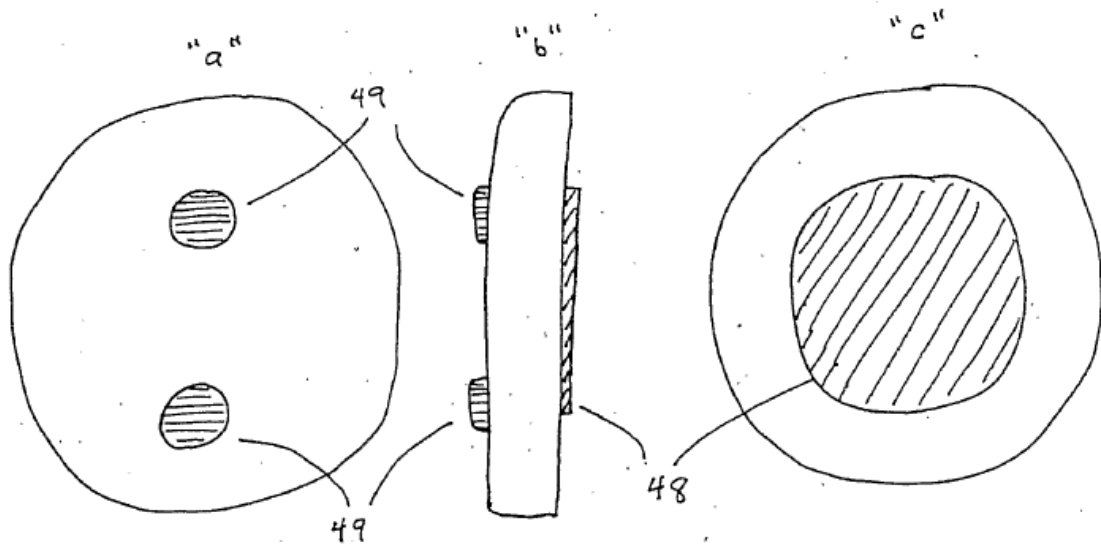


Figura 19

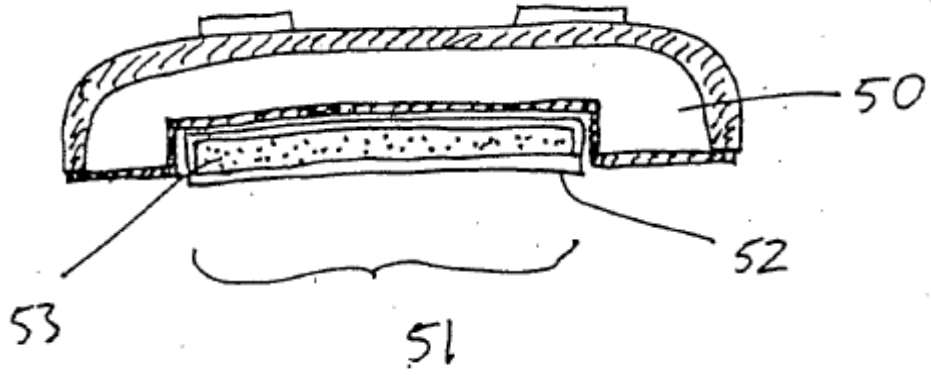


Figura 20

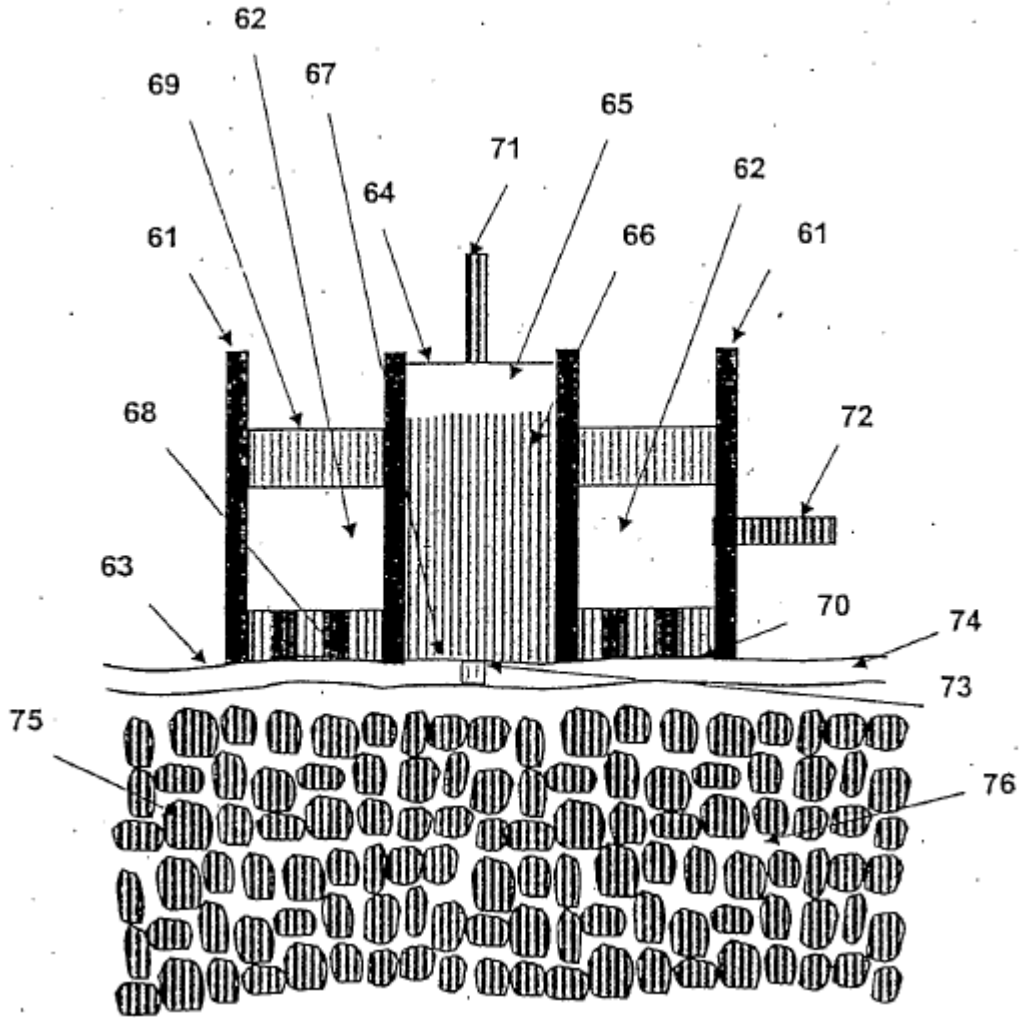
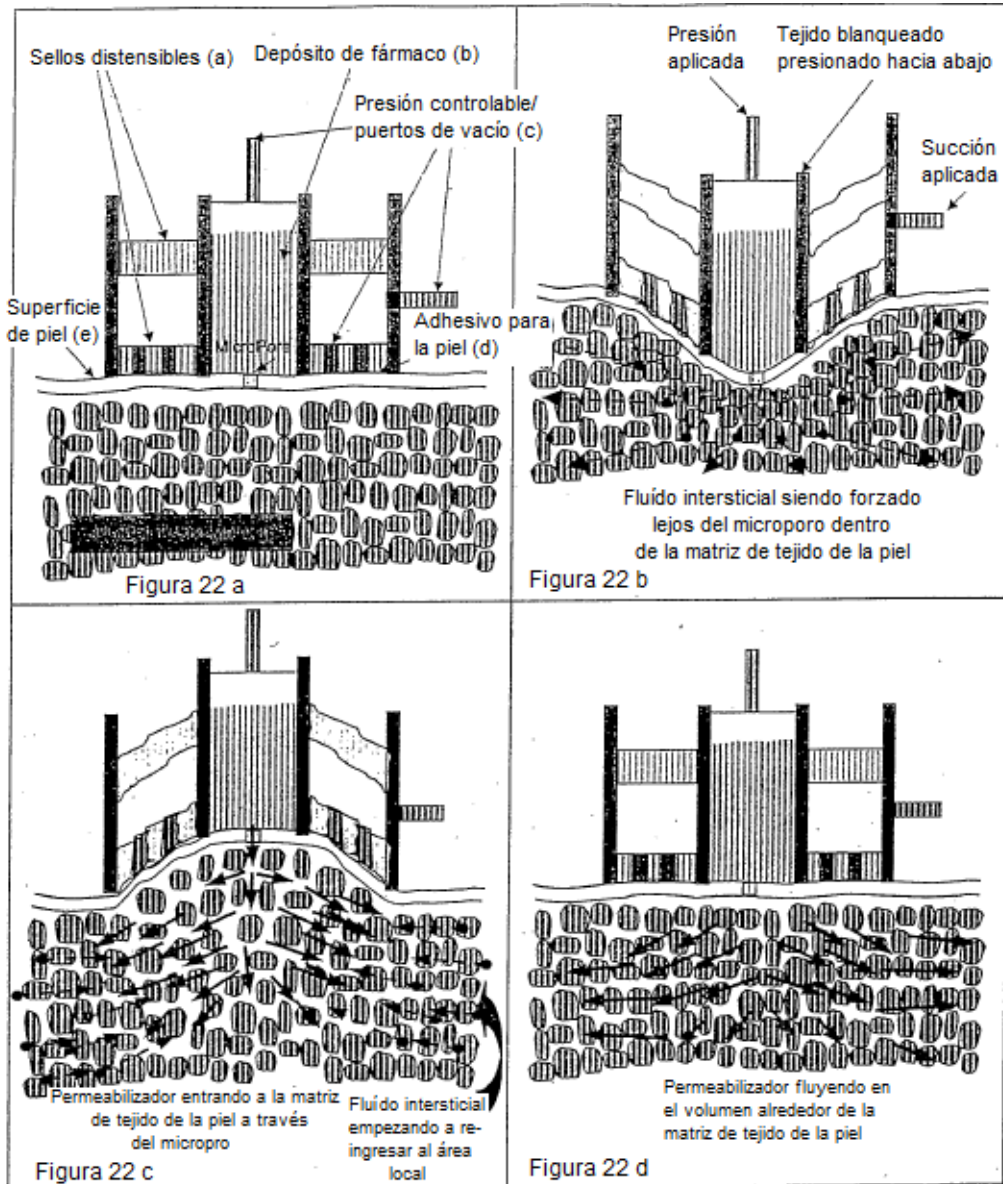


Figura 21



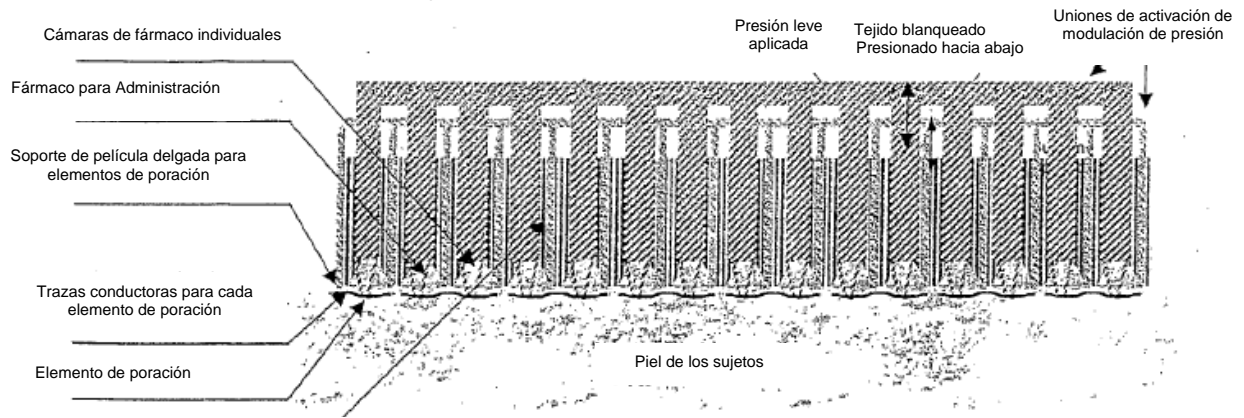


Figura 23 a

La posición relativa de las uniones del actuador comprime o expande la matriz de tejido de la piel

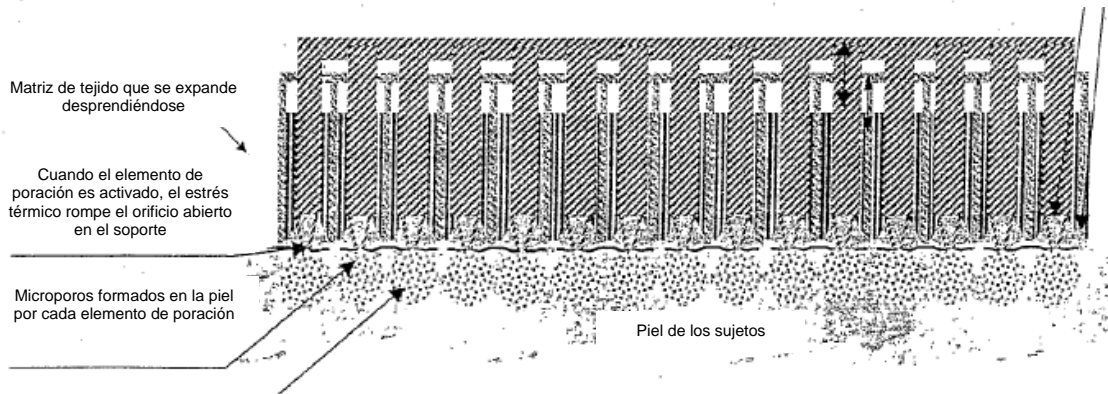


Figura 23 b

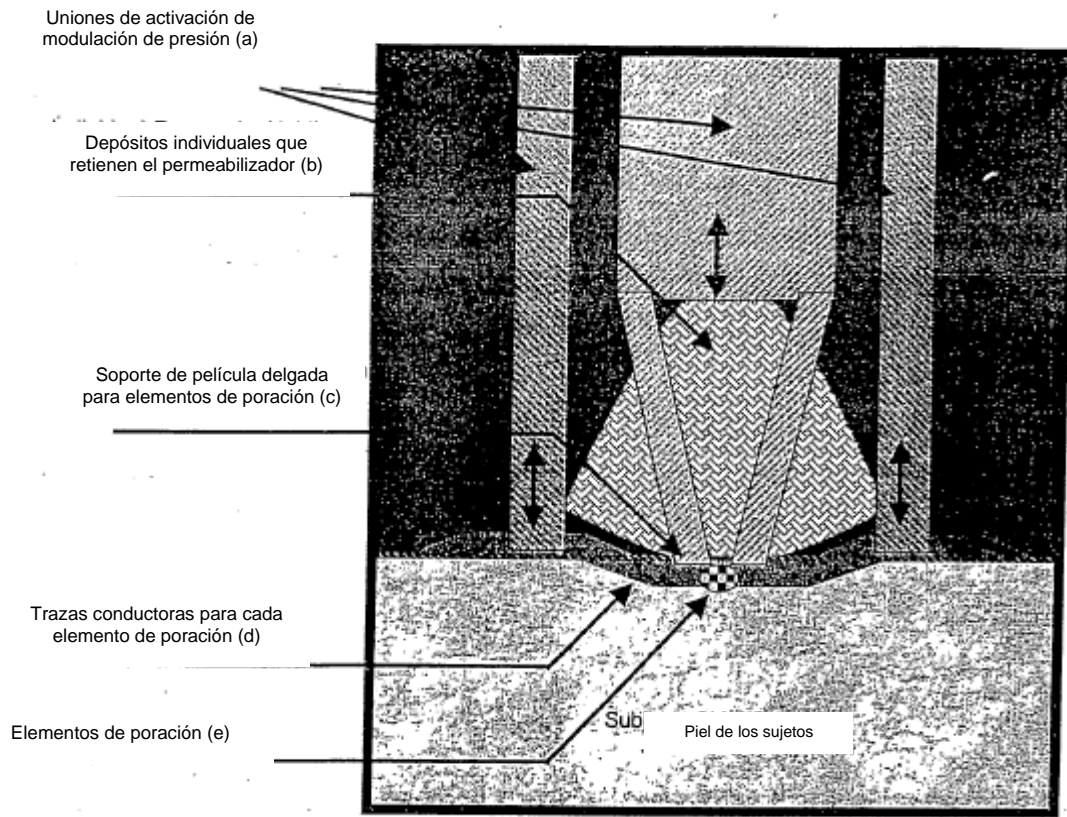


Figura 24

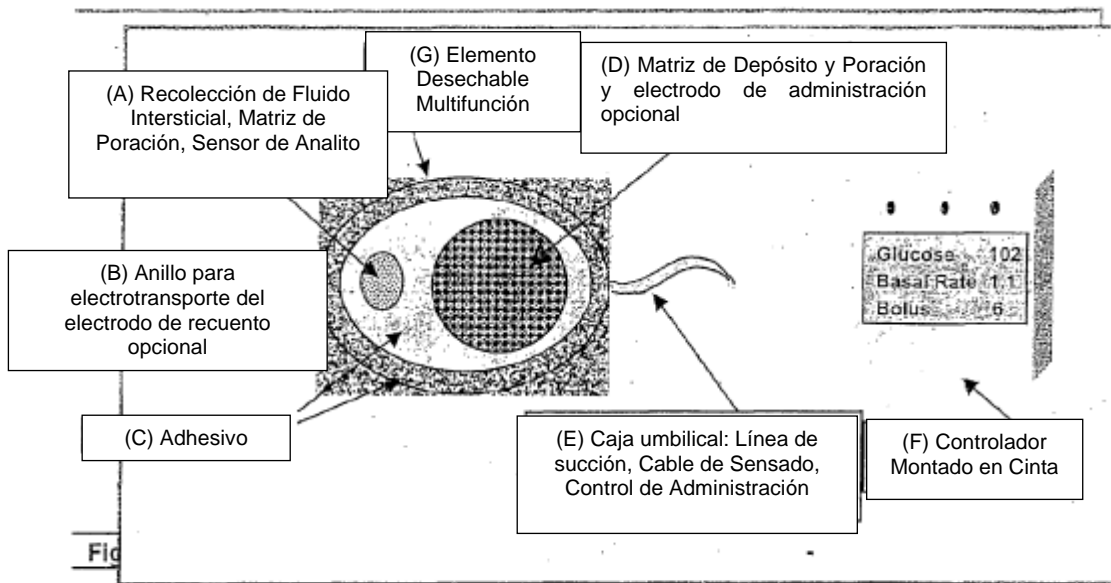


Figura 25

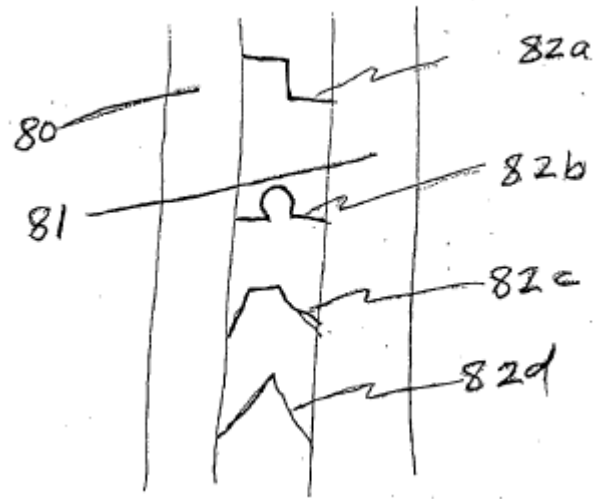


Figura 26



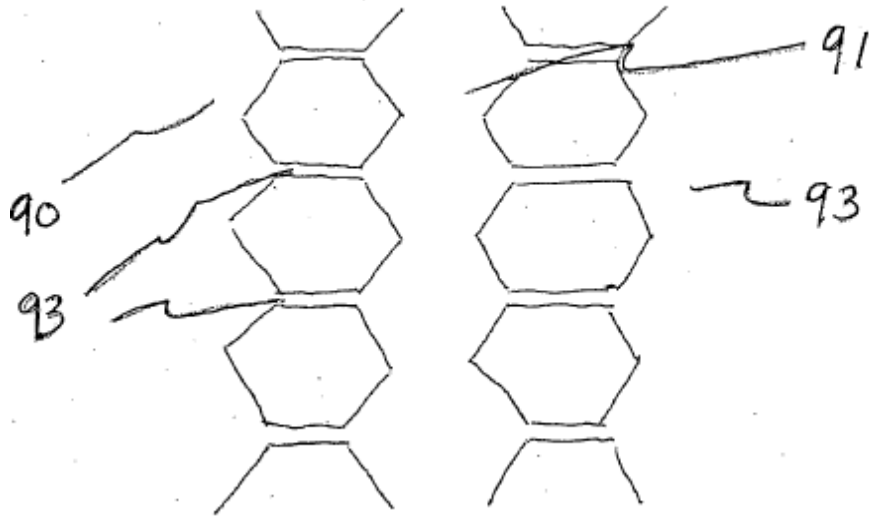


Figura 27

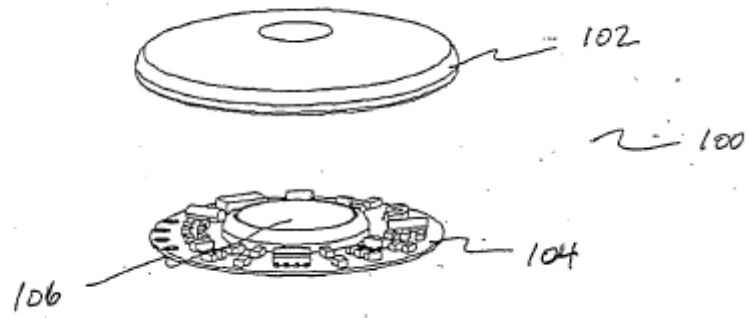


Figura 28

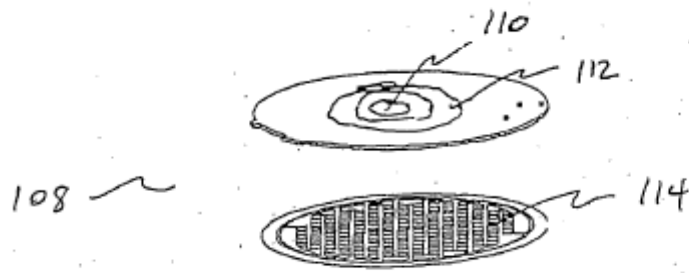


Figura 29

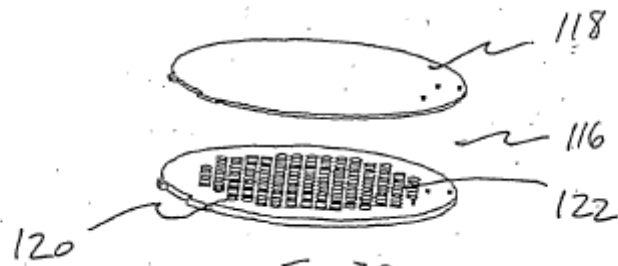


Figura 30

Figura 31

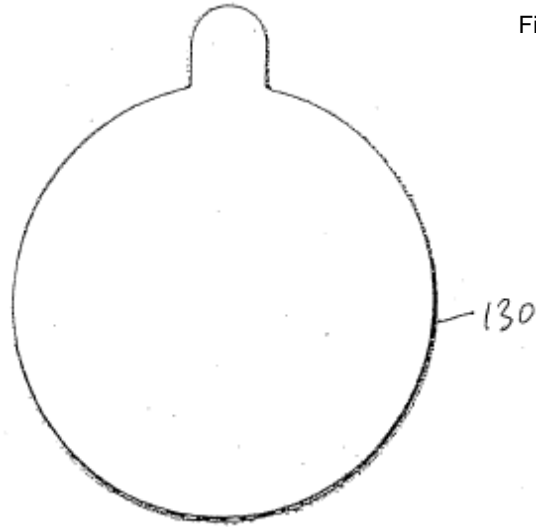


Figura 32

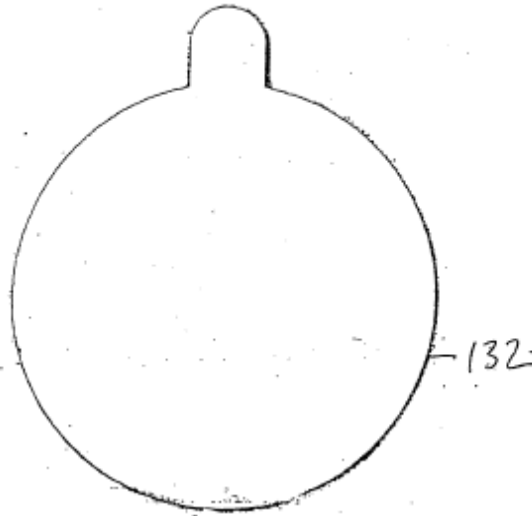


Figura 33

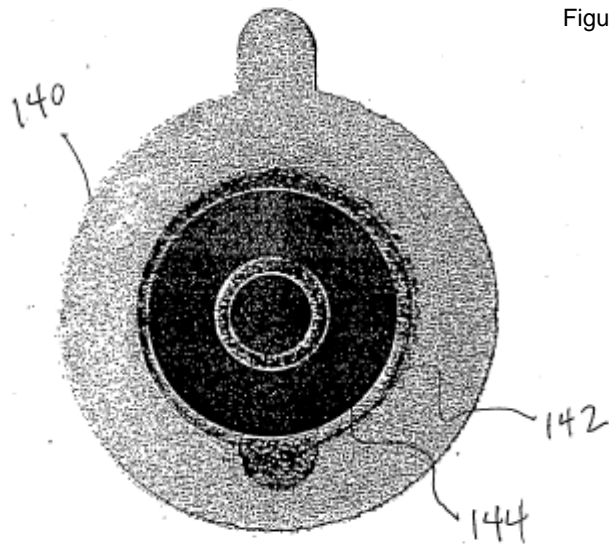


Figura 34

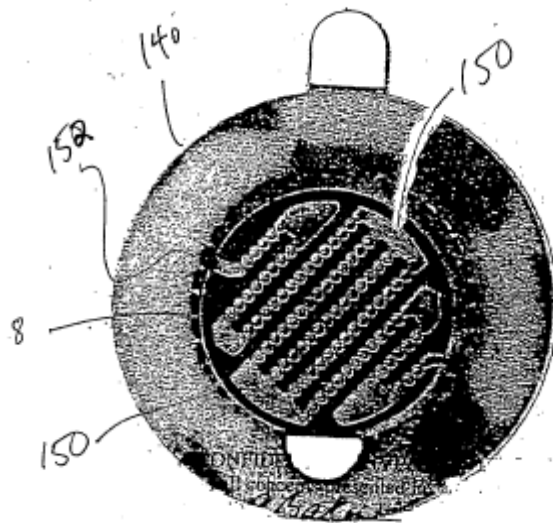


Figura 35

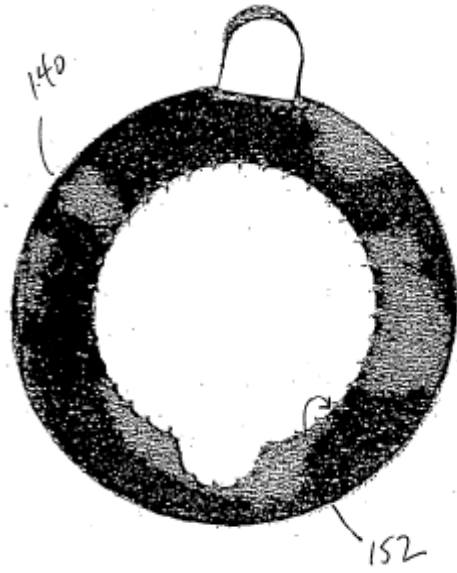


Figura 36

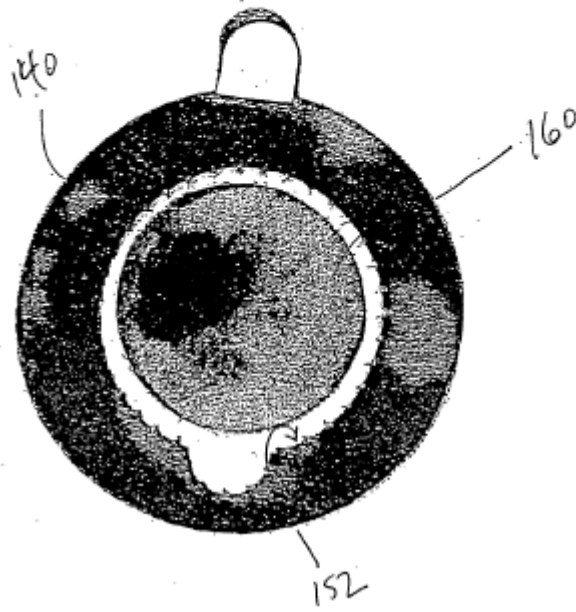
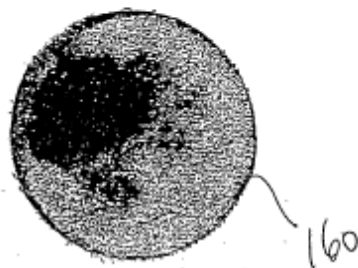


Figura 37



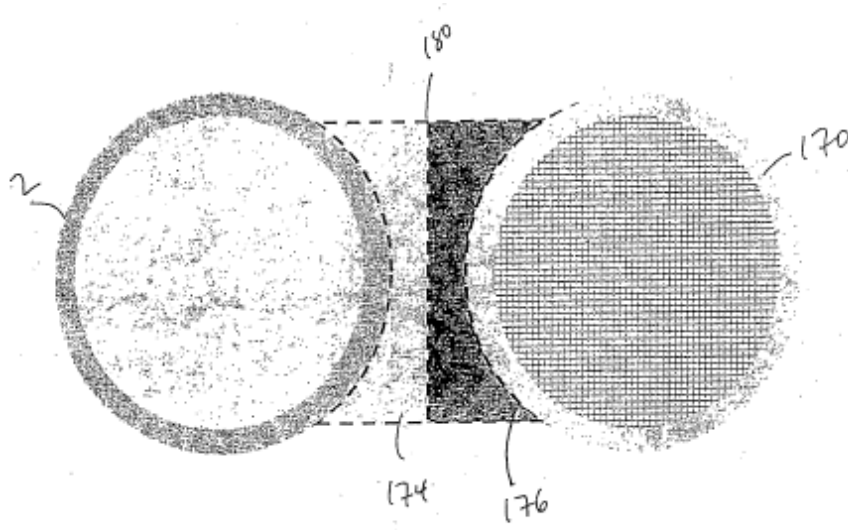


Figura 38