

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 403**

51 Int. Cl.:

A61B 5/07 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 06751858 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 1889198**

54 Título: **Sistemas informáticos farmacéuticos**

30 Prioridad:

28.04.2005 US 676145 P

24.06.2005 US 694078 P

01.09.2005 US 713680 P

07.04.2006 US 790335 P

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

09.02.2015

73 Titular/es:

**PROTEUS DIGITAL HEALTH, INC. (100.0%)
2600 Bridge Parkway, Suite 101
Redwood City, CA 94065 , US**

72 Inventor/es:

**ZDEBLICK, MARK;
THOMPSON, ANDREW;
PIKELNY, ALEKSANDR y
ROBERTSON, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 403 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

Sistemas informáticos farmacéuticos

Aspectos de la presente invención se refieren a un identificador que comprende un componente para generación de señal. Otros aspectos de la invención se refieren a una composición que comprende un principio activo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un identificador.

Los medicamentos recetados son remedios eficaces para muchos pacientes cuando se toman adecuadamente, p. ej., según las instrucciones. Sin embargo, los estudios han demostrado que, por término medio, alrededor del 50% de los pacientes no cumplen con los regímenes de medicación recetados. Una baja tasa de cumplimiento de los regímenes de medicación se traduce en un gran número de hospitalizaciones y admisiones a residencias de ancianos cada año. Sólo en los Estados Unidos, se ha estimado recientemente que el coste resultante por la falta de cumplimiento de los pacientes está alcanzando los 100.000 millones \$ anualmente.

Por consiguiente, varios procedimientos y aparatos han sido puestos a disposición para mejorar la observancia del paciente con regímenes prescritos en los esfuerzos para mejorar la salud del paciente. Hasta la fecha, se han desarrollado muchos tipos diferentes de dispositivos "inteligentes" de embalaje. En algunos casos, dichos dispositivos dispensan automáticamente la pastilla apropiada. En otros casos, hay controles electrónicos que detectan y registran cuando la pastilla se saca de la caja.

Mientras que los dispositivos y protocolos se han desarrollado para mejorar la observancia del paciente, continúa habiendo interés en el desarrollo de nuevas formas de supervisar la observancia del paciente.

El documento US2004/0087839 A1 describe en la figura 21 un ejemplo de una pastilla electrónica. El sistema de circuitos en la pastilla es operado por una fuente de potencia interna y se activa cuando un detector líquido detecta la presencia de un líquido dentro de la pastilla. Además se proporcionan indicaciones colapsables para transmitir una señal a través del cuerpo del paciente. Esta configuración de identificador de una cápsula en la que se disponen numerosos componentes tal como un detector líquido e indicaciones colapsables, tiene un tamaño considerable.

El documento WO 2005/024687 A1 describe un dispositivo de control del estado de ingestión de medicamentos que comprende un medicamento y una unidad de transmisión de información de medicamentos encapsulada por una cápsula de un material soluble en el estómago de un paciente. La unidad transmisora de la información del medicamento tiene un miembro de protección insoluble *in vivo*. La energía eléctrica se suministra mediante una antena con energía eléctrica procedente de una unidad de lectura externa. Cuando se suministra esta energía eléctrica, se inicia un proceso de información del medicamento de transmisión inalámbrica.

Hay necesidad de proporcionar un identificador más miniaturizado. Por consiguiente un objeto de la invención es proporcionar un identificador que puede miniaturizarse más. Este objeto puede conseguirse en un identificador como el reivindicado en la reivindicación 1 modificada. Realizaciones más ventajosas del identificador se reivindican en las reivindicaciones dependientes.

Las realizaciones de la presente invención pueden permitir la identificación específica de pastillas farmacéuticas y otros tipos de sistemas de administración farmacéutica, tal como parches de difusión cutánea, de modo que la administración real y física del fármaco en el cuerpo puede detectarse automáticamente y almacenarse esta información. Debido a que la información automática de la administración física de fármacos no necesita paciente ni información clínica, evita muchas de las imprecisiones que introducen incertidumbre en los sistemas de control de administración de fármacos actuales. Estas propiedades son particularmente críticas cuando la observancia o la capacidad mental de un paciente son una consideración, tal como en la administración de fármacos psicótrópos. La presente invención permite también la identificación de fuentes de drogas ilícitas para los cuerpos policiales.

Las realizaciones de la invención comprenden composiciones que tienen: un principio activo; un identificador y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo, una pastilla indigerible se hace identificable al proporcionar un microchip electrónico como parte de la estructura de la pastilla. En algunos aspectos, el microchip electrónico está completamente encajado dentro de la pastilla. En esta realización, la pastilla transmite una señal cuando se disuelve en una solución iónica tal como los fluidos estomacales. La señal transmitida es recibida por otro dispositivo, p. ej., un receptor, ya sea dentro o cerca del cuerpo. A su vez, el receptor registra a continuación que la pastilla ha alcanzado de hecho el estómago y está en proceso de disolverse.

En algunas de estas realizaciones, la señal es una señal oscilante que es captada por un receptor implantado o aplicado tópicamente. El implante tiene uno o dos electrodos que detectan la señal variable. El implante está configurado de modo que puede identificar el código y registrar que una pastilla específica se ha ingerido en un momento específico.

Breve descripción de la figuras

La FIG. 1 proporciona una representación modelo, en diagrama del ejemplo de la pastilla.

Las FIG. 2A y 2B proporcionan una vista más detallada de la composición de la pastilla mostrada en la FIG. 1.

Las FIG. 3A y 3C proporcionan vistas de diferentes realizaciones de elementos generadores de señal de la invención.

5 La FIG. 4 muestra esquemáticamente los efectos de la ingestión de la pastilla donde algunos de la pastilla ha erosionado.

La FIG. 5 proporciona una disposición similar a la FIG. 4, con una bobina en lugar de dos electrodos como salida.

Las FIG. 6A a 6D proporcionan detalles de algunas construcciones de circuitos electrónicos de varios ejemplos.

La FIG. 7 proporciona una construcción de un oscilador y un contador según un ejemplo.

10 La FIG. 8 es un ejemplo adicional de un oscilador donde la V de control modula la cantidad de tensión que excita el oscilador.

La FIG. 9 es un ejemplo adicional con un solo hilo o contador asíncrono.

La FIG. 10 proporciona una representación esquemática de un elemento de generación de señal de monopolo de tres terminales según un ejemplo.

Las FIG. 11A a 13B son diagramas que muestran un procedimiento para fabricar un identificador según un ejemplo.

15 La FIG. 14 muestra el multiplexor y el sistema de direccionamiento.

La FIG. 15 muestra un detalle del multiplexor de 4 bits del sistema mostrado en la FIG.14.

La FIG. 16 muestra el multiplexor de 1 bit en detalle que compone el multiplexor de 4 bits.

La FIG. 17 es un ejemplo adicional de monopolo de un elemento generador de señal.

20 La FIG. 18A es un diagrama esquemático modelo de un circuito del controlador de transmisión de señal que transmite una señal a una frecuencia fija, según un ejemplo.

Las FIG. 18 B1-18B2 proporciona un diagrama esquemático modelo de un circuito receptor, según un ejemplo.

La FIG. 19 muestra un diseño de batería dividida modelo (es decir, segmentada), según una realización de la presente invención.

25 La FIG. 20 muestra un diseño modelo del circuito del controlador que utiliza electrodos de la batería dividida para la transmisión, según una realización de la presente invención.

La FIG. 21 muestra un diseño de la batería dividida modelo con un cátodo dividido, según una realización de la presente invención.

La FIG. 22 muestra un diseño modelo donde los electrodos de la batería para el circuito del controlador están acoplados al circuito del controlador mediante dos cables externos.

30 La FIG. 23 muestra el principio de un experimento con una configuración de batería dividida.

La FIG. 24 muestra el rendimiento de un par de baterías divididas.

Descripción detallada

35 La presente invención proporciona al clínico una nueva herramienta importante en su arsenal terapéutico: la detección automática y la identificación de agentes farmacéuticos administrados realmente al cuerpo. Las aplicaciones de este nuevo dispositivo y sistema de información son múltiples. Por ejemplo, cuando se utiliza junto con otros dispositivos de detección médica, la correlación entre la administración de fármacos, lote y dosis puede correlacionarse con una respuesta fisiológica. De esta manera, el médico puede formular los regímenes farmaterapéuticos óptimos. Por ejemplo, los fármacos estimulantes cardíacos se pueden valorar a las dosis más adecuadas, minimizando los efectos secundarios tales como el agotamiento del músculo cardíaco y efectos de rebote entre otros, y optimizando tanto la dosis como el momento adecuado para cada paciente.

40 La evaluación de una gama de medicamentos alternativos se hace posible mediante la presente invención sin recurrir a la espera de secuelas clínicas manifiestas del tratamiento, muchas de las cuales pueden ser seriamente adversas. Por ejemplo, los efectos positivos serían rápidamente determinables sin ser oscurecidos por factores más aleatorios. Las respuestas negativas, tales como los cambios en la presión arterial, llegarían a ser claramente evidentes como variación fisiológica de fondo anterior relacionada con fármacos o independiente.

La capacidad para documentar la ingestión de un fármaco u otra exposición real del cuerpo a un medicamento tiene muchas aplicaciones clínicas importantes. En la forma más simple, esta técnica proporciona datos exactos de cuando se ha tomado una pastilla y qué pastilla se ha tomado. Esto permite la determinación exacta de qué pastilla se tomó en un momento específico. Dicha capacidad de seguimiento asegura a los pacientes que están tomando correctamente la medicación prescrita. Esta información evita la posibilidad de sobreprescripción de medicamentos que en realidad no se están tomando. Por ejemplo, si los analgésicos están pensados para ser administrados a un paciente, es posible verificar que el paciente de hecho tome esos analgésicos en un determinado período. Esta es una herramienta importante en la limitación de la venta ilícita de fármacos no consumidos a un individuo no deseado. En el caso de las pastillas cardiovasculares, el médico o cuidador es capaz de comprobar que se tomó la cantidad de fármaco que se ha tomado en aproximadamente el punto y momento adecuado. Por lo tanto, la verdadera eficacia del fármaco se puede evaluar con precisión. La administración apropiada y la observancia del paciente es especialmente crítico en la enfermedad de Alzheimer, fármacos psiquiátricos y de aversión al alcohol, y en el tratamiento de los residentes del hogar de descanso. En el caso de situaciones accidentales y de otras sobredosis, el internista será capaz de discernir hasta qué punto la ingestión ha procedido y cuántas pastillas están involucradas.

En un ámbito clínico, la presente invención permite, junto con otro dispositivo de detección desarrollado por algunos de los presentes inventores, la medición y evaluación de la respuesta cardíaca a esos medicamentos. Estos dispositivos de detección empleados conjuntamente puede ser los enumerados a continuación, entre otros. Otro tecnología de detección desarrollada por algunos de los presentes inventores permite la medición de la salud del corazón y la eficacia cardíaca. El empleo de estas herramientas junto con el presente dispositivo de la invención, el médico será capaz de comparar la respuesta del corazón y del cuerpo al fármaco administrado.

Los datos proporcionados por la presente invención opcionalmente se pueden registrar a lo largo del tiempo. La sincronía de los registros del sistema de registro o la velocidad de conducción de una señal que va a través del tejido cardíaco y cómo ésta está mediada por la presencia de un determinado medicamento. Este dato único se hace posible por la presente invención ya que puede determinar electrónicamente con exactitud cuando la pastilla u otro medicamento estaba absorbiéndose en el cuerpo.

De estos datos innovadores, la presente invención proporciona al médico una curva de respuesta a la dosis exacta que muestra la respuesta a esta medicación y el momento de la digestión de la pastilla. Dichos datos innovadores tienen muchas aplicaciones. Por ejemplo, el médico tiene ahora la capacidad para determinar qué pacientes no tienen respuesta al medicamento en la pastilla. En una situación del estudio, dichos pacientes pueden ser retirados de un estudio o una prueba de la utilidad clínica de un determinado medicamento. Esto establece que sólo las personas que tienen una respuesta beneficiosa a un determinado medicamento se conservan en el registro. Esta característica mejorará la eficacia de los medicamentos y reducirá la cantidad de medicamentos que la gente toma que no están siendo útiles. También se puede utilizar en ensayos para determinar qué pacientes consumieron realmente el medicamento y cuáles no.

En entornos clínicos más habituales, este único dato permite una selección cuidadosa y valoración de la administración del fármaco sin recurrir a más síntomas físicos manifiestos para determinar contraindicaciones, eficacia, y niveles de dosificación óptimos. La presente invención proporciona un registro de técnicos o médicos de sala de urgencia cuando un paciente es admitido a un hospital para que el estado del paciente pueda determinarse con exactitud. Casos de dosis en la última hora o el día antes de la admisión, y la identidad de la última medicación, estarán disponibles inmediatamente.

El médico obtiene esta información mediante simple interrogatorio del dispositivo implantado o portátil. Este dispositivo les diría sin ninguna duda que se han tomado las pastillas. A medida que la tecnología de la invención se hace más amplia propagación, este dato se hará más regularmente disponible. Los microchips de la presente invención descritos a continuación son suficientemente económicos cuando se ponen en producción normal que la mayoría o todos los productos farmacéuticos estarán equipados con ellos como una cuestión de rutina.

En otros ejemplos de microchips de la invención, los chips pueden estar equipados con bobinas, susceptibles de interrogatorio sin estar disueltos en el cuerpo. Esto se logra transmitiendo energía RF en la bobina de tal manera que el investigador esté informado de la presencia e identidad de una pastilla antes de que se ingiera.

En otro ejemplo de la presente invención, se proporciona una "caja inteligente" que puede interrogar a cada pastilla y determinar su dirección. La caja puede escribir un número de producto o código de producto distintivo para que cada pastilla nunca realizada se proporciona con un identificador único. Los fusibles, por ejemplo, se pueden destruir selectivamente de modo que las direcciones se pueden detectar eléctrica u ópticamente. Particularmente en el caso de sustancias controladas, tal como un narcótico, esto será importante en la limitación de los medicamentos ilegales utilizadas de las previamente legítimas. La presente invención permite identificar con precisión quién compró dicha pastilla al farmacéutico autorizado. Esta utilización de la presente invención refrenará el número de usos ilícitos de sustancias controladas en el mercado.

Al describir más la invención con mayor detalle, se revisan en primer lugar ejemplos de las composiciones, seguido por una exposición de los sistemas incluidas las presentes composiciones, procedimientos de utilización de las presentes composiciones y sistemas y diversas aplicaciones ilustrativas en las que las composiciones y procedimientos encuentran uso. También se estudian con más detalle a continuación kits que incluyen las presentes composiciones.

Composiciones

Las realizaciones de la invención incluyen composiciones de principio activo que tiene un identificador asociado con el mismo de forma estable. En algunas realizaciones, las composiciones se ven alteradas tras la administración a un individuo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones se rompen físicamente, p. ej., disueltas, degradadas, erosionadas, etc., después de la entrega a un cuerpo, p. ej., por ingestión, inyección, etc. Las composiciones de estas realizaciones se distinguen de los dispositivos que están configurados para ser ingeridos y sobrevivir el tránsito a través del aparato digestivo sustancialmente, si no completamente, intactos. Mientras que las composiciones de estas realizaciones se alteran después de la administración, los componentes de la composición, p. ej., el identificador, pueden sobrevivir al tránsito del aparato digestivo, p. ej., como se describe con más detalle a continuación.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden un componente principio activo/excipiente y un identificador. Cada uno de estos diferentes componentes se examinan por separado con más detalle a continuación.

Componente principio activo/excipiente

Las presentes composiciones comprenden un componente principio activo/excipiente. Por "componente principio activo/excipiente" se entiende una composición, que puede ser un sólido o un fluido (p. ej., líquido), que tiene una cantidad de principio activo, p. ej., una dosis, presente en un excipiente farmacéuticamente aceptable. El componente principio activo/excipiente puede denominarse "formulación".

Principio activo

"Principio activo" comprende cualquier compuesto o mezcla de compuestos que produce un resultado fisiológico, p. ej., un resultado beneficioso o útil, en contacto con un organismo vivo, p. ej., un mamífero, tal como un ser humano. Los principios activos se distinguen de dichos componentes tales como vehículos, excipientes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y otros auxiliares de formulación y encapsulado o si no componentes protectores. El principio activo puede ser cualquier molécula, así como la parte de unión o fragmento de la misma, que es capaz de modular un proceso biológico en un individuo vivo. En algunas realizaciones, el principio activo puede ser una sustancia empleada en el diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad o como un componente de un medicamento. En algunas realizaciones, el principio activo puede ser una sustancia química, tal como un narcótico o alucinógeno, que afecta al sistema nervioso central y provoca cambios en el comportamiento.

El principio activo (es decir, el fármaco) es capaz de interactuar con una diana en un individuo vivo. La diana puede ser de numerosos tipos diferentes de estructuras de origen natural, donde las dianas de interés comprenden dianas tanto intracelulares como extracelulares. Dichas dianas pueden ser proteínas, fosfolípidos, ácidos nucleicos y similares, donde las proteínas son de particular interés. Las dianas proteicas específicas de interés comprenden, sin limitación, enzimas, p. ej. cinasas, fosfatasa, reductasa, ciclooxigenasa, proteasa y similares, dianas que comprenden dominios implicados en interacciones proteína-proteína, tal como los dominios SH2, SH3, PTB y PDZ, proteínas estructurales, p. ej., actina, tubulina, etc., receptores de membrana, inmunoglobulinas, p. ej. IgE, receptores de adhesión celular, tales como integrinas, etc., canales de iones, bombas transmembrana, factores de transcripción, proteínas de señalización y similares.

El principio activo (es decir, el fármaco) puede incluir uno o más grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con la diana, p. ej., grupos necesarios para interacciones hidrófobas, hidrófilas, electrostáticas o incluso covalentes, dependiendo del fármaco concreto y su diana previsto. Cuando la diana es una proteína, el resto farmacéutico puede incluir grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, tales como enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófoba-hidrófoba, interacciones electrostáticas, etc., y puede incluir al menos un grupo amino, amido, sulfhidrilo, carbonilo, hidroxilo o carboxilo, tal como al menos dos de los grupos químicos funcionales.

Fármacos de interés pueden incluir estructuras de carbono cíclicas o heterocíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales anteriores. También de interés como restos farmacéuticos son las estructuras encontradas entre biomoléculas, como por ejemplo péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales o una de sus combinaciones. Dichos compuestos pueden ser examinados para identificar los de interés, donde una variedad de diferentes protocolos de identificación son conocidos en la técnica.

Los medicamentos pueden proceder de un compuesto de origen natural o sintético que puede obtenerse a partir de una amplia variedad de fuentes, incluidas las bibliotecas de compuestos sintéticos o naturales. Por ejemplo, numerosos medios están disponibles para la síntesis aleatoria y dirigida de una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluida la preparación de oligonucleótidos y oligopéptidos al azar. Alternativamente, las bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos bacterianos, fúngicos, vegetales y animales están disponibles o se producen fácilmente. Además, bibliotecas y compuestos naturales o producidos por síntesis se modifican fácilmente por medios químicos, físicos y bioquímicos convencionales, y se pueden usar para producir bibliotecas combinatorias. Los agentes farmacológicos conocidos pueden someterse a modificaciones químicas dirigidas o aleatorias, tales como acilación, alquilación, esterificación, amidación, etc., para producir análogos estructurales.

Por lo tanto, el fármaco puede obtenerse a partir de una biblioteca de origen natural o de moléculas sintéticas, como por ejemplo una biblioteca de compuestos producidos a través de medios combinatorios, es decir, una biblioteca combinatoria con diversidad de compuestos. Cuando se obtiene a partir de dichas bibliotecas, el resto farmacéutico empleado habrá demostrado alguna actividad deseable en un ensayo de identificación sistemática adecuado para la actividad. Las bibliotecas combinatorias, así como procedimientos para producir y cribar dichas bibliotecas, son conocidos en la técnica y se describen en las patentes de EE.UU.: n° 5.741.713; n° 5.734.018; n° 5.731.423; n° 5.721.099; n° 5.708.153; n° 5.698.673; n° 5.688.997; n° 5.688.696; n° 5.684.711; n° 5.641.862; n° 5.639.603; n° 5.593.853; n° 5.574.656; n° 5.571.698; n° 5.565.324; n° 5.549.974; n° 5.545.568; n° 5.541.061; n° 5.525.735; n° 5.463.564; n° 5.440.016; n° 5.438.119 y n° 5.223.409.

Amplias categorías de principios activos de interés comprenden, pero no se limitan a: agentes cardiovasculares; agentes para alivio del dolor, p. ej., analgésicos, anestésicos, agentes antiinflamatorios, etc.; agentes que actúan en los nervios; agentes quimioterapéuticos (p. ej., antineoplásicos); etc.

En algunas realizaciones, el principio activo es un agente cardiovascular, es decir, un agente empleado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o cardíacas. En algunas realizaciones, el principio activo es un agente cardiovascular, es decir, un agente empleado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o cardíacas. Agentes cardiovasculares de interés comprenden, pero no se limitan a: agentes cardioprotectores, p. ej., Zinecard (dexrazoxano); modificadores de la sangre, incluidos anticoagulantes (p. ej., Coumadina (warfarina sódica), Fragmina (dalteparina sódica), heparina, Innohep (tinzaparina sódica), Lovenox (enoxaparina sódica), Orgarán (danaparoido sódico), agentes antiplaquetarios (p. ej., Aggrasta (hidrocloruro de tirofiban), Aggrenox (aspirina/dipiridamol de liberación prolongada), Agrylin (hidrocloruro de anagrelida), Ecotrin (ácido acetilsalicílico), Folán (epoprostenol sódico), Halfprin (aspirina con cubierta entérica), Integريلin (eptifibatida), Persantine (dipiridamol USP), Plavix (bisulfato de clopidogrel), Pletal (cilostazol), ReoPro (abciximab), Ticlid (hidrocloruro de ticlopidina)), agentes trombolíticos (Activasa (alteplasa), Retavasa (reteplasa), Estreptasa (estreptocinasa)); bloqueantes adrenérgicos, tales como Cardura (mesilato de doxazosina), Dibencilina (hidrocloruro de fenoxibenzamina), Hytrin (hidrocloruro de terazosina), Minipress (hidrocloruro de prazosina), Minizida (hidrocloruro de prazosina/politiazida); estimulantes adrenérgicos, tales como Aldoclor (metildopa-clorotiazida), Aldomet (metildopa, metildopato HCl), Aldoril (metildopa-hidroclorotiazida), Cataprés (hidrocloruro de clonidina USP, clonidina), Clorpres (hidrocloruro de clonidina y clortalidona), Combipres (hidrocloruro de clonidina/clortalidona), Tenex (hidrocloruro de guanfacina); bloqueantes alfa/beta adrenérgicos, tales como Coreg (carvedilol), Normodina (hidrocloruro de labetalol); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), tales como Accupril (hidrocloruro de quinapril), Aceon (perindopril erbumina), Altace (ramipril), Captopril, Lotensin (hidrocloruro de benazepril), Mavik (trandolapril), Monopril (comprimidos de fosinopril sodio), Prinivil (lisinopril), Univasc (hidrocloruro de moexipril), Vasotec (enalaprilato, maleato de enalapril), Zestril (lisinopril); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) con bloqueantes de los canales de calcio, tales como Lexxel (maleato de enalapril - felodipino ER), Lotrel (amlodipina e hidrocloruro de benazepril), Tarka (trandolapril/hidrocloruro de verapamilo ER); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) con diuréticos, tales como Accuretic (quinapril HCl/hidroclorotiazida), Lotensin (hidrocloruro de benazepril e hidroclorotiazida USP), Prinizide (lisinopril-hidroclorotiazida), Uniretic (hidrocloruro de moexipril/hidroclorotiazida), Vasoretic (maleato de enalapril -hidroclorotiazida), Zestoretic (lisinopril e hidroclorotiazida); II antagonistas de los receptores de angiotensina II, tales como Atacand (candesartán cilexetilo), Avapro (irbesartán), Cozaar (losartán potásico), Diovan (valsartán), Micardis (telmisartan), Teveten (mesilato de eprosartán); antagonistas de los receptores de angiotensina II con diuréticos, como Avalide (irbesartán-hidroclorotiazida), Diovan (valsartán e hidroclorotiazida), Hyzaar (losartán potásico-hidroclorotiazida); antiarrítmicos, tales como el Grupo I (p. ej., Mexitil (hidrocloruro de mexiletina, USP), Norpace (fosfato de disopiramida), Procanbid (hidrocloruro de procainamida), Quinaglute (gluconato de quinidina), Quinidex (sulfato de quinidina), Quinidina (inyección de gluconato de quinidina, USP), Rythmol (hidrocloruro de propafenona), Tambocor (acetato flecamide), Tonocard (tocamida HCl)), Grupo II (p. ej., Betapace (sotalol HCl), Brevibloc (hidrocloruro de esmolol), Inderal (hidrocloruro de propranolol), Sectral (hidrocloruro de acebutolol)), Grupo III (p. ej., Betapace (HCl sotalol), Cordarone (hidrocloruro de amiodarona), Corvert (inyección de fumarato de ibutilida), Pacerone (amiodarona HCl), Tikosyn (dofetilida)) HCl, Grupo IV (p. ej., Calan (hidrocloruro de verapamilo), Cardizem (diltiazem HCl), así como Adenocard (adenosina), Lanoxicaps (digoxina), Lanoxin (digoxina)); ácidos antilipemiantes, incluidos los secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., Colestid (hidrocloruro de colestipol micronizado), Welchol (hidrocloruro de colesevelam)), derivados del ácido fibrótico (p. ej., Atromid (clofibrato), Lopid (comprimidos de gemfibrozil, USP),

Tricor (cápsulas de fenofibrato)), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., Baycol (comprimidos de cerivastatina sódica), Lescol (fluvastatina sódica), Lipitor (atorvastatina cálcica), Mevacor (lovastatina), Pravacol (pravastatina sódica), Zocor (simvastatina)), ácido nicotínico (p. ej., Niaspan (comprimidos de niacina de liberación prolongada)); agentes bloqueantes beta adrenérgicos, p. ej., Betapace (sotalol HCl), Blocadren (maleato de timolol), Brevibloc (hidrocloruro de esmolol), Cartrol (hidrocloruro de carteolol), Inderal (hidrocloruro de propranolol), Kerlone (hidrocloruro de betaxolol), Nadolol, Sactal (hidrocloruro de acebutolol), Tenormin (atenolol), Toprol (succinato de metoprolol), Zebeta (fumarato de bisoprolol); agentes bloqueantes beta adrenérgicos con diuréticos, p. ej., Corzide (comprimidos de nadolol y bendroflumetiazida), Inderide (hidrocloruro de propranolol e hidroclorotiazida), Tenoretic (atenolol y clortalidona), Timolide (maleato de timolol - hidroclorotiazida), Ziac (fumarato de bisoprolol e hidroclorotiazida); bloqueantes del canal de calcio, p. ej., Adalat (nifedipina), Calan (hidrocloruro de verapamilo), Cardene (hidrocloruro de nifedipina), Cardizem (diltiazem HCl), Covera (hidrocloruro de verapamilo), Isoptin (hidrocloruro de verapamilo), Nimotop (nimodipina), Norvasc (besilato de amlodipino), Plendil (felodipina), Procardia (nifedipino), Sular (nisoldipina), Tiazac (hidrocloruro de diltiazem), Vascor (hidrocloruro de bepridilo), Verelan (hidrocloruro de verapamilo); diuréticos, como por ejemplo los inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., Daranide (diclorfenamida)), diuréticos combinados (p. ej., Adactazida (espironolactona con hidroclorotiazida), Diazida (triamtereno e hidroclorotiazida), Maxzida (triamtereno e hidroclorotiazida), Moduretic (amilorida HCl-hidroclorotiazida)), diuréticos con acción sobre el asa (Demadex (torasemida), Edecrin (ácido etacrínico, etacrinato sódico), furosemida), diuréticos ahorradores de potasio (Aldactona (espironolactona), Dyrenium (triamtereno), Midamor (amilorida HCl)), tiazidas y diuréticos relacionados (p. ej., Diucardin (hidroflumetiazida), Diuril (clorotiazida, clorotiazida sódica), Enduron (meticlotiazida), hydrodiuril hidroclorotiazida), Indapamida, Microzida (hidroclorotiazida) Mykrox (comprimidos de metolazona), Renese (polítiazida), Thalitone (clortalidona, USP), Zaroxolyn (metolazona)); agentes inótrópos, p. ej., Digitek (digoxina), Dobutrex (dobutamina), Lanoxicaps (digoxina), Lanoxin (digoxina), Primacor (lactato de milrinona); activasa (alteplasa recombinante); cloruro de adrenalina (epinefrina inyectable, USP); Demser (metirosina), Inversina (mecamilamina HCl), ReoPro (abciximab), Retavasa (reteplasa), Estreptasa (estreptocinasa), trikase (tenecteplasa); vasodilatadores, incluidos los vasodilatadores coronarios (p. ej., Imdur (mononitrato de isosorbida), Ismo (mononitrato de isosorbida), Isordil (dinitrato de isosorbida), Nitrodur (nitroglicerina), Nitrolingual (nitroglicerina lingual en aerosol), Nitrostat (comprimidos de nitroglicerina, USP), Sorbitrato (dinitrato de isosorbida)), vasodilatadores periféricos y combinaciones (p. ej., Corlopam (mesilato de fenoldopam), Fiolan (epoprostenol sódico), Primacor (lactato de milrinona)), vasopresores, p. ej. Aramina (bitartrato de metamaminol), EpiPen (EpiPen 0,3 mg de marca de epinefrina autoinyector, EpiPen Jr. 0,15 mg de marca de epinefrina inyector automático), Proamatine (hidrocloruro de midodrina); etc.

En algunas realizaciones, fármacos específicos de interés comprenden, pero no se limitan a: agentes psicofarmacológicos, tales como (1) depresores del sistema nervioso central, p. ej. anestésicos generales (barbitúricos, benzodiazepinas, esteroides, derivados de ciclohexanona, y agentes diversos), hipnóticos sedantes (benzodiazepinas, barbitúricos, piperidindionas y trionas, derivados de quinazolina, carbamatos, aldehídos y derivados, amidas, ureidos acíclicos, benzazepinas y fármacos relacionados, fenotiazinas, etc.), medicamentos modificadores del tono de los músculos voluntarios centrales (anticonvulsionantes, tales como hidantoínas, barbitúricos, oxazolidindionas, succinimidas, aclureidos, glutarimidas, benzodiazepinas, alcoholes secundarios y terciarios, derivados de dibenzazepina, ácido valproico y derivados, análogos de GABA, etc.), analgésicos (morfina y derivados, derivados de oripavina, derivados de morfina, fenilpiperidinas, derivados de 2,6-metano-3-benzazocaína, difenilpropilaminas e isósteros, salicilatos, derivados de p-aminofenol, derivados de 5-pirazolona, derivados del ácido arilacético, fenamatos e isósteros, etc.) y antieméticos (anticolinérgicos, antihistamínicos, antidopaminérgicos, etc.), (2) estimulantes del sistema nervioso central, p. ej., analépticos (estimulantes respiratorios, estimulantes convulsivos, estimulantes psicomotores), antagonistas narcóticos (derivados de la morfina, derivados de oripavina, derivados de 2,6-metano-3-benzoxacina, derivados de morfina) noótropos, (3) psicofármacos, p. ej., sedantes ansiolíticos (benzodiazepinas, carbamatos de propanodiol) antipsicóticos (derivados de fenotiazina, derivados de tioxantina, otros compuestos tricíclicos, derivados de butirofenona e isósteros, derivados de difenilbutilamina, benzamidas sustituidas, derivados de arilpiperazina, derivados de indol, etc.), antidepresivos (compuestos tricíclicos, inhibidores de MAO, etc.), (4) fármacos de las vías respiratorias, p. ej., antitusígenos centrales (alcaloides del opio y sus derivados);

agentes farmacodinámicos, tales como (1) fármacos del sistema nervioso periférico, p. ej., anestésicos locales (derivados de éster, derivados de amida), (2) fármacos que actúan en puntos de unión sináptica o neuroefectora, p. ej., agentes colinérgicos, agentes de bloqueo colinérgico, agentes de bloqueo neuromuscular, agentes adrenérgicos, agentes antiadrenérgicos, (3) fármacos activos del músculo liso, p. ej., espasmolíticos (anticolinérgicos, espasmolíticos musculótropos), vasodilatadores, estimulantes del músculo liso, (4) histaminas y antihistaminas, p. ej., histamina y uno de sus derivados (betazol), antihistaminas (antagonistas H1, antagonistas H2), fármacos del metabolismo de la histamina, (5) fármacos cardiovasculares, p. ej. cardiotónicos (extractos vegetales, butenolidas, pentadienolidas, alcaloides de la especie *Erythrophleum*, ionóforos, estimulantes de receptores adrenérgicos, etc.), fármacos antiarrítmicos, agentes antihipertensores, agentes antilipídémicos (derivados del ácido (derivados del ácido clofíbrico, derivados del ácido nicotínico, hormonas y análogos, antibióticos, ácido salicílico y derivados), fármacos antiviricosos, hemostáticos, (6) fármacos para la sangre y el sistema hematopoyético, p. ej. fármacos antianémicos, fármacos para la coagulación de la sangre (hemostáticos, anticoagulantes, antitrombóticos, trombolíticos, proteínas

de la sangre y sus fracciones), (7) fármacos para el aparato digestivo, p. ej. digestivos (estomacales, coleréticos), fármacos antiulcerosos, agentes antidiarreicos, (8) fármacos de actuación local;

agentes quimioterapéuticos, tales como (1) agentes antiinfecciosos, p. ej. ectoparasiticidas (hidrocarburos clorados, piretrinas, compuestos sulfurados), antihelmínticos, agentes antiprotozoarios, agentes antipalúdicos, agentes antiamebianos, fármacos contra la leishmaniosis, agentes antitricomoniasis, agentes antitripanosomiasis, sulfonamidas, fármacos antimicobacterianos, quimioterapéuticos antiviricos, etc., y (2) citostáticos, es decir, agentes antineoplásicos o fármacos citotóxicos, tales como agentes alquilantes, p. ej. hidrocloreto de mecloretamina (mostaza nitrogenada, Mustargen, HN2), ciclofosfamida (Cytovan, Endoxana), Ifosfamida (IFEX), clorambucilo (Leukeran), Melfalán (mostaza de fenilalanina, L-sarcosina, Alkeran, L-PAM), Busulfán (Myleran), Tiotepa (trietilentiófosforamida), Carmustina (BiCNU, BCNU), Lomustina (CeeNU, CCNU), Estreptozocina (Zanosar) y similares; alcaloides vegetales, p. ej., Vincristina (Oncovin), Vinblastina (Velban, Velbe), Paclitaxel (Taxol), y similares; antimetabólicos, p. ej., Metotrexato (MTX), Mercaptopurina (Purineto, 6-MP), Tioguanina (6-TG), Fluorouracilo (5-FU), Citarabina (Cytosar-U, Ara-C), Azacitidina (Mylosar, 5-AZA) y similares; antibióticos, p. ej., Dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegen), Doxorubicina (Adriamicina), Daunorubicina (duanomicina, Cerubidina), Idarubicina (Idamicina), Bleomicina (Blenoxano), Picamicina (Mitramicina, Mitracina), Mitomicina (Mutamicina), y similares, y otros agentes proliferativos anticelulares, p. ej. Hidroxiurea (Hydrea), Procarbazina (Mutalane), Dacarbazina (DTIC-Dome), cisplatino (Platinol) carboplatino (Paraplatin), asparaginasa (Elspar) etopósido (VePesid, VP-16-213), Amsarcrina (AMSA, m-AMSA), Mitotano (Lysodren), Mitoxantrona (Novatrone) y similares;

antibióticos, tales como: aminoglucósidos, p. ej. amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomina, fortimicina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, netilmicina, paromicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina; anfenícolos, p. ej., azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol y teimafenicol; ansamicinas, p. ej. rifamida, rifampicina, rifamicina, rifapentina, rifaximina; b-lactamas, p. ej. carbacefemos, carbapenemos, cefalosporinas, cefamicinas, monobactamas, oxafemos, penicilinas; lincosamidas, p. ej. clinamicina, lincomicina; macrólidos, p. ej. claritromicina, diritromicina, eritromicina, etc.; polipéptidos, p. ej. anfomicina, bacitracina, capreomicina, etc.; tetraciclinas, p. ej. apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, etc.; agentes antibacterianos sintéticos, tales como 2,4-diaminopirimidinas, nitrofuranos, quinolonas y uno de sus análogos, sulfonamidas, sulfonas;

agentes antifúngicos, tales como: polienos, p. ej., anfotericina B, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina; antifúngicos sintéticos, tales como alilaminas, p. ej., butenafina, naftifina, terbinafina; imidazoles, p. ej. bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, etc., tiocarbamatos, p. ej. tolclolato, triazoles, p. ej., fluconazol, itraconazol, terconazol;

antihelmínticos, tales como: arecolina, aspidina, aspidinol, diclorofeno, Embelin, Kosin, naftaleno, niclosamida, peletierina, quinacrina, alantolactona, amocarcina, amoscanato, ascaridol, befenio, bitoscanato, tetracloruro de carbono, carvacrol, ciclobendazol, dietilcarbamazina, etc.;

antipalúdicos, tales como: acedapsona, amodiaquina, arteéter, arteméter, artemisinina, artesunato, atovacuona, bebeerina, berberina, chirata, clorguanida, cloroquina, clorproguanil, quina, cinconidina, cinconina, cicloguanil, genciopirina, halofantrina, hidroxicloroquina, hidrocloreto de mefloquina, 3-metilarsacetina, pamaquina, plasmocid, primaquina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, quinina, quinocida, quinolina, arseniato dibásico de sodio;

agentes antiprotozoarios, tales como: acranil, tinidazol, ipronidazol, etilestibamina, pentamidina, acetarsona, aminitrozol, anisomicina, nifuratel, tinidazol, benzidazol, suramina y similares.

Los medicamentos de marca de interés comprenden, pero no están limitados a: Rezulin[®], Lovastatina[™], Enalapril[™], Prozac[™], Prilosec[™], Lipitor[™], Claritin[™], Zocor[™], Ciprofloxacina[™], Viagra[™], Crixivan[™], Ritalin[™], y similares.

45 Compuestos farmacológicos de interés también se enumeran en: Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics (9ª Ed) (Goodman *et al.* eds.) (McGraw-Hill) (1996); y 2001 Physician's Desk Reference.

Los compuestos específicos de interés también comprenden, pero no se limitan a:

agentes antineoplásicos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.880.161, 5.877.206, 5.786.344, 5.760.041, 5.753.668, 5.698.529, 5.684.004, 5.665.715, 5.654.484, 5.624.924, 5.618.813, 5.610.292, 5.597.831, 5.530.026, 5.525.633, 5.525.606, 5.512.678, 5.508.277, 5.463.181, 5.409.893, 5.358.952, 5.318.965, 5.223.503, 5.214.068, 5.196.424, 5.109.024, 5.106.996, 5.101.072, 5.077.404, 5.071.848, 5.066.493, 5.019.390, 4.996.229, 4.996.206, 4.970.318, 4.968.800, 4.962.114, 4.927.828, 4.892.887, 4.889.859, 4.886.790, 4.882.334, 4.882.333, 4.871.746, 4.863.955, 4.849.563, 4.845.216, 4.833.145, 4.824.955, 4.785.085, 4.76.925, 4.684.747, 4.618.685, 4.611.066, 4.550.187, 4.550.186, 4.544.501, 4.541.956, 4.532.327, 4.490.540, 4.399.283, 4.391.982, 4.383.994, 4.294.763, 4.283.394, 4.246.411, 4.214.089, 4.150.231, 4.147.798, 4.056.673, 4.029.661, 4.012.448;

ES 2 528 403 T3

	agentes psicótrópos/psicofarmacológicos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n ^{os}	5.192.799, 5.036.070, 4.778.800, 4.753.951, 4.590.180, 4.690.930, 4.645.773, 4.427.694, 4.424.202, 4.440.781, 5.686.482, 5.478.828, 5.461.062, 5.387.593, 5.387.586, 5.256.664, 5.192.799, 5.120.733, 5.036.070, 4.977.167, 4.904.663, 4.788.188, 4.778.800, 4.753.951, 4.690.930, 4.645.773, 4.631.285, 4.617.314, 4.613.600, 4.590.180, 4.560.684,
5		4.548.938, 4.529.727, 4.459.306, 4.443.451, 4.440.781, 4.427.694, 4.424.202, 4.397.853, 4.358.451, 4.324.787, 4.314.081, 4.313.896, 4.294.828, 4.277.476, 4.267.328, 4.264.499, 4.231.930, 4.194.009, 4.188.388, 4.148.796, 4.128.717, 4.062.858, 4.031.226, 4.020.072, 4.018.895, 4.018.779, 4.013.672, 3.994.898, 3.968.125, 3.939.152, 3.928.356, 3.880.834, 3.668.210;
	agentes cardiovasculares, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n ^{os}	4.966.967, 5.661.129, 5.552.411,
10		5.332.737, 5.389.675, 5.198.449, 5.079.247, 4.966.967, 4.874.760, 4.954.526, 5.051.423, 4.888.335, 4.853.391, 4.906.634, 4.775.757, 4.727.072, 4.542.160, 4.522.949, 4.524.151, 4.525.479, 4.474.804, 4.520.026, 4.520.026, 5.869.478, 5.859.239, 5.837.702, 5.807.889, 5.731.322, 5.726.171, 5.723.457, 5.705.523, 5.696.111, 5.691.332, 5.679.672, 5.661.129, 5.654.294, 5.646.276, 5.637.586, 5.631.251, 5.612.370, 5.612.323, 5.574.037, 5.563.170, 5.552.411, 5.552.397, 5.547.966, 5.482.925, 5.457.118, 5.414.017, 5.414.013, 5.401.758, 5.393.771, 5.362.902,
15		5.332.737, 5.310.731, 5.260.444, 5.223.516, 5.217.958, 5.208.245, 5.202.330, 5.198.449, 5.189.036, 5.185.362, 5.140.031, 5.128.349, 5.116.861, 5.079.247, 5.070.099, 5.061.813, 5.055.466, 5.051.423, 5.036.065, 5.026.712, 5.011.931, 5.006.542, 4.981.843, 4.977.144, 4.971.984, 4.966.967, 4.959.383, 4.954.526, 4.952.692, 4.939.137, 4.906.634, 4.889.866, 4.888.335, 4.883.872, 4.883.811, 4.847.379, 4.835.157, 4.824.831, 4.780.538, 4.775.757, 4.774.239, 4.771.047, 4.769.371, 4.767.756, 4.762.837, 4.753.946, 4.752.616, 4.749.715, 4.738.978, 4.735.962,
20		4.734.426, 4.734.425, 4.734.424, 4.730.052, 4.727.072, 4.721.796, 4.707.550, 4.704.382, 4.703.120, 4.681.970, 4.681.882, 4.670.560, 4.670.453, 4.668.787, 4.663.337, 4.663.336, 4.661.506, 4.656.267, 4.656.185, 4.654.357, 4.654.356, 4.654.355, 4.654.335, 4.652.578, 4.652.576, 4.650.874, 4.650.797, 4.649.139, 4.647.585, 4.647.573, 4.647.565, 4.647.561, 4.645.836, 4.639.461, 4.638.012, 4.638.011, 4.632.931, 4.631.283, 4.628.095, 4.626.548, 4.614.825, 4.611.007, 4.611.006, 4.611.005, 4.609.671, 4.608.386, 4.607.049, 4.607.048, 4.595.692, 4.593.042,
25		4.593.029, 4.591.603, 4.588.743, 4.588.742, 4.588.741, 4.582.854, 4.575.512, 4.568.762, 4.560.698, 4.556.739, 4.556.675, 4.555.571, 4.555.570, 4.555.523, 4.550.120, 4.542.160, 4.542.157, 4.542.156, 4.542.155, 4.542.151, 4.537.981, 4.537.904, 4.536.514, 4.536.513, 4.533.673, 4.526.901, 4.526.900, 4.525.479, 4.524.151, 4.522.949, 4.521.539, 4.520.026, 4.517.188, 4.482.562, 4.474.804, 4.474.803, 4.472.411, 4.466.979, 4.463.015, 4.456.617, 4.456.616, 4.456.615, 4.418.076, 4.416.896, 4.252.815, 4.220.594, 4.190.587, 4.177.280, 4.164.586, 4.151.297,
30		4.145.443, 4.143.054, 4.123.550, 4.083.968, 4.076.834, 4.064.259, 4.064.258, 4.064.257, 4.058.620, 4.001.421, 3.993.639, 3.991.057, 3.982.010, 3.980.652, 3.968.117, 3.959.296, 3.951.950, 3.933.834, 3.925.369, 3.923.818, 3.898.210, 3.897.442, 3.897.441, 3.886.157, 3.883.540, 3.873.715, 3.867.383, 3.873.715, 3.867.383, 3.691.216, 3.624.126;
	agentes antimicrobianos tales como se describen en las patentes de EE.UU. n ^{os}	5.902.594, 5.874.476, 5.874.436,
35		5.859.027, 5.856.320, 5.854.242, 5.811.091, 5.786.350, 5.783.177, 5.773.469, 5.762.919, 5.753.715, 5.741.526, 5.709.870, 5.707.990, 5.696.117, 5.684.042, 5.683.709, 5.656.591, 5.643.971, 5.643.950, 5.610.196, 5.608.056, 5.604.262, 5.595.742, 5.576.341, 5.554.373, 5.541.233, 5.534.546, 5.534.508, 5.514.715, 5.508.417, 5.464.832, 5.428.073, 5.428.016, 5.424.396, 5.399.553, 5.391.544, 5.385.902, 5.359.066, 5.356.803, 5.354.862, 5.346.913, 5.302.592, 5.288.693, 5.266.567, 5.254.685, 5.252.745, 5.209.930, 5.196.441, 5.190.961, 5.175.160, 5.157.051,
40		5.096.700, 5.093.342, 5.089.251, 5.073.570, 5.061.702, 5.037.809, 5.036.077, 5.010.109, 4.970.226, 4.916.156, 4.888.434, 4.870.093, 4.855.318, 4.784.991, 4.746.504, 4.686.221, 4.599.228, 4.552.882, 4.492.700, 4.489.098, 4.489.085, 4.487.776, 4.479.953, 4.477.448, 4.474.807, 4.470.994, 4.370.484, 4.337.199, 4.311.709, 4.308.283, 4.304.910, 4.260.634, 4.233.311, 4.215.131, 4.166.122, 4.141.981, 4.130.664, 4.089.977, 4.089.900, 4.069.341, 4.055.655, 4.049.665, 4.044.139, 4.002.775, 3.991.201, 3.966.968, 3.954.868, 3.936.393, 3.917.476, 3.915.889,
45		3.867.548, 3.865.748, 3.867.548, 3.865.748, 3.783.160, 3.764.676, 3.764.677;
	agentes antiinflamatorios tales como se describen en las patentes de EE.UU. n ^{os}	5.872.109, 5.837.735, 5.827.837,
		5.821.250, 5.814.648, 5.780.026, 5.776.946, 5.760.002, 5.750.543, 5.741.798, 5.739.279, 5.733.939, 5.723.481, 5.716.967, 5.688.949, 5.686.488, 5.686.471, 5.686.434, 5.684.204, 5.684.041, 5.684.031, 5.684.002, 5.677.318, 5.674.891, 5.672.620, 5.665.752, 5.656.661, 5.635.516, 5.631.283, 5.622.948, 5.618.835, 5.607.959, 5.593.980, 5.593.960,
50		5.580.888, 5.552.424, 5.552.422, 5.516.764, 5.510.361, 5.508.026, 5.500.417, 5.498.405, 5.494.927, 5.476.876, 5.472.973, 5.470.885, 5.470.842, 5.464.856, 5.464.849, 5.462.952, 5.459.151, 5.451.686, 5.444.043, 5.436.265, 5.432.181, RE034.918, 5.393.756, 5.380.738, 5.376.670, 5.360.811, 5.354.768, 5.348.957, 5.347.029, 5.340.815, 5.338.753, 5.324.648, 5.319.099, 5.318.971, 5.312.821, 5.302.597, 5.298.633, 5.298.522, 5.298.498, 5.290.800, 5.290.788, 5.284.949, 5.280.045, 5.270.319, 5.266.562, 5.256.680, 5.250.700, 5.250.552, 5.248.682, 5.244.917, 5.240.929, 5.234.939,
55		5.234.937, 5.232.939, 5.225.571, 5.225.418, 5.220.025, 5.212.189, 5.212.172, 5.208.250, 5.204.365, 5.202.350, 5.196.431, 5.191.084, 5.187.175, 5.185.326, 5.183.906, 5.177.079, 5.171.864, 5.169.963, 5.155.122, 5.143.929, 5.143.928, 5.143.927, 5.124.455, 5.124.347, 5.114.958, 5.112.846, 5.104.656, 5.098.613, 5.095.037, 5.095.019, 5.086.064, 5.081.261, 5.081.147, 5.081.126, 5.075.330, 5.066.668, 5.059.602, 5.043.457, 5.037.835, 5.037.811, 5.036.088, 5.013.850, 5.013.751, 5.013.736, 5.005.654, 4.992.448, 4.992.447, 4.988.733, 4.988.728, 4.981.865,
60		4.962.119, 4.959.378, 4.954.519, 4.945.099, 4.942.236, 4.931.457, 4.927.835, 4.912.248, 4.910.192, 4.904.786, 4.904.685, 4.904.674, 4.904.671, 4.897.397, 4.895.953, 4.891.370, 4.870.210, 4.859.686, 4.857.644, 4.853.392, 4.851.412, 4.847.303, 4.847.290, 4.845.242, 4.835.166, 4.826.990, 4.803.216, 4.801.598, 4.791.129, 4.788.205,

5 4.778.818, 4.775.679, 4.772.703, 4.767.776, 4.764.525, 4.760.051, 4.748.153, 4.725.616, 4.721.712, 4.713.393, 4.708.966, 4.695.571, 4.686.235, 4.686.224, 4.680.298, 4.678.802, 4.652.564, 4.644.005, 4.632.923, 4.629.793, 4.614.741, 4.599.360, 4.596.828, 4.595.694, 4.595.686, 4.594.357, 4.585.755, 4.579.866, 4.578.390, 4.569.942, 4.567.201, 4.563.476, 4.559.348, 4.558.067, 4.556.672, 4.556.669, 4.539.326, 4.537.903, 4.536.503, 4.518.608, 4.514.415, 4.512.990, 4.501.755, 4.495.197, 4.493.839, 4.465.687, 4.440.779, 4.440.763, 4.435.420, 4.412.995, 4.400.534, 4.355.034, 4.335.141, 4.322.420, 4.275.064, 4.244.963, 4.235.908, 4.234.593, 4.226.887, 4.201.778, 4.181.720, 4.173.650, 4.173.634, 4.145.444, 4.128.664, 4.125.612, 4.124.726, 4.124.707, 4.117.135, 4.027.031, 4.024.284, 4.021.553, 4.021.550, 4.018.923, 4.012.527, 4.011.326, 3.998.970, 3.998.954, 3.993.763, 3.991.212, 3.984.405, 3.978.227, 3.978.219, 3.978.202, 3.975.543, 3.968.224, 3.959.368, 3.949.082, 3.949.081, 3.947.475, 10 3.936.450, 3.934.018, 3.930.005, 3.857.955, 3.856.962, 3.821.377, 3.821.401, 3.789.121, 3.789.123, 3.726.978, 3.694.471, 3.691.214, 3.678.169, 3.624.216;

15 agentes inmunosupresores, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 4.450.159, 4.450.159, 5.905.085, 5.883.119, 5.880.280, 5.877.184, 5.874.594, 5.843.452, 5.817.672, 5.817.661, 5.817.660, 5.801.193, 5.776.974, 5.763.478, 5.739.169, 5.723.466, 5.719.176, 5.696.156, 5.695.753, 5.693.648, 5.693.645, 5.691.346, 5.686.469, 5.686.424, 5.679.705, 5.679.640, 5.670.504, 5.665.774, 5.665.772, 5.648.376, 5.639.455, 5.633.277, 5.624.930, 5.622.970, 5.605.903, 5.604.229, 5.574.041, 5.565.560, 5.550.233, 5.545.734, 5.540.931, 5.532.248, 5.527.820, 5.516.797, 5.514.688, 5.512.687, 5.506.233, 5.506.228, 5.494.895, 5.484.788, 5.470.857, 5.464.615, 5.432.183, 5.431.896, 5.385.918, 5.349.061, 5.344.925, 5.330.993, 5.308.837, 5.290.783, 5.290.772, 5.284.877, 5.284.840, 5.273.979, 5.262.533, 5.260.300, 5.252.732, 5.250.678, 5.247.076, 5.244.896, 5.238.689, 5.219.884, 20 5.208.241, 5.208.228, 5.202.332, 5.192.773, 5.189.042, 5.169.851, 5.162.334, 5.151.413, 5.149.701, 5.147.877, 5.143.918, 5.138.051, 5.093.338, 5.091.389, 5.068.323, 5.068.247, 5.064.835, 5.061.728, 5.055.290, 4.981.792, 4.810.692, 4.410.696, 4.346.096, 4.342.769, 4.317.825, 4.256.766, 4.180.588, 4.000.275, 3.759.921;

25 agentes analgésicos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.292.736, 5.688.825, 5.554.789, 5.455.230, 5.292.736, 5.298.522, 5.216.165, 5.438.064, 5.204.365, 5.017.578, 4.906.655, 4.906.655, 4.994.450, 4.749.792, 4.980.365, 4.794.110, 4.670.541, 4.737.493, 4.622.326, 4.536.512, 4.719.231, 4.533.671, 4.552.866, 4.539.312, 4.569.942, 4.681.879, 4.511.724, 4.556.672, 4.721.712, 4.474.806, 4.595.686, 4.440.779, 4.434.175, 4.608.374, 4.395.402, 4.400.534, 4.374.139, 4.361.583, 4.252.816, 4.251.530, 5.874.459, 5.688.825, 5.554.789, 5.455.230, 5.438.064, 5.298.522, 5.216.165, 5.204.365, 5.030.639, 5.017.578, 5.008.264, 4.994.450, 4.980.365, 4.906.655, 4.847.290, 4.844.907, 4.794.110, 4.791.129, 4.774.256, 4.749.792, 4.737.493, 4.721.712, 4.719.231, 30 4.681.879, 4.670.541, 4.667.039, 4.658.037, 4.634.708, 4.623.648, 4.622.326, 4.608.374, 4.595.686, 4.594.188, 4.569.942, 4.556.672, 4.552.866, 4.539.312, 4.536.512, 4.533.671, 4.511.724, 4.440.779, 4.434.175, 4.400.534, 4.395.402, 4.391.827, 4.374.139, 4.361.583, 4.322.420, 4.306.097, 4.252.816, 4.251.530, 4.244.955, 4.232.018, 4.209.520, 4.164.514, 4.147.872, 4.133.819, 4.124.713, 4.117.012, 4.064.272, 4.022.836, 3.966.944;

35 agentes colinérgicos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.219.872, 5.219.873, 5.073.560, 5.073.560, 5.346.911, 5.424.301, 5.073.560, 5.219.872, 4.900.748, 4.786.648, 4.798.841, 4.782.071, 4.710.508, 5.482.938, 5.464.842, 5.378.723, 5.346.911, 5.318.978, 5.219.873, 5.219.872, 5.084.281, 5.073.560, 5.002.955, 4.988.710, 4.900.748, 4.798.841, 4.786.648, 4.782.071, 4.745.123, 4.710.508;

40 agentes adrenérgicos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.091.528, 5.091.528, 4.835.157, 5.708.015, 5.594.027, 5.580.892, 5.576.332, 5.510.376, 5.482.961, 5.334.601, 5.202.347, 5.135.926, 5.116.867, 5.091.528, 5.017.618, 4.835.157, 4.829.086, 4.579.867, 4.568.679, 4.469.690, 4.395.559, 4.381.309, 4.363.808, 4.343.800, 4.329.289, 4.314.943, 4.311.708, 4.304.721, 4.296.117, 4.285.873, 4.281.189, 4.278.608, 4.247.710, 4.145.550, 4.145.425, 4.139.535, 4.082.843, 4.011.321, 4.001.421, 3.982.010, 3.940.407, 3.852.468, 3.832.470;

45 agentes antihistamínicos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.874.479, 5.863.938, 5.856.364, 5.770.612, 5.702.688, 5.674.912, 5.663.208, 5.658.957, 5.652.274, 5.648.380, 5.646.190, 5.641.814, 5.633.285, 5.614.561, 5.602.183, 4.923.892, 4.782.058, 4.393.210, 4.180.583, 3.965.257, 3.946.022, 3.931.197;

50 agentes esteroideos, tales como se describen en las patentes de EE.UU. n^{os} 5.863.538, 5.855.907, 5.855.866, 5.780.592, 5.776.427, 5.651.987, 5.346.887, 5.256.408, 5.252.319, 5.209.926, 4.996.335, 4.927.807, 4.910.192, 4.710.495, 4.049.805, 4.004.005, 3.670.079, 3.608.076, 5.892.028, 5.888.995, 5.883.087, 5.880.115, 5.869.475, 5.866.558, 5.861.390, 5.861.388, 5.854.235, 5.837.698, 5.834.452, 5.830.886, 5.792.758, 5.792.757, 5.763.361, 5.744.462, 5.741.787, 5.741.786, 5.733.899, 5.731.345, 5.723.638, 5.721.226, 5.712.264, 5.712.263, 5.710.144, 5.707.984, 5.705.494, 5.700.793, 5.698.720, 5.698.545, 5.696.106, 5.677.293, 5.674.861, 5.661.141, 5.656.621, 5.646.136, 5.637.691, 5.616.574, 5.614.514, 5.604.215, 5.604.213, 5.599.807, 5.585.482, 5.565.588, 5.563.259, 5.563.131, 5.561.124, 5.556.845, 5.547.949, 5.536.714, 5.527.806, 5.506.354, 5.506.221, 5.494.907, 5.491.136, 5.478.956, 5.426.179, 5.422.262, 5.391.776, 5.382.661, 5.380.841, 5.380.840, 5.380.839, 5.373.095, 5.371.078, 55 5.352.809, 5.344.827, 5.344.826, 5.338.837, 5.336.686, 5.292.906, 5.292.878, 5.281.587, 5.272.140, 5.244.886, 5.236.912, 5.232.915, 5.219.879, 5.218.109, 5.215.972, 5.212.166, 5.206.415, 5.194.602, 5.166.201, 5.166.055, 5.126.488, 5.116.829, 5.108.996, 5.099.037, 5.096.892, 5.093.502, 5.086.047, 5.084.450, 5.082.835, 5.081.114, 5.053.404, 5.041.433, 5.041.432, 5.034.548, 5.032.586, 5.026.882, 4.996.335, 4.975.537, 4.970.205, 4.954.446, 4.950.428, 4.946.834, 4.937.237, 4.921.846, 4.920.099, 4.910.226, 4.900.725, 4.892.867, 4.888.336, 4.885.280,

4.882.322, 4.882.319, 4.882.315, 4.874.855, 4.868.167, 4.865.767, 4.861.875, 4.861.765, 4.861.763, 4.847.014, 4.774.236, 4.753.932, 4.711.856, 4.710.495, 4.701.450, 4.701.449, 4.689.410, 4.680.290, 4.670.551, 4.664.850, 4.659.516, 4.647.410, 4.634.695, 4.634.693, 4.588.530, 4.567.000, 4.560.557, 4.558.041, 4.552.871, 4.552.868, 4.541.956, 4.519.946, 4.515.787, 4.512.986, 4.502.989, 4.495.102.

5 También son de interés los análogos de los compuestos anteriores.

Para todos los principios activos anteriores, los principios activos pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables.

10 Como se indicó anteriormente, el principio activo de las composiciones suelen estar presentes en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, p. ej., como se describe a continuación. En algunas realizaciones, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso, p. ej., de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso del compuesto activo.

Excipiente farmacéuticamente aceptable

15 Como se resumió anteriormente, las composiciones de la invención comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable (es decir, excipiente). Son de interés los vehículos y excipientes usuales, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico. Los disgregadores comúnmente utilizados en las formulaciones de la invención comprenden croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón glicolato de sodio y ácido algínico.

20 Una composición líquida puede comprender una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un(os) vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo, etanol, glicerina, sorbitol, disolvente no acuoso tal como polietilenglicol, aceites o agua, con un agente de suspensión, conservante, tensioactivo, agente humectante, agente aromatizante o colorante. Alternativamente, una formulación líquida se puede preparar a partir de un polvo redisoluble. Por ejemplo, un polvo que contiene compuesto activo, agente de suspensión, sacarosa y un edulcorante se puede reconstituir con agua para formar una suspensión; y se puede preparar un jarabe a partir de un polvo que contiene principio activo, sacarosa y un edulcorante.

25 Una composición en forma de comprimido o pastilla puede prepararse utilizando cualquier o cualesquier excipiente(s) farmacéutico(s) adecuado(s) utilizado(s) rutinariamente para preparar composiciones sólidas. Ejemplos de dichos excipientes comprenden estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina y aglutinantes, por ejemplo, polividona. El comprimido también puede estar provisto de un recubrimiento de película de color, o colorante incluido como parte del excipiente o excipientes. Además, el compuesto activo puede formularse en una forma farmacéutica de liberación controlada como un comprimido que comprende una matriz hidrófila o hidrófoba.

35 "Liberación controlada", "liberación prolongada" y términos similares se emplean para indicar un modo de administración del principio activo que ocurre cuando el principio activo se libera desde el vehículo de administración a una velocidad comprobable y controlable durante un período, en lugar de dispersarse inmediatamente después de la aplicación o inyección. La liberación controlada o prolongada puede extenderse durante horas, días o meses, y puede variar en función de numerosos factores. Para la composición farmacéutica de la presente invención, la velocidad de liberación dependerá del tipo de excipiente seleccionado y de la concentración del excipiente en la composición. Otro factor determinante de la velocidad de liberación es la velocidad de hidrólisis de los enlaces entre y dentro de las unidades del poliorotéster. La velocidad de hidrólisis a su vez puede controlarse por la composición del poliorotéster y el número de enlaces hidrolizables en el poliorotéster. Otros factores que determinan la velocidad de liberación de un principio activo de la presente composición farmacéutica comprenden el tamaño de partícula, la acidez del medio (ya sea interno o externo a la matriz) y las propiedades físicas y químicas del principio activo en la matriz.

45 Una composición en forma de una cápsula puede prepararse utilizando procedimientos de encapsulación rutinarios, por ejemplo, por incorporación de compuestos activos y excipientes en una cápsula de gelatina dura. Alternativamente, una matriz semisólida de compuesto activo y polietilenglicol de alto peso molecular se pueden preparar y rellenar en una cápsula de gelatina dura; o una solución de compuesto activo en polietilenglicol o una suspensión en aceite comestible, por ejemplo, parafina líquida o aceite de coco fraccionado se puede preparar y rellenar en una cápsula de gelatina blanda.

50 Los aglutinantes de comprimidos que se pueden incluir son goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa. Los lubricantes que se pueden utilizar comprenden estearato de magnesio u otros estearatos metálicos, ácido esteárico, silicona fluida, talco, ceras, aceites y sílice coloidal.

Los agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, saborizante de cereza o similares también pueden ser utilizados. Además, puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer la forma farmacéutica de aspecto más atractivo o para ayudar a identificar el producto.

5 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía parenteral pueden formularse para administración intramuscular, intratecal, o intravenosa.

10 Una composición típica para la administración intramuscular o intratecal será de una suspensión o solución del principio activo en un aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Una composición típica para administración intravenosa o intratecal será una solución acuosa isotónica estéril que contiene, por ejemplo, principio activo y dextrosa o cloruro de sodio, o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio. Otros ejemplos son solución de lactato sódico compuesta, solución de lactato sódico compuesta más dextrosa, Normosol-M y dextrosa, Isolyte E, solución de cloruro sódico compuesta acilada y similares. Opcionalmente, un codisolvente, por ejemplo, polietilenglicol, un agente quelante, por ejemplo, ácido edético, y un antioxidante, por ejemplo, metabisulfito de sodio se puede incluir en la formulación. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y después redissolver con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

15 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos en la administración rectal pueden formularse como supositorios. Una formulación de supositorio típica consistirá generalmente en principio activo con un agente aglutinante y/o lubricante tal como una gelatina o manteca de cacao u otro vegetal bajo punto de fusión o cera sintética o grasa.

20 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos por administración tópica se pueden formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichas composiciones comprenden, por ejemplo, un soporte, un depósito de compuesto activo, una membrana de control, revestimiento y adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, véase la patente de EE.UU. n° 5.023.252. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

25 Opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener otros componentes farmacéuticamente aceptables, tales como tampones, tensioactivos, antioxidantes, agentes modificadores de la viscosidad, conservantes y similares. Cada uno de estos componentes es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, véase la patente de EE.UU. n° 5.985.310.

Otros componentes adecuados para su utilización en las formulaciones de la presente invención se pueden encontrar en Remington Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17ª ed. (1985).

Identificadores

35 También está presente en las composiciones un identificador. El identificador puede variar dependiendo de la realización concreta y la aplicación deseada de la composición. En algunas realizaciones, el identificador es un componente que emite una señal tras la activación por un estímulo, p. ej., mediante la pregunta, al entrar en contacto con una localización fisiológica de destino, etc. De por sí, el identificador puede ser un identificador que emite una señal cuando entra en contacto una zona del cuerpo objetivo (es decir, fisiológica). Además o alternativamente, el identificador puede ser un identificador que emite una señal cuando se le pregunta.

40 En otras realizaciones todavía, el identificador es un marcador inerte, pero identificable, p. ej., un identificador grabado (tal como el que se fabrica de un material o materiales que sobreviven a la digestión). Este marcador puede entonces ser identificado, por ejemplo, tras un examen por autopsia o forense. Es posible proporcionar un dispositivo más interna dentro de una pastilla para determinar tanto que su superficie ha estado parcialmente sometida a la digestión, sino también que el material de la pastilla interior también se ha digerido. Esta aplicación es particularmente útil en entornos farmacológicos experimentales. El identificador de estas realizaciones es el que no emite necesariamente una señal, pero que puede inspeccionarse ópticamente, p. ej., visualmente o leído con máquina, para obtener información sobre la composición con la que se asoció antes de la administración.

50 Mientras que el identificador puede ser un identificador que no emite ninguna señal, en algunas realizaciones (tal como se resume arriba) el identificador es uno que emite una señal. Dependiendo de las necesidades de una aplicación particular, la señal puede ser una señal genérica, por ejemplo, una señal que identifica simplemente que la composición ha contactado con la zona diana, o una señal única, por ejemplo, una señal que de alguna manera que identifica de forma única una particular, la composición de un grupo o pluralidad de diferentes composiciones en un lote se ha puesto en contacto con una zona fisiológica objetivo. Por lo tanto, el identificador puede ser el que, cuando se emplea en un lote de dosis unitarias, p. ej., un lote de comprimidos, emite una señal que no puede distinguirse de la señal emitida por el identificador de cualquier otro miembro de dosis unitaria del lote. En otras realizaciones todavía, el identificador emite una señal que identifica únicamente una dosis unitaria dada, incluso de

5 otras dosis unitarias idénticas en un lote dado. Por consiguiente, en algunas realizaciones el identificador emite una señal única que distingue a un tipo dado de dosis unitaria de otros tipos de dosis unitarias, p. ej., una medicación dada de otros tipos de medicamentos. En algunas realizaciones, el identificador emite una señal única que distingue a una dosis unitaria dada de otras dosis unitarias de una población definida de dosis unitarias, p. ej., una receta, un lote o una serie de producción de por vida de formulaciones de dosis. En algunas realizaciones, el identificador emite una señal que es única, es decir, distinguible, de una señal emitida por cualquier otra formulación farmacéutica nunca producida, donde dicha señal puede verse como una señal universalmente único (p. ej., análogo a una huella digital humana que es distinta de cualquier otra huella digital de cualquier otro individuo y por lo tanto identifica de forma exclusiva un individuo en un nivel universal). En una realización, la señal puede transmitir ya sea directamente información acerca de la composición, o proporcionar un código de identificación, que puede utilizarse para recuperar información acerca de la composición de una base de datos, es decir, una base de datos que une los códigos de identificación con composiciones.

10 El identificador puede ser cualquier componente o dispositivo que es capaz de generar una señal detectable después de la activación en respuesta a un estímulo. En algunas realizaciones, el estímulo activa el identificador para emitir una señal una vez que la composición entra en contacto con una zona fisiológica diana, p. ej., como se resumió anteriormente. Por ejemplo, un paciente puede ingerir una pastilla que al entrar en contacto con los fluidos del estómago, genera una señal detectable. Dependiendo de la realización, la zona o ubicación fisiológica de la diana puede variar, donde las zonas fisiológicas de interés representativas de la diana comprenden, pero no se limitan a: una ubicación en el aparato digestivo (tales como la boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, etc.); otra ubicación dentro del cuerpo, tal como una ubicación parental, ubicación vascular, etc. ; o una ubicación tópica; etc.

15 En algunas realizaciones, el estímulo que activa el identificador es una señal de interrogación, tal como una exploración u otro tipo de interrogatorio. En estas realizaciones, el estímulo activa el identificador, emitiendo de este modo una señal que a continuación se recibe y procesa, p. ej., para identificar la composición de alguna manera.

20 En algunas de estas realizaciones, el identificador puede incluir una fuente de alimentación que transduce potencia de emisión y un elemento generador de señal que modula la cantidad de energía transducida, de tal manera que una señal no se emite desde el identificador si no que en su lugar la cantidad de energía de emisión transducida por el identificador se detecta y se emplea como la "señal". Dichas realizaciones son útiles en una variedad de aplicaciones, tales como aplicaciones donde los antecedentes de una composición dada es de interés, p. ej., como se analiza con mayor detalle a continuación.

25 En algunas realizaciones, el identificador está dimensionado para complejarse con el componente principio activo/excipientes farmacéuticamente aceptable de la composición para producir una composición que se puede administrar fácilmente a un individuo en necesidad del mismo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el elemento identificador está dimensionado para tener una anchura que oscila entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm; una longitud que oscila entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm y una altura que oscila entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 0,3 mm, principalmente entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm. En algunas realizaciones, el identificador es de 1 mm³ o menor, tal como 0,1 mm³ o menor, principalmente 0,2 mm³ o más pequeño. El elemento identificador puede tomar una variedad de configuraciones diferentes, tales como, pero sin limitarse a: una configuración de chip, una configuración cilíndrica, una configuración esférica, una configuración de disco, etc., donde una configuración particular puede seleccionarse basándose en la aplicación deseada, el procedimiento de fabricación, etc.

30 El identificador puede generar una variedad de diferentes tipos de señales, entre ellos, pero sin limitarse a, RF, magnéticas, conductoras (campo próximo), acústicas, etc.

45 Como es sabido en la técnica (véase, p. ej., J.D. Jackson, *Classical Electrodynamics*, 2ª edición, págs. 394-396 (1975)), los campos eléctrico (**E**) y magnético (**B**) para radiación de una antena de dipolo eléctrico oscilante con una frecuencia angular ω y número de onda correspondiente k (donde $k = \omega/c$, siendo c la velocidad de la luz en el medio adecuado) vienen dados por las ecuaciones:

$$\mathbf{B} = k^2 (\mathbf{n} \times \mathbf{p}) \frac{e^{ikr}}{r} \left(1 - \frac{1}{ikr} \right); \mathbf{y} \quad (1)$$

$$\mathbf{E} = k^2 (\mathbf{n} \times \mathbf{p}) \times \mathbf{n} \frac{e^{ikr}}{r} + [3\mathbf{n}(\mathbf{n} \cdot \mathbf{p}) - \mathbf{p}] \left(\frac{1}{r^3} - \frac{ik}{r^2} \right) e^{ikr}, \quad (2)$$

donde \mathbf{n} es un vector unitario en la dirección desde el centro de la fuente del dipolo a una posición \mathbf{x} a una distancia r de la fuente, y \mathbf{p} es la densidad de un espacio integrado de carga eléctrica dada por ($\mathbf{p} = \int \mathbf{x}' \rho(\mathbf{x}') d^3 x'$).

5 Como puede verse en las ecs. (1) y (2), en la región del "campo lejano", donde $r \gg \lambda$ (donde la longitud de onda $\lambda = 2\pi/k$), los campos eléctrico y magnético están dominados por términos que disminuyen con la distancia como $1/r$. En esta región, los campos eléctricos y magnéticos perpendiculares entre sí se alimentan el uno al otro para propagar la señal a través del espacio. Donde $\lambda \sim r$, los términos $1/r^2$ ("inducción") en las ecuaciones (1) y (2) llegan a ser significativo, y donde $\lambda \gg r$, un término casi electrostático adicional que varía como $1/r^3$ también se vuelve significativo.

10 La comunicación RF convencional tiene lugar a distancias $r \sim \lambda$ a $r \gg \lambda$. Por ejemplo, los dispositivos médicos implantables tales como los marcapasos suelen comunicarse en la banda de 405 MHz de frecuencia, correspondiente a longitudes de onda de 0,75 metros, algo menor que la escala de un cuerpo humano. Como es conocido en la técnica, las frecuencias más altas no se utilizan ventajosamente porque las estructuras dentro del cuerpo comienzan a absorber la radiación, lo que conduce a la pérdida de señal indeseable; las frecuencias sustancialmente más bajas (longitudes de onda más largas) se consideran generalmente indeseables porque gran parte de la energía se redirige en la inducción y/o los componentes de campo casi estático en lugar del componente de campo lejano que puede detectarse usando antenas convencionales. También hay que señalar que las aplicaciones de RFID con un transpondedor y una unidad de base suelen utilizar longitudes de onda de tal manera que $r \sim \lambda$ y generalmente se basan en la inducción magnética para transmitir energía desde el transpondedor a la unidad de base. En algunas realizaciones, se emplean estas señales de RF.

15 A diferencia de estos enfoques, algunas realizaciones de la presente invención operan mejor a longitudes de onda mucho mayores que el cuerpo humano ($\lambda \gg 1$ metro) para comunicar información dentro del cuerpo del paciente, p. ej., como se describe en la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 60.713.680. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las frecuencias del orden de 100 kHz, correspondiente a longitudes de onda de alrededor de 3 km (en el aire), se utilizan ventajosamente. A distancias r que son cortas en comparación con la longitud de onda λ , el término campo eléctrico casi estático en las Ecs. (1) y (2) domina, y por lo tanto la señal que se propaga es predominantemente eléctrica en lugar de electromagnética. Dichas señales se propagan fácilmente en un medio conductor tal como el cuerpo humano. Por ejemplo, a una frecuencia de 100 kHz y distancias del orden de 1 a 2 metros, el componente casi estático ($1/r^3$) de la Ec. (2) se estima que es del orden de 10^6 veces más fuerte que el componente del campo lejano ($1/r$). Por lo tanto, la señalización de longitud de onda larga que utiliza un acoplamiento de campo próximo es eficiente. Además, debido a que las señales se requieren para viajar distancias relativamente cortas (generalmente de 2 metros o menos), pueden transmitirse señales detectables utilizando antenas muy pequeñas.

25 Para la transmisión de señales puede utilizarse una amplia gama de frecuencias. En algunas realizaciones, la frecuencia de transmisión está dentro de la banda "LF" (baja frecuencia, definida como 30-300 kHz) del espectro de RF, por debajo del intervalo de frecuencia de radio AM (alrededor de 500 a 1700 kHz). Dentro de la banda LF, el intervalo de 160 a 190 kHz ha sido designado por la FCC para uso experimental, con límites superiores especificados en potencia de la señal externa. En realizaciones de la presente invención donde las señales están confinadas en gran medida dentro del cuerpo del paciente como se describe a continuación, puede utilizarse esta banda experimental.

30 Sin embargo, la invención no se limita a la banda de 160-190 kHz o a la LF (banda 30-300 kHz). También se pueden utilizar bandas más bajas; por ejemplo, en la banda VLF (3-30 kHz, longitudes de onda de 10-100 km en el aire), las señales pueden penetrar el agua a una distancia de 10-40 metros. Dado que las propiedades eléctricas del cuerpo humano son similares a las de agua salada, es de esperar que las señales en esta banda también se propaguen fácilmente a través del cuerpo. Por lo tanto, puede utilizarse cualquier banda de frecuencia correspondiente a una longitud de onda que es al menos un orden de magnitud mayor que el cuerpo humano, p. ej., $\lambda \sim 10$ m o más largo, o frecuencias del orden de 30 MHz o menores.

35 Mientras que no es necesario límite inferior en la frecuencia de las señales utilizadas, varias consideraciones prácticas pueden afectar a la elección de la frecuencia. Por ejemplo, es bien sabido que el cuerpo humano lleva señales oscilantes de bajo nivel inducidas por los dispositivos alimentados por CA próxima, que funcionan a 60 Hz

(EE.UU.) o frecuencias similares en otras partes del mundo. Para evitar interferencias causada por sistemas de energía eléctrica de CA, no se utilizan ventajosamente frecuencias próximas a 60 Hz. Además, como se conoce en la técnica, las longitudes de onda más largas se correlacionan con las tasas de transferencia de información más baja, y la capacidad de transferencia de información a longitudes de onda larga (p. ej., por debajo de la banda VLF de 3 kHz a 30 kHz) puede ser demasiado pequeña para la cantidad de información que se ha de transferir a un sistema concreto. Además, las longitudes de onda más largas generalmente requieren antenas dipolares más largas para producir una señal detectable, y en algún punto, el tamaño de la antena puede llegar a ser un factor limitativo en la selección de la frecuencia.

Según algunas realizaciones de la invención, dada una selección adecuada de la frecuencia, se puede generar una señal lo suficientemente fuerte como para viajar a un receptor dentro del cuerpo utilizando una pequeña antena. Por ejemplo, señales de 100 kHz generadas por una antena dipolar de sólo unos pocos milímetros de largo se pueden propagar a una antena receptora colocada a 1-2 metros. Se cree que esta transmisión casi electrostática es ayudado por el hecho de que la antena implantada está directamente en contacto con un medio conductor, por ejemplo, los tejidos del paciente. Para el análisis de propiedades eléctricas, el tejido humano puede aproximarse a una solución de electrolito con propiedades eléctricas comparables a las de agua salada. Así, como en un baño de electrolitos, el campo casi electrostático creado por una antena dipolar oscilante induce una corriente oscilante en el cuerpo. Como resultado de la resistividad eléctrica inherente del cuerpo (comparable a la del agua salada), la corriente oscilante crea variaciones potencial oscilantes dentro del cuerpo que pueden detectarse utilizando un receptor adecuado. (Véase, p. ej., L.D. Landau *et al. Electrodynamics of Continuous Media*, cap. 3 (1960)). Ejemplos de receptores adecuados comprenden los cables de un marcapasos, que crean un dipolo con un eje de aproximadamente 20 cm o cualquier otros cables implantados con una longitud de 10 a 100 cm.

Cabe señalar que estas corrientes no son deseables en el contexto de la comunicación de RF convencional, en la que el flujo de corriente en el campo próximo conduce a la pérdida de potencia en el campo lejano. De hecho, muchos transmisores de RF comprenden dispositivos diseñados para minimizar la fuga de corriente en el campo próximo. En los transmisores de campo próximo de estas realizaciones de la presente invención, es deseable maximizar dichas corrientes.

Además, para las señales casi electrostáticas, la piel del paciente actúa mejor como una barrera conductora, confinando las señales dentro del cuerpo del paciente. Esto limita las señales dentro del cuerpo y además hace que sea difícil que las señales externas aisladas penetren el cuerpo y creen ruidos o interferencias en las señales transmitidas. El confinamiento de las señales puede mitigar, hasta cierto punto, la caída $1/r^3$ de la señal de campo próximo, reduciendo más los requisitos de energía. Dichos efectos se han observado en el laboratorio, p. ej., en un baño de agua salada, en el que la interfase agua/aire actúa como una barrera conductora. Efectos similares se han observado en la comunicación con submarinos por transmisión de RF en las bandas ELF (3-30 Hz) y SLF (30-300 Hz). Estos efectos también se han observado en las comunicaciones por sonar; aunque el sonar utiliza campos acústicos, en lugar de eléctricos o electromagnéticos, para transmitir información, la superficie del agua actúa como una barrera conductora de energía acústica y mitiga la caída de intensidad de la señal con la distancia.

Como resultado de estos fenómenos, un transmisor con una antena muy pequeña y una pequeña fuente de alimentación son suficientes para crear una señal de campo próximo que es detectable dentro del cuerpo del paciente. Por ejemplo, la antena puede estar formada por un par de electrodos de unos pocos milímetros o menos de longitud, separados entre sí por unos pocos milímetros, con tensiones oscilantes de fase opuesta aplicadas para crear un dipolo eléctrico oscilante. Dichas antenas pueden estar colocadas prácticamente en cualquier lugar dentro del cuerpo.

Además, en algunas realizaciones, la frecuencia, la longitud de la antena del transmisor y la longitud de la antena del receptor se seleccionan de tal manera que sólo se requieren microvatios de potencia para producir una señal detectable, en donde la comunicación convencional por RF (p. ej., alrededor de 405 MHz) requeriría por lo menos milivatios. Por consiguiente, se pueden utilizar fuentes de alimentación muy compactos que producen sólo pequeñas cantidades de energía; los ejemplos se describen en el apartado intervalo más adelante.

De por sí, dependiendo de la realización concreta de interés, la frecuencia puede oscilar entre aproximadamente 0,1 Hz o inferior y aproximadamente 100 Mhz o superior, p. ej., entre aproximadamente 1 kHz y aproximadamente 70 MHz, como por ejemplo entre aproximadamente 5 kHz y aproximadamente 200 kHz.

En alguna realización, la señal que se emite por el identificador es una señal acústica. En estas realizaciones, cualquier elemento para la generación de señal acústica conveniente puede estar presente en el identificador, p. ej., un elemento piezoeléctrico, etc.

El tiempo de transmisión del identificador puede variar, donde en algunas realizaciones, el tiempo de transmisión puede oscilar entre aproximadamente 0,1 μ s y aproximadamente 4 horas o más, tal como entre aproximadamente 1 s y aproximadamente 4 horas. Dependiendo de la realización dada, el identificador puede transmitir una señal una vez o transmitir una señal dos o más veces, de manera que la señal puede verse como una señal redundante.

En algunas realizaciones, el identificador puede ser uno que es programable después de la fabricación, en el sentido de que la señal generada por el identificador puede determinarse una vez producido el identificador, donde el identificador puede ser programable en campo, programable en masa, programable en fusible e incluso reprogramable. Dichas realizaciones son de interés cuando los identificadores no codificados se producen en primer lugar y después de la incorporación en una composición se codifican entonces para emitir una señal de identificación para esta composición. Se puede emplear cualquier tecnología de programación conveniente. En algunas realizaciones, la tecnología de programación empleada es la tecnología RFID. La tecnología de etiqueta inteligente RFID de interés que puede emplearse en los presentes identificadores comprende, pero no se limita a: la descrita en las patentes de EE.UU. n° 7.035.877; n° 7.035.818; n° 7.032.822; n° 7.031.946, así como la solicitud publicada n° 20050131281 y similares. Con RFID u otra tecnología de etiqueta inteligente, un fabricante/proveedor puede asociar un código de ID único con un identificador dado, incluso después de que el identificador se ha incorporado en la composición. En algunas realizaciones, cada individuo u organismo involucrado en el manejo de la composición antes de su utilización puede introducir información en el identificador, p. ej., en forma de programación con respecto a la señal emitida por el identificador, p. ej., como se describe en la patente de EE.UU. n° 7.031.946.

El identificador de algunas realizaciones comprende un elemento de memoria, donde el elemento de memoria puede variar con respecto a su capacidad. En algunas realizaciones, el elemento de memoria tiene una capacidad que oscila entre aproximadamente 1 bit a 1 gigabyte o más, tal como 1 bit a 1 megabyte, como por ejemplo entre aproximadamente 1 bit y aproximadamente 128 bits. La capacidad específica empleada puede variar dependiendo de la aplicación, p. ej., si la señal es una señal genérica o una señal codificada, y donde la señal puede o no anotarse con alguna información adicional, p. ej., el nombre del principio activo, etc.

Componentes de identificador de realizaciones de la invención tienen: (a) un componente de activación y (b) un componente de generación de señal, donde el componente de generación de señal es activado por el componente de activación para producir una señal de identificación, p. ej., como se ha descrito anteriormente.

Componente de activación

El componente de activación es un componente que activa el elemento de generación de señal para emitir una señal tras experimentar un estímulo, p. ej., contacto de la composición con una zona fisiológica diana de interés, tal como el estómago. El componente de activación puede estar configurado para ser activado de numerosas maneras diferentes. Los apartados siguientes detallan algunas maneras diferentes en las que el identificador puede ser activado. Como puede verse en el siguiente análisis, el componente de activación puede o no estar integrado con una fuente de alimentación, p. ej., una batería. Enfoques de activación ilustrativos comprenden, pero no se limitan a: Agotamiento de la batería, p. ej., batería activada mediante adición de electrolito y batería activada por adición de cátodo o ánodo; conexión de la batería, p. ej., batería activada mediante la adición de conductor; conexión de la batería mediada por transistor, p. ej., batería activada por la compuerta del transistor, modificación de la geometría, detección de la modificación de la geometría por estructura resonante, detección de presión, modificación de la estructura resonante; etc. Cada uno de estos planteamientos de activación ilustrativos es ahora estudiado con más detalle.

Agotamiento de la batería

Batería activada mediante adición de electrolito

En estas realizaciones, la batería comprende, una vez agotada, un cátodo, un ánodo, y un electrolito. Cuando se administra la composición (p. ej., pastilla), p. ej., se ingiere y viaja a través del esófago, procede a entrar al estómago. El cátodo y ánodo proporcionados dentro de la composición no constituyen una batería totalmente cargada. Sin embargo, como la composición se disuelve al exponer el cátodo y el ánodo, el líquido del estómago actúa como el componente electrolítico de la batería. El componente añadido del líquido del estómago completa así la batería. Por lo tanto, como la composición se pone en contacto con la zona diana, p. ej., entrando en el estómago y disolviendo hasta el punto de exposición al cátodo y al ánodo, se proporciona una fuente de alimentación que activa el identificador, p. ej., en la configuración del chip. A continuación se transmite la señal de datos. Esta configuración se describe en mayor detalle más adelante, p. ej., en la FIG.4.

Batería activado mediante la adición de cátodo o ánodo

En una extensión de este planteamiento, el sistema se activa haciendo que el episodio desencadenante añada un componente de cátodo o ánodo, siendo intrínseco el electrolito en la configuración parcial, previa a la batería. La batería se ha completado, produciendo energía y activando la composición, aunque no necesariamente en el mismo momento.

Conexión de la batería

Batería activada mediante la adición de conductor

5 En otro ejemplo, la batería está conectada al circuito cuando entra en el estómago. La batería se conecta, y por lo tanto activa el identificador, mediante la adición de conductor. En este caso, hay una batería físicamente completa y un chip completo. Cuando estos dos componentes están inundados en fluido fisiológico, tal como en el estómago, están electrónicamente conectados. Este episodio de activación conecta eléctricamente la batería al microchip de señalización, activando así la pastilla inteligente.

Conexión de la batería mediante transistores

Batería activada por compuerta de transistores

10 Otro diseño que permite que la batería y el chip juntos activen la pastilla inteligente tiene la propiedad de una compuerta de transistores entre la batería y el chip de información. Una vez que la compuerta del transistor está conectada, tal como mediante la activación en el estómago, se transmite la señal informadora.

Existen numerosos procedimientos bien conocidos por cualquier experto en la materia para abrir una compuerta de transistor. La mayoría de ellos implican activar la compuerta cerrando un interruptor, que puede incluir un interruptor de transistor o de otros tipos de interruptores.

15 La compuerta se puede activar aplicando una pequeña corriente en la compuerta. Así es como, por ejemplo, los suelen activarse los transistores. La corriente en la compuerta puede generarse en cualquiera de las numerosas formas bien conocidas por cualquier técnico experto. Cualquier circuito que detecta la presencia de la pastilla en el entorno de interés, tal como el estómago, genera la corriente en la compuerta y activa el sistema.

20 La corriente en la compuerta se puede activar detectando una variación de la conductividad. Por ejemplo, puede proporcionarse un circuito que detecta un pequeño cambio en la conductividad del estómago. Mientras que el estómago es conductor, la pastilla puede no serlo. Como resultado, cuando se detecta la variación de la conductividad, la compuerta de transistor se activa, activando la pastilla inteligente y generar una señal informadora.

25 La conductividad puede ser modulada por un cambio en la concentración de la solución. Por ejemplo, el sistema detecta una concentración de la solución diferente en el estómago a diferencia de las áreas fuera del estómago. El pH de la solución se detecta, por una modulación de la conductividad, que activa la compuerta y activa la pastilla que genera una señal informadora.

El estómago contiene fluidos conductores iónicos. Esos fluidos conductores iónicos se pueden emplear para modular la conductividad de la compuerta y activar la pastilla inteligente, generando una señal informadora. Pueden detectarse cada una de las enzimas en el estómago. Por ejemplo, puede emplearse chem-FET que busca el contenido de pepsina en el estómago, activando la pastilla, informando así de la presencia de la enzima.

30 El cambio de temperatura también se puede detectar utilizando las innovaciones de la presente invención. El estómago suele ser un medio estable 37°C. Las áreas fuera del estómago suelen estar más a 20°C o menos. Cuando la pastilla entra en el estómago y se calienta, la pastilla está diseñado de manera que ésta ajusta la conductividad y activa el identificador, generando una señal informadora.

35 La conductividad del transistor puede ser modificada por una propiedad microscópica denominada movilidad del excipiente. Un planteamiento de detección que utiliza esta propiedad utiliza el propio transistor como detector. La movilidad del excipiente se modula por la temperatura, un fenómeno bien conocido. De esta manera, el transistor se utiliza como detector de temperatura utilizando este transistor para activar la pastilla inteligente, generando una señal informadora.

40 Otro planteamiento es cambiar la carga en la compuerta de un transistor MOSFET. La carga en la compuerta puede ser modulada por los factores que deben detectarse. Esta es de nuevo una configuración que utiliza el transistor para activar el circuito, generando una señal informadora.

45 En otra configuración, la carga en la compuerta es modulada por un material que debe ser detectado en la solución. Un ión específico cambiaría preferentemente la carga en la compuerta. Este sistema es modulado por un potencial cristalino. Un potencial cristalino se produce cuando los cristales generan campos eléctricos en determinadas circunstancias.

El campo eléctrico puede cambiar la carga en la compuerta, encendiendo el transistor y generando una señal informadora. Este cambio puede ser modulado por un potencial químico, resultante de un proceso osmótico o iónico. Esto hace que la carga se acumule en la compuerta, con lo que, le enciende y genera una señal informadora.

50 Un cambio en el potencial eléctrico puede producir además una señal informadora utilizando una variedad de potenciales. Por ejemplo, un potencial gravitatorio puede detectar el cambio en altura del detector. En el caso de un paciente que ingiere la pastilla, el cambio en altura de la pastilla indicaría la ingestión.

En otro ejemplo, una compuerta de transistor lleva asociada una capacitancia. Esta capacitancia es modulada a continuación por algunas propiedades peculiares a la zona diana, p. ej., el estómago.

5 En un caso, la capacitancia se cambia al estar envuelta en el estómago. Este efecto sobre la capacitancia se detecta a continuación. La carga en la compuerta es modulada por el cambio en la concentración del excipiente. La concentración del excipiente es modulada por la temperatura. Este planteamiento proporciona un planteamiento ligeramente diferente, pero similar en concepto a utilizar el transistor como un detector de temperatura como anteriormente.

Modificación de la geometría

10 Se proporciona además una estructura de transistor que tiene una geometría que cambia. La capacitancia de la compuerta se determina por un cambio en la geometría que se produce en el estómago, que detecta un cambio en la capacitancia. Estos cambios pueden tener lugar de diversas maneras, por ejemplo, como se describe más adelante.

15 Una variedad de factores fisiológicos cambian la geometría. La presión en el estómago diferente de la presión exterior se produce con la compresión natural durante la producción de quimo, así como en otros momentos. Esto cambia la capacitancia de la compuerta. Este cambio se detecta por que tiene un dieléctrico en la compuerta. En este caso, la compuerta se compone de un número de capas, una de las cuales es el dieléctrico.

En otro ejemplo, las enzimas del estómago disuelven el dieléctrico, cambiando la capacitancia de la compuerta, que se detecta a continuación. Varias condiciones físicas y químicas en el estómago disuelven dieléctrico de la compuerta, activando de esta manera el circuito.

20 Detección de la modificación de la geometría por estructura resonante

Una estructura resonante en la compuerta se proporciona en otras variantes. En este caso, se proporciona una estructura mecánica que tiene una frecuencia característica. Esta frecuencia es excitado por el hecho desencadenante, y medido. Diversas interacciones con el estómago causarán un cambio en la que la resonancia.

Detección de la presión

25 La capacitancia de la compuerta y la resonancia con la fuente de modulación también se pueden utilizar para la detección. En este caso, se proporciona una excitación a la estructura de resonancia a partir de una fuente de modulación, tales como una onda de sonido. La capacitancia de la compuerta de esta estructura de resonancia puede utilizarse para detectar ondas de presión. Una estructura de resonancia se encuentra en el estómago y está conectada a un circuito de detección en un transistor. En el estómago, el circuito de resonancia detecta las ondas de presión.

30 De las ondas sonoras de presión dentro del cuerpo, hay sonidos específicos que son característicos, tal como el latido del corazón y la respiración. Estos sonidos se detectan y utilizan para encender el circuito.

35 Las ondas de presión se detectan también por modulación del factor Q resonante. La modulación del factor Q se puede realizar de numerosas maneras diferentes. La estructura de resonancia tiene dos componentes, una frecuencia y un factor Q. El factor Q es modulado al detectar algún cambio ambiental.

Modificación de la estructura resonante

Por ejemplo, la estructura tiene un factor Q muy diferente en el aire que lo hace en el líquido del estómago. Por lo tanto, la amortiguación puede detectarse por la viscosidad del fluido. Además, la estructura puede configurarse para ser corroída por el ácido o algunas de las enzimas en el estómago, lo que cambia la señal.

40 La degradación por el ácido o enzimas del estómago también cambia la frecuencia de resonancia. Es sencillo detectar el cambio de frecuencia de dicha estructura. La frecuencia se desplaza a medida que esta estructura se cambia en el estómago. Hay dos planteamientos para modificar la estructura. Un procedimiento catabólico puede ocurrir cuando se disuelve la estructura, lo que es fácilmente detectable. Además, se produciría un proceso anabólico cuando una enzima del estómago se une a esta estructura, haciéndola más grande. Este efecto también

45 modificará la estructura de resonancia. La modificación de resonancia se detecta ya sea como un cambio de frecuencia o una modulación del factor Q.

Fuentes de alimentación de baterías

50 Como se ha analizado anteriormente, en algunas realizaciones, el elemento de activación es una fuente de alimentación que se activa tras el contacto de la fuente de alimentación con una zona diana, p. ej., una zona diana fisiológica, tal como el estómago, p. ej., el ácido del estómago. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación es una batería que se enciende para proporcionar energía al entrar en contacto con la zona diana fisiológica, donde

la batería se acopla al componente de generación de señal de tal manera que cuando la batería está encendida, el componente de generación de señal emite la señal de identificación.

En algunas realizaciones, la batería que se emplea es la que comprende dos materiales diferentes que constituyen los dos electrodos de la batería. En algunas realizaciones, estos dos materiales están protegidos del medio ambiente circundante por una capa adicional de material. Cuando el material protector (p. ej., principio activo/matriz del excipiente), se disuelve o erosiona por el fluido circundante, los materiales de electrodo se exponen y entran en contacto con el fluido corporal, tales como el ácido del estómago u otros tipos de fluido electrolítico. Una diferencia de potencial, es decir, una tensión, se genera entre los electrodos como resultado de las respectivas reacciones de oxidación y reducción provocadas en los dos materiales de los electrodos. Una célula voltaica, o batería, pueden formarse de ese modo. Por consiguiente, en realizaciones de la invención, dichas baterías están configurados de manera que cuando los dos materiales diferentes están expuestos a la zona diana, p. ej., el estómago, el aparato digestivo, etc., durante la erosión física y química de la composición en la que el elemento de generación de señal está presente, se genera un voltaje. En dichas realizaciones, la fuente de alimentación descrita anteriormente no es una "batería" en el sentido común de la palabra, sino más bien como se define en la disciplina de la física. Los dos materiales diferentes en un electrolito están a diferentes potenciales, similar al modelo de la física de una "batería de patata". Como ejemplo, cuando se ponen cobre y zinc en una celda tienen diferentes potenciales. Del mismo modo, el oro y el magnesio tienen diferentes potenciales. Como resultado, se genera una diferencia de potencial entre los dos materiales diferentes.

Varias configuraciones de batería de activación son posibles. Los tipos representativos de planteamientos de activación de células comprenden, pero no se limitan a: activación por presencia de electrolito, activación por presencia de un material catódico, activación por presencia de un material conductor.

Una vez que se activa la batería, se pueden emplear otras configuraciones de activación para activar el componente de generación de señal. Por ejemplo, el componente de generación de señal se puede activar mediante la activación de la compuerta de un circuito semiconductor de óxido metálico (SOM), tal como un interruptor ISOM. La activación de la compuerta del circuito SOM puede basarse en uno o más parámetros, que comprenden pero no se limitan a: corriente en la compuerta, carga en la compuerta y capacitancia de la compuerta.

La corriente en la compuerta, para su activación, puede ser una función de la conductividad de los fluidos corporales o tejidos circundantes. Dicha conductividad puede ser, además, función de uno o más parámetros, que comprenden pero no se limitan a: concentración de la solución, valor del pH de la solución, contenido iónico de la solución, contenido enzimático de la solución, temperatura y la movilidad del excipiente. La movilidad del excipiente también puede ser función de la temperatura.

Del mismo modo, la carga en la compuerta puede ser función de uno o más parámetros, que comprenden pero no se limitan a: composición de la solución, potencial cristalino, potencial eléctrico, el potencial gravitatorio, capacitancia de la compuerta y concentración del excipiente. La concentración del excipiente también puede ser función de la temperatura.

La capacitancia de la compuerta puede ser función de la geometría capacitiva de la compuerta, que puede ser, además, función de la presión, un aporte de resonancia o las características de un material dieléctrico acoplado a la compuerta. Las características del material dieléctrico pueden variar con uno o más parámetros, que comprenden pero no se limitan a: contenidos de productos químicos de un aparato digestivo, carácter químico de un lugar fisiológico y la cantidad de disolución del material dieléctrico en los fluidos corporales.

En algunas realizaciones, la batería es la que se compone de los materiales activos de electrodo, electrolito y materiales inactivos, tales como colectores de corriente, embalajes, etc. Los materiales activos son cualquier par de materiales con diferentes potenciales electroquímicos. Los materiales adecuados no se limitan a los metales, y en algunas realizaciones los materiales emparejados se seleccionan entre metales y metaloides, p. ej., un par formado por un metal (tal como Mg) y una sal (por ejemplo, CuI). Con respecto a los materiales de electrodos activos, cualquier emparejamiento de sustancias - metales, sales o compuestos en intercalación - con potenciales electroquímicos (voltajes) adecuadamente diferentes y baja resistencia interfacial son adecuados.

Una variedad de diferentes materiales puede emplearse como electrodos de la batería. En algunas realizaciones, se eligen materiales de electrodos para proporcionar un voltaje al entrar en contacto con la zona diana fisiológica, p. ej., el estómago, suficiente para conducir el elemento de generación de señal del identificador. En algunas realizaciones, la tensión proporcionada por los materiales del electrodo tras el contacto de los metales de la fuente de alimentación con la zona diana fisiológica es 0,001 V o más, incluyendo 0,01 V o más, tal como 0,1 V o más, p. ej., 0,3 V o más, como por ejemplo 0,5 voltios o más, y como por ejemplo 1,0 voltio o más, donde en algunas realizaciones, el voltaje oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10 voltios, tal como entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 V.

Los materiales y emparejamientos de interés comprenden, pero no se limitan a los publicados en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1		
	Ánodo	Cátodo
Metales	Magnesio, Zinc, Sodio (†), Litio (†) Hierro	
Sales		Sales de cobre: yoduro, cloruro, bromuro, sulfato, formiato, (otros aniones posibles) sales de Fe ³⁺ : p. ej., ortofosfato, pirofosfato, (otros aniones posibles) Oxígeno (††) en platino, oro u otras superficies catalíticas
Compuestos de intercalación	Grafito con Li, K, Ca, Na, Mg	Óxido de vanadio Óxido de manganeso

(†) Ánodos protegidos: algún material anódico de alta energía tales como Li, Na y otros metales alcalinos son inestables en su forma pura en presencia de agua u oxígeno. Sin embargo, estos pueden usarse en un medio acuoso si están estabilizados. Un ejemplo de esta estabilización es el denominado "ánodo de litio protegido" desarrollado por Polyplus Corporation (Berkeley, CA), donde una película de polímero se deposita en la superficie de metal de litio para protegerlo de la oxidación rápida y permitir su uso en el medio acuoso o el aire ambiente. (Polyplus tiene IP pendiente sobre ésta).

(††) Oxígeno disuelto también puede servir como cátodo. En este caso, el oxígeno disuelto en los fluidos corporales se reduciría a OH⁻ en una superficie catalítica adecuada tal como Pt u oro. También son posibles otros catalizadores.

En algunas realizaciones, uno o ambos metales puede doparse con un metaloide, p. ej., para mejorar la salida de voltaje de la batería. Los metaloides que pueden utilizarse como agentes de dopaje en algunas realizaciones comprenden, pero no se limitan a: azufre, yodo y similares.

5 En algunas realizaciones, los materiales de los electrodos son yoduro de cobre (CuI) como ánodo y magnesio (Mg) como cátodo. Las realizaciones de la presente invención utilizan materiales de electrodo que no son perjudiciales para el cuerpo humano.

10 En algunas realizaciones, las baterías tienen un factor de forma pequeño. Las baterías pueden ser de 10 mm³ o menores, tal como de 1,0 mm³ o menores, como por ejemplo 0,1 mm³ o menor, como por ejemplo 0,02 mm³ o menores. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el elemento de batería está dimensionado para tener una anchura que oscila entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm; una longitud que oscila entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm y una altura que oscila entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 0,3 mm, como por ejemplo entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm.

15 Como se analiza a continuación, en algunas realizaciones, la batería tiene una división o configuración segmentada.

20 En algunas realizaciones, la batería es la que está libre de embalaje. De por sí, los electrodos están expuestos y no están protegidos por ninguna estructura de protección o de sellado. De por sí, después de la retirada del material de la matriz del principio activo/excipientes con el que la batería puede estar asociada, la batería en sí no comprende un embalaje de protección de manera que los electrodos están libres para contactar con el electrolito en el lugar fisiológico objetivo.

En algunas de estas realizaciones, la fuente de alimentación de la batería puede considerarse como una fuente de alimentación que aprovecha la electrólisis inversa en una solución iónica, tal como líquido gástrico, sangre, u otros

líquidos corporales y algunos tejidos. La FIG. 4 ilustra un identificador **30** que tiene un elemento de generación de señal **40** accionado por electrólisis inversa. Elemento de generación de señal **40** está conectado eléctricamente a electrodos metálicos **32** y **33**, que están hechos de dos materiales diferentes y están eléctricamente aislados entre sí. Cuando los electrodos metálicos **32** y **33** se sumergen en una solución iónica **39**, se desarrolla una diferencia de potencial entre ellos; por ejemplo, el electrodo **33** se eleva a un mayor potencial V+ mientras que el electrodo **32** cae a un menor potencial V-. Esta diferencia de potencial se puede utilizar para circuitos de alimentación **40**.

Los electrodos **32** y **33** se pueden montar de varias maneras; por ejemplo, las áreas en superficies opuestas de un chip de circuito integrado opuestos pueden estar recubiertas con dos metales diferentes, y todo el chip se pueden colocar en la solución iónica. Alternativamente, los electrodos **32** y **33** se pueden extender lejos del elemento **40**, como se muestra. También se pueden utilizar otras disposiciones.

Como se ilustra anteriormente, los electrodos **32** y **33** pueden estar hechos de dos materiales cualquiera adecuados para el medio en el que el identificador **30** estará operando. Por ejemplo, en algunas realizaciones donde la solución iónica **39** comprende los ácidos del estómago, los electrodos **32** y **33** pueden estar hechos de un metal noble (p. ej., oro, plata, platino, paladio o similares) para que no se corroan prematuramente. Alternativamente, los electrodos pueden estar fabricados de aluminio o cualquier otro material conductor cuyo tiempo de supervivencia en la solución iónica aplicable sea lo suficientemente largo para permitir al identificador **30** llevar a cabo su función prevista.

Cuando la fuente de alimentación es una batería, la batería se puede fabricar de numerosas maneras diferentes. En algunas realizaciones, se emplean protocolos de fabricación que pueden ser clasificados como protocolos de tratamiento "planar", como se desarrolla con mayor detalle a continuación.

20 Otras fuentes de alimentación

Pueden emplearse también otras fuentes, internas o externas al dispositivo remoto, además de o en lugar de las descritas anteriormente. Por ejemplo, pueden utilizarse baterías químicas o de radioisótopos con un factor de forma adecuado para alimentar algunos dispositivos remotos. Las celdas de combustible recientemente desarrolladas que utilizan sangre como fuente de energía pueden miniaturizarse y utilizarse para proporcionar energía eléctrica para un microchip de bajo consumo. Cristales piezoeléctricos que transforman la energía mecánica (p. ej., la compresión) en energía eléctrica se pueden emplear para dispositivos remotos dispuestos donde las fuerzas mecánicas adecuadas pueden ser llevados a soportar, tal como en o alrededor del corazón, del estómago, las articulaciones u otras partes móviles del cuerpo. En otras realizaciones todavía, se emplea una fuente de alimentación modelada en la fábrica de energía celular, extrayendo la energía del ATP en la sangre de modo que la sangre, en efecto, "alimenta" el identificador. En otras realizaciones, la energía acústica (p. ej., ultrasonidos) puede acoplarse a un dispositivo remoto mediante convertidores piezoeléctricos o similares.

En otras realizaciones todavía, el elemento de activación no está en una fuente de alimentación de la placa, sino un elemento que se alimenta desde una fuente de alimentación independiente y proporciona una señal de activación al componente de generación de señal tras el contacto de la composición con la zona diana. Por ejemplo, el elemento de activación puede estar acoplado a un receptor de energía que está configurado para recibir energía de difusión y transducir la energía de la difusión de forma adecuada para el accionamiento del elemento de generación de señal. En algunas realizaciones, el receptor de energía puede ser una bobina. Alternativamente, el componente activador puede ser alimentado por una fuente de energía distinta, p. ej., una batería sellada, un elemento de potencia que convierte la energía mecánica de la pastilla en energía eléctrica, p. ej., un elemento de potencia piezoeléctrico, etc. Por lo tanto, el activador puede o no ser en sí mismo la fuente de alimentación, y en aquellas realizaciones donde no es la fuente de alimentación, el identificador puede incluir una fuente de de alimentación distinta, tal como un receptor o generador de energía.

Componente de generación de señal

El componente de generación de señal del elemento identificador es una estructura que, tras la activación por el componente de activación, emite una señal detectable, p. ej., que puede ser recibida por un receptor, p. ej., como se describe con mayor detalle a continuación. El componente de generación de señal de algunas realizaciones puede ser cualquier dispositivo conveniente que es capaz de producir una señal detectable y/o modular la energía de emisión transducida, tras la activación por el componente de activación. Las señales detectables de interés comprenden, pero no se limitan a: señales conductoras, señales acústicas, etc. Como se ha comprobado anteriormente, las señales emitidas por el generador de señal pueden ser señales genéricas o únicas, donde los tipos representativos de señales de interés comprenden, pero no están a limitadas: señales codificadas por cambio de frecuencia; señales de modulación de amplitud; señales de modulación de frecuencia; etc.

En algunas realizaciones, el elemento de generación de señal comprende circuitos, como se desarrolla con más detalle más adelante, que produce o genera la señal. El tipo de circuitos elegido puede depender, al menos en parte, de la potencia de accionamiento que está suministrada por la fuente de alimentación del identificador. Por ejemplo, cuando la potencia de accionamiento es de 1,2 voltios o superior, pueden emplearse circuitos ISOM convencionales. En otras realizaciones donde los intervalos de potencia de accionamiento de aproximadamente 0,7

a aproximadamente 1,2 V, pueden emplearse diseños de circuitos por debajo del umbral. Para potencias de accionamiento de aproximadamente 0,7 V o menos, pueden emplearse diseños de transistores de umbral cero.

5 En algunas realizaciones, el componente de generación de señal comprende un oscilador controlado por voltaje (OCV) que puede generar una señal de reloj digital en respuesta a la activación por el componente de activación. El OCV puede ser controlado por un circuito digital, que es asignada a una dirección y que puede controlar el OCV con un voltaje de control. Este circuito de control digital puede estar integrada en un chip que comprende el componente de activación y el oscilador. Al utilizar la modulación de amplitud o teclear el cambio de fase para codificar la dirección, se transmite una señal de identificación.

10 El componente de generación de señal puede incluir un componente transmisor distinto que sirve para transmitir la señal generada a un receptor remoto, que puede ser interno o externo al paciente, como se como se estudia con mayor detalle a continuación. El componente transmisor, cuando está presente, puede tomar un número de configuraciones diferentes, p. ej., dependiendo del tipo de señal que se genera debe emitirse. En algunas realizaciones, el componente transmisor se compone de uno o más electrodos. En algunas realizaciones, el componente transmisor se compone de uno o más cables, p. ej., en forma de antena(s). En algunas realizaciones, el componente transmisor se compone de una o más bobinas. Por lo tanto, el transmisor de la señal puede comprender una variedad de diferentes transmisores, p. ej., electrodos, antenas (p. ej., en forma de cables) bobinas, etc. En algunas realizaciones, la señal se transmite ya sea por uno o dos electrodos o por uno o dos cables. Un transmisor de dos electrodos es un dipolo; un transmisor de un electrodo forma un monopolo. En algunas realizaciones, el transmisor sólo requiere una caída de potencia del diodo.

20 En algunas realizaciones, la unidad transmisora utiliza un dipolo eléctrico o antena de monopolo eléctrico para transmitir señales. La FIG. 6A ilustra una antena dipolo. El oscilador **504** proporciona señales de control (ϕ y una señal invertida indicada en la presente memoria como $\bar{\phi}$) a un controlador del electrodo **506**. La FIG. 6C es un diagrama de circuito que muestra detalles de un controlador de electrodos de dipolo **600** construido utilizando circuitos convencionales de controlador ISOM. El electrodo **602** se controla a un potencial E_0 por los transistores **604**, **606** en respuesta a la señal de control ϕ mientras que el electrodo **608** se controla a un potencial E_1 por los transistores **610**, **612** en respuesta a la señal invertida de control $\bar{\phi}$. Dado que las señales de control ϕ y $\bar{\phi}$ oscilan con fase opuesta, los potenciales E_0 y E_1 también oscilan con fase opuesta. Se apreciará que el controlador **600** y todos los demás circuitos electrónicos descritos en la presente memoria puedan construirse utilizando tecnologías de tratamiento ISOM submicrónicas conocidas en la técnica; por lo tanto, el tamaño de los circuitos no es un factor limitativo en el tamaño de un dispositivo remoto.

25 En algunas realizaciones, una antena monopolo puede sustituirse por la antena dipolo de la FIG. 6A. La FIG. 6D ilustra un circuito del controlador para una antena monopolo que puede ser implementarse en circuitos integrados ISOM convencionales. Este controlador de antena es generalmente similar a la mitad del circuito del controlador de la FIG. 6C, con transistores controladores **702**, **704** que controlan un solo electrodo **706** a un potencial E_m en respuesta a la señal de control ϕ .

30 En cualquier caso el dipolo o monopolo, el circuito del controlador se alimenta por una diferencia de potencial (ΔV) entre los terminales $V+$ y $V-$. Esta diferencia de potencial, que puede ser constante o variable, según se desee.

35 La FIG. 6A es un diagrama de bloques de un elemento de generación de señal **500** del transmisor para un identificador según un ejemplo. En esta realización, el elemento de generación de señal **500** recibe una señal M del componente de activación que activa el elemento de generación de señal para producir y emitir una señal. El elemento de generación de señal **500** comprende la lógica de control **502**, un oscilador **504**, un controlador de electrodo **506**, y una antena **508** (en este ejemplo, un par de electrodos operados como una antena de dipolo eléctrico). En funcionamiento, el oscilador **504** genera una señal oscilante (forma de onda) en respuesta a las señales procedentes de la lógica de control **502**. Las señales procedentes de la lógica de control **502** pueden iniciar o detener el oscilador y en algunas realizaciones también pueden dar forma a uno o más aspectos de la señal oscilatoria tales como la amplitud, la frecuencia y/o la fase. El oscilador **504** proporciona la forma de onda al controlador del electrodo **506**, que controla la corriente o la tensión en la antena **508** para transmitir una señal en el medio conductor de tejidos o fluidos corporales.

40 Dependiendo de una realización dada, la señal puede o no ser modulada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la frecuencia de la señal se puede mantener constante. En otras realizaciones todavía, la señal se puede modular de alguna manera, p. ej., a través de esquemas modulados en base al excipiente, esquemas de modulación de banda ultra-ancha (o en base al dominio del tiempo), etc.

45 Haciendo referencia de nuevo a la FIG. 6A, en algunas realizaciones, el oscilador **504** funciona a una frecuencia constante. La recepción de una señal de frecuencia constante en y de por sí puede proporcionar información útil, p. ej., que un dispositivo remoto está presente y operativo. En algunas realizaciones, el oscilador **504** modula su señal para codificar información adicional.

La información puede codificarse de diversas maneras, generalmente modulando (variando) alguna propiedad de la señal transmitida, tal como la frecuencia, la amplitud, la fase o cualquier combinación de las mismas. Pueden emplearse técnicas de modulación conocidas en la técnica.

5 En general, la información puede transmitirse utilizando técnicas analógicas o digitales. "Técnicas analógicas" se refiere generalmente a casos en los que la propiedad modulada se varía en diferentes grados, estando correlacionada el grado de variación con un valor que representa la información a transmitir. Por ejemplo, se supone que el elemento **500** está transmitiendo una señal. El oscilador **504** puede diseñarse para operar en un intervalo de frecuencias. "Técnicas digitales" se refiere generalmente a casos en los que la información que ha de transmitirse se representa como una secuencia de dígitos binarios (bits), y la señal se modula sobre la base del flujo de bits. Por ejemplo, se supone otra vez que el transmisor **500** está transmitiendo una señal que utiliza técnicas digitales. El oscilador **504** puede diseñarse para operar al menos a dos frecuencias diferentes, correspondiendo una frecuencia al valor de bit 0 y correspondiendo otra frecuencia al valor de bit 1. En ejemplos, ya sean técnicas analógicas, técnicas digitales o una de sus combinaciones pueden utilizarse para transmitir información. Además, pueden aplicarse varios tipos de modulación.

15 Por ejemplo, en una realización, se utiliza modulación de frecuencia. El oscilador **504** puede ser un oscilador controlado por voltaje (OCV), un circuito oscilador en el que la frecuencia de oscilación depende de un voltaje aplicado. La lógica de control **502** suministra un voltaje apropiado (p. ej., que refleja el valor de los datos de medición, M), y la frecuencia de la señal indica el valor de los datos. En otra realización, se utiliza la modulación de amplitud; por ejemplo, se puede variar la amplitud de las señales de control ϕ y $1/\phi$, o los carriles positivos y negativos del circuito del controlador (p. ej., V+ y V-) se puede variar para controlar la amplitud. En otra realización, se utiliza la modulación de fase. Por ejemplo, en la transmisión de señal digital, una fase corresponde al valor de bit 0, una fase opuesta corresponde al valor de bit 1, y los cambios de fase representan transiciones. El oscilador **504** puede incluir un circuito de conmutación que conecta directamente o conecta en cruz las señales de control ϕ y $1/\phi$ a las entradas de un circuito del controlador. Las combinaciones de modulación de frecuencia, modulación de amplitud, y/o modulación de fase también se pueden utilizar como se desee.

En algunas realizaciones, el transmisor puede transmitir un "paquete" que comprende un identificador único para el identificador, que a su vez es para la composición con la que está asociado el identificador. El identificador único también puede proporcionar información desde el dispositivo remoto (p. ej., la identidad del principio activo (es decir, información de la anotación)). También pueden utilizarse otras técnicas para distinguir diferentes señales, entre otras: operando diferentes transmisores en diferentes bandas de frecuencia, permitiendo que cada transmisor sea identificado por su frecuencia y/o configurando diferentes transmisores para transmitir en diferentes (y conocidos) momentos, lo que permite que el transmisor sea identificado cuando transmite.

Componentes adicionales

35 Dependiendo de cada realización, el identificador puede incluir un número de diferentes componentes adicionales. Algunos componentes de interés comprenden, pero no se limitan, los examinados a continuación.

Potenciadores de energía

40 Cuando el activador es una fuente de energía que se activa al entrar en contacto con una zona fisiológica diana, en algunas realizaciones, se proporcionan circuitos para potenciar o aumentar la salida de voltaje de la fuente de alimentación, p. ej., la batería, p. ej., circuitos de bombeo de carga, duplicadores de carga, etc. Dichos elementos potenciadores de voltaje pueden aumentar la salida de voltaje en aproximadamente el doble o más, tal como en aproximadamente 5 veces o más.

Almacenamiento de energía

45 En algunas realizaciones, el componente de activación comprende un elemento de almacenamiento de energía. Por ejemplo, se puede emplear una configuración de ciclo de trabajo, p. ej., cuando la producción lenta de energía de una batería se almacena en un elemento de almacenamiento de energía, p. ej., en un condensador, que proporciona entonces un aumento de potencia que se despliega en el componente de generación de señal. En algunas realizaciones, el componente de activación comprende un elemento de coordinación que modula, p. ej., retrasos, suministro de energía al elemento de generación de señal, p. ej., por lo que las señales de diferentes composiciones, p. ej., pastillas, que se administran sustancialmente al mismo tiempo se producen en diferentes momentos y son por lo tanto distinguibles.

Características adicionales

55 En algunas realizaciones, las composiciones se caracterizan por tener una o más de las siguientes características. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden un identificador que emplea un modo de comunicación de campo próximo conductor en el que el propio cuerpo se emplea como un medio conductor. En dichas realizaciones, las composiciones comprenden circuitos que, cuando se libera de la composición tras la

interrupción de la composición (p. ej., como se describió anteriormente) el circuito entra en contacto directo con el cuerpo y no permanece encapsulado o protegido de alguna manera. En estas realizaciones, la señal no es una señal magnética o una señal de alta frecuencia (RF). En algunas realizaciones, los sistemas son los que comprenden un receptor que está asociado de forma estable con el cuerpo, p. ej., implantado o aplicado por vía tópica a un lugar externo, de manera que los sistemas se distinguen de aquellos en los que un dispositivo externo que no está asociado de forma estable con el cuerpo se emplea para recoger datos. En algunas realizaciones, las composiciones no comprenden un sistema de obtención de imágenes, p. ej., cámara u otro elemento de presentación en pantalla o formación de imágenes o componentes del mismo, p. ej., el elemento CCD, elemento de iluminación, etc. En algunas realizaciones, las composiciones no comprenden un elemento de detección, p. ej., para detectar un parámetro fisiológico, más allá del activador que detecta el contacto con la zona fisiológica específica. En algunas realizaciones, las composiciones no comprenden un elemento de propulsión. En algunas realizaciones, las composiciones no comprenden un elemento de muestreo, tal como un elemento de recuperación de fluido. En algunas realizaciones, las composiciones no comprenden un elemento de suministro de principio activo accionable, tal como un elemento que retiene un principio activo con la composición hasta que se recibe una señal que hace que el elemento de suministro libere el principio activo.

Fabricación del identificador

En algunas realizaciones de interés, el elemento identificador comprende un componente de soporte de semiconductores. Cualquiera de una variedad de diferentes protocolos puede emplearse en la fabricación de las estructuras identificador y sus componentes. Por ejemplo, se pueden emplear moldeo, deposición y eliminación de material, p. ej., técnicas de procesamiento planar, tales como técnicas de fabricación Micro-Electro-Mechanical Systems (MEMS), como por ejemplo técnicas de micromecanizado de superficies y de micromecanizado en masa. Las técnicas de deposición que pueden emplearse en algunas realizaciones de la fabricación de las estructuras comprenden, pero no se limitan a: galvanoplastia, deposición por arco catódico, pulverización de plasma, pulverización iónica, evaporación por haz de electrones, deposición física de vapor, deposición química de vapor, deposición química de vapor mejorada con plasma, etc. Las técnicas con eliminación de material incluían, pero no se limitan a: grabado con iones reactivos, grabado químico anisótropo, grabado químico isótropo, planarización, p. ej., mediante pulido químico mecánico, ablación por láser, mecanizado por descarga electrónica (MDE), etc. También son de interés los protocolos litográficos. De interés en algunas realizaciones es el empleo de protocolos de procesamiento planar, en las que las estructuras se construyen y/o eliminan de una superficie o superficies de un sustrato inicialmente plano utilizando una variedad de diferentes protocolos de eliminación y deposición de material aplicada al sustrato de manera sucesiva.

Las Fig. 11A a 13B, son diagramas que muestran un procedimiento para fabricar un identificador según una realización de la invención. La FIG. 11A representa una sección transversal de una oblea de semiconductor, **121**, procesada por fundición de silicio tal como IBM o Taiwan Semiconductor Manufacturing Company. La superficie superior de la oblea, **122**, contiene numerosas almohadillas eléctricas de contacto, **123**, y una capa dieléctrica aislante, **124**. Las almohadillas de contacto puede ser de Al, pero también podrían ser de Cu, Ti o de metal similar; el dieléctrico puede ser una combinación de SiO₂ y Si₃N₄, pero podría ser de otros aislantes. En la primera etapa del proceso, mostrada en la FIG. 11B, la oblea **121** se ha adelgazado en la cara posterior mediante molienda o pulido químico/mecánico para reducir el espesor hasta un espesor deseado. Un espesor final podría ser de aproximadamente 300 μm, pero puede oscilar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1000 μm tal como entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 μm.

La FIG. 12A muestra la segunda etapa del procedimiento, en la que una capa de metal resistente a la corrosión, **125**, se ha añadido a la parte frontal de la oblea para cubrir los contactos eléctricos, **123**. El metal típico es el platino, pero también se podría utilizar otros metales resistentes a la corrosión tales como Au, Ti, Ir u otro metal del grupo del platino. El metal resistente a la corrosión puede depositarse por deposición física de vapor, por ejemplo, y puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 μm de espesor, tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 μm de espesor. El metal **125** se forma en un patrón deseado por fotolitografía y grabado, que son técnicas convencionales de tratamiento de semiconductores.

La FIG. 12B muestra la deposición del material catódico **126**. Los materiales catódicos de interés comprenden, pero no se limitan a: Cu o CuI, p. ej., como se ha descrito anteriormente. Se depositan por deposición física de vapor, electrodeposición, o deposición de plasma, entre otros protocolos. El cátodo puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 μm de espesor, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μm de espesor. La forma de cátodo se controla por deposición de máscara de sombra, o fotolitografía y grabado. Cada chip puede contener dos o más regiones, **127** y **127A**, de material del cátodo como se desee.

A continuación el material anódico **128A** se deposita como se muestra en la FIG. 12C. Los materiales anódico de interés comprenden, pero no se limitan: Mg, Zn, u otros metales electronegativos. La capa de adherencia **128B** puede ser necesario para ayudar al material anódico a adherirse al silicio. Capas de adherencia típicas para el ánodo son de Ti, TiW, Cr o material similar. El material anódico y la capa de adherencia pueden depositarse por deposición física de vapor, electrodeposición o deposición de plasma. El cátodo puede ser de aproximadamente

0,05 a aproximadamente 500 μm de espesor, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μm de espesor.

La FIG. 13A muestra la capa de protección **129A** opcional que se deposita y se modela. En algunas aplicaciones, puede resultar ventajoso controlar la tasa de exposición al ánodo o cátodo del medio electrolítico, por lo que una capa aislante puede depositarse y modelarse de tal manera que tiene aberturas, **129B**, de tamaño limitado. De esta manera la solución alcanza el material del ánodo o del cátodo a una velocidad controlada. La FIG. 13A ilustra la capa de protección en la cara frontal (cátodo) de la oblea pero podría también depositarse en la cara posterior (cara del ánodo) de la oblea. Los materiales típicos para la capa de protección son poliimida, u otro polímero definible por foto alguno de los cuales puede ser recubierto por centrifugación o recubiertos por pulverización. Alternativamente un dieléctrico como SiO_2 , SiC , SiN puede depositarse por deposición física de vapor o deposición química de vapor.

La oblea se individualiza a continuación en dados individuales **115**, **116**, **117** como se muestra en la FIG. 13. El corte en dados puede realizarse cortando en dados con una sierra de hoja de diamante o por grabado con iones reactivos. Estas son técnicas convencionales de procesamiento de semiconductores de silicio. Como ya se ha reseñado anteriormente, las dimensiones del chip pueden variar. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el elemento del chip (es decir, el identificador) está dimensionado para tener una anchura que oscila entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm; una longitud que oscila entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm y una altura que oscila entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 1 mm, tal como entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 0,3 mm, como por ejemplo entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 0,2 mm.

Realizaciones específicas de la pastilla

Al describir más diversas realizaciones de las composiciones, se describen ahora con mayor detalle ejemplos específicos a la vista de las figuras. La FIG. 1 proporciona una representación esquemática, ilustrativa de un ejemplo de pastilla/cápsula, en la que la composición está configurada como una formulación farmacéutica ingerible por vía oral en forma de una pastilla o cápsula. Se muestra el estómago **12** del paciente **10** que ingiere la composición **14**. Esta "pastilla inteligente" se muestra como se ha trasladado desde la boca **16** al interior **18** del estómago del paciente. Al alcanzar el estómago, la pastilla/cápsula experimenta un proceso de disolución tanto con la acción mecánica del estómago como con diversos materiales químicos en los líquidos del estómago, tales como ácido clorhídrico y otros agentes digestivos.

Las Fig. 2A y 2B proporcionan una vista más detallada de la composición en pastilla mostrada en la FIG. 1. La FIG. 2A ilustra un identificador **20** colocado dentro de una pastilla **14**. El identificador **20** está presente como un circuito integrado (CI). La parte trasera (parte inferior) de circuito **20** está al menos parcialmente recubierta con un primer metal **21**, y una porción de la parte frontal (parte superior) del circuito **20** está recubierta con un metal diferente **22**, permitiendo que el circuito **20** esté accionado por electrólisis inversa, p. ej., como se ha descrito anteriormente en relación con la FIG. 4. También en la superficie superior hay dos electrodos **23**, **24** del transmisor.

Cuando se fabrica la pastilla **14**, el circuito integrado **20** está rodeado por al menos una capa externa que puede incluir materiales farmacológicamente activos y/o inertes en cualquier combinación. La capa externa se disuelve en el estómago mediante una combinación de la acción mecánica del estómago y la acción de diversos componentes químicos (p. ej., ácido clorhídrico) en los fluidos del estómago.

En cuanto la pastilla **14** se disuelve, las zonas del circuito integrado **20** pasan a estar expuestas al contenido del estómago, lo que para los propósitos actuales pueden considerarse una solución electrolítica. En cuanto la disolución de la pastilla expone las capas de metal **21** y **22**, se suministra energía al circuito **20**, que comienza a funcionar y sigue funcionando hasta que las capas de metal **21** y **22** o el propio circuito están suficientemente disueltos por los procesos digestivos y los ácidos para convertirse en no funcional. Finalmente, los restos del chip son excretados del cuerpo.

En un ejemplo alternativo, el circuito integrado **20** está unido a la pastilla **14**, en lugar de encapsulado en ella. Por ejemplo, el circuito **20** puede colocarse en un extremo de la pastilla a medida que se prepara la pastilla, en un recubrimiento soluble en la superficie de la pastilla, o similares. En los ejemplos donde el circuito **20** está total o parcialmente expuesto, el circuito integrado **20** comienza a funcionar más pronto una vez que la pastilla entra en el estómago en lugar de después de disolverse la pastilla.

En un ejemplo, el circuito **20** transmite una señal de identificación de la pastilla **14**. El identificador puede indicar el tipo (principio(s) activo(s), marca, etc.) y/o la dosis de la pastilla **14** y también puede proporcionar un número de lote, número de serie o la información de identificación similar que permitiría seguir la pista a cada una de las pastillas, p. ej., como se reseñó anteriormente.

La FIG. 2B es un diagrama de bloques de un ejemplo de circuito electrónico **20**. En este ejemplo, el circuito **20** es una unidad transmisora que transmite sucesivamente una serie predeterminada de bits de dirección (identificador)

utilizando modulación por cambio de frecuencia, con una primera frecuencia de oscilación correspondiente al valor 0 de bit y una segunda frecuencia de oscilación correspondiente al valor 1 de bit. Tal como se ha descrito anteriormente, capas de metal **21** y **22** suministran energía al circuito **20**. La energía (no mostrada explícitamente en la FIG. 2B) se suministra a un oscilador **25**, un contador **26**, un circuito de lectura **27**, y un controlador de electrodo **28** que impulsa electrodos **29A**, **29B** del transmisor para transmitir la señal. El oscilador **25** puede ser generalmente de diseño convencional (p. ej., un oscilador en anillo) y está configurado ventajosamente para operar en la zona de frecuencia casi electrostática como se ha descrito anteriormente. El oscilador **25** genera una señal de activación ϕ que oscila entre los niveles de alto y bajo voltaje y una señal de activación invertida ϕ que es opuesta en fase a la señal de activación ϕ . En un ejemplo, el oscilador **25** es un oscilador controlado por voltaje (OCV) con una frecuencia de oscilación que depende de un voltaje de control previsto en una trayectoria de la señal **25A**. El contador **26** cuenta las oscilaciones de las señales de activación ϕ y ϕ y proporciona el recuento actual para el circuito de lectura **27**. En un ejemplo, el contador **26** es un contador de ocho bits de diseño generalmente convencional; también pueden utilizarse otros tipos de contadores (incluidos los contadores con diferentes anchos). El circuito de lectura **27** está configurado con un conjunto de bits de dirección **27A** (identificador) que se fijan ventajosamente, p. ej., se fabrica en el circuito de tiempo **20**. Como se señaló anteriormente, los bits pueden ser exclusivos para un caso particular de pastilla **14** o común a una gran cantidad de pastillas fabricadas en las mismas condiciones o común a todas las pastillas que contienen un agente farmacológico concreto. Los bits de dirección **14** puede almacenarse en circuitos de almacenamiento no volátil de diseño generalmente convencional, y puede proporcionarse cualquier número de bits de dirección (p. ej., 8, 16, 32, 48, etc.). El circuito de lectura **27** genera una señal de control de oscilador (p. ej., un voltaje) en la línea **25A** que controla la frecuencia de OCV **25**. En un ejemplo, el circuito de lectura **27** está configurado para seleccionar un bit de dirección actual, p. ej., basado en el recuento actual proporcionado por el contador **26**, y para generar una señal de control en la línea de señal **25A** que selecciona una frecuencia correspondiente al valor de ese bit. Después de algún número de ciclos (determinado por el contador **26**), el circuito de lectura **27** selecciona el siguiente bit de dirección y genera el voltaje de control correspondiente en la línea de señal **25A**. Varias frecuencias pueden utilizarse para representar los valores de bit de dirección "1" y "0". En un ejemplo, las frecuencias de 100 kHz y 200 kHz pueden utilizarse para representar los valores "0" y "1", respectivamente. También se pueden utilizar otros valores (p. ej., 1 MHz y 2 MHz o 1 kHz y 5 kHz). Las frecuencias seleccionadas ventajosamente están muy por debajo de los modos de absorción de los tejidos humanos, que están generalmente por encima de 400 MHz. Como se describió anteriormente, OCV **25** genera señales complementarias ϕ , ϕ que oscilan a una frecuencia determinada por la señal de control en la línea de señal **25A**. Las señales ϕ , ϕ se utilizan para controlar un controlador de electrodo **28**, que puede implantarse, por ejemplo, como se muestra en la FIG. 6D. Cabe señalar que, dado que los electrodos **21** y **22** están en contacto con los fluidos del estómago cuando el circuito **20** está funcionando, el componente de campo próximo se acopla directamente en el medio conductor del cuerpo del paciente y puede ser detectado por un recopilador de datos adecuadamente configurado, p. ej., como se describe a continuación. En un ejemplo, el recopilador está configurado para registrar la dirección recibida (identificador) y el momento de la recepción. El recopilador de datos también puede configurarse para retransmitir esta información a un dispositivo externo, ya sea en tiempo real o mientras el paciente está en un centro médico. Se apreciará que el transmisor descrito en la presente memoria es ilustrativo y que son posibles variaciones y modificaciones. Por ejemplo, otros esquemas de codificación podrían utilizarse para transmitir los datos; en un ejemplo, se utiliza modulación del cambio de fase en lugar de modulación de frecuencia. En algunos ejemplos, los bits de dirección múltiple pueden codificarse en un solo símbolo que se transmite utilizando diferentes esquemas de codificación conocidos en la técnica.

La FIG. 3A proporciona una representación detallada de un ejemplo de un elemento de generación de señal **30**, que etiqueta el material farmacéutico y está encapsulada en el centro de la composición. El elemento de generación de señal **30** está en la forma de CI construido a partir de un chip de silicio, donde varios elementos funcionales, p. ej., en forma de una o más capas de circuitos, están dispuestos sobre un sustrato de silicio **31**. El chip se puede fabricar usando técnicas convencionales de circuito integrado. Un ejemplo de dicho procedimiento de fabricación es un proceso ISOM 0,5 μ puesto a disposición por AMI Semiconductor en Idaho, EE.UU. Mostrado en la parte trasera del sustrato, la parte inferior del chip **31** es el metal 1 **32** que funciona como un electrodo de la batería y en la parte superior del chip es el metal 2 **33** que funciona como el otro electrodo de la batería. También en la parte superior del chip **31** están el electrodo 1 **34** y el electrodo 2 **35**, que constituyen un par de electrodos de señal de transmisión.

En algunos ejemplos, el electrodo 1 **34** y el electrodo 2 **35** se fabrican de un material que no se corroe fácilmente en el medio del estómago, p. ej., se fabrican de metales nobles. Alternativamente, en algunos casos, los electrodos pueden fabricarse de un aluminio normal, tal como el disponible en AMI Semiconductor. Los criterios para la selección del material del electrodo podrá ser fácilmente determinado por cualquier experto en la técnica. Es decir, si el tiempo de supervivencia del electrodo es lo bastante largo para la detección, es adecuado para su utilización. Metales de aluminio normal u otros metales de menor costo si se utilizan para los electrodos 1 y 2 (**34** y **35**) en las aplicaciones apropiadas permiten un costo más bajo para el dispositivo. En algunos casos, la disolución de los electrodos, y por lo tanto la extinción de la señal informadora, puede proporcionar una indicación secundaria de la disolución completa de la pastilla y los dispositivos incorporados.

El metal 1 y el metal 2 (**32** y **33**), a diferencia de la selección del material para el componente de electrodo del dispositivo de la invención, son dos metales diferentes. El metal 1 y el metal 2 se seleccionan de manera que el

potencial aplicado a la de silicio sea un voltaje positivo en la superficie superior y una tensión negativa en la superficie inferior. De esta manera el sustrato está esencialmente al mismo potencial que el cátodo, que puede ser la referencia de tierra para los circuitos, y la superficie superior, con una capa de aislamiento de SiO₂, está acoplado a un voltaje positivo, referido a la tierra en la cara inferior.

5 La FIG. 3B proporciona una vista de una generación de señal alternativa. En lugar de electrodos, el elemento de generación de señal **30** representado en la FIG. 3B comprende dos antenas **36** y **37** unidas al chip de silicio **31**. También se muestran los metales 1 y 2 (**32** y **33**). El conjunto **30** comprende circuitos en un chip de silicio **31** con dos o cuatro estructuras metálicas (**32**, **33**, **36** y **37**) conectados a él. En realizaciones donde se emplean dos metales diferentes, las dos estructuras metálicas sirven como metales de la batería, es decir el metal 1 y el metal 2 (**32** y **33**). Estas estructuras metálicas se pueden proporcionar en una variedad de formas. Por ejemplo, en una realización, el metal 1 y el metal 2 son elementos sembrados en capa muy gruesa en la superficie del chip, adelante y atrás (p. ej., como se muestra en la FIG. 3C descrita más adelante). En otra realización, el metal 1 y el metal 2 son cables relativamente largos que simplemente están unidos al chip en algún punto, p. ej., como se muestra en la FIG. 3B. El metal 1 y el metal 2 en algunos casos están aislados. En este caso, la erosión se produce en la punta y después se propaga hacia el chip **31**. La erosión ya que se disuelve en la solución comienza en el extremo del cable y opera gradualmente su vía hacia el chip **31**. Esta configuración mejora la vida de la batería. En otra configuración, un metal está chapado en la parte frontal y la parte posterior del chip, y después la superficie desaparece. Los dos cables se pueden emplear también como antenas. En una configuración, se proporcionan un par perpendicular de antenas (**36** y **37**). En esta construcción, habría otras dos estructuras metálicas que suelen ser del mismo material. Este material puede seleccionarse de una variedad de metales, tales como el platino o el oro. Estas estructuras metálicas están unidos al chip y se extienden alguna dimensión fuera del chip. Por lo general, estas estructuras son del orden de un milímetro a un centímetro de longitud combinada. En algunas configuraciones, una parte significativa de las estructuras metálicas están aislados de manera que el dipolo creado es de dimensión máxima. En otras configuraciones, sólo los metales de la batería realizan esa función de dipolo, p. ej., como se describe a continuación en relación con la FIG. 3C, o se proporciona una antena independiente.

En algunas realizaciones de la invención, el elemento de generación de señal no comprende antenas y en su lugar utiliza componentes de la batería como antenas, tal como se muestra en FIG. 3C. En la FIG. 3C, el elemento de generación de señal **30** comprende la capa soporte de silicio **31** situada entre la capa **32** de metal 1 y la capa **33** de metal 2. También se muestra la capa **38** de circuitos. En dichas realizaciones, cuando un interruptor en el chip, p. ej., en la capa de circuitos, se cierra, se produce una corriente entre los dos metales de la batería, que se detecta a continuación. En algunas realizaciones, se proporciona una membrana más grande que el chip que define un camino para que la corriente circule.

Sin embargo, en las Fig. 3D y 3E se muestra otra realización de una batería que se activa al entrar en contacto con un fluido fisiológico. En la estructura mostrada en estas figuras, la batería comprende las partes superior e inferior que soportan cada una un electrodo, donde las partes superior e inferior pueden colocarse juntas para producir una estructura que comprende un volumen delimitado por el primer y segundo electrodos opuestos, donde el volumen puede estar lleno de un electrolito, p. ej., fluido fisiológico, cuando está activo. La FIG. 3D proporciona una representación de una parte inferior **31A** de la batería en la que el material 1 **32A** está depositado en una cámara rebajada **33A** en la parte superior de un sustrato (p. ej., chip de silicio) **34A**. La cámara rebajada **33A** tiene uno o más extremos abiertos para permitir que entre el electrolito. El material 2 **35A** se deposita sobre un sustrato separado **36A** para producir una segunda porción **37A**, que se une a continuación, p. ej., por enlaces **38A** y **38B**, al chip en un proceso de tipo "flip chip". Todo el tratamiento se puede realizar a escala de oblea. Cuando se desea, las aberturas de la cámara rebajada se rellenan con un material degradable, p. ej., con un polímero, para controlar cuan rápidamente se activa la batería. Los sustratos **34A** y **36A** para los materiales **34A** y **35A** pueden ser de silicio, metal o polímero/plástico. En algunas realizaciones, la estructura mostrada en las Fig. 3D y 3E es una batería donde el primer electrodo se deposita en una cámara rebajada en la parte superior del chip. El espacio rebajado tiene uno o dos extremos abiertos para permitir la circulación de electrolito. El segundo electrodo se deposita sobre un sustrato separado (p. ej., una oblea de silicio, una película metálica o una película de polímero), a continuación, se une en la parte superior de la oblea con los chips sobre el mismo en un proceso de tipo "flip-chip". El tratamiento se realiza a escala de obleas y las células en cubitos como es habitual. Las ventajas de esta configuración comprenden: la protección de las superficies de los electrodos de ser bloqueadas por los componentes presentes en el estómago o el propio revestimiento del estómago; prevención del contacto entre cualquier especie generada en la batería (p. ej., Cu) y el revestimiento del estómago que podría presentar riesgos de toxicidad; 3) el suministro de consumo uniforme de materiales de electrodo a través de la superficie del electrodo y la distribución de corriente más uniforme entre los electrodos.

La FIG. 4 proporciona una representación esquemática de los casos que se producen cuando se ingiere la pastilla y se disuelve hasta el punto de que algo de la pastilla se ha erosionado química y/o físicamente. El metal 1 y el metal 2 (**32** y **33**) están ahora en una solución iónica **39**. Esto crea un voltaje bajo (V-) y un voltaje alto (V+) tal como se aplica a un circuito electrónico **40**. Las dos salidas de este circuito electrónico **40** son E0 **41** y E1 **42**, que son los electrodos de de transmisión de señal en la superficie superior. En un ejemplo alternativo no mostrado en la FIG.4 donde el elemento de generación de señal **30** comprende un solo electrodo, la salida es E0 **41**.

La FIG. 5 muestra una disposición similar a la de FIG. 4. Sin embargo, en lugar de tener dos electrodos como salida, se proporciona una bobina. El metal 1 y el metal 2 (**32** y **33**) se aplican al circuito electrónico **40** de elemento de generación de señal **30**. Las salidas del circuito electrónico **40** están acopladas a una bobina **43**. Esta configuración proporciona una batería que se crea por el metal 1 y el metal 2 (**32** y **33**) cuando se expone a una solución iónica. Esta batería acciona el circuito **40**, que crea una frecuencia de oscilación. Esta corriente oscilante pasa a través de la bobina y genera una señal magnética RF. A diferencia de las señales eléctricas casi estáticas de campo próximo, que pueden adolecer de atenuación significativa a través de los tejidos del cuerpo, la señal magnética de RF puede transmitirse a través de los tejidos del cuerpo con menor atenuación. La señal magnética RF es captada a continuación por un dispositivo receptor externo o interno que tiene un mecanismo de detección de señal magnética. Si se proporciona una transmisión a una frecuencia lo bastante alta, un dispositivo de tipo paginador que es usado por el paciente detectará cada vez que se ingiere una pastilla.

La FIG. 6B muestra el detalle de una construcción de un circuito electrónico que puede emplearse en un elemento de generación de señal. En el lado izquierdo están los dos electrodos de la batería, metal 1 y metal 2 (**32** y **33**). Estos metales, cuando están en contacto con un electrolito, forman una batería y suministran energía a un oscilador **61**, mostrado en este caso como un esquema. El metal 1 **32** proporciona un voltaje bajo, (tierra) al oscilador **61**. El metal 2 **33** suministra un alto voltaje (V_{alto}) al oscilador **61**. En la medida en que el oscilador **61** se vuelve operativo, genera una señal de reloj **62** y una señal de reloj invertida **63**, que son opuestas entre sí. Estas dos señales de reloj entran en el contador **64** que simplemente cuenta el número de ciclos de reloj y almacena el recuento en un número de registros. En el ejemplo mostrado aquí, se emplea un contador de 8 bits. Por lo tanto, la salida del contador **64** comienza con un valor de "00000000", cambia a "00000001" en el primer ciclo de reloj, y continúa hasta "11111111." La salida de 8 bits del contador **64** está acoplada a la entrada de un multiplexor direccional (mux) **65**. En un ejemplo, el mux **65** contiene un intérprete direccional, que puede estar conectado al circuito, y genera un voltaje de control para controlar el oscilador **61**. El mux **65** utiliza la salida del contador **64** para reproducir la dirección en una corriente de bits en serie, que se alimenta además al circuito activador de la señal de transmisión. El mux **65** también se puede utilizar para controlar el ciclo de trabajo de la transmisión de la señal. En un ejemplo, el mux **65** activa la transmisión de señal sólo una dieciseisava parte del tiempo, utilizando los recuentos de reloj generados por el contador **64**. Dicho ciclo de trabajo bajo ahorra energía y también permite otros dispositivos para transmitir sin interferir sus señales. La dirección de un chip dado puede ser de 8 bits, 16 bits o 32 bits. Por lo general, se utilizarán más de 8 bits en un producto debido a que hay muchos tipos diferentes de productos farmacéuticos. Cada producto farmacéutico tendrá su propia dirección específica.

La presente invención también permite la posibilidad de que, en su caso, cada lote farmacéutica puede estar provisto de una dirección específica del lote. Esto permite la identificación de dónde se hizo la pastilla, cuando se hizo la pastilla, y en qué lote se hizo. En algunos casos, cada pastilla tendrá un identificador único. Esto sería particularmente útil cuando los medicamentos son más propensos a que posteriormente sean robados o utilizados de forma ilícita, y por lo tanto debe seguirse su pista, o cuando pueden surgir cuestiones de contaminación.

Según un ejemplo, mux **65** produce un voltaje de control, que codifica la dirección en serie y que se utiliza para variar la frecuencia de salida del oscilador **61**. Por ejemplo, cuando la tensión de control es baja, es decir, cuando el bit de la dirección en serie está en un 0, el oscilador genera una señal de 1 megahercio. Cuando el voltaje de control es alto, es decir, cuando el bit de dirección es un 1, el oscilador genera una señal de 2 megahercios. Alternativamente, ésta puede ser de 10 megahercios y de 20 megahercios, o un procedimiento de modulación por cambio de fase donde el dispositivo está limitado a la modulación de la fase. El propósito de mux **65** es controlar la frecuencia del oscilador o un ejemplo alternativo de CA de la señal amplificada de oscilación.

Las salidas de mux **65** están acopladas al accionamiento de electrodos **66** que puede accionar los electrodos para imponer un potencial diferencial a la solución, accionar una corriente oscilante a través de una bobina para generar una señal magnética, o accionar un solo electrodo para impulsar o sacar la carga a o desde la solución.

De esta manera, el dispositivo transmite la secuencia de los 0 y los 1 que constituyen la dirección almacenada en el mux **65**. Esa dirección se transmitiría repetidamente, y que continuaría transmitiendo hasta que el metal 1 o el metal 2 (**32** y **33**) se consuma y disuelva en la solución, cuando la batería ya no funciona.

La FIG. 7 es un ejemplo alternativo. Esta construcción del circuito **70** muestra el oscilador **71** y un contador **72**. El mux **73** toma 5 bits del contador **72** como su entrada. En la esquina superior derecha de la FIG. 7 hay un diagrama de circuito a modo de ejemplo para el controlador de electrodo de transmisión de señal. Dos inversores ISOM respectivamente toman las señales de reloj y del reloj invertida como sus entradas, y acciona los electrodos e0 y e1.

La FIG. 8 proporciona una construcción de un oscilador **80**. En este caso, V_{control} **81** controla básicamente la cantidad de voltaje que acciona el oscilador **80**. Cuando V_{control} es bajo, una resistencia de 20.000 ohm **82** separa el V_{bajo} **83**, que es el voltaje bajo de suministro de energía, y la línea de control de oscilador, $V_{\text{osc_control}}$ **84**. Cuando el V_{control} es alto, el $V_{\text{osc_control}}$ va a V_{bajo} , poniendo el voltaje máximo a través del circuito del oscilador y dando como resultado una frecuencia más alta que sale de la señal de reloj y de la señal de reloj invertida (**85** y **86**).

La FIG. 9 muestra un hilo simple o contador asíncrono que tiene en este caso cuatro biestables con algunos inversores sencillos que simplemente cuentan toda la subida y a continuación comienzan de nuevo a cero, y empiezan a contar toda la subida de nuevo. En un ejemplo, un multiplexor puede tomar A0 y A1, A2, A3, como sus entradas de dirección y puede comparar estas entradas con una dirección guardada, y a continuación tener la salida de dirección guardada como la señal de control del oscilador.

Como se ha indicado anteriormente, en algunos ejemplos, el elemento de generación de señal puede incluir un solo electrodo, y por lo tanto tener una configuración monopolar. En un ejemplo, como se muestra en la FIG. 10, se proporciona un elemento de generación de señal monopolar **100** de tres terminales. En este ejemplo, el elemento de generación de señal **100** de la pastilla tiene un electrodo **101** que está acoplado capacitivamente al chip **107**. Dos electrodos metálicos **103** y **102** constituyen los electrodos de la batería, que proporciona la energía para el elemento de generación de señal **100**. Los electrodos **102** y **103** están acoplados al chip **107** a través de dos resistencias **104** y **105**, y un condensador **106** de almacenamiento opcional. En un ejemplo, el electrodo **102** es la conexión a tierra y el electrodo **103** proporciona V_{alto} para el elemento de generación de señal. El electrodo **101** es la salida del elemento de generación de señal monopolar. Durante el funcionamiento, el electrodo **101** impulsará la corriente de entrada y salida de líquido del cuerpo a una alta frecuencia. Un receptor detectará el empuje y el arrastre de esa carga fuera de los fluidos corporales. Cabe señalar que la mayor diferencia entre esta configuración y la configuración descrita anteriormente es que esta configuración proporciona un monopolo. Cuando la salida de **107** del chip cambia, el condensador **108** obliga al potencial en electrodo **101** a cambiar al instante, lo que da como resultado un cambio correspondiente en el potencial del cuerpo. Un receptor que está en contacto del cuerpo puede detectar de ese modo un gran cambio de voltaje transitorio.

Este diseño de la invención produce una corriente alterna dentro y fuera del cuerpo que es detectada por un receptor (no mostrado). Los condensadores de acoplamiento de salida pueden ser opcionales. Sin embargo, la presencia de estos condensadores evita cualquier corriente DC y fuerza a una señal de CA.

La FIG. 14 muestra el multiplexor y el sistema de direccionamiento **73** del circuito del elemento de generación de señal de la FIG. 7. En este caso, hay dos multiplexores de 4 bits (**141** y **142**) y un multiplexor de 1 bit **143**, en donde el multiplexor de 1 bit **143** toma las salidas de los dos multiplexores 4 bits **141** y **142** como su entrada. Cada puerto de entrada de multiplexores **141** y **142** se acopla a la alta tensión V_{alto} o a la baja tensión V_{baja} . Esta configuración de la presente invención permitirá un número de 32 bits, que está conectada a las 32 entradas de los dos multiplexores, para ser convertida en una salida en serie multiplexada **144**. A medida que el contador pasa a través de los 5 bits de conteo, la salida del multiplexor **144** selecciona sucesivamente las entradas de los multiplexores **141** y **142**. Cuando el contador de 5 bits llega a "11111", la secuencia volverá a empezar otra vez desde el principio. De esta manera la dirección de 16 bits se envía repetidamente. Un planteamiento alternativo es enviar 16 bits de ceros y 16 bits de dirección alternativamente, de manera que el circuito receptor pueda despertarse y sincronizarse.

La FIG. 15 muestra un detalle del multiplexor de 4 bits **141** del sistema mostrado en la FIG. 14. El multiplexor de 4 bits está construido a partir de 4 niveles de multiplexores de 1 bit.

La FIG. 16 muestra el multiplexor de 1 bit en detalle que compone el multiplexor de 4 bits **141**.

La FIG. 17 es un ejemplo de monopolo **170** adicional de un elemento de generación de señal. La mayor diferencia de los ejemplos anteriores descritos es que una fuente de corriente **171** se coloca en serie con la fuente de alimentación creada por M1 **172** y M2 **173**. Esto crea una DC entre M1 **172** y M2 **173**. Esta corriente DC no compite con la señal de CA generada por el electrodo **174**. Esta corriente DC irá a continuación a uno u otro condensador (**175** y **176**) y cargará el electrodo o cargará otro condensador. El concepto subyacente a este ejemplo es que tiene una corriente DC creada entre M1 y M2 y una señal de CA generada en el único electrodo. El condensador de acoplamiento **176** es opcional.

La FIG. 18A es un diagrama esquemático ilustrativo de un circuito controlador de transmisión de señal. Este circuito se basa en un chip temporizador 8-pin 555. Como se muestra en la FIG. 18A, las denominaciones de la clavija del chip temporizador 555 son las siguientes: la clavija 1 es la conexión a tierra; la clavija 2 es el gatillo, la clavija 3 es la salida, la clavija 4 es el reinicio, la clavija 5 es el voltaje de control, la clavija 6 es el umbral, la clavija 7 es la descarga, y la clavija 8 es la fuente de alimentación al chip V_{dd} . La clavija de salida y el conector a tierra están acoplados capacitivamente a dos electrodos de transmisión, respectivamente. Durante el funcionamiento, este circuito transmite una señal a una frecuencia fija.

Las Fig. 18B1 a 18B2 es un diagrama esquemático ilustrativo de un circuito receptor. En la parte superior izquierda del diagrama se muestra una etapa de amplificación del extremo frontal, que recibe la señal a través de un par de electrodos y realiza la amplificación diferencial para la señal utilizando un amplificador de instrumentación. En la parte central del diagrama hay un filtro de cuatro etapas en cascada. En un ejemplo, las dos primeras etapas son filtros de paso alto con una frecuencia de corte superior a 1 KHz, tal como una frecuencia de corte de aproximadamente 10 KHz. El filtro de paso alto elimina los ruidos e interferencias de baja frecuencia, tales como el ruido de la línea de alimentación 60 Hz. Las dos últimas etapas son filtros de paso bajo con una frecuencia de corte inferior a 500 KHz, tal como una frecuencia de corte a aproximadamente 200 KHz. Los filtros de paso bajo pueden

eliminar ruidos e interferencias de alta frecuencia. La señal filtrada y amplificada se alimenta a un LED, como se muestra en la parte inferior izquierda del diagrama. Cuando se detecta una señal, se enciende el LED indicando la presencia de la señal.

5 El dispositivo descrito anteriormente comprende generalmente dos circuitos: uno es un circuito lógico que genera la secuencia de bits de dirección, y el otro es un circuito controlador que controla los electrodos de transmisión basados en la secuencia de bits de dirección. Las características de consumo de energía de estos dos circuitos son diferentes. Normalmente, el circuito lógico requiere una fuente de alimentación de alta tensión, p. ej., una fuente de alimentación de 1,2 V, para conmutar los circuitos ISOM. Sin embargo, la corriente extraída por el circuito lógico es relativamente pequeña. Por ejemplo, en un ejemplo, la corriente extraída por los circuitos lógicos es de
10 aproximadamente 5 μ A.

Por otro lado, el circuito controlador puede extraer una corriente mucho mayor, debido a la energía que requiere para transmitir una señal suficientemente detectable. Por consiguiente, el voltaje de la fuente de alimentación se puede bajar a un nivel inferior. Por ejemplo, el circuito controlador puede retirar 100 μ A y bajar la tensión de la batería a 0,5 V.

15 Debido a que el área de los electrodos de la batería puede limitarse debido a la restricción de tamaño del dispositivo, la interferencia entre los dos circuitos con respecto a la fuente de alimentación puede ser significativa. Como resultado, el circuito controlador podría bajar la tensión de la batería hasta un punto que hace inoperable el circuito lógico. Una realización de la presente invención utiliza una configuración de división de batería para separar las fuentes de alimentación para los circuitos lógico y controlador.

20 La FIG. 19 muestra un diseño ilustrativo de batería dividido (es decir, segmentado). Dos electrodos **193** y **194** de batería, que son de yoduro de cobre, constituyen los ánodos de la batería para el circuito lógico **191** y el circuito controlador **192**, respectivamente. Efectivamente, los electrodos **193** y **194** forman dos baterías separadas con un cátodo de magnesio **195** común compartido. De esta manera, el circuito controlador **192** puede extraer suficiente corriente para controlar los electrodos de transmisión **196** sin perjudicar significativamente la fuente de alimentación para el circuito lógico **191**.
25

Durante el funcionamiento, el circuito controlador **192** extrae una corriente de la batería formada por los electrodos **194** y **195**, e impulsa esta corriente a través de electrodos de transmisión **196** en el cuerpo. En una realización adicional, el dispositivo puede evitar el uso de electrodos de transmisión separadas usando los electrodos de la batería para la transmisión. La FIG. 20 muestra dicha configuración. El circuito controlador **206** contiene esencialmente un interruptor acoplado entre el ánodo **204** y el cátodo. Este interruptor puede ser activado o desactivado por la señal de dirección del circuito lógico **201**. Cuando el interruptor está activado, la batería para el circuito controlador está efectivamente en cortocircuito dentro del chip. Por consiguiente, una corriente **207** circula a través del cuerpo desde el cátodo al ánodo **204**. La resistencia del tejido corporal puede generar por lo tanto una diferencia de voltaje, que puede ser detectada fácilmente, por ejemplo, por un amplificador diferencial.
30
35

En algunos casos, el tamaño del cátodo podría ser limitado, dando como resultado el acoplamiento entre las fuentes de alimentación para los circuitos lógico y controlador incluso con ánodos divididos. Según una realización, como se muestra en la FIG. 21, el cátodo también se puede dividir para desacoplar aún más las dos fuentes de alimentación. En la presente memoria, dos electrodos de magnesio **211** y **212** separados sirven como cátodos separados para las dos baterías que sirven, respectivamente, los circuitos lógico y controlador. El acoplamiento entre los dos circuitos se puede minimizar de este modo.
40

En otra realización, los electrodos de la batería para el circuito controlador pueden separarse del chip y acoplarse al circuito del controlador a través de dos cables externos, como se muestra en la FIG. 22. Los electrodos de la batería para el circuito lógico, por otra parte, pueden depositarse todavía en el chip para proporcionar potencia de alimentación de alta tensión al circuito lógico. Los cables externos **221** y **222**, que pueden ser de aproximadamente 1 cm de longitud cada uno, forman un dipolo largo y pueden proporcionar amplificación de la señal auxiliar. Como resultado, la eficacia de la transmisión no está limitada por el tamaño del chip. En una realización, los cables se doblan inicialmente dentro de una pastilla y pueden desdoblarse cuando se digiere la pastilla.
45

Procedimientos para la preparación de composiciones

50 Una variedad de protocolos de fabricación se puede emplear para producir composiciones según la invención. En la fabricación de las presentes composiciones, un elemento de generación de señal está establemente asociado a la dosis farmacéutica de alguna manera. Por establemente asociado se entiende que el elemento de generación de señal y la forma farmacéutica hagan que se separen el uno de la otra, al menos hasta que se administre al individuo en necesidad de la misma, p. ej., por ingestión. El elemento de generación de señal puede estar establemente asociado con el componente excipiente farmacéutico/principio activo de la composición de numerosas maneras diferentes. En algunos ejemplos, donde el componente excipiente/principio activo es una estructura sólida, p. ej., tal como un comprimido o pastilla, el componente excipiente/principio activo se produce de manera que proporciona
55

una cavidad para el elemento de generación de señal. El elemento de generación de señal se coloca a continuación en la cavidad y la cavidad se sella, p. ej., con un material biocompatible, para producir la composición final. Por ejemplo, en algunos ejemplos una comprimido se produce con una molde que comprende una función que produce una cavidad en el comprimido resultante. El elemento de generación de señal se coloca en la cavidad y la cavidad se sella para producir el comprimido final. En una variación de este ejemplo, el comprimido se comprime con un elemento extraíble, p. ej., en forma de una varilla u otra forma conveniente. Después se retira el elemento extraíble para producir una cavidad en el comprimido. El elemento de generación de señal se coloca en la cavidad y la cavidad se sella para producir el comprimido final. En otra variación de este ejemplo, se produce en primer lugar un comprimido sin ninguna cavidad y luego se produce una cavidad en el comprimido, p. ej., mediante perforación con láser. El elemento de generación de señal se coloca en la cavidad y la cavidad se sella para producir el comprimido final. En otros ejemplos todavía, un comprimido se produce combinando el elemento de generación de señal con subpartes del comprimido, donde las subpartes pueden ser subpartes previamente preparadas o preparadas sucesivamente. Por ejemplo, en algunos ejemplos se producen comprimidos preparando en primer una mitad inferior del comprimido, colocando el elemento de generación de señal en un lugar de la mitad inferior del comprimido, y a continuación colocando la parte superior del comprimido sobre la mitad inferior y el elemento de generación de señal para producir la composición final deseada. En algunos ejemplos, se produce un comprimido en torno a un elemento de generación de señal de tal manera que el elemento de generación de señal se encuentra en el interior del comprimido producido. Por ejemplo, un elemento de generación de señal, que puede o no estar encapsulado en un material flexible biocompatible, p. ej., gelatina (para proteger el elemento de generación de señal), se combina con el precursor del excipiente/principio activo, p. ej., en polvo, y comprime o moldea en una comprimido de tal manera que el elemento de generación de señal se encuentra en una posición interna del comprimido. En lugar de moldeo o de compresión, el componente excipiente/principio activo, en algunos ejemplos, se pulveriza sobre el elemento de generación de señal de manera que crece la estructura del comprimido. En otro ejemplo todavía, el precursor del componente principio activo/excipiente puede ser una formulación líquida que se combina con el elemento de generación de señal y a continuación se solidifica para producir la composición final. En otros ejemplos todavía, las comprimidos previamente preparados pueden estar equipados con el elemento de generación de señal acoplado de forma estable el elemento de generación de señal al comprimido. Son de interés los protocolos que no alteran las propiedades del comprimido, p. ej., disolución, etc. Por ejemplo, en algunos ejemplos se emplea un elemento de gelatina que se ajusta a presión en un extremo de un comprimido y tiene el chip integrado con él. El elemento de gelatina es de color en algunos ejemplos para identificar fácilmente las comprimidos que han sido equipados con el elemento de generación de señal. Cuando la composición tiene una configuración de cápsula rellena de composición de principio activo/excipiente, p. ej., tal como una configuración de cápsula rellena de gelatina, el elemento de generación de señal puede estar integrado con un componente de la cápsula, p. ej., cápsula superior o inferior, y la cápsula rellena con la composición de principio activo/excipiente para producir la composición final. Los procedimientos de fabricación anteriores reseñados son meramente ilustrativos de la variedad de diferentes formas en que se pueden fabricar las composiciones de la invención.

Sistemas

También se proporcionan sistemas que comprenden las presentes composiciones. Los sistemas de la presente invención comprenden, en algunas realizaciones, una o más composiciones que contienen principios activos, p. ej., tal como se ha reseñado anteriormente, así como un componente de detección de señal, p. ej., en forma de un receptor. El componente de detección de la señal puede variar significativamente dependiendo de la naturaleza de la señal que genera el elemento de generación de señal de la composición, p. ej., como se ha revisado anteriormente.

En algunas realizaciones, el componente de detección de la señal es un componente implantable. Por componente implantable se entiende que el componente de detección de la señal está diseñado, es decir, configurado para la implantación en un individuo, p. ej., en una base semipermanente o permanente. En estas realizaciones, el componente de detección de la señal está *in vivo* durante su utilización. En otras realizaciones todavía, el componente de detección de la señal está *ex vivo*, por el cual se entiende que el componente de detección está presente fuera del cuerpo durante su utilización. En algunas de estas realizaciones, desarrolladas en mayor detalle a continuación, ya sea separadas del componente de detección *ex vivo* o integrado con el mismo puede ser un elemento dispensador de dosis, p. ej., para dispensar dosis de las composiciones basadas en la señal detectada desde el elemento de generación de la señal del detector. Dichas características también pueden estar presentes en componentes de detección implantables, p. ej., para proporcionar un sistema de administración en bucle cerrado que administra una dosis posterior basada en el aporte en la ingestión de una dosis anterior.

Como se ha reseñado anteriormente, en algunas realizaciones el elemento de generación de la señal de la composición se activa al entrar en contacto con una zona objetivo del cuerpo. En algunas de estas realizaciones, el componente de detección de la señal se activa tras la detección de una señal desde el elemento de generación de la señal. En algunas de estas realizaciones, la composición genera una señal intermitente. En algunas de estas realizaciones, el elemento de detección es capaz de detectar simultáneamente múltiples composiciones.

El componente de detección de la señal puede incluir una variedad de diferentes tipos de elementos receptores de la señal, donde la naturaleza del elemento receptor necesariamente varía dependiendo de la naturaleza de la señal

producida por el elemento de generación de la señal. En algunos ejemplos, el componente de detección de la señal puede incluir uno o más electrodos para detectar la señal emitida por el elemento de generación de la señal. En algunos ejemplos, el dispositivo receptor se proporcionará con dos electrodos que están dispersos a determinada distancia. Esta distancia permite a los electrodos detectar un voltaje diferencial. En algunos ejemplos, el primer electrodo está en contacto con un elemento de cuerpo conductor de la electricidad, p. ej., sangre, y el segundo electrodo está en contacto con un elemento de cuerpo aislante de la electricidad con relación a dicho elemento de cuerpo conductor, p. ej., el tejido adiposo (grasa). En un ejemplo alternativo, se emplea un receptor que utiliza un solo electrodo. En algunos ejemplos, el componente de detección de la señal puede incluir una o más bobinas para detectar la señal emitida por el elemento de generación de la señal. En algunos ejemplos, el componente de detección de señal comprende un elemento de detección acústica para detectar la señal emitida por el elemento de generación de la señal.

Para aquellos ejemplos donde la señal generada por el identificador es una señal conductora de campo próximo, p. ej., reseñada anteriormente, el receptor de los presentes sistemas también puede ser visto como "recopiladores de datos". Como se emplea en la presente memoria, un "recopilador de datos" es cualquier dispositivo equipado con antena de recepción para detectar las diferencias de potencial creadas en el cuerpo por un transmisor como se ha descrito anteriormente, recibiendo así la información transmitida. Un recopilador de datos puede manejar datos recibidos de diversas maneras. En algunos ejemplos, el recopilador simplemente retransmite los datos a un dispositivo externo (p. ej., utilizando la comunicación RF convencional). En otros ejemplos, el recopilador de datos procesa los datos recibidos para determinar si se debe tomar alguna acción tal como el funcionamiento de un efector que está bajo su control, la activación de una alarma visible o audible, la transmisión de una señal de control a un efector situado en otra parte del cuerpo, o similares. En otras realizaciones todavía, el recopilador de datos almacena los datos recibidos para su posterior retransmisión a un dispositivo externo o para su uso en el procesamiento de datos posteriores (p. ej., la detección de un cambio en algún parámetro con el tiempo). Debe entenderse que los recopiladores de datos pueden realizar cualquier combinación de estos y/u otras operaciones utilizando los datos recibidos.

Mientras que la antena de recepción está mejor dentro del paciente o en contacto con la piel del paciente, no se requiere que el recopilador de datos esté totalmente interno al paciente. Por ejemplo, puede utilizarse como recopilador de datos un reloj o cinturón llevado externamente y equipado con electrodos de recepción adecuados según un ejemplo. El recopilador de datos puede proporcionar una vía de comunicación más mediante la cual los datos recopilados pueden ser extraídos por un paciente o un médico de cabecera. Por ejemplo, un recopilador implantado puede incluir circuitos RF convencionales (en funcionamiento, p. ej., en la banda de 405 MHz del dispositivo médico) con la que un médico puede comunicarse, p. ej., usando un dispositivo de recuperación de datos, tal como un lápiz lector como se conoce en la técnica. Cuando el recopilador de datos comprende un componente externo, este componente puede tener los dispositivos de salida para proporcionar, p. ej., retroalimentación audio y/o visual; los ejemplos comprenden alarmas audibles, LED, pantallas de presentación o similares. El componente externo puede también incluir un puerto de interfaz a través del cual el componente puede conectarse a un ordenador para leer los datos almacenados en el mismo.

En algunos ejemplos, el recopilador de datos está implantado. Por ejemplo, como se señaló anteriormente, cables del marcapasos proporcionan una antena de recepción de tamaño adecuado. Los marcapasos típicos comprenden una unidad de control (denominada "lata") que incorpora circuitos lógicos configurados para realizar diversas operaciones de recopilación y procesamiento de datos. La lata también está conectada a los circuitos transmisor/receptor de RF que permite la comunicación entre el marcapasos y un lápiz lector externo operado por un profesional de atención sanitaria. Así, cuando el paciente tiene un marcapasos, el aprovechamiento de la unidad existente como recopilador de datos puede ser una opción eficaz.

En algunos ejemplos, el sistema comprende además un elemento para almacenar datos, es decir, un elemento de almacenamiento de datos. Normalmente, el elemento de almacenamiento de datos es un medio legible por ordenador. El término "medio legible por ordenador" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier medio de almacenamiento o transmisión que participa en proporcionar instrucciones y/o datos a un ordenador para su ejecución y/o procesamiento. Ejemplos de medios de almacenamiento comprenden disquetes, cintas magnéticas, CD-ROM, una unidad de disco duro, una ROM o circuito integrado, un disco magneto-óptico, o una tarjeta legible por ordenador, tal como una tarjeta PCMCIA y similares, sean o no dichos dispositivos internos o externos al ordenador. Un archivo que contiene información puede ser "almacenada" en soporte legible por ordenador, donde "almacenar" significa registrar la información de manera que sea accesible y recuperable en una fecha posterior por un ordenador. Con respecto a los medios legibles por ordenador, "memoria permanente" se refiere a la memoria que es permanente. La memoria permanente no se borra por la terminación del suministro eléctrico a un ordenador o procesador. La ROM del disco duro del ordenador (es decir la ROM no utilizada como memoria virtual), CD-ROM, disquete y DVD son todos ejemplos de memoria permanente. La memoria de acceso aleatorio (RAM) es un ejemplo de memoria no permanente. Un archivo en la memoria permanente puede ser editable y regrabable.

En algunos ejemplos, los datos que se registran en el elemento de almacenamiento de datos comprende al menos uno, si no todos, de los siguientes: hora, fecha, y un identificador de cada composición administrada a un paciente,

donde el identificador puede ser el nombre común de la composición o una versión codificada de la misma. En algunos ejemplos, los datos de interés comprenden mediciones hemodinámicas. En algunos ejemplos, los datos de interés comprende propiedades de los tejidos cardíacos. En algunos ejemplos, los datos de interés comprenden mediciones de presión o volumen.

5 La invención también proporciona instrucciones ejecutables por ordenador (es decir, de programación) para la realización de los procedimientos anteriores. Las instrucciones ejecutables por ordenador están presentes en un medio legible por ordenador. Por consiguiente, la invención proporciona un medio legible por ordenador que contiene la programación para su utilización en la detección y el procesamiento de una señal generada por una composición de la invención, p. ej., tal como se reseñó anteriormente.

10 De por sí, en algunos ejemplos, los sistemas comprenden uno o más de los siguientes: un elemento de almacenamiento de datos, un elemento de procesamiento de datos, un elemento de visualización de datos, elemento de transmisión de datos, un mecanismo de notificación y una interfaz de usuario. Estos elementos adicionales pueden incorporarse en el receptor y/o presentarse en un dispositivo externo, p. ej., un dispositivo configurado para procesamiento de datos y toma de decisiones, datos de reenvío a un lugar remoto que proporciona dichas actividades, etc.

En algunos ejemplos, el componente de detección de señal comprende un elemento de control cardíaco, tal como se muestra en el sistema de la FIG. 1. La FIG. 1 muestra un ser humano **10** que tiene un dispositivo cardiovascular implantado "lata" **8** y un cable **6**, cuyos componentes se emplean para controlar y detectar la señal emitida desde pastilla **14**. El dispositivo de control se puede colocar también en otros lugares, tal como por vía subcutánea, en el corazón, o en la cintura cerca del estómago, por ejemplo. La posición puede sugerirse por una aplicación específica.

El sistema de control de la invención también se puede colocar como dispositivo externo. Por ejemplo, podría colocarse por un arnés que se lleva fuera del cuerpo y tiene uno o más electrodos que se adhieren a la piel en diferentes lugares. El montaje de la invención puede estar unido a un dispositivo portátil, por ejemplo un reloj que tiene uno o dos electrodos dispersos en la muñeca. Hay muchos lugares donde dicho sistema de electrodos de recepción podría colocarse y crearse tales como, audífonos que suenen, collar, correa, zapatos (PZT-eléctrico) o pendientes.

Como se ha indicado anteriormente, en algunos ejemplos, los sistemas comprenden un dispositivo externo que es distinto del receptor (que puede ser implantado o aplicado por vía tópica en algunos ejemplos), donde este dispositivo externo proporciona una serie de funcionalidades. Dicho aparato puede incluir la capacidad para proporcionar retroalimentación y regulación clínica adecuada para el paciente. Dicho dispositivo puede tomar cualquiera de una serie de formas. Por ejemplo, el dispositivo puede configurarse para acomodarse en la cama al lado del paciente. El dispositivo puede leer la información descrita con más detalle en otras secciones de la presente solicitud de patente, tanto de la información de la ingestión farmacéutica como de dispositivos de detección psicológicos, tal como se produce internamente por un dispositivo marcapasos o un implante dedicado para la detección de la pastilla. El propósito del aparato externo es obtener los datos fuera del paciente y en un dispositivo externo. Una característica del aparato externo es su capacidad para proporcionar información farmacológica y fisiológica en una forma que puede transmitirse a través de un medio de transmisión, tal como una línea telefónica, a un punto remoto, tal como un médico o a un organismo de control central.

En algunos ejemplos, el elemento de control cardíaco comprende un elemento de medición de la velocidad de conducción. En algunos ejemplos, el elemento de control cardíaco comprende un detector de presión. En algunos ejemplos, el elemento de control cardíaco comprende un detector de dimensión.

Algunos de los presentes inventores han descrito en otras aplicaciones otros detectores fisiológicos con varios diseños. Estos detectores pueden utilizarse conjuntamente con los presentes sistemas de la invención. Además, otras aplicaciones de algunos de los presentes inventores describen sistemas de multiplexación con que la presente invención puede emplearse de manera muy útil de una manera interactiva y sinérgica.

Este trabajo previo por algunos de los presentes inventores describe el uso de detectores de dimensión para determinar los parámetros cardíacos con el fin de facilitar la intervención de la terapia apropiada, tal como la terapia de resincronización. Utilizando la presente invención para determinar el tiempo de absorción por el torrente sanguíneo de tratamiento cardíaco farmacéutico y correlacionando esto con los cambios producidos en la función cardíaca detectada por esos dispositivos proporciona información muy valiosa para el médico en la valoración de medicamentos y proporcionando sinergia entre el tratamiento farmacológico y electrofisiológico.

Las realizaciones de la presente invención pueden utilizarse en diversos sistemas. Dichos sistemas pueden incluir varios tipos de detectores. Dichos detectores y sistemas han sido descritos en diversas solicitudes por algunos de los presentes inventores. Estas solicitudes también describen sistemas de multiplexación previamente desarrollados por algunos de los presentes inventores con lo que la presente invención puede emplearse. Estas solicitudes comprenden: Solicitud de patente de EE.UU. n° 10/734.490 publicada como 20040193021 titulada: "Method And System fórmula Monitoring And Treating Hemodynamics Parameters"; Solicitud de patente de EE.UU. n° 11/219.305

publicada como 20060058588 titulada: "Methods And Apparatus For Tissue Activation And Monitoring"; Solicitud Internacional n° WO 2006/069323 titulada: "Implantable Addressable Segmented Electrodes"; Solicitud de patente de EE.UU. n° 2006/161.211 titulada "Implantable Accelerometer-Based Cardiac Wall Position Detector"; Solicitud de patente de EE.UU. n° 2004/220.637, titulada "Method and Apparatus for Enhancing Cardiac Pacing"; Solicitud de patente de EE.UU. n° 2004/254.483, titulada "Methods and Systems for Measuring Cardiac Parameters," Solicitud de patente de EE.UU. n° 2004/215.049, titulada "Method and System for Remote Hemodynamic Monitoring"; Solicitud Internacional n° WO 2006/069.323, titulada: "Implantable Hermetically Sealed Structures"; Solicitud de patente de EE.UU. n° WO 2006/217.793 titulada: "Fiberoptic Tissue Motion Sensor"; Solicitud Internacional n° WO 2005/050.133 titulada: "Implantable Pressure Sensors,;" Solicitud de patente de EE.UU. n° 2006/116.581 titulada "Implantable Doppler Tomography System," y reivindicando prioridad para: Solicitud de patente provisional de EE.UU. n° 60/617.618; Solicitud Internacional n° de serie WO 2006/050.385 titulada "Cardiac Motion Characterization by Strain Gauge". Algunos de los presentes inventores han desarrollado una variedad de presentación en pantalla y herramientas de soporte lógico para coordinar múltiples fuentes de información de los detectores. Ejemplos de éstos se pueden ver en la solicitud PCT n° de serie. WO 2006/105.474 titulada: "Automated Optimization of Multi-Electrode Pacing for Cardiac Resynchronization" y presentada el 31 de marzo de 2006 y reivindicando prioridad para las Solicitudes de Patente Provisional de EE.UU. "Automated Timing Combination Selection" y "Automated Timing Combination Selection Using Electromechanical Delay", presentadas ambas el 31/03/05.

Los sistemas descritos anteriormente se revisan desde el punto de vista de la comunicación entre un identificador en una composición farmacéutica y un receptor. Sin embargo, los sistemas no están tan limitados. En un sentido más amplio, los sistemas se componen de dos o más módulos diferentes que se comunican entre sí, p. ej., utilizando las funcionalidades del transmisor/receptor tal como se examinaron anteriormente, p. ej., utilizando las estructuras de transmisor monopolar (p. ej., la antena) como se describió anteriormente. De por sí, los elementos identificadores anteriores se pueden incorporar en cualquiera de una serie de diferentes dispositivos, p. ej., para proporcionar un sistema de comunicaciones entre dos dispositivos autoalimentados en el cuerpo, donde los dispositivos autoalimentados pueden ser detectores, receptores de datos y elementos de almacenamiento, efectores, etc. En un sistema modelo, uno de estos dispositivos puede ser un detector y el otro puede ser un centro de comunicación para la comunicación con el mundo exterior. Este ejemplo puede tomar numerosas formas. Puede haber muchos detectores, muchos emisores y un receptor. Puede haber transceptores por lo que estos pueden turnarse en el envío y recepción según los protocolos de comunicación conocidos. En algunos ejemplos, el medio de comunicación entre los dos o más dispositivos individuales es el sistema monopolar, p. ej., como se describió anteriormente. En estos ejemplos, cada uno de estos emisores pueden configurarse para turnarse enviando una señal de alta frecuencia dentro del cuerpo utilizando una carga que tira del monopolo dentro y fuera del cuerpo que es un gran condensador y un conductor. El receptor, un receptor monopolar está detectando a esta frecuencia la carga que entra y sale del cuerpo y decodificando una señal encriptada tal como una señal modulada en amplitud o una señal modulada en frecuencia. Este ejemplo tiene amplias utilizaciones. Por ejemplo, pueden colocarse detectores múltiples e implantarse en varias partes del cuerpo que miden la posición o la aceleración. Sin tener cables de conexión a un núcleo central, pueden comunicar esa información a través de un medio de comunicación.

Procedimientos

En los procedimientos de la presente invención, una cantidad eficaz de una composición de la invención se administra a un individuo en necesidad del principio activo presente en la composición, donde "cantidad eficaz" significa una dosis suficiente para producir el resultado deseado, p. ej., una mejora en una enfermedad o en los síntomas asociados con la misma, la realización de un cambio fisiológico deseado, etc. La cantidad que se administra también puede ser vista como una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un individuo para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento de esa enfermedad.

La composición puede administrarse al individuo utilizando cualquier medio conveniente capaz de producir el resultado deseado, donde la vía de administración depende, al menos en parte, en el formato específico de la composición, p. ej., tal como se examinó anteriormente. Como se ha examinado anteriormente, las composiciones pueden formatearse en diversas formulaciones para administración terapéutica, incluidas pero sin limitarse a sólidas, semisólidas o líquidas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios e inyecciones. De por sí, la administración de las composiciones se puede conseguir de varias maneras, incluidas, pero sin limitarse a: administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratraqueal, etc. En especialidades farmacéuticas, una composición dada puede administrarse sola o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, p. ej., que también pueden ser composiciones que tienen elementos de generación de señal asociados de forma estable con las mismas

Los presentes procedimientos encuentran utilidad en el tratamiento de una variedad de diferentes afecciones, incluidos las enfermedades. Las enfermedades específicas tratables con las presentes composiciones son tan variadas como los tipos de principios activos que pueden estar presentes en las presentes composiciones. Por lo tanto, las enfermedades comprenden, pero no se limitan a: enfermedades cardiovasculares, enfermedades celulares

proliferativas, tales como enfermedades neoplásicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de anomalía hormonal, enfermedades infecciosas, tratamiento del dolor y similares.

Por tratamiento se entiende al menos una mejora de los síntomas asociados a la enfermedad que padece el paciente, donde mejora se utiliza en un sentido amplio para referirse al menos a una reducción en la magnitud de un parámetro, p. ej., síntomas, asociados a la afección patológica que se está tratando. De por sí, el tratamiento también comprende situaciones en las que el estado patológico, o al menos los síntomas asociados al mismo, están completamente inhibidos, p. ej. impedidos de que sucedan, o interrumpidos, p. ej. terminados, de manera que el paciente ya no sufre del estado patológico, o al menos de los síntomas que caracterizan el estado patológico. Por consiguiente, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad comprende evitar que ocurra la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad (tratamiento profiláctico), inhibir la enfermedad (ralentizar o detener su desarrollo), proporcionar alivio de los síntomas o efectos secundarios de la enfermedad (incluido el tratamiento paliativo), y aliviando la enfermedad (provocando regresión de la enfermedad). Para los fines de esta invención, una "enfermedad" incluye dolor.

Una variedad de individuos son tratables según los presentes procedimientos. Generalmente dichos individuos son "mamíferos", donde estos términos se utilizan ampliamente para describir organismos que están dentro de la clase mamíferos, incluidos los órdenes carnívoros (p. ej., perros y gatos), roedores (por ejemplo, ratones, cobayas y ratas) y primates (p. ej., seres humanos, chimpancés y monos). En realizaciones representativas, los pacientes serán seres humanos.

En algunas realizaciones, los presentes procedimientos, descritos anteriormente, son procedimientos de tratamiento de una enfermedad, p. ej., durante un período prolongado de tiempo, tales como 1 semana o más, 1 mes o más, 6 meses o más, 1 año o más, 2 años o más, 5 años o más, etc. Los presentes procedimientos pueden emplearse junto con uno o más protocolos adicionales de tratamiento de enfermedades, p. ej., los protocolos basados en electroestimulación en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, tales como los protocolos de estimulación, protocolos de resincronización cardíaca, etc.; estilo de vida, tal como una dieta y/o regímenes de ejercicio para una variedad de diferentes enfermedades; etc.

En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la modulación de un régimen terapéutico basado en los datos obtenidos a partir de las composiciones. Por ejemplo, pueden obtenerse datos lo que incluye información acerca de la observancia del paciente a un régimen terapéutico prescrito. Estos datos, con o sin datos fisiológicos adicional, p. ej., obtenidos utilizando uno o más detectores, tales como los dispositivos detectores descritos anteriormente, se pueden emplear, p. ej., con herramientas de decisión apropiadas como se desee, para hacer determinaciones de si un régimen de tratamiento dado debe mantenerse o modificarse de alguna manera, p. ej., mediante la modificación de un régimen de medicación y/o un régimen de implante de actividad. De por sí, los procedimientos de la invención comprenden procedimientos en los que un régimen terapéutico se modifica basándose en las señales obtenidas de la composición o composiciones.

En algunas realizaciones, también se proporcionan procedimientos para la determinación de la historia de una composición de la invención, donde la composición comprende un principio activo, un elemento identificador y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones donde el identificador emite una señal en respuesta a un interrogatorio, el identificador es interrogado, p. ej., por un lápiz lector u otro dispositivo de interrogación adecuado, para obtener una señal. La señal obtenida se emplea a continuación para determinar la información histórica acerca de la composición, p. ej., origen, cadena de custodia, etc.

En otras realizaciones todavía donde el identificador es el que sobrevive a la digestión, los procedimientos generalmente comprenden la obtención del elemento de generación de la señal de la composición, p. ej., recuperándolo de un individuo que ha ingerido la composición, y a continuación determinando la historia de la composición obtenida a partir del elemento de generación de señal. Por ejemplo, cuando el elemento de generación de señal comprende un identificador grabado, p. ej., código de barras u otro tipo de identificador, el identificador grabado puede recuperarse de un individuo que ha ingerido la composición y a continuación leer para identificar al menos algún aspecto de la historia de la composición, tal como el último comprador conocido, otros compradores en la cadena de custodia de la composición, el fabricante, la historia de la manipulación, etc. En algunas realizaciones, esta etapa de determinación puede incluir el acceso a una base de datos o compilación análoga de la historia almacenada para la composición.

Utilidad

La presente invención proporciona al médico una nueva herramienta importante en su arsenal terapéutico: la detección automática y la identificación de agentes farmacéuticos en realidad administrados al cuerpo. Las aplicaciones de este nuevo dispositivo y sistema de información son múltiples. Las aplicaciones comprenden, pero no se limitan a: (1) el seguimiento de la observancia del paciente a los regímenes terapéuticos prescritos; (2) la adaptación de los regímenes terapéuticos basados en la observancia del paciente; (3) control de la observancia del paciente en los ensayos clínicos; (4) la supervisión del uso de sustancias controladas y similares. Cada una de estas diferentes aplicaciones ilustrativas es ahora reseñada con más detalle a continuación.

Seguimiento de la observancia del paciente con regímenes terapéuticos prescritos

Como se resumió anteriormente, un tipo de aplicación en la que las presentes composiciones y sistemas encuentran utilidad es en el seguimiento de la observancia del paciente con los regímenes terapéuticos prescritos. Por control de la observancia del paciente se entiende el seguimiento de si un paciente está tomando realmente la medicación en la forma prescrita al paciente. Como tal, la presente invención proporciona datos precisos de cuando se ha tomado una pastilla y qué pastilla se ha tomado. Esto permite la determinación precisa de que la pastilla se tomó en un momento específico. Dicha capacidad de control garantiza que los pacientes están tomando correctamente la medicación prescrita. Esta información impide la posibilidad de sobreprescripción de medicamentos que en realidad no se están tomando. Por ejemplo, si se desea administrar analgésicos a un paciente, es posible verificar con la presente invención que el paciente no tomó de hecho esos analgésicos en un determinado período de tiempo. Este conocimiento es una herramienta importante en la limitación de la venta ilícita de fármacos no consumidos a un interlocutor no deseado. En el caso de las pastillas cardiovasculares, el médico o cuidador es capaz de comprobar que se tomó la cantidad de fármaco que se ha tomado en aproximadamente el momento y tiempo adecuado. Por lo tanto, la verdadera eficacia del fármaco se puede evaluar con precisión. La administración adecuada y la observancia del paciente es especialmente crítica en fármacos para la enfermedad de Alzheimer, psiquiátricos y para aversión al alcohol, y en el tratamiento de los residentes en residencias de ancianos. En el caso de situaciones accidentales y de otros de sobredosis, el médico interviniente será capaz de discernir hasta qué punto ha procedido la ingestión, y cuántas pastillas están involucradas.

En realizaciones más complejas de la presente invención, la ingestión correcta, a tiempo de los fármacos disparará automáticamente una señal de reposición de una receta que se envía a un sistema de datos de la farmacia, y en algunos casos la recarga se entregará de forma automática directamente a la casa del paciente, o será liberada por un dispositivo en el hogar del paciente algún periodo de tiempo después. Esta característica es especialmente valiosa en los pacientes con capacidad mental comprometida y/o movilidad física limitada.

La invención es particularmente útil en regímenes de administración complejos, tales como cuando se están tomando múltiples fármacos, y es más probable que haya confusión. Las pastillas de la invención pueden tener múltiples capas externas, con sólo dosis correcta que permite la disolución y la absorción del componente farmacéutico. Los indicadores específicos, tales como la velocidad de conducción eléctrica en los niveles cardíacos o electrolíticos en la sangre en respuesta a los farmacéuticos también se pueden valorar.

En algunas realizaciones, un paciente puede ser advertido cuando el paciente no está manteniendo de alguna manera la observancia de un régimen de tratamiento dado. Por ejemplo, mediante un recordatorio sonoro, visual o por ordenador, si no está cumpliendo exactamente el régimen farmacológico, se proporciona un recordatorio. Si ese recordatorio no se responde con precisión, el sistema puede proporcionar una alerta a los familiares, cuidadores o médicos con el fin de remediar la brecha en el tratamiento o sobredosis. El dispositivo también puede modificar de forma automática la dosis y el momento adecuado del régimen para compensar la dosis no ordinaria anterior.

Adaptación de regímenes terapéuticos basados en la observancia del paciente

Como se resumió anteriormente, un tipo de aplicación en la que las presentes composiciones y sistemas encuentran utilidad es en la adaptación de los regímenes terapéuticos basados en la observancia del paciente. En dichas aplicaciones, los datos obtenidos acerca de si un paciente ha tomado o no una dosis concreta se emplea para determinar las dosis futuras y/o el momento adecuado de dichas dosis. En algunas realizaciones, el dato relativo a la observancia del paciente se combina con datos adicionales, p. ej., datos fisiológicos detectados, para realizar cambios o modificaciones personalizados a un régimen terapéutico dado. Por ejemplo, cuando se utiliza el dato sobre la observancia de la posología obtenida según la invención junto con otros dispositivos de detección médica, la correlación entre la administración de fármacos, lote y la dosis puede correlacionarse con una respuesta fisiológica. De esta manera, el médico puede formular los regímenes farmaterapéuticos óptimos. Por ejemplo, los fármacos cardioestimulantes se pueden valorar a las dosis más adecuadas, minimizando los efectos secundarios tales como el agotamiento del músculo cardíaco y los efectos de rechazo entre otros, y optimizando tanto la dosis como el momento adecuado para cada paciente.

La presente invención hace posible la evaluación de una gama de medicaciones alternativas sin recurrir a la espera de secuelas clínicas manifiestas de tratamiento, muchas de las cuales pueden ser muy desfavorables. Por ejemplo, los efectos positivos serían rápidamente determinable sin ser oscurecidos por más factores aleatorios. Las respuestas negativas, tales como los cambios en la presión arterial, llegarían a ser claramente evidentes como variación fisiológica de fondo anterior relacionada con fármacos o o independiente.

En un ámbito clínico, la presente invención permite, junto con otros dispositivos de detección desarrollados por algunos de los presentes inventores, la medición y evaluación de la respuesta cardíaca para esos medicamentos. Estos dispositivos de detección de empleados conjuntamente pueden ser los enumerados a continuación, entre otros. Otro tecnología de detección, p. ej., como se mencionó anteriormente, desarrollada por algunos de los presentes inventores permite la medición de la salud del corazón y la eficacia cardíaca. Al emplear estas herramientas junto con el presente dispositivo de la invención, el médico podrá comparar la respuesta del

5 corazón y del cuerpo a los fármacos administrados. Los datos proporcionados por la presente invención opcionalmente pueden registrarse a lo largo del tiempo. La sincronía de los registros del sistema de registro o la velocidad de conducción de una señal que va a través del tejido cardíaco y cómo ésta mediada por la presencia de un determinado medicamento. La presente invención hace posible este único dato ya que electrónicamente puede determinar exactamente cuando la pastilla u otro medicamento se estaba absorbiendo en el cuerpo.

10 En entornos clínicos más convencionales, este dato único permite la selección cuidadosa y la valoración de la administración de fármacos sin recurrir a los síntomas físicos más evidentes para determinar contraindicaciones, eficacia y cantidades de dosis óptimas. La presente invención proporciona un registro para técnicos o médicos de sala de urgencias cuando un paciente es admitido a un hospital para que el estado del paciente pueda determinarse con exactitud. Casos de dosis en la última hora o el día anterior a la admisión y de la identidad de la última medicación, estarán disponibles inmediatamente. De por sí, pueden prepararse futuros regímenes terapéuticos sobre la base de registros correctos del historial de medicación del paciente.

15 En algunas realizaciones, el médico obtiene esta información mediante simple interrogatorio del dispositivo implantado o portátil. Este dispositivo les diría sin ninguna incertidumbre qué pastillas se han tomado. A medida que la tecnología de la invención se propaga más, estos datos se harán más regularmente disponibles. Los presentes microchips de la invención son suficientemente económicos de manera que cuando se introducen en producción normal, la mayoría o todos los productos farmacéuticos estén equipados con ellos como una cuestión de rutina.

20 La capacidad de seguimiento de pacientes del aparato de información externo es una función de importación que el dispositivo de la invención puede proporcionar. Cuando se coordina con datos de detección fisiológicos internos o externos, el dispositivo puede leer la respuesta fisiológica del paciente a la ingestión de la medicación, y a continuación volver a transmitir esta información al médico. El médico puede entonces modificar el tratamiento para una eficacia óptima, como se indica por los nuevos datos en respuesta al tratamiento modificado, y así sucesivamente.

25 En realizaciones más sofisticadas de la presente invención, la función de ajuste de la dosis, dentro de determinados parámetros, se puede realizar mediante un circuito de inteligencia en el aparato. Por ejemplo, para una medicación para la presión arterial, el paciente toma su pastilla para la presión arterial. 20 minutos después, el conjunto de circuitos de control interno en el dispositivo implantable registra una caída de la presión arterial. El conjunto de circuitos cuantifica esta caída, y la transmite a este aparato de cabecera. El aparato puede ajustar entonces la dosis de la pastilla para tratar de manera óptima el paciente. Asimismo, cuando el paciente está conectado a un IV, la dosis puede dispensarse directamente en el fluido IV. En algunas realizaciones, se proporciona el sistema de bucle cerrado como un dispositivo totalmente implantable.

35 La práctica clínica actual para la optimización del tratamiento farmacéutico está considerablemente más limitada que la que está disponible mediante el empleo del presente dispositivo de la invención. En la actualidad, el tratamiento con medicamentos para la presión arterial se fija en tantas pastillas al día. Dicho régimen de dosis contundente tarda mucho en optimizar apropiadamente debido a que el bucle de retroalimentación es muy lento. Por el contrario, con la presente invención, el bucle de retroalimentación de la respuesta fisiológica a la dosificación farmacéutica es muy rápida y muy eficiente. En última instancia, la presente invención permite la adaptación de la posología farmacéutica día a día, o incluso con más precisión, tener en cuenta cambios en la actividad, cambios en las condiciones fisiológicas en el paciente y otro parámetro de la posología.

40 En realizaciones más sofisticadas de la presente invención, las reacciones fisiológicas a dosis específicas e intervalos de tiempo también serían controlados continuamente. En algunas realizaciones, se controla la concentración de fármaco en el torrente sanguíneo, lo que permite variaciones individuales y tiempo del día en el metabolismo del fármaco.

45 Este aspecto de la presente invención minimiza eficazmente la infradosis o la sobredosis de las sustancias controladas, abordando en algunos casos estos cambios antes de que produzcan síntomas externos evidentes para el paciente o el médico. La dosis del fármaco puede valorarse de forma automática de modo que, por ejemplo, se dispensaría la concentración apropiada más pequeña para calmar la ansiedad debida al dolor, otras reacciones fisiológicas al dolor o proporcionar concentraciones en sangre del fármaco estables o disminuyendo gradualmente. Esta característica de la presente invención proporciona una esfumación de la respuesta del fármaco automática, apropiadamente gradual, disminuyendo la posibilidad de adicción grave o de reacciones de abstinencia adversas graves.

Aplicaciones de ensayos clínicos

Una aplicación importante de la invención es proporcionar una retroalimentación inmediata de la respuesta de datos fisiológicos a la administración de un agente farmacéutico en ensayos clínicos de medicamentos. Un reto actual es que el fármaco experimental se administra en general a una población sin un conocimiento previo exhaustivo de qué subgrupos dentro de esta población es más probable que se beneficien del tratamiento. Otro reto el seguimiento de la observancia del paciente con el régimen de tratamiento, determinando si los pacientes de las pruebas están tomando la medicina como se indica. Este último reto se aborda en los apartados anteriores. Tanto las cantidades de incumplimiento terapéutico de los pacientes como de respuesta real a la ingestión de fármacos puede determinarse por lo tanto. De por sí, la intervención de la observancia puede abordarse entonces al principio en el estudio.

En algunas realizaciones de la presente invención, se proporcionan investigadores clínicos con acceso inmediato a datos fisiológicos. Los investigadores clínicos pueden identificar el subconjunto para el que el fármaco es el más eficaz probablemente desde dentro de la población de prueba original de los posibles participantes en el ensayo. El ejemplo anterior de un paciente que recibe medicamento para la presión arterial y que obtiene retroalimentación demuestra inmediatamente cómo la eficacia de un nuevo medicamento puede determinarse rápidamente.

Tras la administración de la primera dosis de medicación a los individuos de la prueba inicial, los investigadores clínicos es probable que encuentren que algunos individuos de la población responden a la medicación y otros no. Esta retroalimentación inmediata permite al administrador de la prueba excluir aquellos pacientes que no responden a la medicación y dirigirse sólo a este subgrupo para el que existe una clara eficacia. Este proceso de eliminación selectiva permite que los resultados globales de la prueba conseguir un porcentaje mucho más eficaz, porque se puede dirigir el fármaco al grupo para el que es eficaz. También evita los desafíos de efectos secundarios para los individuos que no tendrían un balance de beneficio a dichos riesgos.

Como tal, a partir de este dato innovador, la presente invención proporciona al médico una curva de respuesta a la dosis precisa que muestra la respuesta a esta medicación y el momento adecuado de la digestión de la pastilla. Dicho dato innovador tiene muchas aplicaciones. Por ejemplo, el médico tiene ahora capacidad para determinar qué pacientes no tienen respuesta al medicamento en la pastilla. En una situación del estudio, dichos pacientes pueden ser retirados de un estudio o una prueba de utilidad clínica de un determinado medicamento. Esta capacidad establece que sólo las personas que tienen una respuesta beneficiosa a un determinado medicamento se mantienen en la prueba. Esta característica va a mejorar la eficacia de los medicamentos y reducirá la cantidad de medicamentos que la gente toma que no están siendo útiles. También se puede utilizar en ensayos para determinar qué pacientes consumieron realmente el medicamento y cuáles no.

La presente invención permite la identificación de representantes fisiológicos para la eficacia de un fármaco. Por ejemplo, para un medicamento que tiene una administración a largo plazo antes del desarrollo de los cambios clínicos manifiestos, normalmente hay determinados factores fisiológicos a corto plazo que aparecen inmediatamente después de la ingestión del fármaco. Por ejemplo, la medicación contra el cáncer que requiere muchos meses para mostrar un efecto, puede presentar indicios a más corto plazo de su eficacia en una configuración de factores fisiológicos. Los cambios, tanto locales o en todo el cuerpo, en la presión arterial, la temperatura corporal, las enzimas químicas internas u otros factores servirán como representantes de los efectos deseados a largo plazo. Una correlación precisa de estos factores con el tiempo de ingestión de las pastillas aumenta la capacidad de encontrar indicios significativos.

Con la respuesta a la ingestión de la pastilla correlacionada y cronometrada muy estrechamente proporcionada por primera vez por la presente innovación, que demuestra que una respuesta fisiológica es un resultado de la ingestión de fármacos en lugar de cualquiera de los demás factores de confusión de posibilidad, es mucho más probable. Esta capacidad de la presente invención puede servir como un representante parcial o completo para ensayos clínicos.

La invención proporciona una manera de determinar muy rápidamente si un paciente debe tomar la medicación o no, si será eficaz o no, y permitirá su valoración adecuada. Las sinergias entre medicaciones, tanto útiles como adversas, también se harán más fácilmente evidentes.

Empleo del seguimiento de sustancias controladas

Como se ha reseñado anteriormente, en otras realizaciones de los microchips de la invención, los identificadores pueden estar equipados con bobinas, susceptibles de interrogatorio sin estar disueltos en el cuerpo. Esto se logra transmitiendo la energía de RF en la bobina de tal manera que el investigador esté informado de la presencia e identidad de una pastilla antes de que se ingiera.

En otro ejemplo, se proporciona una "caja inteligente" que puede interrogar a cada pastilla y determinar su dirección. La caja puede escribir un número de producto o código de producto distintivo para que cada pastilla alguna vez realizada está provista de un identificador único. Los fusibles, por ejemplo, se pueden destruir selectivamente de modo que las direcciones pueden detectarse eléctrica u ópticamente. Particularmente en el caso

de sustancias controladas, tal como un narcótico, esto será importante en la limitación de las ilegales utilizadas de los medicamentos previamente legítimos. La presente invención permite identificar con precisión quién compró dicha pastilla del farmacéutico autorizado. Esta utilización de la presente invención refrenará el número de usos ilícitos de sustancias controladas en el mercado.

5 Una aplicación importante para el aspecto del aparato externo de la presente invención es en el control y la regulación de la utilización de sustancias farmacéuticas controladas. Un riesgo grave cuando a los pacientes se les recetan narcóticos fuertes para controlar el dolor es la posibilidad de adicción. En su análisis más simple, la adicción se produce en la ingestión de demasiada cantidad de medicamento controlado por una sobredosis accidental, mal uso intencionado o por prescripción de dosis inexacta. Además, como se ha descrito anteriormente, en dichos
10 productos farmacéuticos cada número de serie se proporciona para seguir la pista a la distribución legítima del medicamento antes de la distribución ilícita de dichos fármacos.

En una aplicación de la presente invención, se proporciona un medio para bloquear y regular la dosis de un fármaco adictivo potencial. Un ejemplo de esta capacidad de la presente invención es cuando un paciente toma su pastilla de narcótico, en la que la ingestión de la medicación está registrada por el dispositivo interno. Esta información se
15 transmite entonces automáticamente al aparato externo.

El aparato de la invención está tan configurado que sólo después de que el paciente ha tomado la pastilla y en el momento apropiado ha transcurrido este aparato accesorio dispensa una pastilla más. De esta manera, la tasa de adicción del fármaco se reduce drásticamente por limitación de la disponibilidad legal del fármaco al dispensar exactamente la dosis prescrita precisamente en el intervalo de tiempo apropiado.

20 El aparato externo también puede emplearse eficazmente en aplicaciones forenses de medicación obligatoria. Por ejemplo, en el caso de un criminal convicto, el criminal puede ser obligado a tomar la medicación ordenada por el tribunal como condición para la salida de la cárcel. Utilizando la presente invención, el tribunal o el funcionario de libertad condicional tiene acceso a un registro en tiempo real de la administración de este fármaco ya que esta información se retroalimenta a través del aparato accesorio al funcionario adecuado. Hay una tendencia actual hacia
25 mantenimiento de fármacos para esterilización psicótropa o química mandada por el tribunal para los delincuentes sexuales que serían abordados por este aspecto de la presente invención. Este uso de la presente invención es análogo a arrestos domiciliarios donde las bandas de control de posición física se llevan en el tobillo del delincuente.

Kits

También se proporcionan kits para la práctica de los procedimientos objeto. Los kits pueden incluir una o más composiciones de la invención, como se describió anteriormente. La cantidad de dosis de uno o más agentes farmacológicos proporcionados en un kit puede ser suficiente para una sola aplicación o para múltiples aplicaciones. Por consiguiente, en algunas realizaciones de los presentes kits una única cantidad de dosis de un agente farmacológico está presente y en algunas otras realizaciones múltiples cantidades de dosis de un agente farmacológico pueden estar presentes en un kit. En aquellas realizaciones que tienen múltiples cantidades de dosis
30 de agente farmacológico, dicho agente puede envasarse en un único recipiente, p. ej., un solo tubo, botella, vial, y similares, o una o más cantidades de dosis pueden envasarse individualmente de tal manera que algunos kits pueden tener más de un recipiente de un agente farmacológico.

Los medios adecuados para administrar uno o más agentes farmacológicos a un individuo también se pueden proporcionar en un kit del asunto. El medio de administración específica proporcionado en un kit está dictado por el agente farmacológico específico empleado, como se describe anteriormente, p. ej., la forma específica del agente, tal como si el agente farmacológico se formula en preparados en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles, y similares, y el modo específico de administración del agente, p. ej., ya sea oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratraqueal, etc. Por consiguiente, algunos sistemas puede incluir un
40 aplicador de supositorio, jeringa, bolsa IV y tubos, electrodos, etc.

En algunas realizaciones, los kits también pueden incluir un elemento de recepción de señal, tal como fue reseñó anteriormente. En algunas realizaciones, los kits pueden incluir también un dispositivo de monitor externo, p. ej., como se describió anteriormente, que puede proporcionar para la comunicación con una ubicación remota, p. ej., un consultorio médico, una instalación central etc., que obtiene y procesa los datos obtenidos sobre el uso de la
50 composición.

Los kits del asunto también pueden incluir instrucciones sobre cómo practicar los presentes procedimientos utilizando los componentes del kit. Las instrucciones pueden registrarse en un medio de registro o sustrato adecuado. Por ejemplo, las instrucciones se pueden imprimir sobre un sustrato, tal como papel o plástico, etc. De por sí, las instrucciones pueden estar presentes en los kits como un prospecto de paquete, en el etiquetado del envase del kit o uno de sus componentes (es decir, asociado al embalaje o subembalaje) etc. En otras realizaciones, las instrucciones están presentes como un archivo de datos electrónico de almacenamiento presente en un medio
55 de almacenamiento legible por ordenador adecuado, p. ej., CD-ROM, disquete, etc. En otras realizaciones todavía,

las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero se proporcionan medios para obtener las instrucciones a partir de una fuente remota, p. ej. a través de Internet. Un ejemplo de esta realización es un kit que comprende una dirección web donde las instrucciones pueden verse y/o desde el que las instrucciones pueden descargarse. Al igual que con las instrucciones, este medio para la obtención de las instrucciones se registra en un sustrato adecuado.

- 5 Algunos o todos los componentes de los kits del asunto pueden empaquetarse en un embalaje adecuado para mantener la esterilidad. En muchas realizaciones de los kits del asunto, los componentes del kit se envasan en un elemento de contención del kit para hacer una sola unidad, de fácil manejo, donde el elemento de contención del kit, p. ej., una caja o estructura análoga, puede o no ser un recipiente hermético, p. ej., para preservar aún más la esterilidad de algunos o todos los componentes del kit.
- 10 El ejemplo siguiente se ofrece a modo de ilustración y no a modo de limitación.

Parte experimental

Ejemplo 1

15 En el siguiente experimento, se emplean un transmisor (Tx) y un receptor (Rx), alimentado cada uno por baterías y alojado en un contenedor Rubbermaid™ estanco al agua. El flotador Tx y Rx en un baño de solución salina, y un LED se ilumina en la Rx cuando el Tx se coloca en el baño. Tanto Tx como Rx están completamente aislados del mundo exterior.

20 El Tx, que representa las composiciones de la presente solicitud, p. ej., una composición de pastilla que tiene un principio activo y elementos de generación de y señal, es un circuito oscilador basado en un chip temporizador ISOM. Produce una onda cuadrada a aproximadamente 80 kHz de amplitud 3V de una batería de litio. Un par firmemente retorcido de hilos se extiende desde el circuito, fuera del recipiente y en el baño. En el extremo del par retorcido, los cables se despojan del aislamiento en alrededor de 1 mm y se separan para formar una antena dipolo. La amplitud de la señal se encontró a escala lineal con la distancia de separación que caracteriza este dipolo. La señal era fácilmente detectable con esta configuración cuando el dipolo era de 5 mm de magnitud.

25 El Rx es un circuito amplificador de filtrado con salidas para detectar la señal transmitida. Un cuadrado de cobre, de 10 cm de lado, se adjuntó a la parte inferior de la parte exterior del recipiente y se unió a la entrada diferencial negativo del circuito; esto representa la lata de estimulación. Un cable de estimulación bipolar, de aproximadamente 40 cm de longitud, se unió a la entrada diferencial positiva del circuito; el electrodo anular se seleccionó para la entrada. La señal diferencial se acopló en las entradas de un amplificador de instrumentación de ganancia 100 a través de condensadores en serie de 0,1 μ F. La salida del amplificador de instrumentación se alimentó a un filtro de paso alto de 4 polos, con una ganancia de 100 y la frecuencia de corte de 5 kHz. Esta salida se alimentó a un filtro de paso bajo de 2 polos con ganancia 20 y frecuencia de corte 100 kHz. Por lo tanto, la ganancia total del circuito es 200.000. Esta señal de salida se aplica a través de un LED y una resistencia en serie, que se ilumina cuando la señal de salida excede de unos pocos voltios.

35 Cuando no estaba en el baño, el LED del Rx estaba encendido todo el tiempo, ya que recogió interferencias y ruido de la línea de alimentación del entorno. Cuando el cable de estimulación se puso en cortocircuito para el simulacro puede el LED apagarse.

40 Cuando se colocó en solución, el LED se apagó. Cuando el Tx se colocó también en solución, el LED del Rx se encendió y se investigó la dependencia de la posición y orientación. Se encontró que la intensidad del LED a depender del coseno del ángulo entre el dipolo Rx y Tx, con un nulo para la orientación perpendicular e inversión de signo ya que el sentido del dipolo se invirtió, como se observa con un osciloscopio externo. Se encontró que la intensidad de la LED varía directamente con la posición, con un brillo luminoso, saturado observado para espaciar menos de 5 cm y un brillo tenue y difuso observado para el espaciado máximo permitido por el baño, aproximadamente a 50 cm.

45 La clave para hacer la detección robusta es diferenciar la señal deseada de falsas interferencias. Tal se logró en este experimento al restringir la banda de frecuencia de la sensibilidad a entre 5 y 100 kHz. En la medida en que esta banda pueda estrecharse, más robusto será el sistema. El reto aquí es igualar la frecuencia de los circuitos de Tx y Rx, a la luz del hecho de que la frecuencia de Tx puede variar en un 30% debido a la variación de fabricación. El circuito de Rx puede ser muy estrecho por la utilización de un paso de banda estrecho o por la utilización de técnicas de desmodulación de la radio. El circuito de Rx puede ser barrido a través de una gama de frecuencias de sintonización para detectar la presencia de la pastilla. La presencia de la pastilla puede confirmarse mediante codificación de una secuencia de bits poco probable en la información digital transmitida por la pastilla.

55 Hay dos problemas con este planteamiento lo que consume energía del circuito de Rx mientras explora frecuencias, y esta sincronización con múltiples pastillas, que puede reventar la transmisión de sus códigos, es difícil. Si la frecuencia de la Tx se conoce desde el principio, como es posible con procedimientos de recorte del circuito o de fabricación avanzados, se presenta una solución elegante a ambos problemas. En la entrada al circuito de Rx, un

oscilador de LC sintonizado adaptado a la frecuencia de Tx "sonará" cuando la señal deseada está presente. Esta potencia puede ser detectada por un circuito de diodo simple, que sirve como un disparador para encender el circuito de detección, reduciendo en gran medida el tiempo que debe extraer corriente. Esta entrada sintonizada también sirve para estrechar el ancho de banda y rechazar falsas señales.

- 5 Este experimento anterior demuestra la capacidad para transmitir y detectar señales a través de un medio biológico sintético. El Tx puede alimentarse fácilmente con una batería química, tal como un sistema Pt/Mg. Además, la información digital se codifica fácilmente en la señal usando una variedad de técnicas de codificación para eliminar errores y mejorar la fiabilidad global del sistema.

Ejemplo 2

- 10 Un transmisor según la presente invención se constituyó de la forma siguiente. El circuito se alimentó con una batería de 9 V y se flotó sobre un baño de solución salina. El circuito era un oscilador basado en el chip TLC551, una versión ISOM del popular temporizador 555. El oscilador se hizo funcionar a ~ 7 kHz, con un ciclo de trabajo de quizás 15%. Las salidas del oscilador se acoplaron cada una capacitivamente por $7 \mu\text{F}$ a un par retorcido, que se terminó en un pequeño dipolo en forma de "Y", con los brazos separados ~ 1 mm y ~ 2 mm de cable desnudo
- 15 expuesto al baño de solución salina .

La señal se recibió a través de dos electrodos de Cu, cada uno con $\sim 1 \text{ cm}^2$ expuesto al baño. Ésta se condujo a la entrada de un preamplificador Stanford operado con baterías, ajustado a una ganancia de 1000 con una banda de paso entre 3 kHz y 30 kHz. La salida del preamplificador se observó en un osciloscopio alimentado por baterías.

- 20 Se observó una señal máxima de $\sim 200 \mu\text{V}$ con referencia a la entrada del amplificador para una separación de electrodos del Rx de ~ 20 cm. Se observó una intensidad de acoplamiento dipolar, que muestra una dependencia angular sinusoidal, con un nulo en la señal recibida para la orientación perpendicular; se observó inversión de fase entre las orientaciones paralelas y antiparalelas. La intensidad de señal recibida se observó a escala lineal con la separación de los electrodos del Rx.

- 25 Lo anterior demuestra que la señal es claramente detectable con la amplificación y filtrado apropiados. Además, no es necesario un condensador en la entrada del amplificador Rx; ya que se obtuvieron los mismos resultados usando un acoplamiento de DC en la entrada con un filtro paso alto después en la cadena de señal.

Los resultados anteriores también verificaron que el Tx puede funcionar con una batería de patata Mg/Pt.

Ejemplo 3

- 30 Un microchip de pastilla inteligente prototipo, que emite un código fijo utilizando modulación por cambio de frecuencia, se alimentó en primer lugar mediante una batería de 1,5 V AA. La señal conductora se aplicó a un baño de solución salina fisiológica con un dipolo en forma de T de par retorcido, aproximadamente 1 cm de ancho con 1 mm de conductor expuesto en cada brazo de la T. La señal fue detectada por dos electrodos de cobre, espaciados aproximadamente 10 cm, que se alimentan en un pre-amplificador diferencial aislado alimentado por una batería. La
- 35 señal se observó en un osciloscopio. Una señal oscilatoria, claramente representativa de los datos transmitidos, se observó con una frecuencia de aproximadamente 300 kHz y una amplitud con referencia a la entrada de aproximadamente 10 mV. Además, se observó una dependencia de la intensidad de la señal recibida en el coseno del ángulo entre los conductores de transmisión y recepción, como es característica de una interacción dipolar.

- 40 Se construyó una batería activada por Mg-Cul en agua, teniendo cada electrodo una superficie expuesta de $\sim 1 \text{ mm}^2$. El electrodo de Mg se formó simplemente encapsulando cinta de Mg de grado comercial en epoxi y puliendo el extremo plano con papel de lija. El electrodo de Cul se produjo por primera vez puliendo el extremo del cable de Cu encapsulado en epoxi.

- 45 Aproximadamente $100 \mu\text{m}$ de Cu se galvanizaron a continuación en el extremo del alambre de Cu utilizando técnicas convencionales, con los parámetros seleccionados para dar un gran coeficiente de rugosidad, lo que aumenta el área efectiva del electrodo. La superficie de este Cu galvanizado se transformó a continuación electroquímicamente a Cul aplicando un potencial correspondiente al potencial del ion Cu^+ en una solución de iones I^- . En aproximadamente 15 minutos se produjeron 40 mC de Cul. Se demostró que la batería tenía una tensión de celda abierta de $\sim 1,05 \text{ V}$ en una solución de pH 2, correspondiente a la acidez de un estómago típico.

- 50 La batería Cul-Mg estaba conectado a los terminales de alimentación del chip y los terminales de salida estaban conectados al conductor dipolar descrito anteriormente en un baño de solución salina fisiológica. La batería se activó por dejando caer los electrodos en el baño, y se observó una señal de amplitud de $\sim 2 \text{ mV}$ a una frecuencia de 20 kHz durante al menos un minuto.

Por último, los terminales de salida del chip se cortocircuitaron, configurando eficazmente el chip para la operación del terminal 2 descrita anteriormente. Se observó una señal de salida, pero su amplitud era mucho más débil, probablemente debido a la longitud del dipolo transmisor efectiva disminuida en esta configuración. Es decir, en la

configuración del terminal 4, el tamaño efectivo de conductor de transmisión se determina por la separación entre la batería y la T dipolar, que era varios centímetros; en el modo terminal 2, la longitud efectiva del dipolo se reduce a la separación entre los electrodos de Mg y CuI, que era menos de 1 cm. La señal observada fue quizás unos pocos cientos de μV , y pudo cuantificarse utilizando el promedio para superar una señal de interferencia amplificada por el receptor de banda ancha. Esquemas de detección más sofisticados tendrán pocos problemas para detectar dicha señal de forma fiable.

Ejemplo 4

Una composición de pastilla como se describió anteriormente antes de la ingestión puede estar compuesta de dos componentes principales, un circuito lógico que genera direcciones y un circuito de transmisión de la señal. El circuito de generación de direcciones se alimenta con baja corriente adecuada para las tareas requeridas. Sin embargo, si el voltaje suministrado al circuito de generación de direcciones cambia, la frecuencia del oscilador en éste también cambiará. Esto puede producir cambios en la transmisión de la señal, introducir ruido en la transmisión, y producir otros efectos no deseados.

Para el diseño, es más sencillo alimentar el circuito de generación de direcciones con una tensión constante. Sin embargo, en algunas realizaciones puede ser deseable una configuración más compleja. Por ejemplo, cuando se inicia la transmisión, el transmisor consume considerable energía. Como resultado, la tensión caerá debido a que cuanto más energía se consume, el voltaje de la fuente de alimentación cae. El cambio en la tensión dará como resultado un cambio de frecuencia en el oscilador en el circuito de generación de direcciones.

Un ejemplo de este reto en un área diferente de la ingeniería es cuando un dispositivo de control remoto está hecho de un receptor y servos. Por el contrario, el receptor funciona permanentemente, y consume poca corriente en proporción al servo que consume mucha corriente. Los servos funcionan sólo cuando se transmite una señal a la zona remota. En ese caso, todo el sistema consume una cantidad relativamente grande de energía cuando los servos comienzan a funcionar. Cuando el servo comienza a funcionar, la tensión cae, y produce algo de ruido. Como resultado, la estabilidad de la transmisión de la señal se ve comprometida.

A fin de evitar este problema, las realizaciones del sistema se alimentan con dos fuentes de tensión. Los receptores se alimentan con una batería, y los servos se alimentan con otra batería. Con esta configuración, lo que ocurra en el servo no afecta al receptor. Como tal, resulta un control remoto más estable, mejorando de este modo el rendimiento del sistema completo.

En una realización, se proporciona un cátodo común. Hay también dos electrodos positivos, A1 y A2. En este caso, con la batería dividida en dos partes, una parte de la batería alimentará el circuito de generación de direcciones, y el otro alimentará el circuito de transmisión. Esta configuración proporciona una tensión estable al circuito de generación de direcciones. Cuando la sección del transmisor del dispositivo se enciende, sólo la tensión en el transmisor cambiará, pero ningún cambio de tensión se producirá en la sección de generación de direcciones del dispositivo. Por lo tanto, normalmente los cambios causarán un cambio en la amplitud de la señal, pero no en la frecuencia. Como resultado, la transición será más estable, y la frecuencia de transmisión de RF no se verá afectada, o mínimamente afectada.

Los fenómenos anteriores no son motivo de preocupación si hay una gran área de electrodo de batería, porque el voltaje del sistema como un todo no va a cambiar. Sin embargo, en el caso de un pequeño electrodo de la batería, el transmisor puede reducir potencialmente el voltaje de la batería, y habrá un cambio en el voltaje en todos los circuitos. Si la batería está dividida en dos partes, la tensión de una batería puede cambiarse mientras que la otra continuará para alimentar el circuito de generación de direcciones con una tensión constante.

Una consideración en el desarrollo del diseño es como una batería afectará a la otra. Los experimentos realizados por algunos de los presentes inventores demuestran que un cambio de carga en una batería no afecta a la otra; es decir, ellas funcionaban independientemente. En este experimento, como se muestra en la FIG. 23, se proporcionaron dos electrodos de ánodo de yoduro de cobre con un electrodo de magnesio como cátodo común. Estos se conectaron a un amperímetro de resistencia cero, y se midió el rendimiento. Un electrodo de yoduro de cobre se conectó mediante una resistencia de 2,5 K Ω , y el otro mediante una resistencia de 200 K Ω . Todos los electrodos se sumergen en una solución de HCl de pH 2 a aproximadamente 37°C. Los datos procedentes de este experimento se muestran en la FIG. 24. Los dos electrodos de yoduro de cobre operan independientemente uno del otro.

Cualquier experto en la técnica identificará fácilmente diferentes materiales y configuraciones para el dispositivo anterior. La química de este yoduro de cobre y diversas formas de preparación se entenderá o desarrollará rápidamente.

La preparación de la superficie antes de que el yodo de cobre se forme es de interés. Un enfoque es utilizar cable de cobre embebido en epoxi. Éste puede chaparse con cobre electrolítico. Una vez que el cobre está polarizado en la

solución de yoduro de potasio, se forma yoduro de cobre en la punta del electrodo. El yoduro de cobre puede también formarse por deposición química. Otros medios también están disponibles.

5 10 μm es un intervalo típico para el grosor de yoduro de cobre para producir una cantidad adecuada de energía eléctrica para llevar a cabo la actividad del dispositivo durante un período de 15 minutos. Si se emplea menos espesor, la transmisión durará menos tiempo. Por lo tanto, el espesor de yoduro de cobre se determina por el tiempo requerido para producir electricidad para proporcionar los resultados necesarios para una aplicación concreta. Durante varios segundos de la transmisión, menos de 1 μm de yoduro de cobre sería adecuado. Durante un microsegundo de transmisión, unos pocos nanómetros de espesor de yoduro de cobre, tal como en el intervalo de aproximadamente 10-100 nanómetros, más específicamente, alrededor de 20-50 nanómetros es suficiente.

10 Debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones concretas descritas, como tal puede variar. Debe entenderse también que la terminología empleada en este documento es con el propósito de describir realizaciones concretas solamente, y no se pretende que sea restrictiva, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

15 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido, está englobado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también están englobados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también están incluidos en la invención.

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido frecuentemente por cualquier experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque algunos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria también pueden utilizarse en la práctica o pruebas de la presente invención, se describen ahora procedimientos y materiales ilustrativos representativos.

La citación de cualquier publicación es para su divulgación antes de la fecha de presentación y no debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de invención previa. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar ser independientemente confirmadas.

30 Se observa que, como se emplean en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen sus referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones se redactarán, para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración tiene por objeto servir como base antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva como "únicamente", "solamente" y similares en relación con la lectura de elementos reivindicativos o el uso de una "limitación negativa".

40 Como será evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta divulgación, cada una de las realizaciones que se describen e ilustran en la presente memoria tiene componentes y características discretas que pueden separarse fácilmente de las características de cualquiera de otras varias realizaciones o combinarse con las mismas sin apartarse del alcance o espíritu de la presente invención. Cualquier procedimiento relatado puede llevarse a cabo en el orden de los casos relatados o en cualquier otro orden que es lógicamente posible.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para claridad de comprensión, es perfectamente evidente para cualquier experto en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que algunos cambios y modificaciones pueden hacerse a la misma sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

45 Por consiguiente, lo anterior ilustra simplemente los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la técnica serán capaces de idear diversas disposiciones que, aunque no se describen o se muestran explícitamente en la presente memoria, incorporan los principios de la invención y se incluyen dentro de su alcance. Por otra parte, todos los ejemplos y lenguaje condicional mencionados en la presente memoria tienen como principal objetivo ayudar al lector a comprender los principios de la invención y los conceptos aportados por los inventores para promover la técnica, y deben interpretarse sin limitación a dichos ejemplos y condiciones específicamente mencionados. Además, todas las declaraciones en la presente memoria que mencionan principios, aspectos y realizaciones de la invención, así como ejemplos específicos de los mismos, pretenden abarcar equivalentes tanto estructurales como funcionales de los mismos. El alcance de la presente invención, por lo tanto, no se pretende limitarse a las realizaciones ejemplares mostradas y descritas en la presente memoria.

55

REIVINDICACIONES

1. Identificador que comprende un componente generador de señal que comprende:
- una capa soporte de silicio (31);
 - una primera capa metálica de la batería (32);
- 5 - una segunda capa metálica diferente de la batería (32);
- una capa del circuito (38) dispuesta en la capa soporte de silicio entre la primera y segunda capas metálicas de la batería (204, 211, 212), en la que las diferentes capas metálicas de la batería están dispuestas para constituir electrodos de batería para la capa del circuito (38) cuando están en presencia de un líquido fisiológico;
- 10 comprendiendo la capa del circuito un interruptor, interruptor que está configurado para producir, cuando el interruptor se cierra, una corriente por todo el cuerpo entre las capas metálicas de la batería que producen una diferencia de potencial detectable.
2. Identificador según la reivindicación 1, en donde el interruptor está configurado para encenderse o apagarse mediante una secuencia de bits de dirección recibida de un circuito lógico para impulsar las capas metálicas de la batería.
- 15 3. Identificador según la reivindicación 1, en donde la primera capa de la batería está segmentada en un primer electrodo de la batería y un segundo electrodo de la batería (204) que constituyen ánodos separados para el circuito lógico (201) y el interruptor, respectivamente.
4. Identificador según la reivindicación 3, en donde la segunda capa de la batería es un cátodo común del circuito lógico (204) y del interruptor (206).
- 20 5. Identificador según la reivindicación 3, en donde la segunda capa de la batería está dividida en electrodos separados (211; 212) para las dos baterías respectivamente sirviendo al circuito lógico y al interruptor (206).
6. Identificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la primera y segunda capas metálicas de la batería están hechas de materiales distintos para constituir una batería cuando están en presencia de un líquido fisiológico.
- 25 7. Identificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los electrodos (32, 33) están montados como áreas en superficies opuestas de un chip de circuito integrado del componente de generación de señal.
8. Composición que comprende:
- un principio activo;
- 30 - un identificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes;
- un excipiente farmacéuticamente aceptable.

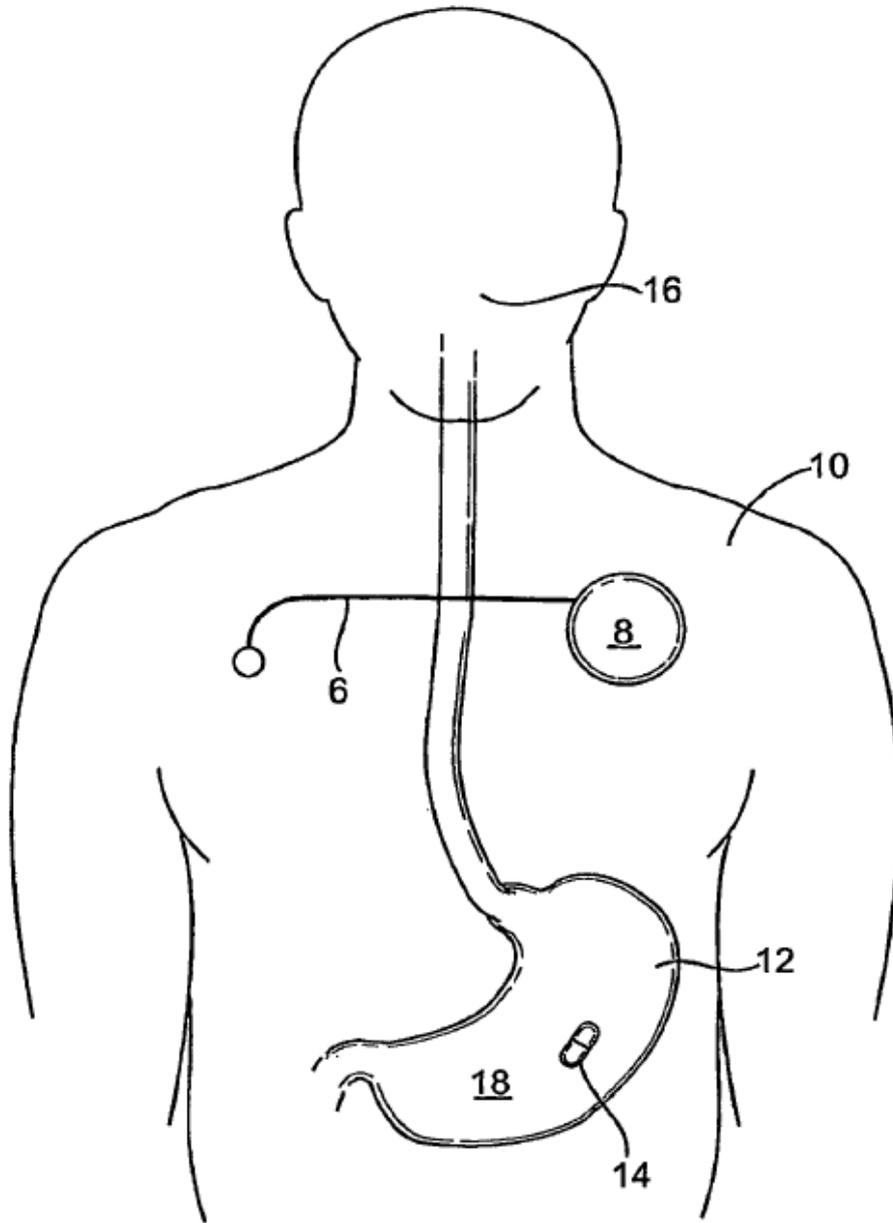


FIG. 1

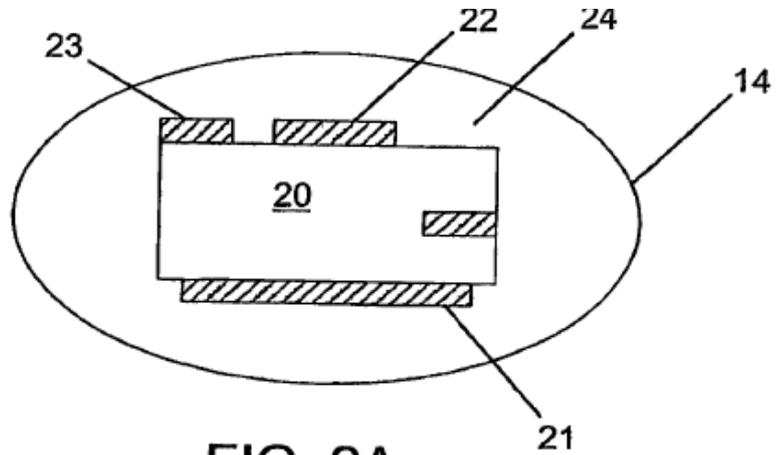


FIG. 2A

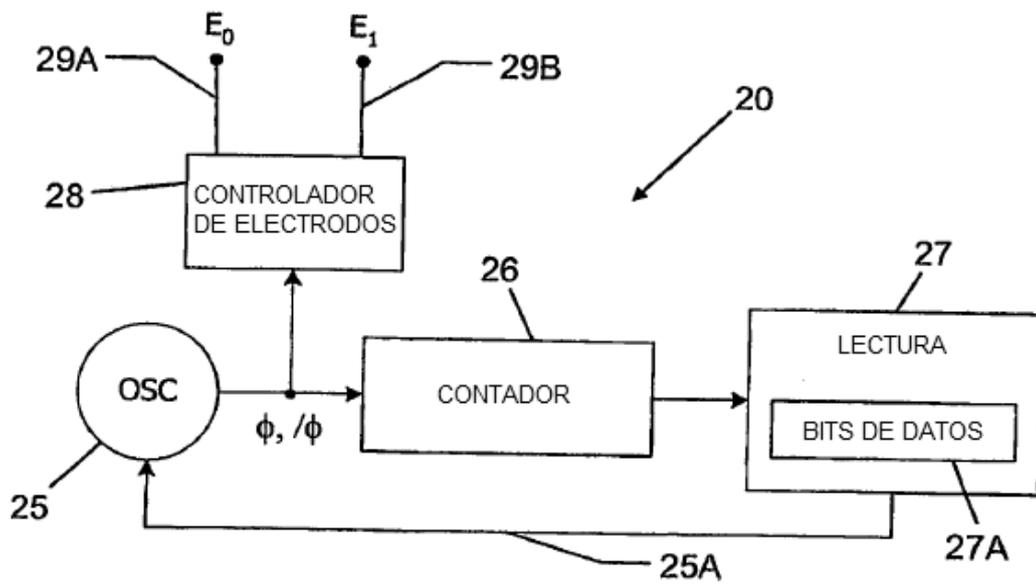


FIG. 2B

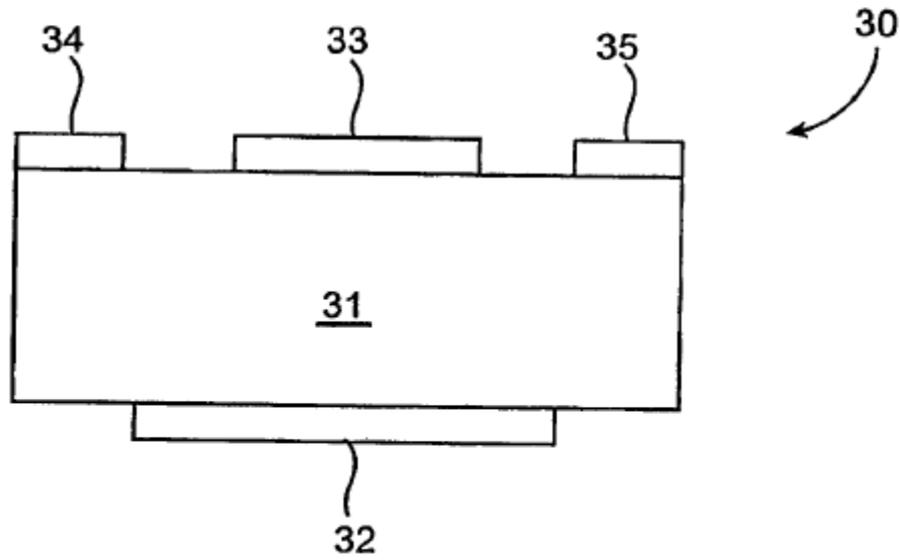


FIG. 3A

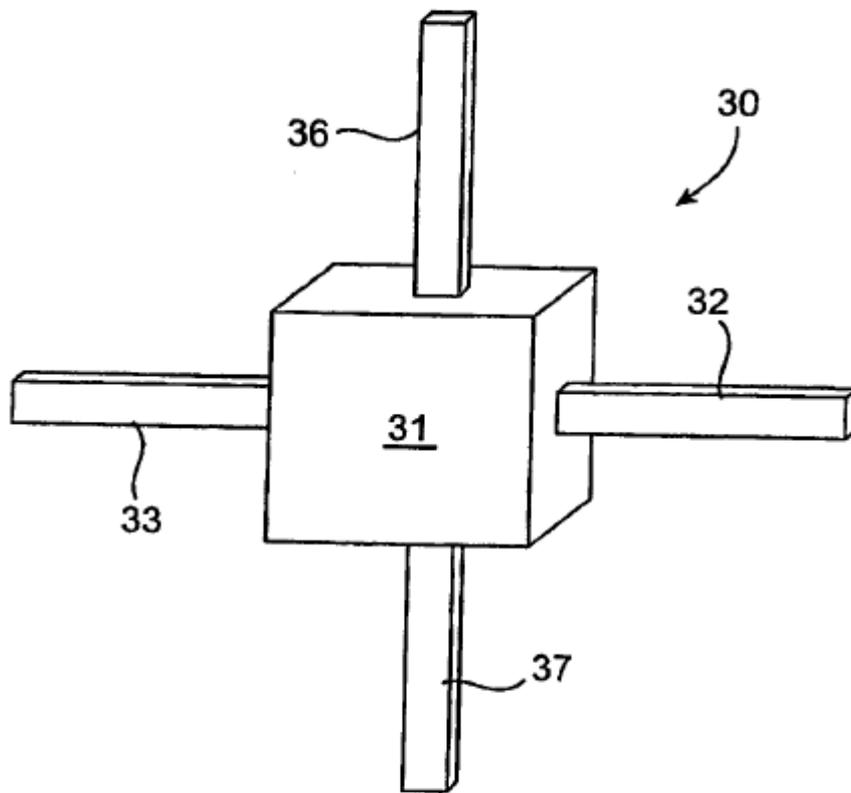


FIG. 3B

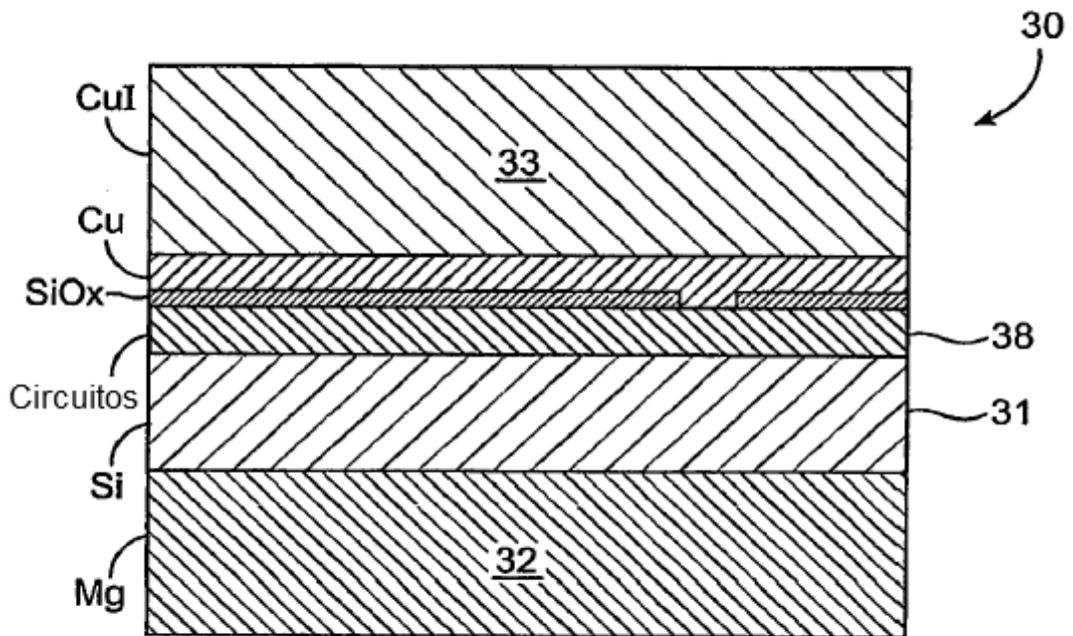
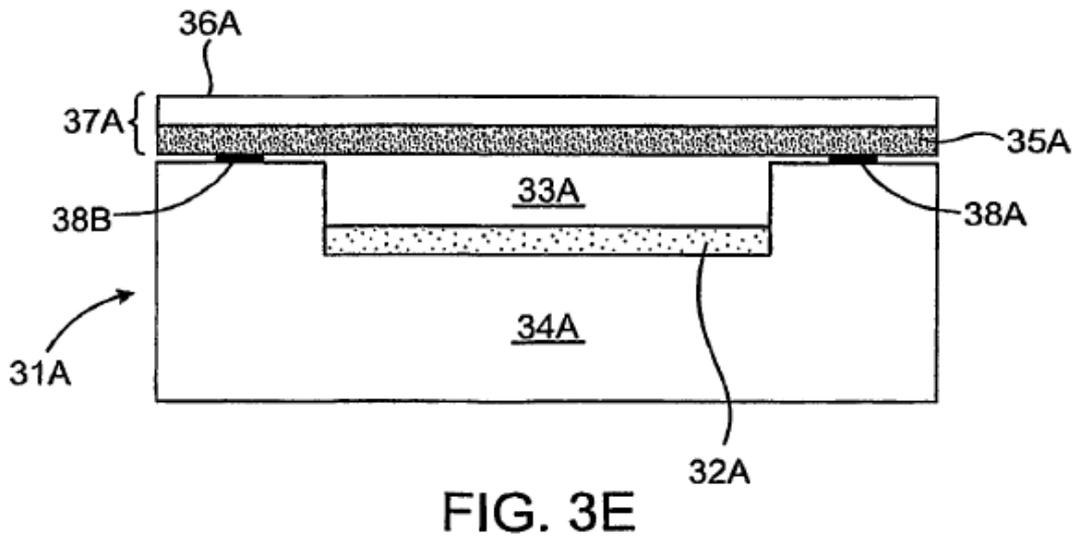
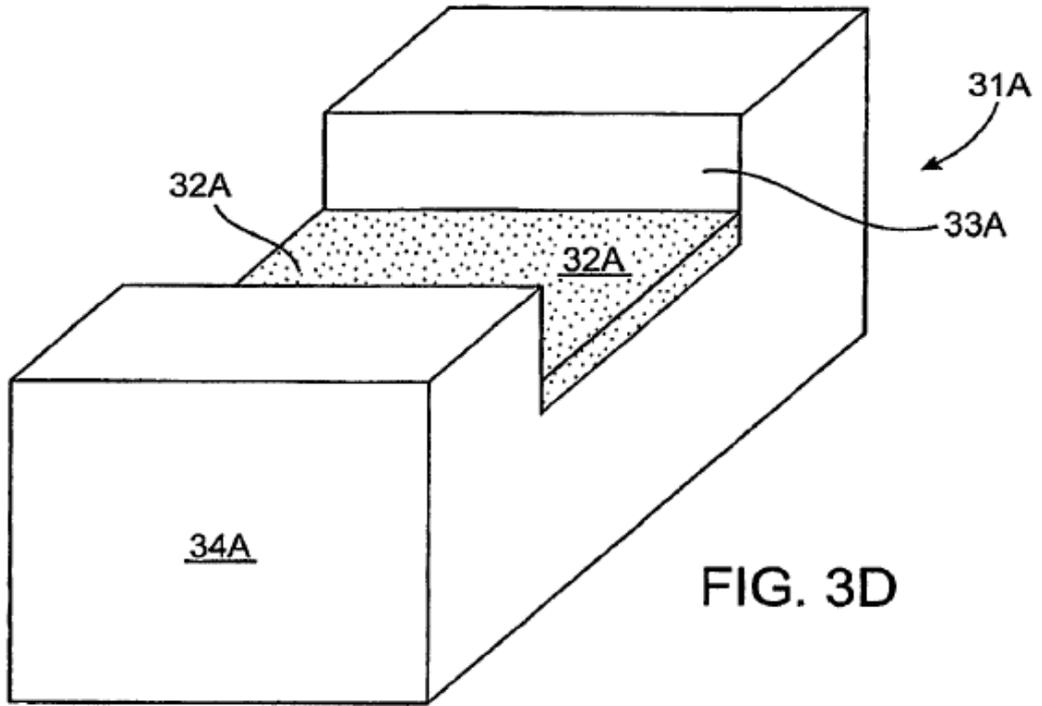


FIG. 3C



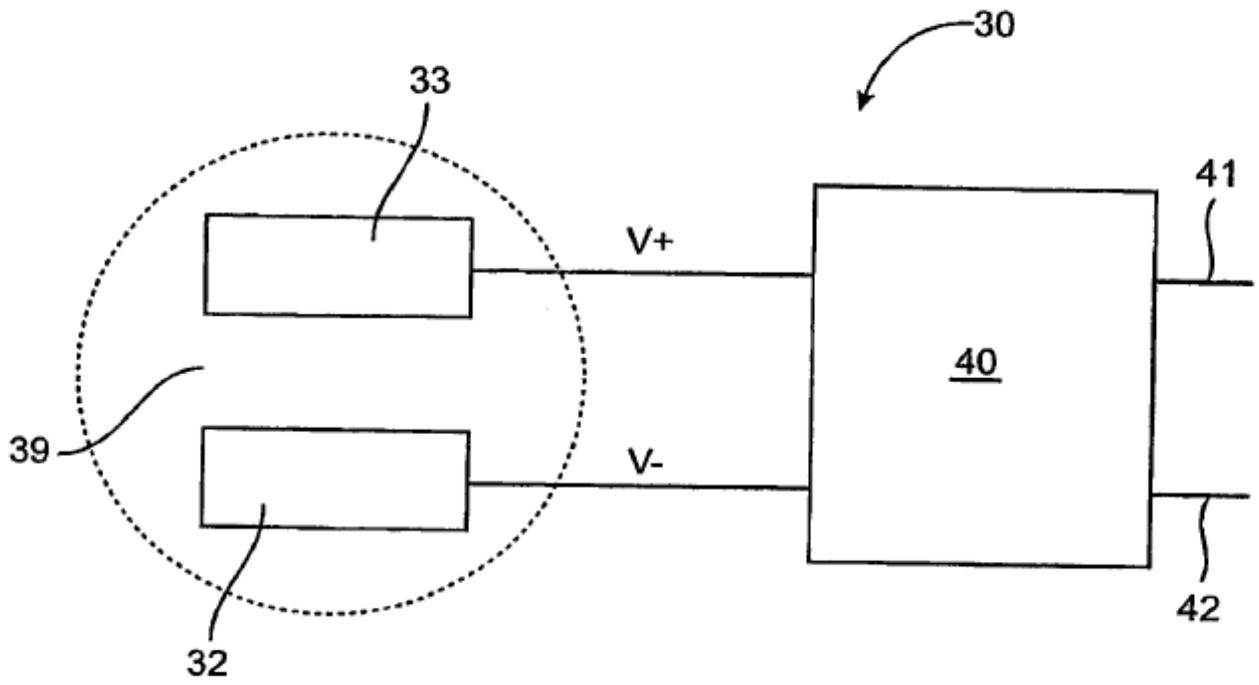


FIG. 4

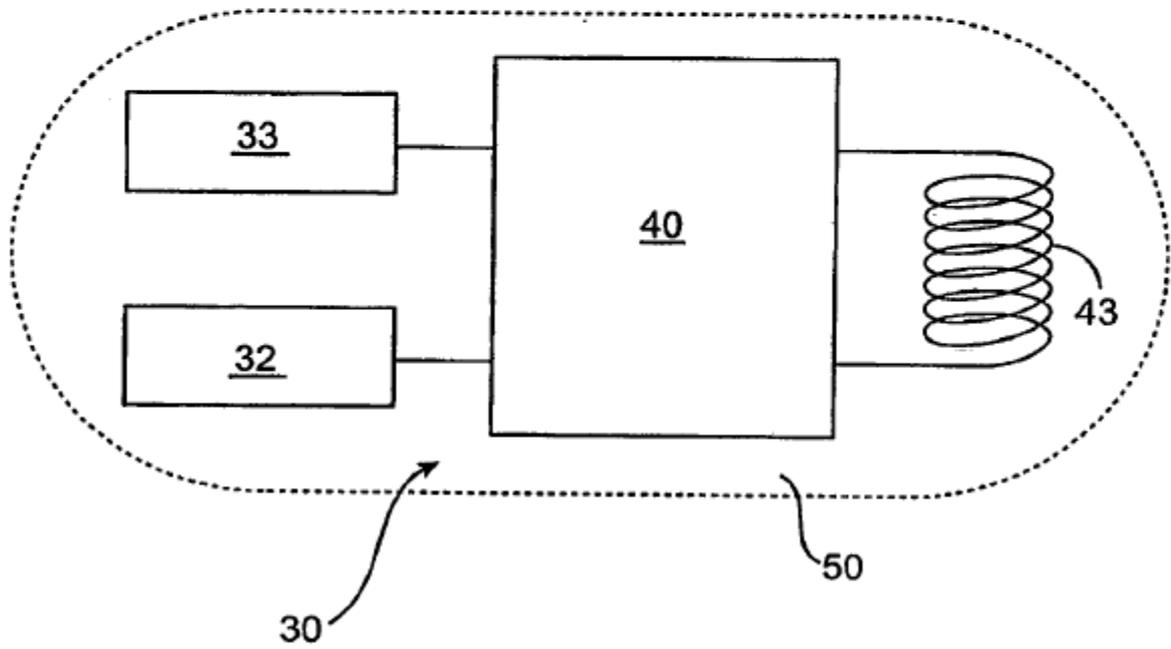


FIG. 5

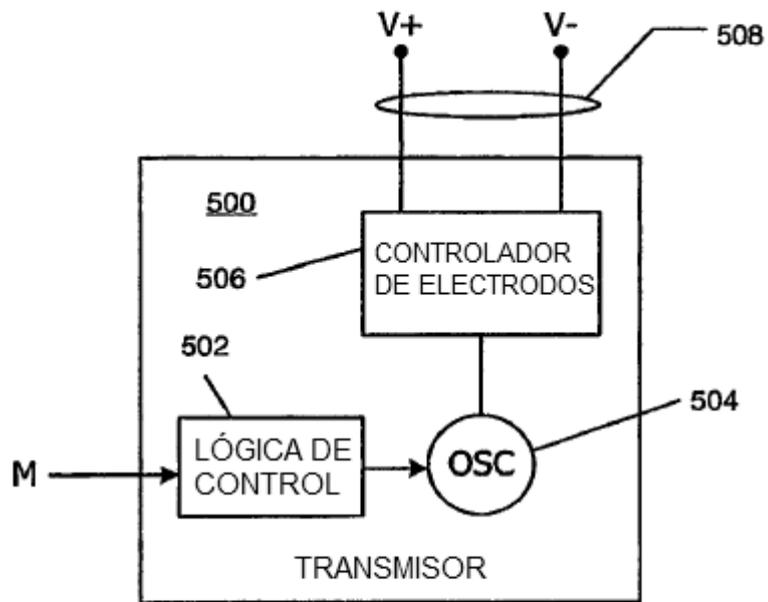


FIG. 6A

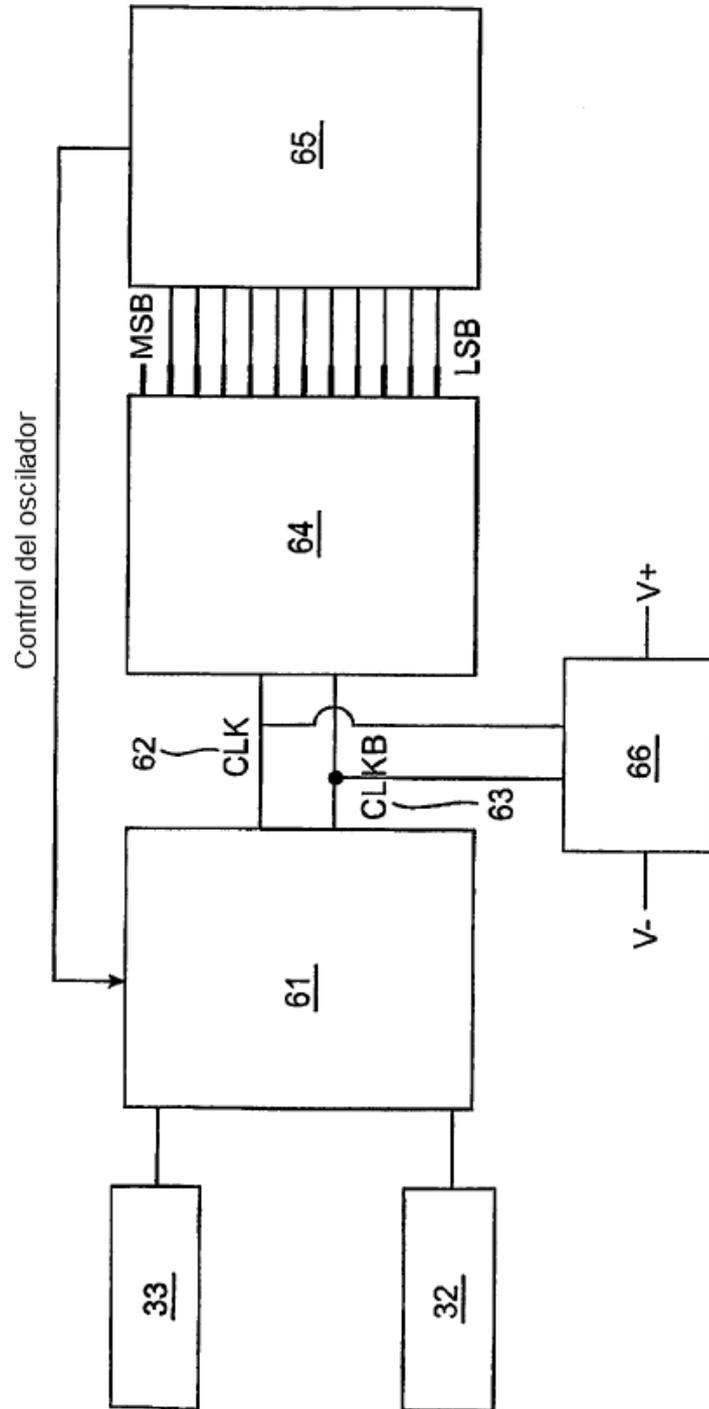


FIG. 6B

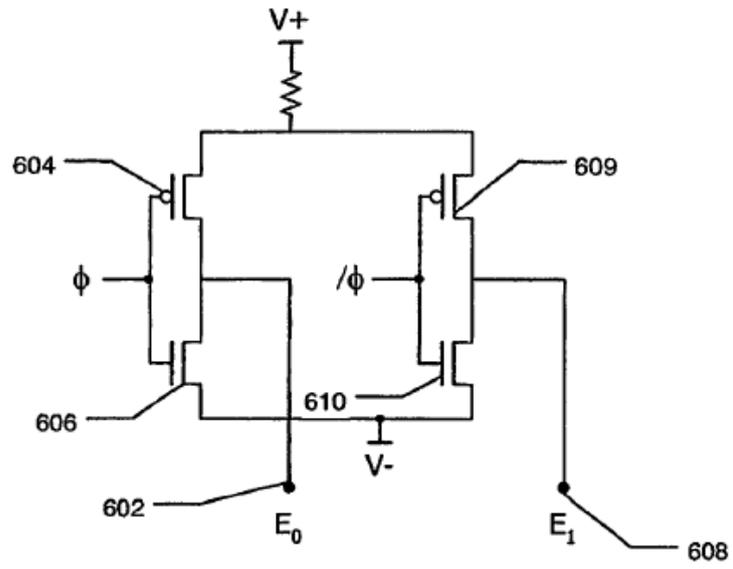


FIG. 6C

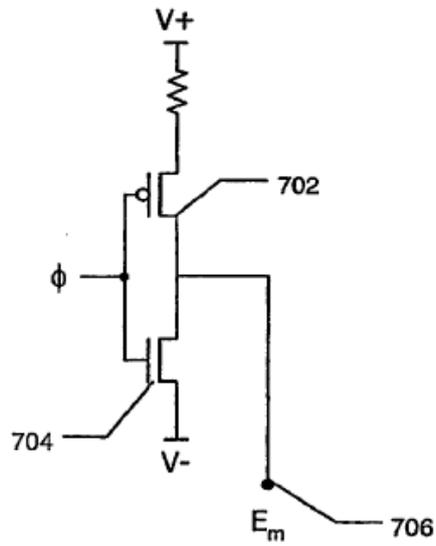


FIG. 6D

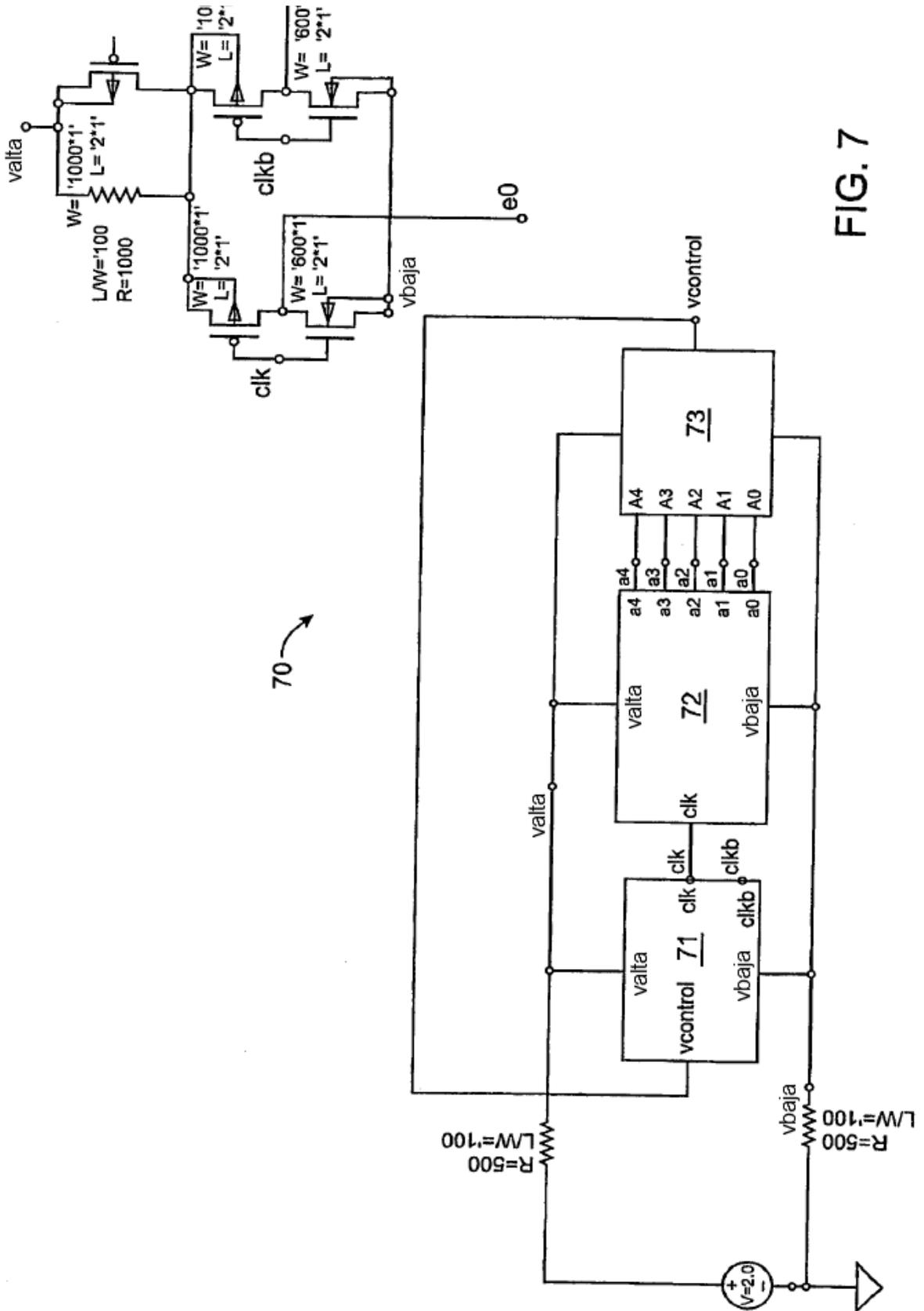


FIG. 7

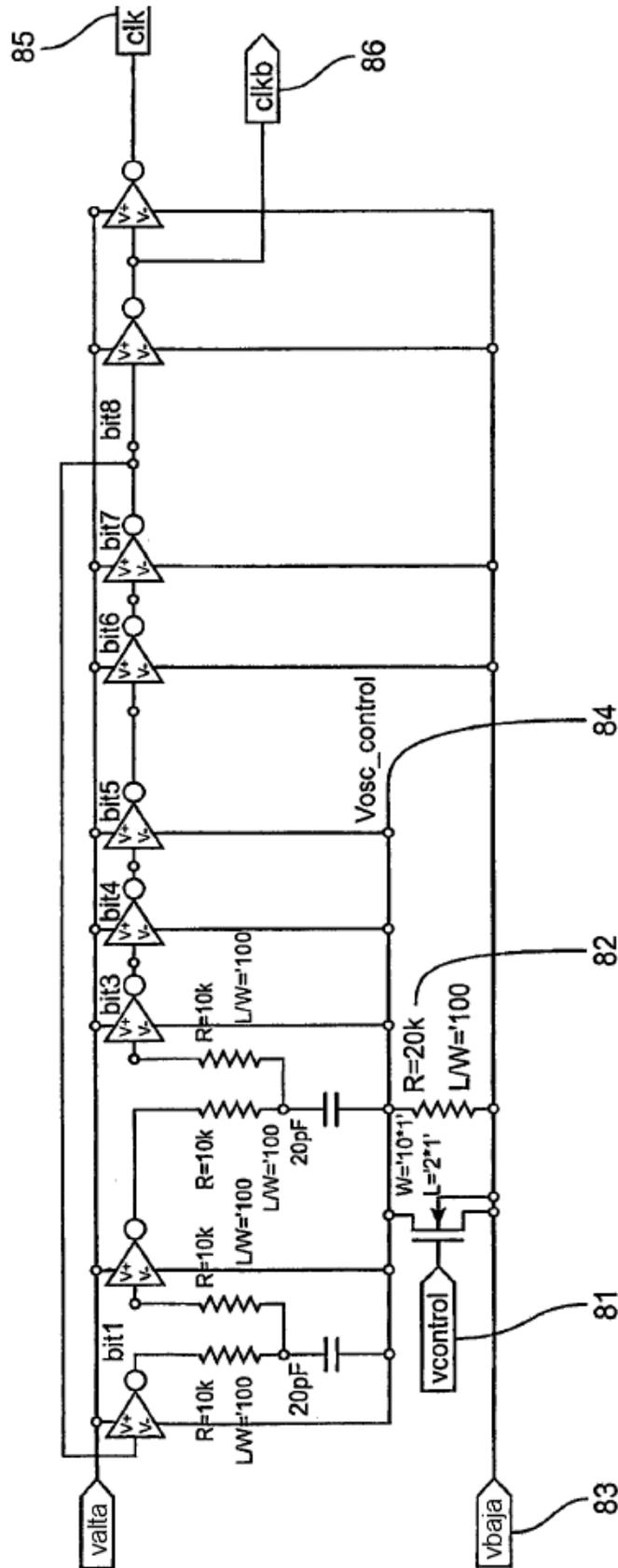


FIG. 8

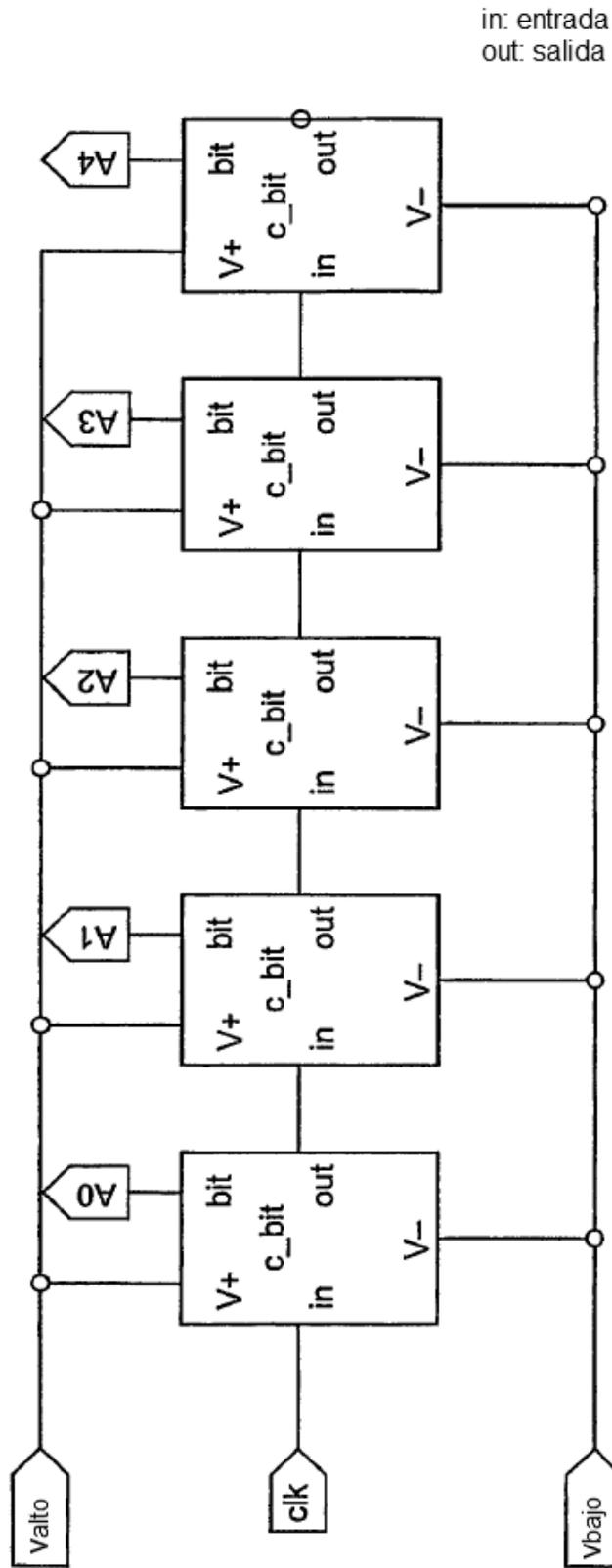


FIG. 9

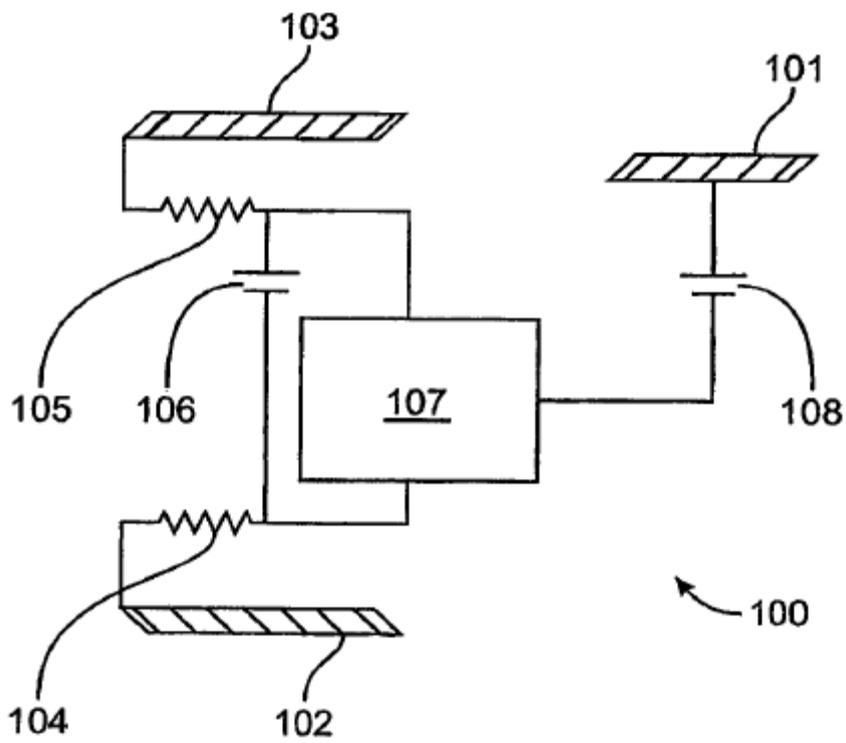


FIG. 10

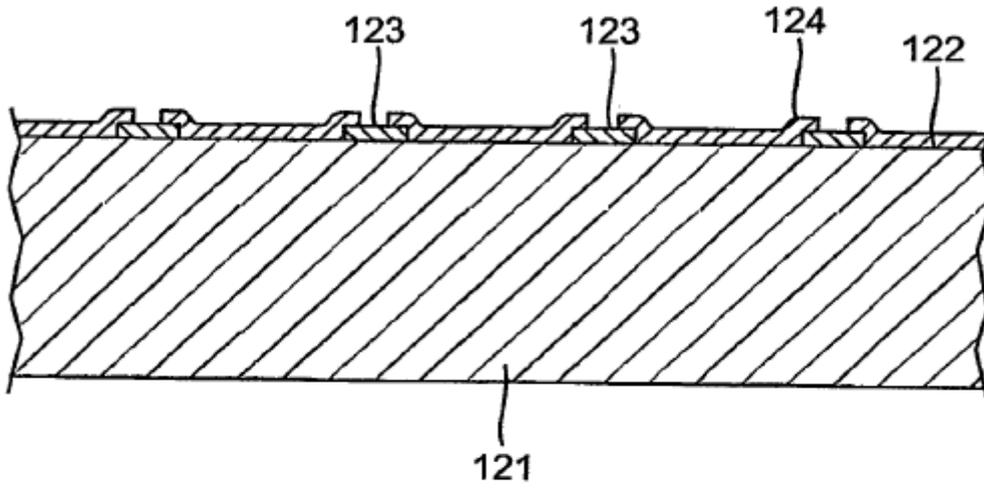


FIG. 11A

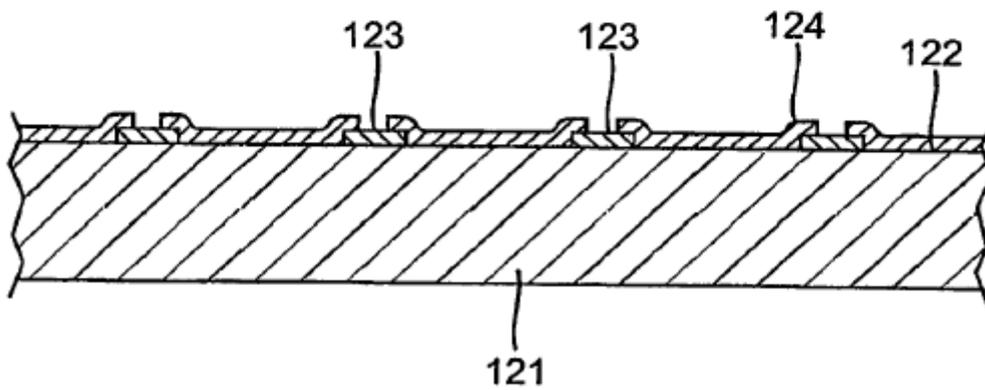


FIG. 11B

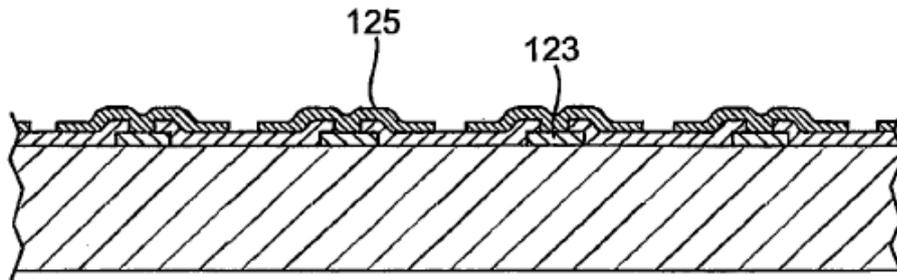


FIG. 12A

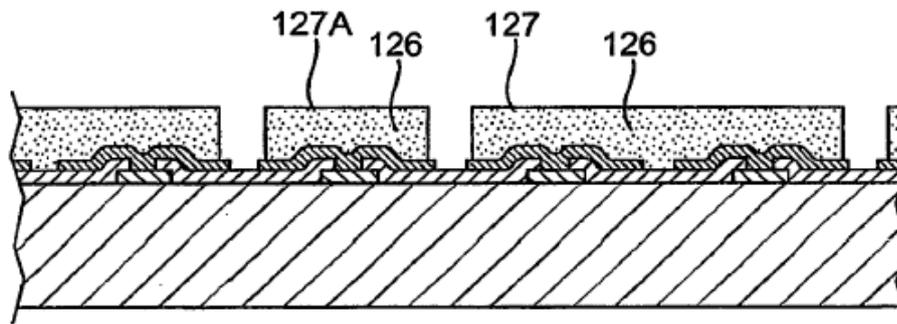


FIG. 12B

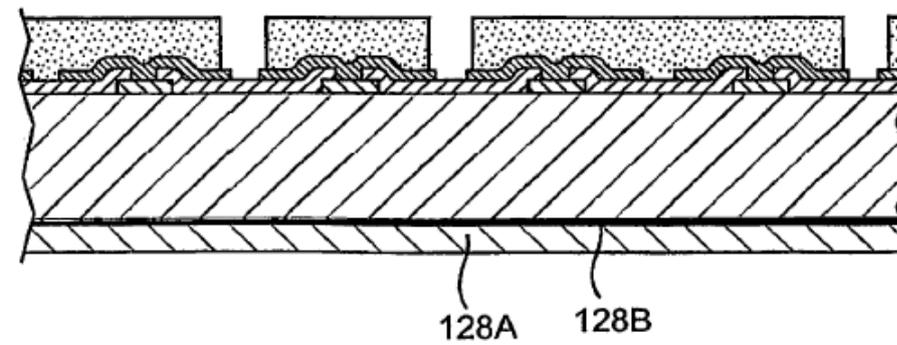


FIG. 12C

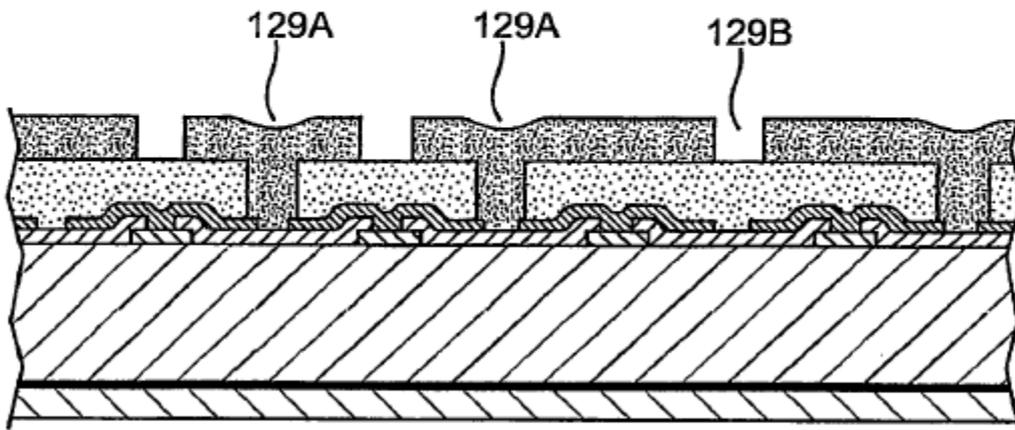


FIG. 13A

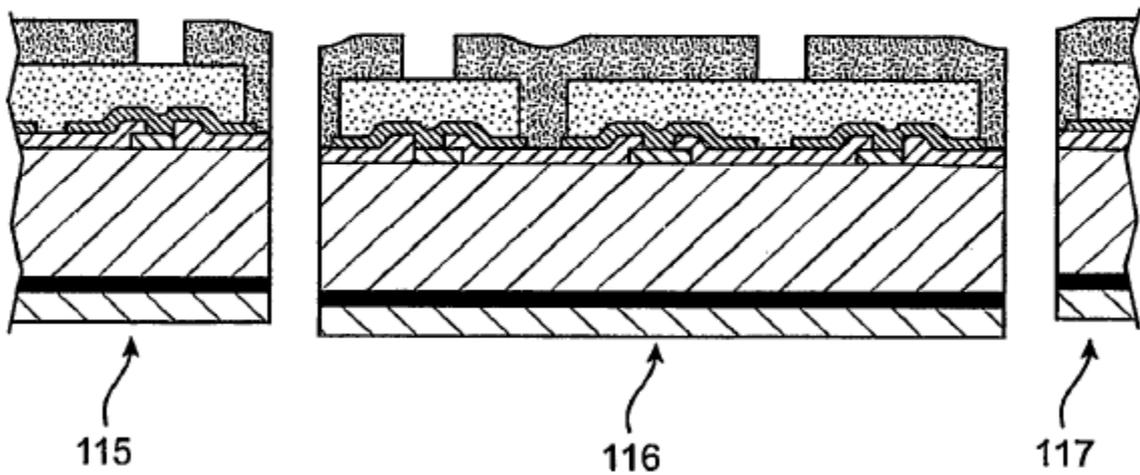


FIG. 13B

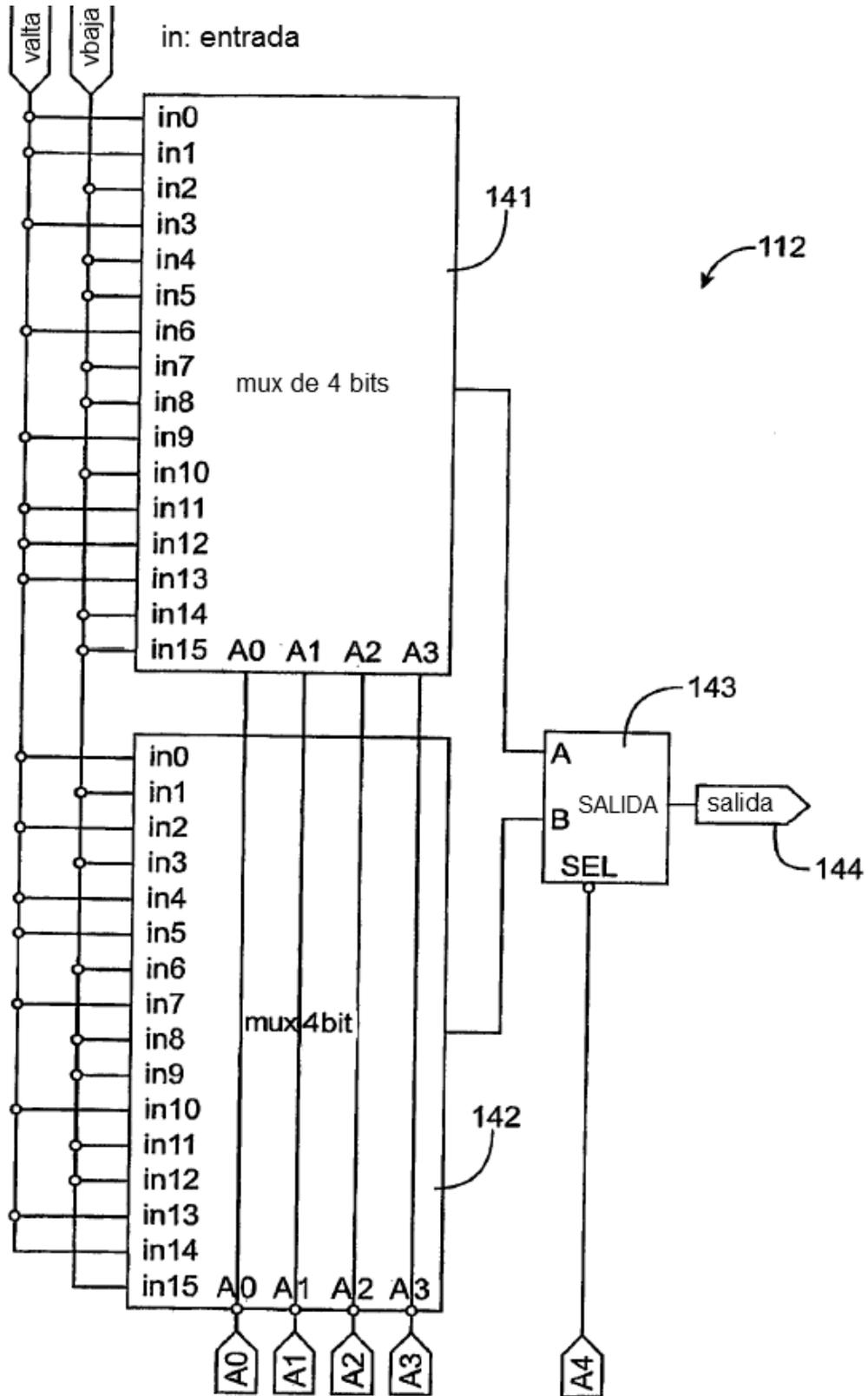


FIG. 14

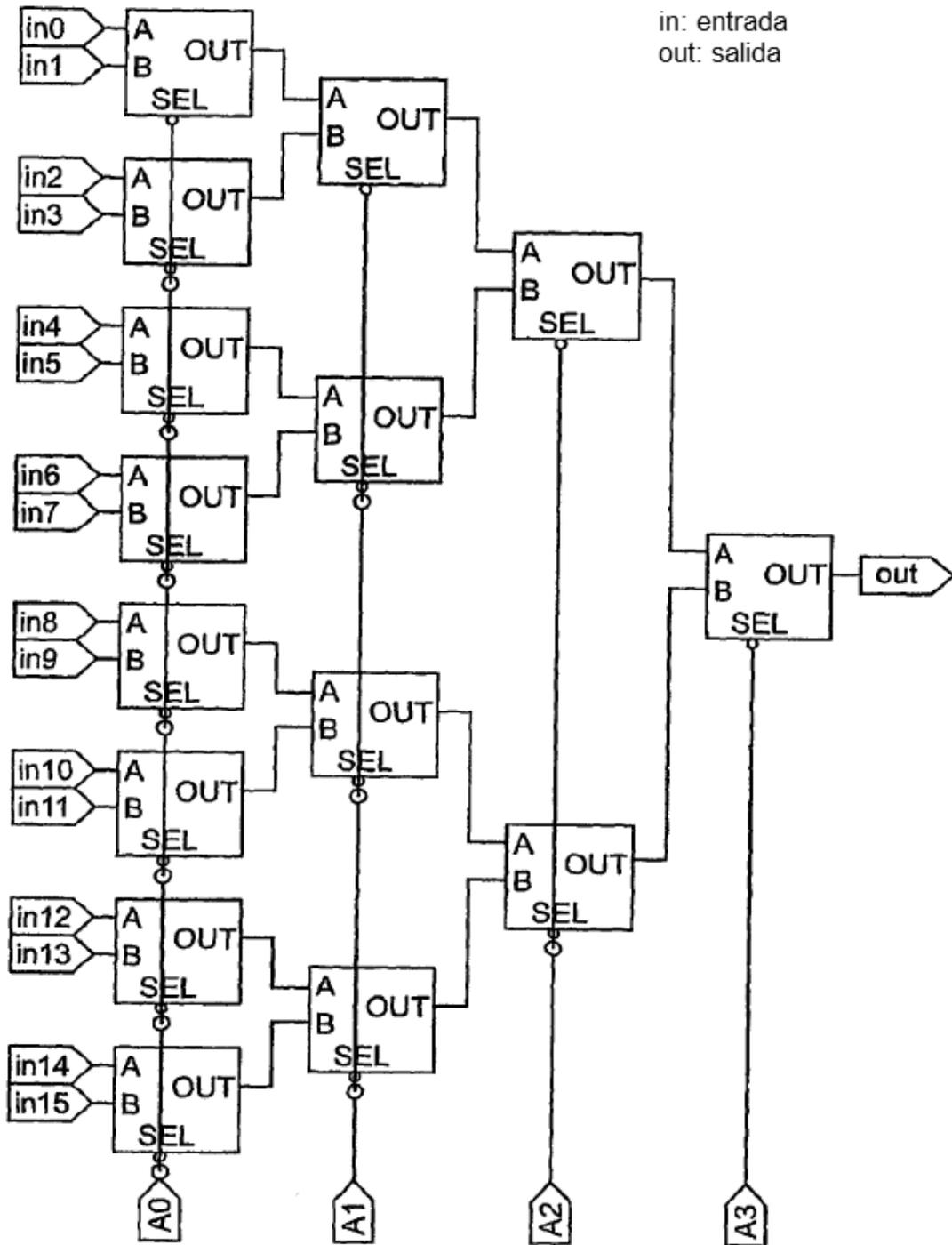


FIG. 15

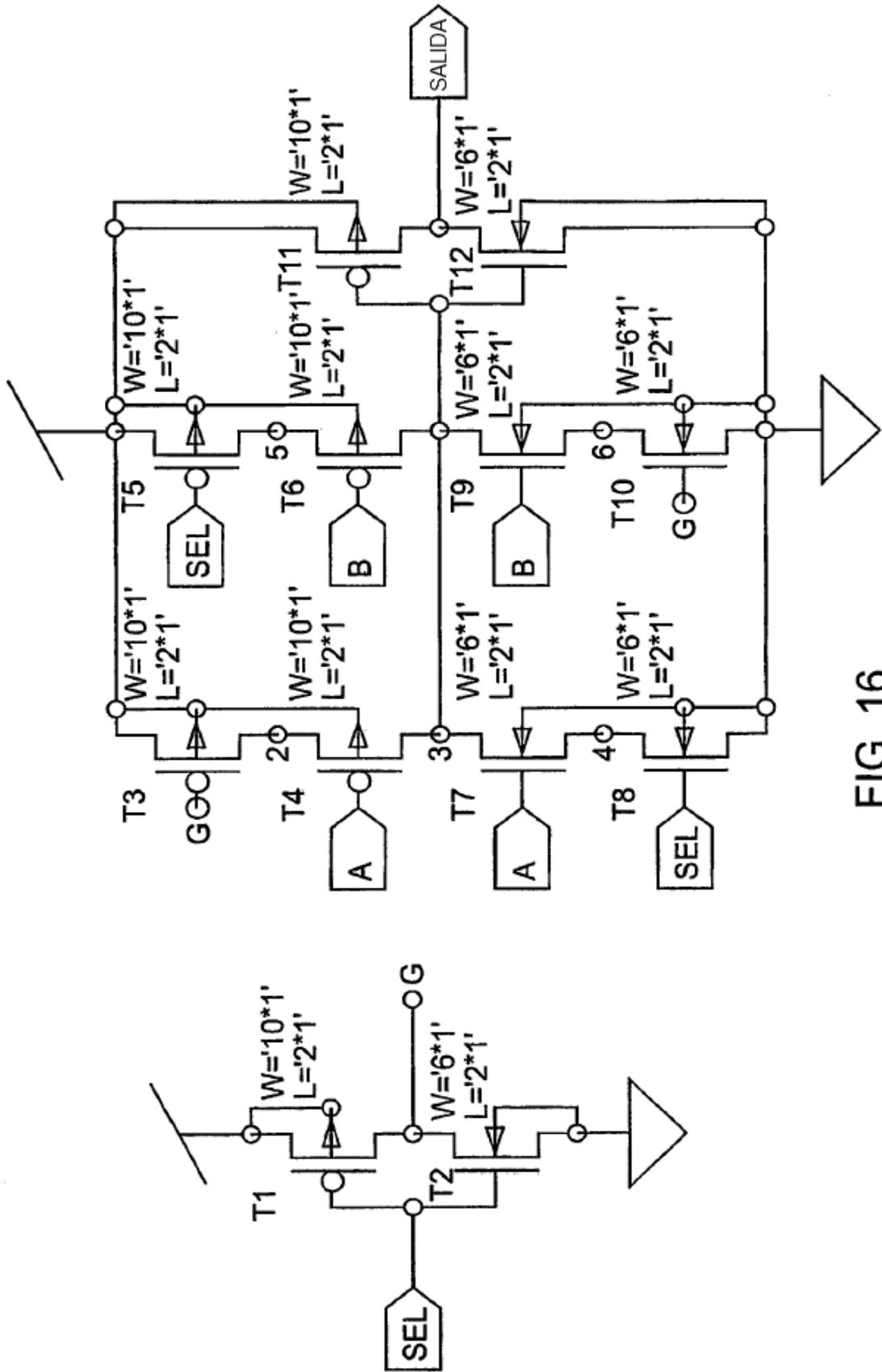


FIG. 16

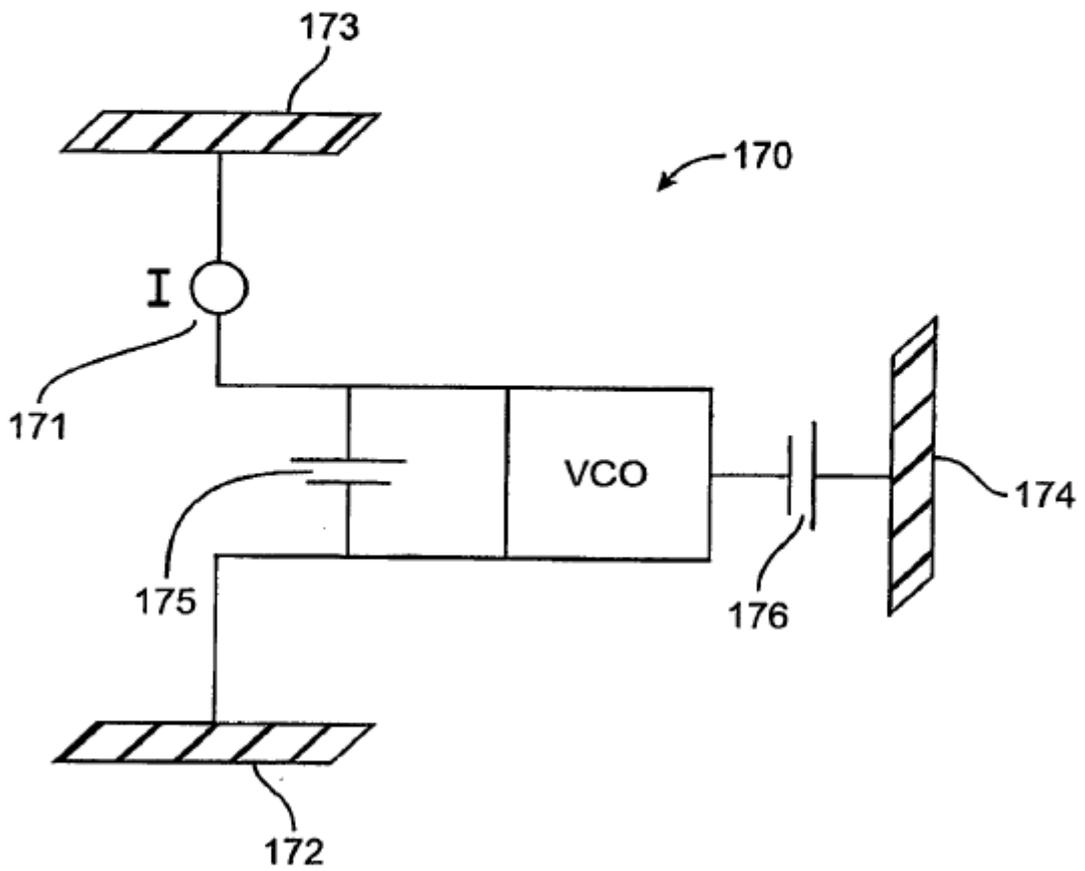


FIG. 17

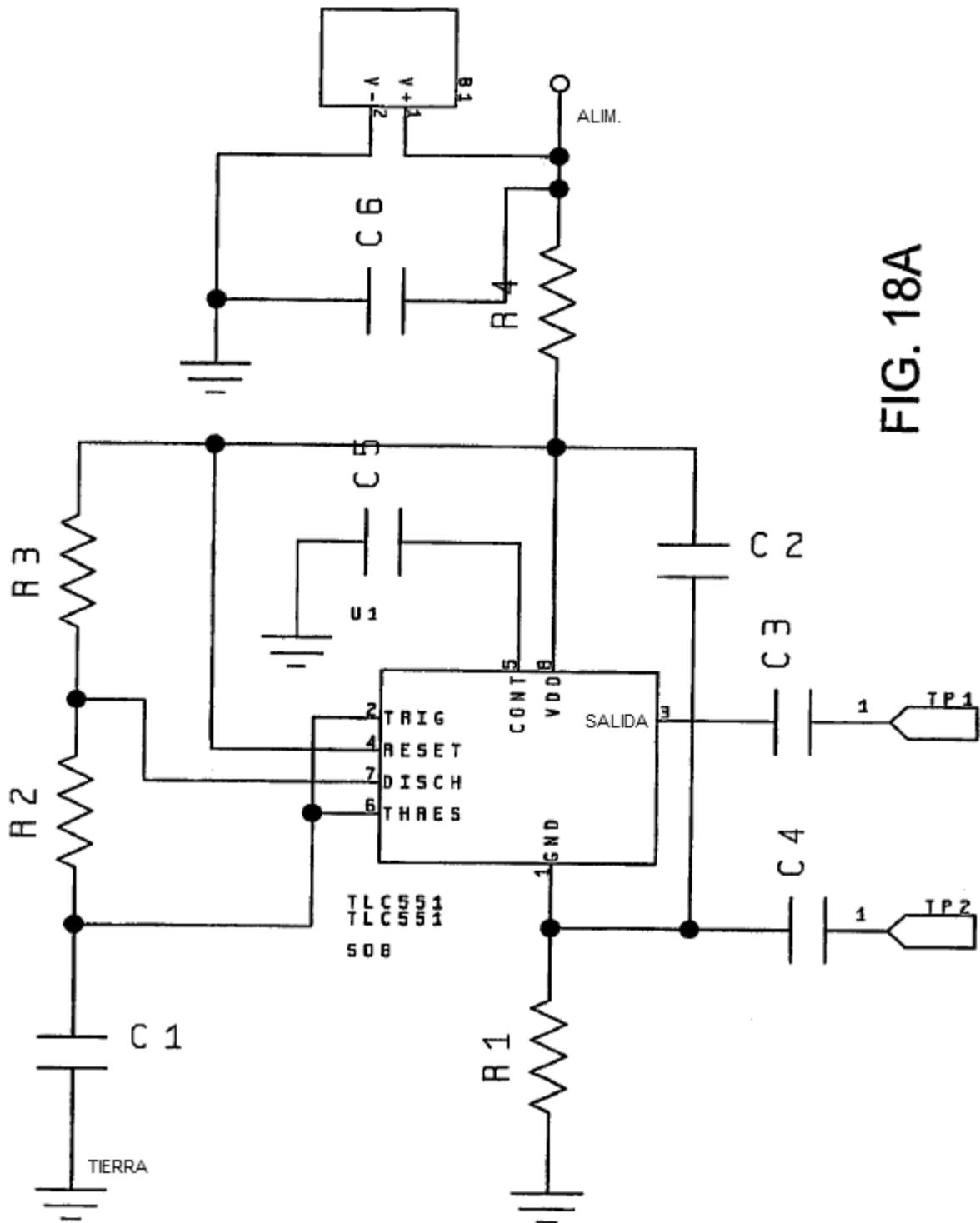
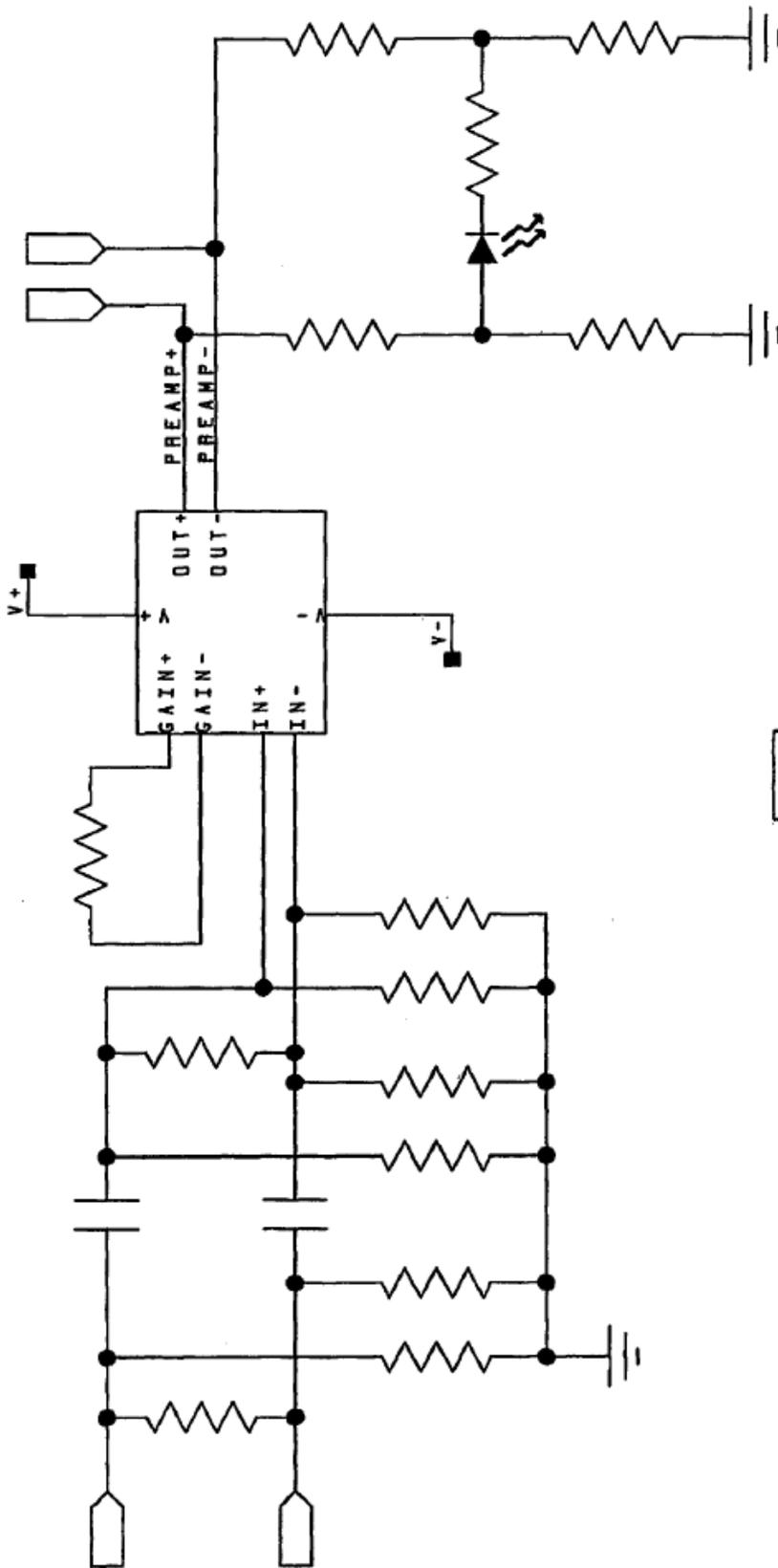
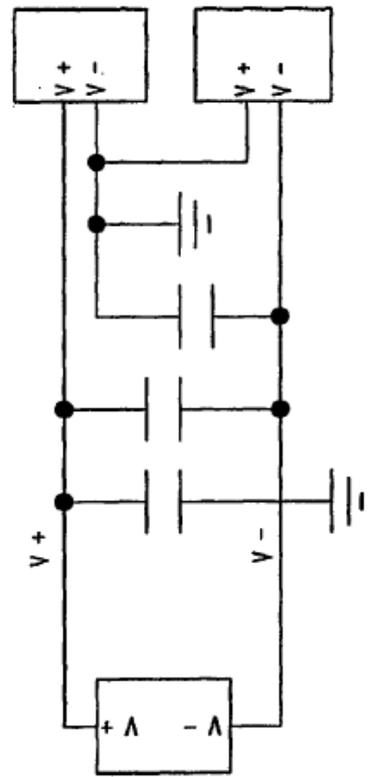


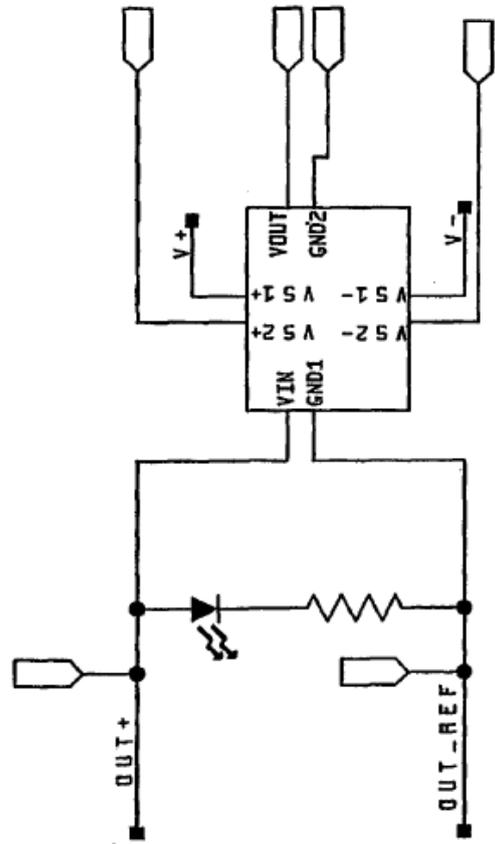
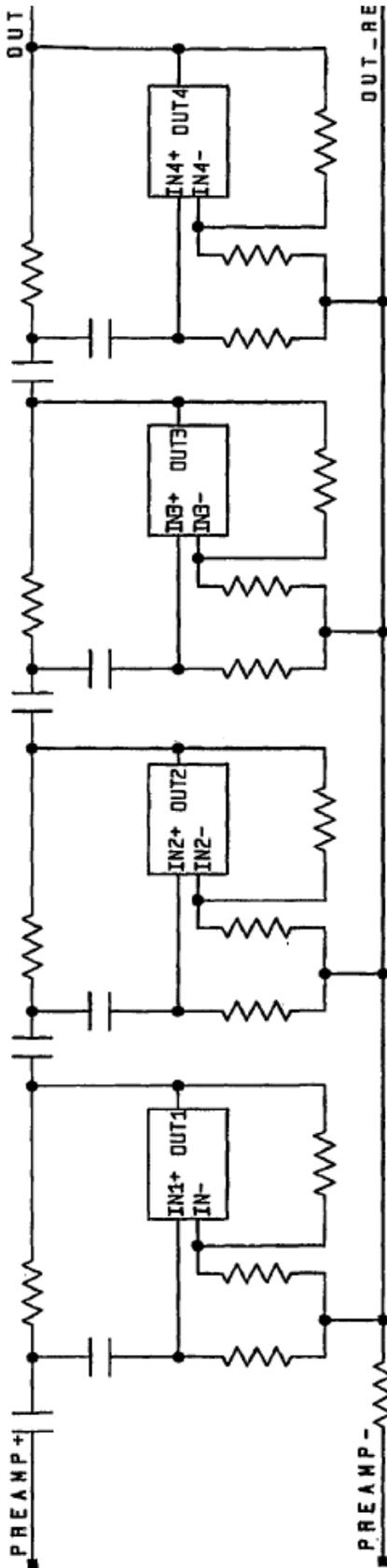
FIG. 18A



IN: ENTRADA
OUT: SALIDA

FIG. 18B1





IN: ENTRADA
 OUT: SALIDA
 GND: TIERRA

FIG. 18B2

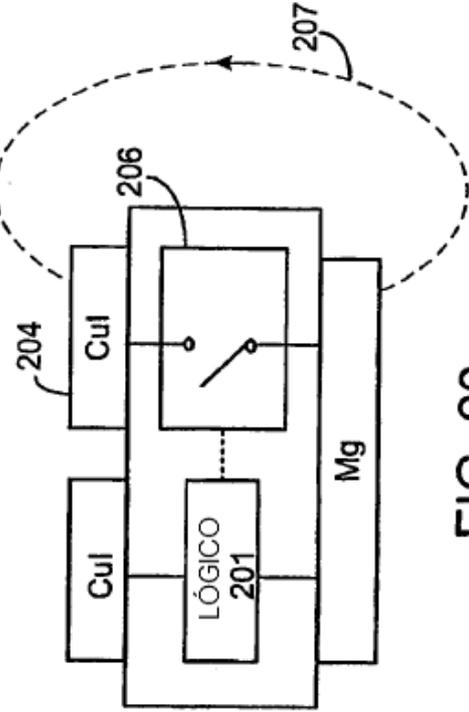


FIG. 20

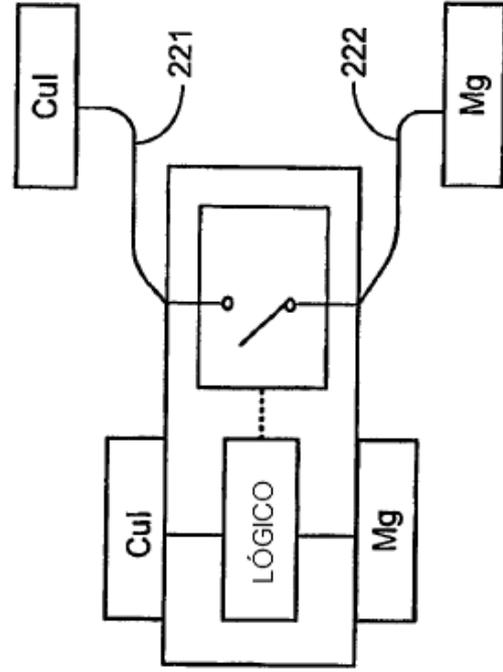


FIG. 22

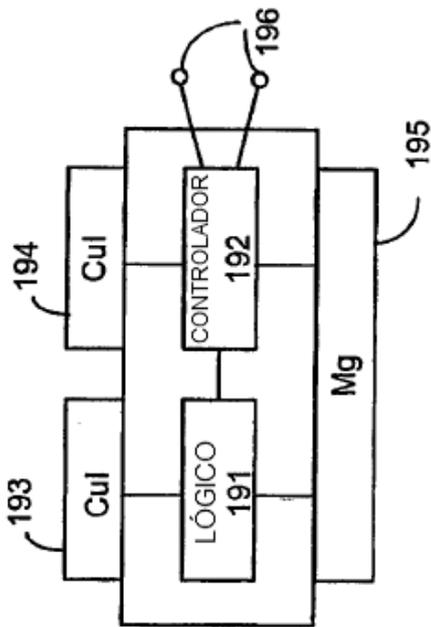


FIG. 19

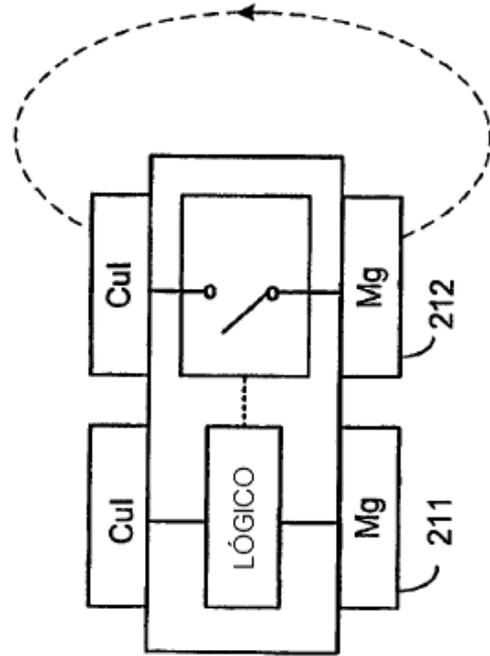


FIG. 21

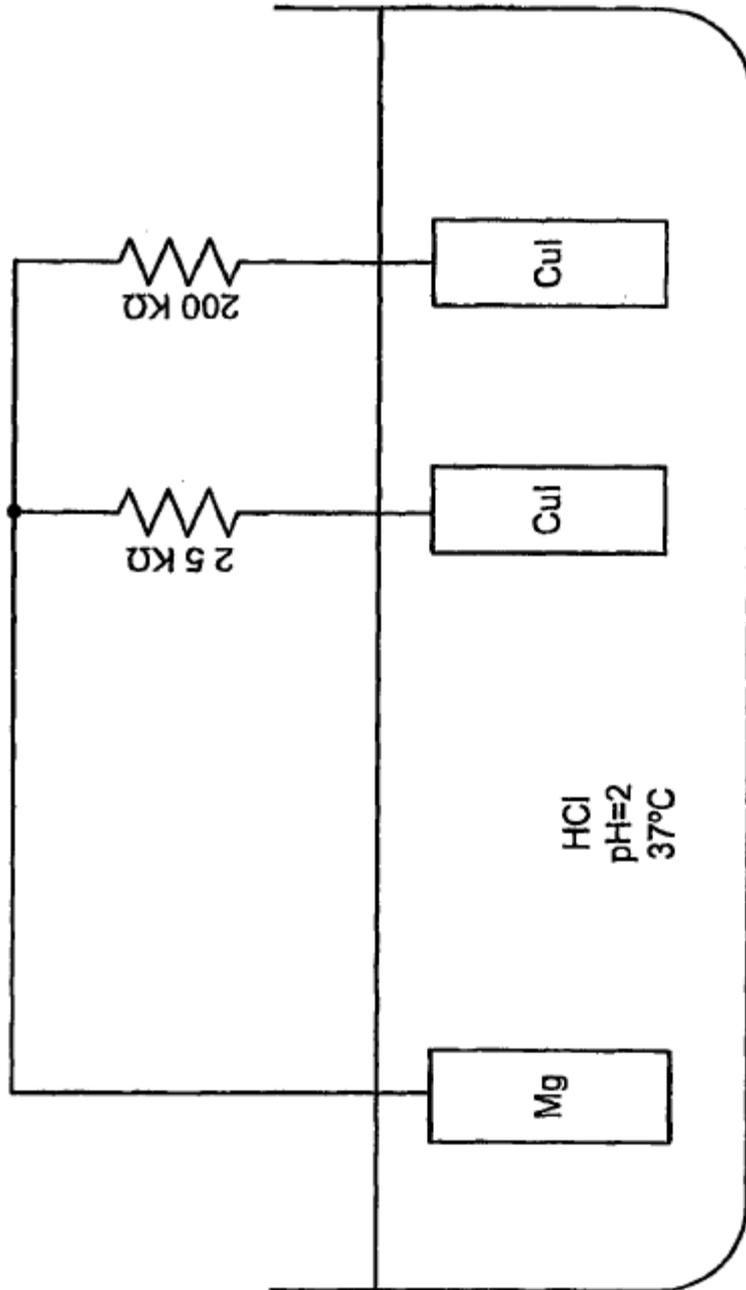


FIG. 23

RENDIMIENTO DE LA BATERÍA

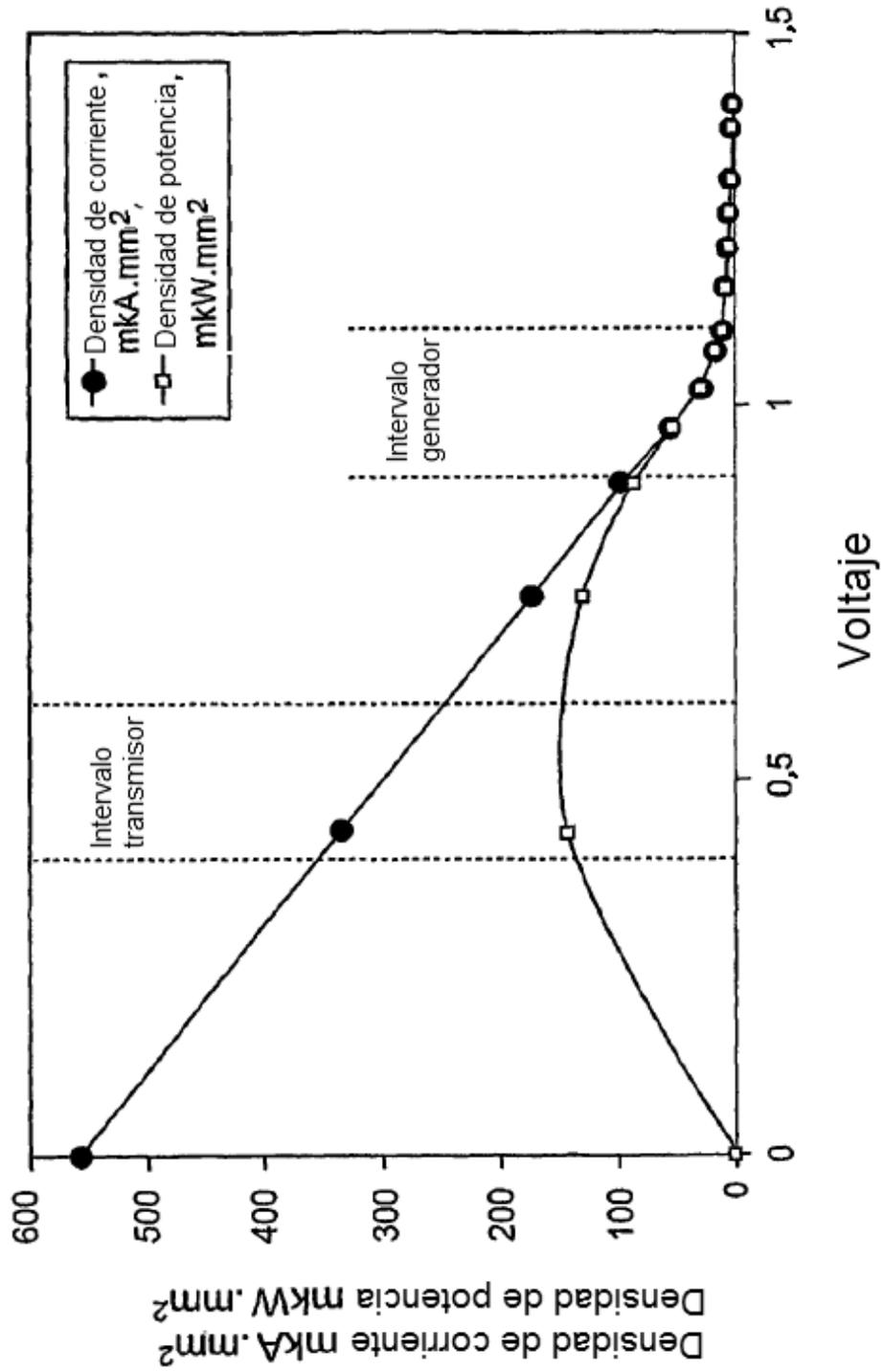


FIG. 24