

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 061**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61F 2/848 (2013.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2008 PCT/GB2008/003280**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2009 WO09040548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2008 E 08806431 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2205169**

54 Título: **Dispositivo y método de suministro**

30 Prioridad:

28.09.2007 GB 0718996
28.08.2008 GB 0815654

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2017

73 Titular/es:

THE QUEEN'S UNIVERSITY OF BELFAST
(100.0%)
University Road
Belfast BT7 1NN, GB

72 Inventor/es:

WOOLFSON, A., DAVID;
MORROW, DESMOND, IAN, JOHN;
MORRISSEY, ANTHONY;
DONNELLY, RYAN, F. y
MCCARRON, PAUL, A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 612 061 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 y método de suministro

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a medios de suministro transdérmico y, en particular, a dispositivos basados en microsaliertes para el suministro de sustancias beneficiosas a través de la piel o al interior de esta, o para la supervisión de los niveles de ciertas sustancias de interés diagnóstico en el cuerpo.

Antecedentes de la invención

Suministro de medicamentos

10 El mercado mundial de apósitos transdérmicos para el suministro de sustancias medicamentosas al interior de la piel o a través de esta, se aproxima a los 4.000 millones de dólares, y, con todo, se basa en tan solo un pequeño número de medicamentos. Las limitaciones en el número de medicamentos que son administrados rutinariamente de forma transdérmica son, en gran medida, consecuencia de las 10-15 μm más externas del tejido (en el estado seco), el estrato córneo (SC –stratum corneum–). El SC constituye, de esta forma, la principal barrera para las sustancias exógenas, incluyendo los medicamentos. Antes de ser captadas por los vasos sanguíneos de la dermis superior, y previamente a su entrada en el sistema circulatorio, las sustancias que permean la piel han de difundirse a través de las bicapas de lípidos intercelulares altamente organizadas del SC. La microrruta intercelular, que es lipófila, constituye el camino principal para el paso de las sustancias exógenas a través de la barrera de SC, por difusión pasiva en la dirección de un gradiente de concentraciones existente entre el medio vehicular de suministro y el SC. Es sabido que las propiedades ideales de una molécula que sea capaz de difusión pasiva eficaz y, por tanto, de penetración a través de la barrera de SC, son:

1. Masa molecular menor que 600 Da.
2. Solubilidad adecuada tanto en aceite como en agua, de tal manera que el gradiente de concentraciones de la membrana, que constituye la fuerza de impulsión para la difusión pasiva del medicamento en la dirección de un gradiente de concentraciones, puede ser alto.
- 25 3. Coeficiente de división tal, que el medicamento puede difundirse al exterior del medio vehicular, dividirse en el seno del SC y desplazarse a través de este, sin quedar retenido dentro de él.
4. Bajo punto de fusión, en correlación con una buena solubilidad, según se predice por la teoría de la solubilidad ideal.

30 Las moléculas de medicamento que adolecen de una escasa disponibilidad biológica por vía oral o susceptibilidad de metabolismo de primer paso, y que son a menudo, por lo tanto, candidatos ideales para el suministro transdérmico, con frecuencia no consiguen materializar su aplicación clínica debido a que no satisfacen una o más de las anteriores condiciones. Los medicamentos macromoleculares tales como los péptidos, las proteínas y los fragmentos de ácido nucleico están excluidos de una administración transdérmica satisfactoria, no solo por sus grandes tamaños, sino también por sus extremas hidrofílicas. Los medicamentos con solubilidades en agua sustanciales, por ejemplo, las sales solubles en agua de sustancias medicamentosas con compuestos hidratados ácidos o básicos, están excluidos de una administración transdérmica satisfactoria por su incapacidad para cruzar la microrruta intercelular lipófila a través de la barrera de SC.

40 Se han venido utilizando diversas soluciones para mejorar el transporte de los medicamentos a través del SC. Sin embargo, en muchos casos, únicamente se ha conseguido un éxito moderado y cada solución se ve aparejada a problemas significativos.

45 Los potenciadores de la penetración química tan solo permiten una modesta mejora de la penetración. La modificación química del agente penetrante para aumentar la lipofilia no siempre es posible y, en cualquier caso, precisa de estudios adicionales para su aprobación normativa, debido a la generación de nuevas especies químicas. Se ha informado de una mejora significativa en el suministro de un gran número de medicamentos utilizando la iontoforesis. Son necesarios, sin embargo, dispositivos especializados y los agentes aportados tienden a acumularse en los apéndices cutáneos, o estructuras asociadas a la piel. El método resulta, en el momento presente, adecuado de manera óptima a aplicaciones precisas. Es sabido que la electroporación y la sonoforesis aumentan el suministro transdérmico. Sin embargo, las dos pueden causar dolor y reacciones locales en la piel, y la sonoforesis puede provocar la descomposición de la especie terapéutica. Las técnicas encaminadas a la eliminación de la barrera de SC, tales como el desprendimiento con cinta y la succión / ablación térmica / con láser resultan poco prácticas, en tanto que las inyecciones sin aguja no han conseguido, hasta ahora, reemplazar el suministro convencional basado en agujas, por ejemplo, el de insulina. Claramente, se requiere una estrategia alternativa que sea robusta, para mejorar el transporte de medicamentos a través del SC y ensanchar, de esta forma, el abanico de sustancias medicamentosas susceptibles de llevarse al suministro transdérmico.

Supervisión mínimamente invasiva

La supervisión mínimamente invasiva, en virtud de la cual pueden determinarse las concentraciones en la sangre de medicamentos y analitos sin necesidad de recurrir a la toma directa de muestras de sangre, ocasiona menos dolor, incomodidad y riesgo de infección para los pacientes y ahorra tiempo de atención clínica y de enfermería. Sin embargo, el estrato córneo ha evolucionado hasta convertirse en una barrera exquisita, casi impermeable, a la migración hacia el exterior de los constituyentes de la sangre. La pequeñez de las cantidades de sudor y de sebo que se producen en condiciones normales significa que su recogida y análisis no son prácticos. En cualquier caso, su composición no refleja de manera precisa, en la mayoría de casos, la concentración en la sangre de analitos de interés. En la supervisión mínimamente invasiva, se extrae fluido intersticial de la piel y este se utiliza para estimar de manera precisa las concentraciones de analitos en la sangre. La técnica, sin embargo, está plagada de dificultades y a menudo requiere un equipo muy especializado. Dado que las ventas de dispositivos convencionales de análisis por pinchazo en el dedo, encaminados a la supervisión directa de la glucosa en sangre, ascienden, por sí solas, a un total de 2.000 millones de dólares al año, serían clínicamente deseables avances en este campo.

El concepto de utilizar un dispositivo dotado de una estructura microscópica, o microestructurado, consistente en una pluralidad de salientes microscópicos, o microsalientes, para abrir brecha en la barrera del estrato córneo se propuso por primera vez en los años 70. Se han venido desarrollando diversos dispositivos que comprenden microsalientes macizos para producir un sistema que perfora el estrato córneo y deje orificios microscópicos, y que haga posible el subsiguiente suministro de medicamento hacia dentro o la migración hacia fuera de fluido intersticial. Se ha descrito en la técnica la producción de microsalientes macizos y de conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas utilizando, por ejemplo, silicona; véanse, por ejemplo, los documentos US 6.743.211, US 6.743.211, US 6.743.211, IE 2005/0825, US 60/749.086, US 6.924.087, US 6.743.211, US 6.663.820, US 6.743.211, US 6.767.341, US 6.743.211, US 6.663.820, US 6.652.478, US 6.743.211, US 6.749.792, US 6.451.240, US 6.767.341, US 6.743.211, US 6.230.051, US 6.908.453, US 7.108.681, US 6.931.277 B1, EP1.517.722 B1, US 20060200069 A1, US 6.611.707, US 6.565.532, US 6.960.193, US 6.743.211, US 6.379.324, WO 2007/040938 A1, US 6.256.533, US 6.743.211, US 6.591.124, US 7.027.478, US 6.603.987, US 6.821.281 y US 6.565.532.

En el documento WO 03/072287 se divulga un conjunto geoméricamente ordenado de microsalientes según se define en el preámbulo de la reivindicación 1.

Un método para preparar microsalientes macizos a partir de dextrina, condroitina y albúmina se ha divulgado por la Kyoto Pharmaceutical University (Ito et al., J. Drug Target 14 (5): 255-261, 2006; Ito et al., Eur. J. Pharm. Sci. 29: 82-88 2006). Este método de «formación de hilos» implica esparcir una solución que contiene un material de «formación de hilos» conocido sobre una superficie plana. Se hace entonces que la superficie de la solución se ponga en contacto con un saliente, el cual es desplazado hacia arriba rápidamente, con lo que se forma una serie de «hilos» de polímero, que se secan seguidamente para formar microsalientes. Sin embargo, los microsalientes que se preparan a partir de materiales de carbohidratos fundidos (por ejemplo, dextrina, maltosa) son extremadamente higroscópicos y absorben rápidamente la humedad en condiciones ambientales, por lo que pierden su forma y se hacen blandos y extremadamente adhesivos. Los microsalientes de material de base de carbohidratos, al perforar la piel, forman rápidamente una matriz adhesiva que bloquea los orificios formados, con lo que se evita un suministro de medicamento apreciable. Por otra parte, se producen pérdidas de medicamento asociadas con tal fabricación de microsalientes, ya que la sustancia medicamentosa necesita ser calentada a las altas temperaturas que se requieren para fundir tales materiales de carbohidratos.

Sin embargo, a pesar del considerable trabajo publicado en el campo de los microsalientes, es particularmente digno de mención el hecho de que no hay comercializado en el momento presente ningún producto basado en microsalientes para el suministro de sustancias benéficas al interior de la piel o a través de esta, ni para la supervisión de los niveles de sustancias de interés diagnóstico presentes en el cuerpo. Esto se debe a que el uso de tales sistemas presentemente conocidos en la técnica está asociado con diversos problemas significativos para estos propósitos, a saber:

1 La producción de microsalientes por la mayoría de métodos previamente patentados resulta cara;

2 La silicona elemental, ampliamente utilizada como material para los microsalientes, no es un material aprobado por la FDA, y los microsalientes de silicio o de metal podrían causar problemas en la piel —esto constituye particularmente un problema por lo que respecta a los microsalientes notablemente quebradizos producidos por el ataque químico superficial en seco del silicio—;

3 Las agujas macizas, no revestidas, requieren un procedimiento de aplicación en dos etapas, lo que es indeseable;

4 El revestimiento preciso de los microsalientes resulta difícil, y estos microsalientes revestidos únicamente aportan, de forma subsiguiente, una cantidad muy pequeña de medicamento como un bolo;

5 Experimentos preliminares llevados a cabo en el laboratorio del presente Solicitante utilizando voluntarios humanos (n = 5), mostraron que la pérdida de agua transepidérmica (TEWL —“transepidermal water loss”—), una medida utilizada en todo el mundo como indicación de la permeabilidad del estrato córneo, aumentó en

aproximadamente $30 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ inmediatamente después de la punción con microsaliientes, pero terminó retornando al valor de origen ($10 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$) aproximadamente a los 5 minutos;

6 Los microsaliientes huecos tan solo presentan una única salida y pueden llegar a bloquearse por el tejido dérmico comprimido;

5 7 Las biomoléculas pueden degradarse significativamente por el calentamiento que se utiliza para producir microsaliientes poliméricos a partir de polímeros o carbohidratos fundidos; y

8 La resistencia de los microsaliientes de carbohidratos y poliméricos puede verse significativamente comprometida por la incorporación de sustancias medicamentosas.

10 Así, pues, el uso de dispositivos basados en microsaliientes convencionales está asociado con un gran número de problemas.

Compendio de la invención

15 De forma sorprendente, los presentes inventores han encontrado que los polímeros particulares que se hinchan en presencia de agua tienen la suficiente resistencia mecánica para funcionar como microsaliientes que pueden perforar la barrera del estrato córneo. Este sorprendente hallazgo hace posible la provisión de conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de polímeros hinchables destinados a utilizarse en métodos de paso en derivación de la barrera de estrato córneo, y que permiten un suministro satisfactorio de sustancias beneficiosas a través de la piel o al interior de esta.

20 De esta forma, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes destinados a utilizarse en el transporte de un material a través de una barrera biológica, de manera que dicho conjunto geoméricamente ordenado comprende un elemento de base y una pluralidad de microsaliientes que sobresalen de dicho elemento de base, de tal modo que los microsaliientes están compuestos por una composición de polímeros capaces de formar hidrogel e hinchables.

Cualquier composición de polímeros de hidrogel que sea capaz de penetrar en el estrato córneo de la piel y que se hinche en presencia de un líquido, puede ser utilizada en la presente invención.

25 En una realización, los microsaliientes del conjunto geoméricamente ordenado de la invención, y destinado a utilizarse en esta, se fabrican de uno o más polímeros capaces de formar hidrogel y que contienen uno o más grupos funcionales hidrófilos. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen poli(alcohol vinílico), amilopectina, carboximetilcelulosa (CMC) quitosano, poli(hidroxietilmetacrilato) (poliHEMA), poli(ácido acrílico) y poli(caprolactona), o un polímero del tipo Gantrez®, si bien no están necesariamente limitados por estos. Los
30 polímeros del tipo Gantrez® incluyen poli(metil vinil éter / ácido maleico), ésteres del mismo y polímeros similares relacionados (por ejemplo, el poli(metil/vinil éter / anhídrido maleico)).

En una realización particular de la invención, el polímero capaz de formar hidrogel es un polímero del tipo Gantrez®, tal como el poli(metil/vinil éter / ácido maleico) (PMVEMA), un éster del mismo o poli(metil/vinil éter /anhídrido maleico) (PMVEMAH).

35 Puede utilizarse enlaces cruzados de los polímeros para variar adicionalmente las características de resistencia e hinchamiento de los microsaliientes, así como las características de liberación de los microsaliientes para el suministro de un agente activo. Por ejemplo, un microsaliiente de hidrogel ligeramente dotado de enlaces cruzados podría aportar rápidamente un bolo medicamentoso del que tan solo se requiera una dosis, por ejemplo, para el suministro de una vacuna. Opcionalmente, podría utilizarse un microsaliiente de hidrogel moderadamente dotado de
40 enlaces cruzados para permitir un suministro prolongado de medicamento, con lo que se facilitaría un nivel constante del medicamento en el plasma. Opcionalmente, microsaliientes de hidrogel moderadamente dotados de enlaces cruzados podrían mantener los orificios de punción en el SC abiertos. De hecho, los microsaliientes de hidrogel moderadamente dotados de enlaces cruzados podrían, opcionalmente, ensanchar los orificios de punción como resultado de la absorción de humedad procedente del tejido, y del hinchamiento de los microsaliientes.

45 La composición polimérica de los microsaliientes y/o del elemento de base puede ser enlazada de forma cruzada utilizando cualquier tecnología adecuada conocida en la técnica. El enlace cruzado puede ser físico o químico, o una combinación de ambos. Agentes de formación de enlaces cruzados adecuados incluyen alcoholes polihídricos (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol)), o un compuesto poliamino que puede formar amidas con grupos reactivos de un polímero.

50 En una realización de la invención, el polímero capaz de formar hidrogel es un polímero del tipo Gantrez® que se ha dotado de enlaces cruzados utilizando un alcohol polihídrico.

Los microsaliientes de los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención pueden ser de cualquier tamaño y forma tales, que puedan penetrar en el estrato córneo de la piel de los mamíferos sin romperse como consecuencia de su inserción en la piel.

En una realización, los microsaliientes de los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención tienen una altura entre 1 μm y 3.000 μm . En una realización, los microsaliientes tienen una anchura (o, en el caso de microsaliientes con secciones transversales sustancialmente circulares, un diámetro) de entre 50 μm y 500 μm .

- 5 El elemento de base y los microsaliientes pueden estar compuestos de los mismos o diferentes materiales.

Por lo común, el elemento de base estará compuesto de la misma composición polimérica que los microsaliientes.

La resistencia mecánica y la proporción de hinchamiento de los microsaliientes de los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención vendrá determinada por diversos factores, incluyendo la forma de los microsaliientes y del (de los) polímero(s) del (de los) que están compuestos los microsaliientes.

- 10 Los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención pueden utilizarse para muchos propósitos diferentes. En una realización, se destinan a utilizarse en el suministro transdérmico de un agente activo, por ejemplo, una sustancia beneficiosa, tal como un medicamento, a la piel.

De acuerdo con ello, en un segundo aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo de suministro transdérmico que comprende un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

- 15

En tales dispositivos de suministro transdérmico, un agente activo puede estar contenido dentro de un depósito o matriz con el que el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes está en comunicación. A la hora de utilizarlo, al insertar el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes en la piel, el agente activo se desplaza desde el depósito o matriz a través de los microsaliientes, hasta la piel.

- 20 De manera adicional o alternativa, el agente activo puede estar comprendido dentro de la composición polimérica del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes. Esto tiene la ventaja diferenciadora sobre los conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas convencionales, en los que los medicamentos son aportados a través de un canal existente en la microaguja, de que, al insertarse en la piel, el suministro del medicamento puede ser iniciado casi de inmediato.

- 25 En realizaciones particulares, el (los) agente(s) activo(s) puede(n) ser químicamente enlazado(s) al (a los) polímero(s) que constituye(n) los microsaliientes y/o los elementos de base. En este caso, el agente activo puede ser liberado al producirse la inserción en la piel por: disolución de los microsaliientes, hidrólisis, o ruptura no catalizada, enzimática o espontánea, de los enlaces que lo sujetan a (a los) polímero(s). La velocidad de liberación del medicamento puede, por tanto, determinarse por la velocidad de reacción / ruptura de los enlaces.

- 30 En ciertas realizaciones del dispositivo de suministro transdérmico de la invención, el movimiento de un agente activo desde el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes hasta el interior de la piel puede producirse de manera pasiva. Alternativamente, el movimiento puede ser controlado externamente, por ejemplo, de forma iontoforética. Así, pues, en un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo iontoforético que comprende un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

- 35

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de suministro de un agente activo a través de la piel o al interior de esta, que comprende:

- 40 - proporcionar un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o un dispositivo terapéutico transdérmico de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, de tal manera que el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes o el dispositivo terapéutico transdérmico comprende dicho agente,

- aplicar el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes a la piel de un modo tal, que los microsaliientes sobresalen a través del estrato córneo o al interior de este,

- dejar que los microsaliientes se hinchen, y

- 45 - dejar que el agente activo fluya a través de los microsaliientes, al interior de la piel.

Los dispositivos de suministro transdérmico de la invención, y destinados a utilizarse con esta, pueden ser fijados a la piel u otro tejido con el fin de aportar agentes activos de manera continua o intermitente, por ejemplo, a lo largo de duraciones que oscilan entre unos pocos segundos y varias horas o días.

- 50 Los conjuntos geoméricamente ordenados de la invención, y destinados a utilizarse con esta, pueden comprender grupos de microsaliientes que tienen diferentes características unos de otros, por ejemplo, que tienen diferentes formas, composiciones poliméricas, agentes de formación de enlaces cruzados o grados de formación de enlaces cruzados, con lo que se permite que un único conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes tenga regiones que pueden aportar agentes activos, por ejemplo, medicamentos, a diferentes velocidades. Esto permitirá, por

ejemplo, que se suministro un rápido bolo a un paciente al colocar el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes, seguido a una liberación sostenida, más lenta, de ese mismo agente activo. Ciertamente, los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención pueden ser utilizados para aportar más de un único agente activo desde el mismo dispositivo terapéutico transdérmico. Por ejemplo, un primer agente activo puede estar comprendido en el seno del polímero del que están compuestos los microsaliientes, de manera que existe un segundo agente activo, almacenado dentro de un depósito. Al colocarse sobre la piel y perforar el estrato córneo, los microsaliientes se hincharán y el agente activo será liberado desde los microsaliientes. De forma subsiguiente, el segundo agente activo puede ser liberado desde el depósito e introducirse en la piel por medio de los microsaliientes.

5 El medicamento contenido en los propios microsaliientes será rápidamente liberado al producirse el hinchamiento, inicialmente a modo de liberación súbita debido al medicamento que se encuentra en la superficie de los microsaliientes. La subsiguiente extensión de la liberación vendrá determinada por la densidad de enlaces cruzados y por las propiedades físico-químicas del medicamento. La liberación de medicamento desde el depósito de medicamento se producirá más lentamente al principio, como consecuencia del tiempo que se necesita para hinchar los microsaliientes hacia arriba en la misma medida que el depósito de medicamento, para la subsiguiente división del medicamento en los microsaliientes hinchados, y para la difusión del medicamento a través de la matriz hinchada. Los conjuntos microscópicos geoméricamente ordenados pueden, por tanto, ser adaptados para aportar dos agentes activos en sucesión, con la composición adaptada, por ejemplo, por la formación de enlaces cruzados en la composición de los microsaliientes, a fin de modificar los tiempos de suministro de uno de los agentes activos o de ambos.

Los agentes activos que pueden ser aportados a través del estrato córneo utilizando los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención, incluyen medicamentos, nutrientes y agentes cosméticos.

Así como son adecuados para uso en dispositivos de suministro transdérmico, los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención pueden ser utilizados para transferir sustancias a través de la piel en el sentido contrario, por ejemplo, para facilitar la supervisión de los niveles de sustancias de interés diagnóstico en el cuerpo y para la toma de muestras de sustancias desde la piel.

De acuerdo con ello, en un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tomar muestras de un analito presente en el fluido intersticial de la piel, de tal manera que dicho método comprende las etapas de:

- a. proporcionar un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con el primer aspecto de la invención,
- b. aplicar el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes a la piel de manera tal, que los microsaliientes sobresalen a través del estrato córneo,
- c. dejar que los microsaliientes se hinchen,
- d. dejar que un analito fluya desde la piel a través de los microsaliientes, hasta una cámara de recogida, y
- e. detectar la presencia de dicho analito en dicha cámara de recogida.

La toma de muestras utilizando conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo de forma pasiva o, en realizaciones alternativas, activamente, por ejemplo, por medio de iontoforesis inversa.

De acuerdo con un sexto aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento que comprende la etapa de proporcionar un medicamento a un sujeto que lo necesita a través de un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con el primer aspecto de la invención, un dispositivo de suministro transdérmico de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, o un dispositivo iontoforético de acuerdo con el tercer aspecto de la invención.

La presente invención también proporciona el uso de un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con el primer aspecto de la invención, de un dispositivo de suministro transdérmico de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, o de un dispositivo iontoforético de acuerdo con el tercer aspecto de la invención, para la administración de un agente activo a la piel de un sujeto que lo necesita.

Los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de la invención pueden también utilizarse para el suministro al interior de células de moléculas que no permean las membranas, en aplicaciones de biología molecular, para el suministro de medicamentos al interior del tejido neuronal y otros tejidos, por ejemplo, el suministro al interior de la piel, o, por ejemplo, para un efecto terapéutico local, o para el suministro intravenoso, por ejemplo, para la penetración y el subsiguiente suministro de un agente de antirrestenosis al interior de arterias arterioscleróticas. Tales aplicaciones también incluyen usos como superficies funcionales (detección, suministro de agentes activos terapéuticos) sobre dispositivos médicos, por ejemplo, en catéteres y cánulas que pueden utilizarse para penetrar en el tejido y aportar una sustancia benéfica con su hinchamiento.

De hecho, en una realización particular, los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes de la invención pueden utilizarse para el suministro de un agente activo a una cavidad interna corporal por medio de un agente de suministro intravenoso, por ejemplo, un catéter o una cánula.

5 De acuerdo con ello, en un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo de suministro intravenoso que comprende uno o más conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

El dispositivo de suministro intravenoso puede ser cualquier dispositivo adecuado para el suministro de agentes a cavidades internas corporales, tales como arterias, venas, otras estructuras tubulares tales como la uretra, etc. El dispositivo de suministro intravenoso puede consistir en, o comprender, por ejemplo, un catéter o una cánula.

10 El dispositivo de suministro intravenoso puede estar provisto de cualesquiera medios de soporte adecuados para el suministro del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliertes a la superficie de cavidad interna de objetivo, tal como la superficie endotelial de un vaso sanguíneo concreto, en la que se ha de colocar durante su uso, y/o para ponerlo en contacto con la superficie de objetivo.

15 Por ejemplo, de manera adecuada, a fin de evitar daños en el (los) conjunto(s) geoméricamente ordenado(s) durante su suministro a través de la cavidad interna de, por ejemplo, vasos sanguíneos, hasta un emplazamiento de uso deseado, y, de hecho, para evitar daños en los vasos a través de los cuales es aportado el dispositivo de suministro intravenoso, el (los) conjunto(s) geoméricamente ordenado(s) pueden disponerse en tales medios de soporte, los cuales, durante la inserción del dispositivo de suministro intravenoso hasta su posición deseada, mantienen el (los) conjunto(s) geoméricamente ordenado(s) en una posición tal, que se produce un contacto mínimo, o no se produce ninguno en absoluto, entre el (los) conjunto(s) geoméricamente ordenado(s) y las superficies de cavidad interna a través de las cuales se hace pasar el dispositivo de suministro intravenoso. Preferiblemente, una vez colocados correctamente, por ejemplo, en un vaso sanguíneo de objetivo, los medios de soporte pueden ser manipulados para llevar el (los) conjuntos geoméricamente ordenado(s) hasta contacto con la superficie de cavidad interna deseada.

25 Es posible utilizar cualesquiera medios de soporte adecuados para conseguir esto. Por ejemplo, los medios de soporte pueden consistir en una cánula convencional, la cual puede expandirse desde una posición cerrada, en la que la cánula tiene un primer diámetro, hasta una posición abierta, en la que el diámetro de la cánula es mayor. Cualesquiera medios adecuados que se utilicen convencionalmente para colocar cánulas pueden utilizarse o adaptados para el suministro de los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes. Por ejemplo, los conjuntos geoméricamente ordenados pueden ser colocados en un soporte cerrado que, una vez situado en posición, es abierto, esto es, expandido circunferencialmente mediante, por ejemplo, el inflado de un globo de angioplastia situado dentro de los medios de soporte cerrados. Una vez que los conjuntos geoméricamente ordenados se han colocado en la superficie de la cavidad interna deseada, el globo puede ser desinflado y retirado.

35 Como se ha indicado anteriormente, los medios de soporte pueden comprender cualquier estructura adecuada, por ejemplo, las que se utilizan en cánulas y para el suministro de cánulas. Por ejemplo, los medios de soporte pueden tener uno o más de entre un armazón de metal susceptible de aplastarse, alambres de soporte y resortes.

A fin de evitar daños en los vasos y/o en los conjuntos geoméricamente ordenados durante el suministro, los conjuntos geoméricamente ordenados pueden ser mantenidos dentro de medios de cubierta, por ejemplo, una vaina protectora, que, al efectuarse el suministro de los medios de suministro intravenosos al vaso de objetivo, son retirados con el fin de que los conjuntos geoméricamente ordenados puedan ponerse en contacto con la pared del vaso de objetivo.

45 En una realización, los conjuntos geoméricamente ordenados pueden ser colocados en unos medios de soporte, los cuales, al retirarse los medios de colocación y/o el dispositivo de suministro intravenoso, permanecen en su posición dentro del vaso para proporcionar una función de soporte al vaso, como con cánulas convencionales. Las cánulas que se utilizan actualmente son, a menudo, empleadas para ayudar a soportar la pared de un vaso sanguíneo durante la angioplastia con globo, de tal manera que la cánula puede hacerse maniobrar hasta ocupar su lugar dentro del vaso, y expandirse. El dispositivo de suministro intravenoso de semejantes realizaciones de la presente invención tiene la ventaja sobre las cánulas convencionales, no solo de proporcionar soporte a un vaso a través del dispositivo, sino de hacer posible, de manera adicional, el suministro localizado de agentes activos terapéuticos a través de las paredes de dichos vasos sanguíneos.

55 En una realización alternativa, los medios de soporte de conjunto geoméricamente ordenado de microsaliertes, mientras permanecen en su posición una vez que se han retirado los medios de suministro, no proporcionan ninguna función de soporte al propio vaso. En una realización adicional, con la retirada del dispositivo de suministro intravenoso tras haber colocado los conjuntos geoméricamente ordenados, se retiran también cualesquiera medios de soporte. En tales realizaciones, los conjuntos geoméricamente ordenados pueden ser dejados in situ, de tal manera que los microsaliertes anclan, de hecho, los conjuntos geoméricamente ordenados a las paredes del vaso.

Los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes pueden disponerse en el dispositivo de suministro intravenoso o en los medios de soporte del mismo, en cualquier configuración adecuada. Por ejemplo, el conjunto

5 geométricamente ordenado de microsaliertes puede proporcionarse como una configuración de conjunto geométricamente ordenado del tipo de losa. En semejante configuración, la base del conjunto geométricamente ordenado es, preferiblemente, flexible en cierta medida, a fin de permitir la manipulación de los microsaliertes a lo largo y ancho del conjunto geométricamente ordenado, hasta entrar en contacto con la pared de un vaso, durante su uso.

En una realización alternativa, los conjuntos geométricamente ordenados de microsaliertes pueden ser proporcionados en tiras que comprenden una única hilera de dos o más microsaliertes. Tales hileras pueden ser rígidas.

10 A la hora de utilizarlos, los medios de soporte ayudan a colocar la(s) tira(s) o losas del conjunto geométricamente ordenado de microsaliertes de manera que perforen el revestimiento interior de vaso del vaso sanguíneo.

15 Cada dispositivo de suministro intravenoso puede comprender uno o más conjuntos geométricamente ordenados de microsaliertes, dispuestos en tiras o losas, o en mezclas de las mismas. Los conjuntos geométricamente ordenados pueden ser dispuestos en posiciones sustancialmente equidistantes en torno al dispositivo de suministro o, alternativamente, concentrarse en una o más zonas localizadas, por ejemplo, cuadrantes, de la superficie exterior de tal dispositivo de suministro.

El dispositivo de suministro intravenoso de la presente invención puede ser utilizado para el suministro de sustancias tales como medicamentos, a través de la pared de cavidad interna de cualquier vaso corporal. En una realización, la cánula está destinada a utilizarse en el suministro transendotelial de un agente activo al interior de un vaso sanguíneo para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

20 En un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para suministrar un agente activo por penetración de un tejido, que comprende:

- proporcionar un dispositivo de suministro intravenoso de acuerdo con el séptimo aspecto de la presente invención;

- introducir el dispositivo de suministro intravascular en un vaso de objetivo,

25 - poner el conjunto geométricamente ordenado de microsaliertes en contacto con el tejido de la pared del vaso, de tal manera que los microsaliertes sobresalgan a través de la pared del vaso, o al interior de esta; y

- permitir que el agente activo fluya a través de los microsaliertes, a través del vaso sanguíneo o al interior de este.

30 En un noveno aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento que comprende la etapa de administrar un agente activo a un sujeto que lo necesita, por medio de un dispositivo de suministro intravenoso de acuerdo con el séptimo aspecto de la presente invención.

Realizaciones preferidas de cada aspecto de la invención son, en lo que respecta a los demás aspectos, *mutatis mutandis*, a menos que el contexto lo exija de otra manera.

Descripción detallada

35 Como se muestra más adelante, los presentes inventores han demostrado que conjuntos geométricamente ordenados de microsaliertes en los que los microsaliertes están compuestos de polímeros hinchables, pueden perforar el estrato córneo de la piel de los mamíferos sin romperse al ser insertados en la piel, y pueden ser utilizados para un suministro eficiente de sustancias activas a través del estrato córneo, sin muchos de los problemas asociados con el uso de microagujas macizas convencionales.

40 Por ejemplo, pueden utilizarse materiales de hidrogel aprobados por la FDA para formar el microsalierte, y tales materiales de hidrogel pueden ser baratos y biocompatibles. La dosis de medicamento que puede proporcionarse por un microsalierte puede no estar limitada por la cantidad que puede haberse cargado por un microsalierte, ya que el medicamento puede estar contenido en un depósito de medicamento asociado que está asegurado a la superficie superior del conjunto geométricamente ordenado de microsaliertes.

45 El hinchamiento de los microsaliertes al entrar en la piel presenta un cierto número de ventajas sobre los conjuntos geométricamente ordenados de microagujas convencionales o, ciertamente, de microagujas de azúcar. Por ejemplo, en el caso de que se utilice un conjunto geométricamente ordenado de microsaliertes para el suministro de un medicamento, el incremento del área superficial del microsalierte que está en contacto con la capa epidérmica situada por debajo del estrato córneo, que resulta del hinchamiento de los microsaliertes hace posible un suministro de medicamento mejorado a la capa epidérmica situada por debajo del estrato córneo. En realizaciones particulares, los conjuntos geométricamente ordenados de microsaliertes poliméricos hinchables pueden absorber la humedad al ser insertados en la piel, e hincharse para formar canales acuosos continuos entre el entorno exterior y la microcirculación dérmica, con lo que se forma un «puente acuoso» a través de la barrera lipófila del estrato córneo. Tales canales no presentan la tendencia de bloquearse con la colocación del conjunto geométricamente ordenado,

50

en contraste con los dispositivos de microagujas convencionales basados en silicio que tienen canales en su interior. Opcionalmente, los microsaliientes pueden liberar medicamento desde cada punto de la superficie del microsaliiente, con lo que se minimiza adicionalmente el bloqueo del microsaliiente por parte del tejido. De manera opcional, un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de hidrogel puede ser integrado con un depósito de medicamento para proporcionar una dosis en bolo rápida, con lo que se consigue un nivel terapéutico en el plasma, a lo cual sigue el suministro controlado y prolongado con el fin de mantener este nivel. Opcionalmente, los materiales de hidrogel hinchados pueden contener >70%, por ejemplo, > 80%, tal como > 90%, de agua. Al tener un elevado contenido de agua, la difusión del medicamento se ve facilitada, ya que existirá una menor oportunidad de impedimento del movimiento del medicamento como consecuencia de la colisión con las cadenas de polímeros. Además de ello, el agua permite el paso de iones y de sustancias polares, y facilita el flujo electroósmico bajo un gradiente de potencial. Es posible, de esta forma, la conducción de sustancias cargadas y/o polares y el movimiento de fluido por flujo electroósmico.

Polímeros hinchables

Los microsaliientes pueden ser fabricados a partir de cualquier polímero hinchable adecuado que, en su estado seco, sea duro y quebradizo con el fin de permitir la penetración del estrato córneo, pero que, entonces, al captar humedad, se hincha para permitir la difusión de agentes activos terapéuticos. Por ejemplo, los microsaliientes pueden estar compuestos de uno o más de un cierto número de polímeros de los que se sabe que forman hidrogeles, incluyendo los siguientes: poli(alcohol vinílico), poli(hidroxietilmetacrilato), poli(metil vinil éter / ácido maleico), poli(ácido acrílico) y poli(caprolactona), si bien no están limitados por estos.

En realizaciones particulares, los polímeros de los microsaliientes están unidos por enlaces cruzados, ya sea física o químicamente, o ambas cosas. El conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes puede comprender grupos de microsaliientes, de los cuales un primer grupo comprende al menos un agente de enlace cruzado diferente con al menos un segundo grupo.

En realizaciones particulares, los microsaliientes pueden no estar unidos por enlaces cruzados y se disolverán seguidamente a una fase de hinchamiento inicial, al perforarse el estrato córneo y entrar en contacto con la humedad de la piel. En este caso, los agentes activos terapéuticos pueden ser liberados al interior de la piel a una velocidad que viene determinada por la velocidad de disolución de los microsaliientes. La velocidad de disolución de microsaliientes particulares depende de sus propiedades físico-químicas, que pueden ser particularizadas de manera que se ajusten a una aplicación dada o a una velocidad deseada de liberación del medicamento.

Pueden realizarse combinaciones de microsaliientes no unidos por enlaces cruzados, ligeramente unidos por enlaces cruzados y unidos en gran medida por enlaces cruzados de manera que se combinen en un único dispositivo con el fin de aportar una dosis de bolo de un agente activo, por ejemplo, o de la(s) sustancia(s) terapéutica(s), con lo que se consigue un nivel terapéutico en el plasma, a lo que sigue un suministro controlado para mantener este nivel. Esta estrategia puede ser empleada con éxito, ya se encuentre la sustancia terapéutica contenida en los microsaliientes y en el elemento de base, ya esté en un depósito asegurado.

En realizaciones adicionales, el elemento de base y los microsaliientes pueden contener en su matriz cantidades definidas de uno o más excipientes solubles en agua. Al producirse la inserción en la piel, los excipientes pueden disolverse, dejando poros por detrás, en la matriz de los elementos de base y los microsaliientes. Esto puede mejorar la velocidad de liberación, la cual puede ser controlada, adicionalmente, cambiando el excipiente, su concentración y/o el tamaño de sus partículas. Excipientes adecuados incluyen glucosa, dextrosa, sulfato de dextrano, cloruro sódico y cloruro potásico, u otros excipientes solubles en agua conocidos en la técnica, si bien no están limitados por estos.

Como se ha destacado anteriormente, a fin de poder utilizarse en el suministro transdérmico o para supervisar los niveles de sustancias contenidas en la sangre, los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes han de ser capaces de crear aberturas en la barrera del estrato córneo a través de las cuales pueden desplazarse sustancias beneficiosas. De esta forma, la fuerza de inserción es menor que la fuerza necesaria para fracturar los microsaliientes.

De forma adecuada, los microsaliientes no se fracturan cuando se ejerce una presión de inserción de menos de 5,0 N·cm⁻², tal como menor que 0,5 N·cm⁻², en los microsaliientes a lo largo de su longitud.

Un microsaliiente puede ser de cualquier tamaño y forma adecuados para su uso en un conjunto geoméricamente ordenado con el fin de perforar el estrato córneo. Los microsaliientes del conjunto geoméricamente ordenado de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se han diseñado para perforar y, opcionalmente, cruzar el estrato córneo. De forma adecuada, la altura de los microsaliientes puede ser modificada de manera que permita la penetración en la epidermis superior, hasta llegar a la epidermis profunda o incluso a la epidermis superior, pero sin permitir una penetración lo bastante profunda en la piel para causar sangrado. En una realización, los microsaliientes son de forma cónica, con una base circular que se estrecha gradualmente hasta un punto situado a una cierta altura del microsaliiente por encima de la base.

En ciertas realizaciones del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes, los microsaliientes pueden

encontrarse en el intervalo entre 1 μm y 3.000 μm de altura. Por ejemplo, los microsaliientes pueden tener alturas comprendidas en el intervalo entre 50 μm y 400 μm , por ejemplo, entre 50 μm y 100 μm . De forma adecuada, en realizaciones de los conjuntos geoméricamente ordenados de la invención, los microsaliientes pueden tener una anchura, por ejemplo, un diámetro en el caso de microsaliientes de sección transversal circular, de entre 1 μm y 500 μm en su base. En una realización, los microsaliientes de la invención y destinados a utilizarse en ella pueden tener un diámetro comprendido en el intervalo entre 50 μm y 300 μm , por ejemplo, entre 100 μm y 200 μm . En otra realización, el microsaliiente de la invención puede ser de un diámetro comprendido en el intervalo entre 1 μm y 50 μm , por ejemplo, en el intervalo entre 20 μm y 50 μm .

La distancia de separación apical entre cada uno de los microsaliientes individuales de un conjunto geoméricamente ordenado puede ser modificada para garantizar la penetración de la piel al tiempo que se tiene una distancia de separación suficientemente pequeña para proporcionar elevadas velocidades de transporte transdérmico. En ciertas realizaciones del dispositivo, el intervalo de distancias de separación apical entre microsaliientes puede estar comprendido en el intervalo entre 50 μm y 1.000 μm , tal como entre 100 μm y 300 μm , por ejemplo, entre 100 μm y 200 μm . Esto permite alcanzar un compromiso entre una penetración eficaz del estrato córneo y un suministro mejorado de los agentes activos terapéuticos o del paso de fluido intersticial o de componentes del mismo.

Resultará evidente para los expertos de la técnica que los microsaliientes de la invención pueden adoptar cualquier forma razonable, incluyendo microagujas, conos, barras y/o pilares, si bien no están limitados por estos. Así, pues, los microsaliientes pueden tener el mismo diámetro en la punta que en la base, o bien pueden estrecharse gradualmente en diámetro en la dirección de la base a la punta. Los microsaliientes pueden tener al menos un borde afilado y pueden ser agudos en las puntas. Los microsaliientes pueden ser macizos, tener un ánima hueca que desciende por al menos un eje longitudinal, formando un ángulo con el elemento de base y que se extiende hasta el primer lado del elemento de base, pueden ser porosos, o pueden tener al menos un canal que discurre descendiendo por al menos una superficie exterior desde la punta hasta el elemento de base.

A la hora de utilizarlos, los microsaliientes pueden ser insertados en la piel mediante la aplicación de una suave presión o utilizando un aplicador mecánico especialmente diseñado, que aplica una fuerza predefinida. Puede utilizarse un dispositivo adicional para reducir la elasticidad de la piel por estiramiento, pellizco, o bien tirando de la superficie de la piel con el fin de facilitar la inserción de los microsaliientes. Esta última función puede ser de utilidad, combinada con la función del aplicador, para producir un único dispositivo integrado para la inserción de un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes.

Se conocen en la técnica diversos aplicadores para suministro basado en microagujas. Por ejemplo, el documento US 20046743211 describe métodos y dispositivos para limitar la elasticidad de la piel por medio de estiramiento, de tracción o de pellizco de la piel, de tal manera que esta presente una superficie más rígida, menos deformable, en la zona en la que se aplican los sistemas de suministro de medicamento transdérmico basados en conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas. El documento US 20060200069 describe un aplicador de impacto cargado elásticamente para la aplicación de conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes revestidos a la piel. Una aplicación adicional conocida en la técnica es el dispositivo Alza Macroflux®, que se aplica a la piel utilizando un aplicador elásticamente cargado específicamente diseñado (Alza Corporation, 2007).

Métodos de fabricación

Los microsaliientes compuestos de polímeros de los que se sabe que forman hidrogeles pueden fabricarse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica a tal efecto. Por ejemplo, pueden prepararse mediante una técnica de moldeo microscópico, o micromoldeo, utilizando una plantilla maestra, tal como un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes hecho de uno o más de entre una amplia variedad de materiales, incluyendo, por ejemplo, silicio, metal y material polimérico, si bien no están limitados por estos. Las plantillas maestras pueden ser preparadas mediante diversos métodos, incluyendo ataque superficial electroquímico, ataque profundo de la superficie de silicio con plasma, electrodeposición, procedimientos de ataque químico superficial en mojado, micromoldeo, microestampación, métodos de «formación de hilos», así como mediante el uso de deposición secuencial repetitiva y de irradiación selectiva con rayos X de polímeros sensibles a la radiación, para obtener conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes macizos, si bien no están limitados por estos.

Los micromoldes pueden ser preparados por revestimiento de la plantilla maestra con un monómero o polímero líquido, que es entonces curado, tras lo cual se retira la plantilla maestra para dejar un molde que contiene el detalle de la plantilla maestra. En la técnica de micromoldeo, un monómero líquido, con o sin agente iniciador y/o agente de formación de enlaces cruzados, se coloca dentro del molde, el cual es llenado por medio de flujo gravitacional, por la aplicación de vacío o por fuerzas centrífugas, mediante la aplicación de presión o por moldeo por inyección. El monómero puede entonces ser curado dentro del molde por medio de calor o por la aplicación de irradiación (por ejemplo, luz, radiación UV, rayos X), y el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes que así se forma, que es una copia exacta de la plantilla maestra, es retirado. Alternativamente, puede colocarse una solución de un polímero, con o sin agente de formación de enlaces cruzados, dentro del molde, el cual es llenado por medio de flujo gravitacional, de la aplicación de vacío o de fuerzas centrífugas, por la aplicación de presión, o por moldeo por inyección. El disolvente puede ser entonces evaporado para dejar, tras ello, un conjunto geoméricamente ordenado

de microsaliientes secos que es una copia exacta de la plantilla maestra, el cual puede ser entonces extraído del molde. Los disolventes que pueden utilizarse incluyen agua, acetona, diclorometano, éter, dietil éter y acetato etílico, si bien no están limitados por estos. Otros disolventes adecuados resultarán obvios para una persona experta en la técnica. Los micromoldes pueden ser también producidos sin necesidad de plantillas maestras, mediante, por ejemplo, métodos de micromecanizado y también otros métodos que resultarán evidentes para las personas expertas en la técnica.

Por ejemplo, en una realización, los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes pueden ser preparados utilizando micromoldes que se preparan utilizando un método en el que las formas de los microsaliientes deseados se taladran en un material de molde adecuado, por ejemplo, utilizando un láser, y los moldes son entonces llenados usando tecnologías conocidas en la técnica, o como se describe en esta memoria.

Los microsaliientes compuestos de polímeros de los que se sabe que forma hidrogeles, pueden ser también fabricados utilizando un método de «automoldeo». En este método, el material polimérico se hace, en primer lugar, con la forma de una película delgada utilizando tecnologías bien conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, colada, extrusión y moldeo, si bien no están limitadas por estas. El material puede, o no, haberse unido mediante enlaces cruzados antes del procedimiento de «automoldeo». En este procedimiento, la película delgada se coloca sobre un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes previamente preparado, y se calienta. La deformación plástica debida a la gravedad provoca que la película polimérica se deforme y, al endurecerse, crea la estructura de microsaliientes deseada.

Los microsaliientes con un ánima hueca pueden ser fabricados haciendo uso de moldes preparados a partir de plantillas maestras huecas, o modificando adecuadamente los métodos de micromecanizado u otros métodos que se utilizan para preparar microsaliientes macizos. Pueden también taladrarse ánimas huecas mecánicamente o por láser en los microsaliientes ya formados. Los microsaliientes que tienen al menos un canal que discurre en sentido descendente por al menos una superficie exterior, de la punta al elemento de base, pueden ser también producidos mediante la modificación apropiada del método que se emplea para preparar microsaliientes macizos. Tales modificaciones resultarán obvias para los expertos de la técnica. Los canales pueden ser también taladrados mecánicamente o por láser dentro de microsaliientes ya formados.

Los microsaliientes compuestos de polímeros de los que se sabe que forman enlaces cruzados, pueden también ser fabricados utilizando un método de «formación de hilos» en virtud del cual una solución de polímero repartida sobre una superficie plana, se hace entrar en contacto con un saliente que es entonces movido hacia arriba rápidamente hasta formar una serie de «hilos» de polímero, los cuales se secan entonces para formar los microsaliientes.

En todos los métodos anteriores, sustancias que se han de incorporar dentro de los propios microsaliientes (por ejemplo, agentes activos terapéuticos, agentes de formación de poros, enzimas, etc.) pueden añadirse en el seno de la solución de monómero o polímero líquido durante el procedimiento de fabricación. Alternativamente, tales sustancias pueden ser absorbidas desde su estado de solución, para formar una solución que se utiliza para hinchar los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes ya formados, y secarse tras ello, o bien los conjuntos geoméricamente ordenados pueden ser sumergidos en una solución que contiene el agente de interés, o rociados con una solución que contiene el agente de interés. Los disolventes que se utilizan para hacer estas soluciones incluyen agua, acetona, diclorometano, éter, dietil éter y acetato de etilo. Otros disolventes adecuados resultarán obvios para las personas expertas en la técnica, al igual que lo serán los procedimientos utilizados para secar los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes. En el caso de que los microsaliientes y/o los elementos de base hayan de hacerse adhesivos, los conjuntos geoméricamente ordenados ya formados pueden ser sumergidos en una solución que contiene un agente adhesivo, o bien ser rociados con una solución que contiene un agente adhesivo. Los agentes adhesivos que se utilizan pueden ser un adhesivo sensible a la presión o un bioadhesivo. Estas sustancias son bien conocidas y resultarán evidentes para los expertos de la técnica.

El elemento de base sobre el que se forman los microsaliientes puede ser modificado en espesor mediante una modificación adecuada del método de fabricación, lo que incluye, por ejemplo, aumentar la cantidad de solución de monómero o polímero líquido que se utiliza en el procedimiento de fabricación, si bien no se limita a esto. De este modo, la barrera a la difusión / transporte de los agentes activos terapéuticos y/o de los analitos de interés puede ser controlada al objeto de conseguir, por ejemplo, un rápido suministro o toma de muestras, o una liberación sostenida. En el caso de que el (los) agente(s) activo(s) terapéutico(s) haya(n) de estar contenido(s) dentro de la matriz de los microsaliientes y el elemento de base, el espesor del elemento de base puede ser, provechosamente, incrementado de tal manera que funcione como un depósito completamente integrado.

Formación de enlaces cruzados

Los enlaces cruzados pueden ser físicos o químicos, e intermoleculares o intramoleculares. Son bien conocidos en la técnica los métodos para formar enlaces cruzados con polímeros. La formación de enlaces cruzados es el procedimiento en virtud del cual cadenas de polímeros adyacentes, o bien secciones adyacentes de una misma cadena de polímero, se enlazan entre sí, con lo que se impide que se muevan alejándose una de otra. La formación física de enlaces cruzados se produce como consecuencia de entrelazamientos u otras interacciones físicas. Con la formación química de enlaces, se hacen reaccionar grupos funcionales para obtener enlaces químicos. Tales

uniones pueden ser directamente entre grupos funcionales de las cadenas de polímeros, o bien puede utilizarse un agente de formación de enlaces cruzados para enlazar las cadenas entre sí. Semejante agente ha de poseer al menos dos grupos funcionales capaces de reaccionar con grupos de las cadenas de polímeros. La formación de enlaces cruzados impide la disolución del polímero, pero puede permitir que un sistema polimérico absorba fluido y se hinche hasta muchas veces su tamaño inicial.

Dispositivos de suministro transdérmico

Un aspecto de la presente invención está encaminado a un sistema de suministro de medicamento transdérmico destinado a aportar uno o más agentes activos y/o sustancias beneficiosas (por ejemplo, medicamentos) a una interfaz biológica. Semejante sistema puede comprender un elemento de base y una pluralidad de microsaliientes formados sobre el mismo. En realizaciones particulares, dicho elemento de base puede tener un primer lado y un segundo lado; y dicha pluralidad de microsaliientes comprende una pluralidad de elementos que sobresalen desde el segundo lado de dicho elemento de base, formando un ángulo. En una realización, por lo que respecta a dicho elemento de base, dicho ángulo está comprendido en el intervalo entre 45° y 90°, por ejemplo, en el intervalo entre 70° y 90°. En una realización particular, dicho ángulo es aproximadamente 90°. En realizaciones particulares del dispositivo, dicho elemento de base y dicha pluralidad de microsaliientes pueden haberse hecho de materiales poliméricos de los que se sabe que forman hidrogeles al absorber humedad. De manera adecuada, en realizaciones preferidas, a la hora de utilizarse, cuando son insertados en la piel, los materiales poliméricos de dichos microsaliientes y dicho elemento de base pueden absorber la humedad y aumentar de tamaño para formar hidrogeles hinchados; de tal modo que los agentes activos terapéuticos pueden difundirse a través de dicho elemento de base hinchado y dichos microsaliientes de hidrogel hinchados. En realizaciones particulares, el agente activo terapéutico puede proporcionarse desde un depósito; de tal manera dicho depósito puede ser asegurado al primer lado del elemento de base. En realizaciones particulares del dispositivo, el depósito puede consistir en un medicamento disperso en el seno de un material de matriz adecuado, por ejemplo, una matriz de polímero adhesivo o no adhesivo adecuado, o bien en un depósito de contención de fluido o que contiene un(os) agente(s) activo(s) terapéutico(s) sólido(s) para la reconstitución mediante un líquido que se inyecta en dicho depósito.

En una realización alternativa de un dispositivo de suministro transdérmico de la invención, no está presente ningún depósito asegurado. En tales realizaciones, una o más sustancias medicamentosas terapéuticas u otras sustancias benéficas pueden estar contenidas en la composición polimérica hinchable de dicho elemento de base y dicha pluralidad de microsaliientes. Dichas sustancias pueden, bien ser disueltas en la composición polimérica hinchable, o bien ser suspendidas en forma de partículas. Con la inserción en la piel y el hinchamiento de los microsaliientes, los agentes activos terapéuticos pueden ser liberados al interior de la piel a una velocidad determinada por el grado de formación de enlaces cruzados de los microsaliientes y de las solubilidades en agua de los propios agentes activos terapéuticos.

Puede utilizarse una capa de respaldo con una frontera adhesiva que se extiende más allá del área del elemento de base de los microsaliientes, para mantener los dispositivos basados en microsaliientes en su lugar sobre la superficie de la piel durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, de hasta 72 horas o mayores. La superficie de un elemento de base y, opcionalmente, de los propios microsaliientes puede ser revestida con un material adhesivo con el fin de favorecer la retención en el lugar de aplicación.

En realizaciones particulares, el (los) agente(s) activo(s) puede(n) ser químicamente unido(s) al (a los) polímero(s) que constituyen los microsaliientes y los elementos de base. En este caso, el medicamento puede ser liberado con la inserción en la piel mediante disolución de los microsaliientes, hidrólisis, rotura no catalizada, enzimática o espontánea, de las uniones que lo sujetan al (a los) polímero(s). La velocidad de liberación del medicamento puede determinarse, por lo tanto, por la velocidad de reacción / rotura de uniones.

En una realización alternativa, la composición polimérica de los microsaliientes y/o de los elementos de base puede ser ajustada de manera tal, que puede ser sensible a los estímulos. Por ejemplo, los cambios locales en el pH o en la temperatura pueden modificar las propiedades (por ejemplo, la capacidad de hincharse al absorber humedad) de los microsaliientes y los elementos de base, de tal manera que se produce un cambio en la velocidad de suministro del (de los) agente(s) activo(s) terapéuticos. Alternativamente, puede utilizarse un estímulo externo, tal como la iluminación con luz, para afectar al cambio en las propiedades de los microsaliientes y de los elementos de base, de tal manera que se produzca un cambio en la velocidad de suministro del (de los) agente(s) activo(s) terapéutico(s).

En ciertas realizaciones de conjuntos geoméricamente ordenados de acuerdo con la invención, la composición polimérica de los microsaliientes y elementos de base puede ser ajustada de tal manera que las propiedades superficiales del dispositivo se vean modificadas, haciéndose de carácter más hidrófilo, lipófilo, aniónico o catiónico.

Agentes activos

Los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes y los dispositivos de suministro transdérmico de la invención pueden ser utilizados para aportar cualquier agente activo adecuado. Por ejemplo, el agente activo puede ser un medicamento, un nutriente o un agente cosmético. El término «medicamento» incluye «sustancias beneficiosas» para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, por ejemplo, sustancias medicamentosas,

sustancias que pueden mejorar la salud general de la piel, por ejemplo, vitaminas y minerales, y sustancias que pueden mejorar el aspecto estético de la piel, por ejemplo, al reducir la aparición de arrugas o mejorar el grado de hidratación de la piel.

5 Ejemplos no limitativos de medicamentos adecuados para el suministro utilizando tal dispositivo incluyen oligonucleótidos, proteínas, enzimas, antígenos, ácidos nucleicos, factores de crecimiento, polisacáridos así como moléculas más pequeñas, compuestos sintéticos, orgánicos e inorgánicos, tales como antibióticos, agentes antiinfecciosos, hormonas, medicamentos relacionados con la acción cardiaca y al flujo de sangre, medicamentos para el control del dolor, esteroides y sedantes. El medicamento administrado puede ser para el tratamiento local o regional, o la terapia sistémica. Pueden proporcionarse dosis terapéuticamente activas del medicamento por medio de los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes.

10 Opcionalmente, los medicamentos pueden ser solubles en agua. De hecho, la inmensa mayoría de sustancias medicamentosas, al haber sido desarrolladas para la administración vía oral, poseen un cierto grado de solubilidad en agua, al tiempo que las sustancias de diagnóstico disueltas en fluido intersticial son también solubles en agua. Las moléculas medicamentosas pueden difundirse a través de la matriz de los microsaliertes, hinchados por la humedad procedente de las capas practicables de la piel, de tal manera que el grado de hinchamiento controla la velocidad de difusión del medicamento.

15 En ciertas realizaciones del dispositivo de suministro transdérmico, el dispositivo de suministro transdérmico puede comprender un depósito o matriz al que pueden ser asegurados los microsaliertes. En realizaciones particulares, el depósito o matriz puede comprender un agente que se ha de aportar, por ejemplo, un medicamento, que, con la inserción del microsalierte en la piel, fluye desde el depósito o matriz a través del microsalierte, hasta el lugar de suministro.

En realizaciones particulares, el suministro de agente puede producirse mediante la simple difusión pasiva, o bien puede ser asistido eléctricamente o asistido por presión.

25 En realizaciones que utilizan el suministro asistido, tal suministro asistido puede ser a través de medios accionados por presión, por ejemplo, una jeringuilla o una bomba, si bien no está limitado por estos, de tal manera que, en realizaciones específicas, la jeringuilla o la bomba puede ser accionada eléctricamente.

Un suministro transdérmico pasivo o asistido de un agente, por ejemplo, un medicamento, por la intermediación de microsaliertes de la invención, puede producirse desde sistemas consistentes en los conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes, acoplados con depósitos que contienen agentes.

30 En realizaciones concretas, antes de fluir a través de los microsaliertes, un agente que se ha de aportar puede ser almacenado en un depósito o matriz. Los depósitos pueden ser deformables. En realizaciones particulares, los depósitos pueden estar subdivididos en un cierto número de cámaras, de tal manera que cada cámara suministra diferentes agentes simultánea o secuencialmente al interior del lugar de suministro. De forma alternativa o adicional, los propios microsaliertes pueden ser revestidos con el agente que se ha de aportar. De manera adecuada, en tales realizaciones, el agente puede disolverse y difundirse en alejamiento del microsalierte, seguidamente a la inserción en la piel.

En realizaciones particulares, un dispositivo de la invención y, opcionalmente, un depósito o matriz pueden ser incorporados dentro de una muñequera o llevados de manera convencional por un paciente.

40 La velocidad de suministro del medicamento puede ser controlada mediante la modificación de una o varias variables de diseño de un conjunto geoméricamente ordenado. Por ejemplo, el número de microsaliertes puede ser modificado, al igual que su diámetro y/o altura. Puede utilizarse la aplicación de una fuerza para impulsar el flujo de medicamento, o bien algunos salientes pueden llenarse con un material limitador de la difusión.

45 Por otra parte, a fin de modular la velocidad de suministro de un medicamento a través de la piel, un agente susceptible de ser aportado por un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliertes de la invención, por ejemplo, un medicamento, puede ser encapsulado dentro de nanopartículas poliméricas para modular adicionalmente su liberación desde los microsaliertes hinchados.

Dispositivos iontoforéticos

50 Un aspecto de la presente invención está encaminado a un sistema de suministro de medicamento transdérmico iontoforético destinado a aportar uno o más agentes activos terapéuticos a una interfaz biológica. Tal sistema puede comprender un dispositivo de suministro transdérmico de acuerdo con el segundo aspecto de la invención. En realizaciones específicas, los agentes activos terapéuticos pueden ser proporcionados desde un depósito. Dicho depósito puede ser un depósito del tipo de matriz (medicamento en el seno de adhesivo) o un depósito de contención de fluido o que contiene un(os) agente(s) activo(s) terapéutico(s) sólido(s) para la reconstitución mediante un líquido que se inyecta en dicho depósito. En tales realizaciones, el dispositivo puede comprender, adicionalmente, un primer electrodo y un segundo electrodo, en una posición diferente de la dicho primer electrodo, de tal manera que ambos electrodos son próximos a dicho depósito, una fuente de energía, un controlador

electrónico y un circuito de procesamiento central. La aplicación de una diferencia de potencial entre los electrodos facilita el suministro de agente(s) activo(s) terapéutico(s) desde dicho depósito al interior de la piel por iontoforesis o por flujo electroosmótico a través de dichos elemento de base hinchado y microsaliertes.

5 Resultará evidente para los expertos de la técnica que este aspecto de la invención puede ser combinado con uno o más de los anteriores aspectos, en caso necesario.

Métodos de muestreo

10 Como se describe en esta memoria, los microsaliertes de la invención pueden ser utilizados para la supervisión de los niveles de sustancias de interés diagnóstico presentes en el cuerpo, y para la toma de muestras de sustancias de la piel. Así, pues, en un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo para la extracción de fluido intersticial de la piel de componentes del mismo, de tal manera que dicho dispositivo comprende un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliertes de acuerdo con la invención, y una cámara de recogida. A la hora de utilizarse, al ser insertados en la piel, los microsaliertes absorben humedad y aumentan de tamaño para formar microsaliertes hinchados; de tal manera que es posible extraer fluido intersticial de la piel o componentes del mismo a través de dicho elemento de base hinchado y dichos microsaliertes de hidrogel hinchados, al interior de la cámara de recogida.

15 Por otra parte, el dispositivo de la invención puede ser utilizado para tomar muestras de fluidos distintos del fluido intersticial. Por ejemplo, aplicando el dispositivo a membranas mucosas, por ejemplo, del interior de la cavidad oral, puede ser posible la toma de muestras directa de la sangre.

20 En realizaciones adecuadas de semejante dispositivo, el dispositivo puede comprender medios de detección. De manera adecuada, en realizaciones preferidas, los medios de detección para detectar componentes del fluido intersticial de la piel pueden ser eléctricos u ópticos.

En realizaciones particulares, los dispositivos utilizados para una supervisión mínimamente invasiva pueden comunicarse con, y/o comprender, un sensor para la detección del analito de interés, así como un procesador para interpretar la señal generada.

25 La extracción de fluido intersticial de la piel puede producirse por medio de una simple difusión pasiva, o bien puede ser asistido eléctricamente o asistido mecánicamente. En ciertas realizaciones en las que la extracción es asistida eléctricamente, puede aplicarse una corriente eléctrica a la piel. En ciertas realizaciones del dispositivo, el dispositivo puede comprender una bomba de diafragma, de tal manera que, a la hora de utilizarlo, en lugar de una corriente eléctrica que extrae fluido de la piel, la bomba de diafragma activada por el usuario puede ser asegurada a un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliertes.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, la presente invención abarca un dispositivo iontoforético inverso para la extracción de fluido intersticial de la piel o de componentes del mismo, y la subsiguiente determinación de la concentración de un analito de interés. En tal realización, el dispositivo de extracción de fluido intersticial de la piel o de componentes del mismo puede comprender, de manera adicional, un primer electrodo y un segundo electrodo, en una posición diferente de la de dicho primer electrodo, de tal modo que ambos electrodos se encuentran en posición proximal con respecto a dicha cámara de recogida, una fuente de energía, un controlador electrónico, un circuito de procesamiento central y un indicador visual. La aplicación de una diferencia de potencial entre los electrodos facilita la extracción de fluido intersticial de la piel o de componentes del mismo por iontoforesis o por flujo electroosmótico a través de dichos elemento de base y microsaliertes hinchados.

40 En realizaciones específicas, el dispositivo puede comprender un tercer electrodo, que también se encuentra en posición proximal con respecto a dicha cámara de recogida y en un emplazamiento diferente del de dichos dos primeros electrodos. De manera adecuada, este tercer electrodo puede actuar como sensor bioelectroquímico.

En realizaciones alternativas adicionales, la detección y cuantificación de un analito puede realizarse por medio de reacción química, por unión a un sustrato o por reacción con la intermediación de una enzima.

45 Por ejemplo, la cámara de recogida puede contener un hidrogel cargado con oxidasa de glucosa para la detección y cuantificación de glucosa.

La unidad de presentación visual puede proporcionar, en la forma de un indicador coloreado o dispositivo de lectura digital, información acerca del nivel medido de un analito de interés. El analito de interés puede ser un producto químico endógeno, por ejemplo, glucosa o agente(s) activo(s) terapéutico(s), si bien no está limitado por estos.

50 En realizaciones alternativas adicionales del dispositivo iontoforético, los dos primeros electrodos pueden no formar parte del dispositivo, de manera que todos los elementos restantes siguen siendo los mismos. En lugar de ello, seguidamente a la perforación del estrato córneo, el fluido intersticial de la piel o componentes del mismo pueden difundirse pasivamente a través de dicho elemento de base hinchado y dichos microsaliertes de hidrogel hinchados, al interior de la cámara de recogida.

Alternativamente, los microsaliientes, en sí, pueden comprender el elemento de detección. Estos pueden haberse hecho eléctricamente conductores por la incorporación de un electrolito adecuado y, de esta forma, detectar cambios químicos en la composición del fluido extracelular de la piel de manera electroquímica. Alternativamente, la matriz del elemento de base y los microsaliientes puede ser cargada con, por ejemplo, oxidasa de glucosa para la detección de cuantificación de la glucosa. En una aplicación para la detección basada en una reacción química de unión a un sustrato o con la intermediación de una enzima, el reactivo químico, sustrato o enzima relevante puede ser inmovilizado dentro de la matriz del elemento de base y los microsaliientes. Pueden también incorporarse guías de ondas dentro del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes con el fin de dirigir luz al interior de la piel para la detección utilizando medios tales como, por ejemplo, un pigmento sensible al pH para la evaluación del color. De manera similar, puede transmitirse luz a través de los microsaliientes para la medición de la glucosa en la sangre basándose en espectros infrarrojos.

En otro aspecto de la invención, la presente divulgación está dirigida a un sistema de suministro de medicamento transdérmico, iontoforético y de bucle cerrado para el suministro de uno o más agentes activos terapéuticos a una interfaz biológica, y la subsiguiente determinación de la concentración del agente aportado en el fluido intersticial de la piel. Tal sistema comprende un elemento de base y una pluralidad de microsaliientes formados en el mismo. En realizaciones particulares, dicho elemento de base tiene un primer lado y un segundo lado, y dicha pluralidad de microsaliientes comprende una pluralidad de elementos que sobresalen desde el segundo lado de dicho elemento de base, a lo largo de un eje longitudinal que está formando un cierto ángulo con dicho elemento de base. De manera adecuada, en realizaciones particulares, dicho elemento de base y dicha pluralidad de microsaliientes se han fabricado de materiales poliméricos de los que se sabe que forman hidrogeles al absorber humedad. De manera adecuada, en ciertas realizaciones del sistema, el sistema puede comprender, adicionalmente, un depósito, de tal modo que el depósito puede ser asegurado al primer lado del elemento de base; y en él, dicho depósito puede ser un depósito del tipo de matriz (medicamento en el seno de adhesivo) o un depósito de contención de fluido o que contiene un(os) agente(s) activo(s) terapéutico(s) sólido(s) para la reconstitución mediante un líquido que se inyecta en dicho depósito. A la hora de utilizarse, al insertarse en la piel, dichos microsaliientes y elemento de base absorben humedad y aumentan de tamaño para formar hidrogeles hinchados; de tal manera que los agentes activos terapéuticos pueden ser aportados a través de dicho elemento de base hinchado y de dichos microsaliientes de hidrogel hinchados, desde un depósito.

El sistema puede comprender, de manera adicional, un primer electrodo y un segundo electrodo, situado en una posición diferente de la de dicho primer electrodo, de tal modo que ambos electrodos se encuentran en posición proximal con respecto a dicho depósito, una fuente de energía, un controlador electrónico, un circuito de procesamiento central y un indicador visual. La aplicación de una diferencia de potencial entre los electrodos facilita el suministro de agente(s) activo(s) terapéutico(s) desde dicho depósito al interior de la piel por iontoforesis o flujo electroosmótico a través de dichos elemento de base y microsaliientes hinchados. El sistema puede, adicionalmente, comprender una cámara de recogida asegurada al primer lado del elemento de base, o un elemento de base independiente y un tercer electrodo así como un cuarto electrodo, en una posición diferente de la de dicho tercer electrodo, de tal manera que ambos electrodos se encuentran en posición proximal con respecto a dicha cámara de recogida, estando el tercer y el cuarto electrodos y la cámara de recogidas situados en una región diferente del elemento de base con respecto al primer y al segundo electrodos y al depósito, o bien asegurados a un elemento de base independiente. Durante el uso, la aplicación de una diferencia de potencial entre el tercer y el cuarto electrodos facilita la extracción de fluido intersticial de la piel o de componentes del mismo por iontoforesis o flujo electroosmótico a través de dichos elemento de base y microsaliientes hinchados. Puede haberse proporcionado un quinto electrodo, que también se encuentra en posición proximal con respecto a dicha cámara de recogida y en una posición diferente de la de dichos primer a cuarto electrodos, para que actúe como un sensor bioelectroquímico. Alternativamente, la detección y la cuantificación pueden hacerse por medio de otra reacción química, por unión a un sustrato o por reacción con la intermediación de una enzima. Una unidad de presentación visual puede proporcionar, en la forma de un indicador coloreado o dispositivo de lectura digital, información acerca del nivel medido de agente(s) activo(s) terapéutico(s) de interés.

En realizaciones particulares, una parte de suministro del dispositivo puede aportar agente(s) activo(s) terapéutico(s) de conformidad con los niveles del (de los) agente(s) medido(s) por la parte de detección del dispositivo, a fin de particularizar el suministro a un paciente concreto. Alternativamente, puede(n) aportarse agente(s) activo(s) terapéutico(s) a una velocidad predefinida o definida por el usuario, y los niveles del agente pueden ser simplemente supervisados.

En realizaciones particulares, puede realizarse una toma de muestras de fluido intersticial de la piel por iontoforesis inversa a través de los microsaliientes hinchados. En realizaciones particulares, un dispositivo iontoforético puede comprender electrodos capaces de detectar una señal eléctrica. En tales realizaciones, un controlador electrónico puede facilitar la toma de muestras de fluidos corporales de la piel a través del microsaliiente, por iontoforesis inversa, y un electrodo puede detectar una señal eléctrica a la manera de un sensor bioelectroquímico.

Alternativamente, en ciertas realizaciones de un dispositivo iontoforético, los microsaliientes pueden comprender un gel que tiene una capacidad funcional de detección.

En una realización de un dispositivo para la detección basada en la unión a un sustrato o en la reacción con la

intermediación de una enzima, el sustrato o la enzima pueden ser inmovilizados en el microsaliendo o sobre este. En estas realizaciones o en otras, pueden también incorporarse guías de ondas dentro de los microsaliendo o del dispositivo iontoforético para dirigir luz a una posición específica, o para la detección, por ejemplo, utilizando medios tales como un pigmento sensible al pH para la evaluación del color. Similarmente, puede transmitirse luz a través de los microsaliendo para la medición de la glucosa en la sangre basándose en los espectros infrarrojos. Alternativamente, puede medirse un cambio de color en presencia de oxidasa de glucosa inmovilizada.

Tal dispositivo iontoforético puede ser incorporado dentro de una muñequera y cómodamente llevado por un paciente para el suministro de un medicamento, la toma de muestras de fluido biológico, o para ambos cometidos.

Analitos

Pueden tomarse muestras esencialmente de cualquier medicamento, agente bioactivo o bioquímico endógeno utilizando la presente invención. La única limitación es que el analito de interés ha de estar presente en el fluido intersticial de la piel en niveles que puedan correlacionarse de forma precisa con concentraciones en plasma de ese analito. Ejemplos de ello incluyen glucosa, sodio, potasio, alcohol, lactato (importante para deportistas), drogas psicotrópicas (por ejemplo, cannabinoides, anfetaminas, cocaína y opioides), y metabolitos de nicotina (por ejemplo, cotinina), así como sustancias medicamentosas terapéuticas que un paciente puede estar tomando para una o más afecciones médicas, si bien no están limitados por estos. La invención resultará particularmente útil para medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas.

Por lo que respecta a aplicaciones para el propósito del suministro de medicamentos, las propiedades del dispositivo basado en microsaliendo pueden ser adecuadamente modificadas para conseguir las propiedades deseadas para los propósitos de detección. Es posible incorporar funciones tanto de suministro como de detección en un único dispositivo para formar un sistema de suministro de medicamento de bucle cerrado. Puede conseguirse, de esta manera, un suministro para supervisión del paciente y sensible a este a partir de un único sistema integrado, con lo que se consigue un control sin precedentes de las enfermedades y mejoras radicales en la calidad de vida relacionada con la salud.

Aplicaciones adicionales

Las aplicaciones potenciales de los dispositivos dotados de estructuras microscópicas, o microestructurados, no se limitan al suministro transdérmico de medicamentos ni a la toma de muestras de fluido intersticial.

Se cree que una de las mayores aplicaciones prospectivas de interés comercial es la industria cosmética, específicamente en productos dermatológicos y de belleza. El uso del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliendo de acuerdo con la invención para el suministro de compuestos cosméticos o nutrientes, o de diversos modificadores de la estructura de la piel, resultará ventajoso por cuanto un sujeto que recibe dichos agentes no tendrá que visitar una clínica de cirugía estética.

En realizaciones particulares, los microsaliendo de acuerdo con la invención pueden ser utilizados para aplicar marcas semipermanentes o permanentes en la piel, o para aplicar maquillaje subcutáneo semipermanente u otros compuestos cosméticos a la piel. Esto puede resultar particularmente ventajoso, ya que, mediante el uso del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliendo de la presente invención, la aplicación de motivos a modo de tatuajes u otras identificaciones, maquillaje subcutáneo, agentes acondicionadores y agentes que es probable que afecten al aspecto de la piel, incluyendo, por ejemplo, ácido gamma-aminobutírico (GABA –“gamma amino butyric acid”–), aunque sin estar limitados por este, no penetrará, por lo común, la caja dérmica de la piel. El procedimiento de aplicación será, por lo tanto, relativamente indoloro.

Las aplicaciones de la tecnología descrita en esta memoria no están, en modo alguno, limitadas por las que se han descrito en detalle. De hecho, otros usos de esta tecnología resultarán obvios para los expertos de la técnica. Estas aplicaciones incluyen el uso como un andamio para la ingeniería de tejidos, la formación de modelos de película biológica y el suministro transdérmico de agentes activos por medio de cánulas, si bien no están limitadas por estas, LA invención se describirá, a continuación, adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos, en los que se hará referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La Figura 1 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de una pieza maestra de silicio que se utiliza para micromoldear salientes (1: microsaliendo fabricado de silicio, mostrado en corte transversal; 2: microsaliendo adyacente fabricado de silicio, que se muestra en corte transversal; 3: placa de base de silicio; L1: altura del microsaliendo por encima de la cara superior de la placa de base 4; D1: distancia apical entre los microsaliendo 1 y 2);

La Figura 2 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de un material de colada superpuesta destinado a reproducir la geometría de contorno de una pieza maestra de silicio de la Figura 1, en una segunda etapa del procedimiento de moldeo (4: material de elastómero de silicio superpuesto; 3 conjunto geoméricamente ordenado de microsaliendo de acuerdo fabricado de silicio);

La Figura 3 es una vista en alzado y en corte transversal parcial del material de elastómero 4, retirado del elemento

3 de la Figura 2, la cual muestra el relieve, en corte transversal, 5 de los microsaliientes 1 y 2, en una tercera etapa del procedimiento de moldeo (5: relieve de microsaliiente; 4: molde de elastómero);

La Figura 4 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de una solución polimérica colada 6, introducida dentro del molde 4 preparado en la Figura 3, en una cuarta etapa del procedimiento de moldeo (6: solución polimérica colada; 4: molde de elastómero preparado tal como se muestra en la Figura 3);

La Figura 5 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de un conjunto geoméricamente ordenado, con enlaces cruzados, de microsaliientes, según se ha retirado del molde de la Figura 4, en una quinta etapa del procedimiento de moldeo (4: ápex del microsaliiente polimérico; 8: cuerpo del microsaliiente polimérico; 7: separación entre microsaliientes, según se mide a lo largo de la placa de base de soporte; 8: superficie superior de la placa de base polimérica de soporte);

La Figura 6 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de un conjunto geoméricamente ordenado, con enlaces cruzados, de microsaliientes que se han sometido a una modificación inducida por hidratación de la forma geométrica y a una modificación de la difusividad de medicamento (10: placa de base de soporte hinchada por hidratación; 9: separación entre microsaliientes hinchados, a lo largo de la placa de base hinchada; L2: altura de los mismos; D3: mitad del espesor máximo de un microsaliiente hinchado por hidratación; D2: distancia apical entre microsaliientes hinchados por hidratación);

La Figura 7 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de un conjunto geoméricamente ordenado, con enlaces cruzados, de microsaliientes, según se construye utilizando los principios de la presente invención y que forma parte de un sistema de suministro transdérmico para el suministro de una sustancia beneficiosa (11: capa de respaldo protectora; 12: depósito que contiene la sustancia beneficiosa, ya sea una solución o una suspensión en un medio vehicular farmacéutico; 13: conjunto geoméricamente ordenado, con enlaces cruzados, de microsaliientes; 14: estrato córneo de la piel; 15: epidermis practicable);

La Figura 8 es una vista en alzado y en corte transversal parcial de un conjunto geoméricamente ordenado, con enlaces cruzados, de microsaliientes, según se construye utilizando los principios de la presente invención y que se ha mostrado en la Figura 7, el cual se ha sometido a modificación por hidratación de atributos físicos (11: capa de respaldo protectora; 12: depósito que contiene una sustancia beneficiosa, ya sea una solución, ya sea una suspensión en un medio vehicular farmacéutico; 16: conjunto geoméricamente ordenado, con enlaces cruzados, de microsaliientes, que se ha sometido a una modificación inducida por hidratación de la forma geométrica y a una modificación de la difusividad de la sustancia; 14: estrato córneo de la piel; 15: epidermis practicable);

La Figura 9 muestra una microaguja de poli(metil/vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) hinchada, tras su extracción de una piel de cerdo (A), y también muestra la difusión del compuesto fluorescente tetra tosilato de meso-Tetra(N-metil-4-piridil) porfina (peso molecular [MW –“molecular weight”–] de 1.363,3 Da) a través de la matriz de la microaguja hinchada;

La Figura 10 muestra un sistema de apósito, o parche, transdérmico integrado, compuesto de una capa de microagujas de poli(metil/vinil éter / co-glicérido de ácido maleico), un depósito de medicamento del tipo de matriz, compuesto de agua, poli(metil/vinil éter / ácido maleico) y monometil éter de tripropilenglicol, y una capa de respaldo impermeable compuesta de poli(cloruro de vinilo) de calidad médica;

La Figura 11 muestra el suministro de tetra tosilato de meso-Tetra(N-metil-4-piridil) porfina a través de todo el espesor de una piel de murina, desde un depósito de medicamento del tipo de matriz de base acuosa que contiene 19,0 mg de TMP $\cdot \text{cm}^{-2}$, con y sin conjunto geoméricamente ordenado de microagujas (MN –“microneedle”–) de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) (PMVMA) integradas;

La Figura 12 muestra el transporte acumulado de ácido 5-aminolevulínico (ALA; MW: 167 Da) a través de todo el espesor de una piel de murina, desde un depósito de medicamento del tipo de matriz de base acuosa que contiene 38.000 μg de ALA $\cdot \text{cm}^{-2}$, con y sin conjunto geoméricamente ordenado de microagujas (MN) de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) (PMVMA) integradas;

La Figura 13 muestra el transporte acumulado de albúmina de suero bovino (BSA –“bovine serum albumin”–; MW: 66.000 Da) a través de una membrana de Silescol[®], que se utiliza universalmente como modelo del estrato córneo, seguidamente a una punción con microagujas (MN) de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) (PMVMA), aseguradas a depósitos de medicamento de fluido acuoso que contienen 10.000 μg de BSA $\cdot \text{cm}^{-3}$;

La Figura 14 muestra las concentraciones de polímeros de películas hechas de PMVE / MA y PEG, y de otros polímeros hidrófilos comúnmente utilizados, esto es, amilopectina, CMC, poli(HEMA), PVA y HEC;

La Figura 15A muestra un diagrama esquemático del analizador de textura TA-XT2;

La Figura 15B es un diagrama esquemático que muestra una película polimérica antes y después de su rotura, la distancia recorrida tras la rotura la rotura y el ángulo de desviación en el punto de rotura de la película, utilizando el analizador de textura TA-XT2;

La Figura 16 muestra el porcentaje de hinchamiento de la amilopectina, CMC, poli(HEMA), PVA y HEC;

La Figura 17 muestra el porcentaje de hinchamiento de películas de PMVE / MA y de PEG (2:1) con enlaces cruzados;

5 La Figura 18 muestra la resistencia a la combadura de películas de amilopectina, CMC, poli(HEMA), PVA, HEC y PMVE / MA y PEG, con enlaces cruzados;

La Figura 19 muestra la resistencia mecánica de conjuntos geoméricamente ordenados de microsalignes poliméricos hechos a partir de películas de PMVE / MA y PEG con enlaces cruzados, amilopectina, CMC, poli(HEMA), PVA y HEC;

10 La Figura 20 muestra conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas poliméricas al ser preparados (imágenes de la izquierda), y tras su ensayo mecánico con el analizador de textura TA-XT2 (imágenes de la derecha);

La Figura 21 muestra la medición de la pérdida de agua transepidermica (TEWL –“transepidermal water loss”–), utilizando conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas de silicona, en el estrato córneo de voluntarios humanos (n = 5);

15 La Figura 22 (A-F) muestra vistas en alzado y en corte trans-versal de un conjunto geoméricamente ordenado de microagujas del tipo de losa flexible (A, B) y de una cánula, en una posición aplastada (C, D) y en una posición expandida (E, F); y

20 La Figura 23 (A-F) muestra vistas en alzado y en corte transversal de un conjunto geoméricamente ordenado de microagujas del tipo de hilera única y rígida (A, B) y de una cánula, en una posición aplastada (C, D) y en una posición expandida (E, F).

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de conjuntos geoméricamente ordenados de microsalignes a partir de polímeros de los que se sabe que forman hidrogeles.

25 En las Figuras 1 a 6 se muestra esquemáticamente la preparación de conjuntos geoméricamente ordenados de microsalignes compuestos de polímeros hinchables. La Figura 7 ilustra un conjunto geoméricamente ordenado de microsalignes dotado de enlaces cruzados y construido utilizando los principios de la presente invención, y que forma parte de un sistema de suministro transdérmico para el suministro de una sustancia beneficiosa. La Figura 8 ilustra el efecto de la hidratación en el conjunto geoméricamente ordenado de microsalignes dotado de enlaces cruzados, según se ha construido utilizando los principios de la presente invención y mostrado en la Figura 7, y mostrando una modificación inducida por hidratación de los atributos físicos.

30 Se prepararon conjuntos de microagujas de silicio elementales utilizando un procedimiento de ataque químico superficial en mojado mediante el uso de ataque químico superficial con hidróxido de potasio. Tales conjuntos geoméricamente ordenados fueron entonces cubiertos en elastómero de poli(dimetilsiloxano) dentro de un molde circular adecuado. El elastómero fue entonces curado (60°C, 2 horas) y el conjunto geoméricamente ordenado de silicio fue retirado para dar lugar a un micromolde. El micromolde fue entonces llenado con un gel acuoso que contenía el 20% en peso de poli(metil vinil éter / ácido maleico) y el 10% en peso de glicerol. El micromolde se colocó dentro de un molde exterior circular, al que se aseguró una tapa. Todo el conjunto fue centrifugado (3.600 g, 15 minutos) para asegurarse un llenado completo. Se retiró la tapa y se dejó que el agua se evaporase. La reproducción del conjunto geoméricamente ordenado polimérico se sometió entonces a la formación de enlaces cruzados mediante calentamiento a 60°C durante 4 horas, a fin de iniciar una reacción de esterificación (McCarron et al. (2004), *J. Appl. Polym. Sci.*, 91, 1576-1589). Se produjeron de esta forma microagujas de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) dotadas de enlaces cruzados.

Ejemplo 2. Estudio del hinchamiento de conjuntos geoméricamente ordenados de microsalignes en la piel y de la difusión de sustancias medicamentosas a través de la matriz de microsalignes hinchados.

45 Se insertaron microagujas de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) en piel de cerdo neonato con la ayuda de una suave presión, y se extrajeron transcurridas cuatro horas, antes de ser visualizadas utilizando un microscopio de luz (Figura 9A). En un experimento similar, microagujas de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) con un depósito, a ellas asegurado, de medicamento del tipo de matriz basada en agua (Figura 10), que contenía 19,0 mg · cm⁻² del medicamento fotosensibilizador fluorescente tetra tosilato de meso-Tetra (N-metil-4-piridil) porfina, se insertaron en piel de cerdo neonato con la ayuda de una suave presión, y se retiraron transcurridas 50 cuatro horas, antes de ser visualizadas utilizando un microscopio de luz (Figura 9B). Esto demuestra de forma concluyente que los medicamentos contenidos en un depósito asegurado al elemento de base de os microsalignes puede difundirse a través del hidrogel hinchado. El tetra tosilato de meso-Tetra (N-metil-4-piridil) porfina imparte una fluorescencia roja característica a toda la microaguja.

Ejemplo 3. Suministro de un medicamento ampliamente soluble en agua a través de todo el espesor de la piel.

Las características físico-químicas (MW > 600 Da, altamente soluble en agua) del medicamento fotosensibilizador tetra tosilato de meso-Tetra (N-metil-4-piridil) porfina (TMP) (MW: 1.363,6 Da) hacen que sea adecuado para un transporte eficaz a través de la barrera de estrato córneo de la piel). En este estudio, se preparó un depósito de medicamento del tipo de matriz, que contenía 19,0 mg de TMP \cdot cm⁻², y se aseguró a un conjunto geoméricamente ordenado de microagujas de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) (PMVMA). El sistema se presionó hasta introducirse en todo el espesor de la piel de murina, montada como membrana de barrera en una celda de difusión de Franz, con la ayuda de una suave presión. El TMP que aparecía en el compartimiento de recepción se determinó por espectroscopia de fluorescencia a lo largo de un periodo de 25 horas. Los resultados se han mostrado en la Figura 11 e indican que es posible el suministro sostenido de TMP a través de todo el espesor de la piel. De forma importante, esto ilustra que las microagujas de hidrogel mantienen los orificios perforados en el estrato córneo abiertos durante periodos prolongados de tiempo, y que la compresión o el bloqueo de las microagujas de hidrogel hinchadas no se produce.

Ejemplo 4. Suministro de un medicamento de pequeño tamaño y muy soluble en agua a través de todo el espesor de la piel.

Se llevó a cabo de nuevo un experimento idéntico al descrito en el Ejemplo 3. La única diferencia fue que se utilizó, en lugar de TMP, el precursor fotosensibilizador de pequeño tamaño y muy soluble en agua ácido 5-aminolevulínico (ALA; MW: 167 Da). Es bien sabido que el ALA exhibe una escasa capacidad de permeación a través del estrato córneo normal. Se observó un rápido suministro, incrementado en gran medida, de ALA a través de todo el espesor de la piel de murina desde un depósito de medicamento del tipo de matriz de base acuosa que contenía 38.000 μ g de ALA \cdot cm⁻², utilizando el conjunto geoméricamente ordenado de microagujas de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) integrado (Figura 12).

Ejemplo 5. Suministro de una proteína de gran tamaño a través de un modelo de membrana.

Los grandes pesos moleculares y solubilidades en agua de los medicamentos péptidos y proteínicos excluyen una administración transdérmica satisfactoria. Sin embargo, en este ejemplo, se demostró que es posible el suministro de niveles significativos de la albúmina de suero bovino de proteínas de gran tamaño (BSA, MW: 66.000 Da) a través de una membrana de Silescol® que se utiliza en todo el mundo como simulación del estrato córneo, utilizando microagujas (MN) de poli(metil vinil éter / co-glicérido de ácido maleico) (PMVMA) aseguradas a depósitos de medicamento de fluido acuoso que contenían 10.000 μ g de BSA \cdot cm⁻³ (Figura 13).

Ejemplo 6. Comparación de características mecánicas y de hinchamiento de conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas preparados a partir de PMVE / MA y PEG, y de otros polímeros hidrófilos de uso común.

El siguiente ejemplo describe un cierto número de experimentos que muestran que los conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas preparados a partir de geles acuosos de poli(metil/vinil éter / ácido maleico) (PMVE / MA) u otros polímeros similares relacionados con ellos (por ejemplo, poli(metil/vinil éter / anhídrido maleico), opcionalmente dotados de enlaces cruzados utilizando alcoholes polihídricos (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol) (PEG)), exhiben características mecánicas y de hinchamiento particularmente buenas con respecto a conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas preparados a partir de otros polímeros hidrófilos de uso común.

Métodos

40 1. Preparación de películas poliméricas

(a) Preparación de películas dotadas de enlaces cruzados a partir de PMVE / MA y de PEG:

Se prepararon geles acuosos que contenían PMVE / MA (al 10%, al 15% y al 20% en peso) y PEG 10.000, en una relación de polímero : agente de formación de enlaces cruzados de 2:1, y se prepararon películas vertiendo lentamente los geles dentro de un molde que consistía en un revestimiento interior de liberación con una cara contraria recubierta de silicona, asegurado a una placa de base Perspex mediante el uso de una abrazadera de acero inoxidable. Los geles se repartieron uniformemente sobre el área del molde al colocarlos sobre una superficie nivelada y se secaron durante 48 horas a la temperatura de la sala, a fin de producir películas. Fueron sometidos a la formación de enlaces cruzados («curados») a 80°C durante 24 horas.

(b) Preparación de otras películas poliméricas:

50 Se seleccionaron cinco polímeros hidrófilos diferentes (amilopectina, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), hidroxietilcelulosa y poli(HEMA)) para la investigación de las propiedades de hinchamiento. Se prepararon películas según se ha descrito anteriormente utilizando las concentraciones de polímeros de la Figura 14, a excepción del poli(HEMA), que se preparó mediante el calentamiento de un monómero de HEMA líquido que contenía el 2% en peso del iniciador peróxido de benzoilo y el 5% en peso del agente formador de enlaces cruzados dimetacrilato de etilenglicol, dentro de un molde de tres lados adecuado, a 80°C durante dos horas.

Estudios de hinchamiento

Se hicieron registrar los pesos iniciales de los segmentos de cada tipo de película (1,0 cm²), esto es, m_o . Las muestras de película fueron entonces hinchadas en 30 ml de solución amortiguadora de fosfato 0,1 M [molar], con un pH de 7,4, a la temperatura de la sala. A intervalos regulares, se extrajeron segmentos de película, se desecaron con papel de filtro para eliminar el exceso de agua superficial, y se registró su peso en estado hinchado, esto es, m_t . Se determinó entonces el porcentaje de hinchamiento utilizando la Ecuación 1:

$$\% \text{ hinchamiento} = \left(\frac{m_t - m_o}{m_o} \right) \times 100 \% \quad (\text{Ecuación 1})$$

Ensayo de combadura de películas

La fuerza necesaria para romper cada formulación de película se ensayó utilizando un analizador de textura TA-XT2 (Stable Microsystems, Haslemere, UK), previamente calibrado con un peso de carga de 2,0 g (Figura 15A). Se fijó el segmento de película (1,0 cm x 1,5 cm) en la bandeja y la sonda se desplazó a una velocidad de 2,0 mm/s, hasta que la película se rompió por la mitad (Figura 15B).

Preparación y ensayo mecánico de conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas

Se prepararon conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas utilizando las formulaciones de gel destacadas en lo anterior. Tales geles fueron colocados en moldes inversos de poli(dimetilsiloxano), fabricados utilizando plantillas maestras de conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliertes de silicio, y se centrifugaron (3.600 g, 15 minutos). Los conjuntos geoméricamente ordenados poliméricos así formados fueron entonces secados en condiciones ambientales durante 48 horas. Se prepararon conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas de poli(HEMA) utilizando la técnica modificada según se ha descrito anteriormente para películas poliméricas. Los conjuntos geoméricamente ordenados preparados utilizando PEG 10.000 fueron entonces sometidos a la formación de enlaces cruzados a 80°C durante 24 horas.

A fin de determinar la fuerza que se necesita para la fractura mecánica de las microagujas poliméricas, se empleó de nuevo el analizador de textura. Se aplicó una carga de compresión axial (es decir, se aplicó una fuerza paralela a los ejes verticales de las microagujas) a los conjuntos geoméricamente ordenados, con el fin de deducir los cambios que se producen en sus estructuras. Los conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas fueron asegurados a la sonda de ensayo en movimiento utilizando una cinta adhesiva por las dos caras. La estación de ensayo presionó los conjuntos geoméricamente ordenados contra un bloque plano de aluminio de dimensiones 9,2 cm x 5,2 cm a una velocidad de 0,5 mm/s, con una fuerza conocida de 0,05 N, durante 30 s. La velocidad previa al ensayo y posterior al ensayo era 1,0 mm/s, y la fuerza de disparo se estableció en 0,049 N. Antes del ensayo de fractura, todas las microagujas de cada conjunto geoméricamente ordenado se examinaron utilizando un microscopio digital (GE-5 Digital Microscope, de la View Solutions, Inc., Ontario, Canadá) con un aumento de 180x. Después del ensayo de fractura, todas las microagujas fueron también observadas de la misma manera con el fin de determinar el impacto de la fuerza aplicada, y se registró una imagen que era representativa. La altura de las microagujas tras el ensayo fue medida utilizando la función de regla del software del microscopio, de tal manera que pudiera ser medido el cambio porcentual en la altura de las microagujas. Se facilitaron los datos en forma de la fuerza, por cada microaguja, que se requirió para deformar la microaguja. Todas las microagujas utilizadas para el ensayo de fractura mecánica eran de 280 μm de altura y tenían radios en la punta, espesor de pared y ángulo de pared constantes.

La Figura 16 muestra que se observó un hinchamiento mínimo en películas preparadas a partir de amilopectina y CMC, que se disolvieron entonces en el plazo de 6 horas. Las películas de HEC no se hincharon, pero se disolvieron rápidamente, en el plazo de 15 minutos. Las películas de poli(HEMA) se hincharon relativamente despacio, ganando únicamente un añadido del 46% de peso adicional transcurridas 6 horas. Las películas de PVA se cuadruplicaron en altura tras 6 horas. En contraste con esto (Figura 17), las películas preparadas a partir de PMVE / MA sometidas a la formación de enlaces cruzados con PEG 10.000 exhibieron un rápido hinchamiento. Esto resultó particularmente evidente en películas preparadas a partir de geles que contenían el 10% en peso de PMVE / MA, que vieron aproximadamente doblado su peso transcurridos tan solo 15 minutos. A las 6 horas, las películas preparadas a partir de PMVE / MA y sometidas a la formación de enlaces cruzados con PEG 10.000, ganaron por encima de 10 veces sus pesos iniciales.

Las películas preparadas a partir de amilopectina y CMC exhibieron un grado apreciable de encogimiento al secarse, de tal manera que las películas formadas eran extremadamente duras y mostraban un abombamiento considerable. Las películas preparadas a partir de PVA e hidroximetilcelulosa (HEC) no eran duras y resultaban bastante flexibles. Seguidamente a la formación de enlaces cruzados, las películas preparadas a partir de PMVE / MA y sometidas a la formación de enlaces cruzados con PEG 10.000 eran de naturaleza inflexible, dura y rígida. Las películas de amilopectina eran relativamente quebradizas y no fueron sometidas a ensayo mecánico. Las películas de CMC requerían una fuerza considerable (77,0 N) para romperse, en contraste con las películas de poli(HEMA) (4,0 N), las cuales seguían siendo bastante fuertes. La fuerza requerida para romper películas preparadas a partir de PMVE / MA y sometidas a la formación de enlaces cruzados con PEG 10.000, que no eran de naturaleza quebradiza, se

incrementó con el aumento del contenido de polímeros del gel inicial (Figura 18).

Los conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas preparados a partir de PMVE / MA y sometidos a la formación de enlaces cruzados con PEG (en este caso, PEG 10.000) se formaron perfectamente, proporcionando una buena reproducción de las estructuras de silicio iniciales. No se observó ningún abombamiento ni caída. Como puede verse en la Figura 19, tales conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas exhibían resistencias mecánicas considerablemente mayores que los preparados de otros polímeros, como se puso de evidencia por las menores reducciones de la altura para una fuerza aplicada dada. De forma importante, los conjuntos geoméricamente ordenados preparados a partir de MPVE / MA y sometidos a formación de enlaces cruzados con PEG, no se destruyen. Esto está en contraste con los preparados a partir de poli(HEMA), que exhibían las siguientes mejores resistencias mecánicas, como se observa en la Figura 20. La Figura 20 (A-F) muestra conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas poliméricos al ser preparados (imágenes de la izquierda) y tras su ensayo mecánico con el analizador de textura TA-XT2 (imágenes de la derecha). Las microagujas que comprendían amilopectina eran agudas pero delgadas, en tanto que la basa estaba deformada, y era irregular, corrugada y quebradiza (Figura 20A). Las que se hicieron de CMC indicaban que las puntas de las microagujas estaban ligeramente dobladas hacia uno de los lados, en tanto que la base era irregular pero cóncava (Figura 20B). Los microsaliientes de HEC eran delgados, estaban ligeramente doblados y la base era muy flexible y delgada (Figura 20C). Las microagujas hechas de pHEMAMNSs eran adecuadamente agudas y con una base plana; sin embargo, la punta se destruía con la aplicación de una fuerza (Figura 20D). Las microagujas de PVA eran agudas y estaban adecuadamente formadas, en tanto que la base era corrugada e irregular, con numerosas burbujas de aire (Figura 20E). Las microagujas compuestas de PMVE / MA 20%: PEG 10.000 estaban perfectamente aguzadas, con una base plana que era regular, uniforme y que tan solo se doblada ligeramente con la aplicación de una fuerza (Figura 20F). Estas microagujas permanecían intactas.

Los conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas poliméricos han de ser lo bastante duros para perforar el estrato córneo, pero no deben romperse ni doblarse al ser aplicados. Preferiblemente, una vez insertados, deben hincharse rápidamente y hasta una magnitud significativa, sin disolverse, a fin de permitir un suministro de medicamento sostenido a través de sus matrices hinchadas. Los presentes inventores han demostrado aquí de forma concluyente que los polímeros del tipo Gantrez®, tales como el PMVE / MA, opcionalmente sometido a la formación de enlaces cruzados, por ejemplo, con PEG 10.000, constituyen particularmente un excelente material en lo que respecta a su capacidad de hinchamiento, resistencia mecánica, formación de conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas y resistencia de los conjuntos geoméricamente ordenados que se forman. Si bien está fuera de los materiales ensayados, el PMVE / MA sometido a formación de enlaces cruzados con PEG 10.000 se ha puesto como ejemplo por tener las cualidades más ideales como material para uso en conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas como se describe en esta memoria, y se supone que cualquiera de los polímeros según se reivindican para su uso en la invención, opcionalmente sometido a la formación de enlaces cruzados, por ejemplo, con un alcohol polihídrico, tal como PEG 10.000, será de aplicación para uso en tales conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas (por ejemplo, microsaliientes).

Ejemplo 7. Determinación de la permeabilidad del estrato córneo con conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas de silicio, utilizando la medición con TEWL.

Experimentos preliminares que utilizaban voluntarios humanos (n = 5) demostraron que los orificios creados en el estrato córneo por los microsaliientes se cerraban aproximadamente en 5 minutos. Se aplicaron conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas de silicio con 100 microagujas por cm^2 durante 30 segundos, al antebrazo de los voluntarios utilizando únicamente la presión de los dedos. Cada microaguja tenía forma piramidal, con una anchura en la base de aproximadamente 250 μm y una altura de aproximadamente 280 μm . Se determinó la permeabilidad del estrato córneo utilizando la medición de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL—“transepidermal water loss”—), una técnica empleada en todo el mundo para tales propósitos. Los resultados muestran únicamente un incremento temporal de la TEWL, que rápidamente vuelve a lo normal (Figura 21). Así, esto puede crear problemas para los sistemas basados en microagujas de silicio que son aplicados y retirados.

Ejemplo 8. Cánulas.

La Figura 22 (A-C) representa una realización de la presente invención según se describe en esta memoria, que muestra una cánula que comprende un conjunto geoméricamente ordenado de microagujas del tipo de losa flexible. La Figura 22 muestra una vista en alzado (A) y una vista en corte transversal (B) del conjunto geoméricamente ordenado (1) de microagujas del tipo de losa flexible según se describe en esta memoria. La vista en corte transversal (A) muestra la curvatura convexa del conjunto geoméricamente ordenado de microagujas. La Figura 22C muestra una vista en alzado de la cánula en una posición aplastada, la cual comprende una cánula (3) con un armazón de metal y la microaguja (1) del tipo de losa flexible de la Figura 22A, integrada dentro de dicha cánula (3) por medio de alambres de guía de metal (4). La Figura 22D muestra una vista en corte transversal de la Figura 22C, que representa el conjunto geoméricamente ordenado convexo (2) de la Figura 22A, por debajo de la circunferencia exterior de la cánula (3), de tal manera que el conjunto geoméricamente ordenado convexo (2) está soportado por los alambres de guía de metal (4).

La Figura 22E es una vista en alzado de la cánula (3) en una posición expandida, inflada a modo de globo, en tanto

que la Figura 22F es una vista en corte transversal de la Figura 22E, que muestra el conjunto geoméricamente ordenado (5) aplanado seguidamente a la extensión del armazón de la cánula (3). Las microagujas sobresalen ahora más allá de la circunferencia exterior.

5 La Figura 23 (A-F) representa una modificación de la cánula de la presente invención según se ha descrito en esta memoria, y en ella se muestra una cánula que comprende tiras de conjuntos geoméricamente ordenados de microagujas del tipo de fila individual rígida. La Figura 23 muestra una vista en alzado (A) y una vista en corte transversal (B) de una tira de conjunto geoméricamente ordenado de microagujas del tipo de fila individual rígida.

10 La Figura 23C muestra una vista en alzado de la cánula en una posición aplastada, que comprende una cánula (3) provista de un armazón de metal y tres tiras (1) de conjunto geoméricamente ordenado de microagujas del tipo de fila individual rígida de la Figura 23(A), integradas con dicha cánula (3) provista de un armazón de metal, por medio de alambres de guía metálicos (4). La Figura 23D representa una vista en corte transversal de la Figura 23C, en la que se muestran las tiras (1) de microagujas, por debajo de la circunferencia de la cánula (3), de tal manera que las tiras (1) de microagujas están soportadas por los alambres de guía metálicos (4).

15 Las Figuras 23E y 23F muestran, respectivamente, vistas en alzado y en corte transversal de la cánula (3) en una posición expandida, inflada a modo de globo. La Figura 23F muestra las tiras (5) elevadas seguidamente a la extensión del armazón. Las microagujas sobresalen ahora más allá de la circunferencia exterior.

20 Todos los documentos a que se hace referencia en esta memoria se incorporan a la presente a modo de referencia. Diversas modificaciones y variaciones de las realizaciones de la invención que se han descrito resultarán evidentes para los expertos de la técnica, sin apartarse del alcance y del espíritu de la invención. Si bien la invención se ha descrito en asociación con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención, según se reivindica, no debe estar indebidamente limitada por dichas realizaciones específicas. De hecho, es la intención que las diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que sean obvias para los expertos de la técnica, estén cubiertas por la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un conjunto geoméricamente ordenado (6) de microsaliientes para uso en el transporte de un material a través de una barrera biológica, de tal manera que dicho conjunto geoméricamente ordenado comprende una pluralidad de microsaliientes (8) compuestos de una composición polimérica hinchable, caracterizado por que
- 5 los microsaliientes están fabricados de al menos un polímero seleccionado de entre poli(hidroxietilmetacrilato), poli(metil vinil éter / ácido maleico), ésteres de los mismos y poli(metil/vinil éter / anhídrido maleico).
- 2.- Un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dichos microsaliientes pueden perforar el estrato córneo de la piel de los mamíferos.
- 10 3.- Un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual dicho polímero es un hidrogel.
- 4.- El conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho polímero es un polímero provisto de enlaces cruzados.
- 5.- Un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con la reivindicación 4, de tal manera que el conjunto geoméricamente ordenado comprende una pluralidad de grupos de microsaliientes, de tal modo que los microsaliientes de cada grupo difieren en tamaño y/o en composición de los de cada uno de los demás grupos.
- 15 6.- El conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual los microsaliientes de un primer grupo comprenden al menos un agente formador de enlaces cruzados diferente del agente formador de enlaces cruzados de los microsaliientes de un segundo grupo.
- 7.- El conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual los microsaliientes tienen al menos un valor de entre 1 – 3.000 µm de altura, y tienen un diámetro en la base de entre 50 µm y 300 µm.
- 20 8.- El conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el cual el polímero es un polímero del tipo Gantrez, por ejemplo, seleccionado como uno de entre poli(metil vinil éter / ácido maleico) y poli(metil/vinil éter / anhídrido maleico), sometido a la formación de enlaces cruzados utilizando un alcohol polihídrico.
- 25 9.- El conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la composición polimérica comprende un agente activo.
- 10.- Un dispositivo de suministro transdérmico que comprende un conjunto geoméricamente ordenado (6) de microsaliientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y que comprende, adicionalmente, un depósito o matriz, de tal manera que dicho depósito o matriz comprende un agente activo, de forma que, al insertarse el conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes en la piel, el agente activo se desplaza desde el depósito o matriz, a través de los microsaliientes, hasta la piel.
- 30 11.- El dispositivo de suministro transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual el agente activo se desplaza desde el depósito o matriz, a través de los microsaliientes, hasta la piel de forma iontoforética.
- 35 12.- Un dispositivo iontoforético que comprende un conjunto geoméricamente ordenado (6) de microsaliientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 13.- Un conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, un dispositivo de suministro transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, o un dispositivo iontoforético de acuerdo con la reivindicación 12, para uso en la administración de un agente activo para la terapia local, regional o sistémica de un sujeto que lo necesita.
- 40 14.- Un dispositivo de suministro intravenoso que comprende uno o más conjuntos geoméricamente ordenados de microsaliientes de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, de tal manera que el dispositivo comprende, adicionalmente, medios de soporte para el suministro del conjunto geoméricamente ordenado de microsaliientes a una superficie de cavidad interna de objetivo, de tal manera que, preferiblemente, los medios de soporte comprenden un armazón de metal susceptible de aplastarse.
- 45 15.- El dispositivo de suministro intravenoso de acuerdo con la reivindicación 14, de tal manera que el dispositivo comprende un catéter o cánula.

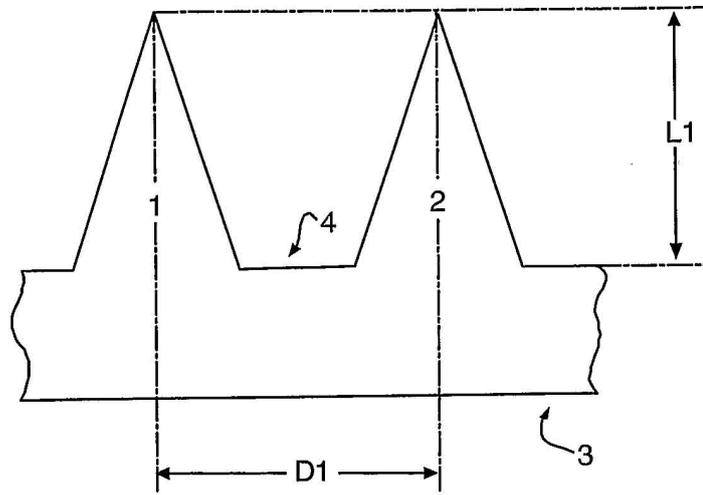


FIG. 1

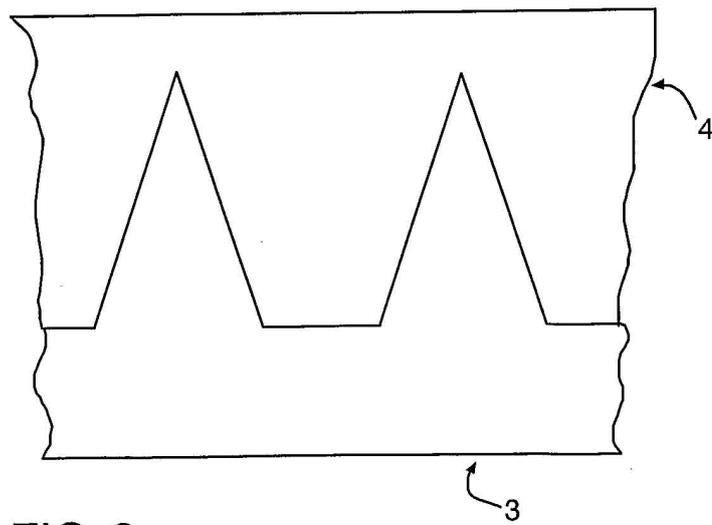


FIG. 2

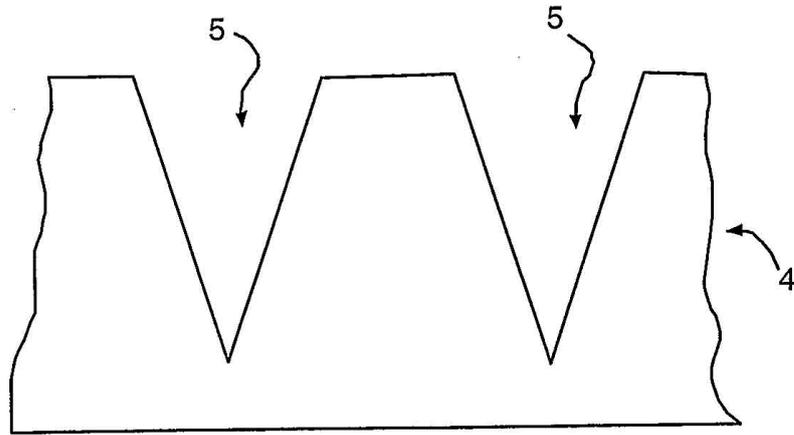


FIG. 3

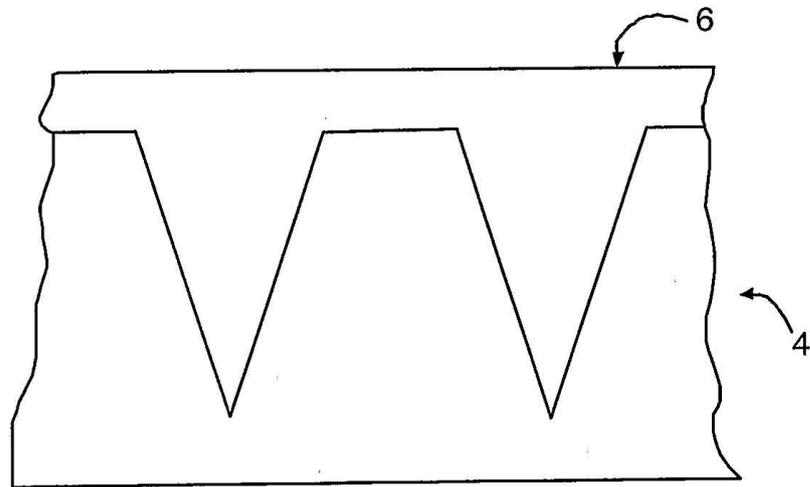


FIG. 4

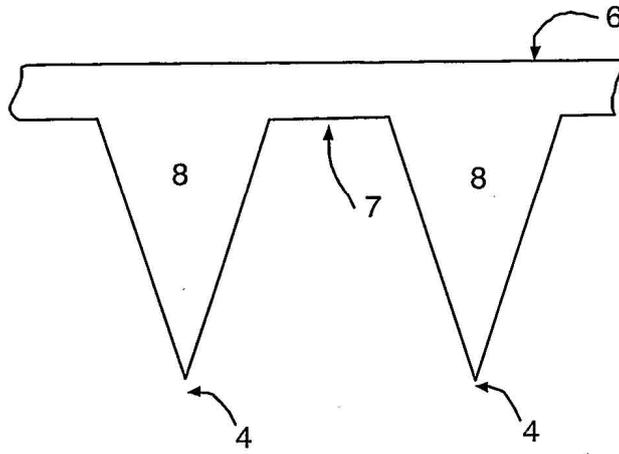


FIG. 5

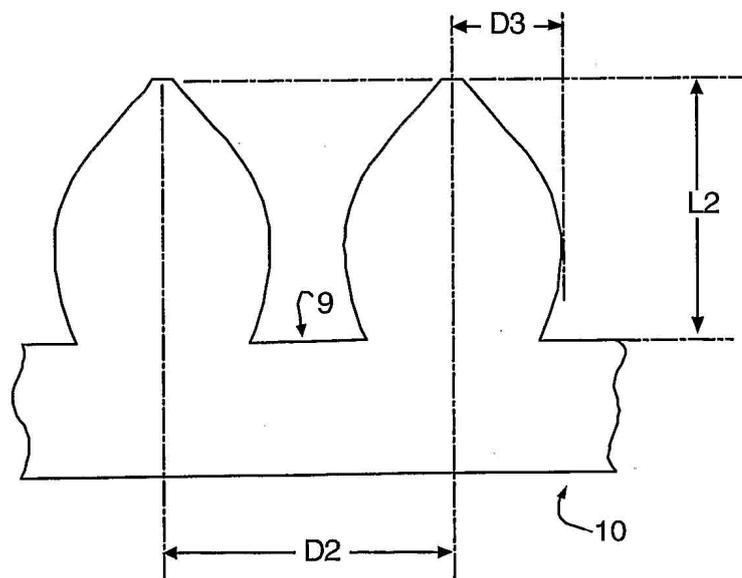


FIG. 6

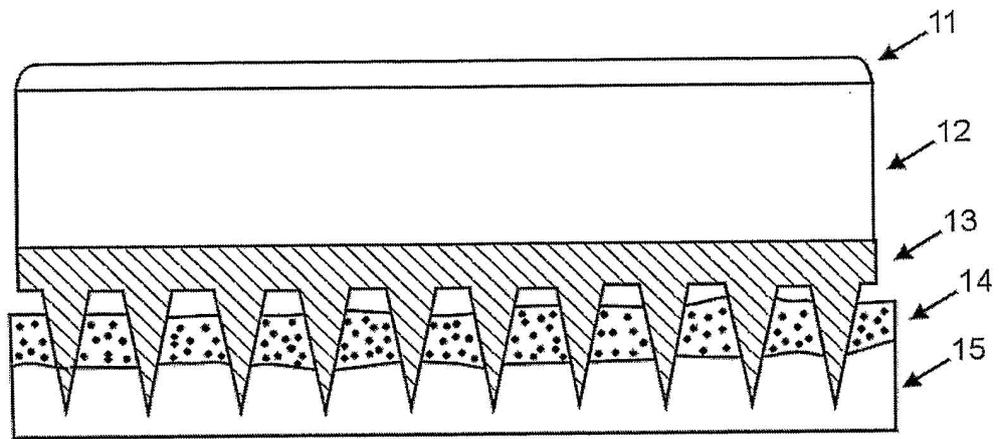


FIG. 7

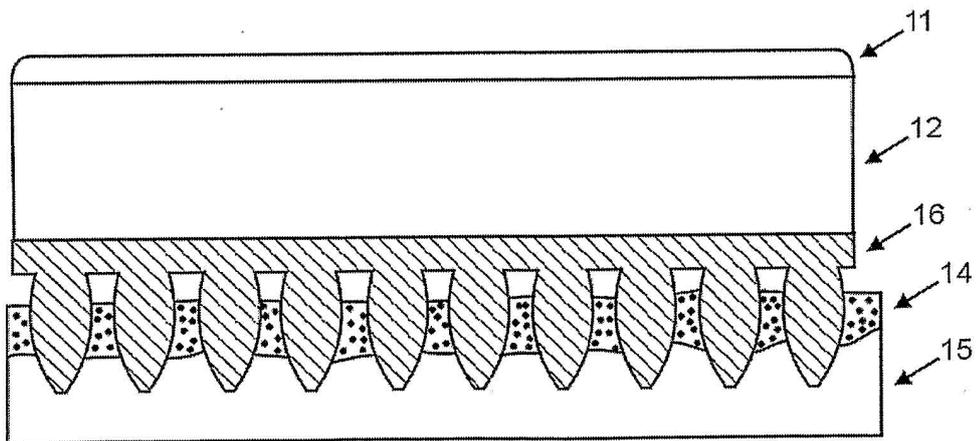


FIG. 8

FIG. 9

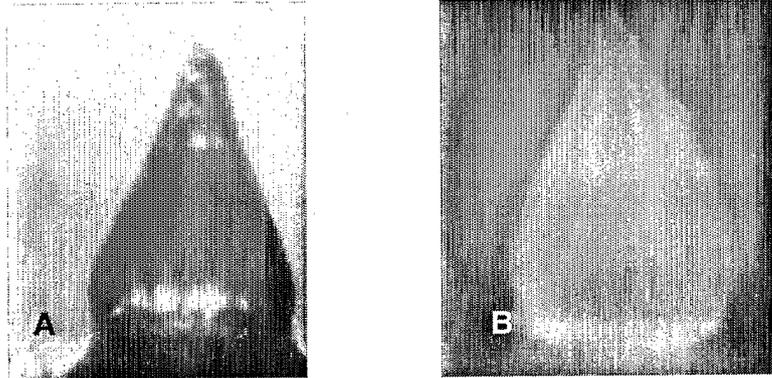


FIG. 10

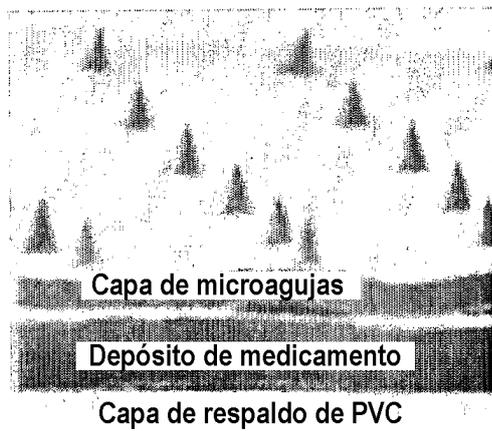


FIG. 11

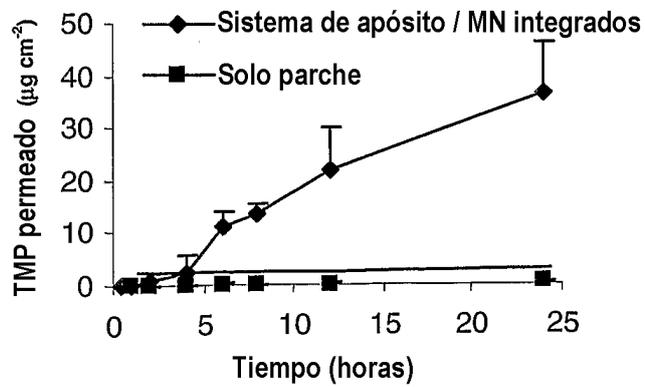


FIG. 12

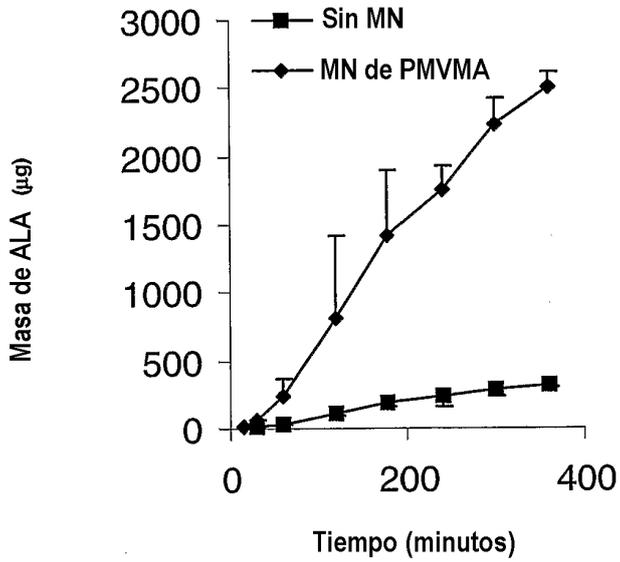


FIG. 13

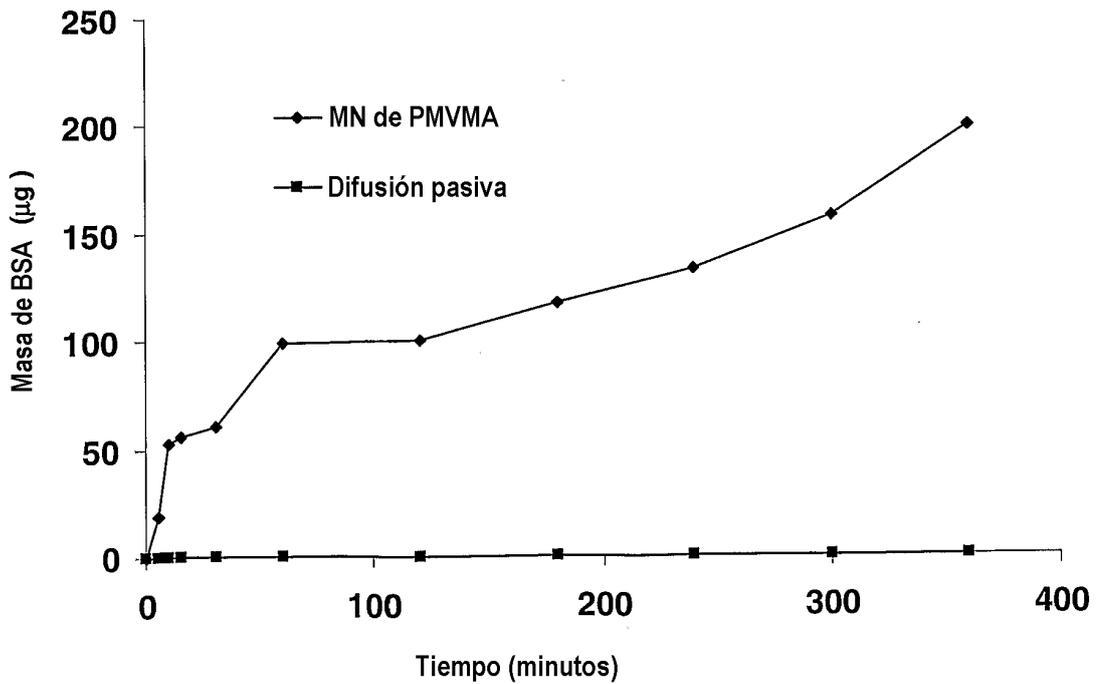


FIG. 14

Películas poliméricas	Preparadas a partir de geles acuosos de concentración:
Amilopectina	25% en peso
Celulosa de carboximetilo, (CMC)	26% en peso
Poli(HEMA)	-
Alcohol polivinílico (PVA)	30% en peso
Hidroxietilcelulosa (HEC)	5% en peso

FIG. 15

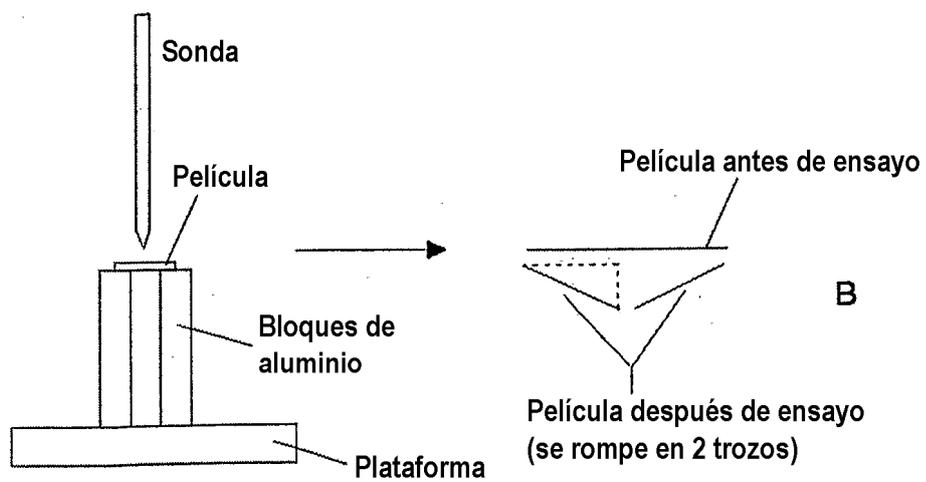


FIG. 16

Tiempo	Amilopectina	CMC	Poli(HEMA)	PVA	HEC
15	17,08	23,24	11,82	62,67	ND
30	20,77	ND	20,18	82,11	ND
60	37,79	ND	37,54	154,53	ND
180	61,05	ND	40,67	309,51	ND
240	ND	ND	41,79	351,55	ND
1440	ND	ND	46,22	445,68	ND

ND: No determinado, debido a que estas películas se disolvieron con el tiempo.

Las películas de HEC se rompien en trozos en 15,0 minutos.

FIG. 17

Tiempo	PMVE/MA 10%:PEG 10.000	PMVE/MA 15%:PEG 10.000	PMVE/MA 20%:PEG 10.000
15	242,33	92,19	52,53
30	519,71	169,71	90,16
60	971,26	412,87	251,87
180	1269,59	1002,34	982,15
240	1272,14	1124,56	1013,53
1440	1272,14	1242,67	1039,22

FIG. 18

Películas	Fuerza para rotura (N)
Amilopectina	ND*
CMC	77
Poli(HEMA)	4
PVA	ND**
HEC	ND**
PMVE/MA 10%: PEG 10.000	6,9
PMVE/MA 15%: PEG 10.000	16,29
PMVE/MA 20%: PEG 10.000	36,77

* La película era muy quebradiza

**Las películas eran de naturaleza muy fuerte

FIG. 19

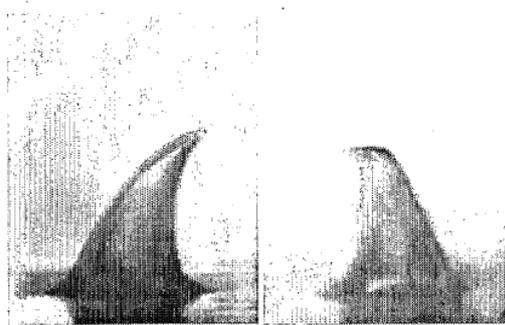
Material utilizado	% de reducción en la altura de los microsaliientes
PMVE/MA 20%:PEG 10 000	13,54
PMVE/MA 15%:PEG 10 000	14,73
PMVE/MA 10%:PEG 10 000	12,35
Amilopectina	39,29
CMC	28,57
HEC	21,43
Poli(HEMA)	17,86
PVA	28,57

FIG. 20

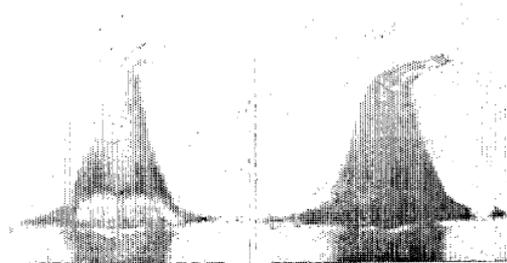
A) Amilopectina



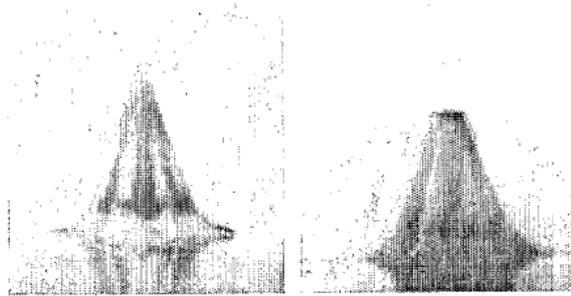
B) CMC



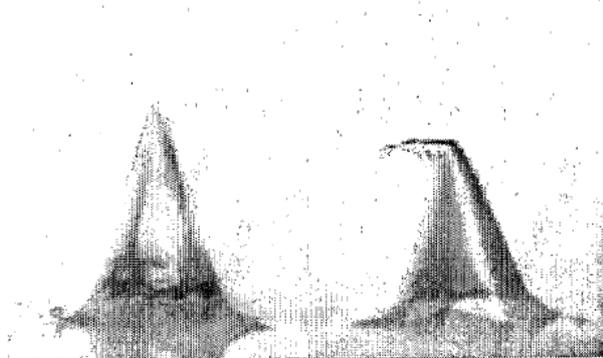
C) HEC



D) pHEMA



E) PVA



F) PMVE/MA 20%: PEG 10.000

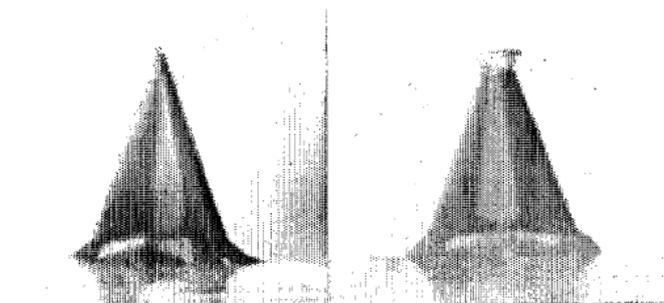


FIG. 21

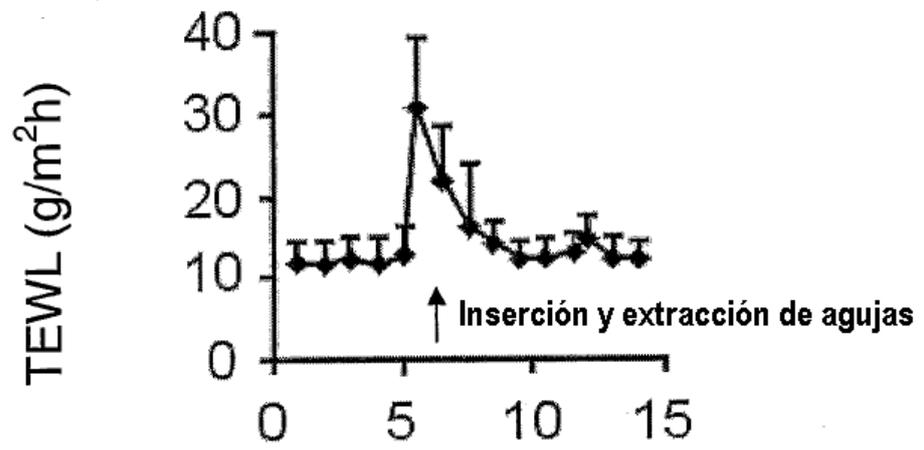


FIG. 22

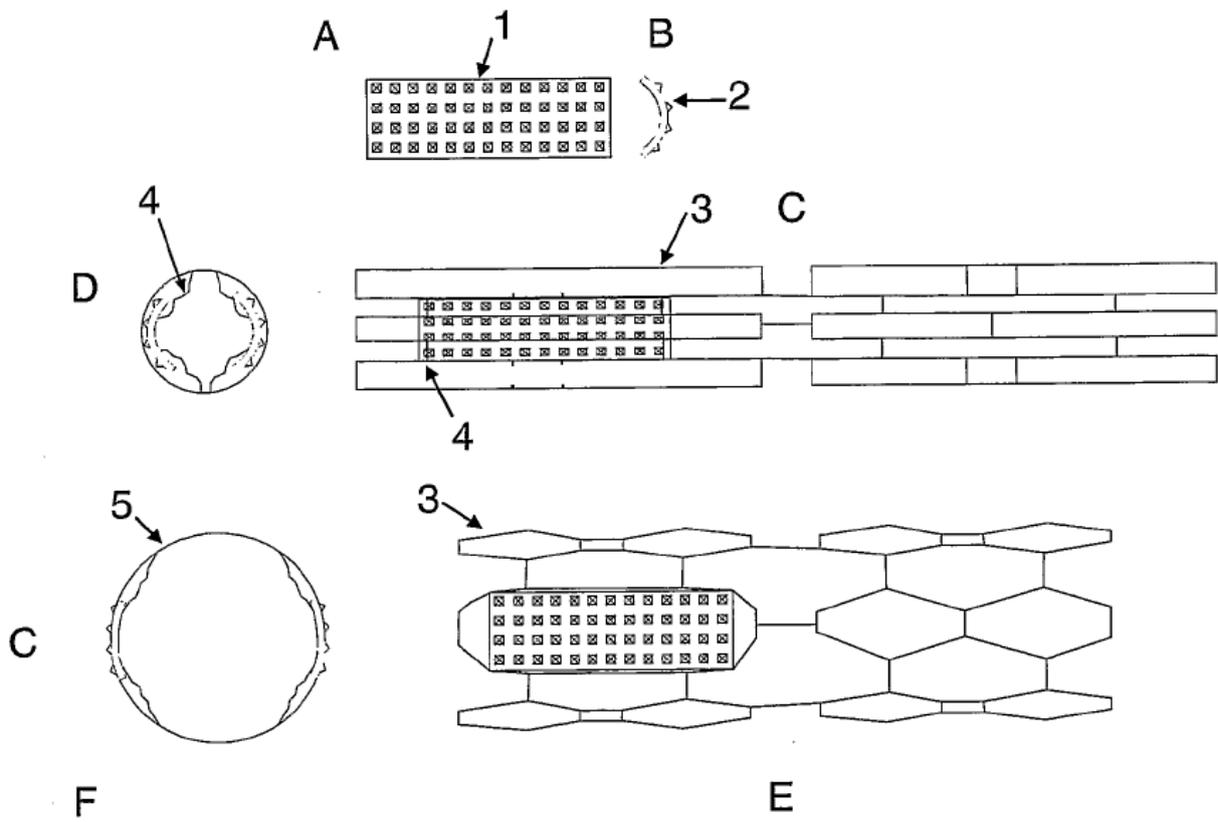


FIG. 23

