



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 940**

51 Int. Cl.:
A61B 17/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01977721 .8**

96 Fecha de presentación : **12.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1341452**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54 Título: **Dispositivo de retención para un elemento de microsaliientes para aplicador de impactos.**

30 Prioridad: **13.10.2000 US 240379 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **ALZA Corporation**
1010 Joaquin Road
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Trautman, Joseph, C. y**
Keenan, Richard, L.

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 317 940 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de retención para un elemento de microsaliertes para aplicador de impactos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un dispositivo para aplicar un elemento de microsaliertes para el estrato córneo por impacto y más en particular, la invención se refiere a un dispositivo de retención para montar un elemento de microsaliertes que presenta una pluralidad de microsaliertes en un dispositivo aplicador de impactos para penetrar, de forma reproducible, en el estrato córneo con microsaliertes.

Antecedentes de la técnica

El interés por la administración percutánea o transdérmica de péptidos y proteínas en el cuerpo humano sigue creciendo con el número cada vez mayor de péptidos y proteínas útiles en medicina que se hacen disponibles en grandes cantidades y forma pura. La administración transdérmica de péptidos y proteínas todavía plantea importantes problemas. En muchos casos, la tasa de entrada o flujo de polipéptidos a través de la piel, es insuficiente para producir un efecto terapéutico deseado debido a su gran tamaño y peso molecular. Además, los polipéptidos y las proteínas son fácilmente degradadas durante y después de la penetración en la piel, antes de alcanzar las células objetivo. Análogamente, el flujo transdérmico pasivo de numerosos compuestos de bajo peso molecular es demasiado limitado para ser efectivo desde el punto de vista terapéutico.

Un procedimiento para aumentar la administración transdérmica de agentes se basa en el tratamiento previo de la piel con, o coadministrado con el agente beneficioso, un dispositivo de mejora de la permeación de la piel. Una sustancia de mejora de la permeación, cuando se aplica a una superficie del cuerpo a través de la cual se suministra el agente, mejora el flujo transdérmico del agente de modo que se aumente la permeaselectividad y/o permeabilidad de la superficie corporal y/o se reduzca la degradación del agente.

Otro procedimiento para aumentar el flujo del agente implica la aplicación de una corriente eléctrica a través de la superficie corporal referida como "electrotransporte". El término "electrotransporte" se refiere, en general, al paso de agente beneficioso, por ejemplo, un fármaco o precursor de fármaco, a través de una superficie corporal, tal como piel, membranas mucosas, uñas y elementos similares. El transporte del agente es inducido o mejorado por la aplicación de un potencial eléctrico, que da lugar a la aplicación de corriente eléctrica, que proporciona una administración mejorada del agente. La administración por electrotransporte suele aumentar el caudal de entrega del agente y reduce la degradación de polipéptidos durante la administración transdérmica.

Se realizaron también numerosos intentos para penetrar por medios mecánicos o producir una separación anormal de la piel para poder mejorar el flujo transdérmico, tal como se da a conocer en las patentes US nº 5.879.326 emitida para Godshall, *et al*, nº 3.814.097 emitida para Ganderton *et al*, nº 5.279.544 emitida para Gross *et al*, nº 5.250.023 emitida para Lee *et al*, nº 3.964.482 emitida Gerstel *et al*, reedición nº 25.637 emitida para Kravitz *et al* y publicación PCT nº WO 96/37155, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 98/11937, WO 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 98/00193, WO 99/64580, WO 98/28037, WO 98/29296 y WO 98/29365. Estos dispositivos utilizan unos elementos de perforación o de microsaliertes de varias formas y tamaños para perforar la capa más externa (es decir, el estrato córneo) de la piel. Los microsaliertes dadas a conocer en estas referencias se suelen extender perpendicularmente desde la piel, elemento plano, tal como una sábana o almohadilla plana. Los microsaliertes, en algunos de estos dispositivos, son muy pequeñas, algunas teniendo dimensiones (es decir, una longitud y anchura de microcuchilla) de solamente 25 a 400 μm y un espesor de microcuchilla de solamente 5 a 50 μm . Otros elementos de penetración son unas agujas huecas que presentan diámetros de aproximadamente 10 μm o menos y longitudes comprendidas entre aproximadamente 50 y 100 μm . Estos elementos diminutos de perforación/corte del estrato córneo se supone que efectúan microhendiduras/microcortes correspondientemente pequeños en el estrato córneo para mejorar la administración de agente transdérmico o muestreo de analitos de cuerpos transdérmicos pasantes. La piel perforada proporciona una mejora del flujo para una administración sostenida del agente o muestreo a través de la piel. En numerosos casos, las microhendiduras/microcortes en el estrato córneo presentan una longitud inferior a 150 μm y una anchura que es sustancialmente más pequeña que su longitud.

El documento GB 2.064.329 da a conocer un dispositivo quirúrgico de punción múltiple que comprende una barrera de material plástico flexible, que está dispuesta entre en un émbolo accionador y una placa de agujas. El documento WO 99/29365 describe un dispositivo de administración transdérmica que presenta unos microsaliertes, que son capaces de penetrar el estrato córneo y que tienen un alojamiento que contiene un depósito para permitir la administración de un agente o su muestreo. El documento GB 1.080.986 da a conocer un dispositivo de punción múltiple quirúrgica que comprende una placa magnética que está dispuesta entre un émbolo accionador y una placa de agujas.

Cuando se utilizan matrices de microsaliertes para mejorar la administración o muestreo de agentes a través de la piel, de forma consistente, completa y repetible, es deseable la penetración por microsaliertes. La aplicación manual de un parche de la piel, incluyendo microsaliertes, suele dar lugar a una importante variación en la profundidad de punción a través de la matriz de microsaliertes. Además, la aplicación manual da lugar a grandes variaciones en la profundidad de punción entre aplicaciones, debido al modo en que el usuario aplica dicha matriz. En consecuencia,

sería deseable poder aplicar una matriz de microsaliientes en el estrato córneo con un dispositivo automático que proporcione la penetración perforadora de la piel de microsaliientes de una manera consistente y repetible.

5 Otro problema con las matrices de microsaliientes se relaciona con su manipulación por el usuario o un técnico sanitario. Dichas matrices de microsaliientes que adoptan la forma de una lámina o almohadilla plana delgada, presentando una pluralidad de microsaliientes que se extienden casi perpendicularmente, por lo que resulta particularmente difícil la manipulación sin perforar la piel de los dedos del usuario. Aún cuando se utiliza un aplicador automático para aplicar la matriz de microsaliientes al paciente, dicha matriz debe todavía montarse en el aplicador. Sin embargo, durante el montaje o la carga de la matrices de microsaliientes en un dispositivo aplicador automático puede resultar difícil la esterilidad de los microsaliientes o se pueden producir lesiones al usuario.

15 En consecuencia, sería conveniente proporcionar un dispositivo de retención para sujetar un elemento de microsaliientes para su unión a un dispositivo aplicador de impactos reutilizable para aplicar el elemento de microsaliientes al estrato córneo.

Exposición de la invención

20 La presente invención, que se define por el conjunto de las reivindicaciones adjuntas, se refiere a un dispositivo de retención para sujetar un elemento de microsaliientes para aplicación de dicho elemento al estrato córneo con un aplicador de impactos. El elemento de microsaliientes presenta una pluralidad de microsaliientes que penetran en el estrato córneo para mejorar el transporte de un agente a través de dicha córnea.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se da a conocer un dispositivo de retención para un elemento de microsaliientes. El dispositivo de retención presenta un primer extremo que se puede unir a un aplicador de impactos y un segundo extremo configurado para entrar en contacto con el estrato córneo. Un elemento de microsaliientes, que presenta una pluralidad de microsaliientes de penetración del estrato córneo, está situado en el interior del dispositivo de retención. En una forma de realización preferida, el elemento de microsaliientes está situado en el interior del dispositivo de retención de tal modo que los microsaliientes están protegidos de un contacto inadvertido por el paciente u otras personas (por ejemplo, un técnico sanitario) que manipula el dispositivo de retención y/o el aplicador. El elemento de microsaliientes está conectado al dispositivo de retención por al menos un elemento frangible que se rompe cuando se activa el aplicador de impactos.

35 Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para montar, de forma extraíble, un dispositivo de retención en un aplicador de impactos adaptado para impactar un elemento de microsaliientes contra, y perforar, el estrato córneo. Este procedimiento comprende la fijación del dispositivo de retención al aplicador de impactos con el elemento de microsaliientes dispuesto para la entrega por un pistón del aplicador de impactos.

40 Según un aspecto adicional de la invención, se da a conocer un dispositivo de retención que sujeta una conexión de la matriz de microsaliientes para aplicación de esta última al estrato córneo por impacto. Preferentemente, el dispositivo de retención adopta la forma de un anillo y un conector de microsaliientes está situado en el dispositivo de retención. El conector de microsaliientes presenta una matriz de microsaliientes que se extienden desde una banda continua. Preferentemente, el elemento de microsaliientes está situado en el interior del dispositivo de retención de tal modo que los microsaliientes están protegidos de un contacto inadvertido por el paciente u otras personas (por ejemplo, un técnico sanitario) que manipule el dispositivo de retención y/o el aplicador. El elemento de microsaliientes está conectado al dispositivo de retención por al menos un elemento frangible que se rompe cuando se activa el aplicador de impactos.

50 Según otro aspecto de la invención, un elemento de microsaliientes empaquetado y un conjunto de dispositivo de retención presenta un cuerpo del dispositivo de retención configurado para conectarse a un aplicador de impactos, estando montado un elemento de microsaliientes en dicho cuerpo para aplicación del estrato córneo por el impacto proporcionado por el aplicador y un paquete que rodea el cuerpo del dispositivo de retención y el elemento de microsaliientes.

55 Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá a continuación, con mayor detalle, haciendo referencia a las formas de realización preferidas ilustradas en los dibujos adjuntos, en los que los elementos similares tienen referencias numéricas también similares y en los que:

60 la Figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo aplicador y un dispositivo de retención empaquetado junto con un elemento de microsaliientes;

65 la Figura 2 es una vista en perspectiva explosionada del dispositivo de retención, del elemento de microsaliientes y del paquete representado en la Figura 1,

la Figura 3 es una vista en perspectiva de una parte de un ejemplo de un elemento de microsaliientes;

ES 2 317 940 T3

la Figura 4 es una vista en sección transversal lateral de un dispositivo aplicador en una posición armada con un dispositivo de retención y un elemento de microsialientes unidos al aplicador;

5 la Figura 5 es una vista en sección transversal lateral del dispositivo aplicador representado en la Figura 4 después de que se haya liberado el pistón para impactar y aplicar a la piel el elemento de microsialientes;

la Figura 6 es una vista en sección transversal lateral de un dispositivo de retención y un elemento de microsialientes unidos entre sí por elementos frangibles;

10 la Figura 7 es una vista superior del elemento de microsialientes con los elementos frangibles según se representa en la Figura 6;

la Figura 8 es una vista en sección transversal lateral de un dispositivo de retención y un elemento de microsialientes unidos entre sí por un ajuste de interferencia,

15 la Figura 9 y la Figura 9A son unas vistas en sección transversal laterales de un dispositivo de retención y un elemento de microsialientes unidos entre sí por un ajuste por fricción;

20 la Figura 10 es una vista en sección transversal lateral de un dispositivo de retención y un elemento de microsialientes unidos entre sí por un adhesivo,

la Figura 11 es una vista en perspectiva de un dispositivo aplicador y un dispositivo de retención y elemento de microsialientes empaquetados;

25 la Figura 12 es una vista en perspectiva explosionada del dispositivo de retención, del elemento de microsialientes y del paquete que se representan en la Figura 11;

la Figura 13 es una vista en perspectiva de una forma de realización alternativa de un dispositivo de retención empaquetado con unos precintos desprendibles liberables en las partes superior e inferior;

30 la Figura 14 es una vista en perspectiva de un aplicador y de un dispositivo de retención que se puede unir al aplicador mediante un accesorio de montaje de tipo bayoneta;

35 la Figura 15 es una vista en perspectiva de un aplicador de un dispositivo de retención que se puede unir al aplicador mediante un accesorio de montaje deslizante y

la Figura 16 es una vista en perspectiva de un aplicador y dispositivo de retención adaptados para insertarse en una ranura en el aplicador.

40 **Modos de poner en práctica la invención**

Un sistema aplicador para aplicar un elemento de microsialientes, tal como se describe a continuación, comprende un dispositivo aplicador de impactos para aplicar el elemento de microsialientes al estrato córneo y un dispositivo de retención para sujetar el proteger el elemento de microsialientes durante el almacenamiento y manipulación antes del impacto contra la piel. El dispositivo de retención se modela y configura para montarse en el aplicador de impactos. El dispositivo de retención y el elemento de microsialientes están perfectamente empaquetados juntos en una condición ensamblada. El dispositivo de retención permite la carga fácil del elemento de microsialientes en el dispositivo aplicador sin riesgo de contacto inadvertido con los microsialientes. El dispositivo de retención y el paquete impiden también la contaminación, plegado u otros daños al elemento de microsialientes antes de su aplicación y elimina cualquier necesidad de que un operador utilice técnicas especiales, incluyendo el lavado a mano, utilización de guantes, instrumentos esterilizados, etc., cuando manipule el elemento de microsialientes.

55 El sistema del aplicador, según la presente invención, tiene una utilidad especial en la forma de un aplicador de impactos reutilizable y un elemento de microsialientes de uso único. En tal configuración, el dispositivo de retención está adaptado para montarse, de forma extraíble, en el aplicador de impactos. Después de que se haya aplicado el elemento de microsialientes (es decir, impactado contra) la piel del paciente, el dispositivo de retención, ahora vacío, se puede retirar del aplicador y posteriormente, montarse un nuevo conjunto de dispositivo de retención/elemento de microsialientes en el aplicador. Esta posibilidad proporciona una alta relación de prestaciones/coste puesto que el coste del aplicador se puede amortizar a través de numerosas aplicaciones del elemento de microsialientes (a diferencia de una aplicación única en el caso de un aplicador de uso único/completamente desechable así como del conjunto del dispositivo de retención y elemento de microsialientes).

65 La Figura 1 ilustra un sistema para aplicar un elemento de microsialientes al estrato córneo. El sistema comprende un aplicador de impactos 10, un dispositivo de retención 34 y un elemento de microsialientes 44. El aplicador 10 es preferentemente reutilizable, mientras que el dispositivo de retención 34 y el elemento de microsialientes 44 son preferentemente para su uso de una sola vez. Según se representa en la Figura 1. El dispositivo de retención 34 y el elemento de microsialientes 44 están empaquetados juntos en un paquete preferentemente estéril 100 que presenta

ES 2 317 940 T3

una tapa extraíble 102. Después de retirar la tapa 102, un extremo proximal a la piel 13 del aplicador 10 se inserta en un extremo distal de la piel abierto 40 del dispositivo de retención 34 para poder montar, de forma extraíble, el dispositivo de retención 34 en el aplicador 10. De este modo, el aplicador 10 y el dispositivo de retención 34 presentan una configuración que permite el montaje directo del dispositivo de retención en el aplicador, mientras permanece en el paquete 100.

Como alternativa, la carcasa exterior del dispositivo de retención 34 puede actuar, en parte, como el paquete sellado para el elemento de microsaliientes 44. En esta forma de realización, los extremos abiertos del dispositivo de retención 34 son cerrados por unos precintos extraíbles/desprendibles 150, según se representa en la Figura 13.

La Figura 2 es una vista explosionada del elemento de microsaliientes 44, el dispositivo de retención 34 y el paquete 100. El dispositivo de retención 34 presenta un extremo distal de la piel 40, que está configurado para el acoplamiento del extremo proximal de la piel 14 del aplicador 10. Un extremo proximal de la piel 42 del dispositivo de retención 34 proporciona una superficie de contacto del estrato córneo. El dispositivo de retención 34 presenta un resalte 60, situado entre los extremos 40 y 42, para el montaje del elemento de microsaliientes 44. El elemento de microsaliientes 44 está unido mediante secciones frangibles 62 a un anillo 64 que presenta un recubrimiento adhesivo sobre una superficie proximal de la piel. Aunque se representa como un círculo continuo, el anillo 64 podría configurarse, en cambio, como una pluralidad de apéndices discontinuos espaciados, de forma circunferencial, alrededor del elemento 44. Dichos apéndices serían extensiones de secciones frangibles 62 y se extienden, en parte, de forma periférica alrededor del elemento 44, siendo dichos apéndices suficientes en número y área para fijar la fijación adecuada de los apéndices, del elemento 44 y de las secciones frangibles 62 al dispositivo de retención 34. El elemento de microsaliientes se representa con más claridad en la Figura 7. El anillo 64 provisto de adhesivo se adhiere al resalte 60 para fijar el elemento de microsaliientes al dispositivo de retención 34, según se representa en la Figura 6. De este modo, la conexión 44 se suspende en el dispositivo de retención 34 y se protege del contacto no intencionado por el usuario.

Según una forma de realización de la invención, el elemento de microsaliientes 44 incluye un material base o banda continua o un material flexible que tiene montados los microsaliientes. La banda continua comprende una sección central que presenta la matriz de microsaliientes. Una sección adhesiva de la banda continua rodea la sección central y adhiere el elemento de microsaliientes al estrato córneo en el momento de su aplicación. Además, la banda continua presenta las secciones frangibles 62 que rodean la sección de adhesivo y una parte exterior del anillo 64 del material de banda continua situado, de modo periférico, alrededor de las secciones frangibles que se unen al dispositivo de retención 34. Las Figuras 2 y 7 ilustran cuatro secciones frangibles uniformemente espaciadas 62. Sin embargo, otro número y disposiciones de las secciones frangibles 62 se puede utilizar.

Otros sistemas de montaje liberables, para montar el elemento de microsaliientes 44 en el interior del dispositivo de retención 34, según se representa en las Figuras 8 a 10, se puede utilizar en tanto que la fuerza o energía necesaria para liberar el elemento 44 desde el dispositivo de retención 34 se pueda proporcionar adecuadamente por la fuente de energía (en el aplicador 10, la fuente de energía es el muelle de impacto 20) en el aplicador 10. En las Figuras 8 a 10 se ilustran unos medios alternativos para montar, de forma liberable, el elemento de microsaliientes 44 en el interior del dispositivo de retención 34 e incluye un ajuste de interferencia en el que elemento 44 queda atrapado por un anillo prensado, que ajusta por fricción el elemento 44 en el interior del dispositivo de retención 34 y adhiere el elemento 44 en el interior del dispositivo de retención 34 utilizando un adhesivo con una baja resistencia a la adhesión.

La Figura 8 ilustra un dispositivo de retención 34a que presenta un anillo de presión 154 que atrapa un borde de un elemento de microsaliientes 44a entre el resalte 60a y el anillo 154.

La Figura 9 representa un dispositivo de retención 34b sin un resalte y un elemento de microsaliientes 44b que es relativamente rígido y forma un ajuste a presión en el interior del dispositivo de retención 34b. La Figura 9A ilustra el dispositivo de retención 34b con resalte 60b en un punto en el que ha sido aumentado el diámetro interior del dispositivo de retención 34b. Este está en un punto ligeramente por debajo de donde el elemento de microsaliientes 44b ha sido ajustado a presión. Este diámetro aumentado facilita la liberación del elemento de microsaliientes 44b una vez que ha sido forzado más allá de la sección del diámetro estrecho.

La Figura 10 ilustra un dispositivo de retención 34c con un resalte invertido 60c que presenta un elemento de microsaliientes 44c unido al resalte por un adhesivo de baja resistencia a la adhesión que se libera durante la aplicación del elemento de microsaliientes 44c al estrato córneo. Esta forma de realización exigiría la no presencia de secciones frangibles 62.

El modo en el que el elemento de microsaliientes 44 está montado en el dispositivo de retención 34 y la localización de la conexión puede variar en las formas de realización. Por ejemplo, el elemento de microsaliientes 44 puede situarse adyacente al extremo proximal de la piel 42 del dispositivo de retención 34. Además, el elemento de microsaliientes 44 puede fijarse dentro del dispositivo de retención 34 atrapando el anillo 64 entre dos partes cooperantes del dispositivo de retención 34.

El dispositivo de retención 34 está preferentemente unido al aplicador 10 después de montar el pistón 14. El dispositivo de retención 34 se puede unir mediante una conexión de cierre rápido que exige menos fuerza para la fijación que la fuerza necesaria para liberar el pistón.

ES 2 317 940 T3

El dispositivo de retención 34 puede unirse también al aplicador 10 mediante un accesorio de montaje de tipo bayoneta (Figura 14) que permite al dispositivo de retención 34 efectuar una torsión en el cuerpo del aplicador. Otra forma de unión del dispositivo de retención 34 es un accesorio de montaje deslizante (Figura 15) que permite el deslizamiento del dispositivo de retención 34 en el cuerpo del aplicador 12 en una dirección normal al eje del aplicador.

Otra forma de montar el dispositivo de retención en el interior del aplicador se ilustra en la figura 16. La figura 16 que representa otra forma de realización de un aplicador de resorte accionado a mano que presenta un extremo 212 adaptado para ponerse en contacto con la piel del paciente. Adyacente al extremo 212 hay una ranura 214 a través de la cual se puede insertar el dispositivo de retención 234. Lo mismo que el dispositivo de retención 34, el dispositivo de retención 234 presenta, además, una configuración de forma anular. Montado en el interior del dispositivo de retención 234 existe un elemento de microsaliientes 244, que está unido al dispositivo de retención 234 por una pluralidad de secciones frangibles 262 que están unidas a una pluralidad de apéndices 264. Los apéndices 264 están recubiertos con adhesivo en el lado proximal de la piel, lo que facilita la unión de los apéndices 264 al dispositivo de retención 234. En una forma de realización preferida, se proporciona un agarre con los dedos 236 en una sección del dispositivo de retención 234 con el fin de proporcionar un lugar cómodo para el agarre del dispositivo de retención 234 y para ayudar a evitar un contacto inadvertido entre los dedos del usuario y los microsaliientes en el elemento 244. Después de insertar el dispositivo de retención 234 en el interior de la ranura 214, el usuario coloca el borde 212 contra la superficie de la piel que se va a tratar. A continuación, se presiona el capuchón 216 hacia la piel lo que hace que se libere el pistón (no representado) y que el elemento de microsaliientes 244 impacte contra la piel.

Para poder aplicar un elemento de microsaliientes 44, según la presente invención, el paquete 100 de la Figura 1 se abre retirando la cubierta de película liberable 102. A continuación, el dispositivo de retención 34 se une al aplicador 10. Una superficie exterior del dispositivo de retención 34 se puede manipular sin necesidad de ponerse en contacto con el elemento de microsaliientes 44. De este modo, se impide la contaminación del elemento de microsaliientes 44 y la exposición inadvertida del médico, enfermera, técnico sanitario o incluso el paciente a los microsaliientes y a cualquier fármaco en ellas contenido. El dispositivo aplicador 10 con el dispositivo de retención 34 montado está preparado, a continuación, para su utilización para perforar el estrato córneo. El extremo proximal de la piel 42 del dispositivo de retención 34 se coloca contra el estrato córneo y se presiona con una fuerza que hace que se libere el pistón 14 del aplicador. Elemento de microsaliientes 44 se separa del dispositivo de retención 34 por la fuerza hacia abajo del pistón 14, que fractura las secciones frangibles 62.

La Figura 3 ilustra una forma de realización de un elemento de microsaliientes para uso con la presente invención. La Figura 3 representa una pluralidad de microsaliientes en la forma de microcuchillas 90. Las microcuchillas 90 se extienden en un ángulo sustancialmente de 90° desde una lámina 92 que presenta unas aberturas 94. La lámina 92 se puede incorporar en una conexión de suministro del agente o en una conexión de muestreo del agente, que presenta un depósito de agente y/o un adhesivo para la adhesión de la unión al estrato córneo. En los documentos WO 97/48440, WO 97/48441 y WO 97/48442 se dan a conocer ejemplos de conexiones de muestreo y de administración del agente, que incorporan una matriz de microsaliientes. La matriz de microsaliientes, representada en la Figura 3, sin un depósito, puede también aplicarse sola como un tratamiento previo de la piel.

El término “microsaliiente”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a elementos de perforación del estrato córneo muy pequeños que suelen presentar una longitud aproximada de 10 a 500 μm y preferentemente, 50 a 400 μm , que efectúan una penetración en el estrato córneo. Para poder penetrar en el estrato córneo, los microsaliientes presentan, en una forma de realización preferida, una longitud mínima de 10 μm y más preferentemente, al menos de 50 μm . Los microsaliientes pueden conformarse en diferentes formas, tales como agujas, agujas huecas, cuchillas, pasadores, punzones y sus combinaciones.

La expresión “matriz de microsaliientes”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una pluralidad de microsaliientes dispuestas matricialmente para perforar el estrato córneo. La matriz de microsaliientes puede conformarse cortando una pluralidad de cuchillas a partir de una lámina delgada y plegando cada una de las cuchillas fuera del plano de la lámina para formar la configuración representada en la Figura 3. Además, la matriz de microsaliientes se puede formar en otras maneras conocidas, tales como uniendo múltiples bandas que presentan microsaliientes a lo largo de un borde de cada una de ellas. La matriz de microsaliientes puede presentar agujas huecas, por ejemplo unas agujas huecas adaptadas para inyectar una formulación líquida.

Ejemplos de matrices de microsaliientes y de procedimientos para su realización se dan a conocer en las patentes US n° 5.879.326 emitida para Godshall, *et al*, n° 3.814.097 emitida para Ganderton *et al*, n° 5.279.544 emitida para Gross *et al*, n° 5.250.023 emitida para Lee *et al*, n° 3.964.482 emitida Gerstel *et al*. La reedición n° 25.637 emitida para Kravitz *et al* y la publicación PCT n° WO 96/37155, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 98/11937, WO 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 98/00193, WO 99/64580, WO 98/28037, WO 98/29296 y WO 98/29365.

Las Figuras 4 y 5 ilustran una forma de realización, a título de ejemplo, de un aplicador 10 para uso con el dispositivo de retención 34 de la presente invención. Sin embargo, se pueden utilizar también otras configuraciones del aplicador con los dispositivos de retención que se describen en la presente memoria.

El aplicador 10 presenta un cuerpo 12 y un pistón 14 móvil en el interior del cuerpo. Un capuchón 16 está previsto en el cuerpo 12 para activar el aplicador para el impacto sobre el estrato córneo con el elemento de microsaliientes

ES 2 317 940 T3

44. Un muelle de impacto 20 está situado alrededor de un elemento de apoyo 22 del pistón 14 e impulsa al pistón hacia abajo (es decir, hacia la piel) con respecto al cuerpo 12. El pistón 14 presenta una superficie de impacto 18 que es sustancialmente plana, ligeramente convexa o configurada para adaptar los contornos a una superficie corporal particular. La superficie 18 del pistón 14 impacta el elemento de microsialientes 44 contra la piel lo que hace que los microsialientes 90 perforen el estrato córneo.

La Figura 4 representa el pistón 14 en la posición montada. Cuando se monta el aplicador, el pistón 14 se presiona hacia arriba en el interior del cuerpo 12 y se fija en su lugar por un mecanismo de bloqueo. El mecanismo de bloqueo presenta un tope 26 en el elemento de apoyo 22 y un dedo flexible 28 en el cuerpo 12 que presenta un tope correspondiente 30. A medida que el pistón 14 se desplaza hacia el cuerpo 12 comprimiendo el muelle de impacto 20, el tope 26 flexional dedo 28 y se cierra sobre el correspondiente tope 30 del dedo flexible. La etapa de armado se realiza mediante un movimiento de compresión único que rearma y bloquea el pistón 14 en la posición montada.

Según se representa en la Figura 4, en la posición montada, el pestillo 26 y el cerrojo 30, en el pistón 14 y en el cuerpo 12 son acoplados de forma liberable, impidiendo el movimiento hacia abajo del pistón en el cuerpo. La Figura 4 ilustra, además, el dispositivo de retención de conexión 34 montado en el cuerpo 12.

El aplicador 10 ha sido descrito para su utilización con un elemento de microsialientes 44. El elemento de microsialientes 44 puede ser un elemento de conexión que presenta, por lo general, una matriz de microsialientes, un depósito del agente, y un respaldo. Sin embargo, el aplicador 10 se puede utilizar, además, con un elemento de microsialientes 44 sin necesidad de un depósito del agente. En este caso, el elemento de microsialientes se utiliza como un tratamiento previo, que es seguido por la aplicación de un agente con un dispositivo separado. Como alternativa, el elemento de microsialientes 44 puede incorporar el agente como un recubrimiento en la matriz de microsialientes, por ejemplo, para administrar una vacuna por vía intradérmica.

La activación del aplicador 10 liberando el mecanismo de bloqueo se realiza mediante una fuerza hacia abajo aplicada al capuchón del aplicador 16 mientras que el extremo 42 del aplicador se mantiene contra la piel. El capuchón 16 es impulsado en una dirección alejándose de la piel mediante un muelle de sujeción 24 que está situado entre el cuerpo 12 y el capuchón. El capuchón 16 presenta un pasador 46 que se extiende hacia abajo desde el capuchón. Cuando el capuchón 16 se presiona hacia abajo contra el muelle de sujeción 24, el pasador 46 entra en contacto con la rampa 48 en el dedo flexible 28 desplazando el dedo flexible hacia fuera y desacoplando el cerrojo 30 del dedo flexible 28 desde el pestillo 26. Esta operación libera el pistón 14 y el pistón se desplaza hacia abajo impactando con el estrato córneo mediante el elemento de microsialientes 44. El impacto se aplica sustancialmente paralelo a un eje central del elemento de microsialientes 44.

La Figura 5 ilustra el aplicador 10 después de que se haya activado el dispositivo y se haya aplicado un elemento de microsialientes 44 al estrato córneo. El muelle de sujeción 24 se selecciona de modo que una fuerza de retención predeterminada debe conseguirse antes de que se active del dispositivo. La fuerza de retención hace que se estire el estrato córneo con la superficie 42 del dispositivo de retención 34 de modo que la piel esté bajo una tensión óptima en el momento en que el elemento de microsialientes 44 impacta en la piel. La fuerza de retención aplicada por el muelle de sujeción 24 se selecciona, preferentemente, para hacer que la superficie 42 aplique una tensión a la piel en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01 y 10 megapascals (MPa) y más preferentemente entre 0,05 y 2 MPa.

Un equilibrio entre el muelle de sujeción 24 y el muelle de impacto 20 permite el rearme del pistón 14 presionando sobre el capuchón 16 sin hacer que el dedo 46 libere el mecanismo de bloqueo. El muelle de impacto 20 se selecciona para conseguir un impacto predeterminado que sea adecuado para una conexión particular con el fin de proporcionar la penetración de microsialientes deseada. En general, el elemento de microsialientes 44 se hace impactar contra la piel humana con una potencia mínima de 0,05 julios por cm^2 en 10 mseg o menos, preferentemente con una potencia mínima de 0,1 julios por cm^2 del elemento de microsialientes en un 1 milisegundo o menos.

El aplicador 10, según la presente invención, ha sido descrito con respecto a una orientación en la que el lado proximal de la piel del dispositivo se ilustra en la parte inferior de las figuras. Debe entenderse que el dispositivo aplicador se puede utilizar en otras orientaciones (por ejemplo, en sentido lateral o invertido) respecto al representado en las figuras.

Las Figuras 11 y 12 ilustran un dispositivo de retención 134 que está montado, de forma liberable, en un pistón 122 del aplicador de impactos 110. El dispositivo de retención 134 presenta una cabeza en forma de disco 136 y un eje 138. El eje 138 presenta una muesca 140 o saliente que permite que el eje quede fijado en un rebaje correspondiente 142 en el pistón 122 del aplicador 110. La cabeza en forma de disco 136 presenta una superficie de aplicación del elemento de microsialientes 137 con el elemento de microsialientes fijado, de forma liberable, a la superficie de aplicación 137 mediante adhesivo u otros medios. Si se utiliza adhesivo para fijar el elemento de microsialientes 144 al dispositivo de retención 134, el adhesivo utilizado retiene el elemento de microsialientes de forma menos segura que un adhesivo que fija el elemento de microsialientes 144 a la piel. Un paquete 100 evita daños al elemento de microsialientes 144 durante la expedición y almacenamiento y también puede servir para desempeñar la función de un forro interior de liberación.

Con el fin de aplicar un elemento de microsialientes 144 según la forma de realización representada en las Figuras 11 y 12, el paquete 100 se abre retirando la tapa de película liberable 102. A continuación, el dispositivo de retención

ES 2 317 940 T3

134 se une al dispositivo aplicador 110 insertando el eje 138 en el interior del rebaje 142 en el dispositivo aplicador 110. A continuación, el paquete 100 se retira dejando el dispositivo de retención 134 acoplado, de forma liberable, al dispositivo aplicador 110. El dispositivo aplicador 110 está preparado a continuación para la aplicación del elemento de microsaliertes 144 al estrato córneo. El elemento de microsaliertes 144 se aplica, a continuación, al estrato córneo mediante el dispositivo aplicador de impactos 110. El dispositivo aplicador 110 y el dispositivo de retención unido 134 se desplazan alejándose del estrato córneo que deja al elemento de microsaliertes 144 impactado sobre el estrato córneo.

El dispositivo según la presente invención se puede utilizar en relación con la administración del agente, muestreo del agente o ambas operaciones a la vez. En particular, el dispositivo de la presente invención se utiliza en relación con la administración transdérmica de fármacos, muestreo transdérmico de analitos o ambas operaciones a la vez. Los dispositivos de administración transdérmica, para uso con la presente invención, incluyen, sin limitación, dispositivos pasivos, dispositivos osmóticos, dispositivos impulsados por presión y dispositivos de electrotransporte. Los dispositivos de muestreos transdérmicos para su utilización con la presente invención incluyen, sin limitación, dispositivos pasivos, dispositivos negativos impulsados por presión, dispositivos osmóticos y dispositivos de electrotransporte inverso. Los dispositivos transdérmicos, según la presente invención, se pueden utilizar en combinación con otros procedimientos de incremento del flujo del agente, tal como dispositivos de mejora de la permeación de la piel.

El dispositivo según la presente invención se puede utilizar con una matriz de microsaliertes incluida en un parche de muestreo o de administración transdérmica que presenta un adhesivo para la unión del parche a la piel. Como alternativa, el elemento de microsaliertes y el parche de muestreo o administración pueden ser dos elementos separados con el elemento de microsaliertes utilizado para tratamiento previo antes de la aplicación del parche de muestreo o administración.

Aunque la invención ha sido descrita con detalle haciendo referencia a las formas de realización preferidas, resultará evidente para un experto en la materia que se puedan realizar varios cambios y modificaciones y emplearse equivalente, sin apartarse, por ello, de la presente invención.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 317 940 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Conjunto para su utilización en un sistema de administración de fármaco con perforación del estrato córneo que comprende:
- un elemento de microsalientes (44) con una pluralidad de microsalientes de perforación del estrato córneo y que está adaptado para perforar el estrato córneo para mejorar el flujo del agente transdérmico; y
- 10 un dispositivo de retención (34) que está unido, de forma liberable, a dicho elemento de microsalientes (44) y que está adaptado para unirse a un dispositivo de impacto;
- en el que el elemento de microsalientes (44) presenta una sección central que contiene dichos microsalientes en la misma, **caracterizado** porque una sección de adhesivo que rodea la sección central, una sección frangible (62) que rodea la sección de adhesivo y una parte exterior (64) que rodea la sección frangible (62) unida al dispositivo de retención (34).
- 15 2. Conjunto según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de retención (34) está adaptado para unirse, de forma liberable, a un dispositivo de impacto (10).
- 20 3. Conjunto según la reivindicación 1 ó 2, en el que el dispositivo de retención (34) rodea sustancialmente dicho elemento de microsalientes (44) e impide sustancialmente el contacto entre el elemento de microsalientes (44) y el estrato córneo antes de la perforación.
- 25 4. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dispositivo de retención (34) presenta un eje central y el impacto se aplica sustancialmente paralelo a dicho eje.
5. Conjunto según la reivindicación 4, en el que el elemento de microsalientes (44) está situado en un plano sustancialmente perpendicular al eje central del dispositivo de retención (34).
- 30 6. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los microsalientes presentan una longitud inferior a 500 μm .
7. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el elemento de microsalientes (44) presenta un adhesivo para fijar el elemento al estrato córneo.
- 35 8. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el elemento de microsalientes (44) está situado, de forma liberable, en el dispositivo de retención (34) mediante: la adhesión de una parte del elemento de microsalientes (44) al dispositivo de retención (34); una unión frangible; un elemento de ajuste por fricción o un elemento de fijación a presión.
- 40 9. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el dispositivo de retención (34) presenta una forma anular.
- 45 10. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho dispositivo de retención (34) incluye asimismo un primer extremo (40) y un segundo extremo (42), estando situado dicho elemento de microsalientes (44) entre dicho primero (40) y dicho segundo (42) extremos del dispositivo de retención (34) y espaciados de dichos primero (40) y segundo (42) extremos de dicho dispositivo de retención (34).
- 50 11. Conjunto según la reivindicación 10 que presenta asimismo unos precintos desprendibles (150) que recubren dicho primero (40) y dicho segundo (42) extremos del dispositivo de retención (34).
12. Conjunto según la reivindicación 11, en el que dicho dispositivo de retención (34) comprende asimismo un casquillo adaptado para montarse, de forma liberable, en un dispositivo de impacto (10).
- 55 13. Conjunto según la reivindicación 12, en el que dicho casquillo es circular.
14. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el elemento de microsalientes (44) comprende un parche que presenta una matriz de microsalientes.
- 60 15. Conjunto según la reivindicación 14, en el que dicho parche comprende asimismo un depósito que contiene el agente.
16. Conjunto según la reivindicación 15, en el que el agente es un fármaco o una vacuna.
- 65 17. Conjunto según la reivindicación 14, en el que el parche comprende un depósito receptor del agente.

ES 2 317 940 T3

18. Conjunto según la reivindicación 17, en el que el depósito receptor del agente está adaptado para recibir un analito corporal.

5 19. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que dicho parche comprende asimismo un adhesivo para fijar el parche al estrato córneo.

20. Conjunto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que presenta asimismo un paquete (100) que rodea a dicho elemento de microsaliientes (44) y dicho dispositivo de retención (34).

10 21. Conjunto según la reivindicación 20, en el que dicho paquete (100) está herméticamente cerrado.

22. Conjunto según la reivindicación 20 ó 21, en el que dicho paquete (100) es estéril.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

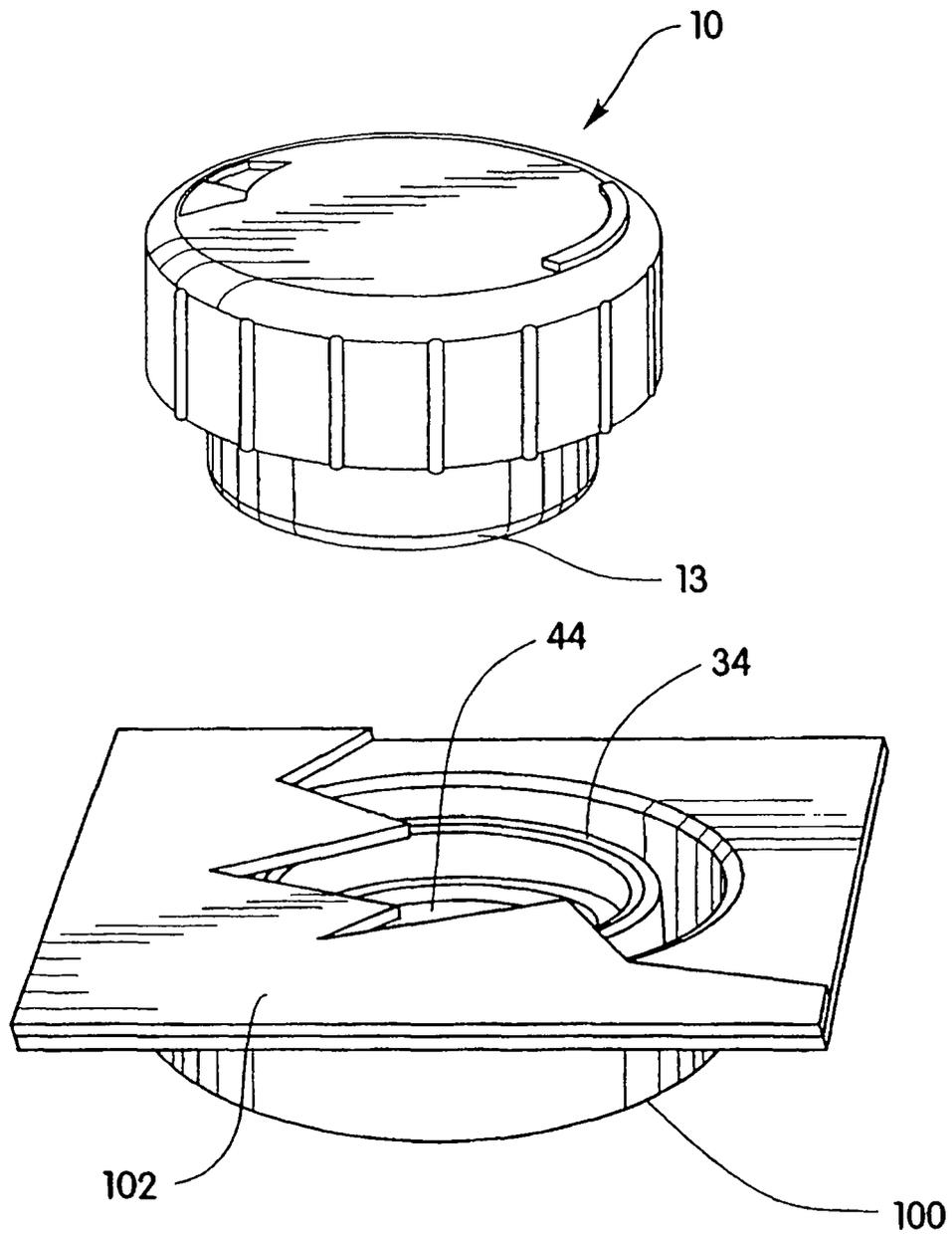


FIG. 1

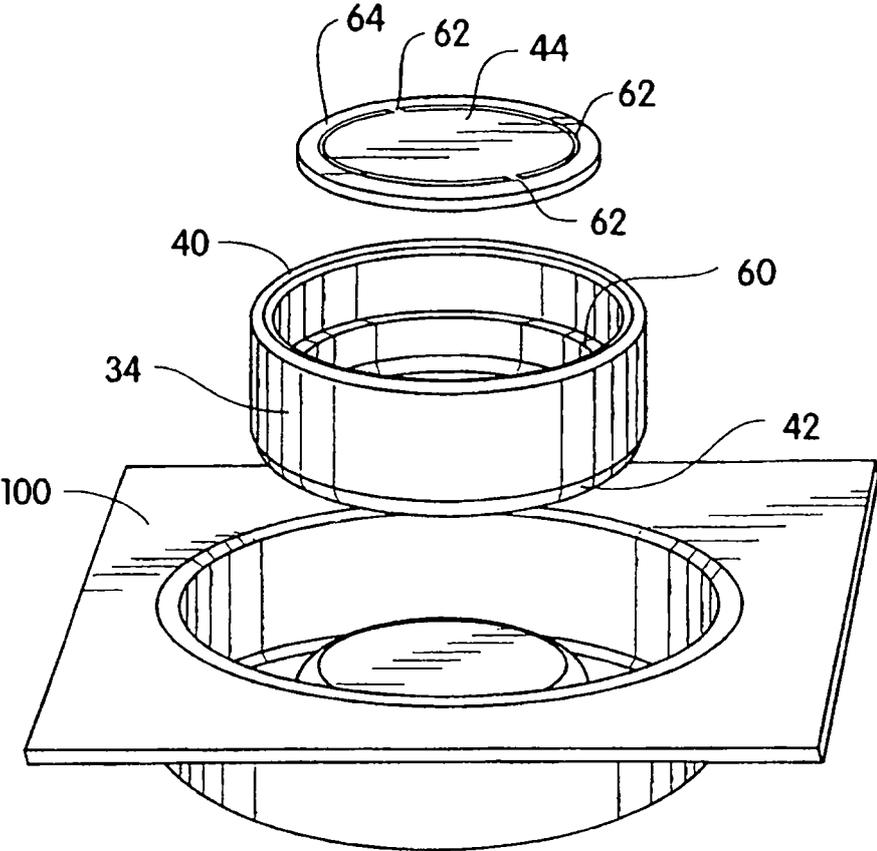


FIG. 2

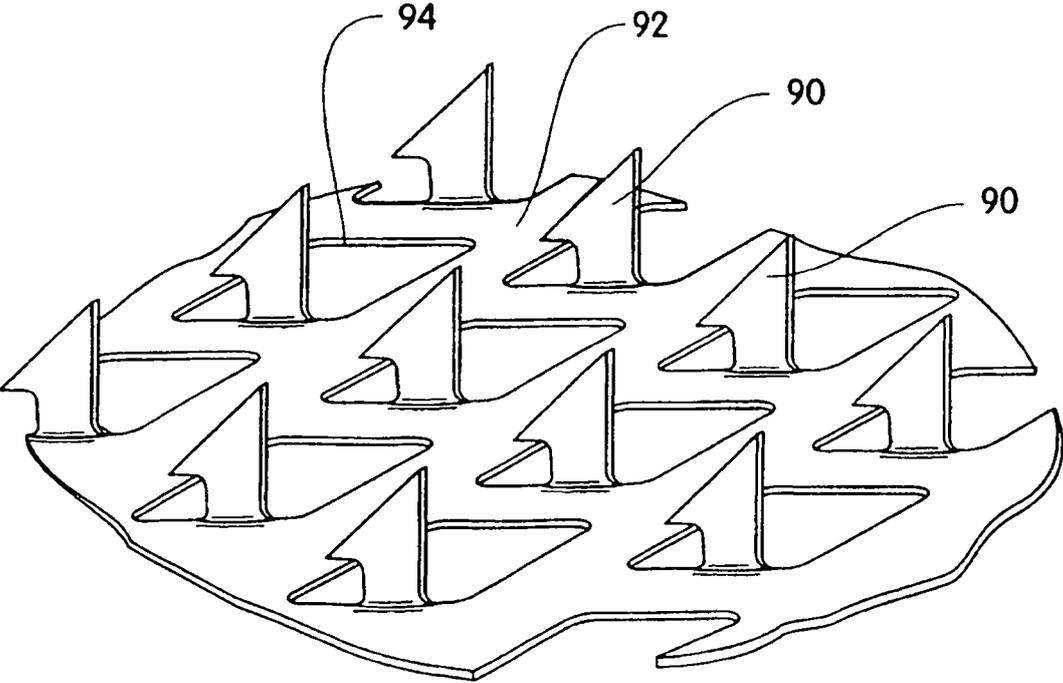


FIG. 3

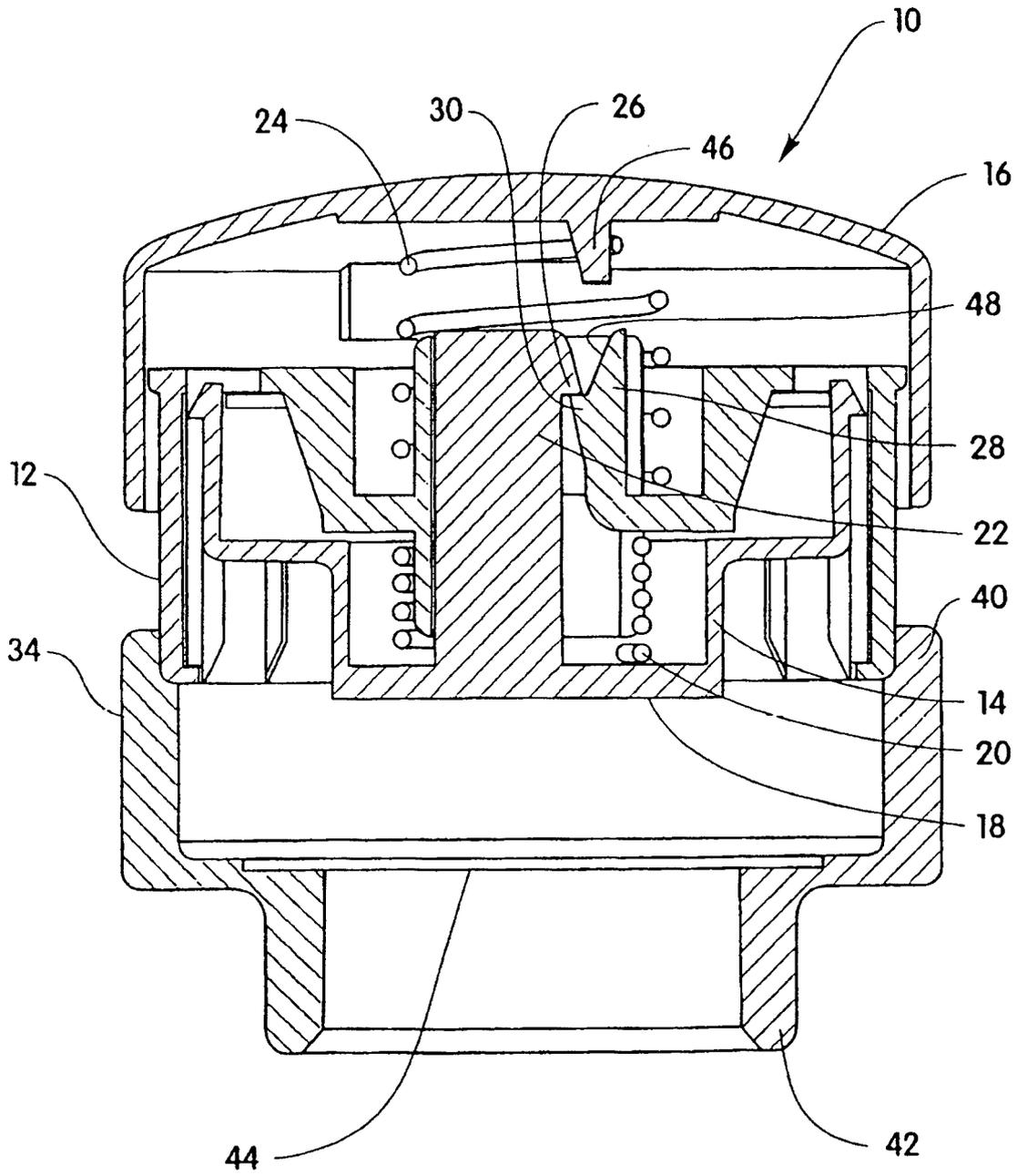


FIG. 4

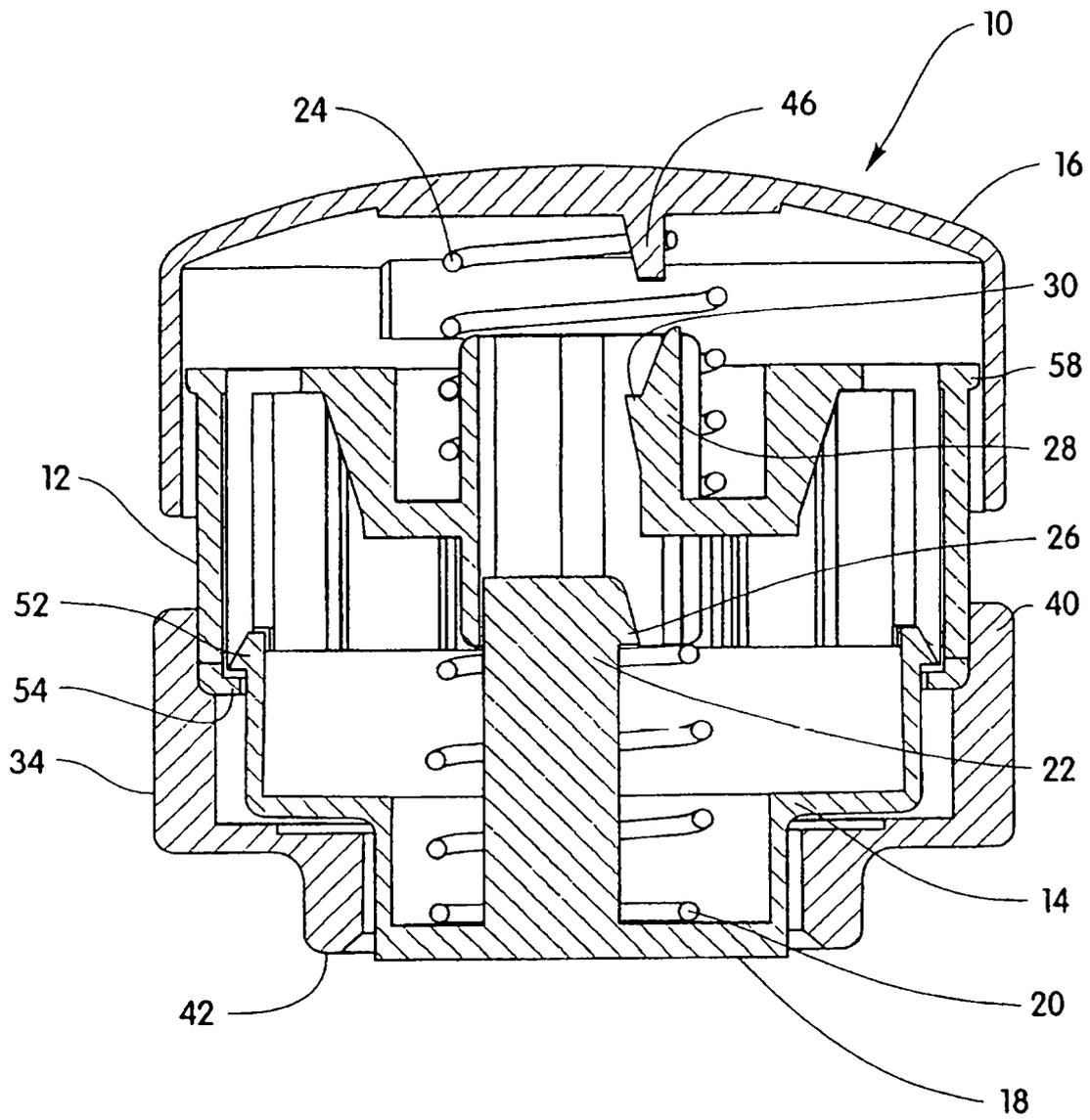


FIG. 5

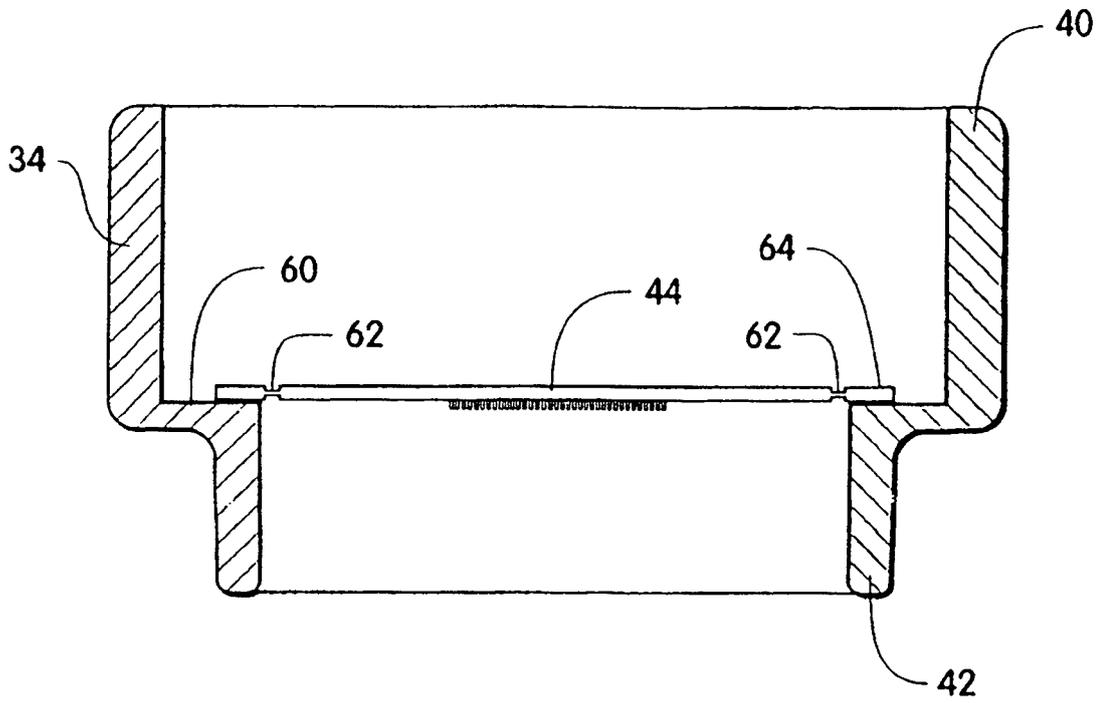


FIG. 6

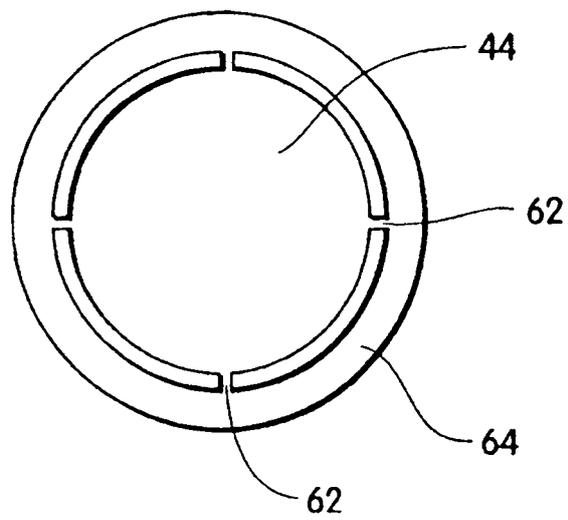


FIG. 7

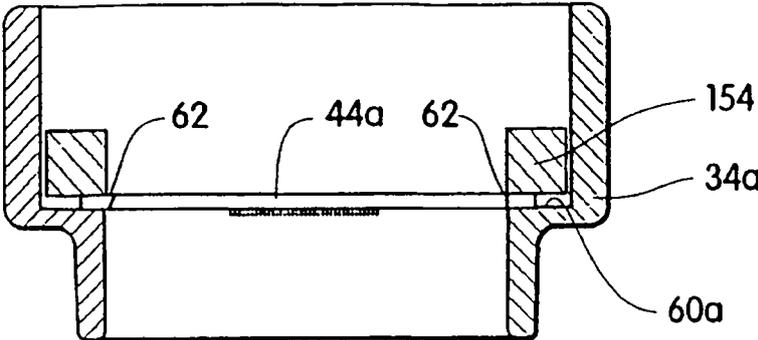


FIG. 8

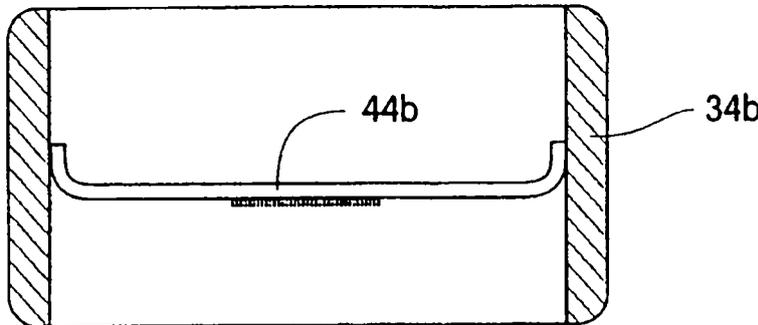


FIG. 9

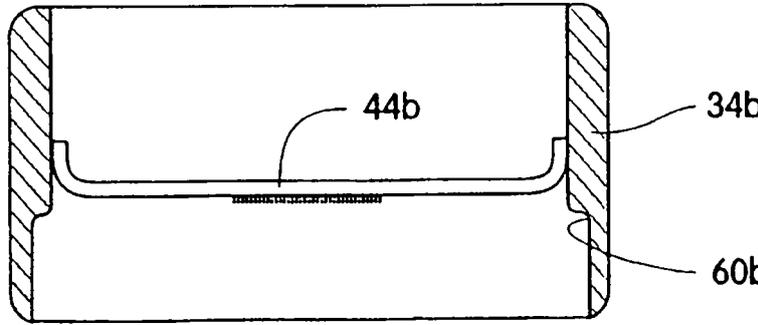


FIG. 9A

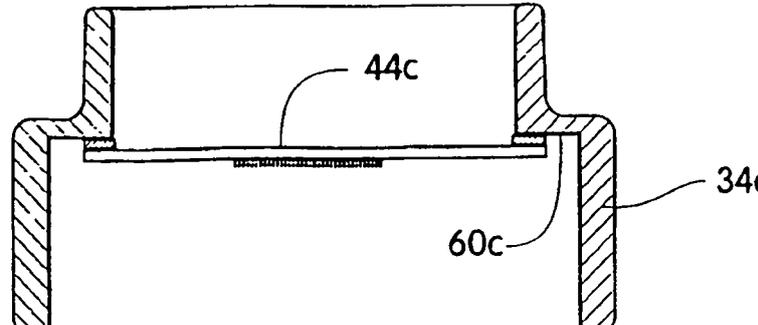


FIG. 10

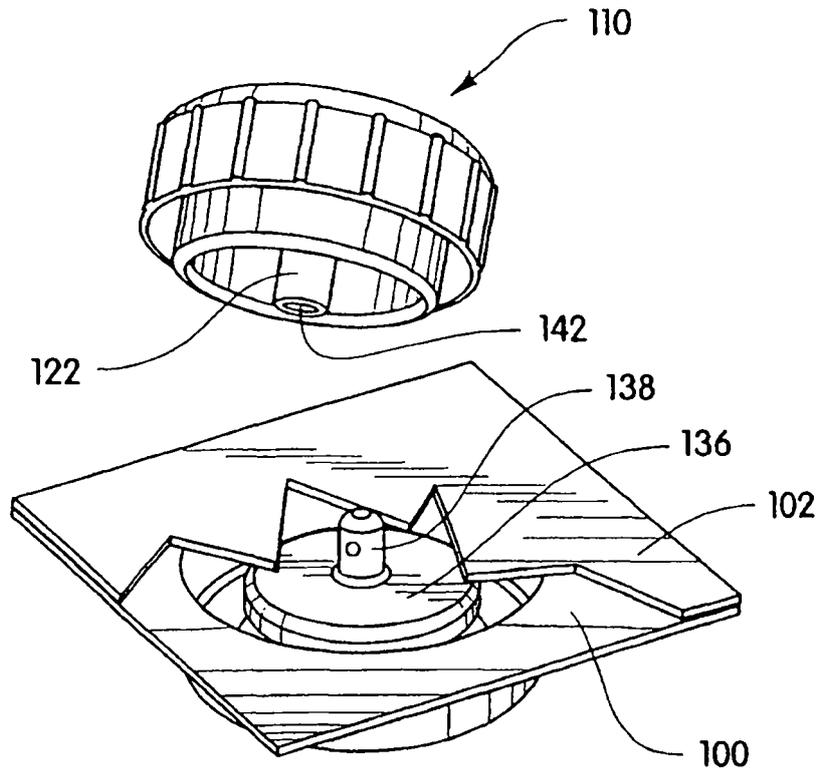


FIG. 11

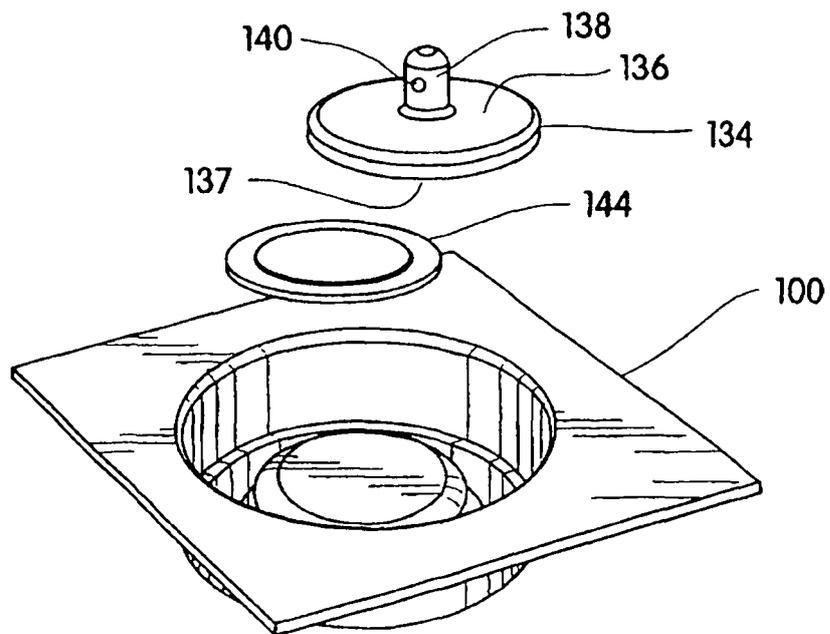


FIG. 12

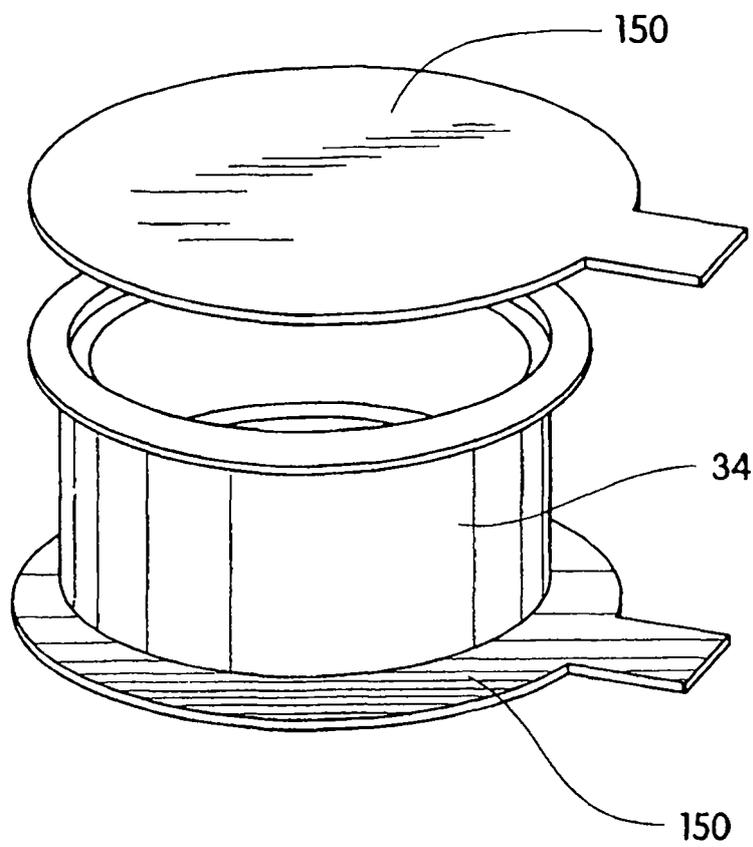


FIG. 13

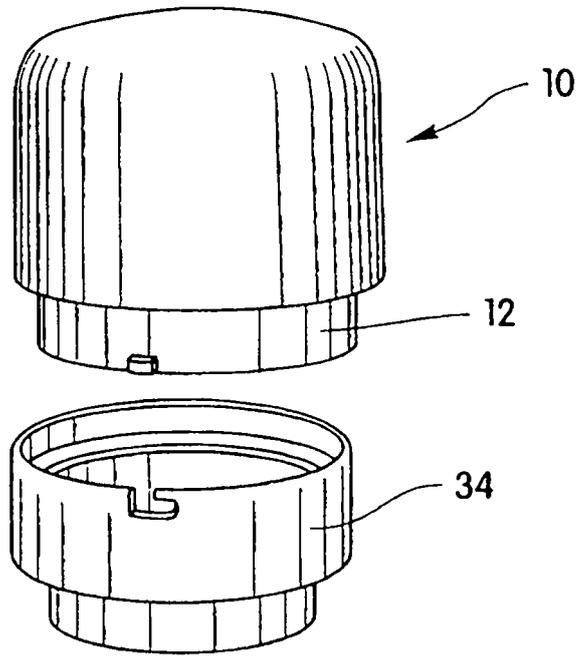


FIG. 14

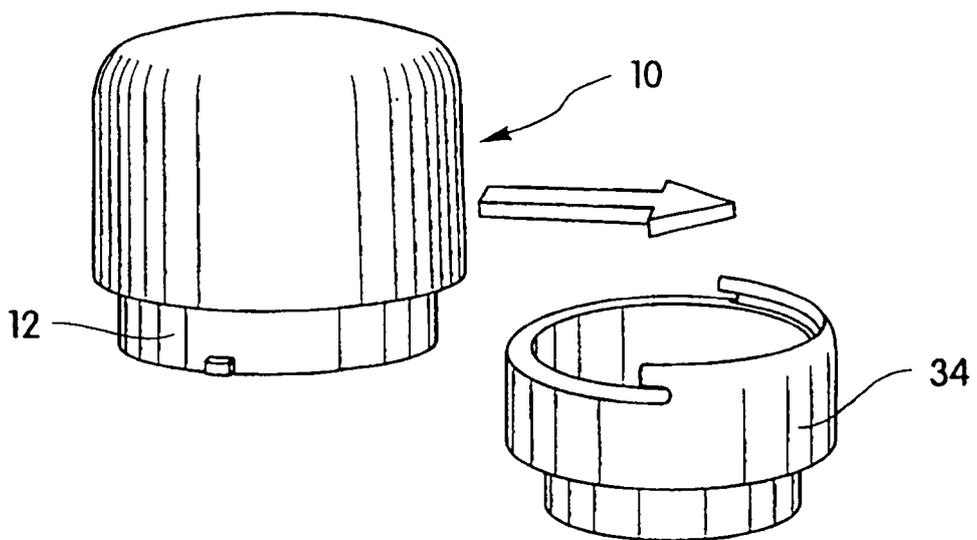


FIG. 15

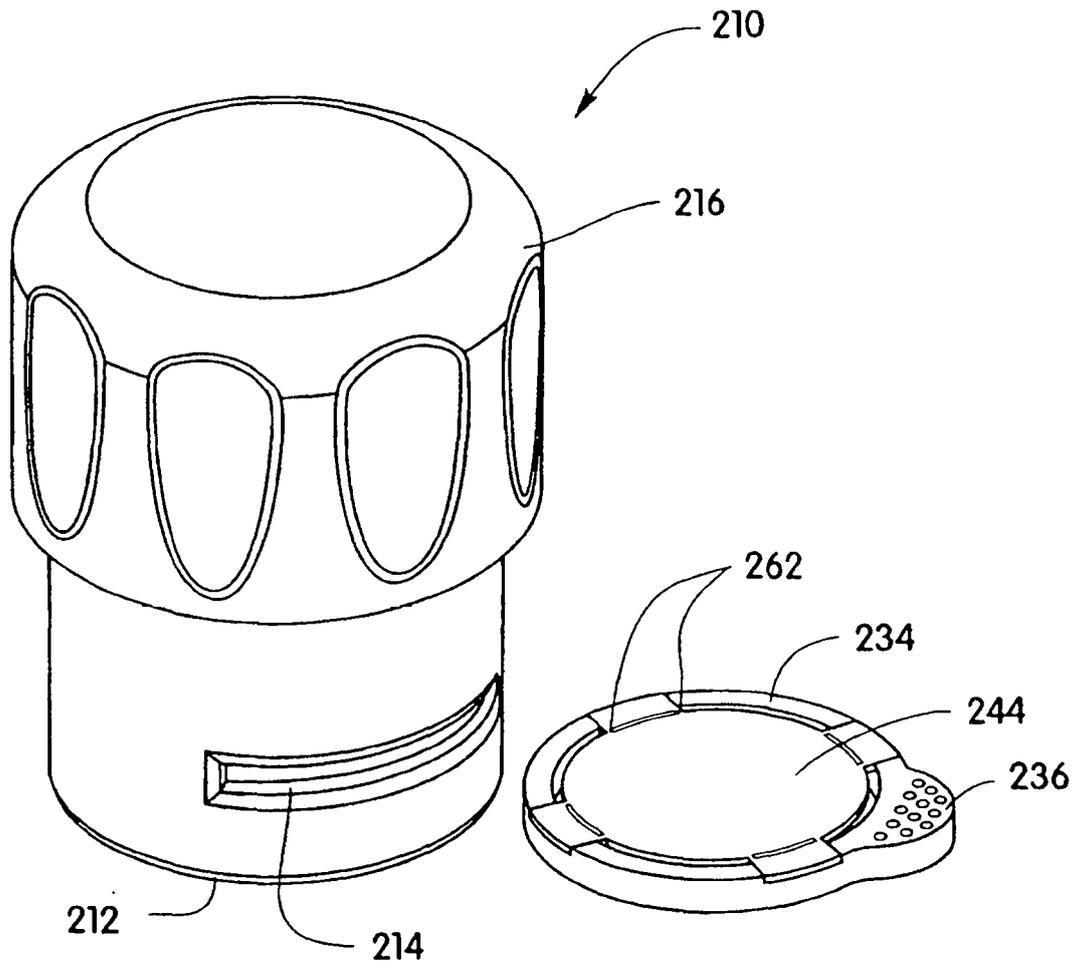


FIG. 16