

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 814**

51 Int. Cl.:

A61M 35/00 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

A45D 34/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2008 E 08775716 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2131915**

54 Título: **Dispositivo para la aplicación cutánea de sustancias**

30 Prioridad:

13.03.2007 FR 0753787

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

06.07.2015

73 Titular/es:

**DBV TECHNOLOGIES (100.0%)
Green Square Bâtiment D, 80/84 rue des Meuniers
92220 Bagneux, FR**

72 Inventor/es:

**BIRY, JEAN-FRANÇOIS;
EHOUARN, PASCALE;
DONNE, NATHALIE y
DUPONT, BERTRAND**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 539 814 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la aplicación cutánea de sustancias

5 La presente invención concierne de modo general a los dispositivos para la aplicación epi – o trans - cutánea de sustancias biológicamente activas. La invención concierne de modo más particular a los parches o sellos transdérmicos destinados a facilitar la absorción cutánea de tales sustancias, especialmente con fines de vacunación, de desensibilización o de administración de medicamentos.

La epidermis humana constituye una barrera contra la entrada de agentes exteriores en el cuerpo. La piel no es estanca, de hecho ésta es permeable a un gran número de sustancias con un grado de permeabilidad variable.

10 La absorción percutánea corresponde a la transferencia de una sustancia a través de la piel desde el medio exterior hasta la sangre. Esta absorción está definida como la suma de dos fenómenos: una penetración de las moléculas en el seno de toda la piel, seguida de una reabsorción por la circulación sanguínea o linfática desde la dermis papilar y después la dermis profunda. La etapa de penetración es físicamente una difusión pasiva a través de cada estructura del tegumento: la capa córnea, la epidermis de Malpighi, la dermis y los anejos cutáneos. La sustancia, una vez absorbida, es distribuida en el organismo y después, tras haber sido o no metabolizada, es eliminada. Las etapas
15 que suceden a la absorción percutánea son similares a las que se encuentran en otra vía cualquiera de contaminación.

20 La capa córnea constituye la barrera más eficaz contra la penetración de una sustancia; anatómicamente, la sustancia puede penetrar por dos vías: una a través de los espacios intercelulares de la capa córnea y a través de las propias células córneas, la otra por intermedio de los anejos cutáneos. En el caso de una vacuna, una vez atravesada la capa córnea, la sustancia es capaz de encontrar las células inmunológicamente competentes y, en particular, las células presentadoras de antígenos como las células de Langerhans cuya función es primordial en la reacción inmunológica del organismo. Facilitar el paso inicial del antígeno a través de la capa córnea, es hacer la vacunación epicutánea más eficaz. En el caso de un parche destinado a la administración de una molécula por un
25 tratamiento sistémico, disminuir temporalmente la eficacia de la capa córnea como barrera, permite abrir la vía a la administración transcutánea de principios activos de gran peso molecular y, de modo general, mejorar la velocidad de administración de los principios activos.

30 La absorción percutánea de una sustancia por medio de un parche presenta importantes ventajas con respecto a una inyección por aguja: ausencia de riesgo de contaminación por dañado de la piel, ausencia de dolor, facilidad de transporte, conservación alargada de la sustancia activa o todavía administración de la sustancia por el propio paciente.

35 Sin embargo, tal procedimiento de administración presenta también inconvenientes. En efecto, a diferencia de una inyección subcutánea, se necesita una duración mínima de aplicación para llegar al efecto de la sustancia del parche. Así, una vacunación o una inmunización pueden ser incompletas si el parche no ha sido aplicado un tiempo suficientemente largo sobre la piel. Siendo la duración necesaria de aplicación muy superior a la duración de una inyección, un practicante no puede permanecer en la proximidad del paciente durante esta duración. El practicante no tiene entonces la certeza de que el paciente haya mantenido el parche en contacto con la piel durante una duración suficiente.

40 La patente FR 2.527.450 se refiere a un dispositivo de liberación de una sustancia en la piel compuesto por ejemplo por un brazalete de elastómero cargado de sustancia activa. Sin embargo, el dispositivo propuesto es reutilizable y por tanto no permite impedir la retirada prematura del parche, ni asegurarse de que el paciente haya respetado un tiempo de contacto suficiente.

La invención está destinada a resolver uno o varios de estos inconvenientes. Así pues, la invención tiene por objeto un dispositivo para la aplicación cutánea de una sustancia, que comprende:

- un parche que comprende la citada sustancia; y
- 45 - un brazalete de uso único que comprende un sistema de fijación irreversible que permite el mantenimiento de la sustancia del parche contra la piel de un paciente.

Así pues, la invención propone un dispositivo para la aplicación cutánea de una sustancia que permita, por un sistema de fijación irreversible de uso único, impedir la retirada prematura del dispositivo por el paciente y/o asegurarse de que se ha respetado un tiempo de contacto con la piel suficiente.

50 De acuerdo con una variante, el brazalete comprende dos partes de fijación y el sistema de fijación irreversible del brazalete comprende medios para fijar entre sí de modo irreversible las dos partes de fijación, formando el brazalete un anillo cuando las dos partes de fijación quedan unidas.

De acuerdo con otra variante, las dos partes de fijación comprenden superficies mutuamente adhesivas.

De acuerdo todavía con otra variante:

- una de las dos partes de fijación comprende un órgano de bloqueo que presenta un taladro y comprende un tetón apto para ser insertado de modo irreversible a través del taladro;

- la otra de las dos partes de fijación comprende al menos un taladro susceptible de ser atravesado por el tetón.

- 5 De acuerdo todavía con otra variante, el órgano de bloqueo presenta un anillo que delimita el taladro y deformable elásticamente de modo que permita la inserción irreversible del tetón.

De acuerdo con una variante, el dispositivo comprende medios de solidarización del parche al brazalete.

De acuerdo todavía con una variante, los medios de solidarización del parche al brazalete son irreversibles.

- 10 De acuerdo con otra variante, los medios de solidarización irreversible comprenden una superficie del parche o del brazalete impregnada de adhesivo y recubierta por un elemento pelable de protección.

De acuerdo todavía con otra variante, los medios de solidarización irreversible del parche al brazalete comprenden un órgano del parche y un órgano del brazalete mutuamente enclavables.

De acuerdo todavía con otra variante, el dispositivo comprende un envase que contiene el brazalete y el parche.

De acuerdo con una variante, el brazalete presenta una superficie en contacto con la sustancia.

- 15 De acuerdo todavía con una variante, el brazalete presenta una superficie adhesiva en la proximidad de la sustancia.

De acuerdo con otra variante, la superficie adhesiva rodea a la sustancia.

De acuerdo todavía con otra variante, el parche comprende un soporte provisto de una cara que presenta una superficie en contacto con la sustancia y una superficie adhesiva destinada a entrar en contacto con la piel.

- 20 De acuerdo con una variante, el parche comprende un elemento de protección pelable solidario, en su caso, del soporte o del brazalete y que recubre a la sustancia.

De acuerdo todavía con una variante, el brazalete recubre a la sustancia.

- 25 Otro objeto de la invención concierne a la utilización de un dispositivo tal como el definido anteriormente para la aplicación de una sustancia sobre la piel, y/o para la facilitación de una sustancia por vía epi - o trans - cutánea a un paciente, especialmente un mamífero, en particular un ser humano (por ejemplo niño o adulto). El dispositivo puede ser utilizado especialmente para la vacunación de pacientes, para la desensibilización de pacientes, para probar la sensibilidad de pacientes a sustancias, o para la facilitación de cualquier sustancia activa, tal como especialmente polipéptidos biológicamente activos y/o antígenos, por ejemplo.

- 30 Así pues, el dispositivo puede ser utilizado para la vacunación de pacientes contra cualquier patógeno. De esta manera, un objeto particular de la invención reside en un método de vacunación de un paciente contra un patógeno, que comprende (i) la aplicación del dispositivo de acuerdo con la invención sobre la piel de un paciente, comprendiendo la sustancia un antígeno específico del citado patógeno, (ii) la fijación irreversible del brazalete alrededor de un miembro del paciente y el mantenimiento del brazalete, preferentemente en el mismo lugar, durante un período de tiempo que permita la transferencia del antígeno a la piel. El patógeno puede ser de naturaleza variada (virus, bacteria, parásito, etc) y el antígeno es típicamente de naturaleza polipeptídica o lipídica.

- 35 El dispositivo puede ser utilizado igualmente para la desensibilización de pacientes a alérgenos. Así, un objeto particular de la invención reside en un método de desensibilización de un paciente a un alérgeno, que comprende (i) la aplicación de un dispositivo de acuerdo con la invención sobre la piel de un paciente, comprendiendo la sustancia un antígeno específico del citado alérgeno, (ii) la fijación irreversible del brazalete alrededor de un miembro del paciente y el mantenimiento del brazalete, preferentemente en el mismo lugar, durante un periodo de tiempo que permita la transferencia del antígeno a la piel.

- 40 El dispositivo puede ser utilizado igualmente para la facilitación de cualquier sustancia activa. De esta manera, un objeto particular de la invención reside en un método de facilitación de una sustancia activa a un paciente, que comprende (i) la aplicación de un dispositivo de acuerdo con la invención sobre la piel de un paciente, comprendiendo la sustancia un antígeno específico del citado alérgeno, (ii) la fijación irreversible del brazalete alrededor de un miembro del paciente y el mantenimiento del brazalete, preferentemente en el mismo lugar, durante un periodo de tiempo que permita la transferencia de la sustancia a la piel. La sustancia es típicamente de naturaleza polipeptídica, como una hormona, una citoquina, un factor de crecimiento, un factor trófico, etc.

- 45 La sustancia contenida en el parche puede ser formulada en cualquier vehículo o excipiente adaptado, y puede ser en forma sólida (polvo), líquida (por ejemplo gel, pasta, solución), etc.

Otro objeto de la invención concierne a un procedimiento de fabricación de un dispositivo como el definido anteriormente, que comprende una etapa de ensamblaje funcional entre un parche y un brazalete de uso único y de fijación irreversible.

5 Otras características y ventajas de la invención se deducirán claramente de la descripción que seguidamente se hace de la misma, a título indicativo y en modo alguno limitativo, refiriéndose a los dibujos anejos, en los cuales:

- la figura 1 es una vista desde abajo de un primer modo de realización de dispositivo de aplicación de acuerdo con la invención, listo para ser colocado;

- la figura 2 es una vista en corte transversal del dispositivo de la figura 1;

- la figura 3 es una vista en corte transversal del brazalete tras su colocación;

10 - la figura 4 es una vista en corte transversal de un dispositivo formado por un kit de acuerdo con un segundo modo de realización;

- la figura 5 es una vista en corte transversal de un dispositivo formado por un kit de acuerdo con un segundo modo de realización.

15 En lo que sigue, los términos fijación irreversible o inviolable definirán una fijación que para ser desecha debe ser destruida al menos parcialmente.

La invención propone un dispositivo para la aplicación cutánea de una sustancia, que permite determinar o asegurarse de modo cierto de que una sustancia ha sido aplicada un tiempo suficientemente largo. El dispositivo comprende un parche que incluye a la citada sustancia destinada a penetrar o a entrar en contacto con la epidermis y un brazalete de uso único provisto de un sistema de fijación irreversible que permite evitar la retirada prematura del dispositivo y/o asegurarse de que ha sido respetado un tiempo de contacto suficiente de la sustancia contra la piel.

20 El parche puede ser de cualquier naturaleza, y de esta manera puede tratarse de cualquier dispositivo o de cualquier soporte o superficie aplicado sobre la piel de un paciente a fin de aplicarle una sustancia. Puede tratarse de un parche, oclusivo o no, de un sello, una tirita, etc. El parche puede estar compuesto de diferentes materiales (polímeros, plástico, metal, sello, etc.), y la sustancia puede quedar unida al parche de diferentes modos (impregnación, unión covalente, depósito, fuerzas electrostáticas, etc.).

25 Las figuras 1 a 3 ilustran de modo más preciso un primer modo de realización de un dispositivo 1 para la aplicación cutánea de una sustancia 2. El dispositivo 1 incluye un parche 3. El parche 3 comprende la sustancia 2 y un adhesivo 31, destinados a ser aplicados sobre la piel. El adhesivo 31 está dispuesto en la proximidad de la sustancia 2 a fin de mejorar su mantenimiento en contacto contra la piel del paciente. Ventajosamente, el adhesivo 31 rodea a la sustancia 2 para garantizar su contacto óptimo con la piel, pero naturalmente son posibles otras configuraciones (en tiras, manchas, etc.). El dispositivo 1 comprende además un brazalete 4 de uso único. El brazalete 4 está provisto de un sistema de fijación irreversible que permite impedir la retirada prematura del dispositivo, y así mantener la sustancia 2 contra la piel del paciente durante un periodo de tiempo suficiente.

30 El brazalete 4 está formado sensiblemente en forma de tira. El brazalete 4 comprende de modo en sí conocido dos partes de fijación 41 y 42, dispuestas en las dos extremidades de la tira. De modo en sí conocido, el brazalete 4 es flexible de modo que las partes de fijación 41 y 42 puedan ser unidas. Cuando las partes de fijación 41 y 42 están unidas, el brazalete 4 forma un anillo, como está ilustrado en la figura 3. Los medios de fijación irreversibles comprenden medios para fijar entre sí las partes 41 y 42 de modo irreversible. Estos medios de fijación comprenden un órgano de bloqueo dispuesto a nivel de la parte de fijación 41. El órgano de bloqueo comprende un tetón 51 y un taladro 53. El tetón 51 y el taladro 53 están conformados para que el tetón 51 pueda ser insertado de modo irreversible a través del taladro 53. El tetón 51 comprende así una extremidad ensanchada, seguida de una parte media más delgada. El órgano de bloqueo presenta un anillo 52 que delimita el taladro 53 y que es deformable elásticamente por el tetón, de modo que permita la inserción irreversible del tetón 51 a través del taladro 53. Una vez que la extremidad ensanchada del tetón 51 haya atravesado el taladro 53, el anillo se aloja en la parte media del tetón 51.

35 El anillo 52 está dispuesto sobre un saliente lateral de la parte 41. Este saliente lateral 43 es apto para ser abatido para insertar el tetón 51 en el taladro 53 del anillo 52. La parte de fijación 42 comprende varios taladros 54 repartidos en el sentido de la longitud del brazalete 4. Las diferentes posiciones longitudinales de los taladros permiten adaptar el tamaño del anillo formado a la dimensión del miembro del paciente. Como ilustra la figura 3, la fijación de las dos partes 41 y 42 es irreversible cuando el tetón 51 atraviesa a la vez un taladro 54 y el taladro 53, estando el saliente lateral 43 abatido sobre el resto de la parte 42.

40 Naturalmente, podrán ser utilizados otros medios de fijación irreversible de las partes de fijación, conocidos por el especialista en la materia en el ámbito de los brazaletes inviolables

Como está ilustrado en la figura 2, el dispositivo 1 comprende además un elemento pelable de protección 6. El elemento pelable de protección 6 recubre íntegramente al adhesivo 31 y a la sustancia 2, a fin de evitar su deterioro antes de su aplicación sobre la piel. El elemento pelable 6 está provisto de una lengüeta de agarre que facilita su pelado. En la figura 1, el dispositivo está representado en ausencia del elemento pelable 6.

5 En este modo de realización, el dispositivo facilitado comprende inicialmente un parche 3 solidario del brazalete 4. El brazalete 4 forma en la práctica un soporte en contacto con el adhesivo 31 y la sustancia 2. Así pues, la irreversibilidad de la fijación garantiza la aplicación sobre la piel de la sustancia 2 del parche 3 hasta la rotura del brazalete 4 o del sistema de fijación.

10 En sustitución o como suplemento de la fijación mecánica irreversible de los medios de los elementos 51 a 54, puede preverse igualmente que las dos partes 41 y 42 presenten superficies mutuamente adhesivas. El especialista en la materia podrá determinar un adhesivo adecuado para que un intento de apertura del anillo conduzca a un deterioro visible del brazalete o del adhesivo.

15 En los modos de realización de las figuras 4 y 5, el parche 3 y el brazalete 4 son facilitados en forma de kit. El parche 3 y el brazalete 4 de estos modos de realización disponen de medios de solidarización mutuos. Estos medios de solidarización mutuos son ventajosamente irreversibles, de modo que la irreversibilidad de la fijación garantice la aplicación sobre la piel de la sustancia 2 del parche 3 hasta la rotura del brazalete 4 o del sistema de fijación. Estos modos de realización permiten por ejemplo elegir un parche 3 que presente una dosificación deseada de la sustancia 2, y después solidarizar este parche 3 de modo irreversible a un brazalete de uso único 4. Ventajosamente, podrá preverse que el brazalete 4 y el parche 3 estén dispuestos en el interior de un mismo envase no ilustrado.

20 El dispositivo 1 de acuerdo con el modo de realización ilustrado en la figura 4 comprende un brazalete 4 similar al del primer modo de realización. El dispositivo 1 comprende además un parche 3 destinado a ser solidarizado irreversiblemente al brazalete 4. El parche 3 comprende un soporte 32, tal como un film sintético. Una sustancia 2 y un adhesivo 31 son solidarios de una primera cara del soporte 32. Un adhesivo 33 es solidario de una segunda cara del soporte 32. El adhesivo 33 está destinado a solidarizar el parche 3 de modo irreversible al brazalete 4. El brazalete 4 dispone de una superficie destinada a asegurar la adhesión con el adhesivo 33. Después de la solidarización del brazalete 4 y del parche 3, esta superficie ventajosamente recubre íntegramente a la sustancia 2. Se garantiza así el contacto de la sustancia 2 con la piel mientras se lleva el brazalete 4.

30 Un elemento pelable de protección 6 recubre íntegramente al adhesivo 31 y a la sustancia 2. Un elemento pelable de protección 7 recubre íntegramente al adhesivo 33, a fin de evitar su deterioro antes de su aplicación contra el brazalete 4. Como el elemento pelable 6, el elemento pelable 7 dispone de un órgano de agarre para facilitar su pelado.

35 El dispositivo 1 de acuerdo con el modo de realización ilustrado en la figura 5 comprende un brazalete 4 similar al del primer modo de realización. Dos taladros 44 están además dispuestos en una zona media del brazalete 4. El dispositivo 1 comprende además un parche 3 destinado a ser solidarizado irreversiblemente al brazalete 4. El parche 3 comprende un soporte 32, tal como un film sintético. Una sustancia 2 y un adhesivo 31 son solidarios de una primera cara del soporte 32. Dos tetones 34 están en saliente desde una segunda cara del soporte 32. Los tetones 34 y los taladros 44 están configurados para garantizar una solidarización irreversible del brazalete 4 y del parche 3. Para esto, los taladros 44 pueden estar delimitados por anillos similares al anillo 52.

40 En los modos de realización de las figuras 4 y 5, puede preverse que el soporte 32 presente propiedades electrostáticas sobre la cara en contacto con la sustancia 2. Un ejemplo de tal soporte está descrito por ejemplo en la solicitud de patente WO02/071950 o WO2006/128981. Puede preverse entonces que una sustancia 2 en forma de partículas sea mantenida en contacto con el soporte 32 por fuerzas electrostáticas. Se comprende sin embargo que la presente solicitud puede ser aplicada a cualquier tipo de parche.

45

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1) para la aplicación cutánea de una sustancia (2) a un paciente, caracterizado por que comprende:
- un parche (3) que comprende la citada sustancia (2); y
 - un brazalete (4) de uso único que comprende un sistema de fijación irreversible que permite asegurarse de que ha sido respetado un tiempo de contacto suficiente de la sustancia con la piel.
- 5
2. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el brazalete comprende dos partes de fijación (41, 42) y en el cual el sistema de fijación irreversible del brazalete comprende medios (51, 52, 53, 54) para fijar entre sí de modo irreversible las dos partes de fijación, formando el brazalete (4) un anillo cuando las dos partes de fijación están unidas.
- 10
3. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual las dos partes de fijación comprenden superficies mutuamente adhesivas.
4. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual:
- una de las dos partes de fijación comprende un órgano de bloqueo (51, 52, 53) que presenta un taladro (53), y comprende un tetón (51) apto para ser insertado de modo irreversible a través del taladro;
 - la otra de las dos partes de fijación comprende al menos un taladro (54) susceptible de ser atravesada por el tetón.
- 15
5. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el órgano de bloqueo presenta un anillo (52) que delimita el taladro (53) y deformable elásticamente de modo que permite la inserción irreversible del tetón (51).
6. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende medios de solidarización (33, 34) del parche al brazalete.
- 20
7. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual los medios de solidarización del parche al brazalete son irreversibles.
8. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual los medios de solidarización irreversible comprenden una superficie del parche o del brazalete impregnada de adhesivo (33) y recubierta de un elemento pelable de protección (7).
- 25
9. Dispositivo (1) de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en el cual los medios de solidarización irreversible del parche (3) al brazalete (4) comprenden un órgano (34) del parche y un órgano (44) del brazalete mutuamente enclavables.
10. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende un envase que contiene al brazalete (4) y al parche (3).
- 30
11. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual el brazalete (4) presenta una superficie en contacto con la sustancia (2).
12. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el brazalete (4) presenta una superficie adhesiva (31) en la proximidad de la sustancia (2).
13. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual la superficie adhesiva (31) rodea a la sustancia (2).
- 35
14. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual el parche comprende un soporte (32) provisto de una cara que presenta una superficie en contacto con la sustancia (2) y una superficie adhesiva (31) destinada a entrar en contacto con la piel.
- 40
15. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el parche (3) comprende un elemento de protección pelable (6) solidario, en su caso, del soporte (32) o del brazalete (4) y que recubre a la sustancia (2).
16. Dispositivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el brazalete (4) recubre a la sustancia (2).

