

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 152**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 16150262 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 3023120**

54 Título: **Dispositivos para la administración de fármacos**

30 Prioridad:

13.09.2010 GB 201015164

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

15.11.2017

73 Titular/es:

**NDM TECHNOLOGIES LIMITED (100.0%)
Charnwood Building, Holywell Park Ashby Road
LoughboroughLeicestershire LE11 3AQ, GB**

72 Inventor/es:

CHOWDHURY, DEWAN

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 642 152 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

Dispositivos para la administración transdérmica de fármacos

Campo técnico

5 La invención versa sobre el campo de la administración transdérmica de fármacos al cuerpo de un paciente. En particular versa sobre la administración de fármacos a través de poros creados previamente en la piel. En aras de la brevedad, se utiliza el término "fármacos" en la presente memoria para hacer referencia a cualquier sustancia biológicamente activa que pueda ser necesario introducir en el cuerpo de un paciente para proporcionar un efecto terapéutico, cosmético o nutricional. El paciente puede ser humano o un animal no humano. "Transdérmico" se refiere a la administración a través de la piel del paciente o a través de cualquier otro tejido de superficie accesible, tal como la córnea o el interior de la cavidad bucal.

Antecedentes de la invención

15 Se han descrito procedimientos para mejorar la permeación dérmica de fármacos utilizando un dispositivo que acerca progresivamente las microagujas hasta hacer contacto con la piel, por ejemplo, formando una matriz de microagujas directamente sobre un rodillo o, según se describe en la solicitud de patente internacional WO 2008/125798, formando una matriz de microagujas sobre un parche fijado a una cinta que discurre sobre un conjunto de rodillos. Este procedimiento ha demostrado ser superior para presionar de manera sencilla una matriz plana de microagujas contra la piel. Eso se debe a que se requiere menos fuerza de inserción y porque, dado que se inserta la matriz de agujas fila a fila, la reproducibilidad de la dosis también aumenta independientemente del operador.

20 La barrera principal para la administración de fármacos a través de la piel es el estrato córneo, que es una capa exterior resistente de células muertas de la piel. Las microagujas pueden ser huecas para proporcionar un canal para la administración de un fármaco líquido a través del estrato córneo, o pueden ser macizas y estar simplemente recubiertas con el fármaco para la administración. De manera alternativa, se puede utilizar un dispositivo que comprende microagujas macizas para erosionar el estrato córneo y/o para crear poros a través de él para aumentar su permeabilidad a un fármaco que es aplicado subsiguientemente a la superficie de la piel, por ejemplo en forma de gel o en un parche. Sin embargo, dado que las agujas solo perforan una pequeña porción del área superficial de la piel que es tratada, la mayoría de la formulación del fármaco aplicada subsiguientemente no entra en los poros, sino que permanece en la superficie de la piel.

30 Esto es contrario a los requisitos de la mayoría de los organismos que regulan la autorización de fármacos que se deba aplicar una cantidad mínima del fármaco, y que debería haber presente un sobrante mínimo posterior a la aplicación. También es derrochador de un producto potencialmente caro.

35 La solicitud de patente internacional WO 01/49346 divulga un dispositivo que comprende matrices de microagujas en configuraciones apiladas para la administración de un fármaco líquido en la piel de un sujeto. Las microagujas tienen la forma de conos huecos. En un ejemplo del dispositivo, una matriz de agujas cónicas perforadoras permanece en la piel y se puede insertar una matriz apilada de agujas cónicas en las agujas perforadoras para administrar dosis del fármaco en la piel.

Sumario de la invención

40 La invención proporciona un dispositivo de administración transdérmica de fármacos como se define en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se definen características preferentes pero no esenciales de la invención.

45 Administrando el fármaco solamente en las ubicaciones de los poros formados anteriormente, se puede administrar una cantidad controlada de la formulación del fármaco de manera precisa al lugar en el que pueda atravesar los poros para penetrar el estrato córneo y ser absorbida por el cuerpo. Quedará un derroche mínimo de fármaco residual en la superficie de la piel y será inaccesible al cuerpo. El fármaco puede ser suministrado en las bocas de los poros, especialmente si se encuentra en un estado líquido.

El medio para formar poros en la piel comprende varias agujas. Entonces, se puede utilizar un mecanismo común para colocar las agujas y los envases del fármaco para garantizar una alineamiento sistemático entre ellos.

Los dibujos

50 Las Figuras 1a y 1b ilustran dos etapas en el procedimiento de administrar fármacos a un paciente utilizando un primer dispositivo que no se encuentra en el alcance de la invención reivindicada pero es útil para entender la invención.

Las Figuras 2a y 2b ilustran dos etapas en el procedimiento para administrar fármacos a un paciente utilizando un segundo dispositivo que no se encuentra en el alcance de la invención reivindicada pero es útil para entender la invención.

5 Las Figuras 3a a 3d ilustran cuatro etapas en el procedimiento de administrar fármacos a un paciente utilizando un dispositivo que no se encuentra en el alcance de la invención reivindicada pero es útil para entender la invención.

Las Figuras 4a a 4c ilustran tres etapas en el procedimiento de administrar fármacos a un paciente utilizando un dispositivo según una realización de la invención.

10 Las Figuras 1a y 1b son vistas esquemáticas de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos que comprende una estructura 2 que se encuentra sujeta en una posición fija sobre un área de tratamiento de la piel 4 de un paciente. Se extiende un eje 6 entre lados opuestos de la estructura 2 en una orientación generalmente paralela a la superficie de la piel 4. El eje transporta un bloque 8 con una matriz de microagujas 10 en una cara y una matriz de microestructuras 12 en la cara opuesta. Las dos matrices 10, 12 comparten una disposición idéntica. En la vista lateral de la Figura 1, solo hay visible una única fila de microagujas 10 y una única fila de microestructuras 12 pero en la práctica cada matriz se extenderá sobre una superficie bidimensional del bloque 8.

15 Se pueden formar las microagujas 10 utilizando cualquier procedimiento adecuado, tal como el moldeado o la micromecanización. Pueden tener un diámetro en el intervalo de unas decenas de micrómetros a más de un milímetro; y, normalmente una longitud algo mayor que su anchura. Preferentemente, la longitud es suficiente para penetrar el estrato córneo de la piel, pero no lo suficientemente grande para que las agujas alcancen las terminaciones nerviosas que están más profundas en la piel.

20 Preferentemente, las microestructuras 12 son elementos alargados, tal como varillas o postes. A diferencia de las microagujas convencionales, éstas están conformadas para tener puntas romas. Preferentemente, las puntas son planas, es decir generalmente planarias y perpendiculares a los ejes largos de las microestructuras 12. Se pueden producir las microestructuras 12, como las microagujas 10, de cualquier tipo adecuado de plástico, cerámica o metal, y deberían tener una dimensión y una forma que permitan la inserción del fármaco directamente en el poro creado por la microaguja. Para lograr esto, la microestructura puede permanecer por encima del estrato córneo, actuando puramente para obligar al fármaco a través del poro, o puede conformarse de tal manera que sea capaz de penetrar el poro ya creado por la microaguja, administrando, así, el fármaco directamente en una región más profunda dentro de la piel. Por lo tanto, la microestructura puede ser más pequeña que el poro creado por la microaguja para permitir que sea insertada en la piel mientras fuerza el fármaco a atravesarla, o puede tener un ángulo o ser biselada, de forma que aunque la microestructura sea mayor que el poro creado, o mayor que las agujas utilizadas para crear los poros, seguirá pudiendo penetrar el poro y empujar el fármaco más profundamente en la piel.

25 Se puede cargar un fármaco con cualquier formulación adecuada sobre las puntas de las microestructuras 12. Si la formulación se encuentra en forma sólida, se pueden acoplar una o más partículas 14 a las puntas utilizando un adhesivo en el que las partículas son insolubles. Se pueden acoplar las partículas 14, de manera alternativa, a través de atracción electrostática para evitar el uso de cualquier adhesivo que pueda provocar la degradación o el debilitamiento de las partículas durante el almacenamiento. La carga estática se concentrará en las puntas de los envases y puede fomentar que se acoplen ahí las partículas 14. Se pueden cargar las partículas a base de metal sobre las puntas de las microestructuras utilizando atracción magnética.

30 Se monta cada extremo del eje 6 del dispositivo de administración de fármacos en un mecanismo 16 que permite que el eje 6 tenga un movimiento de vaivén con respecto a la piel 4 del paciente. Se puede efectuar el movimiento hacia la piel mediante presión manual, según se muestra mediante el par de flechas de doble punta 18 en las Figuras 1a y 1b. El movimiento puede ser guiado mediante una ranura (no mostrada); y se pueden proporcionar resortes (no mostrados) de retorno para retraer el eje 6 de la piel 4 hasta su posición de reposo. Se entenderá que el dibujo es puramente esquemático. En la práctica, habría que proporcionar una cubierta para evitar un contacto accidental del usuario con las microagujas 10 o las microestructuras 12 que están orientadas hacia arriba. Se podría proporcionar un mecanismo para garantizar que el eje 6 permanece nivelado. El movimiento de vaivén del eje 6 con respecto a la piel podría estar automatizado en vez de ser efectuado manualmente; y se podrían proporcionar medios para regular la fuerza de impacto con la piel 4.

35 Se lleva a cabo esta acción de "estampado" con las microagujas 10 orientadas hacia la piel 4, según se muestra en la Fig. 1a para perforar el estrato córneo y crear una matriz de poros 20, mostrada en la Fig. 1b. Entonces, se hace rotar 180° el bloque 2 en torno al eje 6, según se muestra mediante una flecha curvada 22, de forma que, ahora, las microestructuras 12 estén orientadas hacia la piel 4 y perfectamente alineadas con los poros 20 formados de antemano. Entonces, se repite la misma acción de estampado, de forma que las microestructuras 12 entren en los respectivos poros 20 y cada una deposite su carga del fármaco 14 en una profundidad determinada de antemano en el poro 20.

El bloque 8 no está limitado a una única matriz de microagujas 10 y a una única matriz de microestructuras separadas 180°. Podría haber múltiples matrices tales distribuidas angularmente en torno a la superficie de un cilindro o en las caras de un prisma. Entonces, se podrían proporcionar medios de graduación para girar el bloque 8

manual o automáticamente mediante un ángulo adecuado para garantizar la orientación precisa del bloque 8 con el tipo deseado de matriz orientada hacia la piel 4. De esta manera, se podría administrar de manera sucesiva más de un tipo de fármaco en una única matriz de poros 20.

5 Las Figuras 2a y 2b son vistas esquemáticas de un dispositivo alternativo de administración transdérmica de fármacos, en el que el medio para intercambiar las matrices de microagujas 10 y de microestructuras 12 implica la rotación en torno a un eje 30 que es generalmente perpendicular a la piel 4, según se muestra mediante la flecha curvada 32. Se proporcionan medios (no mostrados en detalle) para permitir que la matriz a mano izquierda (vista en los dibujos) haga contacto con la piel 4 y, entonces, sea retirada, en una acción de estampado similar a la previamente descrita, según se indica mediante las flechas 34 de doble punta. Primero se empuja la matriz de microagujas 10 en la piel 4 y se retraen para formar los poros 36. Entonces, se gira el dispositivo en torno a su eje 30 para hacer que coincida la matriz de microestructuras 12 que llevan las partículas 14 del fármaco con los poros 36 y se repite la acción de estampado para administrar el fármaco en los poros 36.

15 Las Figuras 3a a 3d muestran un dispositivo adicional alternativo de administración de fármacos, en el que las microestructuras 40 introducen el fármaco 42 en los poros 44 mientras que las microagujas 46 que formaron los poros 44 siguen en su lugar. Las Figuras muestran una única aguja, que, normalmente pero no de manera excluyente, forma parte de una matriz de agujas idénticas. La Fig. 3a muestra una microaguja 46 preparada sobre la piel 4 de un paciente. Una microestructura 40 tiene partículas de una formulación 42 de fármaco cargada sobre su punta plana 48. (No es necesario que el fármaco tenga forma particulada o ni si quiera sólida). La microestructura 40 se encuentra en una posición retraída, de forma que la microaguja 46 pueda penetrar la superficie de la piel 4 sin que haga contacto el fármaco 42 con la piel, según se muestra en la Figura 3b. La microaguja 46 forma un poro 44 a través de la capa exterior de la piel 4.

20 A continuación, la microestructura 40 avanza de la posición retraída mostrada en la Fig. 3b hasta la posición desplegada mostrada en la Fig. 3c, recorriendo la superficie de la aguja 46 y entrando en el poro 44 que ha sido formado por la aguja. El fármaco puede, con ello, depositarse en el poro 44 desde la punta roma 48 de la microestructura a una profundidad adecuada para ser absorbido por el paciente. Entonces, según se muestra en la Fig. 3d, la microaguja 46 y la microestructura 40 pueden ambas ser retiradas de la piel, lo cual cierra rápidamente el poro, dejando el fármaco 42 embebido.

25 En el ejemplo de las Figuras 3a a 3d, no es preciso que las microagujas sean cilíndricas/cónicas pero pueden tener una sección transversal aplanada o tener, en general, forma de cuña para presentar una o más caras laterales planas. Esto proporciona una superficie mayor en la que se puede apoyar la microestructura 40. También se puede dotar la cara lateral de las microagujas de al menos un surco longitudinal, que proporciona espacio en el poro 44 para que se acomode el fármaco y fomente que el fármaco fluya por el surco más profundamente en la piel.

30 Las Figuras 4a a 4c muestran una sección transversal de manera esquemática mediante un dispositivo portátil, según una realización de la invención. El dispositivo comprende una carcasa exterior 50 que está formada de dos partes, concretamente una parte superior 51 y una parte inferior 52. Se acoplan las partes superior e inferior 51, 52 entre sí, de forma que sean capaces de un movimiento deslizante relativo en la dirección vertical (según se ilustra). Ese movimiento está regulado por los resortes de compresión, según se expondrá a continuación. Se pretende que una cara inferior 54 generalmente plana de la parte inferior 52 descansa contra la piel de un paciente durante el uso del dispositivo. Se pretende que se presione la cara superior 56 de la parte superior 51 con la mano de un usuario y que pueda ser plana o curvada, de forma que se proporcione una comodidad o un control adicional. Las partes superior e inferior 51, 52 de la carcasa forman una cavidad 57 entre ellas. Se prolonga una superficie 58 de leva desde una pared interior de la parte superior 51 hasta la cavidad 57.

35 Se conforma una abertura central en la cara inferior 54 de la carcasa, de forma que pueda recibir un inserto desechable 60. Los medios tales como un enganche o pinza (no mostrado) mantienen el inserto en su posición en el dispositivo durante su uso y, entonces, pueden ser liberadas manualmente para permitir que se retire y sustituya el inserto 60. Cuando está en posición en el dispositivo, el inserto 60 se encuentra por entero en los límites de la carcasa, a excepción de una fila de agujas 62 que está montada en el inserto y las puntas de las agujas se prolongan justo por debajo de la cara inferior 54, de forma que puedan penetrar la capa exterior de la piel de un paciente. (La fila de agujas 62 se extiende perpendicularmente al plano de las Figuras 4a-4c, de modo que solo es visible una de ellas. Si el fármaco que ha de suministrarse es lo suficientemente potente, podría darse el caso que solo se requiera una única aguja, en vez de una fila de ellas).

40 El inserto 60 está formado de dos partes, concretamente una parte superior 64 y una parte inferior 66. Las partes superior e inferior 64, 66 se acoplan entre sí, de forma que sean capaces de un movimiento de deslizamiento relativo en la dirección vertical (según se ilustra). Se alinea una espiga 68 en una superficie superior de la parte inferior 66 del inserto con un rebaje 70 en una superficie inferior de la parte superior 64 del inserto. La espiga 68 y el rebaje 70 proporcionan asiento para un primer resorte 72 de compresión. (Se entenderá que las posiciones de la espiga 68 y del rebaje 70 podrían intercambiarse o que se podrían utilizar otros medios para asentar el resorte 72).

En el inserto 60 hay formado un conjunto de canales inclinados 74. Hay un canal 74 correspondiente a cada una de las agujas 62. Cada canal 74 comprende un canal superior 76 formado en la parte superior 64 del inserto y un canal

inferior 78 formado en la parte inferior 66 del inserto. Cada canal inferior 78 cruza la cara inferior 80 del inserto 60 en aproximadamente el punto en el que sale la correspondiente aguja 62. Ubicado en cada canal superior 76 hay un envase alargado 82 de fármaco. Una punta 84 del envase ocupa sustancialmente toda la sección transversal del canal 76. Se prolonga un extremo superior 86 del envase desde el inserto 60 hasta la cavidad 57 de la carcasa superior 51. Según se muestra, el extremo superior 86 puede ser más ancho que la punta para proporcionar una superficie sobre la cual se puede aplicar una fuerza fácilmente. Bajo la influencia de esa fuerza, el envase 82 puede deslizarse a lo largo del canal superior 76.

Una espiga 88 sobre una superficie superior de la parte superior 64 del inserto proporciona asiento para un segundo resorte 90 de compresión, que actúa entre el inserto 60 y una pared interior de la parte superior 51 de la carcasa exterior 50. El segundo resorte 90 puede asentarse en un rebaje (no mostrado) en la carcasa y se entenderá que se podrían intercambiar las posiciones de la espiga 88 y el rebaje opcional o que se podrían emplear otros medios para asentar el resorte 90.

La Figura 4a muestra el dispositivo en su configuración de reposo, cuando los resortes primero y segundo 72, 90 de compresión se encuentran en su extensión máxima. La parte superior 51 de la carcasa exterior 50 está separada de la parte inferior 52. La parte superior 64 del inserto 60 está separada de la parte inferior 66 y, como resultado, la porción superior 76 de cada canal 74 no está alineada con la porción inferior 78. Se retira parcialmente el envase 82 del canal superior 76, de forma que se prolongue su extremo superior 86 hasta la cavidad 57 y se encuentre cerca de la superficie 58 de leva o acoplada con la misma. Se carga una dosis del fármaco (no mostrado) en cada uno de los canales superiores 76 y se contiene mediante la punta 84 del envase 82 el fármaco en su extremo superior y mediante una pared opuesta 92 de la parte inferior 66 del inserto, de forma que el fármaco no pueda escapar del inserto 60 durante su transporte y su almacenamiento.

Para utilizar el dispositivo y administrar el fármaco a un paciente, se aplica presión manual sobre la cara superior 56 de la carcasa exterior 50. Esto provoca que las agujas 62 penetren la superficie exterior de la piel del paciente y formen poros a través de los cuales el fármaco puede entrar. El primer resorte 72 de compresión es más débil que el segundo resorte 90 de compresión, de forma que según continua la presión manual el primer resorte 72 de compresión sea el primero en comprimirse, según se muestra en la Figura 4b. Esto pone en contacto las partes superior e inferior 64, 66 del inserto 60 y hace que las porciones superior e inferior 76, 78 de los canales inclinados 74 se alineen entre sí, liberando el fármaco que ha estado contenido en el canal superior 76 para que fluya al canal inferior 78.

Según se aplica presión adicional sobre la cara superior 56 de la carcasa exterior 50, el acoplamiento entre las partes superior e inferior 64, 66 del inserto 60 evita una compresión adicional del primer resorte 72 de compresión, de forma que el segundo resorte 90 de compresión empiece, entonces, a comprimirse. Esto permite que se mueva la parte superior 51 de la carcasa exterior 50 hacia la parte inferior 52. Al hacerlo, la superficie 58 de leva empieza a actuar contra los extremos superiores 86 de los envases 82 del fármaco y obliga a cada envase 82 a deslizarse a lo largo de su canal superior 74 y a expulsar el fármaco del mismo hacia el canal inferior 78 a manera de un pistón. Ahora, el extremo inferior del canal inferior 78 está alineado con el poro que ha sido formado por la aguja 62, de forma que se suministre el fármaco directamente en el poro, lugar por el que puede atravesar la piel del paciente.

La Figura 4c muestra la configuración cuando el segundo resorte 90 ha sido comprimido al máximo, el envase 82 del fármaco ha sido empujado completamente en el canal 74 y se ha acoplado la parte superior 51 de la carcasa exterior 50 con la parte inferior. Se puede proporcionar un enganche (no mostrado) para mantener el dispositivo en esta configuración completamente comprimida después del uso, de forma que sea obvio que ha sido utilizado y no se intente volver a utilizar hasta que se haya sustituido el inserto 60 con una nueva dosis del fármaco.

Se hará notar que en esta realización de la invención, no es preciso que el fármaco esté adherido a la punta 84 del envase debido a que se controla la ubicación del fármaco mediante el canal 74. Por lo tanto, el fármaco puede tener, opcionalmente, forma líquida. Además, la punta 84 del envase no tiene por qué acercarse demasiado al poro asociado en la piel, siempre y cuando empuje el fármaco lo suficientemente hacia delante como para alcanzar el poro.

Aunque se muestren las agujas 62 fijadas al inserto 60 y extendiéndose permanentemente desde su cara inferior 80, se pueden proporcionar medios (no mostrados) para proteger las puntas de las agujas 62 o para mantenerlas retraídas dentro del inserto 60 hasta que el dispositivo esté preparado para ser utilizado. Entonces, se pueden extender las agujas retraídas manualmente o se pueden extender de manera automática cuando se aplica presión sobre la cara superior 56 de la carcasa exterior 50. Por ejemplo, podrían montarse las agujas en la parte superior 64 del inserto 60 y discurrir a través de guías en la parte inferior 66. Entonces, al moverse las dos partes 64, 66 conjuntamente al cambiar de la configuración de la Fig. 4a a la de la Fig. 4b, las agujas se moverán a lo largo de las guías hasta que sus puntas se prolonguen desde la cara inferior 80.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración transdérmica de fármacos que comprende:

medios que comprenden un número de agujas (62) para perforar la piel de un paciente para formar un número de poros en la piel;

- 5 un número de envases (82), siendo cada envase un elemento alargado que tiene una punta (84);
un canal (74) asociado con cada envase (82), a lo largo del cual el envase (82) puede deslizarse con respecto a una de las agujas correspondientes (62); y medios operables mientras las agujas (62) permanecen en la piel para deslizar cada envase (82) a lo largo del canal (74) asociado hacia un poro para administrar el fármaco al poro;

caracterizado porque:

- 10 se carga un fármaco que ha de administrarse por el dispositivo en las puntas (84) de los envases (82); y el fármaco está contenido dentro del canal (74) por la punta (84) del envase (82).

2. Un dispositivo según la reivindicación 1, que comprende una primera parte (64) de inserto que define una primera porción (76) del canal (74) y una segunda parte (66) de inserto que define una segunda porción (78) del canal (74), siendo capaces las partes primera y segunda (64, 66) de inserto de tener un movimiento relativo entre
15 una configuración de reposo en la que las porciones primera y segunda (76, 78) del canal (74) no están alineadas y una configuración operativa en la que las porciones primera y segunda (76, 78) del canal (74) están alineadas.

3. Un dispositivo según la reivindicación 2, en el que en la configuración de reposo, la primera porción (76) del canal (74) está cerrada por una pared opuesta a la segunda parte (66) de inserto.

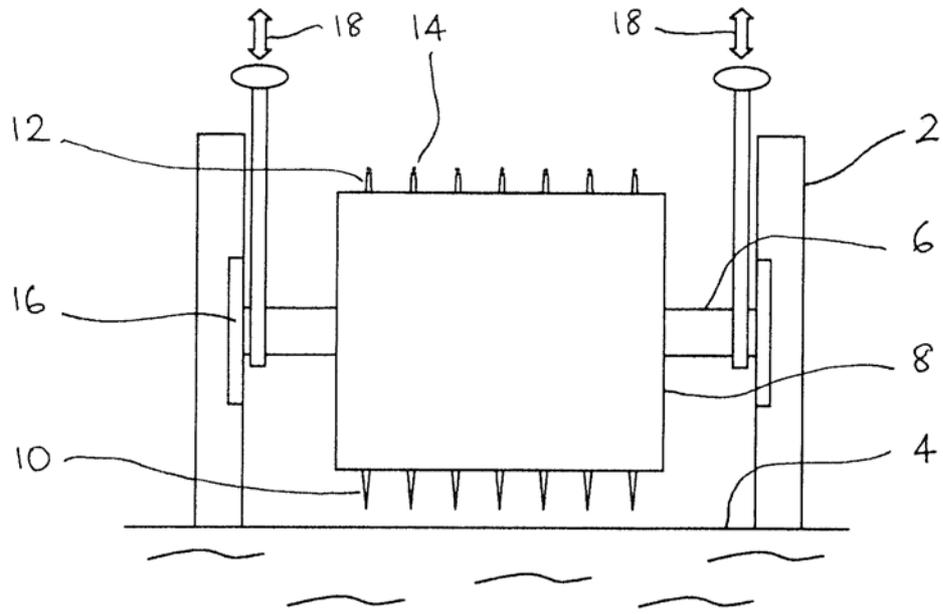


Fig. 1a

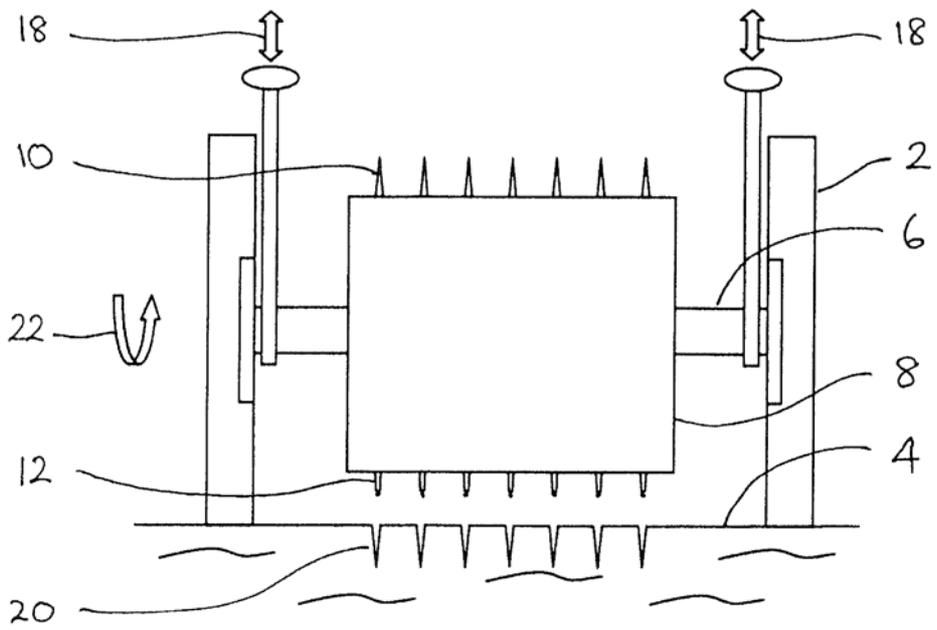


Fig. 1b

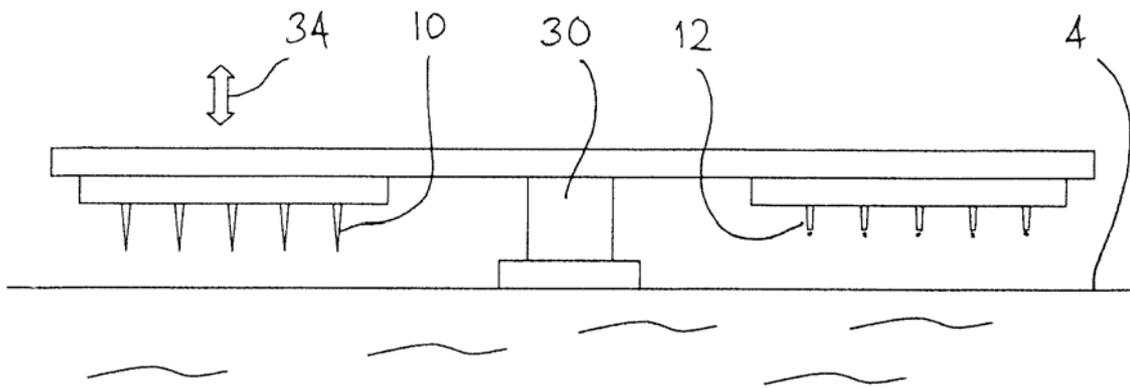


Fig. 2a

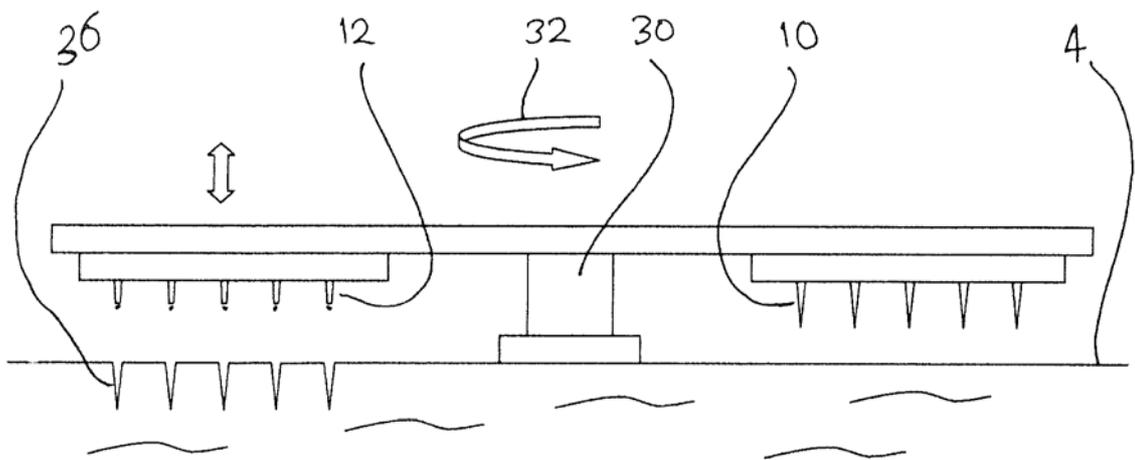


Fig. 2b

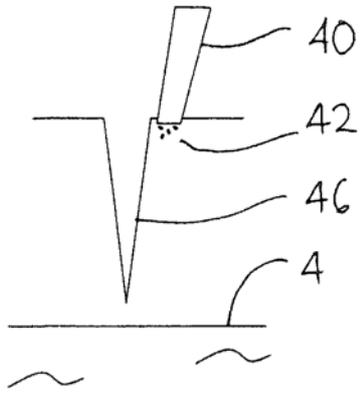


Fig. 3a

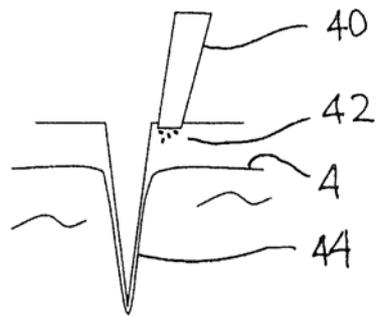


Fig. 3b

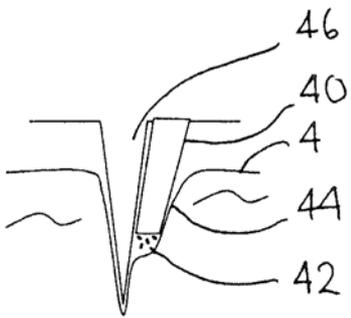


Fig. 3c

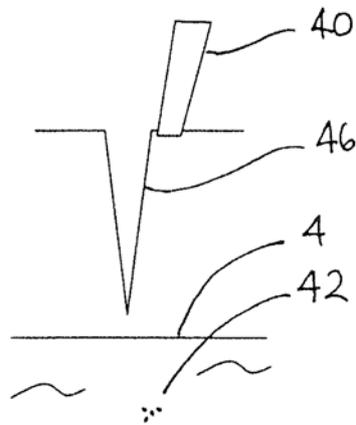


Fig. 3d

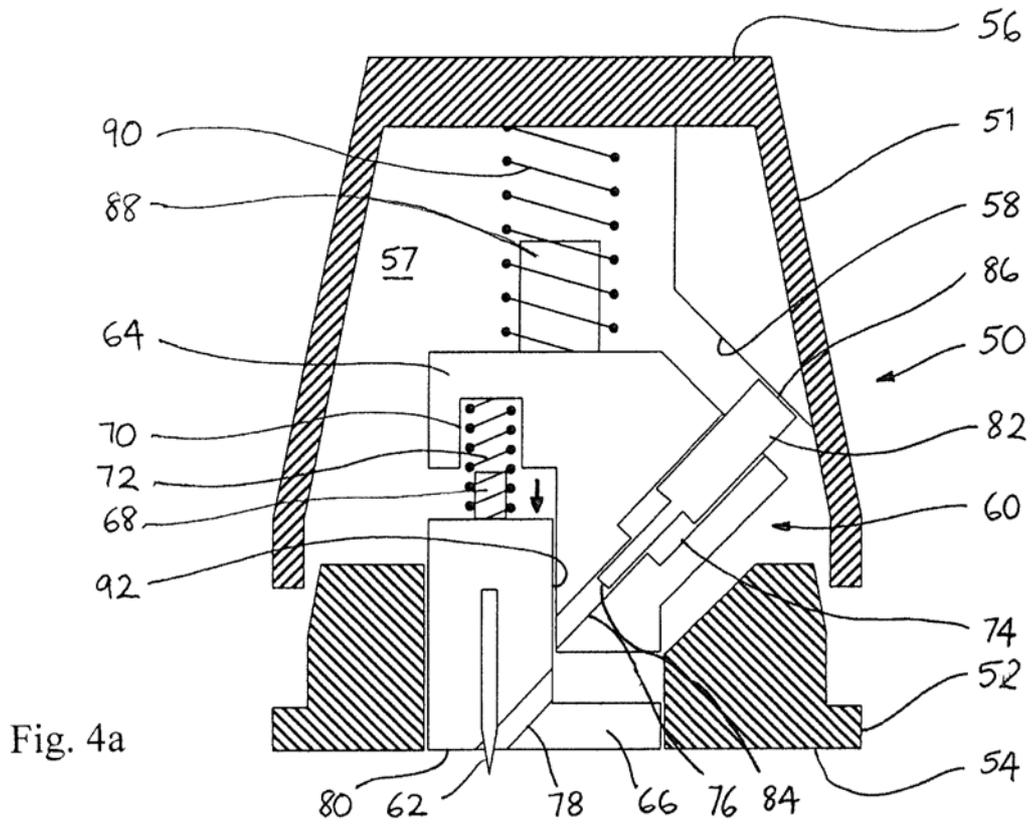


Fig. 4a

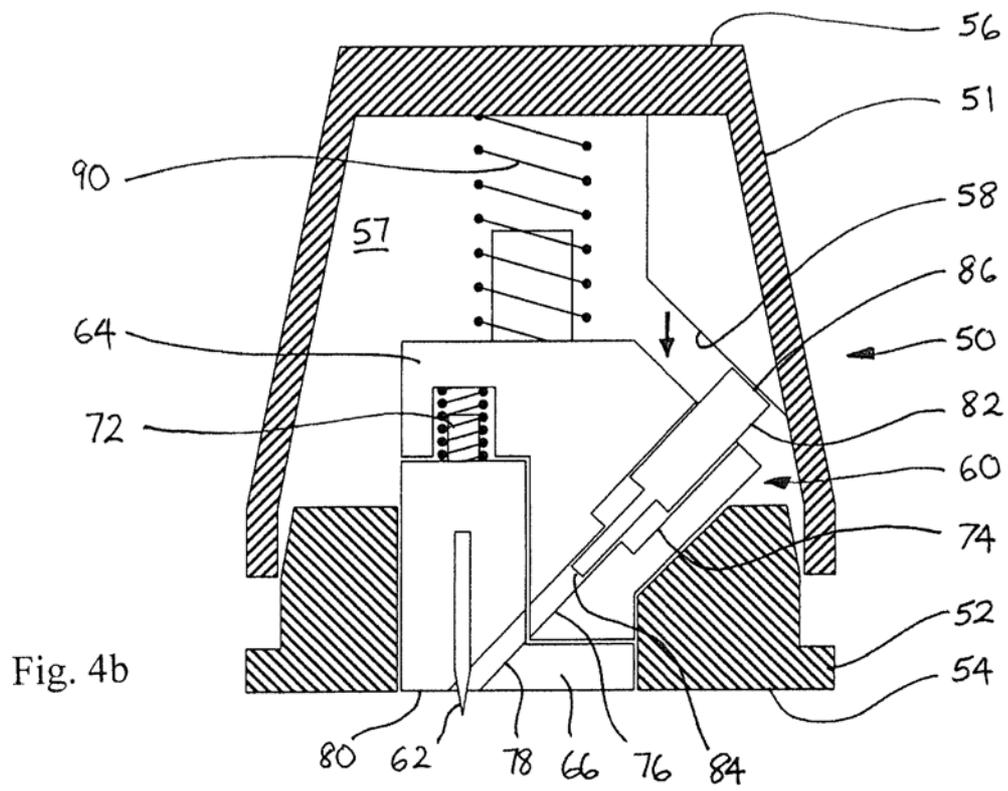


Fig. 4b

