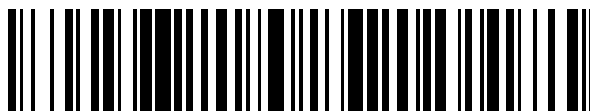


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 885 062**

51 Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2017** **E 17382407 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021** **EP 3421080**

54 Título: **Dispositivo para la administración transdérmica controlada y vigilada de principios activos y uso del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2021

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN TECNALIA RESEARCH &
INNOVATION (100.0%)
Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, C/
Geldo, Edificio 700
48160 Derio - Bizkaia, ES**

72 Inventor/es:

**BIJELIC, GORAN;
MONTEJO ESTEVEZ, MANUEL y
STRBAC, MATIJA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 885 062 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la administración transdérmica controlada y vigilada de principios activos y uso del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a la administración transdérmica controlada y vigilada de sustancias y principios biológicamente activos, tales como fármacos, profármacos, factores de crecimiento tisular, nanopartículas, sondas biomédicas tales como biomarcadores o sondas de alérgenos. Más específicamente, la presente invención se refiere a productos y métodos para dicha administración transdérmica.

Estado de la técnica

Desde la cicatrización de heridas hasta la inmunomodulación y la administración de fármacos, un gran número de estrategias se basan en la aplicación de campos eléctricos y corrientes a y a través de la piel con un dispositivo electrónico que comprende electrodos que entran en contacto con la piel.

La principal aplicación de dichos dispositivos es actualmente la administración transdérmica de fármacos, que representa una alternativa a la administración oral de fármacos y también está preparada para proporcionar una alternativa a la inyección hipodérmica. Actualmente, la ruta transdérmica se ha convertido en uno de los focos más innovadores y satisfactorios en la administración de fármacos, donde alrededor del 40 % de los fármacos candidatos bajo evaluación clínica están relacionados con sistemas transdérmicos o dérmicos. La administración transdérmica de fármacos a través de la piel a la circulación sistémica proporciona una ruta de administración cómoda para varias indicaciones clínicas (Front Line Strategic Consulting Inc., 2002). Los beneficios de utilizar la administración transdérmica de fármacos incluye una biodisponibilidad sistémica mejorada resultante de evitar el primer metabolismo. Pueden eliminarse todas las variables debidas a la administración oral, tales como el pH, la presencia de alimentos o enzimas y los tiempos de tránsito.

En el desarrollo de nuevos dispositivos transdérmicos para administración de fármacos, el objeto es más a menudo obtener una liberación de fármacos controlada, predecible y reproducible en el torrente sanguíneo del paciente. El dispositivo transdérmico actúa como un depósito de fármaco y controla la velocidad de transferencia del fármaco. Cuando el flujo transdérmico se controla por el dispositivo en lugar de la piel, la administración del fármaco es más reproducible lo que produce variaciones para el mismo sujeto y entre sujetos más pequeñas, ya que la liberación del fármaco del dispositivo puede controlarse con más precisión que la permeabilidad de la piel (Guy *et al.*, 1992).

Una de las posibles técnicas usadas para la administración transdérmica se denomina iontoforesis. Es la aplicación de un potencial eléctrico que mantiene una corriente eléctrica constante a través de la piel y potencia la administración de restos ionizados así como sin ionizar (Williams *et al.*, 1992). El movimiento de iones en la piel y en un hidrogel están controlados por la influencia combinada del gradiente de concentración de iones y el campo eléctrico, como se define por la ecuación de Nernst-Planck. Cuando una corriente eléctrica directa activa los electrodos planos de una matriz de electrodos colocada sobre un trozo de piel, los aniones -iones con carga negativa- se repelen desde el electrodo negativo. Los cationes -iones cargados positivamente- se repelen análogamente desde el electrodo positivo. Debido a la forma del campo eléctrico generado por los electrodos planos, el movimiento eléctrico forma una corriente eléctrica impulsada a través de la piel en la dirección del gradiente de potencial eléctrico. El efecto neto de la iontoforesis resulta evidente cuando el movimiento de los iones debido al campo eléctrico prevalece sobre la difusión pasiva de iones a través de la piel. Cuanto mayor sea la densidad de la corriente y la cantidad de tiempo que la corriente eléctrica fluye a través de la piel, más grande es la cantidad de iones que penetra en la piel. La iontoforesis puede ampliar la gama de compuestos que se pueden administrar por vía transdérmica. Junto con los beneficios de eliminar el efecto del primer paso hepático y un mayor cumplimiento del paciente, las ventajas adicionales que la técnica iontoforética ofrece pueden resumirse como sigue (Williams *et al.*, 1992, Williams *et al.*, 1991 y Glikfeld *et al.*, 1988): administración de fármacos tanto ionizados como sin ionizar; dependiendo de si la corriente aplicada permite la administración continua o pulsada del fármaco; lo que permite una terminación más fácil de la administración del fármaco; ofreciendo mejor control sobre la cantidad de fármaco administrada ya que la cantidad de compuesto administrada depende de la corriente aplicada, la duración de la corriente aplicada y el área de la piel expuesta a la corriente; la restauración/preservación de la barrera de la piel funciona sin producir una irritación grave de la piel; mejorando la administración de moléculas polares así como los compuestos de alto peso molecular; capacidad de usarse para administración sistémica o administración local (tópica) de fármacos; reduciendo considerablemente la variabilidad entre sujetos o dentro del propio sujeto a la vista del hecho de que la velocidad de administración del fármaco es más dependiente de la corriente aplicada que de las características del estrato córneo.

El control de la dosificación del fármaco administrado al organismo es una característica crítica para muchas aplicaciones médicas. Algunas soluciones, tales como las proporcionadas en los documentos US2001009983 (A1) y US9327105 (B2), se han propuesto para liberar un perfil de corriente predefinido, consiguiendo de esta manera un control limitado sobre el fármaco administrado.

Para superar dicha limitación, otras invenciones como por ejemplo, los documentos US8428709 (B1), EP2949359

(A1), EP2810688 (B1), WO2008131072 (A1), US2007021711 (A1) y US6546282 (B1), proporcionan un sistema de control para el dispositivo iontoforético basado en la medición de la corriente administrada por el dispositivo. El controlador utiliza el valor de la corriente medida para ajustar la corriente a un perfil de administración predefinido que corresponde al fármaco estimado administrado al organismo. En una propuesta alternativa, el documento EP0616545 (B1) mide la carga transferida para expresar la cantidad acumulada estimada del fármaco administrado en el cuerpo.

Se proporciona otra estrategia alternativa para controlar cuánto fármaco se administra en el cuerpo, por ejemplo, en los documentos US2016279434 (A1), EP0830175 (B1) y US2009118710 (A1), donde un controlador modifica la liberación del fármaco dependiendo de parámetros externos tales como la edad del usuario, el tipo de piel o parámetros ambientales tales como la temperatura local y la presión atmosférica) o dependiendo de la medición de parámetros corporales tales como la concentración de glucosa o dependiendo del depósito de fármaco unido al dispositivo.

Otra estrategia alternativa para controlar cómo se libera el fármaco en el organismo se proporciona mediante diferentes diseños de dispositivos iontoforéticos. Como ejemplo, el documento US2004193089 (A1), utiliza una red de electrodos para conseguir una liberación espacial del fármaco. Como ejemplo adicional, el documento EP1067985 (B1), mide la impedancia para controlar el campo eléctrico y por tanto, como se administra el fármaco al organismo.

El documento WO 00/62857 A1 describe un parche iontoforético para la administración transdérmica de principios biológicamente activos, que comprende dos electrodos, dos depósitos de hidrogel, un sistema de detección óptico y una unidad de suministro de corriente que funciona como unidad de control, una unidad de estimulación y una unidad de retroalimentación.

Claramente, a pesar de un gran número de propuestas en el campo de los dispositivos basados en iontoforesis, el control de la dosificación, el perfil de administración espacial y temporal se basa en las mediciones de la corriente o tensión y en la consiguiente estimación de las cantidades de fármacos que se administran. Esta estrategia tiene un inconveniente principal, que está relacionado con el hecho que, en todos los dispositivos iontoforéticos, la corriente medida es un reflejo del movimiento de todos los iones del sistema, y, predominantemente, esta corriente tiene su origen en pequeños iones móviles de la solución del electrolito y solo una parte menor de la corriente puede atribuirse al movimiento y la transferencia de carga de las propias moléculas del fármaco. Teniendo en cuenta la correlación entre la corriente neta y la corriente que originalmente proviene de las moléculas de fármaco cargadas, se puede establecer una relación proporcional, pero que sigue dependiendo de muchos factores variables acoplados con diferencias entre sujetos.

Por lo tanto, uno de los desafíos actuales es vigilar en tiempo real la cantidad de fármaco que se administra a la piel. Medir esta cantidad de fármaco en o sobre la piel implica directamente una metodología muy compleja que es muy difícil de integrar en un dispositivo portátil o de un solo uso.

Descripción de la invención

Es por tanto un objetivo de la invención proporcionar un dispositivo iontoforético para la administración transdérmica vigilada y controlada en tiempo real de sustancias biológicamente activas y/o principios activos, que supere las limitaciones de los dispositivos convencionales y siga comprendiendo soluciones innovadoras simples y rentables.

La presente divulgación permite la medición directa de la concentración del fármaco y la vigilancia en tiempo real de la administración localizada de principio activo en elementos/áreas/volumenes confinados de la piel y el tejido subyacente, músculos, nervios o huesos por debajo de los electrodos, proporcionando también simultáneamente una regulación de la concentración de fármaco directa y en tiempo real basada en sensores de la cantidad de principio activo que se está administrando. La regulación temporal de la liberación de una sustancia o principio biológicamente activo es especialmente importante por ejemplo en la administración de fármacos que tratan enfermedades específicas donde la concentración de principio activo debe mantenerse en un determinado nivel. La administración localizada de la sustancia o principio biológicamente activo en una determinada área o volumen es especialmente importante cuando la sustancia o principio, por cualquier motivo, no debe alcanzar una parte específica de la piel o del cuerpo del usuario, en general.

La invención proporciona un parche que puede controlar espacial y temporalmente la administración transdérmica de un principio activo a una parte confinada del cuerpo del usuario, tal como la piel y los músculos, nervios o huesos del tejido subyacente. Al mismo tiempo, el parche puede monitorizar y detectar la cantidad administrada de principio activo y utilizar esta para el control activo del perfil de administración temporal y espacial. El parche comprende medios de control integrados, basados, por ejemplo, en un microprocesador. El parche puede ser autónomo y tiene medios de suministro eléctrico integrados, en forma de, por ejemplo, una batería de un solo uso. Como alternativa, el parche puede requerir medios externos de suministro eléctrico.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo iontoforético para la administración transdérmica de principios biológicamente activos de acuerdo con la reivindicación 1.

En realizaciones de la invención, los al menos dos electrodos son concéntricos, y dichos dos al menos depósitos de

hidrogel con los que dichos al menos dos electrodos están en contacto, son también concéntricos.

En realizaciones de la invención, el al menos un sistema de detección óptica comprende al menos un medio emisor de luz y al menos un medio de detección de luz.

5 En realizaciones de la invención, la unidad de control se configura para controlar uno o más de los siguientes parámetros de un modelo de estimulación: polaridad, amplitud, frecuencia de pulsos de tensión/corriente, duración de los pulsos de tensión/corriente y activación de al menos un electrodo de los al menos dos electrodos.

10 En realizaciones de la invención, una mezcla de hidrogel y principio activo comprendida en dicho al menos un depósito de hidrogel es translúcida en el intervalo de longitud de onda de funcionamiento, permitiendo por tanto la detección óptica por dicho al menos un sistema de detección óptico.

15 En realizaciones de la invención, el hidrogel comprendido en dicho al menos un depósito de hidrogel se configura para proporcionar un perfil de gradiente de concentración del principio activo ajustable y una conductividad eléctrica ajustable, controlando de este modo la concentración y la conductividad eléctrica en el al menos un depósito de hidrogel.

20 En realizaciones de la invención, cada electrodo de dichos al menos dos electrodos comprende contactos eléctricos independientes de los contactos eléctricos de otros electrodos de dichos al menos dos electrodos, permitiendo por tanto la administración independiente de estímulos eléctricos.

En realizaciones de la invención, el parche iontoforético comprende además medios de suministro eléctrico.

25 En realizaciones de la invención, el al menos un principio biológicamente activo que se va a administrar en la piel es uno de la siguiente lista: un fármaco, un profármaco, un factor de crecimiento tisular o una sonda biomédica, estando dicha sustancia en forma de un compuesto, proteína, péptido, nucleótido, ribozima, ARNbc, ARNi, vacuna o una combinación de los mismos.

30 De acuerdo con la presente divulgación, que no está comprendida en el alcance de la invención, se proporciona un uso del parche iontoforético anteriormente divulgado, en un tratamiento basado en la administración transdérmica de principios biológicamente activos mediante técnicas iontoforéticas.

35 De acuerdo con la presente divulgación, que no está comprendida en el alcance de la invención, se proporciona un uso de un parche iontoforético anteriormente divulgado para la administración simultánea de una pluralidad de sondas de alérgeno en un método para diagnosticar al menos una alergia, estando el método de diagnóstico basado en la administración transdérmica de principios biológicamente activos mediante técnicas iontoforéticas.

40 De acuerdo con la presente divulgación, que no está comprendida en el alcance de la invención, se proporciona un método para controlar la administración de al menos un principio activo desde un parche iontoforético, que comprende: administrar al menos un principio activo de acuerdo con un perfil inicial aplicando un modelo de estimulación a al menos dos electrodos en contacto con al menos dos depósitos de hidrogel respectivos, en contacto con la piel de un usuario, en donde al menos uno de dichos depósitos de hidrogel comprende dicho principio activo, en donde dicho modelo de estimulación comprende una pluralidad de parámetros de estimulación y localización de estímulos eléctricos; estimando la cantidad de dicho al menos un principio activo en dicho al menos un depósito de hidrogel midiendo un parámetro óptico en dicho depósito de hidrogel; determinando el perfil de administración real del principio activo administrado a la piel comparando la cantidad real del principio activo administrado con la cantidad del mismo correspondiente a dicho perfil inicial; si el perfil de administración real no se corresponde con el perfil inicial, modificar los parámetros de estimulación y/o el modelo de localización de la estimulación para conseguir el perfil de administración inicial. Las etapas de este método se repiten continuamente para conseguir el perfil de administración deseado.

Otras ventajas y características de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y estarán particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas.

55 Breve descripción de los dibujos

Para completar la descripción y con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la invención, se proporciona un conjunto de dibujos. Dichos dibujos forman parte integrante de la descripción e ilustran una realización de la invención, que debe interpretarse como un ejemplo de cómo puede llevarse a cabo la invención. Los dibujos comprenden las siguientes figuras:

65 Las figuras 1A y 1B muestran respectivamente vistas frontales y posteriores de un parche iontoforético de acuerdo con una realización de la invención. La figura 1C ilustra el parche iontoforético aplicado sobre el brazo de una persona.

La figura 2A muestra una sección transversal de un parche iontoforético de acuerdo con una realización de la

invención.

La figura 2B muestra un esquema que representa la disposición de los electrodos y la capa interfaz de electrodo-piel.

Las figuras 3A-3C muestran diferentes representaciones de la configuración del electrodo en un parche de acuerdo con las diferentes realizaciones de la invención como ejemplos.

La figura 4 muestra un diagrama funcional de los elementos funcionales del parche de acuerdo con una realización de la invención, así como la relación entre dichos elementos funcionales.

La figura 5 ilustra la generación, multiplexado y administración de señales pulsadas que se van a aplicar a un electrodo y los consiguientes perfiles espaciotemporales de administración del fármaco, de acuerdo con las realizaciones de la invención.

La figura 6 representa un diagrama de flujo de un bucle de control ilustrativo implementado mediante el parche que se representa esquemáticamente en la figura 4.

Las figuras 7A a 7L muestran una simulación del campo eléctrico y el flujo de corriente y el consiguiente perfil espaciotemporal de administración del fármaco en la piel de un usuario administrado mediante el parche de la invención.

Descripción de una manera de poner en práctica la invención

En este texto, el término "comprende" y sus derivaciones (tales como "que comprende", etc.), no deben entenderse en un sentido excluyente, es decir, estos términos no deben interpretarse excluyendo la posibilidad de que lo que se describe y define puede incluir elementos, etapas adicionales, etc.

En el contexto de la presente invención, el término "aproximadamente" y los términos de su familia (tales como "aproximado", etc.) deben entenderse como la indicación de valores muy próximos a lo que acompañan al término anteriormente mencionado. Esto quiere decir que, debe aceptarse una desviación dentro de los límites razonables de un valor exacto, ya que un experto en la materia entenderá que dicha desviación de los valores indicados es inevitable debido a las imprecisiones de la medición, etc. Lo mismo se aplica a los términos "aproximadamente" y "alrededor" y "sustancialmente".

La siguiente descripción no se debe tomar en sentido limitativo, sino que se proporciona únicamente con el propósito de describir los principios generales de la invención. A continuación se describirán las realizaciones de la invención a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos mencionados anteriormente que muestran aparatos y resultados de acuerdo con la invención.

En el contexto de la presente invención, la expresión "principios biológicamente activos" se refiere a fármacos, profármacos, factores de crecimiento tisular y sondas biomédicas, en forma de compuestos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ribozimas, ARNbc, ARNi, vacunas o cualquier otra forma o cualquier otra sustancia que pueda administrarse a través de la piel.

En el contexto de la presente invención, las expresiones "principio activo", "agente bioactivo" y "principio farmacéuticamente activo" se pueden usar de manera indistinta para referirse a un principio o sustancia que tiene una actividad fisiológica especificada o seleccionada mensurable cuando se administra a un sujeto en una cantidad significativa o eficaz o a un principio química, física, o biológicamente activo. Debe entenderse que el término "fármaco" está expresamente abarcado por la presente definición ya que se conocen muchos fármacos y profármacos que tienen actividades fisiológicas específicas. Como se utiliza en el presente documento, "profármaco" se refiere a una molécula que se convertirá en un fármaco. Los propios profármacos también pueden ser farmacológicamente activos, y por tanto están también expresamente incluidos dentro de la definición de "principio activo" que se ha citado anteriormente.

La invención proporciona un dispositivo (un parche) que puede controlar espacial y temporalmente la administración transdérmica de una sustancia y/o la administración de un principio activo, tal como una molécula farmacéutica, en una parte confinada del cuerpo del usuario, tal como la piel y los músculos, nervios o huesos del tejido subyacente. Los medios de control integrados se basan, por ejemplo, en un microprocesador.

Las figuras 1A y 1B muestran respectivamente las vistas frontales y posteriores de un parche iontoforético 10 de acuerdo con una realización de la invención. El parche puede ser desechable o recargable, tanto en términos de la pila como en términos de dosis adicionales de fármacos/compuestos. La figura 1C ilustra un uso concreto del parche 10, en este ejemplo, aplicado sobre el brazo de una persona.

La figura 2A muestra una vista lateral de un parche iontoforético 20 de acuerdo con una realización de la invención. En la figura 2A, la capa exterior o la protección exterior 18 se ha retirado parcialmente con fines ilustrativos para demostrar la parte interior del parche. Por la misma razón, un soporte o placa 4 (que comprende un sustrato o capa dieléctrica, denominado como 4 en la figura, y al menos una zona conductora 42) y un sustrato 2 de electrodo, comprendido con el parche, también se han retirado parcialmente para mostrar los electrodos 8 y los depósitos 9 de fármaco asociados comprendidos dentro del parche. La figura 2B muestra una sección transversal del parche iontoforético 20 de la figura 2A. Durante el uso, el parche 20 se dispone sobre la piel de un usuario 24. El modo general de funcionamiento del parche 20 es como sigue: un medio de descarga electrónico (cuyo diagrama de bloques se

explica en detalle con referencia a la figura 4) comprendido, incluido o dispuesto dentro del parche 20 es responsable de generar un modelo de estimulación formado por parámetros de estimulación eléctrica y una configuración de activación de los electrodos y para activar los electrodos 8 de acuerdo con el modelo de estimulación. El medio de descarga electrónico comprende, entre otros elementos, al menos un conjunto de electrodos o una matriz 8 de electrodos. El al menos un conjunto de electrodos o matriz 8 de electrodos comprende una pluralidad de electrodos. Hay al menos dos electrodos 8. En la realización que se muestra en las figuras 2A y 2B, se han usado tres electrodos 8 concéntricos. En otras palabras, hay un primer electrodo que tiene una determinada forma, un segundo electrodo que rodea al menos parcialmente el primer electrodo y un tercer electrodo que rodea al menos parcialmente el segundo electrodo. En la realización que se muestra, la forma del electrodo interior es redondeada u ovalada, pero puede tener cualquier otra forma. Algunas formas son más convenientes que otras para los electrodos externos: las más convenientes son circulares, ovaladas o un polígono que tiene ángulos suaves, tales como más de ocho ángulos. En las figuras 2A y 2B, los electrodos circundantes están formados por una tira en forma de anillo. La anchura de los electrodos y la distancia entre los adyacentes puede variar, dependiendo de la aplicación específica para la cual se diseña el parche.

Pueden realizarse otras implementaciones de los al menos dos electrodos 8. Las figuras 3A-3C muestran diferentes configuraciones del electrodo que se pueden incorporar en un parche.

Los electrodos 8 están ensamblados, incluidos o unidos al sustrato 2 del electrodo. El sustrato 2 del electrodo puede estar fabricado de poliéster, policarbonato, caucho de silicio o cualquier otro material delgado flexible que puede tejerse en forma de textil o procesarse como lámina delgada o estructura estratificada o cualquier otra técnica de fabricación para producir una capa delgada. En su lado opuesto con respecto al sustrato 2 del electrodo, los electrodos 8 están dispuestos sobre o unidos a un depósito de hidrogel 9 (denominado también depósito de fármaco) a partir del cual se puede administrar un principio activo a la piel del usuario 24. En la realización que se muestra en las figuras 2A y 2B, el depósito de hidrogel 9 se implementa siguiendo la misma forma y disposición de los electrodos, es decir, mediante tres depósitos 9 con forma de anillos concéntricos sobre los cuales se disponen respectivamente los tres electrodos 8. El espacio entre los depósitos 9 concéntricos está lleno de un material o medio 15 aislante, tal como aire. Puede haber un depósito de hidrogel 9 por electrodo 8.

El depósito de hidrogel 9, que retiene el principio activo que se va a aplicar a la piel del usuario cuando se usa el parche para administrar un principio activo a la piel del usuario, puede implementarse como una matriz de revestimiento. El material que forma esta matriz o el depósito 9 es un hidrogel. La sustancia puede disolverse en un disolvente y/o dispersarse en un polímero, con o sin excipientes, y esta mezcla genera a continuación la matriz mediante evaporación del disolvente y/o gelificación y/o cualesquiera otros procesos de polimerización. Alternativamente, el depósito de hidrogel 9 puede estar conformado como una almohadilla de gel en la que se introduce el principio activo mediante procesos de incubación, dispensación, pulverización o inyección. El material debe ser adecuado para usar como depósito para una sustancia o una solución de fármaco, tal como una solución iónica de fármaco, en su estado normal o por tanto adecuada cuando un aditivo hidrófilo adecuado se carga o se aplica al material.

La matriz o depósito 9 debe adherirse al electrodo y mantener contacto mecánico y eléctrico íntimo tanto con el electrodo como con la piel, utilizando cualquiera de un hidrogel adhesivo o añadiendo un adhesivo al depósito, como ya se ha mencionado. La matriz debe contener y retener una cantidad significativa de agua u otro disolvente y sustancias disueltas para difundirse en la estructura interna de la matriz y alcanzar la superficie de la piel. La matriz no debe permitir que haya fugas a granel del disolvente o las sustancias solubles. Los ejemplos no limitativos de materiales que proporcionan estas propiedades son polímeros de hidrogel de tipo metacrilato u otros polímeros tales como PVA, PEO, PEG, PVP, CMC y sus mezclas, u otros polímeros convencionales y sus mezclas, donde se usan procesos de polimerización, procesamiento con sustancias porógenas y reticulación de los polímeros para adaptar sus propiedades. Se pueden usar también otros materiales tales como artículos textiles, espumas o materiales minerales sinterizados, con la condición de que cumplan los requisitos ya descritos. La fuga de principio activo desde la matriz se evita por las propiedades físicas y químicas de la matriz, tales como la naturaleza hidrófila del material de la matriz y su estructura interna, tales como el tamaño de poro de la red de la matriz, el grado de reticulación del polímero de hidrogel, y así sucesivamente.

El depósito de hidrogel 9 puede comprender, contener o mantener al menos un principio activo que se va a administrar transdérmicamente a la piel 24. Los ejemplos no limitativos de principios biológicamente activos que pueden mantenerse en el depósito de hidrogel 9 son fármacos, profármacos, factores de crecimiento tisular y sondas biomédicas, en forma de compuestos, proteínas, péptidos, nucleótidos, ribozimas, ARNbc, ARNi, vacunas o cualquier otra forma o cualquier otra sustancia que pueda administrarse a través de la piel. Las sustancias que se van a administrar están fuera del alcance de la presente invención.

Se pueden usar diferentes tipos de hidrogel biocompatible, ya sean sintéticos o naturales, ya estén físicamente reticulados o químicamente reticulados, etc. El hidrogel puede ser o puede comprender un polímero. Dichos polímeros incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes ejemplos y mezclas de los mismos: polietilenglicol y derivados, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), quitosana y derivados, ácido acrílico y derivados, hidrogeles preparados mediante química de clic (ejemplo: reacción de tiol-eno), alginato y derivados, fibroína de seda y derivados, etc. El

hidrogel puede ser de composición homogénea o, como alternativa, comprender al menos dos subconjuntos unidos de naturaleza química diferente. Puede presentar también propiedades isotropas o anisótropas. El parche puede ser desechable o recargable, lo que significa por ejemplo que una dosis adicional de fármacos/compuestos se recarga cuando sea necesario. En este caso, el proceso de reutilizar el parche se lleva a cabo por ejemplo sustituyendo el depósito 9 hidrogel usado (u otra matriz transportadora del fármaco) por un nuevo depósito de hidrogel cargado con la sustancia activa, a través de un procedimiento de quitar y reemplazar.

El depósito de hidrogel 9 puede ser conductor y adhesivo a la piel 24. En este caso, no se requiere ningún elemento adhesivo adicional. Como alternativa, se puede usar un tipo diferente de hidrogel que no proporcione suficiente adhesión a la piel para que el parche cumpla su función prevista, en cuyo caso se necesita un elemento de refuerzo de contacto adicional. Este elemento puede ser un componente adhesivo integrado en el parche o, como alternativa, un dispositivo adecuado (por ejemplo, una correa elástica) que mantiene mecánicamente el parche en contacto íntimo con la piel.

El hidrogel puede configurarse para proporcionar un perfil de gradiente de concentración del principio activo ajustable y una conductividad eléctrica ajustable. Esto significa que el hidrogel tiene la capacidad de controlar y conseguir cualquier concentración y distribución deseable del principio activo en el depósito 9 así como cualquier conductividad eléctrica deseable del depósito 9. En este contexto, la concentración, distribución o conductividad eléctrica deseable se refiere a concentraciones, distribuciones o conductividades eléctricas bien conocidas como las divulgadas en los parches de la técnica anterior. El término ajustable se refiere a dicha capacidad de controlar y conseguir los valores de concentración, distribución o conductividad eléctrica deseables.

Los medios de descarga electrónicos comprenden también una unidad de estimulación 6, una unidad de desmultiplexado 10, una unidad de control 11 y una unidad de memoria 1. Los componentes comprendidos en el medio de descarga electrónico están soportados o incluidos en una placa o soporte 4, tal como, aunque no de forma limitativa, una PCB (placa de circuito impreso). Las placas 4 típicas comprenden una capa de sustrato dieléctrico (fabricada de, por ejemplo, material plástico, e identificada en la figura 2B con la referencia 4) y una capa o zona conductora 42 que permite el contacto eléctrico con los componentes dispuestos sobre el sustrato dieléctrico de la placa 4. La unidad de estimulación 6, la unidad de desmultiplexado 10, la unidad de control 11 y la unidad de retroalimentación 1 están dispuestas o incluidas sobre el sustrato dieléctrico de la placa 4. Estos componentes pueden estar comprendidos físicamente en un único chip o en varios. En la implementación que se muestra en las figuras. 2A y 2B, cada componente 6, 10, 11, 1 se ha implementado en un chip diferente.

Los contactos eléctricos 5 (denominados también conductores o cables) conectados a los electrodos 8 están en contacto eléctrico con la capa o zona conductora 42 de la placa 4, permitiendo así la comunicación eléctrica entre los electrodos 8 y la unidad de desmultiplexado 10 unida a la placa 4, como se describirá con referencia a la figura 4. Los electrodos 8 pueden ser electrodos de película delgada, aunque pueden utilizarse en su lugar cualesquiera otros tipos de electrodos adecuados. Los electrodos 8 se configuran para activarse/desactivarse y para aplicar parámetros de estimulación según un modelo de estimulación aplicado sobre la piel de un usuario 24.

El medio de descarga electrónico también comprende un sistema de detección óptico 3, 12 para medir directamente la concentración de fármaco en el uno o más depósitos de hidrogel 9 y, por tanto, para vigilar al menos la administración temporal del principio activo en elementos/áreas/volumenes confinados de la piel 24 y el tejido subyacente, músculos, nervios o huesos, por debajo de los electrodos 8. Esta vigilancia de al menos la administración temporal del principio activo se lleva a cabo como sigue: El sistema de detección óptico 3, 12 mide la cantidad de principio activo restante en un depósito de hidrogel 9 a lo largo del tiempo. Esto significa que la cantidad no restante de principio activo (con respecto a la cantidad total bien conocida de principio activo originalmente presente en el depósito de hidrogel 9) dentro del depósito de hidrogel 9 ya se ha administrado a la piel. Se toman mediciones consecutivas de la concentración de principio activo en el depósito 9 para determinar la cantidad administrada de principio activo a la piel. Se llevan a cabo las mediciones en intervalos de tiempo predefinidos, tal como, aunque no de forma limitativa, en frecuencias de muestreo de 0,1 a 100 Hz. Con respecto a las mediciones obtenidas por el sistema de detección óptico 3, 12, la unidad de retroalimentación 1 calcula un perfil de administración temporal del principio activo a la piel. En otras palabras, una señal de luz medida por el medio de detección óptico se transfiere (se traduce) a un valor de concentración a lo largo de la sesión de administración llevada a cabo por el parche. A partir de la información obtenida por la unidad de retroalimentación 1 y proporcionada a la unidad de control 11, la unidad de control 11 decide qué estímulos eléctricos y qué electrodos deben activarse a continuación, controlando de este modo el campo eléctrico en el interior de la piel y controlando de este modo la administración del principio activo dentro de la piel. Esto se lleva a cabo en determinados intervalos de tiempo, tal como, aunque no de forma limitativa, en frecuencias de muestreo de 0,1 a 100 Hz. Por tanto, el control en tiempo real (es decir, el control temporal o el control en el eje de tiempo) de la cantidad del principio activo que se está administrando dentro de la piel 24 se consigue mediante este sistema de detección óptico 3, 12. El sistema de detección óptico 3, 12 puede comprender una pluralidad de elementos de detección ópticos. En este caso, el sistema de detección óptico 3, 12 mide la concentración de fármaco en diferentes localizaciones de un depósito de hidrogel 9. Por tanto, esto permite la vigilancia de la administración espaciotemporal del principio activo en elementos/área/volumenes confinados de la piel 24 y el tejido subyacente, músculos, nervios o huesos, por debajo de los electrodos 8. A partir de las mediciones obtenidas por la pluralidad de elementos incluidos en el sistema de detección óptico 3, 12, la unidad de retroalimentación 1 calcula un perfil espaciotemporal de

administración del principio activo a la piel. Posteriormente, la unidad de control 11 decide qué estímulos eléctricos y qué electrodos deben activarse a continuación. Los contactos eléctricos 5 están hechos de un material conductor. Los ejemplos no limitativos de materiales conductores son cobre, plata, oro, carbono o cualquier otro material conductor o combinación de los mismos. Cada contacto 5 puede activarse independientemente a través de la unidad de desmultiplexado 10, como se muestra por ejemplo en la figura 2B y en las figuras 3A-3C y se explica según la figura 4. El modelo de estimulación deseado puede administrarse a al menos dos contactos 5 eléctricos. Los contactos 5 eléctricos pueden fabricarse mediante técnicas de fabricación convencionales, tales como serigrafía, deposición de PVD o CVD en el lado correspondiente del sustrato 2 de electrodo. Por ejemplo, los miniorificios del sustrato 2 del electrodo pueden rellenarse con un material conductor, estableciendo así una conexión eléctrica (mediante conexión) entre los electrodos 8 y los contactos 5.

El parche 20 puede ser autónomo y puede tener un medio de suministro eléctrico 13 integrado (medio de suministro de corriente CC), por ejemplo, en forma de una pila 13, tal como una pila de uso único. En el parche 20 ilustrado, el medio de suministro eléctrico 13 está comprendido en el volumen delimitado por la protección 18 exterior. Cuando se usa una batería de un solo uso, el parche 20 es desechable. Los ejemplos no limitativos de pilas son pilas de botón o pilas de película flexible. En las figuras 2A y 2B, el medio de suministro eléctrico 13 está dispuesto sobre la placa 4. Como alternativa, el parche puede requerir medios externos de suministro eléctrico. El parche 20 puede comprender además un indicador emisor de luz (no se muestra en las figuras 2A-2B), configurado para emitir luz cuando el parche 20 está en estado ON (trabajando) y no emitir luz cuando el parche 20 está en estado OFF. En un ejemplo no limitativo, el indicador emisor de luz es un LED (diodo emisor de luz).

El dispositivo (parche) 20 comprende una protección exterior o elemento protector 18 que protege y aísla la circuitería electrónica y mantiene la integridad mecánica del parche. La parte o lado del elemento protector 18 diseñada para estar en contacto con la piel del usuario 24 puede revestirse con un adhesivo, asegurando por tanto la posición y el contacto íntimo del parche 20 con la piel 24 del sujeto. Esto es de particular interés cuando el depósito de hidrogel 9 no es lo suficientemente adhesivo para asegurar la posición y la integridad de la interfaz parche/piel. Cuando el depósito de hidrogel 9 es suficientemente adhesivo, el elemento protector 18 puede usarse solo para el aislamiento y la protección del entorno de la circuitería electrónica alojada dentro del parche. El elemento protector 18 puede estar fabricado de un material poroso, flexible, eléctricamente aislante. Los ejemplos no limitativos de dichos materiales son espumas de poliuretano procesadas a películas delgadas, poliéster, nailon o celulosa, celulosa reforzada con polímero o cualquier otro material convencional adecuado.

El medio de descarga electrónico del parche 20 puede monitorizar y detectar la cantidad administrada de principio activo y utiliza esta cantidad detectada de principio activo para controlar el perfil de administración temporal y espacial. La figura 4 muestra un diagrama funcional del bloque 40 de descarga electrónica del parche 20. En el diagrama mostrado, el bloque 40 de descarga electrónica está compuesto de los elementos principales ya divulgados con referencia a las figuras 2A y 2B: electrodos 8, depósito de hidrogel 9 (normalmente uno por electrodo, aunque en la figura 4 está diagramáticamente representado como un bloque 9 único), uno o más sistemas de detección óptica 3, 12, unidad de retroalimentación 1, unidad de control 11, unidad de estimulación 6 y unidad de desmultiplexado 10. El medio de descarga electrónico permite la administración de estímulos eléctricos en modo de control tanto por tensión como por corriente.

La corriente eléctrica de entrada (corriente o tensión) que se va a enviar a cada electrodo 8 se modula individualmente y se convierte a los pulsos de energía o estímulos eléctricos (modelo de estimulación) necesarios/programados, que recibirán los electrodos 8. Esto se lleva a cabo mediante la unidad de control 11, que comprende medios de procesamiento, tal como, aunque no de forma limitativa, un microprocesador programable, que controla la unidad de estimulación 6 y la unidad de desmultiplexado 10. La sustancia se mantiene en el uno o más depósitos de hidrogel 9 y a continuación se administra a la piel 24. La unidad de control 11 gestiona las diferentes condiciones transdérmicas de administración de fármaco. Su medio de procesamiento se proporciona con software programable configurado para controlar la intensidad, secuencia, frecuencia, velocidad, información de la sincronización, localización de los estímulos administrados y polaridad del electrodo y cualquier otro parámetro suministrado para gestionar la administración de la sustancia. Esto se consigue variando la corriente eléctrica o la tensión aplicada a los electrodos 8 (corriente o tensión que se aplica a uno o más electrodos individualmente, es decir, la corriente o tensión que se va a aplicar a un electrodo es independiente de la corriente o tensión que se va a aplicar a cualquier otro electrodo). La unidad de control 11 puede programarse para proporcionar varios perfiles de administración de sustancias. La duración y la frecuencia de administración varía dependiendo del protocolo de tratamiento (prescripción médica).

El trabajo general del parche 20 (en particular, de su medio 40 de descarga electrónico) se muestra en el diagrama funcional de la figura 4. La unidad de estimulación 6 genera pulsos de estimulación controlada de corriente o tensión como una forma de onda pulsada o *p/let* (secuencia temporal de una pluralidad de pulsos de frecuencia y/o amplitud igual o diferente). Para que la unidad de estimulación 6 genere la secuencia de pulsos, la unidad de estimulación 6 comprende preferentemente un único canal generador de tensión y/o de corriente, configurado para generar un *p/let* a partir de los parámetros de estimulación generados por la unidad de control 11. Los parámetros de estimulación del *p/let* se determinan por la unidad de control 11. Los parámetros de estimulación de la forma de onda pulsada son algunos o todos de los siguientes parámetros: amplitud de la estimulación, CC, CA, frecuencia, duración de pulso, duración de ausencia de pulso o estímulos pulsados, donde los pulsos administrados pueden ser n monofásicos,

bifásicos, bifásicos compensados o cualesquiera otros estímulos pulsados convencionales. Cada pulso del *p/et* puede distribuirse o asignarse a uno o más electrodos 8. Esta asignación se ejecuta mediante la unidad de desmultiplexado 10 siguiendo las instrucciones de la unidad de control 11, que indica a la unidad de desmultiplexado 10 la localización de los estímulos (selección del uno o más electrodos para cada pulso que se va a administrar) y la polaridad del pulso administrada al uno o más electrodos. En otras palabras, la combinación adecuada de electrodos activos a estimular con los pulsos generados por la unidad de estimulación 6, está ordenada por la unidad de control 11. Esta combinación adecuada de electrodos activos se ejecuta mediante la unidad de desmultiplexado 10. La liberación de principio activo, incluyendo su cantidad y profundidad de penetración, a partir del depósito de hidrogel 9 se controla así mediante la unidad de control 11 a través de la secuencia de activación del electrodo tras la distribución de pulsos (*p/et*) realizada por la unidad de desmultiplexado 10. En síntesis, la unidad de estimulación 6 genera una secuencia temporal de una pluralidad de pulsos de acuerdo con los parámetros seleccionados/calculados por la unidad de control 11, que selecciona/calcula adicionalmente qué electrodo o electrodos y con qué polaridad debe aplicarse cada pulso. La unidad de control 11 comprende medios para controlar independientemente los diferentes parámetros de estímulos eléctricos para cada electrodo, tales como polaridad, duración, amplitud, frecuencia o cualquier otro parámetro que un experto pueda contemplar. En cualquier instante temporal cuando se aplican estímulos, al menos un electrodo sirve como ánodo y al menos un electrodo sirve como cátodo. La unidad de control 11 puede cambiar la polaridad de los electrodos en cualquier instante temporal cuando se aplican los estímulos. Además, cualesquiera parámetros de estímulos eléctricos administrados a dos o más electrodos puede ser constante o variable (cambiado en el tiempo). Todo esto se consigue todo mediante un circuito programable, tal como un microcontrolador, comprendido en la unidad de control 11, que comprende medios de control que tienen programas de estimulación, cuya ejecución puede predefinirse o basarse en un algoritmo de un sistema de control de bucle cerrado que se basa en las señales del detector de bioretroalimentación. El programa de estimulación puede aleatorizarse para cada principio activo y matriz, y para cada aplicación específica. La unidad de control 11 también lleva a cabo la calibración interna antes de la estimulación, cuando el control de la dosificación se adapta a diversos fármacos y formulaciones dirigidas incluyendo encapsulación u otras partículas transportadoras. Los parámetros de estimulación eléctrica se administran a la configuración deseada del electrodo en un protocolo predefinido dependiente del tiempo. El circuito programable, tal como un microcontrolador, se programa también para controlar el consumo de energía desde la fuente de alimentación.

Como ya se ha indicado, la cantidad de principio activo en el depósito de hidrogel 9 se mide con el sistema de detección óptico 3, 12. Se toman mediciones consecutivas de la concentración de principio activo en el depósito 9 para determinar la cantidad administrada de principio activo a la piel. Se llevan a cabo las mediciones en intervalos de tiempo predefinidos, tal como, aunque no de forma limitativa, en frecuencias de muestreo de 0,1 a 100 Hz. Basándose en los datos medidos, la unidad de retroalimentación 1 determina o estima el perfil de administración del principio activo real. Esto se puede llevar a cabo de la siguiente manera: Se conoce la concentración original ($t=t_0$) de principio activo dentro del depósito de hidrogel 9 y se almacena, por ejemplo, en medios de memoria asociados a un microprocesador. Se mide la concentración de principio activo en el depósito de hidrogel ($t=t_1$). La cantidad de principio activo liberado es la diferencia entre la concentración original bien conocida ($t=t_0$) y la concentración medida a $t=t_1$. El valor de la cantidad de principio activo liberado se almacena (por ejemplo, en medios de memoria asociados a un microprocesador). Este proceso se repite continuamente, de tal manera que una serie de puntos temporales representa cómo el principio activo está siendo administrado a la piel a lo largo del tiempo. La unidad de control 11 compara el perfil de administración estimado proporcionado por la unidad de retroalimentación 1 con un perfil de administración deseado, por ejemplo, un perfil de administración establecido de acuerdo con una prescripción médica. Basándose en el resultados de esta comparación, la unidad de control 11 actualiza el modelo de estimulación cambiando los parámetros de estimulación (a través de la unidad de estimulación 6) y/o la localización de la estimulación y/o la polaridad (a través de la unidad de desmultiplexado 10).

La figura 5 muestra un ejemplo de una forma de onda pulsada (*p/et* de estimulación) que se puede aplicar a una matriz de electrodos. La forma de onda pulsada o *p/et* se define por sus parámetros, tales como la amplitud del pulso, frecuencia del pulso, duración de pulso, duración o ausencia del pulso, etc. Esta forma de onda pulsada se genera en la unidad de estimulación 6 siguiendo las instrucciones de la unidad de control 11 y se proporciona a la unidad de desmultiplexado 10 que envía, en cada instante temporal, cada pulso de la forma de onda pulsada a uno o más electrodos de la matriz 8 de electrodos (en la figura 5, denominada como electrodo_1, electrodo_2 y electrodo_3) de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por la unidad de control 11 en términos de localización (selección del electrodo) y polaridad. Por ejemplo, el primer pulso de la forma de onda pulsada se aplica al electrodo_1, el segundo pulso de la forma de onda pulsada se aplica al electrodo_2 con la polaridad cambiada, y así sucesivamente. Como se puede observar, el pulso 6 y el pulso 7 se aplican al electrodo_2 y al electrodo_3 simultáneamente (y en este ejemplo, con la polaridad cambiada). En síntesis, la figura 5 muestra cómo se generan y distribuyen los estímulos, controlando de este modo el perfil de administración. El sistema de detección óptico 3, 12 se configura para medir y determinar un cambio relativo en la cantidad o concentración del principio activo contenido en el depósito de hidrogel 9. El sistema de detección óptico puede comprender al menos un medio emisor de luz 3, tal como un diodo emisor de luz (LED) y al menos un medio detector de luz 12, tal como un fotodiodo. En las figuras 2A y 2B, se muestran un medio emisor de luz 3 y un medio detector de luz 12. Un experto en la materia entenderá que el sistema de detección óptica puede comprender otros componentes no mostrados, tales como componentes electrónicos. Las propiedades ópticas del hidrogel cambian a medida que el principio activo se administra mediante el parche iontoforético 20 a la piel/organismo. El sistema de detección óptico mide las propiedades ópticas del hidrogel (mezclado con el principio activo)

comprendido en el depósito de hidrogel 9 y compara los valores medidos con los valores de calibración. Puede haber al menos un sistema de detección óptica por depósito de hidrogel que comprende principio activo. En la realización que se muestra en las figuras 2A y 2B, se han representado tres depósitos de hidrogel independientes, estando cada uno de ellos asociado a un electrodo diferente (tres electrodos concéntricos). Aunque para fines ilustrativos solo se ha representado un sistema de detección óptico 3, 12, en este caso, en el depósito de hidrogel asociado con el electrodo más interno, puede haber al menos un sistema de detección óptico 3, 12 por depósito de hidrogel. Los valores de calibración son valores experimentales obtenidos previamente usando el mismo hidrogel con una gama completa de concentraciones del principio activo, y/o utilizando simulaciones numéricas, es decir, de acuerdo con un procedimiento de calibración convencional. Para cada depósito de hidrogel y combinación de principio activo, se obtiene un conjunto de valores de calibración. Una vez que la información de dicho proceso de calibración se compara con la salida del sistema de detección óptico 3, 12 en cualquier momento del proceso de administración, la unidad de retroalimentación 1 envía el perfil de liberación del principio activo de la corriente estimada a la unidad de control 11, que ajusta el modelo de estimulación (parámetros de estimulación y selección de electrodos) para controlar la cantidad del fármaco administrado a la piel. En otras palabras, el modelo de estimulación se define mediante todos los parámetros eléctricos que definen los estímulos del pulso (amplitud, duración, frecuencia) y la localización de la administración que es una dirección del electrodo usada para administrar los estímulos. El sistema de detección óptico 3, 12 puede determinar la concentración del principio activo contenido en uno o múltiples depósitos de hidrogel 9 y estimar la cantidad administrada en determinado instante temporal a una determinada área de la piel. Basándose en la cantidad estimada de principio activo administrado a la piel en un momento dado, se controlan el perfil de administración en tiempo y espacio.

El sistema de detección óptico 3, 12 puede configurarse para medir cambios en las propiedades de transmisión/absorción del depósito de hidrogel que contiene un principio activo (es decir, las propiedades de la mezcla o suspensión de hidrogel y principio activo), debido al hecho de que las propiedades de transmisión/absorción de la mezcla varían a medida que se administra el principio activo a la piel 24. Esta medición de las propiedades de transmisión/absorción puede llevarse a cabo mediante el al menos un medio emisor de luz 3 y el al menos un medio detector de luz 12. El modelo de absorción determinado (o el modelo de transmisión determinado) se compara con un modelo de referencia que comprende resultados experimentales obtenidos como resultado de analizar diferentes concentraciones del principio activo mezclado con hidrogel, para obtener la concentración de corriente de la sustancia activa en el hidrogel. La estimación de la cantidad del fármaco administrada a la piel se lleva a cabo calculando la diferencia entre la cantidad del fármaco inicialmente introducida en el hidrogel y la concentración de la corriente determinada por el sistema de detección óptica en cualquier instante temporal durante el proceso de administración. En otras palabras, se mide la diferencia relativa en la absorción/transmisión de luz; esta diferencia relativa se correlaciona con el cambio de concentración del principio activo en el depósito.

El sistema de detección óptico 3, 12 puede configurarse alternativamente para medir cambios en otras propiedades ópticas de la mezcla de hidrogel y principio activo, tales como cambios en el índice de refracción o cambios en la fluorescencia. No hace falta decir que, los cambios en la fluorescencia pueden medirse siempre que la sustancia activa sea fluorescente a la longitud de onda de funcionamiento.

Para conseguir la detección óptica, la mezcla de hidrogel y principio activo comprendida en dicho depósito de hidrogel 9 es translúcida en el intervalo de longitud de onda de funcionamiento, de manera que la luz en la longitud de onda de funcionamiento pueda viajar a través de la mezcla. En otras palabras, dicha mezcla debe ser transparente o translúcida o debe tener un valor de la absorbancia en el intervalo de longitudes de onda de funcionamiento por debajo de un determinado umbral que permita la detección óptica. Por tanto, se usa preferentemente un hidrogel ópticamente transparente o translúcido.

La propiedad óptica que se va a medir dependerá de la combinación de depósito de hidrogel/principio activo. El intervalo de longitudes de onda de funcionamiento, así como la cantidad y tipo de medios emisores de luz y medios detectores de luz, se puede también seleccionar dependiendo de dicha combinación de hidrogel/principio activo.

La figura 6 representa un diagrama de flujo del bucle de control implementado por el medio 40 de descarga electrónico incluido en la figura 4. Una vez que el dispositivo 20 se activa (etapa 61), el medio 40 de descarga electrónico pasa al modo activo y comienza la operación de administración del fármaco en un perfil predefinido (etapa 62), tal como un perfil definido de acuerdo con una prescripción médica. La unidad de control 11 genera parámetros de estimulación (etapa 63-1) que corresponden al perfil de administración del principio activo predefinido. Los parámetros de estimulación pueden generarse inicialmente a velocidad constante. Los parámetros son, por ejemplo: CC, CA o estímulos pulsados (monofásicos, bifásicos, bifásicos compensados o cualesquiera otros estímulos pulsados convencionales), amplitud, frecuencia y duración de la estimulación. Estos parámetros se envían a la unidad de estimulación 6. Sustancialmente en paralelo, la unidad de control 11 genera también (etapa 63-2) un modelo de localización de la estimulación correspondiente al electrodo o electrodos que se van a estimular, así como la polaridad de los electrodos que se van a estimular con cada pulso. El modelo de localización de la estimulación se administra a la unidad de desmultiplexado 10. A continuación, la unidad de estimulación 6 genera (etapa 64) pulsos de estimulación (forma de onda pulsada) a partir de las instrucciones recibidas desde la unidad de control 11. Estos pulsos de estimulación generados se envían a la unidad 6 de multiplexado. A continuación, la unidad 6 de desmultiplexado transforma (etapa 65) los pulsos de entrada recibidos (en la etapa 64) en diferentes señales independientes para al

menos un electrodo de acuerdo con el modelo de localización (en la etapa 63-2) y, en cada instante temporal, cada pulso generado por la unidad de estimulación 6 se administra desde la unidad 6 de desmultiplexado a uno o más de los electrodos 8 que forman la matriz de electrodos, que están unidos al depósito de hidrogel 9, como se explica con referencia a la figura 4. De esta forma, en la etapa 65 se crean campos eléctricos y las moléculas de fármaco (principio activo) comprendidas en el depósito de hidrogel 9 se transfieren desde el depósito 9 al organismo y se transportan al interior del organismo de acuerdo con el campo eléctrico creado.

Además, cuando el medio 40 de descarga electrónico entra en el modo activo, la unidad de control 11 activa también la unidad de retroalimentación 1 para iniciar el funcionamiento. La unidad de retroalimentación 1 activa el sistema de detección óptico 3, 12. El sistema de detección óptico 3, 12 comienza a medir la concentración de fármaco en el depósito de hidrogel 9 y proporciona una señal con respecto a esta medición a la unidad de retroalimentación 1. Al inicio del funcionamiento, el sistema de detección óptico 3, 12 mide la concentración inicial de principio activo en el depósito 9 (o en cada depósito, suponiendo en general que existe más de uno, por ejemplo, uno por electrodo). La unidad de control 11 registra la concentración inicial de principio activo en el depósito 9, por ejemplo, en una memoria interna. Los datos de calibración para una combinación de una pluralidad de depósitos de hidrogel/principio activo se almacenan también en un medio de memoria de la unidad de control 11. Basándose en la información de la calibración almacenada, una señal de luz medida por el medio de detección óptico se transfiere a un valor de concentración a lo largo de la sesión de administración llevada a cabo por el parche. La unidad de retroalimentación 1 determina (etapa 66) de esta manera la concentración en este momento de principio activo en el depósito 9. A continuación, la información de la concentración se transmite a la unidad de control 11. A partir de la concentración instantánea (concentración en ese momento) en el depósito 9 obtenida a partir de la unidad de retroalimentación 1, la unidad de control 11 puede determinar (etapa 67) la cantidad real de principio activo administrado al organismo mediante la sustracción de la concentración inicial que se almacena, por ejemplo, en una memoria interna. La unidad de control 11 compara a continuación (etapa 68) la cantidad real de sustancia activa administrada con la cantidad teórica que debería haberse administrado de acuerdo con el perfil predefinido. Si el perfil de administración real es igual al perfil predefinido (etapa 69), la unidad de control 11 sigue generando parámetros de estimulación como se realiza en las etapas previas 63-1, 63-2. Si el perfil de administración real (medido con el sistema de detección óptico 3, 12) NO es igual al perfil predefinido (etapa 70), entonces, la unidad de control 11 modifica los parámetros de estimulación y/o el modelo de localización de la estimulación para conseguir el perfil de administración deseado (etapa 71). La unidad de control 11 sigue generando parámetros de estimulación de acuerdo con el perfil actualizado y envía las instrucciones correspondientes a la unidad de estimulación 6 (etapa 63-1) y a la unidad de desmultiplexado 10 (etapa 63-2). En otras palabras, la unidad de control 11 genera nuevos parámetros de estimulación y continúa las etapas de los bucles de control.

Las figuras 3A a 3C muestran posibles realizaciones de diseño/configuración de los electrodos del parche iontoforético. La figura 3A muestra un sistema 441 de electrodos multianillo concéntricos. El sistema 441 de electrodos comprende seis electrodos 441A 441B 441C 441D 441E 441F concéntricos. Debe señalarse que aunque en este diseño los seis electrodos son concéntricos, pueden adoptar cualquier otra disposición. En esta realización, se fabrican de Ag/AgCl. La figura 3A muestra también los contactos eléctricos 416 (5 en la figura 2B) del sustrato 417 del electrodo (2 en la figura 2B). El electrodo 441A más interno puede tener una polaridad que es opuesta a la polaridad de los electrodos 441B 441C 441D 441E 441F restantes. Los electrodos 441B 441C 441D 441E 441F restantes pueden tener un potencial igual o desigual. Se hace notar que el potencial eléctrico desigual contribuye a la distribución espacial de la sustancia. Esto se explica a continuación, en relación a las figuras 7A a 7J. El electrodo 441A interno puede tener polaridad positiva (ánodo) y todos los electrodos 441B 441C 441D 441E 441F externos pueden tener polaridad negativa (cátodo o un electrodo indiferente). Esto significa que cuando los electrodos se activan a través de los medios de descarga electrónicos del parche, la evolución de la administración transdérmica de la sustancia -cuando existe una- está controlada temporal y espacialmente.

Cuando se aplica una corriente/tensión, el control espacial de la administración transdérmica de la sustancia se consigue gracias a los diferentes electrodos que la rodean: cuanto más cercano está un electrodo al electrodo 441A más interno, cuanto menos profundamente dentro de la piel la sustancia se desplaza. Por el contrario, el electrodo 441F más externo aplica menos atracción del campo eléctrico, como consecuencia de eso, la sustancia se desplaza más profundamente dentro de la piel en lugar de desplazarse en paralelo a la superficie de la piel.

La figura 3B muestra otro sistema 443 de electrodos concéntricos (vista frontal a la izquierda y vista posterior a la derecha). El sistema 443 de electrodos comprende dos electrodos concéntricos 443A 443B. En esta realización, se fabrican de Ag/AgCl. Se muestran también los contactos eléctricos 416 (5 en la figura 2B) del sustrato 417 del electrodo (2 en la figura 2B). En esta realización, el electrodo 443A más interno tiene una forma redondeada, pero puede tener alternativamente cualquier otra forma. El electrodo 443B exterior rodea totalmente el primer 443A. Una variación en el tamaño y distancia relativos entre los segmentos de los electrodos definirá la forma del campo eléctrico por debajo de los electrodos. Hablando en general, y sin tener en cuenta la falta de homogeneidad dieléctrica de la piel, una distancia más grande entre los electrodos da como resultado campos eléctricos "más profundos" de magnitud biológicamente significativa y, por consiguiente, una penetración más profunda del principio activo diana. Además, suponiendo que se vaya a administrar una sustancia activa bajo el electrodo central, el mayor tamaño del electrodo central puede acomodar una matriz cargada de sustancia más grande y permite de esta manera aumentar la cantidad global del fármaco que se va a administrar.

La figura 3C muestra un electrodo 444 de la matriz. En esta realización, un único sustrato 417 del electrodo (2 en la figura 2B) tiene una pluralidad de sistemas de electrodos. En este ejemplo en particular, hay 3x4 sistemas de electrodos. Cada sistema de electrodos puede tener cualquier configuración en particular, similar a las descritas en las figuras 3A y 3B o cualquier otra configuración. En el ejemplo de la figura 3C, hay 12 sistemas de electrodos, comprendiendo cada uno de ellos dos electrodos concéntricos, fabricados por ejemplo de Ag/AgCl. Esta implementación es especialmente útil en determinadas aplicaciones, por ejemplo, para la administración simultánea de múltiples cantidades controladas de sustancias alérgenas (sondas) desde un parche en la piel (generalmente, aunque no de forma limitativa sobre el antebrazo) para llevar a cabo un test de alergia. Cada conjunto de electrodos o matriz de electrodos puede diseñarse para la administración transdérmica de una sustancia diferente. En otras palabras, cada uno de los 3x4 segmentos de dos electrodos se usa como una sonda de alérgeno única. Dependiendo de la sustancia, la matriz de electrodos puede tener una configuración específica (número de electrodos, anchura de la tira que forma el electrodo (por ejemplo, anillo), separación entre electrodos consecutivos, y así sucesivamente). La sustancia alérgena se introduce en el depósito de hidrogel 9 bajo el electrodo central y el electrodo concéntrico circundante se usa como electrodo de tierra (no está cargado con la sustancia alérgena). Uno o más conjuntos de electrodos en la matriz se pueden usar como "blancos" o controles y, en este caso, no se carga sustancia alérgena en ninguno de los dos segmentos. Esta realización utiliza circuitería electrónica similar, medios de suministro eléctrico y etapa de salida a las realizaciones anteriores. Se predefine un control espacial de la administración de alérgeno mediante el diseño del elemento de dos segmentos a la vez que se puede cambiar el control de la administración temporal en tiempo real mediante los parámetros de estimulación definidos independientemente para cada uno de los dos segmentos del electrodo, a través de la unidad de control 11.

Las figuras 7A a 7J muestran un modelo de simulación del comportamiento del campo eléctrico y el flujo de corriente iónica a medida que penetra en la piel del usuario, en un parche que tiene electrodos concéntricos, tal como el que se muestra en la figura 3A, y que tiene una sección transversal similar a la ilustrada en la figura 2A, cuando se aplica una corriente/tensión a los electrodos del parche. La sustancia penetra dentro de la piel. La penetración y la distribución espacial de la sustancia dentro de la piel se pueden controlar ajustando la distribución del campo electrónico generado por los electrodos, lo que se puede conseguir a través del diseño del electrodo y el modelo espaciotemporal de activación de los electrodos. Las figuras muestran la evolución del tiempo de administración mediante un sistema de dos electrodos, donde se cambia la polaridad.

En las figuras 7A a 7J, por claridad, la distribución del campo eléctrico y la consiguiente densidad de corriente se simula para tres segmentos de electrodos concéntricos (uno central 441A y dos electrodos 441B 441C circundantes) y en tres diferentes escenarios de potencial eléctrico aplicado.

En la figura 7A, la diferencia de potencial eléctrico entre el electrodo central 441A y el primer electrodo 441B que rodea el anillo es 10 V, mientras que la diferencia de potencial eléctrico entre el electrodo central 441A y el segundo electrodo 441C que rodea el anillo es 5 V. Por consiguiente, el perfil de densidad de la corriente que se muestra en la figura 7B corresponde a la distribución del campo eléctrico de la figura 7A, que muestra un elemento de la piel confinado (área, volumen) donde la corriente iónica inducida por el perfil del campo eléctrico contribuye a la penetración de la sustancia/principio activo. El perfil de administración es superficial y denso, confinado solo entre los electrodos 441A y 441B. Es notable que el electrodo 441B con mayor diferencia de potencial no permite que la corriente/sustancia "escape" a la región de la diferencia de potencial inferior entre los electrodos 441B y 441C. De hecho, si se considera una partícula cargada positivamente en la proximidad inmediata del electrodo 441A, experimentará repulsión desde 441A y atracción desde 441B, puesto que su trayectoria está determinada por la diferencia de potencial neta entre 441A y 441B que es 10 V. Análogamente, como el 441C tiene potencial 0 V, la diferencia de potencial con respecto a 441B es -5 V y ninguna partícula cargada positivamente se puede desplazar desde la proximidad de 441B hacia 441C, dando como resultado un confinamiento de las partículas cargadas positivamente administradas desde la proximidad de 441A hacia el interior de la región 441A-441B.

Las figuras 7C a 7E muestran la evolución temporal (1200 segundos) de los perfiles de penetración del fármaco con la configuración del electrodo de la figura 7A. La figura 7C representa el inicio (0 segundos) del perfil de penetración. La figura 7D representa el perfil de penetración a los 600 segundos. La figura 7E representa el perfil de penetración a los 1200 segundos. Como se puede observar, el fármaco está claramente administrado de forma superficial.

En la figura 7F, la diferencia de potencial eléctrico entre el electrodo central 441A y el primer electrodo 441B que rodea el anillo es 5V, mientras que la diferencia de potencial eléctrico entre el electrodo central 441A y el segundo electrodo 441C que rodea el anillo es 10V. Por consiguiente, el flujo de densidad de la corriente ilustrado en la figura 7G, corresponde a la distribución del campo eléctrico de la figura 7F, que muestra un elemento de la piel confinado (área, volumen) en el que la corriente iónica inducida por el perfil del campo eléctrico contribuye a la penetración de la sustancia/principio activo. El perfil de administración es más profundo en la figura 7B y menos denso, confinado entre los electrodos 441A y 441C. Es notable que el aumento en la separación/distancia entre anillos de electrodos con mayor diferencia de potencial aumenta la profundidad del perfil de administración y que algo de corriente sigue "hundándose" en el electrodo 441 B, con una diferencia de potencial menor con respecto al electrodo 441A.

Las figuras 7H a 7J muestran la evolución temporal (1200 segundos) de los perfiles de penetración del fármaco con

la configuración del electrodo de la figura 7F. La figura 7H representa el inicio (0 segundos) del perfil de penetración. La figura 7I representa el perfil de penetración a los 600 segundos. La figura 7J representa el perfil de penetración a los 1200 segundos. Como se puede observar, el fármaco está claramente administrado de forma superficial. Comparando los perfiles de las figuras 7C-7E con los perfiles de las figuras 7H-7J, en las figuras 7C-7E el fármaco se administra en un volumen de piel mucho más confinado, mientras que en las figuras 7H-7J se administra de forma mucho más profunda y en un volumen más grande.

En la figura 7K, la diferencia de potencial eléctrico entre el electrodo central 441A y ambos electrodos circundantes 441B 441C es 10 V. Por consiguiente, el flujo de densidad de la corriente ilustrado en la figura 7L, corresponde a la distribución del campo eléctrico de la figura 7K, que muestra un elemento de la piel confinado (área, volumen) en el que la corriente iónica inducida por el perfil del campo eléctrico contribuye a la penetración de la sustancia/principio activo. El perfil de administración (figura 7L) es mucho más profundo que en la figura 7B y tiene mayor densidad que en la figura 7G, aunque sigue confinado entre los electrodos 441A y 441C.

Como es evidente a partir del ejemplo anteriormente descrito, el control de administración de la sustancia en un espacio confinado y el dominio del tiempo es posible cuando se combinan cambios dependientes del tiempo de polaridad e intensidad, así como otros parámetros de estimulación, del campo eléctrico aplicado a una matriz de electrodos. La sustancia que se va a administrar se mueve lateralmente desde el área central hasta el primer electrodo concéntrico (figura 7B) y hasta el segundo electrodo concéntrico (figura 7G). En el último caso, la sustancia penetra de forma mucho más profunda en el tejido. El confinamiento de la sustancia/principio activo en una localización espacial (área/volumen) se consigue con el control activo de los componentes transversales y laterales de los estímulos eléctricos aplicados. Esto se puede apreciar, por ejemplo en las figuras 7A y 7B, que muestran los vectores de densidad de la corriente. Cada vector tiene proyección transversal y lateral. Por lo tanto, controlando la activación del electrodo y el potencial administrado en cada electrodo, se cambian las componentes/proyecciones transversales y laterales de los vectores, cambiando de este modo el perfil de administración. Puesto que la localización de la sustancia/principio activo en la piel puede predecirse, en función de la aplicación, se puede diseñar un parche para administrar la sustancia/principio activo de forma más o menos profunda en la piel, o distribuirse más o menos a una profundidad predeterminada, o cualquier otra cosa.

Los parámetros de penetración y distribución espacial del principio activo dentro de la piel se definen con el diseño de los electrodos, la distancia entre electrodos adyacentes y el modelo de estimulación. El sistema de electrodos permite la activación independiente de cada uno de los electrodos. Uno o varios electrodos pueden activarse de forma sincrónica o asincrónica. Para cada electrodo, pueden cambiarse la polaridad, la amplitud del potencial eléctrico, la frecuencia, la duración y el perfil de pulsos de tensión/corriente y la configuración de los electrodos activados, entre otros parámetros, independientemente mediante el microprocesador comprendido en el medio de control. En otras palabras, el medio de control puede programar diferentes protocolos de sesiones iontoforéticas incluyendo la variación de la configuración de los electrodos y los parámetros de estimulación para adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente, tratamiento, dosificación, fármaco/sustancia, formulación del transportador del fármaco y matriz transportadora del fármaco.

En síntesis, el parche descrito, en sus diferentes realizaciones e implementaciones, proporciona un control de la administración espacial y temporal y la liberación de sustancias activas transdérmicamente, de manera que se puede establecer la distribución tridimensional o confinamiento de uno de dichos principios activos diana en el interior de la piel, monitorizarse y controlarse en forma de perfil de administración definido en el espacio y el tiempo. Esto se consigue mediante la detección óptica en tiempo real de la concentración de fármaco en el hidrogel, y con los medios de procesamiento comprendidos en la unidad de control 11, en donde el perfil de la corriente de administración del fármaco se compara con un perfil de administración predefinido basado en experimentos y simulaciones numéricas. El modelo de estimulación predefinido se ajusta basándose en la retroalimentación de un sistema de detección óptica. En otras palabras, el dispositivo permite la administración localizada de una sustancia/principio activo en determinadas áreas/volumenes de la piel y músculos de tejidos subyacentes, nervios o huesos de acuerdo con modelos de administración temporal controlados.

Esto se consigue controlando la forma del campo eléctrico que se genera en el interior de la piel para un potencial dado aplicado. Se puede usar esta propiedad para conseguir una administración del fármaco muy localizada, para generar gradientes de concentración de un principio activo sobre una superficie de la piel dada, para controlar la profundidad de la penetración de una sustancia activa en la piel, etc. En otras palabras, una sustancia (es decir, una molécula) se puede desplazar en cualquier dirección deseada en cualquier instante temporal durante la sesión iontoforética. Por ejemplo, se puede usar el dispositivo para la administración tópica localizada de sustancias, tales como sustancias citostáticas o anestésicas, que no deben alcanzar la parte vascularizada de la piel.

Como es evidente a partir del contenido de esta descripción, el parche ofrece una solución al problema de la administración transdérmica de una sustancia/principio activo en un área/volumen localizado de la piel y el tejido subyacente. El parche controla eficazmente la cantidad real de fármaco que se administra en la piel en cualquier momento para administrar el fármaco de acuerdo con un perfil de administración deseado. El control de la dosificación se lleva a cabo continuamente, por tanto, los estímulos eléctricos se ajustan en tiempo real para obtener la cantidad deseada de sustancia activa transferida al cuerpo. El parche se puede usar en un tratamiento terapéutico o no

terapéutico basado en la administración transdérmica de principios biológicamente activos mediante técnicas iontoforéticas. El parche se puede usar también para la administración simultánea de una pluralidad de sondas alérgicas en un método diagnóstico para diagnosticar al menos una alergia, estando el método de diagnóstico basado en la administración transdérmica de principios biológicamente activos mediante técnicas iontoforéticas.

REIVINDICACIONES

1. Un parche iontoforético (20) para la administración transdérmica de principios biológicamente activos, que comprende:

una placa de circuito impreso (4),
al menos dos electrodos (8) conectados a través de contactos eléctricos (5) a dicha placa de circuito impreso (4),
al menos dos depósitos de hidrogel (9) configurados para, durante el uso de un parche iontoforético (20), dispuesto sobre la piel de un usuario (24), en donde al menos uno de dichos depósitos de hidrogel (9) comprende al menos un principio activo transportado en su interior para administrarse a la piel de un usuario (24), en donde dichos al menos dos electrodos (8) están en contacto con los respectivos al menos dos depósitos de hidrogel (9),
al menos un sistema de detección óptico (3, 12) dispuesto en al menos uno de dichos depósitos de hidrogel (9) para, durante el uso de un parche iontoforético (20), medir continuamente una cantidad de dicho al menos un principio activo en dicho al menos un depósito de hidrogel (9),
una unidad de control (11) incluida en la placa de circuito impreso (4), estando la unidad de control (11) configurada para generar un modelo de estimulación que comprende una pluralidad de parámetros de estimulación que se van a suministrar a una pluralidad de localizaciones de estímulo sobre la piel, en donde dichos al menos dos electrodos (8) están configurados para activarse o desactivarse siguiendo dicho modelo de estimulación,
una unidad de estimulación (6) incluida sobre la placa de circuito impreso (4), estando la unidad de estimulación (6) configurada para generar una secuencia temporal de pulsos a partir de dicha pluralidad de parámetros de estimulación generada por la unidad de control (11),
una unidad de desmultiplexado (10) incluida sobre la placa de circuito impreso (4), estando la unidad de desmultiplexado (10) configurada para, a partir de la secuencia temporal de pulsos generada por dicha unidad de estimulación (6) y a partir de dichas localizaciones de estímulos generada por dicha unidad de control (11), llevar a cabo la distribución espaciotemporal independiente de los pulsos eléctricos comprendidos en dicha secuencia temporal de pulsos en al menos un electrodo de dichos al menos dos electrodos (8), en donde cada uno de dichos al menos dos electrodos (8) está conectado a través de los respectivos contactos eléctricos (5) a dicha unidad de desmultiplexado (10), estando cada contacto eléctrico (5) activado independientemente a través de la unidad de desmultiplexado (10),
una unidad de retroalimentación (1) incluida sobre la placa de circuito impreso (4), estando la unidad de retroalimentación (1) configurada para estimar, a partir de dicha cantidad de al menos un principio activo medida en dicho al menos un sistema de detección óptica (3, 12), un perfil de administración temporal de dicho al menos un principio activo en la piel,
estando dicha unidad de control (11) configurada adicionalmente para comparar un perfil de administración estimado proporcionado por la unidad de retroalimentación (1) con un perfil de administración deseado y para modificar continuamente dicho modelo de estimulación generado cambiando al menos uno de dicha pluralidad de parámetros de estimulación para proporcionarse a la unidad de estimulación (6) y/o dichas localizaciones de estímulos para proporcionarse a dicha unidad de desmultiplexado (10).

2. El parche iontoforético (20) de la reivindicación 1, en donde dichos al menos dos electrodos (8) son concéntricos, y dichos al menos dos depósitos de hidrogel (9) con los que dichos al menos dos electrodos (8) están en contacto, son también concéntricos.

3. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un sistema de detección óptico (3, 12) comprende al menos un medio emisor de luz (3) y al menos un medio detector de luz (12).

4. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha unidad de control (11) está configurada para controlar uno o más de los siguientes parámetros de un modelo de estimulación: polaridad, amplitud, frecuencia de los pulsos de tensión o de corriente, duración de los pulsos de tensión o de corriente y activación de al menos un electrodo a partir de al menos dos electrodos (8).

5. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una mezcla de hidrogel y principio activo comprendida en dicho al menos un depósito de hidrogel (9) es translúcida en el intervalo de longitud de onda de funcionamiento, permitiendo por tanto la detección óptica por dicho al menos un sistema de detección óptico (3, 12).

6. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el hidrogel comprendido en dicho al menos un depósito de hidrogel (9) está configurado para proporcionar un perfil de gradiente de concentración del principio activo ajustable y una conductividad eléctrica ajustable, controlando de este modo la concentración y la conductividad eléctrica en el al menos un depósito de hidrogel (9).

7. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada electrodo de dichos al menos dos electrodos (8) comprende contactos eléctricos independientes de los contactos eléctricos de otros electrodos de dichos al menos dos electrodos (8), permitiendo por tanto la administración independiente de estímulos eléctricos.

8. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además medios de suministro eléctrico (13).
- 5 9. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un principio activo es un principio biológicamente activo que se va a administrar en la piel, el principio biológicamente activo es uno de la siguiente lista: un fármaco, un profármaco, un factor de crecimiento tisular o una sonda biomédica, estando dicha sustancia en forma de compuesto, proteína, péptido, nucleótido, ribozima, ARNbc, ARNi, vacuna o una combinación de los mismos.
- 10 10. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de control (11), la unidad de estimulación (6), la unidad de desmultiplexado (10) y la unidad de retroalimentación (1) están comprendidas en un único chip incluido sobre la placa de circuito impreso (4).
- 15 11. El parche iontoforético (20) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la unidad de control (11), la unidad de estimulación (6), la unidad de desmultiplexado (10) y la unidad de retroalimentación (1) están cada una implementadas en un chip diferente incluido sobre la placa de circuito impreso (4).
- 20 12. El parche iontoforético (20) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la unidad de control (11), la unidad de estimulación (6), la unidad de desmultiplexado (10) y la unidad de retroalimentación (1) están implementadas en varios chips incluidos sobre la placa de circuito impreso (4).
- 25 13. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un sistema de detección óptico (3, 12) está configurado para medir la cantidad de dicho al menos un principio activo en dicho al menos un depósito de hidrogel (9) en una frecuencia de muestreo comprendida en el siguiente intervalo: de 0,1 a 100 Hz.
- 30 14. El parche iontoforético (20) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de retroalimentación (1) está configurada para estimar el perfil de administración temporal de dicho al menos un principio activo en la piel, traduciendo una señal luminosa medida con el medio de detección óptico (3, 12) a un valor de concentración.

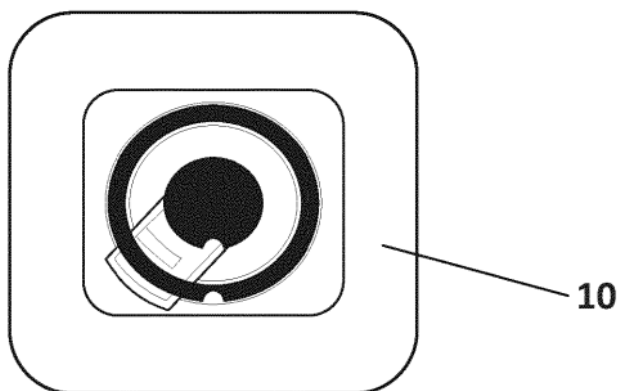


FIG. 1A

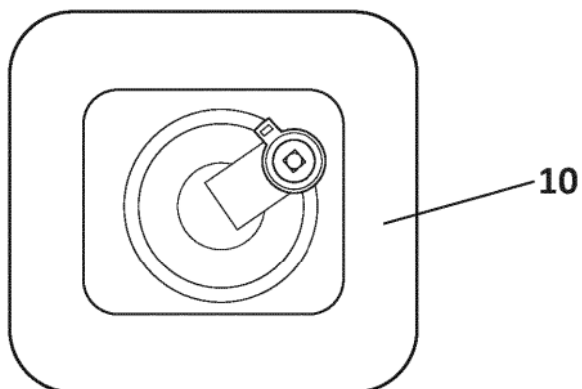


FIG. 1B

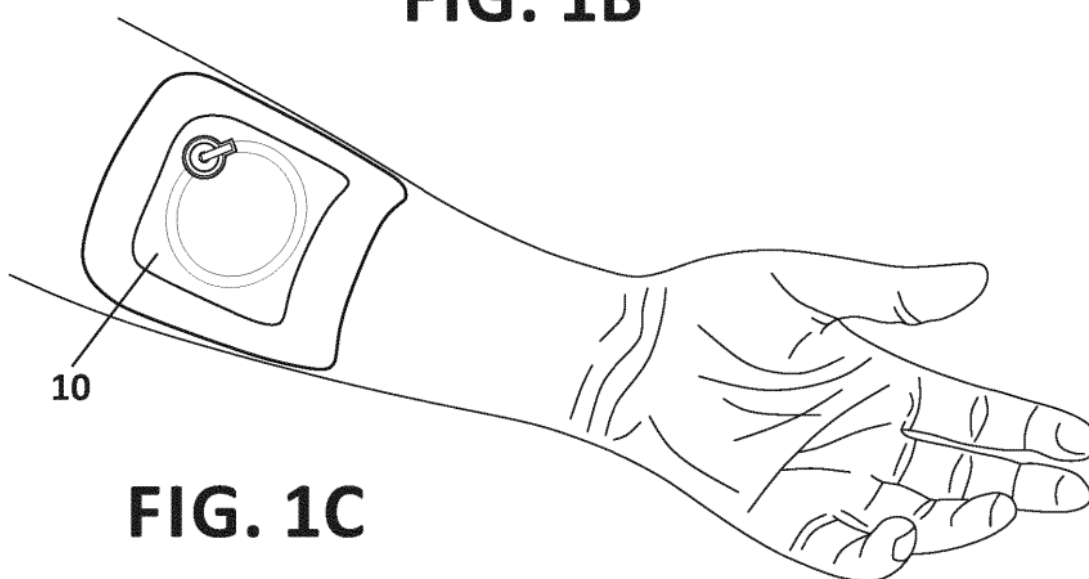


FIG. 1C

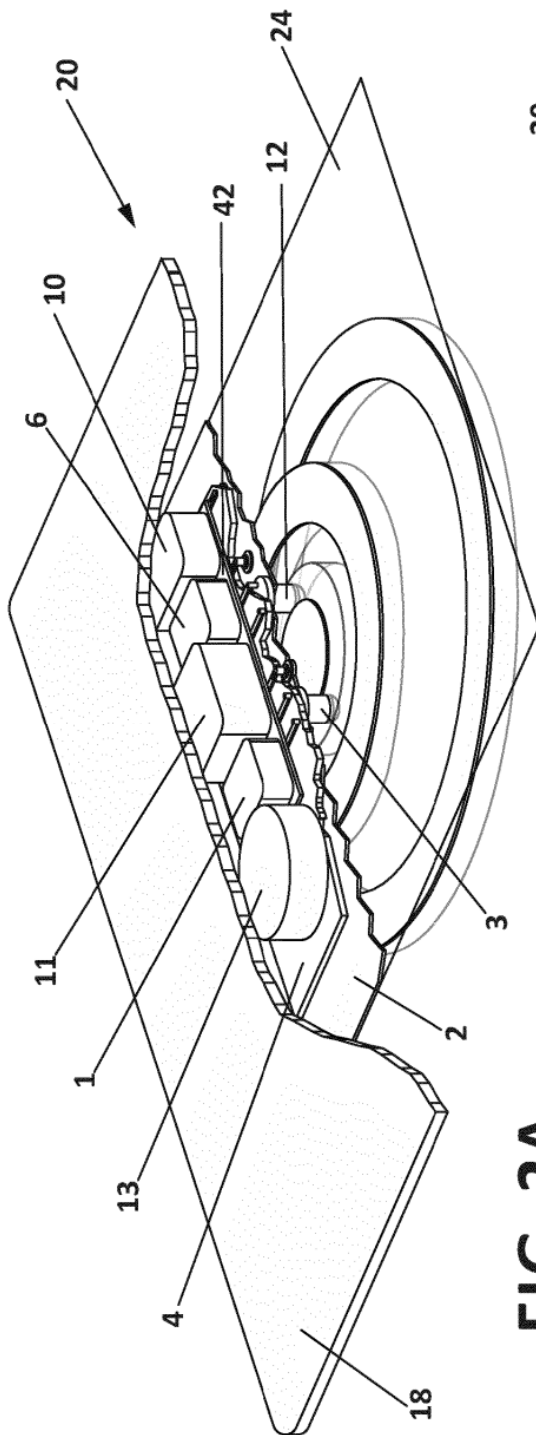


FIG. 2A

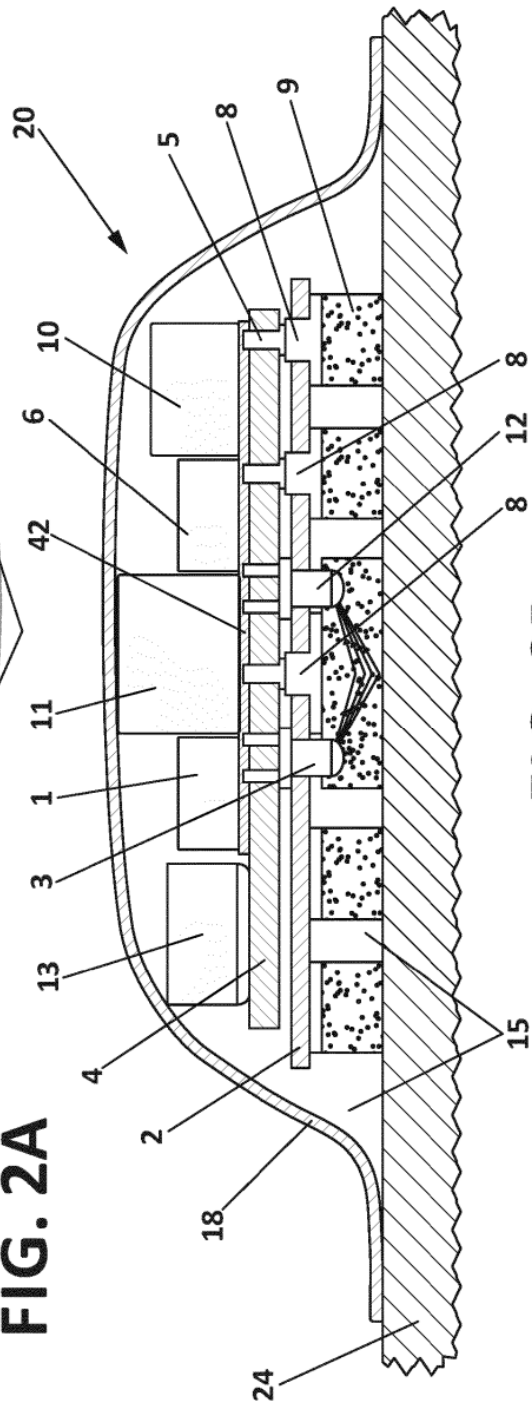


FIG. 2B

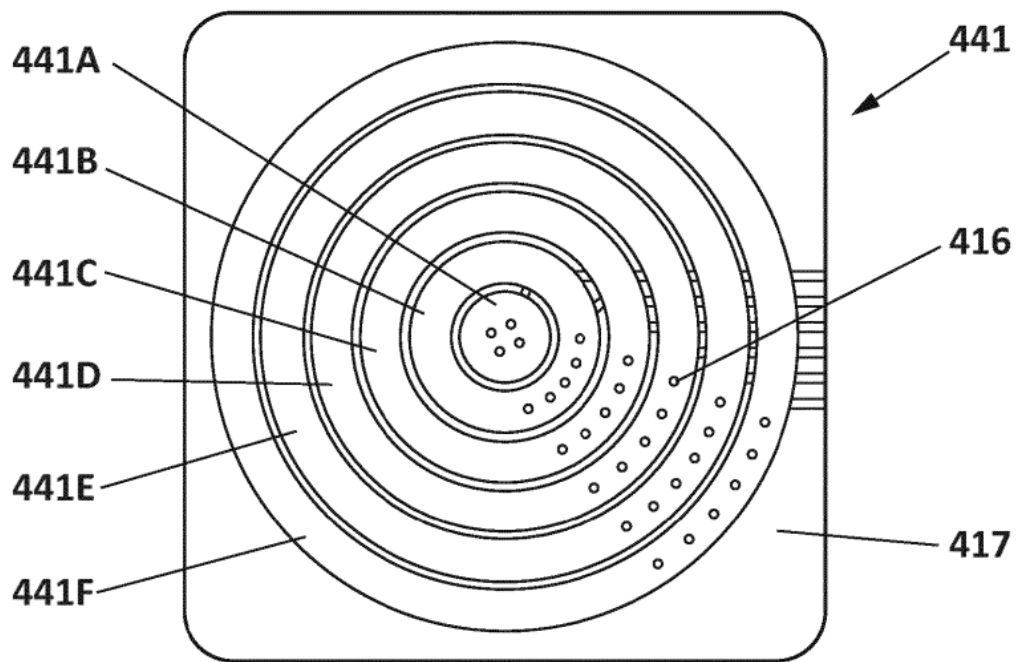


FIG. 3A

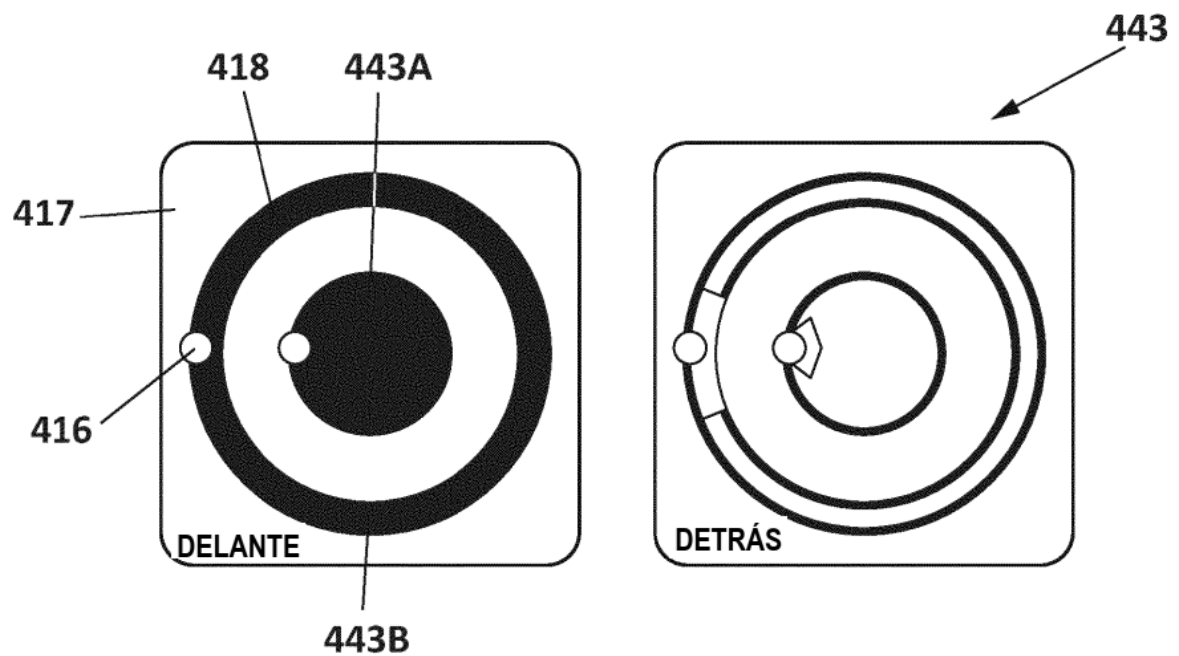


FIG. 3B

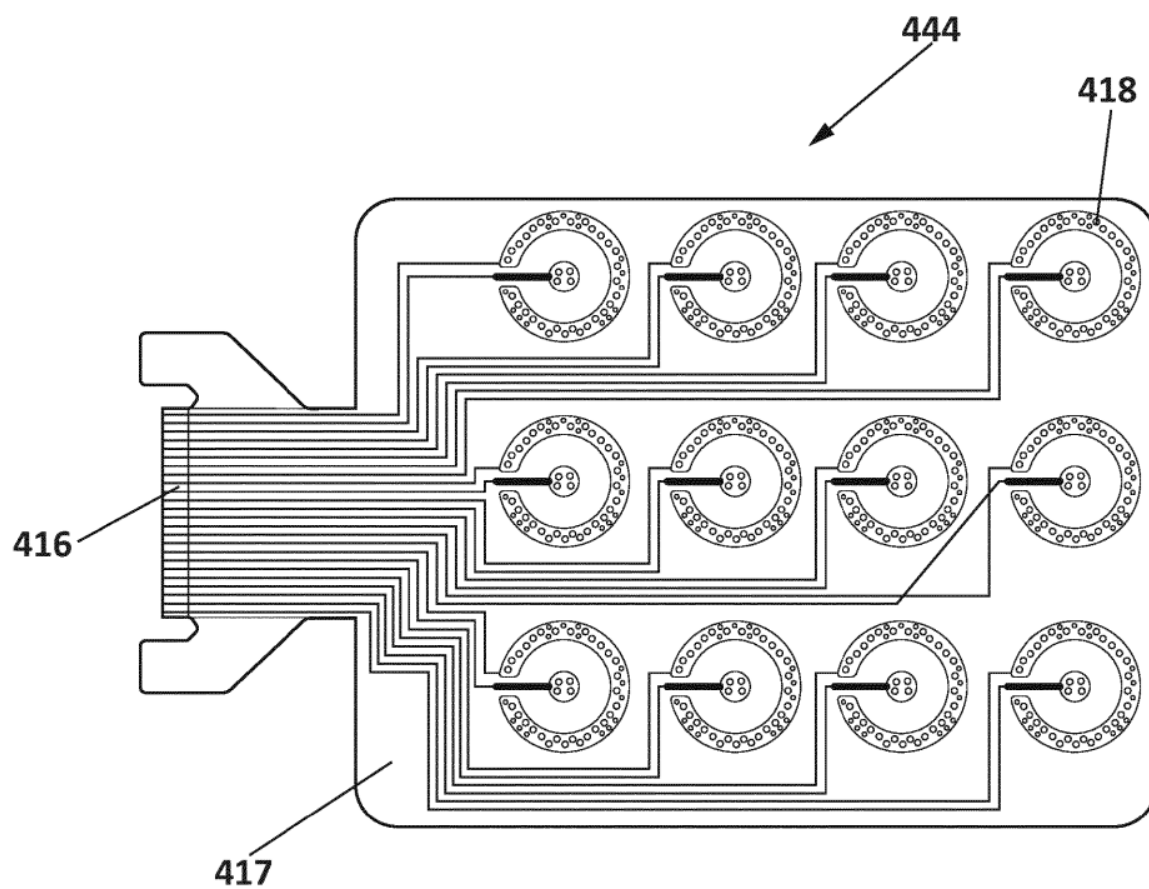


FIG. 3C

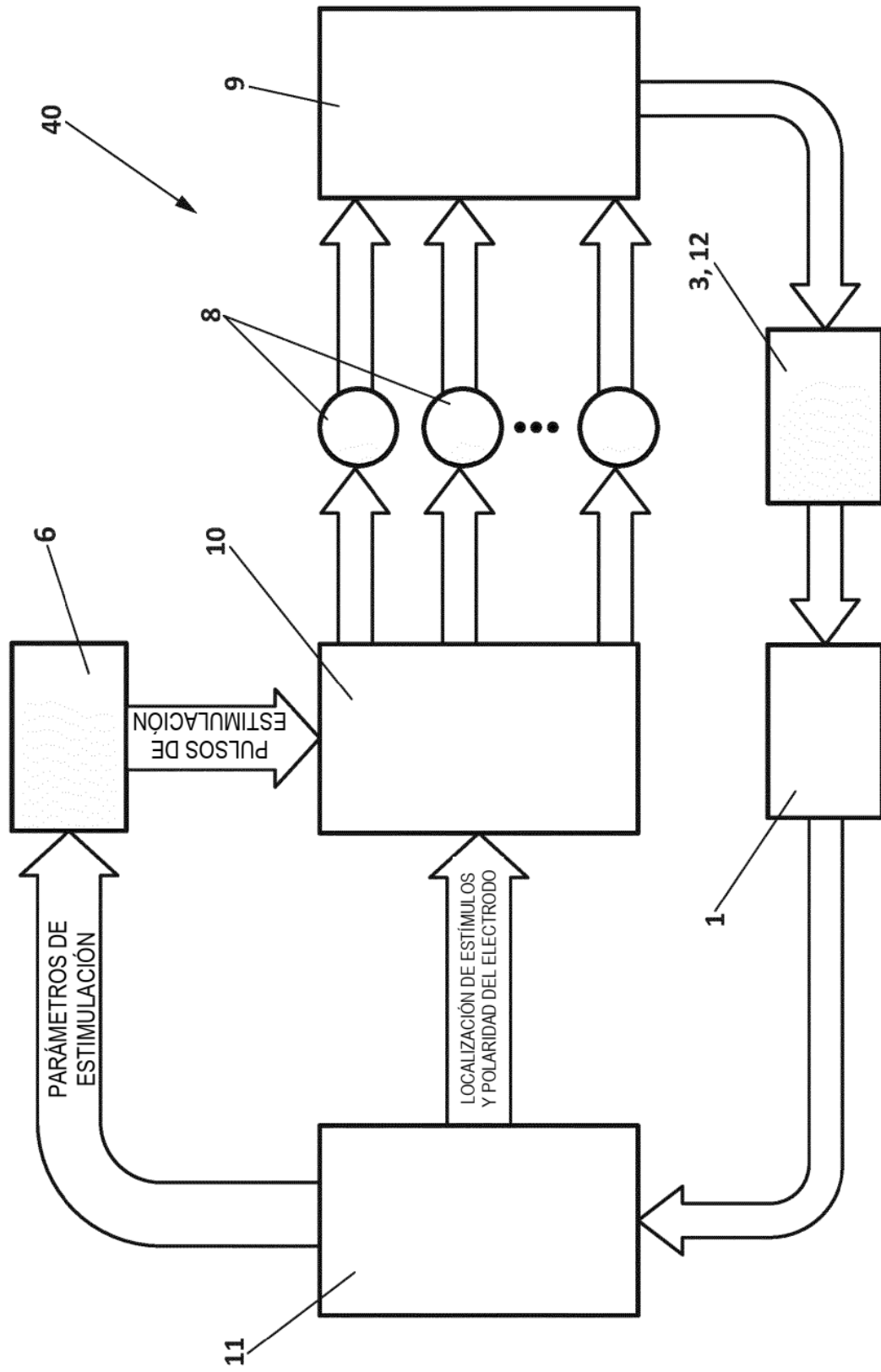


FIG. 4

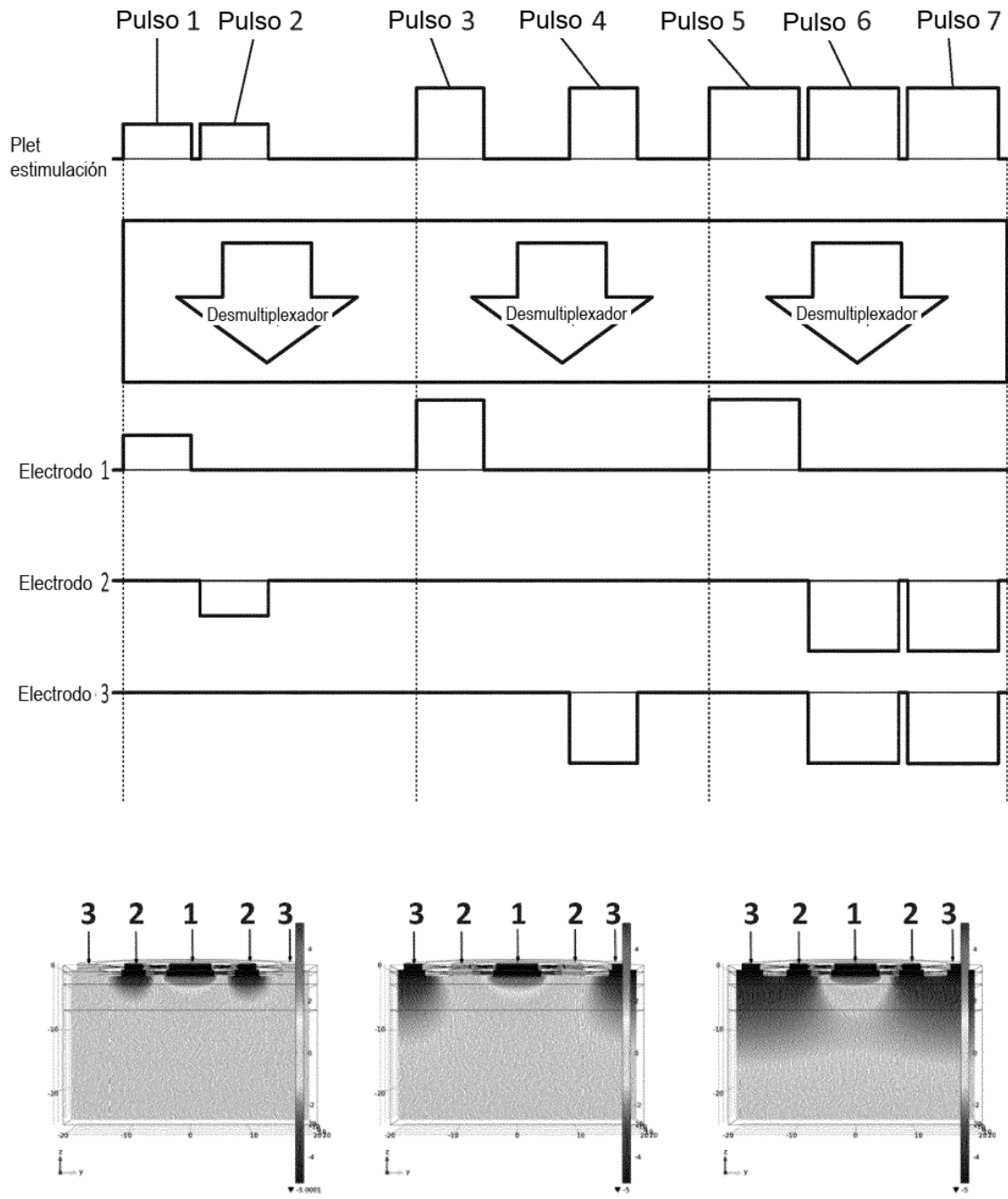


FIG. 5

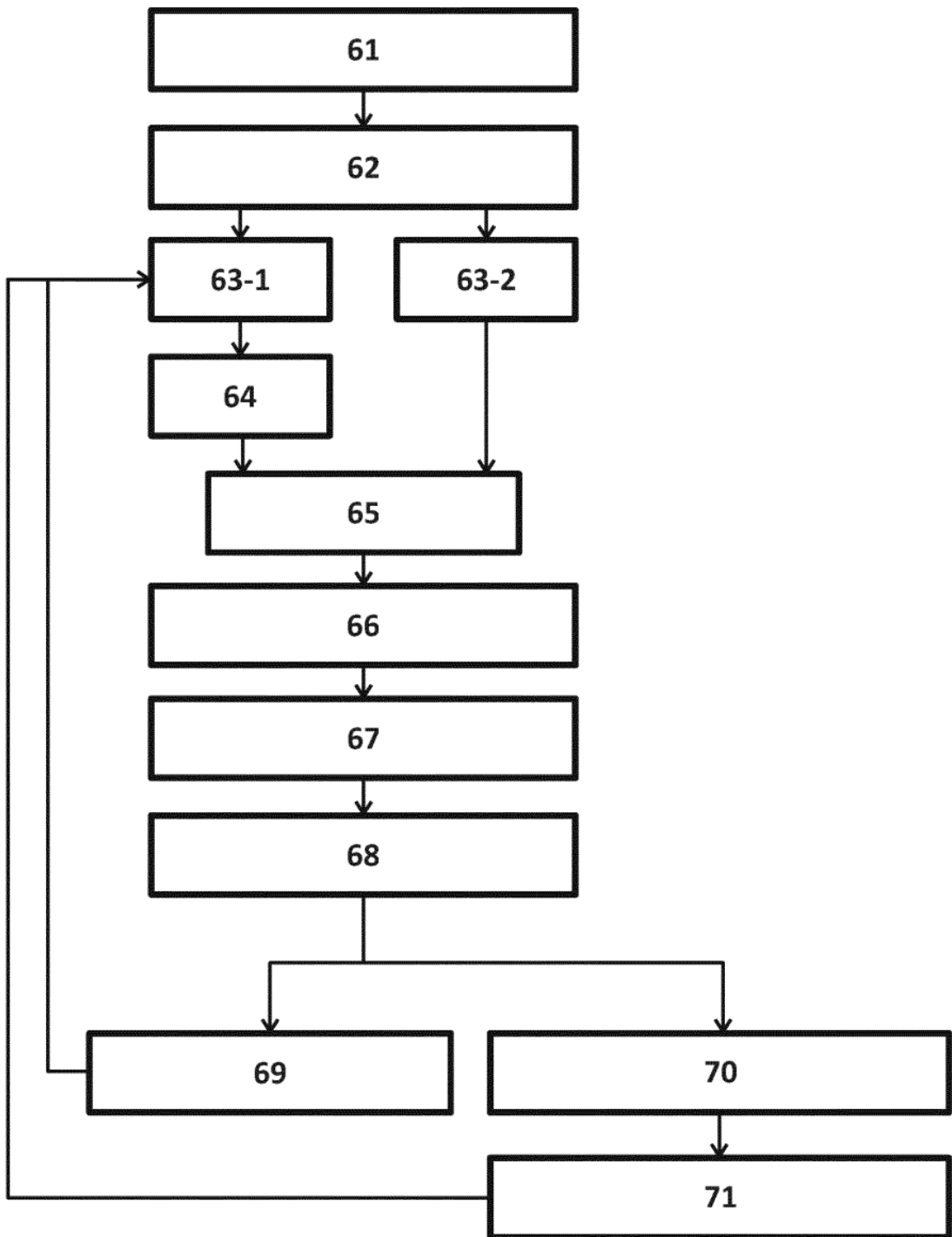


FIG. 6

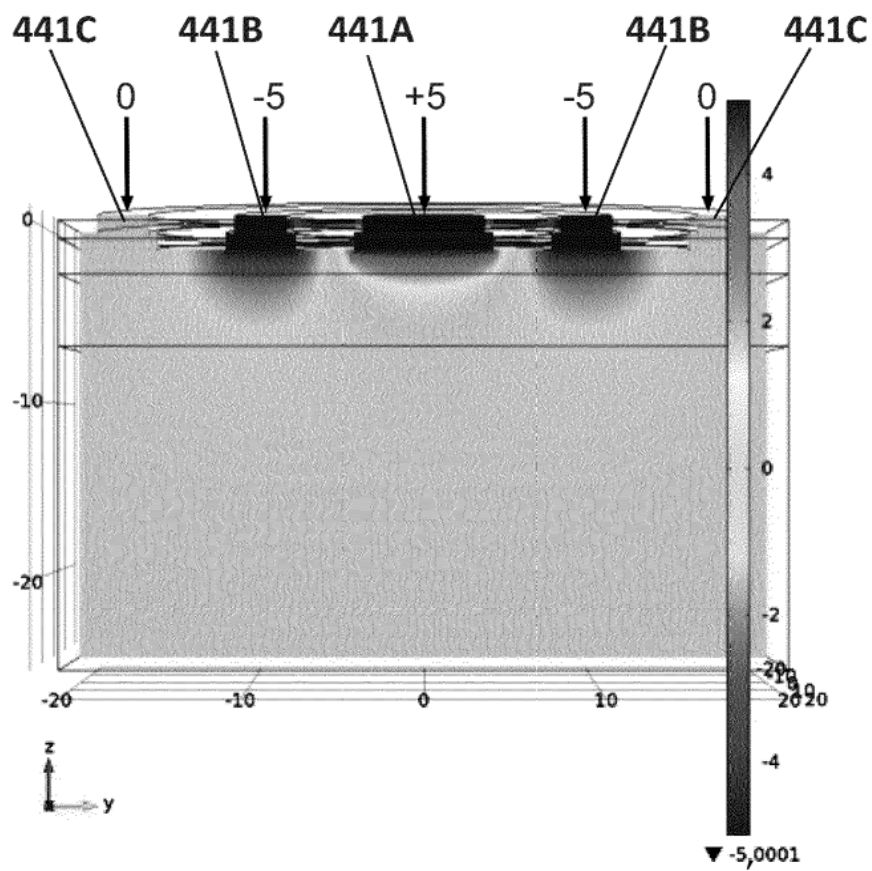


FIG. 7A

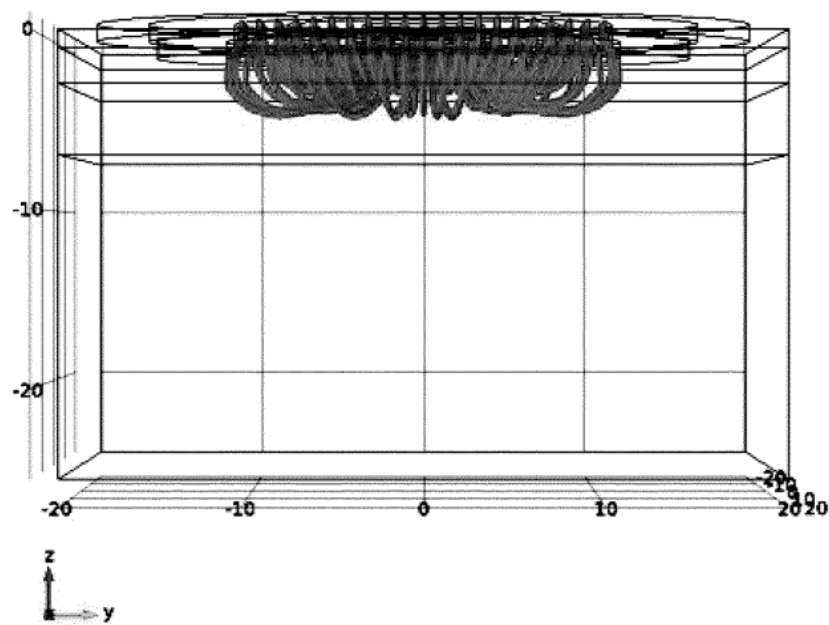


FIG. 7B



FIG. 7C

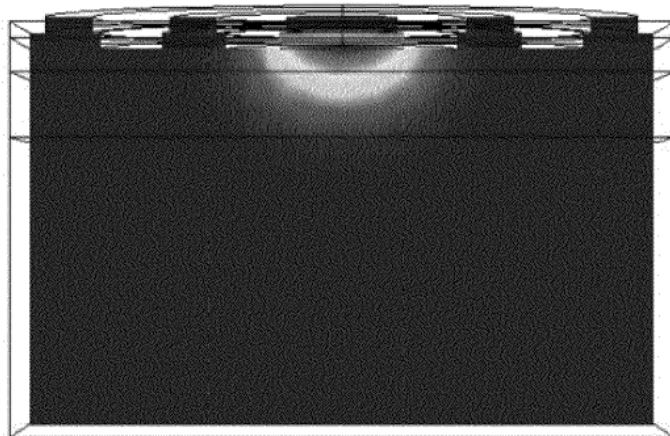


FIG. 7D

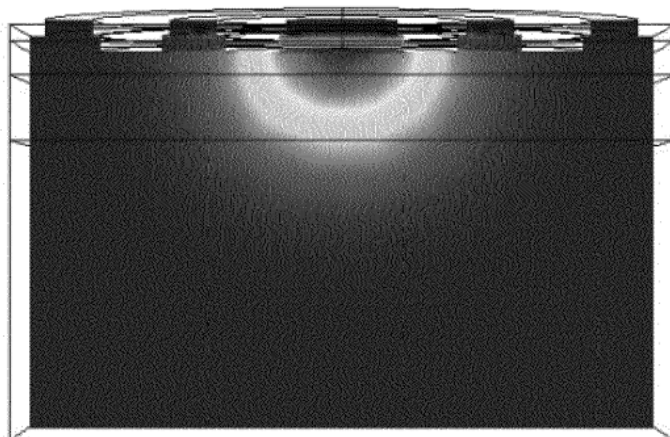


FIG. 7E

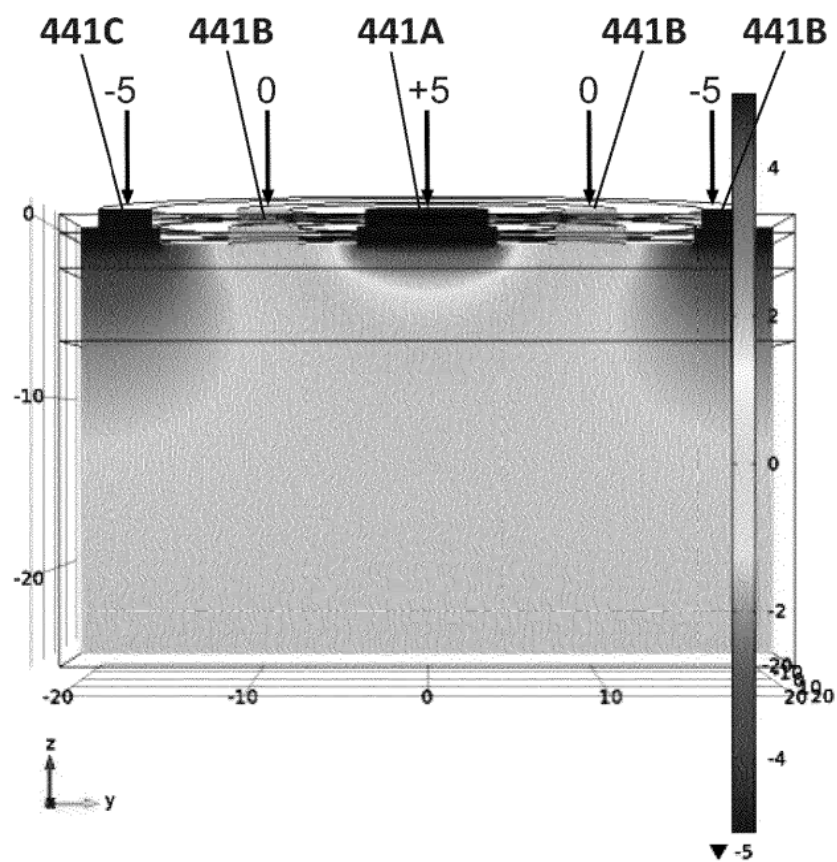


FIG. 7F

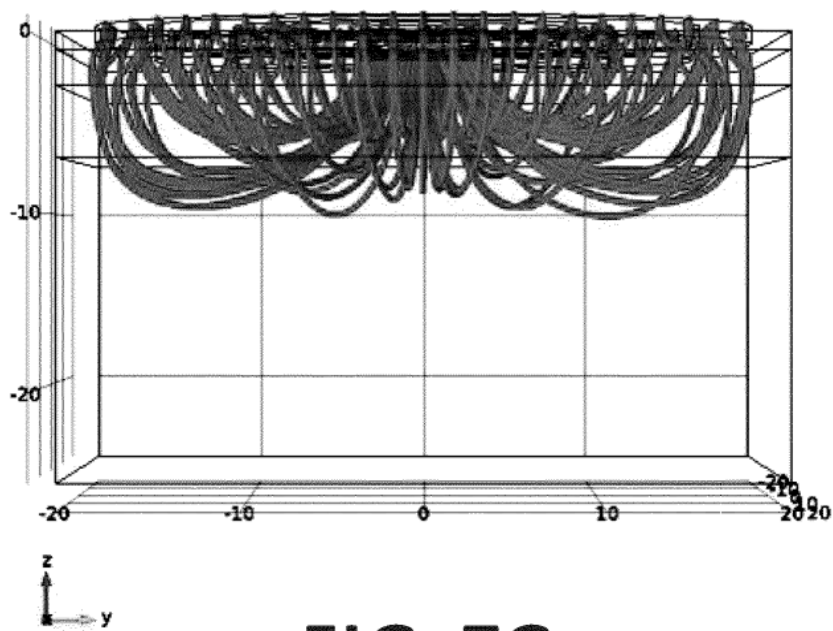


FIG. 7G

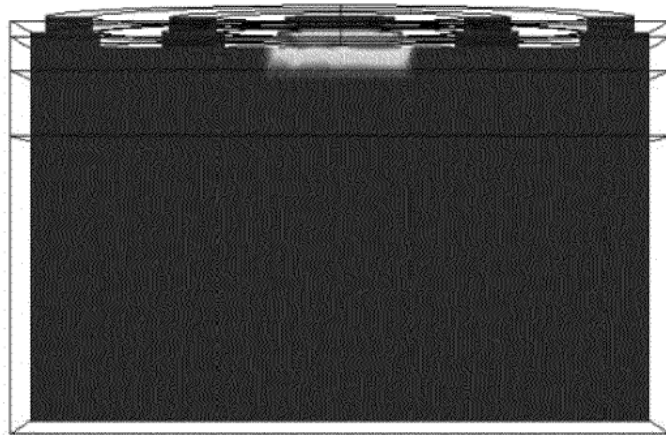


FIG. 7H

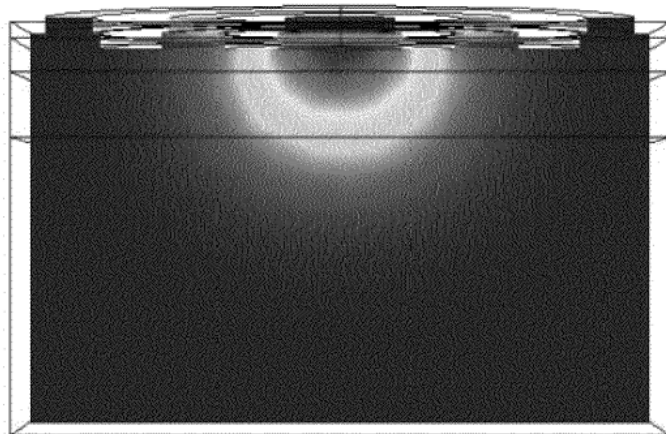


FIG. 7I

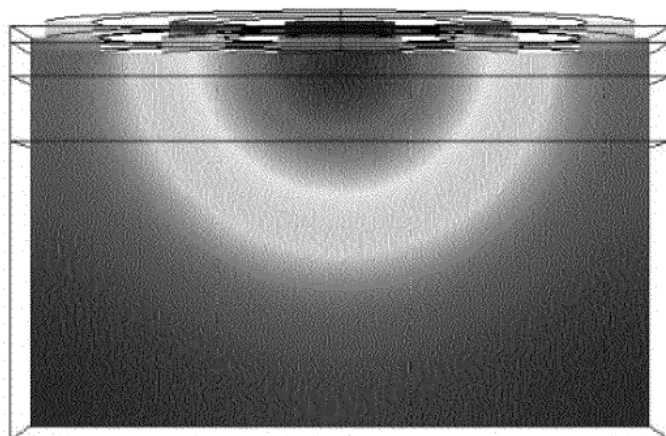


FIG. 7J

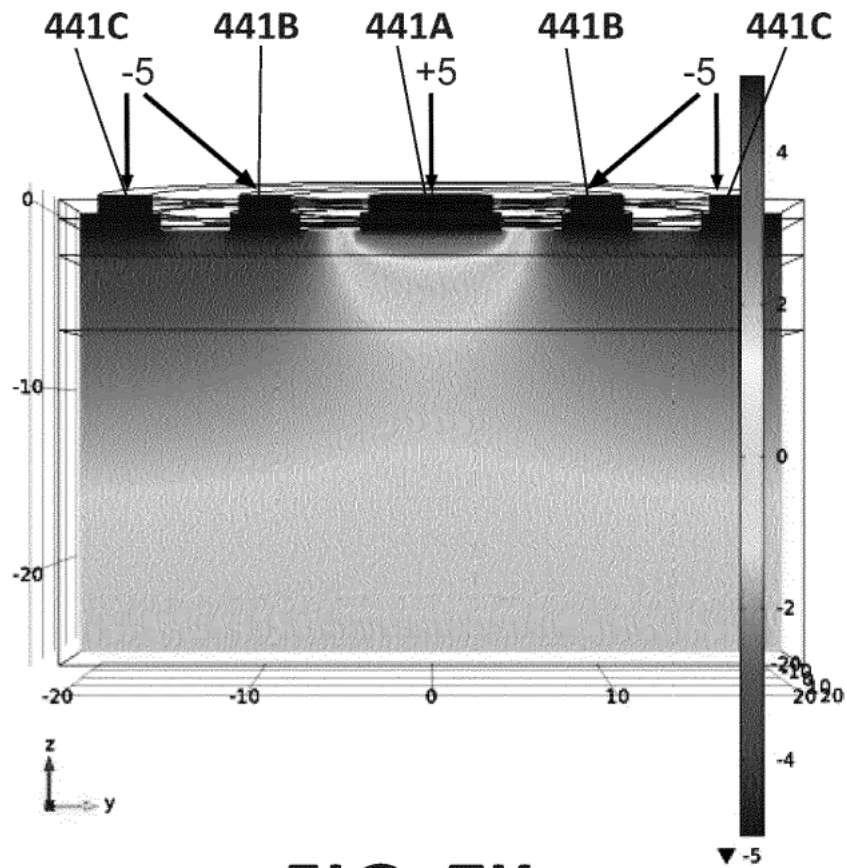


FIG. 7K

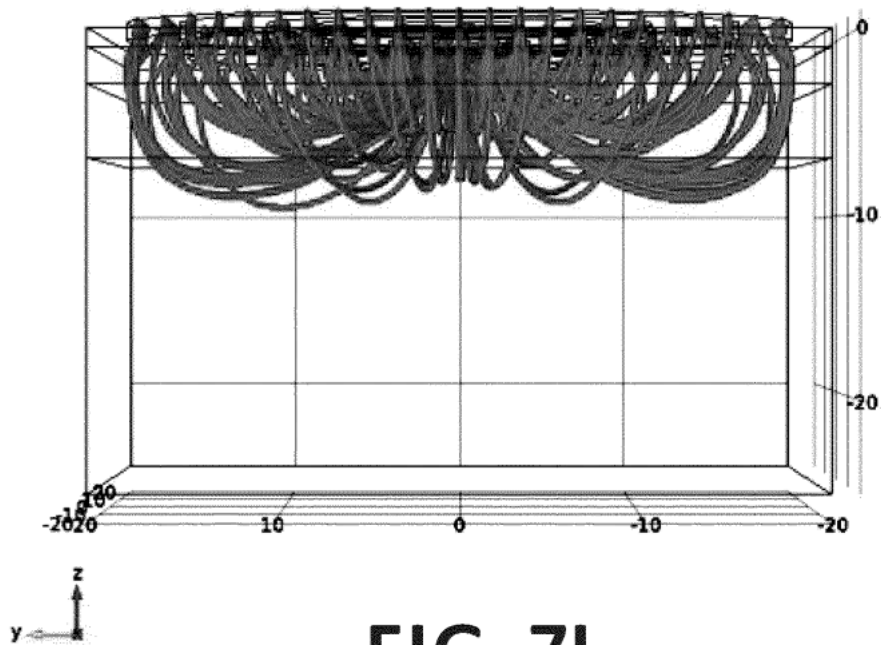


FIG. 7L