

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 188**

51 Int. Cl.:

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: **09.06.2005 PCT/US2005/020283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2005 WO05123173**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2005 E 05760247 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 1773444**

54 Título: **Dispositivo y kit de aplicación de parches**

30 Prioridad:

10.06.2004 US 578651 P

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

17.01.2018

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)
3M CENTER, P.O. BOX 33427
ST. PAUL, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**FREDERICKSON, FRANKLYN, L.;
CARTER, CHAD, J.;
KUMAR, KANTA;
SEMONICK, MICHAEL, A.;
WORTMAN, DAVID, L. y
WIRTANEN, DAVID J.**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 650 188 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 kit de aplicación de parches

- 5 La presente invención se refiere al campo de los dispositivos de aplicación de parches y especialmente a dispositivos de aplicación de parches para el suministro de parches de microagujas.

Antecedentes

- 10 Solo un número limitado de moléculas con valor terapéutico demostrado pueden ser transportadas a través de la piel, incluso con el uso de potenciadores químicos aprobados. La principal barrera para el transporte de moléculas a través de la piel es la capa córnea (la capa más externa de la piel).

- 15 Se han descrito dispositivos que incluyen matrices de estructuras relativamente pequeñas, denominadas a veces microagujas o microalfileres, para usar en relación con el suministro de agentes terapéuticos y otras sustancias a través de la piel y de otras superficies. Los dispositivos se comprimen de forma típica contra la piel con el fin de perforar la capa córnea para que los agentes terapéuticos y otras sustancias puedan atravesar esa capa y penetrar en los tejidos subyacentes.

- 20 Las matrices de microagujas se pueden utilizar junto con un dispositivo aplicador que se puede utilizar repetidamente. A diferencia del aplicador, las matrices de microagujas se utilizan generalmente solo una vez, y a continuación se desechan. Las matrices se fabrican de forma típica en una configuración de tipo lámina plana y unidos de forma temporal al aplicador utilizando, por ejemplo, un adhesivo que permite separar la matriz del aplicador utilizando unas pinzas o un utensilio similar. El proceso de aplicación de una matriz puede ser muy tedioso y lento y puede entrañar el riesgo de daños en las numerosas estructuras del conjunto. De forma adicional, el proceso de retirada de la matriz del aplicador requiere que un técnico u otra persona maneje y deseche la matriz usada, generando problemas de manejo para garantizar que el riesgo de contaminación cruzada sea mínimo.

- 30 Los problemas asociados con los dispositivos de microagujas o de micromatriz incluyen la capacidad de perforar de forma eficaz la capa córnea. La capacidad se puede ver afectada por el deseo de limitar la altura de las estructuras de microagujas para evitar la estimulación de los nervios subyacentes a la capa córnea. Como resultado de la altura limitada de las estructuras, puede ser difícil perforar de forma fiable la capa córnea en suficientes ubicaciones para administrar de forma eficaz un agente terapéutico a un paciente.

- 35 WO 02/30300 A2 describe un elemento de retención que se proporciona para la sujeción y la aplicación de un miembro microprotuberante a la capa córnea con un aplicador de impacto. El miembro microprotuberante incluye una pluralidad de microprotuberancias que penetran la capa córnea.

Sumario de la invención

- 40 La presente invención proporciona un dispositivo de aplicación de parches, un cartucho para usar con un aplicador en un dispositivo de aplicación de parches, y un kit de aplicación de parches. En particular, se ha descubierto que se puede utilizar de forma ventajosa un adhesivo sobre la superficie delantera (p. ej., la cara de microagujas) del parche para retener el parche en posición dentro del dispositivo aplicador hasta su accionamiento, lo cual puede simplificar la fabricación y evitar la necesidad de utilizar adhesivo en la superficie trasera del parche o utilizar otras medidas más elaboradas para retener el parche en posición dentro del aplicador.

- 50 Una ventaja adicional de la presente invención es la fácil liberación de un parche desde el aplicador, permitiendo la completa aplicación del parche a la superficie de la piel, sin detrimento de una cantidad sustancial de energía y fuerza utilizadas para aplicar la matriz.

- 55 Por tanto, en una realización de la presente invención, se proporciona un dispositivo de aplicación de parches que incluye: un collar que comprende una superficie interior y exterior, en donde al menos una obstrucción se extiende desde la superficie interior, y en donde el collar además comprende un extremo proximal y un extremo distal; comprendiendo un parche dentro del collar una superficie de orientación distal en donde al menos una parte de la superficie de orientación distal del parche comprende un adhesivo, que adhiere el parche a al menos una obstrucción; un aplicador adyacente al extremo proximal del collar, comprendiendo el aplicador: una primera posición de almacenamiento en la que al menos una parte de la superficie de orientación distal del parche está protegida del contacto externo; una segunda posición liberada en donde el parche se libera del contacto con la al menos una obstrucción en el collar y es expulsado del collar; y un mecanismo de accionamiento en donde se fuerza la expulsión del parche hacia el extremo distal del collar. El parche comprende una matriz de microagujas y un soporte. La matriz de microagujas se fabrica de materiales poliméricos termoplásticos.

65

En otro aspecto, un cartucho para usar con un aplicador en un dispositivo de aplicación de parches que comprende: un collar que comprende: una superficie interior y exterior, en donde al menos una obstrucción se extiende desde la superficie interior; un extremo proximal y un extremo distal, en donde el extremo proximal del collar está configurado de modo que se pueda unir y desunir de un dispositivo aplicador de parches; comprendiendo un parche dentro del collar una superficie de orientación distal en donde al menos una parte de la superficie de orientación distal del parche comprende un adhesivo, que adhiere el parche a al menos una obstrucción y en donde además el parche se puede liberar del contacto con al menos una obstrucción y expulsar del collar.

Un aplicador y un cartucho según la invención se pueden proporcionar juntos como un kit. También se proporciona un método de aplicación de un parche utilizando el dispositivo, cartucho o kit anterior.

En muchos casos el parche será una matriz de microagujas. Dichas matrices se pueden configurar de modo que penetren en la capa córnea tras el impacto. La matriz de microagujas puede ser de diferentes tamaños. En algunos casos, tendrá una superficie específica de 5 centímetros cuadrados o menos. A veces, la matriz será de 1 centímetro cuadrado o menos. La microaguja puede incluir al menos una microaguja con una altura por encima de una primera superficie mayor y una dimensión de base máxima, definiendo la relación de altura y de base máxima una relación dimensional, en donde la relación dimensional es de 2:1 o superior. Al menos una o más microagujas pueden ser estar constituidas por uno o más polímeros. En algunos casos, la base de la al menos una microaguja puede tener un área de 900 micrómetros cuadrados o más. Asimismo, al menos una parte de la matriz de microagujas puede comprender un sustrato sin diseño.

El mecanismo de accionamiento puede comprender un pistón y un controlador conectado de forma operable con el pistón, proporcionando el controlador aceleración del pistón. El pistón se puede seleccionar en algunos casos de modo que tenga una masa de aproximadamente 8 gramos o menos, en algunos casos 4 gramos o menos, y en otros casos una masa de 2 gramos o menos.

El dispositivo se puede diseñar si se desea de modo que el parche de microagujas sea accionado a una velocidad mínima de 6 metros por segundo o más y, en algunos casos, una velocidad mínima de 4 metros por segundo o más, pero también se puede limitar si se desea a una velocidad máxima de 8 metros por segundo o inferior y, en algunos casos, una velocidad máxima de 10 metros por segundo o inferior. Aplicar las microagujas a determinadas velocidades puede mejorar la perforación de la capa córnea limitando al mismo tiempo la sensación de dolor experimentada en el sitio de administración. El dispositivo de administración puede utilizar componentes con masa limitada para reducir la tendencia del aparato a estimular los nervios durante la administración de los dispositivos de aplicación de parches.

Durante el uso, se puede unir un cartucho de parche de microagujas al dispositivo aplicador antes de su uso y desprenderlo a continuación del aplicador después del uso sin que sea necesario manipular directamente la matriz. La construcción del dispositivo aplicador evita por lo tanto la necesidad de utilizar pinzas o herramientas similares en el proceso de unión/desunión.

En la presente memoria, se entenderá que determinados términos tienen los significados indicados a continuación:

“Matriz” se refiere a los dispositivos médicos descritos en la presente memoria que incluyen una o más estructuras capaces de perforar la capa córnea para facilitar la administración transdérmica de agentes terapéuticos o el muestreo de fluidos a través de la piel.

“Microestructura,” “microaguja” o “micromatriz” se refiere a las estructuras microscópicas específicas asociada con la matriz que son capaces de perforar la capa córnea para facilitar la administración transdérmica de agentes terapéuticos o el muestreo de fluidos a través de la piel. A modo de ejemplo, las microestructuras pueden incluir agujas o estructuras similares a agujas, así como otras estructuras capaces de perforar el estrato córneo.

“Cartucho” se refiere a la combinación del componente de collar y el parche descritos en la presente memoria. El cartucho se puede retirar y/o reemplazar para permitir la aplicación de un parche a una superficie objetivo, tal como una superficie de la piel, para facilitar la administración transdérmica de agentes terapéuticos o el muestreo de fluidos a la piel o a través de ella.

Las características y ventajas de la presente invención se entenderán considerando la descripción detallada de la realización preferida, así como las reivindicaciones anexas. Estas y otras características y ventajas de la invención se pueden describir a continuación con diversas realizaciones ilustrativas de la invención. El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. Las Figuras y la descripción detallada que se proporciona a continuación ilustran de forma más específica realizaciones ilustrativas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de aplicación de parches según la presente invención;

la Figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo de aplicación de la Figura 1 en la primera posición de almacenamiento según la presente invención;

la Figura 3 es una vista en sección transversal de una realización del collar del dispositivo de aplicación de la Figura 1 en la primera posición de almacenamiento según la presente invención;

la Figura 4 es una vista en sección transversal de una realización del collar del dispositivo de aplicación de la Figura 1 en la segunda posición liberada según la presente invención;

la Figura 5 es una gráfica de la velocidad (eje vertical) frente al desplazamiento del pistón (eje horizontal) para un dispositivo aplicador según la presente invención;

la Figura 6 es una gráfica de la velocidad (eje vertical) frente al desplazamiento del pistón y el parche (eje horizontal) para un dispositivo aplicador según la presente invención.

la Figura 7 es una fotomicrografía de una matriz de microagujas según la presente invención; y

la Figura 8 es una vista en perspectiva de un parche según la presente invención.

Si bien las figuras identificadas anteriormente describen varias realizaciones de la presente invención, se contemplan también otras realizaciones, como se indica en la descripción. En todos los casos, esta exposición presenta la invención por vía de la representación y no de la limitación. Debe comprenderse que los expertos en la técnica pueden concebir muchas otras modificaciones y realizaciones que forman parte del alcance y espíritu de los principios de la invención. Las figuras pueden no estar dibujadas a escala. Se han utilizado los mismos números de referencia a lo largo de las figuras para designar partes iguales.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención

La presente invención proporciona dispositivos de aplicación de parches que pueden ser útiles para diversos propósitos. Por ejemplo, los dispositivos de aplicación de parches se pueden utilizar para aplicar un parche a una superficie de la piel para perforar la capa córnea en un sitio de administración en la piel del paciente. Por ejemplo, el dispositivo de aplicación de parches se puede utilizar para administrar medicamentos (incluido cualquier agente o agentes farmacológicos) a través de la piel mediante diversas formas de administración transdérmica, o a la piel para el tratamiento intradérmico o tópico, tal como la vacunación.

En algunas realizaciones, el dispositivo de aplicación de parches se puede usar junto con microagujas para suministrar de forma eficaz medicamentos terapéuticos. Los dispositivos de aplicación de parches de la presente invención pueden ser útiles en un número de medicamentos e indicaciones terapéuticas. En un aspecto, se pueden administrar por vía transdérmica medicamentos de alto peso molecular. El aumento del peso molecular de un medicamento de forma típica produce una disminución de la administración transdérmica no asistida. Los dispositivos de aplicación de parches de la presente invención tienen utilidad para la administración de moléculas de gran tamaño de difícil administración mediante administración transdérmica pasiva. Entre los ejemplos de dichas moléculas grandes figuran proteínas, péptidos, secuencias de nucleótidos, anticuerpos monoclonales, vacunas de ADN, polisacáridos, tales como la heparina, y anticuerpos, tales como la ceftriaxona.

En otro aspecto, los dispositivos de aplicación de parches de la presente invención son útiles para mejorar o permitir la administración transdérmica de pequeñas moléculas cuya administración mediante administración transdérmica pasiva es difícil o imposible. Ejemplos de dichas moléculas incluyen formas de sal; moléculas iónicas, tales como bisfosfonatos, preferiblemente alendronato y pamedronato de sodio; y moléculas con propiedades fisicoquímicas que no dan lugar a administración transdérmica pasiva.

En otro aspecto, los dispositivos de aplicación de parches de la presente invención pueden ser útiles para mejorar el suministro de moléculas a la piel, por ejemplo, en tratamientos dermatológicos, suministro de vacunas, o para potenciar la respuesta inmunitaria de los adyuvantes de vacunas. En un aspecto, el medicamento se puede aplicar a la piel (p. ej., en forma de una solución frotada sobre la superficie de la piel o como una crema aplicada a la superficie de la piel) antes de aplicar la matriz de microagujas.

Con referencia ahora a la Figura 1, una realización de la presente invención proporciona un dispositivo 30 de aplicación de parches que incluye un alojamiento izquierdo 32 y un alojamiento derecho 33 fusionados. El dispositivo 30 de aplicación de parches proporciona un mecanismo de accionamiento que cuando se acciona expulsa un parche 20 del extremo distal del collar 34.

Con referencia a la Figura 2, el dispositivo 30 de aplicación de parches, mostrado en una primera posición de almacenamiento, incluye un pistón 42 situado en el alojamiento izquierdo 32 y en el alojamiento derecho 33. Un

controlador 44 está conectado de forma operable con el pistón 42 en donde el controlador tiene energía almacenada, de modo que la liberación de la energía almacenada da lugar a la aceleración del pistón 42 hacia una superficie 38 de aplicación a una velocidad deseada.

5 El controlador 44 puede ser proporcionado por un mecanismo capaz de proporcionar suficiente aceleración para alcanzar las velocidades deseadas como se indica en la presente memoria. Por ejemplo, el controlador 44 puede ser en forma de un muelle mecánico (p. ej., un muelle en espiral, un muelle de ballesta, etc.), miembro resiliente comprimido (p. ej., caucho, etc.), fluidos comprimidos (p. ej., aire, líquidos, etc.), estructura piezoeléctrica, estructura electromagnética, dispositivo de martillo, etc. Independientemente de la forma precisa del controlador 10 44, debería ser capaz de almacenar suficiente energía para acelerar la masa del pistón 42 y del parche 20.

Como se muestra en la FIG. 2, el dispositivo está en una primera posición de almacenamiento, el accionador 36 del dispositivo 30 de aplicación de parches, no se ha acoplado, es decir, el accionador no se ha hecho descender. El controlador 44 tiene energía almacenada y el pistón 42 no está en contacto con el parche 20, que es retenido 15 dentro del collar 34 del dispositivo 30. En la segunda posición liberada, mostrada en la FIG. 4, el accionador 36 está acoplado, permitiendo que el controlador 44 desplace el pistón 42 hacia el parche 20. El pistón 42 rompe la unión adhesiva entre el parche 20 y las obstrucciones 50 en el collar 34 del dispositivo aplicador 30. El controlador 44 se muestra como un muelle de ballesta convencional situado parcialmente dentro del elemento hueco y en comunicación firme con el alojamiento izquierdo 32 y el alojamiento derecho 33 y conectado de forma 20 operable con el pistón 42. El accionador 36 está conectado de forma operable con el controlador 44 y el pistón 42, de modo que el movimiento del accionador 36 hace que el controlador se acople al pistón 42 y lo desplace para liberar un parche 20 del extremo distal del collar 34 y sobre la superficie 38 de aplicación. Un experto en la técnica apreciará que el tamaño del pistón 42 permite el movimiento entre a través del collar 34 sin interferir con las obstrucciones del collar.

25 Con referencia a las Figuras 3 y, de forma más específica, la Figura 4, otra característica representada en relación con el dispositivo 30 de aplicación de parches es un collar 34 que tiene un extremo distal abierto y un extremo proximal que se puede acoplar con el alojamiento 32, 33 de aplicador. El collar 34 se coloca preferiblemente en contacto con la piel que rodea una superficie 38 de aplicación durante el uso del aparato 30. Forzando el collar contra la piel, se puede 30 aumentar la tersura de la piel en el sitio de administración, lo que puede tener un efecto beneficioso en la perforación de la capa córnea. La superficie interior del collar 34 proporciona una o más obstrucciones 50 que sobresalen de las paredes internas del collar 34. El parche 20 está contenido en el collar 34 mediante adhesión a una o más obstrucciones 50 en la superficie interior del collar 34. Aunque el collar representado 34 es circular y proporcionaría contacto continuo alrededor de la periferia de un sitio de administración, se entenderá que los collares utilizados en 35 relación con el dispositivo de aplicación de parches de la presente invención se pueden proporcionar en diversas formas y configuraciones. Por ejemplo, el collar puede ser discontinuo, es decir, puede incluir separaciones alrededor de la periferia de un sitio de administración.

40 El collar debería tener una altura suficiente (es decir, la distancia entre los extremos distal y proximal del collar) para permitir contener y proteger un parche dentro del collar. La altura del collar será de forma típica de aproximadamente 5 cm o menos, a menudo de aproximadamente 2,5 cm o menos y, a veces, de aproximadamente 1,0 cm o menos. Las obstrucciones (es decir, la parte de las obstrucciones en contacto con el adhesivo del parche) están separadas entre sí una distancia suficiente del extremo distal del collar para proteger el parche del contacto externo. Esta distancia puede 45 variar dependiendo de diversos factores, tales como el tamaño y la naturaleza de la matriz de microagujas, el tipo de superficie a la que se aplica el parche, la fuerza con la que se comprime el collar contra la superficie de aplicación, y la velocidad deseada del parche tras ponerlo en contacto con la superficie de aplicación. Las obstrucciones estarán separadas del extremo distal por una distancia igual a o inferior a la altura del collar, de forma típica por una distancia de 2,0 cm o inferior, a menudo por una distancia de 1,0 cm o inferior, y a veces por una distancia de 0,6 cm o inferior. El collar tendrá de forma más típica un área de sección transversal interna ligeramente mayor que el área del parche, para 50 permitir que el parche se desplace libremente desde el collar cuando es expulsado por el mecanismo de accionamiento. El tamaño relativo del parche con respecto al área de sección transversal interna del collar puede variar dependiendo de la construcción del parche y del uso previsto del dispositivo. En una realización, el diámetro del parche será de entre aproximadamente 1 y 5 mm menor, y a veces entre aproximadamente 2 y 3 mm menor, que el diámetro interno del collar.

55 Cada obstrucción 50 está configurada para sostener y retener el parche 20 previamente descrito en la presente memoria. Las obstrucciones 50 están dimensionadas de modo que el parche 20 queda retenido dentro de la superficie interna del collar 34. Las obstrucciones 50 están en contacto con el adhesivo 24 sobre la superficie de orientación distal del parche 20. En la segunda posición liberada, mostrada en la FIG. 4, el parche 20 se ha presionado haciéndolo pasar más allá de las obstrucciones 50 a través de la superficie interior del collar 34 y 60 sobre la superficie 38 de aplicación donde el adhesivo se adhiere a la superficie 38 de aplicación. El número de obstrucciones 50 puede variar de uno a cincuenta. En algunos casos, se puede preferir que haya al menos tres y menos de seis obstrucciones, más preferiblemente cuatro obstrucciones en la superficie interior del collar 34.

65 El adhesivo 24 sirve un doble propósito. Es decir, el adhesivo 24 sirve la función de retener el parche dentro del collar del dispositivo de aplicación para el almacenamiento, envío, transporte, y/o manejo. De forma adicional, el adhesivo 24 se

adhiera a una superficie de aplicación, tal como la piel, cuando el parche es expulsado del dispositivo en la segunda posición liberada. En algunas realizaciones, el adhesivo es un adhesivo sensible a la presión. En otras realizaciones, el adhesivo puede ser un adhesivo de grado médico. En algunas realizaciones, el adhesivo puede ser hidrófugo o resistente al agua, de modo que el parche permanece adherido durante un período de tiempo deseado a una superficie húmeda, que contiene humedad, o que entra en contacto con el agua durante el período en que el parche está adherido a la superficie. En una realización, el enlace formado entre el adhesivo y la superficie no es permanente, de modo que el parche se puede retirar cuando se desee. Cuando el adhesivo deba aplicarse a un organismo vivo o un huésped, el adhesivo debería ser compatible con el huésped para evitar que se produzca una irritación indebida en el sitio de tratamiento.

Entre los ejemplos de adhesivos sensibles a la presión adecuados que se pueden utilizar figuran los polímeros y copolímeros de acrilato y/o metacrilato, siliconas, poliisobutilenos, cauchos sintéticos, tales como el estireno-isopreno-estireno, y mezclas y combinaciones de los anteriores. Una clase especialmente ventajosa de adhesivos es la clase de los polímeros de (met)acrilato, preferiblemente realizaciones de acrilato de los mismos, adecuados para usar como adhesivos sensibles a la presión (PSA). Se describen realizaciones representativas de dichos PSA de (met)acrilato en US-4.693.776 (Krampe y col.); US-4.751.087 (Wick); US-4.737.577 (Brown); y Re 24.906 (Ulrich).

La unión entre el adhesivo del parche y las obstrucciones del collar pueden variar dependiendo de diversos factores, incluidos el tamaño y forma de las obstrucciones, la superficie de contacto entre el adhesivo y las obstrucciones, las propiedades del adhesivo, la composición del material de las obstrucciones, el tratamiento de superficie de las obstrucciones (si las hay), la cantidad de presión utilizada para fijar el parche a las obstrucciones, o las condiciones de almacenamiento. La unión entre el adhesivo y las obstrucciones se escoge preferiblemente de modo que sea lo suficientemente intensa para evitar una dislocación accidental del parche durante el almacenamiento y el manejo, pero lo suficientemente baja para permitir una liberación completa y sencilla del parche durante la aplicación.

En una realización de la presente invención, las obstrucciones se pueden tratar con un material de revestimiento antiadherente antes de unir el parche a las obstrucciones. En otra realización, el revestimiento antiadherente se puede aplicar a todo el collar, por ejemplo, mediante revestimiento por inmersión de todo el collar en una solución de revestimiento antiadherente, o aplicando la solución de revestimiento solo a la superficie interior del collar que incluye salientes: En otra realización, el revestimiento antiadherente se puede aplicar a o extrudir hacia la superficie interior del collar que incluye salientes durante el proceso de extrusión/fabricación de los collares. En un aspecto, un revestimiento antiadherente puede evitar que el parche permanezca adherido a una o más obstrucciones después de que el pistón entra en contacto con el parche, permitiendo así una liberación completa y sencilla del parche con respecto al collar. Entre los ejemplos de revestimientos antiadherentes adecuados figuran siliconas, tales como polidimetilsiloxano (US-3.061.567, US-4.216.252, US-4.386.135 y referencias allí incluidas); epoxisiloxanos (WO 81/02424); polímeros fluorocarbonados; fluorosiliconas; revestimiento antiadherente de silicona fluoroquímica compuesta (US-4.171.397); híbridos orgánicos de silicona, por ejemplo de silicona-poliurea, acrilatos de silicona, copolímero de injerto de polidimetilsiloxano (US-4.728.571); poliuretanos (US-3.342.625), y polímeros que tienen cadenas laterales alquilo largas, que consisten de forma típica en un copolímero de un éster acrílico, éter vinílico, y derivados de acrilamida o similares. Las siliconas son material de revestimiento antiadherente preferidos que se pueden suministrar desde un disolvente o una combinación de disolventes o revestidos como sólidos al 100 por cien. Las siliconas se pueden curar mediante condensación, por ejemplo las descritas en US-4.530.882 y US-4.525.566, y por D. R. Thomas en "Siloxane Polymer", S. J. Clarson, J. A. Semlyen, eds. PTR Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ. 1993, o mediante radiación, como se describe en US-3.655.713. Son revestimientos antiadherentes adicionales las siliconas curadas al UV, tales como UV9500 y UV9390C (ambas comercializadas por GE Silicones) o las siliconas curadas térmicamente, tales como Syl-off® 292, Syl-off® 291, Syl-off® 294, Syl-off® 7075 (comercializadas por Dow Corning), o siliconas curadas por adición Syl-off® 7010, Syl-off® 7020, Syl-off® 7395 (también comercializadas por Dow coming). En una realización, se puede utilizar una mezcla de 10 partes de Syl-off® 292, 10 partes de Syl-off® C4-2109 (aditivo antiadherente), 1,07 partes de Syl-off® 297 (aditivo de anclaje), 0,56 partes de Syl-off® C4-2117 (aditivo de curado rápido), y 0,85 partes de catalizador Dow Coming® 176 en una mezcla de 91 partes de heptano y 23 partes de metil-etil-cetona como solución de revestimiento antiadherente que se puede curar a 150 °C durante 2 minutos para proporcionar un revestimiento antiadherente adecuado. En una realización, la fuerza máxima requerida para hacer pasar un parche más allá de las obstrucciones con una sonda cilíndrica es inferior a 400 gramos y en algunos casos inferior a 200 gramos.

En otra realización de la presente invención se puede desear que, cuando se actúa, el pistón 42 alcance una distancia x con respecto al extremo distal 48 del collar 34. Por ejemplo, esto permite que el dispositivo 30 de aplicación de parches logre una mejor adhesión del parche sobre la superficie 38 de aplicación cuando el pistón 42 se desplaza más allá del extremo distal 48 del collar 34. Por ejemplo, se puede preferir que tras el accionamiento la distancia x entre el extremo distal 48 y el parche 20 sea de entre (0,00 cm) (0,000 pulgadas) y aproximadamente 1,27 cm, (0,500 pulgadas), más preferiblemente de entre aproximadamente 0,127 cm (0,050 pulgadas) y aproximadamente 0,635 cm (0,250 pulgadas), con máxima preferencia de aproximadamente 0,318 cm (0,125 pulgadas).

El dispositivo de aplicación de parches según la presente invención puede incluir un pistón diseñado para aplicar microagujas a velocidades que pueden mejorar la perforación de la capa córnea, limitando al mismo tiempo la sensación de dolor experimentado en el sitio de administración. Para lograr este objetivo, el dispositivo de aplicación de parches puede utilizar componentes móviles con masa limitada para reducir la tendencia del aparato a estimular los nervios durante la administración de los medicamentos terapéuticos utilizando el dispositivo de aplicación de parches. Además, el aparato de administración incluye un collar que, en una realización, puede ser forzado contra la piel alrededor del dispositivo de aplicación de parches para aumentar la fiabilidad de la aplicación, minimizar la interacción con el parche, y disminuir el riesgo de contaminación del parche.

La aplicación de un parche utilizando un dispositivo de aplicación de parches según los métodos de la presente invención puede implicar la aceleración del propio dispositivo de aplicación de parches a una velocidad deseada.

Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, con referencia a la Figura 5, un método de aplicación de un parche utilizando dispositivos de aplicación de parches de la presente invención implica hacer que el parche alcance una velocidad deseada eficaz para hacer pasar las microagujas a través de la capa córnea de la piel. La velocidad deseada, sin embargo, se controla preferiblemente para limitar o evitar la estimulación del tejido nervioso subyacente que produciría la sensación de dolor, hematoma, o hinchamiento localizado. En relación con la presente invención, la máxima velocidad lograda por el parche y/o pistón puede ser preferiblemente de 20 metros por segundo (m/s) o menos, potencialmente 15 m/s o menos, o posiblemente 10 m/s o menos. En algunos casos, se puede preferir que la velocidad máxima sea de 8 m/s o menos. En el extremo inferior del rango de velocidades deseadas, se puede preferir que la velocidad mínima deseada alcanzada por el parche y/o el pistón sea 2 m/s o más, posiblemente 4 m/s o más, posiblemente más preferiblemente 6 m/s o más.

Debido a la variabilidad en la ubicación de la piel, se puede preferir un diseño del aparato tal que el parche y/o el pistón se desplace(n) a una velocidad correspondiente a o superior a las velocidades mínimas deseadas a lo largo de una distancia que sea suficiente para dar cabida a las variaciones en la posición de la piel con respecto al dispositivo de aplicación de parches. Por ejemplo, se puede preferir que el parche y/o el pistón en un dispositivo de aplicación de parches se desplace a la velocidad mínima, o a una velocidad superior a esta, a lo largo de una distancia de un milímetro o superior. En algunas realizaciones, puede ser suficiente que el parche y/o el pistón se desplacen a la velocidad mínima, o a una velocidad superior a esta, a lo largo de una distancia de 5 milímetros o superior. En la FIG. 5 se muestra la velocidad del pistón de un dispositivo de aplicación como una función del desplazamiento desde una primera posición de almacenamiento para un dispositivo que no contiene un parche. En la FIG. 6 se muestra la velocidad del pistón (y la velocidad del parche después de que el pistón entre en contacto con el parche) de un dispositivo de aplicación como función del desplazamiento desde la primera posición de almacenamiento.

La fuerza requerida para alcanzar las velocidades deseadas puede variar dependiendo de la masa del pistón. Dicha masa se puede también controlar o seleccionar para reducir la posibilidad de que el tejido nervioso subyacente al sitio de administración se estimule lo suficiente para dar lugar a sensación de dolor. Por ejemplo, la masa del pistón puede ser inferior a aproximadamente 8 gramos o inferior. Se puede preferir que la masa del pistón sea de aproximadamente 6 gramos o inferior, más preferiblemente aproximadamente 4 gramos o inferior.

La presente invención también proporciona un kit que incluye un cartucho para usar con un aplicador en un dispositivo de aplicación de parches, un parche 20 dentro del collar caracterizado por que al menos una parte de la superficie de orientación distal del parche 20 contiene un adhesivo 24, y teniendo un dispositivo aplicador una primera posición de almacenamiento y una segunda posición liberada. El kit también proporciona instrucciones para unir y desunir el collar 34 del dispositivo aplicador; e instrucciones para acoplar el aplicador desde la primera posición de almacenamiento a la segunda posición liberada y aplicando así el parche 20 a una superficie 38 de aplicación objetivo, y envasar material para proteger el aplicador y el cartucho frente a la contaminación medioambiental. Como se contempla en la presente memoria, el kit está configurado para almacenar y proporcionar al menos un dispositivo aplicador y cartucho en una condición lista para el uso. En una realización, el kit puede incluir un dispositivo aplicador y una pluralidad de cartuchos, de modo que se pueden proporcionar tratamientos múltiples utilizando un solo kit. En una realización, el kit puede incluir una plantilla o aparato para ayudar a restituir la posición del dispositivo de aplicación desde la segunda posición liberada hasta la primera posición de almacenamiento. Dicha plantilla, por ejemplo, se puede configurar para ayudar a restituir la posición de un pistón hasta la primera posición de almacenamiento cuando el dispositivo está en la segunda posición liberada tras la aplicación de un parche, preferiblemente sin tener que manipular el pistón.

Los dispositivos de aplicación de parches de la presente invención están previstos para aplicar un parche que está previsto para dejar en posición durante un período de tiempo durante la administración de medicamentos. En relación con la presente invención, el término "microaguja" (y variaciones del mismo) se refiere a estructuras que tienen una altura superior a la superficie desde la que sobresalen en aproximadamente 500 micrómetros o menos.

5 Cuando los dispositivos de aplicación de parches deban utilizarse para perforar la capa córnea en preparación para la administración transdérmica de medicamentos, la altura de las microagujas es preferiblemente suficiente para atravesar la capa córnea. También es, sin embargo, preferible que la altura de las microagujas no sea lo suficientemente larga para causar dolor cuando se insertan en un sitio de administración. En algunos casos, las microagujas de la presente invención pueden tener una altura de aproximadamente 250 micrómetros o menos. En algunos casos, las microagujas de la presente invención pueden tener una altura de aproximadamente 100 micrómetros o más.

10 Con referencia a la Figura 7, la forma general de las microagujas puede ser cónica. Por ejemplo, las microagujas 10 tienen una base mayor 12 en la superficie 14 del sustrato y se extienden desde la superficie 14 del sustrato, terminando en una punta 16. En una realización, la forma de las microagujas es piramidal. En otra realización, la forma de las microagujas es generalmente cónica. En una realización, las microagujas tienen una punta definidamente roma, como la descrita en el documento de solicitud de patente estadounidense pendiente de aprobación y de titularidad común de núm. de serie 10/621620, presentada el 17 de julio de 2003 y titulada MICRONEEDLE DEVICES AND MICRONEEDLE DELIVERY APPARATUS (Dispositivos de microaguja y aparato de aplicación de microagujas), (número de expediente del apoderado 57901US005), en donde las microagujas tienen una punta plana que comprende una superficie específica medida en un plano alineado con la base de aproximadamente 20 micrómetros cuadrados o más de 15 100 micrómetros cuadrados, o menos. En una realización, la superficie específica de la punta plana se medirá como el área de sección transversal medida en un plano alineado con la base, estando el plano situado a una distancia de 0,98 h desde la base, donde h es la altura de la microaguja por encima de la superficie de sustrato medida desde la base hasta la punta.

20 Las microagujas pueden estar fabricadas preferiblemente de forma íntegra con el sustrato. En otras palabras, las diversas características pueden estar formadas preferiblemente como una unidad completamente integral de una sola pieza. De forma alternativa, las microagujas se pueden proporcionar aparte del sustrato.

25 La selección del material se puede fundamentar en diversos factores, incluida la capacidad del material para reproducir con precisión el diseño deseado; la resistencia y la tenacidad del material cuando con él se forman las microagujas; la compatibilidad del material con, por ejemplo, la piel humana o animal; la compatibilidad de los materiales con los fluidos que se prevé tendrán contacto con los dispositivos de microagujas, etc.

30 Otra construcción de microagujas adecuadas comprende las estructuras descritas en el documento de patente estadounidense US-6.091.975 (Daddona, y col.) que describe las microprotuberancias en forma de cuchilla para perforar la piel. Otra construcción de microagujas se describe en US-6.611.707 (Prausnitz, y col.).

35 Entre los materiales poliméricos, las microagujas se fabrican de materiales poliméricos termoplásticos. Los materiales poliméricos adecuados para las microagujas de la presente invención pueden incluir, aunque no de forma limitativa: acrilonitrilo-butadieno-estirenos, sulfuros de polifenilo, policarbonatos, polipropilenos, acetales, acrílicos, polieterimidias, tereftalatos de polibutileno, tereftalatos de polietileno, etc. Las microagujas poliméricas se pueden fabricar a partir de un solo polímero o una mezcla/combinación de dos o más polímeros.

40 La Figura 8 ilustra un parche 20 según una realización de la invención en forma de una combinación de una matriz 22, adhesivo 24 sensible a la presión y soporte 26. Se ilustra una parte de la matriz 22 con microagujas 10 que sobresalen desde una superficie 14 del sustrato de microagujas. Las microagujas 10 pueden disponerse en cualquier diseño deseado o distribuirse al azar sobre la superficie 14 del sustrato de microagujas. Tal como se muestran, las microagujas 10 se disponen en filas espaciadas de modo uniforme. En una realización, las matrices de la presente invención tienen una superficie específica de orientación distal de más de aproximadamente 0,1 cm² y menos de aproximadamente 20 cm², preferiblemente más de aproximadamente 0,5 cm² y menos de aproximadamente 5 cm². En la realización mostrada en la FIG. 8, una parte de la superficie 16 del sustrato es sin diseño. En una realización la superficie sin diseño tiene un área de más de aproximadamente un 1 por ciento y menos de aproximadamente un 75 por ciento del área total de la superficie del dispositivo orientada a la superficie de la piel de un paciente. En una realización, la superficie sin diseño tiene un área de más de aproximadamente 0,65 cm² (0,10 pulgadas cuadradas) a menos de aproximadamente 6,5 cm² (1 pulgada cuadrada). En otra realización (no mostrada), las microagujas se disponen sobre sustancialmente toda la superficie específica de la matriz 22.

55 En una realización, el parche 20 contiene un adhesivo 24 sensible a la presión sobre la superficie de orientación distal y un soporte 26 sobre la superficie de orientación proximal. Entre los ejemplos típicos de soportes flexibles empleados como soportes de cinta convencionales que pueden ser útiles para la presente invención figuran los constituidos por películas poliméricas de, por ejemplo, polipropileno; polietileno, especialmente polietileno de baja densidad, polietileno de baja densidad lineal, polietilenos de metaloceno, y polietileno de alta densidad; cloruro de polivinilo; poliéster (p. ej., tereftalato de polietileno); copolímero de etileno-vinil-acetato; poliuretano; acetato de celulosa; y etilcelulosa. También son adecuados las telas y los materiales no tejidos. También son adecuadas las películas poliméricas multicapa coextrudidas, tales como las descritas en el documento de patente US-5.783.269 (Heilmann y col.), cuya descripción se incorporado como referencia en la presente memoria.

5 El soporte 26 puede ser de un espesor de aproximadamente 254 μm (0,010 pulgadas) o inferior y, más preferiblemente, de aproximadamente 127 μm (0,005 pulgadas) o menos, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 25,4 μm (0,001 pulgadas). En algunas realizaciones, el parche puede comprender microagujas que pueden estar revestidas de una formulación de medicamento. Asimismo, cabe mencionar que no es necesario que los parches 20 sean parches 20 en capas uniformes, tales como los mostrados. Por ejemplo, los parches pueden tener un tamaño y forma variable y pueden incluir diversas estructuras, tales como depósitos de medicamentos.

10 Debe entenderse que el parche 20 es lo suficientemente flexible como para permitir una adhesión uniforme a la superficie 38 de aplicación. De forma adicional, el parche es lo suficientemente flexible como para flexionarse alrededor de las obstrucciones del collar, evitando así un contacto accidental entre el parche y las obstrucciones. El experto en la técnica apreciará que los tipos de material utilizados para el soporte y el adhesivo sensible a la presión son suficientemente flexibles. El parche puede incluir otras características, tales como las descritas en el documento de patente estadounidense con núm. de serie 60/634.905, presentada el 10 de diciembre de 2004 y titulada Medical Device (Dispositivo médico) (número de expediente del apoderado 59760US002).

15 Aunque el parche 20 se representa esencialmente en una configuración circular, se apreciará que el parche 20 puede estar configurado en cualquier configuración útil u ornamental deseada. Se apreciará además que la descripción que se hace en la presente memoria de las diversas realizaciones de la invención es meramente ilustrativa de parches que incorporan los principios de la presente invención y que las realizaciones descritas no están previstas como limitación de los conceptos más amplios inherentes a las realizaciones descritas.

20 En una realización, proporcionando microagujas en forma de cono truncado, los dispositivos de aplicación de parches de la presente invención pueden proporcionar una penetración eficaz de, p. ej., la capa córnea, sin estimular el tejido nervioso subyacente que daría lugar a la sensación de dolor. En la presente memoria, "penetración eficaz" significa que las vías abiertas a través de la capa córnea mediante microagujas con cabezas más grandes pueden proporcionar una mejor transferencia de materiales a través de la capa córnea. Además, la forma cónica de las microagujas puede mejorar la penetración de la capa córnea en comparación con microcápsulas que tienen formas más de tipo columna y que no son cónicas.

25 Otra forma en que se pueden caracterizar las microagujas de dispositivos de aplicación de parches de la presente invención es en función de la relación dimensional de las microagujas. En la presente memoria, el término "relación dimensional" es la relación de la altura de la microaguja (por encima de la superficie que rodea la base de la microaguja) hasta la dimensión máxima de la base, es decir, la dimensión mayor en línea recta que ocupa la base (sobre la superficie ocupada por la base de la microaguja). en relación con la presente invención, se puede preferir que las microagujas tengan una relación dimensional de 2:1 o superior y, en algunos casos, de 3:1 o superior.

30 En una realización, las microagujas utilizadas en relación con la presente invención pueden tener ángulos de pared generalmente vertical, es decir, las microagujas pueden ser en forma de alfileres, con paredes laterales que son mayormente ortogonales a la superficie del sustrato del cual sobresalen.

35 Aunque no se representan, los dispositivos de microagujas pueden incluir otras características tales como canales que se describen en la solicitud de patente US-2003-0045837. Además, los dispositivos de microaguja pueden incluir cubiertas perforadas por las microagujas como se describe en US-2003-0135161. De forma adicional, las matrices de microaguja pueden ser fabricadas mediante diversos métodos de moldeo como se describe en el documento de solicitud de patente US-60/546.780, presentada el 23 de febrero de 2004 y titulada METHOD OF MOLDING FOR MICRONEEDLE ARRAYS (Método de moldeo para matrices de microagujas).

40 Serán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones y alteraciones a esta invención sin abandonar el ámbito de esta, y se debería entender que esta invención no está indebidamente limitada a las realizaciones ilustrativas expuestas en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (30) de aplicación de parches que comprende:
 - 5 un collar (34) que comprende una superficie interior y superficie exterior, en donde al menos una obstrucción (50) se extiende desde la superficie interior, y en donde el collar (34) además comprende un extremo proximal y un extremo distal;
 - 10 un parche (20) dentro del collar (34) que comprende una superficie de orientación distal en donde al menos una parte de la superficie de orientación distal comprende un adhesivo (24), que adhiere el parche (20) a al menos una obstrucción (50);
 - un aplicador adyacente al extremo proximal del collar (34), comprendiendo el aplicador:
 - 15 una primera posición de almacenamiento en donde al menos una parte de la superficie de orientación distal del parche (20) está protegida frente al contacto externo;
 - una segunda posición liberada en donde el parche (20) se ha liberado del contacto con la al menos una obstrucción (50) en el collar (34) y expulsado del collar (34); y
 - un mecanismo de accionamiento en donde se fuerza la expulsión del parche (20) hacia el extremo distal del collar (34);
 - 20 en donde el parche (20) comprende una matriz (22) de microagujas y soporte (26), y en donde la matriz (22) de microagujas se fabrica de materiales poliméricos termoplásticos.
2. Un dispositivo (30) según la reivindicación 1, en donde el adhesivo (24) comprende un adhesivo sensible a la presión.
- 25 3. Un dispositivo (30) según la reivindicación 1, en donde el mecanismo de accionamiento incluye un pistón (42), el pistón (42) tiene una masa de aproximadamente 2 gramos o menos.
- 30 4. Un dispositivo (30) según la reivindicación 1, en donde al menos una obstrucción (50) está revestida con un revestimiento antiadherente.
5. Un kit de aplicación de parches que comprende:
 - 35 el dispositivo de aplicación de parches de la reivindicación 1 y al menos un cartucho para usar con el dispositivo de aplicación de parches de la reivindicación 1, en donde el extremo proximal del collar (34) está configurado de modo que se puede unir y desunir del aplicador de parches; instrucciones para unir y desunir el collar (34) del aplicador;
 - 40 instrucciones para acoplar el aplicador desde la primera posición de almacenamiento a la segunda posición liberada y aplicar así el parche (20) a una superficie objetivo; y material de envasado para proteger el aplicador y al menos un cartucho frente a la contaminación.
6. El dispositivo (30) de aplicación de parches según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en donde el dispositivo (30) de aplicación está diseñado para accionar el parche (20) a una velocidad mínima de 4 metros por segundo o más.
- 45 7. El dispositivo (30) de aplicación de parches según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en donde el dispositivo (30) de aplicación está diseñado para accionar el parche (20) a una velocidad máxima de 10 metros por segundo o menos.
- 50 8. El dispositivo (30) de aplicación de parches según la reivindicación 1, en donde al menos una parte de la matriz (22) de microagujas comprende un sustrato sin diseño.
9. El dispositivo (30) de aplicación de parches según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8, en donde la matriz (22) comprende un área superficial de 5 centímetros cuadrados o menos.
- 55 10. El dispositivo (30) de aplicación de parches según la reivindicación 1, en donde la superficie exterior e interior del collar (34) están revestidas con un revestimiento antiadherente.
- 60 11. El dispositivo (30) de aplicación de parches según la reivindicación 1, en donde la superficie interior está revestida con un revestimiento antiadherente.

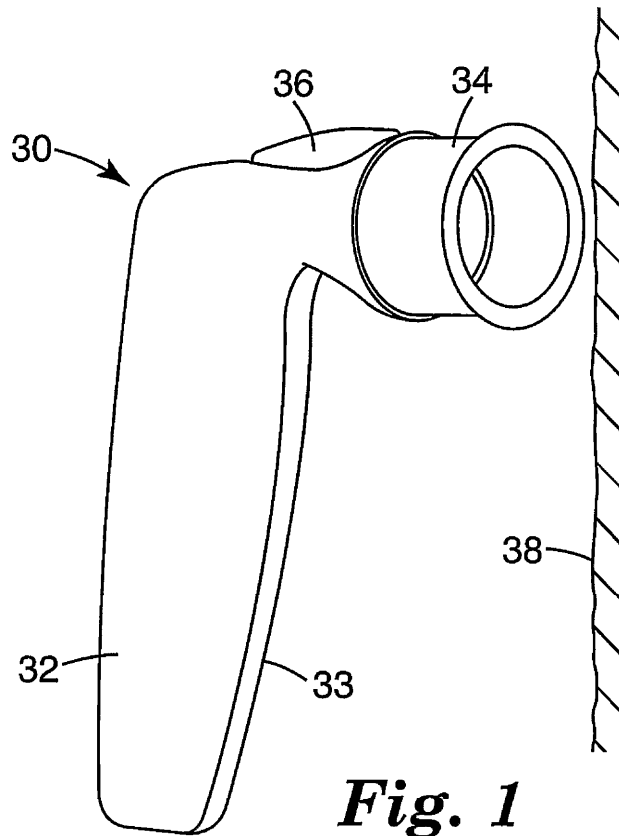


Fig. 1

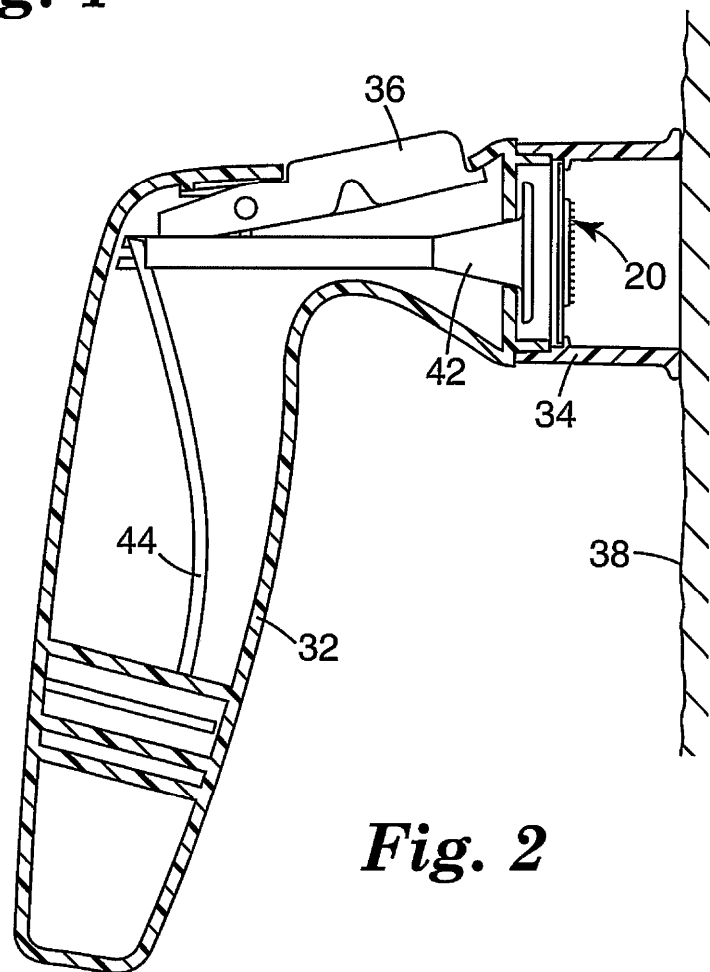


Fig. 2

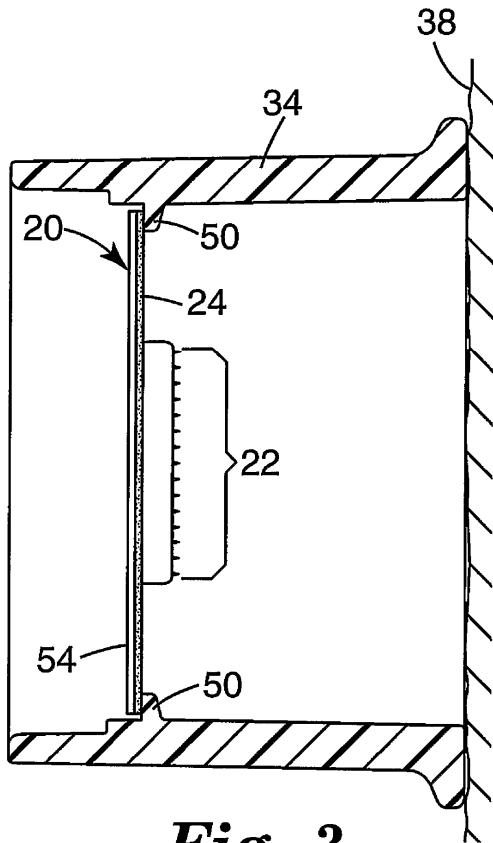


Fig. 3

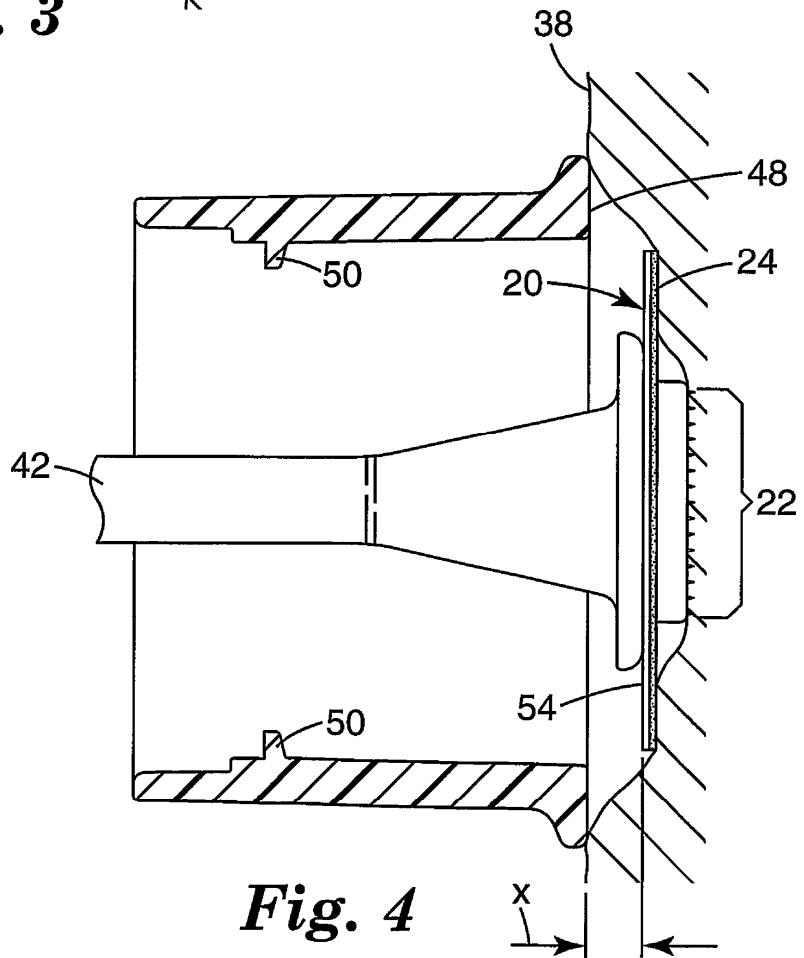


Fig. 4

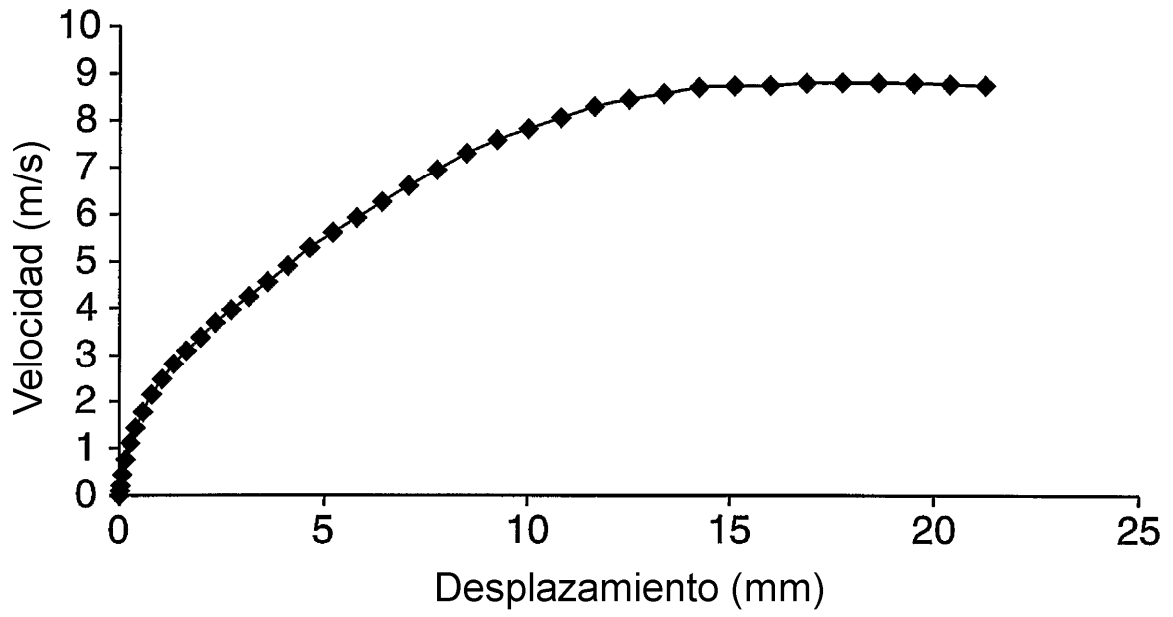


Fig. 5

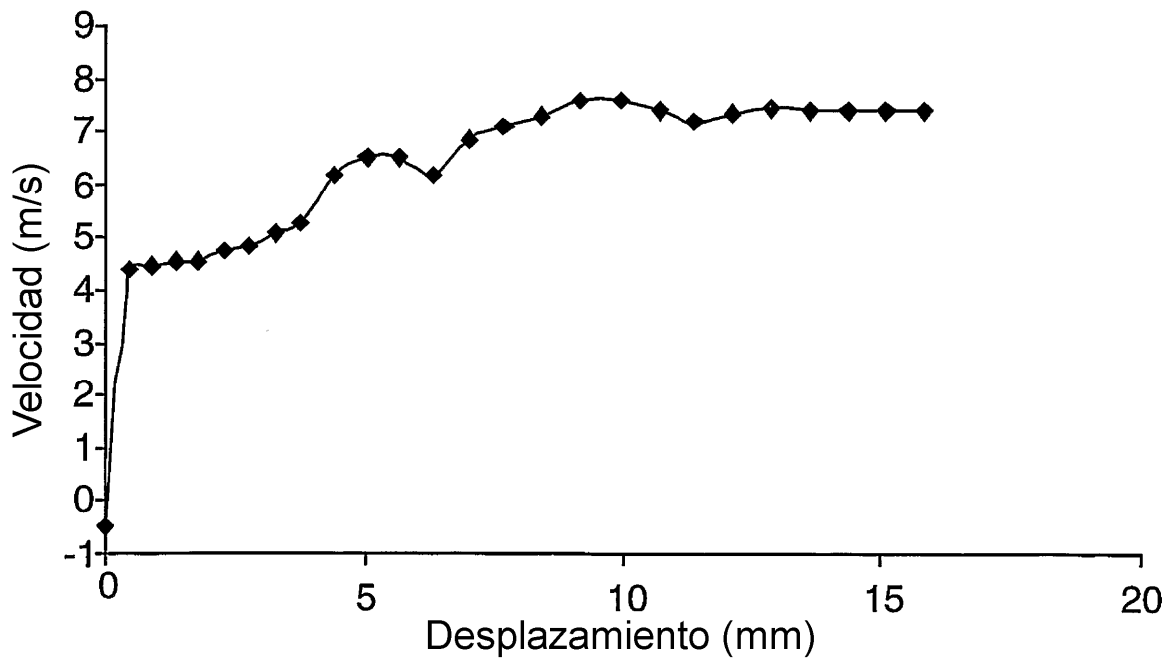


Fig. 6

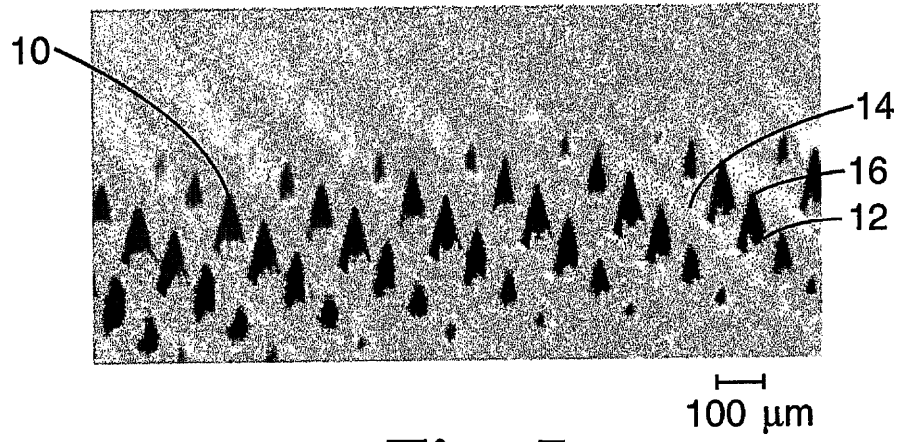


Fig. 7

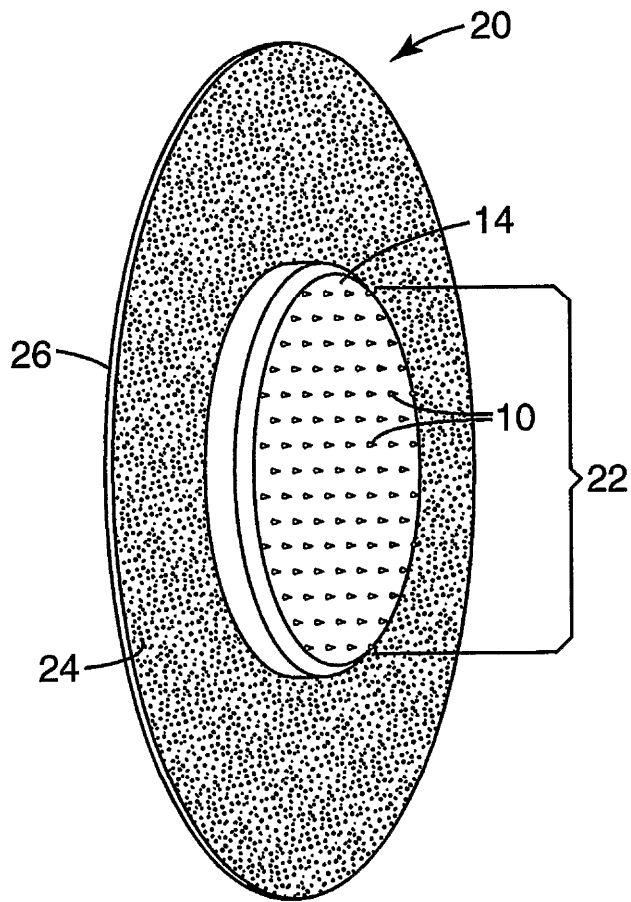


Fig. 8