

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 128**

51 Int. Cl.:

A61M 31/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2003 PCT/US2003/019820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2003 WO04000389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2003 E 03761282 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 1534376**

54 Título: **Microperforador de rápida disolución para administración de medicamentos y otras aplicaciones**

30 Prioridad:

25.06.2002 US 179749

16.09.2002 US 411063 P

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

29.03.2017

73 Titular/es:

**THERAJECT, INC. (100.0%)
39270 PASEO PADRE, SUITE 112
FREMONT, CA 94538, US**

72 Inventor/es:

KWON, SUNG-YUN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 128 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

Microperforador de rápida disolución para administración de medicamentos y otras aplicaciones

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la administración percutánea de medicamentos.

5 Antecedentes de la invención

Para ser efectivo, cualquier medicamento debe ser transportado a través de una o más barreras biológicas en el cuerpo, a velocidades y en cantidades que sean terapéuticamente efectivas. En muchos casos los medicamentos pueden administrarse oralmente (*per os*) con eficacia suficiente, pero en muchos otros casos la ruta oral no es efectiva debido a la degradación severa en el tracto gastrointestinal, la mala absorción en la membrana intestinal y/o descomposición inicial por parte del hígado. Estos retos son particularmente problemáticos para muchos de los medicamentos más nuevos, que incluyen proteínas, péptidos y constituyentes de ADN. La insulina humana recombinante, la hormona de crecimiento, la eritropoyetina, el interferón y otras proteínas, por ejemplo, tiene que administrarse todas en la actualidad de alguna manera distinta de la administración oral.

Una alternativa es administrar medicamentos por vía percutánea, es decir por o a través de la piel. De manera típica esto se lleva a cabo utilizando una inyección parenteral con jeringas o catéteres estándar. Desafortunadamente, una inyección con aguja puede provocar fobia a las agujas, dolor sustancial y daño local a la piel en muchos pacientes. La inyección con aguja también es problemática para administración continua de un medicamento o para diagnóstico continuo.

Una solución a estos problemas es administrar medicamentos por vía transdérmica, la cual habitualmente involucra difusión de un medicamento a través de la piel. Una vez el medicamento alcanza la profundidad dérmica (por debajo de la capa epidérmica), el medicamento se difunde rápidamente a las capas profundas de los tejidos y otras partes del sistema por vía de la circulación sanguínea. Pero la capa más externa de piel, el estrato córneo, representa una barrera importante a la penetración transdérmica del medicamento de modo que la mala permeabilidad a la piel de muchos medicamentos inciden en contra de la amplia aplicabilidad de administración transdérmica.

Para mejorar la administración transdérmica se han utilizado promotores químicos, iontoforesis, electroporación, ultrasonido y elementos térmicos. Sin embargo, estas técnicas no son adecuadas para algunos tipos de medicamentos y fallan con frecuencia al proporcionar un nivel terapéutico de administración. Por otra parte, estas técnicas algunas veces dan lugar a reacciones indeseables en la piel y/o no son prácticas para administración continua controlada de medicamento durante un período de horas o días.

Se han hecho algunos intentos de mejorar la administración transdérmica utilizando inyección de partículas o de líquidos. Una ventaja principal de estas técnicas es la eliminación de agujas y la reducción de incidencia de contaminación. Sin embargo, la inyección transdérmica causa frecuentemente dolor y/o hemorragia sub-dérmica. Una técnica, la inyección biolística de partículas, es difícil de administrar de manera precisa y continua y puede causar micro hemorragia.

Otros han usado microagujas (< 1mm de diámetro) para efectuar una administración percutánea del medicamento. Las microagujas han sido utilizadas para administrar un medicamento a través de un lumen en las agujas, para administrar un medicamento a lo largo de la parte externa de los ejes de las agujas, o como perforadores de piel para aplicación subsiguiente de medicamento en parches. Las microagujas de silicona, por ejemplo, han sido desarrolladas utilizando procedimientos de fabricación de la industria de semiconductores. Se describen ejemplos en el documento US 6334856 de Allen et al. (enero de 2001), en el documento US 6256533 de Yuzhakov, et al. (julio de 2001), en el documento US 6312612 de Sherman, et al., (noviembre de 2001), y en el documento US 6379324 de Gartstein, et al. (abril de 2002). Desafortunadamente, las agujas de silicona no son capaces de disolverse en la piel y cuando se rompen durante su uso pueden producir irritación considerable e incluso infección.

Se conocen implantes capaces de disolverse pero solamente en formulaciones de disolución lenta. Se encuentran ejemplos en el documento US 6485453 de Buch-Rasmussen et al. (noviembre de 2002), en el documento US 5021241 de Yamahira et al. (junio de 1991), y en el documento WIPO WO/9608289 de Societe de Conseils de Recherché et d'Applications Scientifiques, S.A. (publicado en marzo de 1996). Como resultado, el uso de implantes capaces de disolverse ha sido limitado en gran parte a hormonas y a otras sustancias para las cuales es deseable administrar dosis bajas durante períodos extendidos de tiempo.

Un corolario es que no ha habido incentivo para producir conjuntos de microagujas u otros microdispositivos capaces de implantarse. Mientras el producto se está disolviendo lentamente, la administración se controla mejor utilizando una microaguja única para administrar pequeñas dosis o una única aguja más grande o comprimido para administrar dosis más grandes (véase, por ejemplo, el documento US 4077406 de Sandhage et al., (marzo de 1978).

5 Serían deseables microimplantes de rápida disolución debido a que permitirían una administración de dosis intermedias sólo con mínimo dolor y mínima incomodidad. Pero ese concepto ha sido difícil de lograr hasta ahora debido a la ausencia de vascularidad en el estrato córneo y la epidermis, lo cual impide una disolución controlada de los microimplantes. De esta manera, todavía se mantiene una necesidad de desarrollar vehículos de administración percutánea de medicamento de rápida disolución que incluyen especialmente conjuntos de microagujas u otros microperforadores de la piel.

Por otra parte, el documento US 5 749 376 A divulga un método médico para descontaminar instrumentación quirúrgica utilizada, hecha de material biocompatible.

Sumario de la invención

10 Al menos un problema mencionado antes se resuelve mediante un dispositivo de parche para la piel de acuerdo con la reivindicación 1. Otros desarrollos son objeto de las reivindicaciones dependientes.

15 Se describen aparatos y métodos que administran medicamentos por vía percutánea utilizando microperforadores de disolución rápida ("MPDR"). Tal como se usa en la presente, el término "microperforadores" se refiere de modo genérico a agujas, cuchillas, dispositivos cortantes, para pinchar o cualesquiera otros dispositivos que midan menos de 1 mm de diámetro promedio, independientemente de la forma de corte transversal.

20 Los microperforadores incluyen una matriz sólida de material capaz de disolverse (incluyendo que sea capaz de fundirse o de biodegradarse) el cual contiene uno o más medicamentos seleccionados. El o los medicamentos dentro del material de matriz pueden estar distribuidos en los intersticios o de cualquier otra manera adecuada. Los microperforadores pueden asociarse de manera fluida con un reservorio del mismo medicamento o de uno diferente y dicho medicamento puede transportarse hacia la piel por las microagujas mismas o por canales creados por perforación de la piel con ayuda de las microagujas. En modalidades preferidas, el reservorio incluye un solvente que acelera la disolución de los microperforadores después de la aplicación de los microperforadores a la piel. El reservorio puede estar incluido de manera ventajosa en un parche que puede incluir un anillo de adhesivo el cual se pega y sostiene el reservorio contra la piel del paciente cubriendo la región perforada de la piel.

25 La inclusión de materiales que se hinchan dentro de la matriz facilita la creación de canales de transporte de medicamento manteniendo las incisiones abiertas por un período de tiempo más largo. Tales canales, especialmente en la capa más externa de la piel, pueden disminuir ventajosamente las propiedades de barrera de la piel para administración controlado del medicamento o para proporcionar acceso al monitoreo de fluidos corporales u otros analitos.

30 En la presente se contemplan microperforadores que incluyen un solo medicamento o una mezcla de medicamentos, dependiendo de la aplicación y las propiedades físicas/químicas del medicamento o de los medicamentos. Los microperforadores se disuelven rápidamente, lo cual en la presente significa que al menos el 50% de los microperforadores se disuelven en o sobre la piel dentro de 1 hora de administración.

35 Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la presente invención se volverán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de modalidades preferidas de la invención, junto con los dibujos acompañantes en los cuales los numerales iguales representan componentes iguales.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una sección de corte transversal esquemática de la piel de un paciente.

Las figuras 2A-2G son vistas en perspectiva de ejemplos de microperforadores adecuados.

40 La figura 3 es una vista de planta de un conjunto de microperforadores y un anillo anular circundante de adhesivo, los cuales son parte de un sistema de MPDR.

Las figuras 4-9 ilustran mecanismos de activación que pueden usarse para penetración de la piel por parte de MPDR.

La figura 10 ilustra un sistema reservorio de medicamento.

45 Las figuras 11A-11C y 12A-12F ilustran la operación de algunos sistemas de parche contemplados.

Descripción de los mejores modos de la invención

La figura 1 es una vista de sección de corte transversal de las capas superiores de la piel 11, incluyendo un estrato córneo 13, una capa epidérmica o epidermis 15 y una capa dérmica o dermis 17. La capa más externa de piel, el estrato córneo 13, es una capa de células muertas, habitualmente entre 10 y 20 micras (μm) de espesor. El estrato

córneo 13 contiene queratinocitos hidrofílicos rodeados por una matriz extra-celular hidrófuga de lípidos, principalmente ceramida. Debido a la singularidad de la composición, el estrato córneo 13 presenta la barrera más grande al flujo transdérmico de medicamentos u otras moléculas en el cuerpo y de fluidos corporales y otros analitos afuera del cuerpo. El estrato córneo 13 se renueva continuamente por desprendimiento de células de córnea, con un tiempo promedio de sustitución de 2-3 semanas.

Por debajo del estrato córneo 13 se encuentra la epidermis viable o capa epidérmica 15 que tiene un espesor entre 50 y 100 μm . La epidermis no contiene vasos sanguíneos e intercambia libremente metabolitos por difusión hacia y desde la dermis 17, localizada inmediatamente debajo de la epidermis 15. La dermis tiene un espesor entre 1 y 3 mm y contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Una vez un medicamento alcanza la capa dérmica, el medicamento va a perfundir por la circulación del sistema.

Los sistemas preferidos de administración de medicamentos incluyen un conjunto de microperforadores de rápida disolución, preferiblemente al menos 5, 10, 25, 50, 100 o incluso 200 en un área de aproximadamente 1 cm^2 , al menos una, o que se forma como una matriz sólida de una o más agujas o cuchillas, cada una afilada en un primer extremo para penetración de la piel. Cada microperforador es suficientemente fuerte e intacto para perforar el estrato córneo y es capaz de biodegradarse o disolverse, cuando el microperforador (y el medicamento) ha penetrado en el cuerpo del paciente, con fluido corporal y/o solvente en el reservorio de medicamento. El proceso de biodegradación o disolución puede ocurrir ventajosamente durante un intervalo de tiempo deseado entre algunas décimas de segundo y algunas horas.

Los presentes inventores han descubierto que las velocidades deseadas de disolución pueden realizarse efectivamente suministrando una fuente externa de solvente y que dicho solvente puede administrarse convenientemente por medio de un parche de recubrimiento. Han sido demostrados muchos microperforadores contemplados en los cuales un parche dosifica agua como el solvente principal junto con un medicamento. Los microperforadores pueden ser una matriz que contiene una solución sólida del mismo o de diferente medicamento y dependiendo de la composición de la matriz y del tamaño y de la forma de los microperforadores, al menos el 50% de los microperforadores pueden estar hechos para disolverse dentro de cualquier período deseado de tiempo desde décimas de segundo hasta minutos y hasta una o más horas de aplicación.

Las figuras 2A-2G son vistas en perspectiva de algunas de las formas contempladas de microperforadores usados en un conjunto. El microperforador en la figura 2A es un cono con una punta similar a una cúspide que puede proporcionar potencia extra de penetración. El microperforador en la figura 2C tiene una forma de cono convencional con una punta de penetración lineal convencional. Los microperforadores en las figuras 2B y 2E tienen una forma de cilindro más como para un cilindro circular y para un cilindro rectangular (o, más generalmente, poligonal), respectivamente. El microperforador en la figura 2D tiene una forma de cono poligonal. Los microperforadores en las figuras 2F y 2G proporcionan secuencias de una o más cuchillas afiladas o cortantes (rectas o serradas) que hacen contacto con la piel y la penetran. En este caso también pueden usarse otras formas con una punta afilada o de cuchilla.

Los microperforadores pueden tener cualquier forma adecuada, incluyendo a manera de ejemplo varillas rectas o afiladas, pirámides, calzos o cuchillas tales como se ilustran en las figuras 2A-2G. En una modalidad preferida, el diámetro externo de un microperforador es más grande en la base o segundo extremo, alrededor de 1-1000 μm , y el diámetro externo del microperforador cerca del primer extremo es preferiblemente de 5-500 μm , y más preferiblemente de 5-25 μm en el primer extremo. Los microperforadores pueden tener ventajosamente un diámetro de punta mínimo no mayor que 20 μm . La longitud de un microperforador se encuentra normalmente en un intervalo de 1-2000 μm , más preferiblemente en un intervalo de 100 -1000 μm . La piel no es una superficie tersa y resistente y tiene diferentes profundidades a nivel microscópico. Adicionalmente, el espesor del estrato córneo y la elasticidad de la piel varían de persona a persona, de sitio a sitio en el cuerpo de una persona dada cualquiera. Una profundidad de penetración deseable tiene un intervalo, antes que un valor individual, para administración efectiva de medicamento y penetración relativamente sin dolor y sin sangre. La profundidad de penetración de un microperforador puede afectar el dolor así como también la eficiencia de administración. En aplicaciones transdérmicas, la "profundidad penetrada" del microperforador es preferiblemente de menos de 100 μm de modo que un microperforador, insertado en la piel a través del estrato córneo, no penetra más allá de la epidermis. Esta es una estrategia óptima para impedir hacer contacto con los nervios y los vasos sanguíneos. En tales aplicaciones, la longitud real del microperforador puede ser mayor para tomar en cuenta la capa basal asociada con el sistema de MPDR que no está siendo plenamente insertado en la piel debido a la elasticidad excesiva y/o la aspereza de la piel.

Dependiendo de necesidades médicas, la penetración en la dermis con microperforador puede requerirse en algunas aplicaciones. En estos casos, la porción penetrante de un microperforador puede utilizarse ajustando varias variables (longitud, dimensión, propiedades mecánicas de la capa basal o de sustrato así como la carrera y la velocidad de inserción de un microperforador), así como también tomando en cuenta la elasticidad de la piel objetivo, la dureza de la piel y la aspereza de la superficie.

Una capa basal (mostrada en las figuras 3 y 10) proporciona protección para aislar una región de piel perforada de la contaminación y la capa basal puede contener agentes antibacterianos y puede crear oclusión para hidratar la piel

perforada para promover el flujo de fluidos. Un canal portal se contraerá o expandirá probablemente dependiendo de las propiedades del material de microperforador después que el microperforador se disuelve o se hincha.

5 Las funciones primarias de un microperforador son perforar el estrato córneo, proporcionar pronta iniciación y pronto corte de la administración de medicamento y opcionalmente ayudar a mantener el canal abierto para subsiguiente administración de medicamento o monitoreo de fluido corporal. Mientras que un microperforador se disuelva razonablemente rápido (lo cual depende de las circunstancias) y sea suficientemente fuerte para penetrar el estrato córneo, cualquier material biocompatible puede servir como un microperforador.

10 En la producción de un microperforador puede prepararse un molde usando mecanizado de precisión, micromecanizado (tal como SMEM), o mecanizado a base de láser o de electro-descarga. Una vez se prepara el molde, se vacía una solución líquida que incluye el material matriz y el o los medicamentos en el molde y se seca. Dependiendo de la viscosidad y de otras propiedades físicas y químicas de la solución líquida, puede necesitarse fuerza adicional, tal como fuerza centrífuga o fuerza de compresión, para llenar el molde. Para formar una solución sólida, el solvente necesita secarse al aire, secarse al vacío o secarse por congelamiento. Una vez se forma una solución sólida, se separa un microperforador del molde y se corta a una forma y tamaño apropiados.

15 Cuando se usa una forma en polvo para el material de matriz, el polvo puede esparcirse ventajosamente sobre el molde. Dependiendo de las propiedades químicas y físicas del polvo, puede aplicarse entonces calentamiento al polvo para fundir o insertar materiales viscosos en el molde. De manera alternativa, el polvo puede insertarse en el molde a presión y/o aplicando calor, con o sin uso de agentes aglutinantes. Cuando se han formado microperforadores en un conjunto, el conjunto se enfría, se separa del molde y se incorpora a un sistema de MPDR.

20 Otra estrategia adecuada para fabricación de un conjunto es foto-reticulación. Una solución de polímero que incluye un foto-iniciador se vacía en el molde y se solidifica por irradiación. Una vez se solidifica la solución, la solución sólida puede desprenderse, cortarse y adquirir una forma de un tamaño apropiado. Otra estrategia concebible para hacer conjuntos de microperforadores es la fabricación de una pluralidad de microfibras que se enrollan, se ordenan y se combinan en un émbolo.

25 Una gran cantidad de polímero son materiales adecuados de matriz para microperforadores, que incluyen pero no se limitan a polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), dextrina, mono- y poli-sacáridos, carboximetilcelulosa de sodio, polialcohol, gelatina, goma arábiga, alginato, quitosán ciclodextrina y otros biopolímeros.

30 Pueden usarse derivados de carbohidratos tales como derivados de azúcar (trehalosa, glucosa, maltosa, lactosa, lactulosa, fructosa, turanosa, melitosa, melezitosa, dextrano, sorbitol, xilitol, palatinita y manita). Pueden usarse vidrios hidrosolubles tales como silicatos de fosfato, nitrato y carboxilato, así como también cloruro de magnesio, cloruro de potasio y cloruro de calcio para un material de matriz, ya sean solos o mezclados con un polímero de matriz.

35 Otros ejemplos de materiales adecuados de matriz incluyen surfactantes hidrofílicos no iónicos o iónicos o aditivos lipofílicos seleccionados entre alquilo-glucósidos, alquilo-maltósidos, alquiltioglucoídos, laurilo-macrogolglucéridos, éteres alquílicos de polioxietileno, alquilo-fenoles de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos y de glicerina y polietilenglicol, ésteres de ácido graso y de sorbitán y polioxietileno, copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácido graso poliglicerina, glicéridos de polioxietileno, esteroides de polioxietileno, derivados de análogos de los mismos, aceites vegetales de polioxietileno, aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno, mezclas de reacción de polioles y al menos un miembro del grupo consistente en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides, succinatos de tocoferol polietilenglicol, ésteres de azúcar, éteres de azúcar; sucroglicéridos, y mezclas de los mismos.

45 Surfactantes iónicos adecuados incluyen sales de alquil-amonio; ácidos y sales biliares, análogos y derivados de los mismos; derivados de ácido graso de aminoácidos, carnitinas, oligopéptidos, y polipéptidos; derivados glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lactilatos de acilo; ésteres mono-diacetilados de ácido tartárico y mono-diglicéridos; monoglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico y mono-diglicéridos; sales de alginato; alginato de propilenglicol; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitina y lisolecitinas hidrogenadas; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; fosfolípidos y derivados de los mismos; sales de alquilo-sulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; y mezclas de los mismos.

55 Aditivos lipofílicos adecuados incluyen alcoholes, éteres alquílicos de polioxietileno, ácidos grasos, ácidos biliares, ésteres de ácido graso y glicerina, ésteres acetilados de ácido graso y glicerina, ésteres de ácidos grasos y alcohol inferior, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol; ésteres de ácido graso y de glicerina y polietilenglicol, ésteres de ácido graso y propilenglicol, glicéridos de polioxietileno, derivados de ácido láctico y mono/diglicéridos, diglicéridos de propilenglicol, ésteres de ácido graso y sorbitán, ésteres de ácido graso y de sorbitán y polioxietileno, copolímeros en bloques de polioxietileno-polioxipropileno, aceites vegetales transesterificados, esteroides, derivados de esteroles, ésteres de azúcar, éteres de azúcar, sucroglicéridos, aceites vegetales de polioxietileno, aceites

vegetales hidrogenados de polioxietileno, mezclas de reacción de polioles y al menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides y mezclas de los mismos.

5 Tal como se usa en la presente, un "conjunto" de microperforadores significa una agrupación de al menos 9 microperforadores, independientemente de si están separados regularmente en el espacio o no. Normalmente, los conjuntos incluirán muchos más microperforadores, preferiblemente cien o más. Por conveniencia de fabricación, los microperforadores en un conjunto generalmente (pero no necesariamente) serán todos de aproximadamente el mismo tamaño y la misma forma, y todos tendrán sustancialmente la misma composición.

10 La figura 3 es una vista de planta de un sistema de parche formado sobre un conjunto de microperforadores 31 que están rodeados opcionalmente por una capa basal que incluye una región anular 33 que contiene adhesivo y un agente anti-bacteriano (opcional), para aislar la región de perforación de otras regiones sobre la piel del paciente. La región anular 33 de adhesivo está destinada a sostener el conjunto en la piel e impedir o reducir la probabilidad del paso de materia foránea y/o infección externa. Opcionalmente un reservorio de medicamento (no mostrado en la figura 3) puede estar localizado encima del conjunto de microperforadores 31 y/o también puede estar envuelto por
15 la región anular 33 del adhesivo.

20 La figura 4 es una vista lateral seccional que ilustra un mecanismo 40 de activación-desactivación de perforación que causa que uno o más microperforadores 41 penetren o se retiren de la piel del paciente 42 para iniciar y/o cortar la administración de un medicamento contenido en el microperforador o los microperforadores. La iniciación o el corte de administración de medicamento pueden ocurrir en un lapso tan pequeño como de aproximadamente 5 minutos, por inserción o remoción del microperforadores o de los microperforadores 41. La profundidad de penetración de microperforadores se ajusta mediante un mecanismo 43A y 43B (opcional) de ajuste de perforación tal como una perilla o un tornillo. Los microperforadores 41 se impulsan hacia la piel del paciente 42 por un resorte o un mecanismo similar 44 que se controla por un dispositivo 45 que acciona el mecanismo de perforación.

25 La figura 5 es una vista lateral seccional que ilustra un mecanismo 50 de activación-desactivación de perforación en el cual uno o más microperforadores 51 se impulsan hacia, o se retiran de, la piel del paciente 52 por medio de un tornillo 54 que se controla mediante una perilla de tornillo o motor o dispositivo similar 55.

30 La figura 6 es una vista lateral seccional que ilustra un mecanismo 60 de activación-desactivación de perforación en el cual se impulsan uno o más microperforadores 61 hacia la piel del paciente 62 mediante un dispositivo de vacío 65, luego se inyecta por un resorte 64 que causa que los microperforadores 62 se extiendan desde, o se retiren a un estuche de activación 66. La aplicación de un vacío suave en la región de perforación de la piel puede ayudar a reducir la variabilidad de la piel.

La figura 7 es una vista lateral seccional que ilustra un mecanismo 70 de activación-desactivación de perforación en el cual uno o más microperforadores 71 se impulsa a, o se retira de, la piel del paciente 72 mediante mecanismo 74 de expansión de gas que incluye una cámara 75 de presión de gas y un reservorio 76 de gas.

35 La figura 8 ilustra un medio por el cual los mecanismos de microperforador mostrados en las figuras 4, 5, 6 y/o 7 pueden usarse para controlar el movimiento lo cual incluye pero no se limita a la profundidad de penetración de los microperforadores 82 correspondientes en y afuera de la piel del paciente 81. Este diseño puede usarse con laparoscopios o endoscopios para administración interna de medicamento.

40 La figura 9 es una vista lateral seccional que ilustra un mecanismo 90 de desactivación de perforación en el cual uno o más microperforadores 91 se impulsa hacia la piel del paciente 92 por presión, se aplica manualmente a dedo o mediante otro mecanismo 93 de presión, a un lado del o de los microperforador(es).

45 Opcionalmente, un sistema de parche 100, ilustrado en la figura 10, incluye un reservorio de medicamento 101, que contiene un segundo medicamento que puede ser el mismo o diferente del primer medicamento, que se localiza encima y adyacente al conjunto de microperforadores 102 y que tiene un sistema 103 de administración de medicamento de reservorio controlado de modo independiente. El sistema 100 de parche de medicamento incluye preferiblemente una película 104 de respaldo que rodean el reservorio 101 de medicamento e incluye una región adhesiva anular 105 (capa basal, mejor ilustrada en la figura 3) que rodea y sella aislando la región 106 de perforación de la piel. Un revestimiento plástico 107 de liberación se despegar antes de la perforación de la piel y protege el conjunto hasta que se despegar el revestimiento.

50 En una modalidad preferida, el reservorio en un sistema de parche contiene un medicamento y opcionalmente contiene un promotor químico en un reservorio líquido, un anti-irritante de la piel, un producto químico anti-infección y/u otros productos químicos en forma líquida. El promotor químico puede sacarse de entre alcohol alquílico, alfa bisabodol, alcohol decílico, dexpanthenol, dodecanol, etilenglicol, alcoholes grasos, glicerina, hexadecanol, isopropanol, octadecanol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, tricloroetanol, trifluoroetanol, alquil-acetamida, crotamitón,
55 lauril-dietanolamida, toluamida, dimetil-acetamida, dimetil-formida, formamida, nicotinamida, acil-amino-ácidos, alanina, arginina, prolina, serina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glicerina, valina, leucina, isoleucina,

5 proteína aprotinina, azona, aceites esenciales tales como carvona, cineol, eucaliptol, eugenol, metol, metona, ácidos grasos de terpeno, tales como ácido carboxílico, ácido cáprico, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo (IPM), ácido isoesteárico, monolaurato de glicerina (GML), monooleato de glicerina (GMO), ácido láctico, ácido linoleico, ácido láurico, laurato de metilo, miristato de metilo, ácido oleico, monolaurato de polietilenglicol, monooleato de sorbitán (SMO), cocoato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monooleato de sacarosa, triglicérido, promotores macrocíclicos tales como ciclodextrina, ciclopentadecanona y ciclopehtadecanólido, fosfolípidos, promotores de fosfolípido/fosfato tales como dialquilo-fosfato, lecitina, dioxano, alquilosulfonas, alquilosulfonas, éter cetílico, dimetilsiloxano cíclico, decametiltetrasiloxano, sulfóxidos dialfílicos, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, hexametildisiloxano, metil-octilsulfóxido, bromuro de alquilo-amonio, nicotinato de bencilo, butilazociclopentano, capsaicina, tioglicolato de calcio, amina cíclica, sebacato de dietilo, acetato de dimetilamino, éter monoetílico de etilenglicol, imidazol, metilortoformiato, oxazolina, prolina, urea, uretano, macrociclos, aminas, alquilpirrolidonas, N-metil-pirrolidona, etil-pirrolidona, pirrolidona, hidroximetil-pirrolidona, hexil-pirrolidona, lauril-pirrolidona, pirrolidona-ácido carboxílico, lauril-pirrolidona-ácido carboxílico, ácido piroglutámico, dodecil-sulfato de sodio, deoxicolato de sodio, lauril-sulfato de sodio, monopalmitato de sorbitán, trioleato de sorbitán, caseína de soja, terpenos, derivados de piperazina, traurocolato de sodio, liposoma, bisbolol, ditiotreitól y vitamina E (α -tocoferol).

10 Las figuras 11A/11B/11C son vistas laterales seccionales que ilustran una modalidad preferida de un procedimiento de inserción de parche en una aplicación transdérmica. En la figura 11A, se aplica un adhesivo en una capa basal 111 de un parche 110 a la piel 112 para mantener el parche contra la piel. En este punto, los microperforadores 113 se desplazan de la piel 112. En la figura 11B, se activa un émbolo u otro mecanismo 114 para mover los microperforadores 113 en contacto con la piel 112, para penetrar el estrato córneo y para pasar a la epidermis o a la dermis. En la figura 11C, los microperforadores 113 y una capa basal 115 permanecen en contacto con la piel 112 y, opcionalmente, el resto del sistema de parche se desplaza de la piel. En una modalidad preferida, las moléculas de medicamento en un reservorio dentro del reservorio superior del sistema de parche fluyen a través del canal creado por un microperforador total o parcialmente disuelto y dentro de la epidermis. Las moléculas de medicamento se difunden luego dentro de la dermis para tratamiento local o para transporte a través del cuerpo.

25 Es importante que los microperforadores en el conjunto se disuelvan al contacto con (es decir, en o sobre) la piel. La disolución puede ocurrir de modo químico o físico (tal como mediante fusión a temperaturas de la piel) o ambos. La disolución adecuada de un microperforador significa en la presente que al menos 50% (en peso) del microperforador se disuelve dentro de cuatro horas de administración. En muchos casos, se prefiere una velocidad mayor de disolución, tal como cuando al menos 50% (en peso) del microperforador se disuelve dentro de dos horas, una hora, 30 minutos o incluso 10 minutos de administración. Una rápida disolución significa que al menos 50% (en peso) del microperforador se disuelve dentro de una hora de administración.

30 Los microperforadores se consideran "sustancialmente sólidos" mientras sean suficientemente sólidos para perforar la piel a un grado necesario para administrar un medicamento contenido en los perforadores.

35 Sistemas preferidos de parche incluyen un reservorio que contiene un líquido o una forma de gel del segundo medicamento y uno o más microperforadores que se extienden desde al menos una parte de la superficie del reservorio. Los microperforadores asociados con el sistema de parche penetran el estrato córneo de la piel para mejorar la administración percutánea de medicamento y para proporcionar pronta administración de medicamento y/o corte pronto de la administración de medicamento. En el sistema de parche, los microperforadores y el reservorio pueden estar contruidos como una sola unidad o como unidades separadas.

40 El reservorio de parche está destinado a proporcionar administración sostenida, controlable de un (segundo) medicamento líquido o semi-líquido hacia o a través de una barrera biológica de modo que se crean canales de difusión que permanecen abiertos después de inserción y disolución de un microperforador (matriz más medicamento). El tamaño, la forma, la composición y la densidad de área de los microperforadores afectan la velocidad de administración de medicamento a través de los canales de piel. De modo alternativo, otros mecanismos de control tales como iontoforesis, sonoforesis, componentes de calentamiento y fuerzas de vibración mecánica pueden acelerar, desacelerar o controlar de otra manera el transporte de medicamento a través del estrato córneo.

45 Los sistemas de parche se aplican preferiblemente a la piel de modo que uno o más microperforadores penetran a través del estrato córneo, hacia la epidermis o hacia la dermis dependiendo de la aplicación. En una modalidad preferida, las moléculas de medicamento en un reservorio en un sistema de parche fluyen a través del canal creado por un microperforador total o parcialmente disuelto y hacia la epidermis o la dermis. Las moléculas de medicamento se difunden hacia la dermis para tratamiento local o para transporte a través del cuerpo.

50 Sistemas de parche y de otros MPDR pueden transportar una amplia gama de agentes terapéuticos y/o profilácticos, que incluyen medicamentos y vacunas y otras moléculas bioactivas, a través de la piel y otros tejidos. Tales sistemas permiten administración de medicamento y acceso a fluidos corporales a través de la piel o de otras barreras tisulares, con daño, dolor y/o irritación mínimos en el tejido. En aplicaciones de administración de medicamento, un microperforador puede comprender ventajosamente, de manera principal un medicamento activo y una matriz sólida que se disuelve o se hincha dependiendo de un perfil deseado de medicamento. Este actúa tanto como fuente inmediata de medicamento y también como un creador de canal para administración subsiguiente de

5 medicamento a través de la piel. En una aplicación diagnóstica, los microperforadores generalmente no contendrían medicamento y estarían comprendidos casi enteramente por un sólido biológicamente inactivo de rápida disolución, o por una matriz capaz de disolverse o de hincharse para crear y mantener los canales. Dependiendo de la aplicación, un compuesto osmóticamente activo o anti-irritante puede tener un efecto benéfico. En algunas aplicaciones diagnósticas se contempla que los microperforadores puedan incluir o consistir en materiales sensores que reaccionan a la presencia de analitos específicos.

10 Una función primaria de una capa basal en un sistema reservorio es separar el reservorio de medicamento y servir como puente de transporte entre el reservorio y el resto del sistema. El material de capa basal puede ser el mismo que el material de matriz sólida, o puede ser un material diferente dependiendo de la aplicación. En un sistema de MPDR sin un reservorio, la capa basal puede estar laminada con una o más capas adicionales materiales para liberación controlada. La capa basal más externa puede actuar como una película de respaldo impermeable para proteger contra cualquier virus o bacteria que pueda invadir de otra manera la región de perforación de piel. Con el fin de impedir difusión de vuelta desde otras partes del sistema de MPDR, esta capa debe tener baja solubilidad de medicamento. Cuando se requiere liberación adicional y sostenida de medicamento, la capa basal puede estar construida para contener más de un medicamento o para proporcionar un conducto hacia un reservorio secundario. Es útil tener una protección anti-viral y/o anti-bacteriana en la capa basal para suprimir infección. A fin de variar o controlar la velocidad de administración de medicamento, puede proporcionarse un sistema de mejoramiento físico externo usando iontoforesis o soloforesis, respuesta piezoeléctrica o una respuesta similar como parte de una capa basal/o capa de recubrimiento.

20 La figura 12A ilustra un diseño simple de un parche 120A, que incluye una capa basal 121 la cual incluye un respaldo y un conjunto de uno o más microperforadores 122 localizados adyacentes a la piel 123. Los ingredientes activos (medicamento o solución sólida de medicamento) están contenidos en el microperforador. La capa basal puede tener diferentes espesores pero con la mayor frecuencia es una capa de respaldo impermeable. Este diseño es ideal para administración potente de medicamento, para administrar pequeñas dosis para administración instantánea de medicamento.

30 La figura 12B ilustra otro diseño de un parche 120B, que incluye un conjunto de microperforadores 122 y una capa basal 124. Los ingredientes activos están contenidos en el microperforador y en la capa basal. La capa basal 124 puede tener diferente composición de la capa más externa del microperforador o de los microperforadores pero con la mayor frecuencia es una capa de respaldo impermeable. Este diseño también es ideal para administración potente de medicamento, para administrar térmicamente pequeñas dosis, o para aplicaciones tóxicas.

35 La figura 12C ilustra un diseño más complejo de un parche 120C. Los ingredientes activos están contenidos en el microperforador y en el reservorio. Una porción superior de la capa basal 126 contiene un parche 125 reservorio de medicamento. Un primer conjunto de microperforadores 122-1 está orientado para penetrar el estrato córneo de la piel 123, y un segundo conjunto de microperforadores 122-2 está orientado supuestamente para penetrar una membrana que rodea o contiene fluido en el parche 125 reservorio. El parche 125 reservorio puede aplicarse después de aplicación de los conjuntos o puede combinarse con los conjuntos. El reservorio puede tener una variedad de composición o formulación que depende del perfil de liberación de medicamento que se tenga por objetivo.

40 Las figuras 12D y 12E ilustran otros diseños, 120D y 120E, de sistemas de parche de MPDR modificados de las figuras 12B y 12C, respectivamente. Aquí, los microperforadores no contienen medicamento pero sí incluyen una matriz que se disuelve. Los ingredientes activos están contenidos en la capa basal y/o reservorio solamente. Dependiendo de la solubilidad y concentración del medicamento, puede controlarse la liberación de medicamento desde la capa basal. Los sistemas mostrados en las figuras 12D y 12E se usan principalmente para propósitos de diagnóstico y para aplicaciones de liberación sostenida de medicamento, respectivamente.

45 La figura 12F ilustra el uso de materiales capaces de hincharse como parte de un sistema de parche 120F, opcionalmente sin medicamento(s) incluido(s) en la matriz sólida del microperforador. Este diseño extiende aberturas de canal de piel para un intervalo de tiempo más largo (o más corto) y extiende la duración de administración de medicamento o se usa para aplicaciones diagnósticas.

50 Cualquier medicamento o cualquier agente bioactivo puede administrarse usando un sistema de MPDR. Los medicamentos administrados pueden ser proteínas, péptidos, ADN, genes, polisacáridos y compuestos sintéticos orgánicos e inorgánicos. Los agentes representativos incluyen, pero no se limitan a, anti-infecciosos, hormonas, reguladores de crecimiento, medicamentos que regulan la acción cardiaca o el flujo sanguíneo y medicamentos para control del dolor. El medicamento puede ser para tratamiento local o para terapia regional escénica. Los siguientes son ejemplos representativos de medicamento de proteína de dosis por inyección que usan para el tratamiento:

55	α -Interferón	11 - 100 μ g
	β -Interferón para esclerosis múltiple	22 - 44 μ g

ES 2 607 128 T3

	Eritropoyetina para anemia	10 - 30 µg
	Hormona estimulante del folículo (FSH)	5 - 30 µg
	G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocito)	9 -15 µg
	GM - CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)	250 µg
5	Gonadotropina coriónica humana	30 -300 µg
	Hormona luteinizante	2- 30 µg
	Calcitonina de salmón	25 - 50 µg
	Glucagón	1 mg
	Antagonista de GNRH (hormona liberadora de gonadotropina)	2 mg
10	Insulina	0,75 – 1,5 mg
	Hormona humana de crecimiento (GHD o deficiencia de hormona de crecimiento)	0,25 – 1,5 mg
	Hormona humana de crecimiento (SIDA)	6 mg
	Testosterona	5 - 10 mg
	Lidocaína	2 - 5 %
15	Diclofenaco sódico	100-200 mg
	Oxibutinina	5 -15 mg
	Cetoprofeno	75 - 200 mg
	Alemdronato	10 mg
	Enalpril maleato	10 - 40 mg
20	Fenilpropanolamina HCl	75 mg
	Cromolina sódica	3,2 - 10 mg
	Isotretinoína	0,5 - 2 mg/Kg
	Oxitocina	1-2 unidades/min/iv
	Paroxetina HCl	20 mg
25	Flurbiprofeno	100 mg
	Sertalina	50 mg
	Venlafaxina	75 mg
	Leuprolida	0,125 – 0,25 mg
	Risperidona	4 - 6 mg
30	Galantamina hidrobromuro	16 - 24 mg
	Enoxaprina, anticoagulante	
	Etanercept, artritis reumatoide	
	Fentanil, dolor postoperatorio y crónico	
	Filgrastina, células sanguíneas blancas bajas por quimioterapia	

Heparina, anticoagulante

Hormona paratiroideA (PTH)

Somatropina, hormona de crecimiento

Sumatriptano, jaqueca por migraña

5 Morfina

Opiáceo anti-artritis

10 Los medicamentos pueden administrarse a una variedad de velocidades terapéuticas, controlarse variando una cantidad de factores de diseño que incluyen: dimensiones del conjunto, velocidad de disolución de la matriz, cantidad y distribución de microperforadores en el conjunto, tamaño del parche, tamaño y composición del reservorio y frecuencia de uso de los conjuntos. Por ejemplo, dispositivos diseñados para administrar medicamento a altas velocidades pueden tener un medicamento más activo en los microperforadores y/o una matriz de disolución más rápida. Para liberación sostenida de medicamento son útiles menos microperforadores y/o el uso de una matriz de disolución (más) lenta. El parche puede aplicarse a la piel o a otro tejido para administrar medicamentos de manera continua o intermitente o a una velocidad variable, durante intervalos de tiempo que van desde unos pocos segundos a varias horas o días. La mayoría de aplicaciones de administración transdérmica de medicamento mediante MPDR tiene como objetivo la epidermis aunque la administración directamente al torrente sanguíneo se encuentra disponible extendiendo la longitud de penetración de un parche.

15 Los sistemas de MPDR divulgados en la presente también son útiles para controlar el transporte a través de tejidos distintos de la piel. Por ejemplo, puede insertarse un parche en un ojo de un paciente para controlar o corregir problemas de conjuntiva, de esclerótica y/o de córnea, para facilitar administración de medicamentos en el ojo con un activador de movimiento lento. De manera similar, un conjunto de MPDR insertado en el ojo podría facilitar el transporte de fluido hacia fuera del ojo, lo cual puede ser benéfico para el tratamiento del glaucoma. Un parche de MPDR también puede insertarse en la región bucal (oral, nasal o vaginal o dentro de un tejido con la ayuda de un laparoscopio o a otras capas mucosas accesibles para facilitar transporte a o a través de aquellos tejidos. Por ejemplo, un medicamento puede administrarse a través de la mucosa bucal para tratamiento local en la boca. Como otro aspecto, los conjuntos de MPDR pueden usarse internamente dentro del cuerpo, por ejemplo sobre el revestimiento del tracto gastrointestinal para facilitar la absorción de medicamentos ingeridos oralmente o en el revestimiento de vasos sanguíneos para facilitar penetración de medicamentos a la pared del vaso. En este caso de aplicación de tejido interno, el uso de material bio-adhesivo de MPDR puede ser un beneficio adicional.

20 Otra aplicación importante es la vacunación. La piel es un sitio ideal para administración efectiva de vacuna porque contiene una red de células inmunes tales como células de Langerhans. Existen varias ventajas de la tecnología de MPDR al suministrar compuestos antigénicos a la epidermis la cual tiene una alta densidad de células inmunes y, por consiguiente, dispara el sistema inmune de manera más efectiva. Un sistema de MPDR es un diseño práctico para desarrollar fácilmente vacunas multivalentes y se espera que proporcione más estabilidad que el uso de un líquido para transporte y almacenamiento de medicamentos. Pueden suministrarse las siguientes vacunas, entre otras:

Hepatitis B

Vacuna de VIH

Gripe

40 Difteria

Tétano

Tosferina

Enfermedad de Lyme

Rabia

45 Neumococo

Fiebre amarilla

Cólera

- Vaccinia
- Tuberculosis
- Rubéola
- Sarampión
- 5 Paperas
- Rotavirus
- Botulinum
- Virus de herpes
- Otras vacunas de ADN
- 10 Hepatitis B
- Vacuna de VIH
- Gripe
- Difteria
- Tétano
- 15 Tos ferina
- Enfermedad de Lyme
- Rabia
- Neumococo
- Fiebre amarilla
- 20 Cólera
- Vaccinia
- Tuberculosis

25 Otra área de aplicaciones es la cosmeceútica. Un sistema de MPDR que incluye un parche puede suministrar toxinas de bótox o un hidroxilácido de manera más eficiente y segura para retirar o reducir la formación de arrugas o el envejecimiento de la piel. El sistema también es útil para tratar lesiones o características anormales de la piel tales como espinillas, granos, verrugas, callos, juanetes, queratosis actínica y piel dura por hiperqueratosis la cual se encuentra con frecuencia en la cara, brazos, piernas o pies. Un sistema de MPDR también es útil como un parche de prisión para suministrar aminoácidos esenciales, grasas y vitaminas. Un parche alimenticio se usa con frecuencia en emergencias.

30 Por lo tanto, han sido divulgadas modalidades y aplicaciones específicas de microperforadores de rápida disolución. Debe ser evidente, no obstante, para aquellos versados en la materia que son posibles muchas más modificaciones aparte de aquellas ya descritas sin apartarse de los conceptos inventivos de la presente. La materia objeto de la invención no se restringen, por lo tanto, excepto en el espíritu de las reivindicaciones adjuntas. Por otra parte, al interpretar tanto la especificación como las reivindicaciones, todos los términos deben interpretarse de la manera
 35 más amplia posible, de manera consistente con el contexto. En particular, el término "comprende" debe interpretarse en el sentido que se refiere a elementos, componentes o etapas de una manera no exclusiva, lo cual indica que los elementos, componentes o etapas referenciados pueden estar presentes o utilizarse, o combinarse con otros elementos, componentes o etapas que no están referenciados expresamente.

40

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de parche para piel (120A-F) para administrar medicamentos por vía percutánea, el cual comprende microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) de rápida disolución, en el cual los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) comprenden
- 5 una matriz sólida de material capaz de disolverse que contiene uno o más medicamentos seleccionados de manera que cuando el fluido corporal y/o el solvente hacen contacto con los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122), los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) se disuelven rápidamente.
2. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el (los) medicamento(s) está(n) contenido(s) dentro de un material polimérico de matriz.
- 10 3. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el (los) medicamento(s) comprende(n) sustancialmente 100% del (de los) microperforador(es) (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122).
4. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el (los) medicamento(s) comprende(n) un péptido o un ácido nucleico.
- 15 5. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el (los) medicamento(s) comprende(n) un polisacárido.
6. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el (los) medicamento(s) comprende(n) una vacuna.
7. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual
- 20 los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) son suficientemente largos para penetrar la piel (11, 42, 52, 62, 72, 81, 92, 112, 123) hasta la capa dérmica (17).
8. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) tienen una sección de corte transversal sustancialmente poligonal.
- 25 9. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) tienen una sección de corte transversal en forma sustancialmente de cúspide.
10. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) tienen forma sustancialmente de cuchilla.
- 30 11. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) tienen un diámetro de punta mínimo no mayor que 20 μm .
12. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual al menos 5 de los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) están dispuestos en una región que tiene un área no mayor que 1 cm^2 .
- 35 13. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la fuente de solvente comprende un reservorio de fluido que contiene un segundo medicamento.
14. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual

el reservorio comprende un parche (125).

15. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual

el medicamento contenido en los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) es el mismo que el medicamento contenido en el parche (125).

5 16. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual

los medicamentos contenidos en los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) y el medicamento contenido en el parche (125) son diferentes uno de otro.

17. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual

el parche (125) tiene una región periférica de adhesivo.

10 18. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

la fuente de solvente incluye un promotor químico sacado de un grupo que consiste en un alcohol, una amida, un aminoácido, un fosfolípido, una sulfona, una pirrolidona y un surfactante.

19. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un segundo conjunto de microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) que contienen un segundo medicamento.

15 20. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un mecanismo de presión operado manualmente que impulsa los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) hacia la piel (11, 42, 52, 62, 72, 81, 92, 112, 123).

21. Dispositivo de parche para piel (120A-F) de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende

20 un mecanismo de presión que impulsa los microperforadores (41, 51, 61, 71, 81, 91, 113, 122) al interior de la piel (11, 42, 52, 62, 72, 81, 92, 112, 123) una distancia de 10-1000 μm .







