

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 560**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 5/158 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2011 PCT/US2011/035221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11140240**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2011 E 11778276 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2566568**

54 Título: **Aplicadores para microagujas**

30 Prioridad:

04.05.2010 US 331175 P

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

10.12.2019

73 Titular/es:

**CORIUM INTERNATIONAL, INC. (100.0%)
235 Constitution Drive
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**TRAUTMAN, JOSEPH, C.;
BOURNE, DOUGLAS, JOSEPH SCOTT;
LE, ANTHONY;
WORSHAM, ROBERT, WADE y
SINGH, PARMINDER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 734 560 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

Aplicadores para microagujas

5 Campo técnico

El objeto descrito en el presente documento se refiere en general a la administración de fármacos usando microagujas u otras microproyecciones, y más específicamente a aplicadores para aplicar una matriz de microproyecciones al estrato córneo.

10

Antecedentes

15 Las matrices de microagujas se propusieron como una forma de administrar medicamentos a través de la piel en la década de 1970, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 3.964.482. Las matrices de microagujas pueden facilitar el paso de fármacos a través de la piel humana y otras membranas biológicas en circunstancias donde la administración transdérmica ordinaria es inadecuada. Las matrices de microagujas también se pueden usar para tomar muestras de fluidos que se encuentran cerca de una membrana biológica como el líquido intersticial, que luego se analiza para detectar la presencia de biomarcadores.

20 En los últimos años se ha vuelto más factible fabricar matrices de microagujas de una manera que hace que su uso generalizado sea económicamente viable. La patente de los Estados Unidos n.º 6.451.240 describe algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas. Si las matrices son lo suficientemente económicas, por ejemplo, pueden comercializarse como dispositivos desechables. Un dispositivo desechable puede ser preferible a uno reutilizable para evitar que la integridad del dispositivo se vea comprometida por el uso previo y para evitar la necesidad potencial de volver a esterilizar el dispositivo después de cada uso.

30 Además del coste, la integridad y la esterilidad, un problema adicional con las matrices de microagujas es la biodisponibilidad del agente activo. Una inyección intravenosa administra una cantidad precisa de un agente activo a la circulación. Una inyección subcutánea o intramuscular administra una cantidad precisa de un agente activo en el tejido, pero la cantidad de agente activo administrada a la circulación y la velocidad a la que se administra el ingrediente activo se ven afectadas por el tipo de tejido circundante, la circulación y posiblemente otros factores. Cuando un fármaco se administra por vía oral, los niveles en sangre resultantes pueden mostrar una variación sustancial entre los pacientes debido al metabolismo y otros factores, pero se pueden asegurar niveles terapéuticos mínimos para la mayoría de los pacientes, por ejemplo, porque la tasa de metabolismo tiene un límite superior y porque existe una larga experiencia con la absorción de muchos fármacos de formulaciones orales. Cuando se administra un fármaco a la piel no modificada mediante un parche transdérmico convencional, la derivación de la circulación hepática puede disminuir el efecto del metabolismo hepático en la biodisponibilidad. Por otro lado, con un parche transdérmico convencional, las diferencias en la permeabilidad de la piel son un factor adicional que conduce a diferencias en la biodisponibilidad.

40 Las microagujas manipulan la permeabilidad de la piel con respecto al agente activo. La variabilidad en la mejora de la permeabilidad creada por diferentes aplicaciones de las microagujas dará lugar a variaciones en la velocidad de transferencia a través de la piel, la cantidad transferida a través de la piel y la biodisponibilidad. La variabilidad de la mejora de la permeabilidad de la piel en la aplicación de una matriz de microagujas puede resultar de la aplicación en diferentes pacientes. Por supuesto, existe una preocupación particular si la mejora es pequeña en poblaciones de pacientes particulares, de modo que la administración del medicamento no producirá una dosificación terapéuticamente eficaz (por ejemplo, niveles adecuados en la sangre) en esas poblaciones. También puede surgir preocupación si la mejora a veces es indeseablemente pequeña en un paciente, incluso si en otras ocasiones la mejora es la esperada en ese paciente, dependiendo de los detalles de cómo y dónde se aplica la matriz de microagujas.

50 Una matriz de microagujas típica comprende microagujas que se proyectan desde una base de un espesor particular, que puede ser de cualquier forma, por ejemplo cuadrada, rectangular, triangular o circular. Las microagujas en sí pueden tener una variedad de formas. Si bien una matriz se puede presionar a mano contra la piel, también se ha propuesto usar una variedad de dispositivos para sostener la matriz de microagujas mientras se aplica o para facilitar de una u otra manera el proceso de la aplicación de la matriz de microagujas a la piel u otra membrana biológica. Dichos dispositivos pueden denominarse en general "aplicadores". Los aplicadores pueden, por ejemplo, reducir las variaciones en la fuerza, la velocidad y la tensión de la piel que se producen cuando una matriz de microagujas se presiona con la mano en la piel. Las variaciones en la fuerza, la velocidad y la tensión de la piel pueden dar lugar a variaciones en la mejora de la permeabilidad.

60 En algunas aplicaciones de matrices de microagujas, se pueden aplicar a la piel u otra membrana biológica para formar microcanales y, a continuación, se retiran más o menos inmediatamente. En otras aplicaciones, la matriz de microagujas se puede mantener en su lugar durante un período de tiempo más largo. El diseño del aplicador puede verse influenciado naturalmente por cuánto tiempo se espera que las microagujas permanezcan en su lugar.

65

Los aplicadores para microagujas que comprenden componentes que tienen dos estados estables se han descrito en la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos n.º 2008/0183144. La existencia de dos estados estables es una característica generalmente deseada en un aplicador porque la diferencia de energía entre los dos estados estables puede permitir que cada uso del aplicador emplee una cantidad fija de energía para provocar la penetración, mejorando la reproducibilidad. Sin embargo, una limitación de este enfoque anterior es que la energía suministrada a la matriz de microestructuras es limitada y variable. El enfoque anterior dependía de la entrada del usuario para la energía y la velocidad, y la variación en la técnica de aplicación tuvo un efecto significativo en la capacidad del dispositivo para mejorar la permeabilidad de la piel.

En algunos otros diseños de aplicadores de la técnica anterior, el elemento de almacenamiento de energía, como un resorte o elemento elástico, puede ejercer fuerzas sobre uno o más componentes de los aplicadores, lo que lleva a la distorsión dimensional y la fluencia durante un período prolongado de tiempo. Estos efectos son indeseables ya que conducen a variaciones en la geometría del aplicador y una pérdida en la energía elástica almacenada a lo largo del tiempo. Por lo tanto, existe la necesidad de un aplicador que tenga elementos de almacenamiento de energía que no ejerzan fuerzas sobre uno o más componentes del aplicador.

En el uso de matrices de microagujas, particularmente cuando las matrices se mantienen en su sitio durante un período de tiempo prolongado, pueden emplearse dispositivos para transportar la sustancia farmacológica a la piel. Un dispositivo de este tipo muy simple puede comprender, por ejemplo, un depósito para una sustancia farmacéutica líquida o sólida que se mantiene en contacto con la base, con la sustancia farmacéutica líquida que fluye a través de pequeñas aberturas en la base o por difusión cuando se usa una sustancia farmacéutica sólida. Los aplicadores rotativos se han descrito en la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos n.º 2004/0087992. Existe cierta divulgación relacionada con los aplicadores, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos n.º 6.537.242, 6.743.211 y 7.087.035. y WO2007002521A.

Existe una necesidad en la técnica de aplicadores y dispositivos relacionados adecuados para el uso con matrices de microagujas, por ejemplo, para ayudar a hacer que el proceso de administración de fármacos sea más fácil de usar y uniforme entre pacientes y para diferentes aplicaciones para el mismo paciente.

Breve resumen

La invención reside en el aplicador para una matriz de microproyecciones de la reivindicación 1. El aplicador comprende un elemento de almacenamiento de energía que tiene una primera configuración estable y una segunda configuración estable, en donde la aplicación de fuerza al elemento de almacenamiento de energía hace que pase desde la primera configuración estable hasta la segunda configuración estable, y en donde la fuerza necesaria para el elemento de almacenamiento de energía para la transición desde la primera configuración estable hasta la segunda configuración estable es menor que la fuerza necesaria para que el elemento pase desde la segunda configuración estable hasta la primera configuración estable. El aplicador también comprende un miembro accionador que puede transmitir una fuerza externa al elemento de almacenamiento de energía, un miembro de sujeción de microproyecciones conectado al miembro accionador y que se activa por el elemento de almacenamiento de energía cuando pasa desde la primera configuración estable hasta la segunda configuración estable, una cubierta exterior con una abertura en la que el miembro accionador encaja de manera deslizante, y un miembro en contacto con la piel que comprende una parte que puede quedar plana contra la piel, en donde el miembro en contacto con la piel se coloca en contacto con la cubierta exterior.

En una realización, el elemento de almacenamiento de energía tiene un eje de simetría y una simetría rotacional de n veces para un entero n . En otra realización, la aplicación de fuerza al elemento de almacenamiento de energía en una dirección de su eje de simetría hace que pase desde la primera configuración estable hasta la segunda configuración estable.

En otra realización, la abertura de la cubierta exterior es una abertura alargada que tiene plataformas en lados opuestos de la abertura. El miembro accionador comprende una superficie generalmente en forma de arandela en la que se puede colocar el elemento de almacenamiento de energía, y una superficie capaz de acoplarse con las plataformas en la abertura de la cubierta exterior y capaz de ajustarse a través de la abertura. El elemento de almacenamiento de energía está situado entre el miembro accionador y la cubierta exterior, y el área en contacto con la piel que generalmente tiene forma de arandela está conectada a la cubierta exterior. En donde, cuando el miembro accionador se acopla con las plataformas en la abertura, el elemento de almacenamiento de energía tiene una primera fuerza de energía almacenada, y en donde cuando el miembro accionador se mueve dentro de la abertura para que ya no coincida con las plataformas, el elemento de almacenamiento de energía libera su energía almacenada para pasar de la primera configuración a la segunda configuración y, al hacerlo, mueve el miembro accionador. En una realización, el elemento de almacenamiento de energía cuando se acopla con las plataformas en la abertura tiene la primera fuerza de energía almacenada en virtud de su compresión.

En unas realizaciones, el elemento de almacenamiento de energía tiene un eje de simetría rotacional de n veces de entre aproximadamente 3-22, más preferentemente 3-18 o 3-9, y aún más preferentemente entre 3-6.

En otra realización, el miembro accionador se mueve dentro de la cubierta exterior entre una primera posición y una segunda posición, en donde, en su primera posición, el miembro accionador se extiende hacia afuera desde y más allá de una superficie superior de la cubierta exterior.

5 En otra realización, el miembro accionador se mueve dentro de la cubierta exterior entre una primera posición y una segunda posición, en donde, en su primera posición, el miembro accionador está rebajado dentro de la cubierta exterior.

10 En otra realización más, una matriz de microproyecciones está unida al miembro de sujeción de microproyecciones, la matriz de microproyecciones comprende una base, y el nivel de la base de la matriz de microproyecciones está debajo de una superficie en contacto con la piel del miembro en contacto con la piel después del accionamiento del miembro accionador.

15 En otra realización más, el nivel de la base de la matriz de microproyecciones debajo de la superficie en contacto con la piel del miembro en contacto con la piel está entre aproximadamente 0,001 pulgadas a aproximadamente 0,200 pulgadas (aproximadamente 0,0254 mm a aproximadamente 5,08 mm), más preferentemente entre aproximadamente 0,001 pulgadas a aproximadamente 0,125 pulgadas (aproximadamente 0,0254 mm a aproximadamente 3,175 mm), aún más preferentemente de aproximadamente 0,030 pulgadas a aproximadamente 0,090 pulgadas (aproximadamente 0,762 mm a aproximadamente 2,286 mm).

20 En otra realización, el elemento de almacenamiento de energía está en relación de acoplamiento mecánico con el miembro de sujeción de microproyecciones cuando el elemento de almacenamiento de energía está en su primera configuración estable.

25 En una realización, el elemento de almacenamiento de energía es generalmente de forma troncocónica con ranuras desde la parte superior del tronco, desde la parte inferior del tronco, o desde ambas.

30 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones del aplicador descritas en el presente documento comprende además un mecanismo de seguridad para evitar el movimiento del miembro accionador en una dirección que despliega la matriz de microproyecciones.

35 En una realización, el mecanismo de seguridad comprende una tapa protectora sobre la cubierta exterior del aplicador. En otra realización, el mecanismo de seguridad comprende un pasador insertado de manera móvil en el miembro accionador en un aplicador.

En otro aspecto, se proporciona un dispositivo que comprende un aplicador de acuerdo con cualquiera de los aspectos y realizaciones descritos en el presente documento y una matriz de microproyecciones que comprende un agente activo.

40 A partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones, serán evidentes realizaciones adicionales de la presente invención. Los aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en la siguiente descripción y en las reivindicaciones, particularmente cuando se consideran junto con los ejemplos y dibujos adjuntos.

45 Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-1B son vistas de un aplicador tal como se describe en el presente documento, el aplicador se muestra en vistas en perspectiva (figura 1A), una vista en sección (figura 1B) y una vista en despiece (figura 1C).

50 Las figuras 1D-1E muestran el aplicador de las figuras 1A-1C en una vista en perspectiva (figura 1D) y en una vista en sección transversal (figura 1E) después del accionamiento de su miembro accionador.

Las figuras 1F-1T son vistas en perspectiva de realizaciones de elementos de almacenamiento de energía para su uso en un aplicador como se describe en el presente documento.

55 Las figuras 1U-1V ilustran el movimiento de un elemento de almacenamiento de energía entre su primera configuración estable y su segunda configuración estable.

La figura 2A representa esquemáticamente, con ciertas dimensiones exageradas para mayor claridad, un aplicador no conforme con la presente invención.

La figura 2B representa esquemáticamente, con ciertas dimensiones exageradas para mayor claridad, un cuarto del miembro de empuje del aplicador de la figura 2A no conforme con la presente invención.

60 Las figuras 3A-3B representan esquemáticamente un aplicador no conforme con la presente invención, donde en la figura 3A se muestra una sección transversal esquemática de la mitad del aplicador, y en la figura 3B se muestra una vista en perspectiva de un componente particular.

La figura 4A muestra una vista en despiece de un aplicador no conforme con la presente invención. La figura 4B muestra una vista en perspectiva del mismo aplicador no conforme con la presente invención.

65 La figura 5 representa un miembro externo alternativo para el aplicador de las figuras 4A-4B no conforme con la presente invención.

Las figuras 6A-6B ilustran un mecanismo de seguridad de pasador en voladizo para evitar el despliegue

involuntario de un activador. Las figuras 7A-7B ilustran otra realización de un mecanismo de seguridad para evitar el despliegue involuntario de un activador.

Las figuras 8A-8B ilustran un ejemplo de mecanismos de seguridad con pestañas para evitar el accionamiento accidental de un miembro accionador en un aplicador.

5 Las figuras 9A-9C ilustran otra realización de un mecanismo de seguridad, donde se muestra una tapa protectora en una posición cerrada (figura 9A) y en una posición abierta (figura 9B), y se coloca en su lugar en un aplicador (figura 9C).

Las figuras 10A-10B ilustran otra realización de un mecanismo de seguridad de tipo tapa.

10 Las figuras 11A-11B son vistas en perspectiva de un aplicador de acuerdo con otra realización adicional, en la que la figura 11A representa el aplicador en una configuración antes del despliegue o accionamiento por parte de un usuario, y la figura 11B representa el mismo aplicador después del despliegue o accionamiento por parte de un usuario.

15 Las figuras 12A-12B son vistas laterales en sección transversal de una primera realización de componentes internos de un aplicador de acuerdo con el aplicador de las figuras 11A-11B, en donde la figura 12A representa el aplicador en una configuración antes del despliegue o accionamiento por parte de un usuario, y la figura 12B representa el mismo aplicador después del despliegue o accionamiento por parte de un usuario.

20 Las figuras 13A-13B son vistas laterales en sección transversal de una segunda realización de componentes internos de un aplicador de acuerdo con el aplicador de las figuras 11A-11B, en donde la figura 13A representa el aplicador en una configuración antes del despliegue o accionamiento por parte de un usuario, y la figura 13B representa el mismo aplicador después del despliegue o accionamiento por parte de un usuario.

Descripción detallada

25 Antes de describir en detalle el presente objeto, debe entenderse que esta invención no se limita a materiales específicos o estructuras de dispositivos, ya que puede variar.

30 En esta solicitud, a menudo se hace referencia por conveniencia a la "piel" como la membrana biológica en la que penetran las microagujas. Los expertos en la materia entenderán que, en la mayoría o en todos los casos, los mismos principios inventivos se aplican al uso de microagujas para penetrar otras membranas biológicas como, por ejemplo, las que recubren el interior de la boca o las membranas biológicas que se exponen durante la cirugía.

35 En esta solicitud también se hace referencia a "microagujas" como el tipo de microprotrusión o microproyección que se está empleando. Los expertos en la materia entenderán que, en muchos casos, los mismos principios inventivos se aplican al uso de otras microprotuberancias o microproyecciones para penetrar en la piel u otras membranas biológicas. Otras microprotrusiones o microproyecciones pueden incluir, por ejemplo, microcuchillas como se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 6.219.574 y la solicitud de patente canadiense n.º 2,226,718, y microagujas con bordes como se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 6.652.478.

40 Al discutir los aplicadores de esta invención, el término "hacia abajo" se usa a veces para describir la dirección en que se presionan las microprotrusiones en la piel, y "hacia arriba" para describir la dirección opuesta. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que los aplicadores pueden usarse donde las microprotrusiones se presionan contra la piel en un ángulo con respecto a la gravedad de la tierra, o incluso en una dirección contraria a la de la gravedad de la tierra. En muchos aplicadores de la invención, la energía para presionar las microprotrusiones se proporciona principalmente por un elemento de almacenamiento de energía, por lo que la eficacia no se ve muy afectada por la orientación de la piel en relación con la gravedad de la piel.

45 Los tamaños de las microagujas y otras microprotrusiones para su uso con los aplicadores descritos en el presente documento serán una función de la tecnología de fabricación y de la aplicación prevista precisa (por ejemplo, el agente activo que se administrará, ya sea que está contenido en las microproyecciones). En general, sin embargo, se puede esperar que las microagujas y otras microprotrusiones usadas en la práctica tengan una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 micras, más preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 750 micras y lo más preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 micras. A menudo, se deseará que las microprotrusiones sean lo suficientemente largas para penetrar a través de la capa del estrato córneo de la piel en algún punto adecuado de aplicación en el cuerpo humano, por ejemplo el muslo, la cadera, el brazo o el torso.

50 El término "matriz de microagujas" para los fines del presente documento pretende denotar una disposición bidimensional o tridimensional de microagujas. La disposición puede ser regular de acuerdo con un patrón geométrico repetitivo o puede ser irregular. De manera similar, "matriz de microproyecciones" denota una disposición bidimensional o tridimensional de microproyecciones.

55 En un primer aspecto, se proporciona un aplicador para matrices de microproyecciones en el que la velocidad en el momento del contacto de la matriz de microproyecciones con la piel se controla dentro de un intervalo predeterminado. El aplicador funciona cuando se presiona un miembro accionador con una fuerza que está por encima de un umbral. La velocidad de contacto es sustancialmente independiente de la fuerza precisa empleada para presionar el miembro accionador. El aplicador comprende un elemento de almacenamiento de energía.

Los aplicadores contemplados aquí tendrán comúnmente dos estados o configuraciones. En el primer estado o configuración, el aplicador tiene la matriz de microproyecciones rebajada. Se espera que este sea el estado del aplicador después de la fabricación y durante el envío y almacenamiento. En el segundo estado o configuración, al que se llega presionando u operando de otra manera el miembro accionador, la matriz de microproyecciones se proyecta modestamente hacia afuera desde el aplicador.

La velocidad de la matriz de microproyecciones en el momento del contacto con la piel se puede ajustar, por ejemplo, variando la cantidad de energía almacenada en el elemento de almacenamiento de energía. Esto se hace, por ejemplo, mediante el control del diseño geométrico del elemento de almacenamiento de energía y las propiedades del(los) material(es) a partir del(los) cual(es) está hecho el elemento de almacenamiento de energía. El elemento de almacenamiento de energía es biestable porque tiene dos estados estables en los que se almacena la energía. Los dos estados pueden tener diferentes energías. La cantidad de energía almacenada puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,1 J a aproximadamente 10 J, o en el intervalo de aproximadamente 0,25 J a aproximadamente 1 J. El elemento de almacenamiento de energía que tiene dos estados biestables es altamente ventajoso porque en su estado más alto de energía, el elemento de almacenamiento de energía no ejerce ninguna fuerza significativa sobre los componentes del aplicador, aliviando así los problemas con la distorsión dimensional y la fluencia a lo largo del tiempo. La reducción de la distorsión dimensional y la fluencia llevan a mantener la misma energía elástica almacenada durante un período prolongado de tiempo. Mantener la misma energía elástica almacenada durante un período de tiempo es importante para tener una vida útil prolongada de al menos preferentemente 6 meses, más preferentemente 12 meses, y lo más preferentemente 24 meses.

La velocidad de la matriz de microproyecciones en el momento del contacto con la piel puede estar, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,1 m/s a 20 m/s, o dentro del intervalo de 0,5 m/s a 10 m/s. En general, la energía almacenada puede emplearse para mover la matriz de microproyecciones en contacto con la piel, así como para superar cualquier fuerza (por ejemplo, de otros componentes del aplicador) que actúa sobre la matriz de microproyecciones. Además, la energía almacenada puede emplearse para mover otros componentes que, de acuerdo con el diseño del aplicador, también deben moverse a medida que la matriz de microproyecciones se mueve hacia la piel.

La velocidad de la matriz de microproyecciones es preferentemente reproducible. Por ejemplo, la desviación estándar de la velocidad en varias aplicaciones llevadas a cabo con diferentes aplicadores del mismo diseño o por personas diferentes que usan el mismo aplicador puede ser inferior a aproximadamente el 10 % de la velocidad promedio, inferior a aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 1 %.

Puede desearse que el aplicador comprenda uno o más componentes que tengan simetría rotacional alrededor de un eje perpendicular a la matriz de microproyecciones. Por ejemplo, el aplicador puede comprender componentes que tienen una simetría rotacional n veces superior (simetría bajo rotaciones de $360/n$ grados), para algún entero $n > 1$, por ejemplo $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 . Para dar un ejemplo, el clip representado en la figura 3B, un componente de un aplicador descrito en el presente documento, tiene una simetría rotacional triplicada.

Puede ser deseable que el elemento de almacenamiento de energía esté en una relación de acoplamiento mecánico con la matriz de microproyecciones o un miembro que mantiene la matriz en todo momento.

Sin embargo, un diseño alternativo permitiría que el elemento de almacenamiento de energía no se acople a la matriz de microproyecciones durante el estado almacenado del aplicador, sino que solo entre en contacto con la matriz o un miembro que sujeta la matriz durante el proceso de accionamiento. Dicho contacto puede ocurrir a una velocidad no nula, aunque es deseable que esta velocidad no nula sea baja, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 0,1 cm/s, o por debajo de aproximadamente 0,25 cm/s o por debajo de aproximadamente 1 cm/s.

Después del contacto de la matriz de microagujas con la piel u otra barrera, puede haber un rebote moderado de la matriz contra la piel, dado que la piel tiene propiedades elásticas. La matriz de microagujas puede asentarse, presionada por el aplicador, en la piel a un nivel que esté modestamente por debajo del nivel original de la piel. La fuerza con la que se presiona la matriz de microproyecciones en la piel puede estar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 N/cm². El nivel de la base de la matriz de microproyecciones debajo de la piel es de aproximadamente 0,001 pulgadas (0,00254 cm) o más, y en otras realizaciones está entre aproximadamente 1/16 de pulgada (0,0625 pulgadas o 0,159 cm) y aproximadamente 3/16 de pulgada (0,188 pulgadas o 0,476 cm), o entre aproximadamente 1/16 de pulgada (0,0625 pulgadas o 0,159 cm) hasta aproximadamente 1/8 de pulgada (0,125 pulgadas o 0,318 cm).

Volviendo ahora a los dibujos, las figuras 1A-1C representan varias vistas de una posible disposición de un aplicador 10. El aplicador comprende un elemento/miembro 12 en contacto con la piel que tiene una abertura 14 en su centro y, en esta realización, tiene una simetría rotacional completa. El elemento de contacto con la piel 12 se acopla con una carcasa de aplicador/cubierta exterior 16 que, en esta realización, también tiene una simetría rotacional completa y se fabrica a partir de un material rígido (por ejemplo, un material polimérico, polimérico relleno, compuesto o metal) que preferentemente no se flexiona visiblemente durante el funcionamiento del dispositivo. Se

apreciará que la carcasa también puede ser semirrígida, semiflexible o flexible, si se desea. La carcasa 16 tiene una abertura 18 en la parte superior, a través de la cual un miembro accionador 20 encaja de manera deslizante. Como se ve mejor en la figura 1B, conectado a una superficie inferior 22 del miembro accionador 20 hay un soporte 24 que sostiene una matriz de microproyecciones (que no se muestra en las Figuras 1A-1C). Cuando la superficie inferior 22 y la superficie superior del soporte 24 están en contacto, se define una ranura 26 que nuevamente tiene una simetría rotacional completa. Un elemento de almacenamiento de energía biestable 28 que tiene una forma aproximadamente troncocónica tiene un borde interior 30 colocado dentro de la ranura 26. El elemento de almacenamiento de energía de esta realización se denomina en el presente documento un "resorte ranurado", que se describe con más detalle a continuación.

Las figuras 1D-1E ilustran el aplicador después del accionamiento del miembro accionador 20. La carcasa 16 y su parte inferior con el elemento en contacto con la piel 12 se muestran en la figura 1D, donde el miembro accionador 20 no es visible porque se ha presionado y está completamente retenido dentro de la carcasa. Extendiéndose ligeramente más allá del elemento de contacto con la piel 12, se encuentra la superficie inferior del miembro accionador sobre la cual se sostiene una serie de microproyecciones. La figura 1E es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea A-A en la figura 1D, donde el miembro accionador contenido dentro de la carcasa es visible. También es visible la configuración del miembro de resorte ranurado 28 donde su borde interior 30 está en una segunda posición con respecto a él, es la posición antes del accionamiento, como se muestra en la figura 1B. Específicamente, el borde interior 30 del elemento de almacenamiento de energía se encuentra en un plano horizontal que se acerca o se aproxima al plano horizontal del borde del resorte ranurado antes de su uso. Esta transición e inversión del elemento de resorte se describe con más detalle a continuación.

Los materiales a partir de los cuales se fabrican los componentes del aplicador pueden seleccionarse de una amplia variedad conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, un material polimérico relleno es adecuado para la fabricación de la cubierta exterior, el miembro accionador y/o el miembro de sujeción de microproyecciones. Un experto en la materia entenderá las diversas propiedades del material que deben considerarse al seleccionar un material adecuado para cada parte componente.

Las figuras 1F-1G son vistas en perspectiva de dos realizaciones diferentes de elementos de almacenamiento de energía para su uso en un aplicador como se describe en el presente documento, tal como se representa en las figuras 1A-1E. El elemento de almacenamiento de energía 40 de la figura 1F tiene sustancialmente la forma de una arandela, y más específicamente aproximadamente una forma troncocónica. El reborde interior 42 del elemento y el reborde exterior 44 del elemento definen una región de disco 46. Las ranuras superiores, tales como las ranuras superiores 48, 50, se cortan en la región del disco. Las ranuras inferiores, tales como las ranuras inferiores 52, 54, se cortan en la región del disco desde el reborde exterior 44. Las ranuras superior e inferior están desplazadas entre sí, de modo que una ranura inferior se coloca entre las ranuras superiores adyacentes, y viceversa. Las ranuras sirven para reducir la tensión del material durante su movimiento entre su primera y segunda configuraciones estables, como se describirá.

La figura 1G ilustra una realización alternativa de un elemento de almacenamiento de energía 60. El elemento de almacenamiento de energía 60 de la figura 1G tiene sustancialmente la forma de una arandela, y más específicamente una forma troncocónica. El reborde interior 62 del elemento y el reborde exterior 64 del elemento definen una región de disco 66. Una pluralidad de ranuras, tales como las ranuras 68, 70, se cortan en la región del disco. Las ranuras sirven para reducir la tensión del material durante su movimiento entre su primera y segunda configuraciones estables, como se describirá.

Los elementos de almacenamiento de energía del presente aplicador son móviles entre la primera y la segunda configuración estable. En la primera configuración estable, el borde interior (o reborde) del elemento de almacenamiento de energía se encuentra en un primer plano horizontal 72 y el borde exterior (o reborde) del elemento de almacenamiento de energía se encuentra en un segundo plano horizontal 74 que es más bajo que el primer plano horizontal, como se muestra en las figuras 1U-1V. La aplicación de fuerza al elemento de almacenamiento de energía provoca el movimiento hacia una segunda configuración estable, donde el borde interior del elemento de almacenamiento de energía se acerca al segundo plano horizontal y el borde exterior del elemento de almacenamiento de energía se acerca al primer plano horizontal. En cierto sentido, las posiciones relativas del reborde interno y del reborde externo se invierten a medida que el elemento hace la transición de una primera a una segunda configuración estable, y viceversa. En la presente invención, la fuerza para el movimiento desde la primera configuración estable a la segunda configuración estable es menor que la fuerza necesaria para mover el elemento desde la segunda configuración estable a la primera configuración estable. En una realización, se necesita una fuerza de al menos un 10 % mayor, preferentemente un 20 % mayor, aún más preferentemente un 30 % mayor para hacer la transición del elemento desde su segunda configuración estable a su primera configuración estable.

En una realización preferida, el elemento de almacenamiento de energía tiene un eje de simetría con una simetría rotacional de n veces para n , donde n es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En una realización preferida, n está entre 3-18, preferentemente entre 3-12, aún más preferentemente entre 3-9. A modo de ejemplo, la realización de resorte ranurado de la figura 1G tiene un eje de simetría con una simetría rotacional de 9 veces. El elemento de almacenamiento de energía es estable tanto en su primera como en

su segunda configuración, en donde estable pretende que el elemento no haga la transición entre la primera y la segunda configuración, excepto en la aplicación de fuerza externa. Como se señaló anteriormente, la fuerza para pasar de una segunda configuración a una primera configuración es mayor que la fuerza necesaria para pasar de una primera configuración a una segunda configuración.

5 Un experto en la materia apreciará la amplia variedad de elementos de almacenamiento de energía que serían adecuados para su uso, y los ejemplos se ilustran en las figuras 1H-1T. Las realizaciones mostradas, con la excepción de las figuras 1R y 1S, tienen un eje de simetría. Varias de las realizaciones tienen una simetría rotacional de 9 veces, por ejemplo, las realizaciones de las figuras 1K y 1L. Otras realizaciones tienen una simetría rotacional de 6 veces, por ejemplo, las realizaciones de la figura 1H, 1J, 1M y 1T. Debe entenderse que otras formas similares, que incluyen pero no se limitan a otras formas asimétricas de ejes, pueden usarse para crear un elemento de almacenamiento de energía con dos configuraciones estables. Además, se pueden usar formas no simétricas para crear un elemento de almacenamiento de energía con dos configuraciones estables. También debe entenderse que la presencia o ausencia, el tamaño, la forma y la configuración de cualquier ranura o recorte en el elemento de almacenamiento de energía pueden alterarse para permitir que el elemento de almacenamiento de energía tenga dos configuraciones estables. También debe entenderse que el elemento de almacenamiento de energía puede comprender una pluralidad de elementos de almacenamiento de energía individuales que pueden ser o no idénticos en tamaño, forma y material. El uso de una pluralidad de elementos individuales de almacenamiento de energía es útil para permitir la alteración de la velocidad del aplicador, la energía, la fuerza de activación u otras características de rendimiento en formas que pueden no ser alcanzables con un solo elemento de almacenamiento de energía.

En funcionamiento, y con referencia nuevamente a las figuras 1A-1E, un aplicador que comprende un elemento de almacenamiento de energía se coloca en contacto con la piel de tal manera que el elemento/miembro 12 en contacto con la piel está directamente en el estrato córneo y, opcionalmente, se adhiere a la piel por medio de un adhesivo dispuesto sobre el elemento 12. El elemento de almacenamiento de energía se encuentra en una primera configuración estable y se puede mover a una segunda configuración estable mediante la aplicación de fuerza. El elemento accionador 20 se presiona hacia abajo, en la dirección de la flecha 32. Esto hace que el elemento accionador 20 se mueva hacia abajo, enganchando el borde interior 30 del elemento de almacenamiento de energía 28, y aplicando la fuerza necesaria para mover el elemento de almacenamiento de energía a su segunda configuración estable, en donde el borde interior 30 del elemento se aproxima al plano horizontal previamente definido por el borde exterior del elemento (por ejemplo, figuras 1E-1F). Como resultado del movimiento del elemento de almacenamiento de energía, una micromatriz en contacto con el miembro de soporte 24 entra en contacto forzado con la piel.

35 El proceso de inversión del elemento de almacenamiento de energía puede ser bastante rápido, apareciendo, por ejemplo, instantáneo al ojo humano. Puede durar, por ejemplo, no más de aproximadamente 10 ms, no más de aproximadamente 30 ms, o más de 100 ms, o no más de ½ segundo. La forma asumida por el elemento de almacenamiento de energía después de la inversión puede ser el reflejo de la forma original en un plano.

40 El material a partir del cual se fabrica el elemento de almacenamiento de energía es variable, y un experto en la materia apreciará que se selecciona de acuerdo con las diversas consideraciones de diseño, incluida la vida de almacenamiento y la fuerza de aplicación deseada, que por supuesto también dependerán de la configuración del elemento. Los materiales ejemplares incluyen metales, aleaciones, plásticos, y ejemplos específicos incluyen acero inoxidable y termoplásticos.

45 La figura 2A representa esquemáticamente en sección transversal, con ciertas dimensiones exageradas para enfatizar, otro aplicador, antes del accionamiento. El aplicador de las figuras 2 a 5 no está de acuerdo con la presente invención. El aplicador 100 comprende tres miembros principales, un accionador 102, una carcasa 104 y un elemento de empuje 106. La carcasa 104 comprende un borde distal 108 contorneado para el contacto con la piel 110. La carcasa 104 también tiene al menos dos proyecciones que se extienden desde su superficie circunferencial interior, como las proyecciones 112, 114. En otros aplicadores, el número de proyecciones es 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más. Cada proyección se acopla con una proyección coincidente que se extiende desde el miembro de empuje 106, donde la figura 2 muestra la proyección de coincidencia 116 que se acopla con la proyección 112. En conjunto, las proyecciones sostienen el miembro de empuje 106 y resisten la fuerza de un resorte 118 que tiende a empujar el miembro de empuje 106 hacia abajo. El miembro 106 tiene una superficie de base plana 120 sobre la que se puede fijar o se fija una matriz de microproyecciones 122.

60 Para hacer que el miembro 106 y la matriz de microproyecciones 122 unida se dirijan hacia la piel 110, es necesario desalojar el miembro 106 de las proyecciones, tales como 112 y 114. Para hacer eso, se utiliza el miembro de accionamiento 102. Para cada una de las proyecciones, como 112 y 114, contiene una barra, como las barras 124, 126. La barra presionando hacia abajo en las proyecciones correspondientes hace que la proyección se doble hacia adentro y se escape del contacto con su proyección correspondiente, como las proyecciones correspondientes 112, 114. Después de haber pasado esas proyecciones, el miembro 106 ya no está sujeto por ellas, y el resorte 118 está libre para liberar su energía para mover el miembro 106 hacia abajo.

65 La estructura del miembro 106 se explica con más detalle en la figura 2B, que representa esquemáticamente un

cuarto del miembro 106. Se ve que este cuarto tiene una base 130, una pared 132, una columna central 134 y una proyección 136, que está diseñada para acoplarse con una proyección en la carcasa del aplicador, tal como la proyección 112 que se ve en la figura 2A.

5 En las figuras 2A-2B como se indicó anteriormente, las dimensiones se exageran para mayor claridad. En realidad, las proyecciones sobre los miembros 104 y 106 pueden ser más pequeñas que las representadas en las figuras para no requerir una flexión tan grande hacia adentro cuando se presiona hacia abajo el miembro de accionamiento 102. Se esperaría que los tres miembros 102, 104 y 106 estuvieran compuestos principalmente de polímeros flexibles o polímeros rígidos (incluyendo polímeros reforzados). Los materiales posibles incluyen policarbonato, polietereetercetona (PEEK), polietileno, polipropileno, tereftalato de polietileno u otro material polimérico. Los materiales de relleno añadidos al polímero durante la fabricación pueden incluir fibras de vidrio, fibras de Kevlar, fibras de aramida, fibras metálicas, fibras de carbono u otro material de relleno polimérico. Estos materiales de relleno sirven para transportar cargas adicionales dentro de la matriz polimérica, de modo que la carga mecánica que experimenta el polímero en las partes del aplicador se distribuye entre el propio polímero y el material de relleno. El uso de materiales de relleno dentro del polímero reduce la distorsión dimensional en las partes del aplicador si experimentan alguna carga mecánica. El polímero y los materiales de relleno también minimizan la fluencia debido a la menor fuerza experimentada por el propio polímero. La reducción de la distorsión dimensional y la fluencia llevan a mantener la misma energía elástica almacenada durante un período prolongado de tiempo. Mantener la misma energía elástica almacenada durante un período de tiempo es importante para tener una vida útil prolongada de al menos 6 meses, más preferentemente 12 meses, y lo más preferente 24 meses. Estos materiales y características descritos en el presente documento también pueden usarse para otras partes del aplicador para aumentar la resistencia mecánica y la estabilidad, y reducir la distorsión dimensional y la fluencia.

25 Muchas variaciones en la figura 2A son posibles. Por ejemplo, el número n de proyecciones como 112 y 114 alrededor de la periferia interior del miembro 104 podría variar. Por lo general, se espera que se coloquen en posiciones separadas por 360/n grados, pero podría desearse espaciarlos más en algunos casos, por ejemplo, con cuatro proyecciones a 0 grados, 80 grados, 180 grados y 260 grados.

30 El borde 108 de contacto con la piel de la carcasa 104 podría estar provisto de un margen para que el área que entra en contacto con la piel sea más extensa. El borde en contacto con la piel podría estar provisto de un adhesivo, que a su vez se almacenaría convenientemente cubierto por un forro de liberación opcional.

35 En el dispositivo de las figuras 2A-2B, la energía necesaria para accionarlo es la requerida para flexionar hacia adentro las proyecciones, como las proyecciones 116 (figura 2A) o 136 (figura 2B) del miembro 106. Esta energía depende de sus dimensiones precisas y de las características del material (por ejemplo, el módulo de Young) del material con el que están hechos. Si esta presión fuera lo suficientemente baja como para que fuera posible un accionamiento involuntario, podría ser conveniente colocar algún tipo de resorte o un objeto similar a un resorte entre el miembro de accionamiento y el miembro de empuje, de modo que se deba suministrar la energía necesaria para deformar este objeto antes de que pueda ocurrir el accionamiento. El uso de tal objeto permite que la fuerza de entrada del usuario se establezca a un nivel adecuado para la población objetivo sin imponer limitaciones a la energía almacenada en el resorte utilizado para impulsar la matriz de microagujas.

45 En otras variantes sobre el diseño de las figuras 2A-2B es posible usar características adicionales o diferentes de las proyecciones para sostener un miembro de empuje y un resorte en su lugar antes del accionamiento. Un diseño de este tipo se representa en las figuras 3A-3B.

50 En la figura 3A, que es una sección transversal esquemática, es un miembro 164 el que hace contacto con la piel. Enganchado con el miembro 164 hay un clip 168, que se representa también en perspectiva en la figura 3B. El clip 168 tiene un cierto número de proyecciones hacia el exterior, como la proyección 172. En el miembro que se muestra, hay tres proyecciones externas de este tipo. Estas proyecciones externas generalmente pueden flexionarse en una dirección aproximadamente radial hacia el centro del clip 168. Estas proyecciones externas encajan en las aberturas del miembro 164 como se muestra en la figura 3A. Debajo del miembro 164 hay otro miembro 166 que sostiene una matriz de microproyecciones (que no se muestra en la figura). Entre los miembros 164 y 166 hay un resorte 170. El resorte 170 sirve como un miembro de almacenamiento de energía. Tiende a empujar el miembro 166 hacia abajo. Sin embargo, está restringido por las proyecciones como 172 del clip 168.

60 En contacto con el clip 168 hay un miembro de accionamiento 160. Tiene aberturas como 162, una para cada una de las proyecciones exteriores como 72. Las partes más bajas de estas aberturas como 162 tienen una superficie contra la cual las proyecciones como 172 presionan durante el almacenamiento. Sin embargo, cuando el miembro de accionamiento 160 se empuja hacia abajo, eventualmente las proyecciones como 172 se pueden flexionar hacia afuera, liberando el miembro 166 y permitiendo que el resorte 170 empuje el miembro 166 hacia abajo hacia la piel.

65 Se pueden usar resortes de diferentes tipos (no mostrados en la Figura 3A) para establecer una fuerza mínima que es necesaria para empujar hacia abajo el miembro 160 y accionar el aplicador. Tales resortes pueden, por ejemplo, ubicarse entre la superficie superior del miembro 164 y la superficie inferior (interior) del miembro de accionamiento 160.

El clip 168 puede estar hecho de metal, mientras que el resto del aplicador está hecho de polímeros adecuados. Al hacer el clip de metal, la pared vertical de la carcasa puede hacerse más delgada, no siendo necesaria una sección gruesa en esa pared para evitar la fluencia. Como puede verse en la descripción anterior, las proyecciones 172 en esta realización se extienden más hacia afuera que la posición mostrada en la figura 3A, de modo que se requiere algo de fuerza para empujarlos lo suficiente para que se ajusten al fondo de la abertura 162 en la carcasa 160 como se muestra en la figura 3A.

Las figuras 4A-4B describen esquemáticamente otro aplicador no conforme con la presente invención 180, mostrado completamente ensamblado en la figura 4A y en vista despiezada en la figura 4B. Una carcasa exterior 182 está separada por un miembro de almacenamiento de energía 183 de un miembro de sujeción de microproyecciones 184 que sostiene una matriz de microproyecciones (no mostrada en la figura). En este aplicador, el miembro de almacenamiento de energía tiene la forma de un resorte ondulado, como se ilustra en la figura 4B. Se prefiere un resorte ondulado sobre otros tipos de resortes de compresión debido a su pequeño tamaño cuando se comprime, lo que es valioso para un dispositivo desechable. Debe entenderse que otros resortes de compresión también son adecuados y el aplicador de esta figura no se limita a un resorte ondulado. En el almacenamiento, el miembro de sujeción de microproyecciones 184 se mantiene en su lugar mediante dos plataformas en la carcasa 182, tal como la plataforma 196, contra la cual se engancha un miembro de proyección, tal como los miembros 185, 187 en el miembro 184. Cuando se desea activar el dispositivo, un usuario tuerce el miembro 184 (por ejemplo, con los dedos índice y pulgar agarrando los miembros de proyección 185, 187) para que ya no esté sobre las plataformas y esté restringido por ellos. Cuando se produce esa torsión, el miembro 184 se mueve hacia abajo presionando las microproyecciones contra la piel.

El aplicador de las figuras 4A-4B está provisto además de un conjunto de componentes para adaptarse a la piel, en este caso un adaptador 190, un anillo de presión 186 y un extensor 188. Este extensor tiene la misma función que el reborde que se proyecta hacia afuera visto en la figura 3A como parte del miembro 164. Además, la figura 4A muestra un adhesivo 192 y un forro de liberación 194. Estos tipos de componentes también pueden usarse en relación con los otros aplicadores descritos en el presente documento. El aplicador de las figuras 4A-4B también incluye una característica de seguridad opcional, en forma de un pasador 197 que se inserta de manera removible a través de una cavidad en el miembro de sujeción de microproyecciones 184 antes de su uso. Para permitir el accionamiento del aplicador, un usuario tira del pasador 197 de su posición de retención como se muestra en la figura 4A para permitir que un usuario active el aplicador mediante el movimiento de torsión descrito anteriormente.

En una alternativa de los aplicadores de las figuras 4A-4B, el extensor 188 del aplicador puede tener una forma troncocónica en lugar de plana.

En otro aplicador de las figuras 4A-4B, el miembro de carcasa puede estar provisto de su propia proyección exterior para la adaptación a la piel, como se representa en la figura 5. En la figura 5, la carcasa 220 comprende una superficie de base 222 con una proyección 224 diseñada para el contacto con la piel cuando está en uso. Una porción exterior 226 del saliente 224 tiene un espesor menor que una porción interna 228. Se proporcionan elementos de refuerzo, tales como el elemento 230. Al igual que en las figuras 4A-4B, hay una abertura 232 alargada en la parte superior de la carcasa 220, donde la abertura comprende dos plataformas, como la plataforma 234, contra las cuales el miembro de sujeción de microproyecciones presiona cuando el aplicador está almacenado.

Una característica de mérito para los aplicadores es la eficacia de penetración en la piel lograda con una matriz de microproyecciones particular. Una prueba ejemplar para la eficacia de penetración en la piel requiere la colocación de la matriz de microagujas sobre una muestra de prueba de piel de cadáver, la inserción de la matriz en el aplicador en análisis y la extracción de la matriz después de un período de tiempo. En ese momento, el porcentaje de aberturas en la muestra de piel que se considera que permiten el transporte adecuado de material puede tomarse como una figura de mérito. Un material que puede utilizarse para probar la idoneidad del transporte es la tinta china. Es deseable que al menos aproximadamente el 80 %, preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, y más preferentemente al menos aproximadamente el 95 % de las aberturas en la piel permitan el transporte adecuado de material.

Los aplicadores descritos anteriormente en el presente documento pueden incluir opcionalmente un mecanismo de seguridad o un pestillo para evitar el accionamiento involuntario del aplicador y el consiguiente despliegue de la matriz de microagujas. Ahora se describen varias realizaciones de un mecanismo de seguridad.

En una primera realización, se utiliza un pasador o pestaña para evitar el accionamiento accidental del aplicador. A modo de ejemplo, las figuras 6A-6B ilustran un mecanismo de seguridad de pasador en voladizo, en el que un miembro de retención 300 está dimensionado para ajustarse a presión en una carcasa del aplicador. El elemento de retención 300 se muestra en la figura 6A posicionado en una cubierta exterior/carcasa del aplicador, y se muestra solo en una vista lateral ampliada en la figura 6B. Uno o más pasadores, como el pasador 302, en el miembro de retención encajan dentro de una ranura en el miembro accionador de un aplicador, impidiendo el despliegue del miembro accionador. La rotación del miembro de retención en el sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario presionando la pestaña 304 libera el pasador de la ranura de retención, para permitir el despliegue del miembro

accionador.

5 Otro ejemplo de un mecanismo de seguridad de tipo pasador se ilustra en las figuras 7A-7B. El aplicador 310 comprende una carcasa/cubierta exterior 312 y un miembro accionador 314 insertado de manera móvil en una abertura en la carcasa 312. Una ranura 316 está formada en el elemento accionador 314 en una posición en la que la ranura está en acoplamiento móvil con un pasador 318. Cuando el pasador está completamente asentado en la ranura, el miembro accionador 314 está en una posición bloqueada. Un movimiento de torsión de la carcasa o del miembro accionador desbloquea el pasador y la ranura, de modo que el miembro accionador se puede desplegar.

10 Las figuras 8A-8B ilustran otros ejemplos de mecanismos de seguridad con pestañas, donde en la figura 8A, una lengüeta de empuje en voladizo 320 se puede mover para desplazar un pasador 322 que bloquea un miembro accionador 324 en su lugar. La figura 8B muestra una pestaña giratoria o pestaña de presión 326 que interfiere con el movimiento del miembro accionador 328. Retirar la lengüeta giratoria girándola hasta que se rompe libera el mecanismo de seguridad y permite el accionamiento del aplicador.

15 En una segunda realización, se proporciona un mecanismo de seguridad en forma de una tapa protectora, para evitar el accionamiento involuntario de un aplicador que comprende una matriz de microagujas. Un ejemplo se proporciona en las figuras 9A-9B, donde la tapa 350 se muestra en una posición cerrada (figura 9A) y en una posición abierta (figura 9B). La tapa 350 comprende un miembro de retención 352 y un miembro de copa 354 conectado al miembro de retención por un miembro de puente flexible 356. Las lengüetas o ganchos se extienden desde el miembro de retención, para fijar la tapa a un aplicador, como se muestra en la figura 9B. El miembro de copa protege al miembro accionador en el aplicador, evitando la aplicación involuntaria de fuerza al miembro accionador, y el consiguiente despliegue de la matriz de microagujas.

20 Las figuras 10A-10B ilustran otra realización de un mecanismo de seguridad del tipo de tapa, donde una tapa desprendible 360 se ajusta perfectamente en la periferia exterior de un aplicador, impidiendo el acceso al miembro accionador del aplicador. La eliminación de la tapa desprendible expone el miembro accionador, lo que lo hace disponible para su uso.

25 En otra realización, el aplicador descrito en el presente documento está diseñado para evitar el accionamiento involuntario del aplicador y el despliegue consecuente de la matriz de microagujas de acuerdo con el diseño representado en las figuras 11A-11B. La figura 11A representa un aplicador 400 en una configuración antes del despliegue o accionamiento por parte de un usuario. La figura 11B representa el mismo aplicador después del despliegue o accionamiento por parte de un usuario. El aplicador 400 está compuesto por una carcasa rígida/miembro exterior 402 que comprende un primer miembro 404 y un segundo miembro 406. En otra realización, la carcasa es semirrígida, semiflexible o flexible. El primer y segundo miembros están configurados para acoplarse entre sí para que encajen entre sí en una configuración segura, como por ejemplo mediante un mecanismo de ajuste a presión o un mecanismo de labio/ranura insertable (visto, por ejemplo, en la Figura 12A). El primer miembro o miembro de carcasa superior 404 tiene una abertura central 408 en la que un miembro accionador 410 encaja de manera deslizante. El segundo miembro o el miembro en contacto con la piel 406 es hueco o abierto, para recibir el miembro accionador tras el accionamiento del aplicador, como se ve en la figura 11B. Antes del accionamiento del aplicador (figura 11A), el plano de la superficie superior del miembro accionador, indicado por la línea discontinua 412 en la figura 11A, es coplanar o está ligeramente por debajo/inferior al plano del borde superior del primer miembro 404 de la carcasa 402, indicado por la línea discontinua 414 en las figuras 12A-12B, que son vistas en sección transversal de un aplicador ejemplar. En esta configuración, la superficie superior externa del miembro accionador es coplanar con la superficie superior de la carcasa, de modo que el miembro accionador está anidado o rebajado en la carcasa antes de su accionamiento. Después del accionamiento del miembro accionador, en el que el miembro accionador se despliega en una segunda posición, el miembro accionador se presiona en la carcasa y la superficie superior del miembro accionador se aproxima a un plano definido por un borde superior del segundo miembro de la carcasa 406, indicado por la línea discontinua 416 en las figuras 12A-12B. Como puede apreciarse, el diseño en el que el miembro accionador está anidado en la carcasa antes del accionamiento (por ejemplo, el miembro accionador no se extiende hacia afuera desde la carcasa) evita el despliegue involuntario del aplicador.

30 Los componentes internos de un aplicador en el que la superficie externa superior del miembro accionador está al ras con la superficie superior de la carcasa (proximal con respecto a la superficie en contacto con la piel de la carcasa) pueden variar, y dos formas de realización se muestran en las figuras 12A-12B y las figuras 13A-13B, en donde los elementos similares con respecto a las figuras 11A-11B se dan como identificadores numéricos a pesar de las figuras 12A-12B y las figuras 13A-13B siendo diferentes realizaciones. En las figuras 12A-12B, el aplicador 400 se muestra en una vista lateral en sección transversal. El primer miembro 404 de la carcasa/cubierta exterior 402 tiene un borde superior 420 que define un plano superior del aplicador, el plano superior denotado por la línea discontinua 414. El miembro accionador 410 se coloca de manera móvil en la carcasa, se puede mover entre las primera y segunda posiciones, donde en su primera posición la superficie superior del miembro accionador, denotada por el plano indicado por la línea discontinua 412, es coplanar con el plano superior del aplicador o es ligeramente más baja que el plano superior del aplicador, como se ve en la figura 12A. Al aplicar una fuerza, representada por la flecha 422, por un usuario, el miembro accionador se desplaza a su segunda posición, para ser desplegado en la piel de un usuario de una matriz de microagujas (no mostrada) colocada en un miembro de

retención 424 enganchado con el miembro accionador. En su segunda posición desplegada, la superficie superior del miembro accionador se aproxima, contacta o se desplaza más allá, de un plano definido por un borde superior del segundo miembro de carcasa 406, el plano indicado por la línea discontinua 416.

5 Con referencia continua a las figuras 12A-12B, el miembro accionador 410 se desplaza desde sus posiciones primera a segunda a lo largo de una pluralidad de aletas de guiado, tales como las aletas 426, 428. Una acanaladura para cada aleta de guiado, tal como la ranura 430, está dispuesta en el miembro accionador. Las acanaladuras o ranuras se proporcionan de manera similar en el primer y segundo miembros de la carcasa, para asegurar cada aleta de guiado en el aplicador. La pluralidad de aletas de guiado guía el émbolo del miembro accionador en relación
10 con la carcasa para mantener la alineación durante la activación del dispositivo. Cada aleta de guiado está dimensionada con un grosor suficiente para evitar bordes afilados, y los bordes pueden curvarse con un radio de curvatura para asegurar que no haya bordes afilados. También es deseable que cada aleta de guiado tenga un eje horizontal de simetría que permita su inserción en la carcasa en cualquier dirección.

15 Las figuras 13A-13B son vistas laterales en sección transversal de otra realización del aplicador de las figuras 11A-11B, en donde la figura 13A muestra el aplicador antes de la activación y la figura 13B muestra el aplicador después de su activación. En esta realización, el aplicador antes de la activación tiene un miembro accionador 410 que está rebajado dentro de la carcasa/cubierta exterior, como se desprende del hecho de que la superficie superior del miembro accionador está debajo del reborde superior del primer miembro de la carcasa 404, como se ilustra por las
20 respectivas líneas discontinuas 412 (que corresponden al plano definido por la superficie superior del miembro accionador) y 414 (que corresponde al plano definido por el plano definido por el reborde superior del primer miembro de la carcasa). Como se ve en la figura 13B, la activación del miembro accionador mediante la aplicación de una fuerza mueve el miembro accionador a su segunda posición, en donde la superficie superior del miembro accionador está más cerca (con respecto a la superficie superior del miembro accionador en su primera posición) al reborde superior 407 del segundo miembro de carcasa 406, indicado por la línea discontinua 416. El miembro accionador se desplaza desde su primera hasta su segunda posición a lo largo de una pluralidad de postes de guiado, tales como los postes 432, 434. Los postes de guiado se extienden desde el primer miembro de la carcasa hasta el segundo miembro de la carcasa, y se fijan a cada miembro. La circunferencia exterior del miembro accionador hace contacto con cada uno de los postes de guiado, que sirven para guiar el miembro accionador con
25 respecto a la carcasa durante el movimiento del miembro accionador.

Las figuras 12A-12B y 13A-13B también ilustran el elemento de almacenamiento de energía 436 colocado con el aplicador. Como se discutió en detalle anteriormente, el elemento de almacenamiento de energía se mueve desde una primera posición hasta una segunda posición al aplicar una fuerza por parte del miembro accionador. El
35 movimiento desde su primera posición hasta su segunda posición ocurre solo con la aplicación de una fuerza suficiente y resulta en una inversión del elemento. El elemento es estable tanto en su primera como en su segunda posición, ya que no se mueve por sí solo entre las posiciones, sino que requiere la aplicación de fuerza para moverse desde su primera posición hasta su segunda posición, y desde su segunda posición hasta su primera posición. La fuerza requerida para mover el elemento desde su segunda posición hasta su primera posición es menor que la fuerza requerida para mover el elemento desde su primera posición hasta su segunda posición. A falta de aplicación de fuerza, el elemento no puede volver a su primera posición posterior al accionamiento del dispositivo. Antes de la activación del aplicador, el elemento de almacenamiento de energía contacta con el segundo miembro de la carcasa que está en contacto con la piel, y después de la activación, el elemento de almacenamiento de energía está en contacto con el primer miembro de la carcasa (también conocido como cubierta exterior). La
40 activación del miembro accionador libera la energía almacenada en el elemento de almacenamiento de energía, accionando la energía de liberación el miembro de sujeción de microproyecciones en contacto con el miembro accionador.

Métodos de uso

50 En el presente documento se describe el uso del aplicador para administrar un agente activo a un sujeto. El uso comprende proporcionar una matriz de microproyecciones junto con cualquiera de los aplicadores descritos en el presente documento, comprendiendo la matriz de microproyecciones un agente activo. El agente se administra por vía transdérmica mediante el accionamiento del aplicador, para desplegar la matriz de microproyecciones en
55 contacto con la piel, o más generalmente una membrana o superficie corporal, de un sujeto. El agente activo que se debe administrar puede ser uno o más de cualquiera de los agentes activos conocidos en la técnica, e incluye las clases amplias de compuestos tales como, a modo de ilustración y no como limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerosos, incluidos los fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensores; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antiyaqueosas; antitémicos; fármacos antiparkinsonismo; antiprurícticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno por déficit de atención y el trastorno de hiperactividad y déficit de atención; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, agentes antianginosos, agentes del sistema nervioso central, bloqueadores beta y agentes antiarrítmicos; agentes cáusticos; estimulantes del sistema nervioso

central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos los descongestivos; citocinas; diuréticos; materiales genéticos; remedios de hierbas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes para aliviar el dolor tales como agentes anestésicos; parasimpatoríticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluidos los agentes antiasmáticos; sedantes; esteroides, incluyendo progestágenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y agentes anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpaticomiméticos; agentes potenciadores de la cicatrización de tejidos; tranquilizantes; vasodilatadores que incluyen coronarios, periféricos y cerebrales generales; vesicantes; y combinaciones de los mismos.

En los usos preferidos, el agente activo es una proteína o un péptido. En otro, el agente es una vacuna. El ejemplo 1 a continuación detalla la administración de la hormona paratiroidea humana a la piel porcina *in vitro*. Los ejemplos 2-4 detallan la administración de la hormona paratiroidea humana a sujetos humanos. En la patente de los Estados Unidos n.º 9.687.641, se proporcionan detalles adicionales de la administración de hormona paratiroidea humana a sujetos humanos usando una matriz de microproyecciones, que incluye un análisis farmacocinético detallado. Ejemplos adicionales de péptidos y proteínas que pueden usarse con matrices de microagujas son la oxitocina, la vasopresina, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la prolactina, la hormona luteinizante, la hormona estimulante del folículo, la luteinina o la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), la insulina, la somatostatina, el glucagón, el interferón, la gastrina, la tetragastrina, la pentagastrina, la urogastrona, la secretina, la calcitonina, las encefalinas, las endorfinas, la kiotorfina, la tuftsina, la timopoyetina, la timosina, la timoestimulina, el factor humoral tímico, el factor tímico sérico, el factor de la necrosis tumoral, los factores estimulantes de colonias, la motilina, la bombesina, la dinorfina, la neurotensina, la ceruleína, la bradiquinina, la uroquinasa, la caliceína, los análogos y antagonistas de la sustancia P, la angiotensina II, el factor de crecimiento nervioso, los factores VII y IX de coagulación de la sangre, el cloruro de lisozima, la renina, la bradiquinina, la tirocidina, la gramicidina, las hormonas del crecimiento, la hormona estimulante de los melanocitos, la hormona liberadora de la tiroides, la hormona estimulante de la tiroides, la pancreocimina, la colecistoquinina, el lactógeno placentario humano, la gonadotropina coriónica humana, el péptido estimulante de la síntesis de proteínas, el péptido inhibidor gástrico, el péptido intestinal vasoactivo, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor liberador de la hormona del crecimiento, la proteína morfogénica ósea y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos. Los fármacos peptídicos también incluyen análogos sintéticos de la LHRH, por ejemplo, la busarelina, la deslorelina, la fertirelina, la goserelina, la histrelina, la leuprolida (luprelina), la lutrelina, la nafarelina, la triptorelina y sus sales farmacológicamente activas. También se contempla la administración de oligonucleótidos, e incluyen ADN y ARN, otros oligonucleótidos naturales, oligonucleótidos no naturales, y cualquier combinación y/o fragmentos de los mismos. Entre los anticuerpos terapéuticos se incluyen Orthoclone OKT3 (muromonab CD3), ReoPro (abciximab), Rituxan (rituximab), Zenapax (daclizumab), Remicade (infliximab), Simulect (basiliximab), Synagis (palivizumab), Herceptina (trastuzumab), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina), CroFab, DigiFab, Campath (alemtuzumab) y Zevalin (ibritumomab tiuxetán).

Debe entenderse que aunque el objeto se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de los mismos, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar su alcance. Otros aspectos, ventajas y modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia a los que se refiere el objeto.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar los objetos descritos en el presente documento, y no pretenden limitar el alcance del objeto. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C y la presión está en o cerca de la atmosférica.

Ejemplo 1

PRUEBAS COMPARATIVAS DE APLICADORES

Tres aplicadores de resorte ranurados designados B1, B2 y B3, similares a los representados en las figuras 1A-1F, se compararon con un aplicador designado "A" del tipo representado en las figuras 4A-4B para la eficacia de la penetración en la piel y la capacidad de administrar hPTH (1-34) (fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana, también denominado teriparatida cuando se produce de forma recombinante). Los aplicadores B1, B2 y B3 diferían en las características precisas del elemento de almacenamiento de energía de resorte ranurado (dimensiones y material). El aplicador B1 tenía un espesor de 0,012 pulgadas (0,3048 mm) de acero inoxidable, el aplicador B2 tenía un espesor de 0,0155 pulgadas y estaba hecho de acero inoxidable 17-7, y el aplicador B3 tenía un espesor de 0,0155 pulgadas (0,3937 mm) y estaba hecho de acero inoxidable 301. Los resortes ranurados B1 tenían muescas algo más largas desde el exterior en comparación con los resortes ranurados B2 y B3.

Las matrices de microproyecciones se fabricaron a partir de Dextran-70 y contenían hPTH(1-34), como se describe en la publicación de los Estados Unidos n.º 2008-0269685. La secuencia de hPTH(1-34) utilizada fue:

ES 2 734 560 T3

H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH (SEQ ID NO: 1)

Las microagujas eran pirámides de 4 lados con una separación de 200 µm, una altura de microaguja de 250 µm y un diámetro de matriz de 11 mm, con 2742 microagujas por matriz.

5 La prueba se realizó con piel porcina alisada sobre un refuerzo de espuma de poliuretano. La dosis aparente administrada se determinó analizando la cantidad residual de hPTH (1-34) en las matrices y en la piel. Los resultados se muestran en la tabla.

ID del dispositivo	Rep#	% de SPE ¹	Dosis aparente			% de eficacia de administración		
			µg	Media	SD	%	Media	SD
A	Rep 1	94,3	32,4	32,0	0,6	86,4	85,2	1,7
	Rep 2	98,9	31,5			84,0		
B1	Rep 1	83,3	18,9	23,0	5,7	50,4	61,3	15,1
	Rep 2	90,4	17,4			46,4		
	Rep 3	96,9	26,7			71,2		
	Rep 4	93,7	28,9			77,1		
B2	Rep 1	99,9	18,5	27,7	6,2	49,3	73,7	16,4
	Rep 2	101,1	30,2			80,5		
	Rep 3	100	30,0			80,0		
	Rep 4	99,5	31,9			85,1		
B3	Rep 1	92,9	8,9	19,3	8,6	23,7	51,3	22,9
	Rep 2	100,8	27,0			72,0		
	Rep 3	94,8	15,5			41,3		
	Rep 4	96,4	25,6			68,3		

¹SPE = eficacia de penetración en la piel

10 La eficacia de la penetración en la piel (SPE) se calcula contando el número de orificios en la región de la piel tratada con microagujas en relación con el número de microagujas en la matriz utilizada para tratar la piel. Se cree que ciertos resultados más débiles para la SPE, como la primera réplica del aplicador B1, podrían deberse a un posible error al instalar el resorte ranurado boca abajo en la carcasa de plástico.

15 Ejemplo 2

PREPARACIÓN DE UNA MATRIZ DE MICROPROYECCIONES DE DOS CAPAS QUE CONTIENE HORMONA PARATIROIDEA HUMANA (hPTH (1-34))

20 Se preparó una matriz de microproyecciones que contenía una cantidad terapéuticamente eficaz de hPTH (1-34) (32 µgramos) para su uso en un estudio clínico de Fase I de la siguiente manera.

25 En primer lugar, al describir en general las características de la matriz de microproyecciones, las microprotrusiones de la matriz se pueden caracterizar generalmente como que comprenden una capa DIT (fármaco en la punta) y una capa de "refuerzo". La capa DIT incluye hPTH (1-34) en una matriz soluble en agua. La secuencia de hPTH (1-34) utilizada es la siguiente:

H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH (SEQ ID NO: 1)

30 La punta de las microproyecciones también se conoce aquí como la capa en la parte más inferior de las puntas o microprotrusiones (es decir, proximal a la piel cuando se coloca sobre la piel), también denominada aquí la "parte final" que es distal a la base de la matriz). La capa de "refuerzo" a la que se hace referencia en algunos de estos ejemplos, abarca tanto la porción superior de las microprotrusiones proximales a la base de la matriz como la propia base, donde la base es la porción de la matriz que soporta las puntas. La capa de refuerzo comprende una matriz biocompatible, no soluble en agua. En el dispositivo de matriz instantánea, el material en la parte superior de las

microprotrusiones es el mismo que el material base en sí mismo, de modo que la formulación de matriz no soluble en agua se aplica como una sola capa para llenar el molde encima de la capa DIT.

5 La capa DIT de la matriz de microestructura se disuelve en la piel y contiene los componentes que se proporcionan en la Tabla 2-1. El acetato fue el contraión en la sustancia farmacológica hPTH(1-34).

Tabla 2-1 Composición de la capa de fármaco en la punta de TDS de hPTH (1-34)

Nombre comercial	Nombre químico del ingrediente	Cantidad (µg/unidad)	Intervalo (µg/unidad)	% p/p (de la matriz de microestructura)
hPTH (1-34)	hormona paratiroidea humana (1-34)	32,0	25,6 - 38,4	12,8
Dextrano 70	Dextrano, peso molecular 70.000 Dalton	160,0	128,0 - 192,0	58,6
Sorbitol, N.F.	Sorbitol	54,9	64,0 - 96,0	21,9
Histidina	L-histidina	0,14	0,11 - 0,17	0,1
Histidina HCl	Clorhidrato de L-histidina	0,73	0,58 - 0,88	0,3
NA	Acetato	2,5	2,0-3,0	1,0
Total		250,27		100,0

10 La porción de refuerzo o la capa de la matriz estaba compuesta de poli(DL-lactida-co-glicolida), 75:25, terminada en éster (nombre comercial: LACTEL®).

15 Los ingredientes que forman la parte de la punta de la formulación (es decir, la formulación DIT) se disolvieron en agua, se moldearon y se secaron en un molde de silicona que contenía cavidades de microestructuras para formar las estructuras del fármaco en las puntas (DIT). El polímero biocompatible insoluble en agua, poli(DL-lactida-co-glicolida), 75:25, se disolvió en acetonitrilo para proporcionar la formulación de refuerzo que a continuación se recubrió sobre la capa DIT en el molde de silicona, y a continuación se secó. El disolvente se eliminó del refuerzo (la parte superior proximal a la base y la base) durante el procesamiento y se limitó a un nivel por debajo de las cantidades recomendadas en las pautas de ICH.

20 Ejemplo 3

PREPARACIÓN DE UN DISPOSITIVO DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA (TDS) QUE CONTIENE UNA MATRIZ DE MICROPROYECCIONES QUE CONTIENE LA HORMONA PARATIROIDEA HUMANA (hPTH(1-34))

25 El producto final del sistema de administración transdérmica/microaguja (a veces abreviado en el presente documento "TDS") se ensambló y contenía la matriz de microproyecciones descrita anteriormente en el ejemplo 2. El producto se diseñó para administrar una dosis sistémica de hPTH (1-34) en toda la capa de barrera del *estrato córneo* de la piel utilizando una serie de microestructuras. El producto final de TDS se formó mediante la integración de dos componentes, un conjunto de matriz-ébolo que contiene un producto farmacéutico y un conjunto de aplicador, donde estos dos elementos se empaquetaron por separado y se integraron en el establecimiento clínico (véase el ejemplo 4 a continuación para obtener datos clínicos).

35 La matriz de microproyecciones contenida en el conjunto de matriz-ébolo posee un diámetro de 11 milímetros de aproximadamente 2700 microestructuras dispuestas en un patrón hexagonal. El conjunto de la matriz-ébolo consiste en la matriz de microproyecciones montada en un miembro de soporte de la matriz, en este caso, como el ébolo de plástico con un laminado adhesivo. El ensamblaje del conjunto de ébolo se empaquetó dentro de un envase protector y se embolsó en un ambiente de nitrógeno seco.

40 El ensamblaje del aplicador incluye una cubierta o carcasa de plástico con adhesivo de contacto con la piel y un revestimiento de liberación, un miembro de almacenamiento de energía (en este caso, un resorte metálico) para proporcionar la energía necesaria para acelerar el ensamblaje de ébolo-matriz y elementos para sostener estos elementos juntos hasta el ensamblaje en la clínica con el ensamblaje del conjunto de ébolo-matriz. Esta unidad se empaqueta dentro de un envase protector y se embolsa.

45 El producto farmacéutico final ensamblado consiste en el conjunto de ébolo-matriz que se inserta en el conjunto del aplicador. El TDS se activa al comprimir el resorte y a continuación girar el ébolo para bloquear y mantener el resorte comprimido en su lugar hasta su uso. Cuando se activa, el resorte administra la energía almacenada al ébolo, lo que hace que se acelere y entre en contacto con la piel. Al entrar en contacto con la piel, las microestructuras penetran más allá del *estrato córneo* y la hPTH se disuelve en la piel rápidamente. Tras el accionamiento del resorte y la administración de hPTH, el dispositivo se retira y se desecha. El conjunto de aplicador y el conjunto de ébolo-matriz así como el producto de TDS ensamblado final corresponden a los mostrados en las figuras 4A-4B.

Ejemplo 4

5 ESTUDIO IN-VIVO: ADMINISTRACIÓN DE HORMONA PARATIROIDEA HUMANA, hPTH (1-34), A TRAVÉS DE UN DISPOSITIVO DE MATRIZ DE MICROPROYECCIONES EN SUJETOS HUMANOS SALUDABLES

10 Se llevó a cabo un estudio al descubierto, de una sola dosis, aleatorizado por secuencias, de tres vías en dieciséis voluntarias sanas para determinar la farmacocinética (junto con puntos finales secundarios adicionales) de 32 µg de hPTH(1-34) y 64 µg de hPTH(1-34) (32 µg de hPTH(1-34) x 2) administrados utilizando el sistema de administración transdérmica de microagujas identificado por el nombre comercial MicroCor®, descrito en los ejemplos 2 y 3 en relación con hPTH (teriparatida) administrada (SC) disponible comercialmente bajo el nombre comercial FORTEO®, 20 µg. Un sujeto fue retirado después del primer tratamiento debido a la dificultad en las hemorragias resultantes de los espasmos venosos. El producto descrito en los ejemplos 2 y 3 se menciona en este ejemplo generalmente como "MicroCor® hPTH(1-34)" o simplemente, "MicroCor®".

15 Los sujetos recibieron una dosis única de 32 µg de hPTH(1-34) o 64 µg de hPTH(1-34) (32 µg x 2) al aplicar el dispositivo MicroCor® en un sitio abdominal durante 5 minutos. El tratamiento con FORTEO® se realizó mediante la administración como una inyección subcutánea en la pared abdominal. Los tratamientos se separaron mediante un período de lavado de 48 horas. El programa de muestreo de plasma fue el siguiente: pretratamiento, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 180, 240, 300, 360 minutos y 24 horas después del tratamiento. Los signos vitales se vigilaron antes del tratamiento, y a los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después del tratamiento. Se vigilaron los advenimientos adversos durante todo el estudio. Las evaluaciones adicionales incluyeron (i) la medición de los anticuerpos anti-PTH antes del primer tratamiento y 2 semanas después del último tratamiento, (ii) la medición del calcio, fósforo, albúmina y proteína en suero en el tratamiento previo, y 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 24 horas después del tratamiento, así como (iii) la adhesión MicroCor®. Las siguientes tablas resumen los resultados del estudio.

Tabla 4-1. Tolerabilidad de la piel local

Síntomas	Observación	MicroCor® (N = 17; 49 aplicaciones)	FORTEO® (N = 16)
Evidencia de sangrado	Sí	0	1 (6,3 %)
	No	49 (100 %)	15 (93,7 %)
Malestar en la aplicación	Ninguno	9 (18,4 %)	10 (62,5 %)
	Leve	31 (61,2 %)	5 (31,3 %)
	Moderado	10 (20,4 %)	1 (6,3 %)
Pre-eliminación de malestar (solo MicroCor®)	Ninguno	26 (53,1 %)	N/A
	Leve	21 (42,9 %)	
	Moderado	2 (4,1 %)	
Malestar en la eliminación (solo MicroCor®)	Ninguno	44 (89,8 %)	N/A
	Leve	5 (10,2 %)	

30 Tabla 4-2. Resultados farmacocinéticos

Parámetro	MicroCor® 32 µg	MicroCor® 64 µg	FORTEO®
AUC/dosis (pg*min/ml*mcg)	220 (n=15)	229 (n=16)	429 (n=16)
C _{max} (pg/ml)	180 (n=16)	336 (n=16)	85 (n=16)
T _{max} (minutos)	8,1 (n=16)	7,4 (n=16)	26,2 (n=16)
T _{1/2} (minutos)	37,1 (n=16)	52,0 (n=16)	52 (n=16)
Tiempo para alcanzar el 50 % de C _{max} (plasma normalizado), minutos	~ 20	~ 20	~ 90 minutos

La aplicación de hPTH con el dispositivo MicroCor® demostró una buena tolerabilidad de la piel. Los efectos en la piel fueron transitorios y bien tolerados, con un eritema leve a moderado observado.

35 En términos de seguridad general, todos los regímenes de tratamiento fueron bien tolerados. No se produjeron eventos adversos significativos ni eventos adversos inesperados. De hecho, no hubo diferencia en los eventos adversos generales relacionados con el tratamiento entre la aplicación de la hPTH a través del dispositivo MicroCor® y el tratamiento basado en Forteo®. No se observaron cambios significativos en el calcio sérico y no se

detectaron anticuerpos anti-PTH, lo que demuestra una vez más la seguridad general del tratamiento con MicroCor® en los sujetos humanos.

5 Como puede verse en los datos resumidos en la Tabla 4-2, en relación con el producto Forteo®, el sistema de administración MicroCor® exhibe propiedades farmacocinéticas rápidas, como una T_{max} más corta, una C_{max} mayor y una vida media de eliminación más corta, $T_{1/2}$, en comparación con una inyección subcutánea del agente. La absorción de hPTH (1-34) ocurrió más rápidamente con el sistema de administración por MicroCor® en relación con el producto Forteo®, como lo ilustra el valor C_{max} normalizado por dosis más alto y los valores T_{max} más rápidos para ambos tratamientos con MicroCor®. La vida media basada en la administración a través del dispositivo MicroCor® también es más corta que con Forteo®. Además, la aplicación usando el dispositivo MicroCor® fue más efectiva para lograr el perfil de administración pulsátil deseado de hPTH (1-34) (es decir, rápido en el ajuste y rápido en la compensación después de alcanzar la C_{max}).

15 El suministro basado en MicroCor® da como resultado una eliminación más rápida del fármaco. Sobre la base de un gráfico de la concentración plasmática (normalizada) contra el tiempo, se puede ver que el tiempo para alcanzar el 50 % de la C_{max} para los tratamientos basados en MicroCor® fue de aproximadamente 20 minutos para los tratamientos de 32 y 64 microgramos (es decir, basados en el tiempo para alcanzar una concentración plasmática normalizada de 0,5). En contraste, el tiempo para alcanzar el 50 % de la C_{max} para el tratamiento basado en Forteo® fue de aproximadamente 1,5 horas (90 minutos), según el tiempo posterior a la administración. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar el 50 % de la C_{max} para los tratamientos basados en MicroCor® fue aproximadamente 4,5 veces menor que el observado para la PTH inyectada por vía subcutánea (Forteo®), lo que indica una eliminación notablemente más rápida del fármaco cuando se administra por vía transdérmica desde una matriz de microagujas como en el sistema MicroCor®.

25 Finalmente, sobre la base de un análisis residual del contenido de PTH del sistema de administración por MicroCor® después de la administración del medicamento, se determinó que, en promedio, aproximadamente el 85 % del medicamento fue administrado desde el dispositivo (es decir, el 85 % de la eficacia de la administración).

REIVINDICACIONES

1. Un aplicador (10, 310, 400) para una matriz de microproyecciones, que comprende:

5 un elemento de almacenamiento de energía (28, 40, 60) que tiene una primera configuración y una segunda configuración, en donde la aplicación de fuerza al elemento de almacenamiento de energía hace que pase desde la primera configuración hasta la segunda configuración, y en donde la fuerza necesaria para el elemento de almacenamiento de energía para pasar desde la primera configuración hasta la segunda configuración es menor que la fuerza necesaria para que el elemento pase desde la segunda configuración hasta la primera configuración, en donde la primera configuración es una primera configuración estable y la segunda configuración es una segunda configuración estable;

10 un miembro accionador (20, 314, 328, 410) que puede transmitir fuerza externa al elemento de almacenamiento de energía,

15 un miembro de sujeción de microproyecciones (24, 424) conectado al miembro accionador y que se acciona por el elemento de almacenamiento de energía cuando pasa desde la primera configuración hasta la segunda configuración,

20 una cubierta exterior (16, 312, 402) con una abertura (18) en la que el miembro accionador encaja de manera deslizante,

un miembro en contacto con la piel (12, 406) que comprende una parte que puede quedar plana contra la piel, en el que el miembro que se pone en contacto con la piel se coloca en contacto con la cubierta exterior.

2. El aplicador según la reivindicación 1, en el que el elemento de almacenamiento de energía tiene un eje de simetría y una simetría rotacional de n veces para un entero n .

25 3. El aplicador de la reivindicación 2, en el que el elemento de almacenamiento de energía transita desde la primera configuración estable hasta la segunda configuración estable tras la aplicación de fuerza en una dirección del eje de simetría.

30 4. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que el valor de n está entre 3 y 6.

5. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el elemento de almacenamiento de energía (40, 60) es generalmente de forma troncocónica con ranuras desde la parte superior del tronco (48, 50, 68, 70), desde la parte inferior del tronco (52, 54), o desde ambas.

35 6. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que tras la aplicación de fuerza al miembro accionador, el elemento de almacenamiento de energía transita desde su primera configuración estable, en donde está en contacto con el miembro en contacto con la piel, hasta su segunda configuración estable en donde está en contacto con la cubierta exterior.

40 7. El aplicador de cualquier reivindicación precedente, en el que el miembro accionador se mueve dentro de la cubierta exterior entre una primera posición y una segunda posición, en donde en su primera posición el miembro accionador se extiende desde una superficie superior de la cubierta exterior o está rebajado dentro de la cubierta exterior.

45 8. El aplicador de cualquier reivindicación precedente, en el que una matriz de microproyecciones está unida al miembro de sujeción de microproyecciones, la matriz de microproyecciones comprende una base, y el nivel de la base de la matriz de microproyecciones está por debajo de una superficie en contacto con la piel del miembro en contacto con la piel después del accionamiento del miembro accionador.

50 9. El aplicador de cualquier reivindicación precedente, en el que el elemento de almacenamiento de energía está en relación de acoplamiento mecánico con el miembro de sujeción de microproyecciones cuando el elemento de almacenamiento de energía está en su primera configuración.

55 10. El aplicador según la reivindicación 1, en el que la abertura de la cubierta exterior es una abertura alargada

que tiene plataformas en los lados opuestos de la abertura, comprendiendo el miembro accionador una superficie generalmente en forma de arandela en la que se puede colocar el elemento de almacenamiento de energía, y una superficie capaz de acoplarse con las plataformas en la abertura de la cubierta exterior y capaz de ajustarse a través de la abertura,

60 el elemento de almacenamiento de energía está situado entre el miembro accionador y la cubierta exterior, el área de contacto con la piel generalmente tiene forma de arandela y está conectada a la cubierta exterior,

en donde cuando el miembro accionador se acopla con las plataformas en la abertura, el elemento de almacenamiento de energía tiene una primera fuerza de energía almacenada, y

65 en donde cuando el miembro accionador se mueve dentro de la abertura de manera que ya no se acopla con las plataformas, el elemento de almacenamiento de energía libera su energía almacenada para pasar desde la primera

configuración hasta la segunda configuración y al hacerlo mueve el miembro accionador.

- 5 11. El aplicador de la reivindicación 10, en donde el elemento de almacenamiento de energía cuando se acopla con las plataformas en la abertura tiene la primera fuerza de energía almacenada en virtud de su compresión.
12. Un aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además un mecanismo de seguridad (300, 302, 316, 318, 320, 322, 350, 352, 354, 356, 360) para evitar el movimiento del miembro accionador en una dirección que despliega la matriz de microproyecciones.
- 10 13. El aplicador de la reivindicación 12, en donde el mecanismo de seguridad comprende una tapa protectora (350, 360) sobre la cubierta exterior del aplicador o comprende un pasador (302, 318, 322) insertado de manera móvil en el miembro accionador sobre un aplicador.
- 15 14. Un dispositivo que comprende un aplicador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y una matriz de microproyecciones que comprende un agente activo.

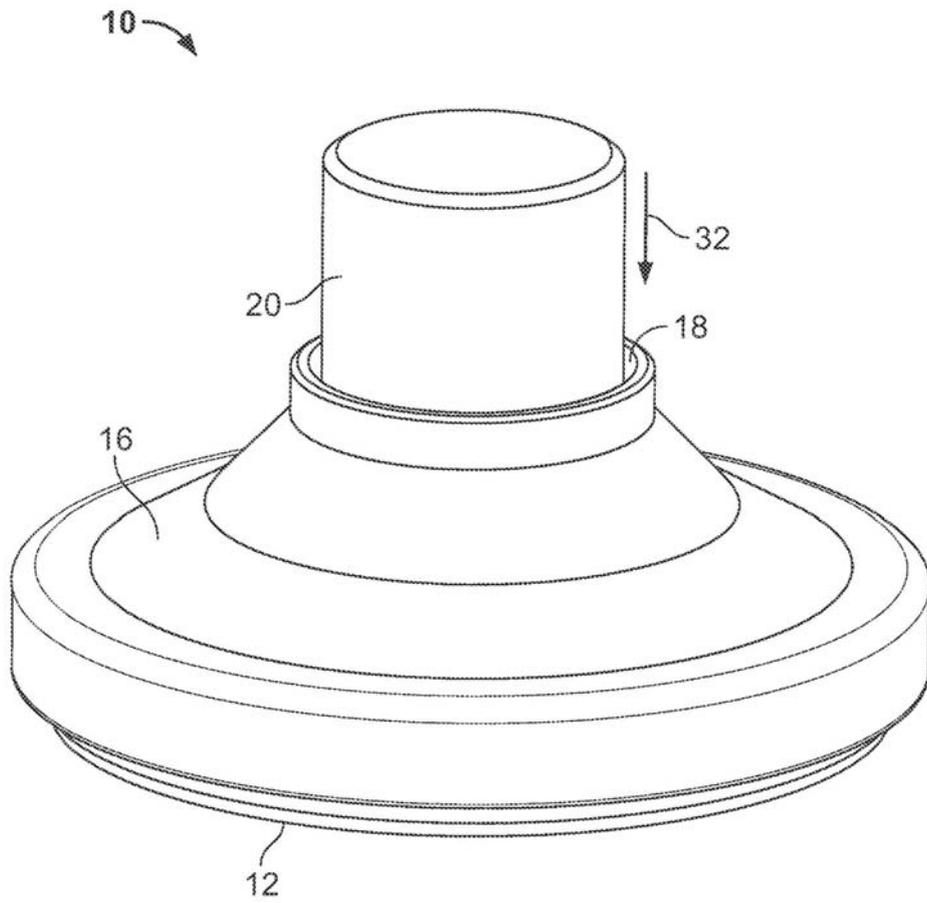


FIG. 1A

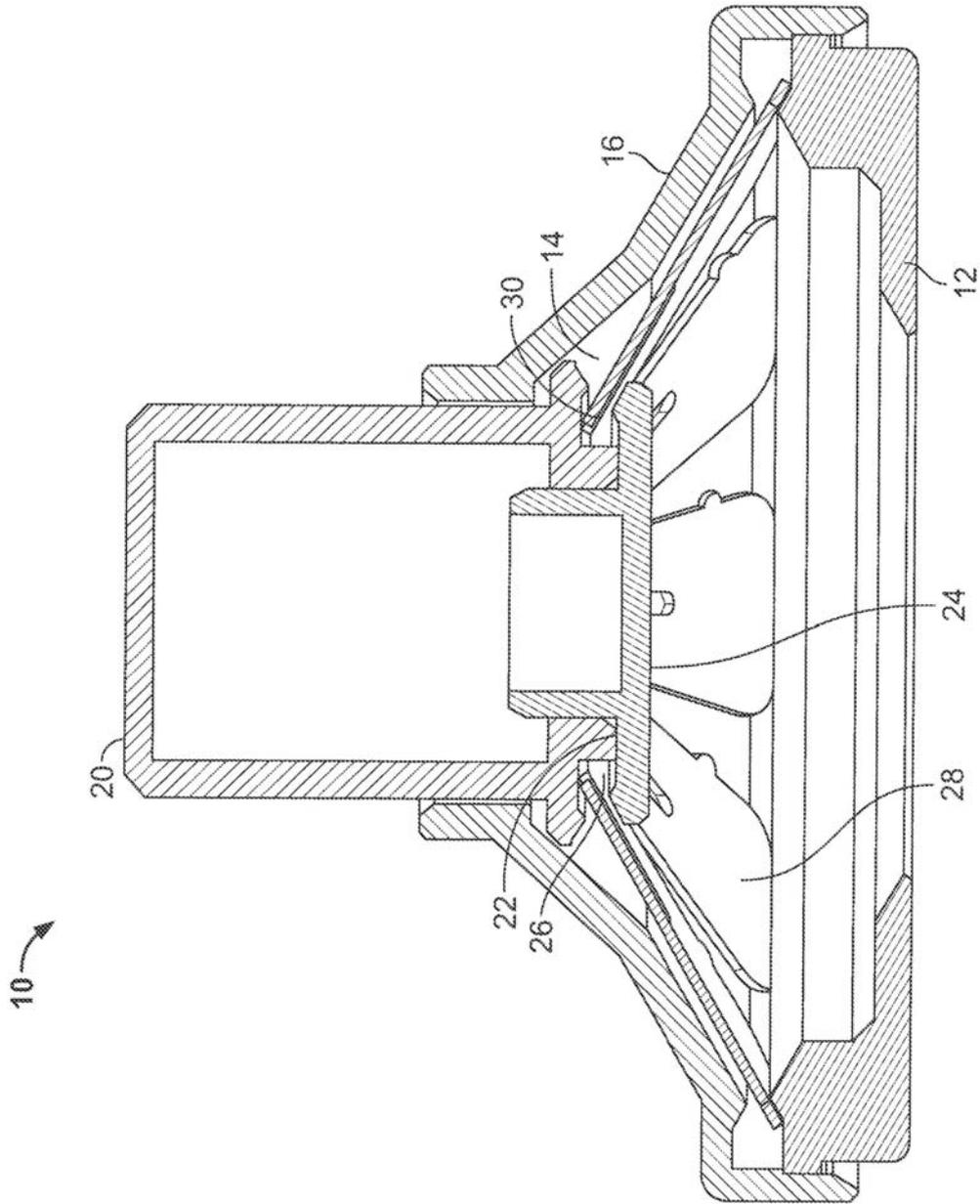


FIG. 1B

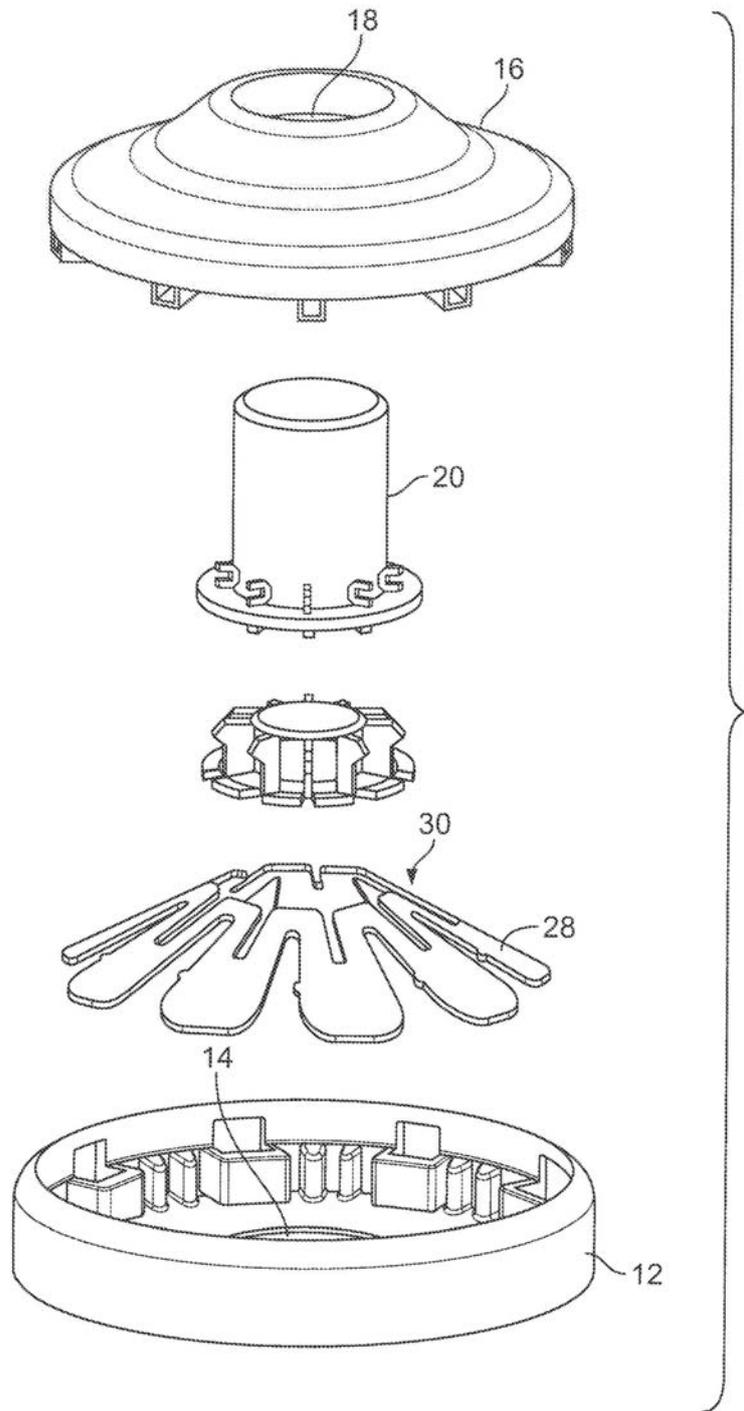


FIG. 1C

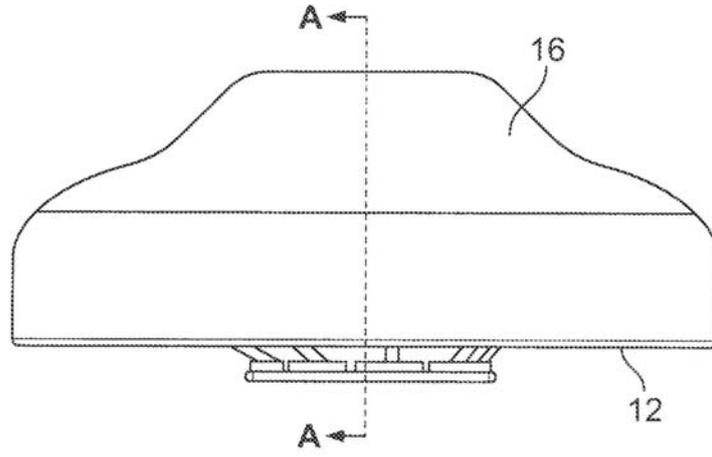


FIG. 1D

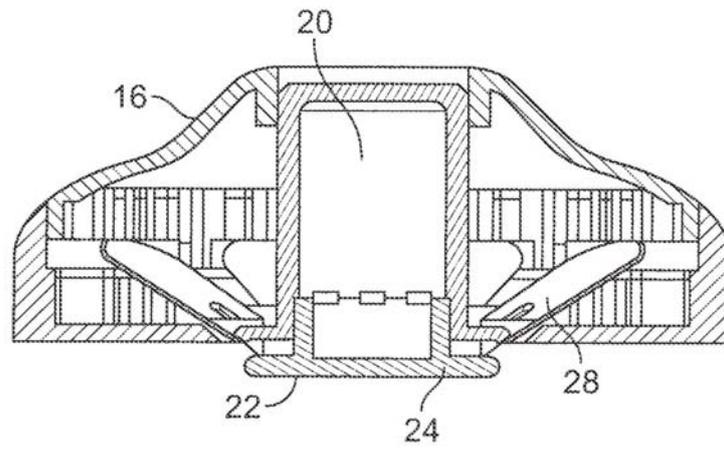


FIG. 1E

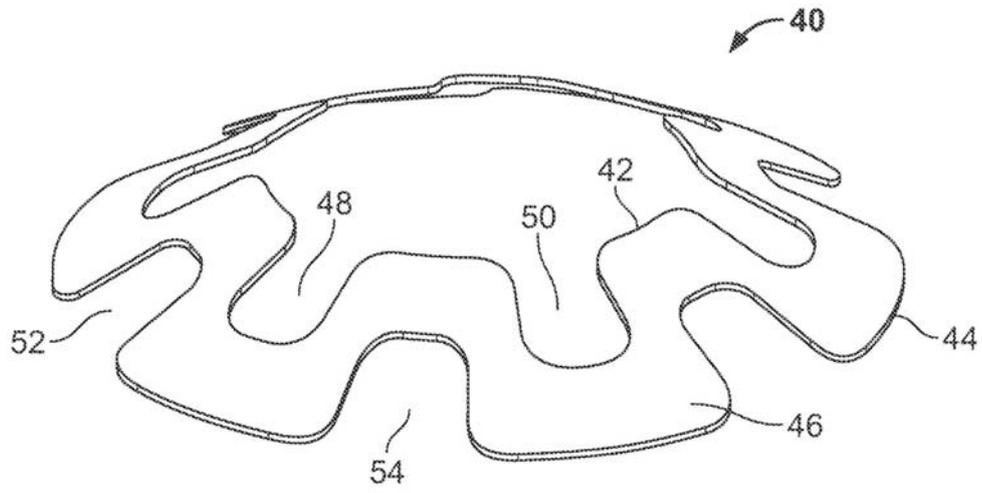


FIG. 1F

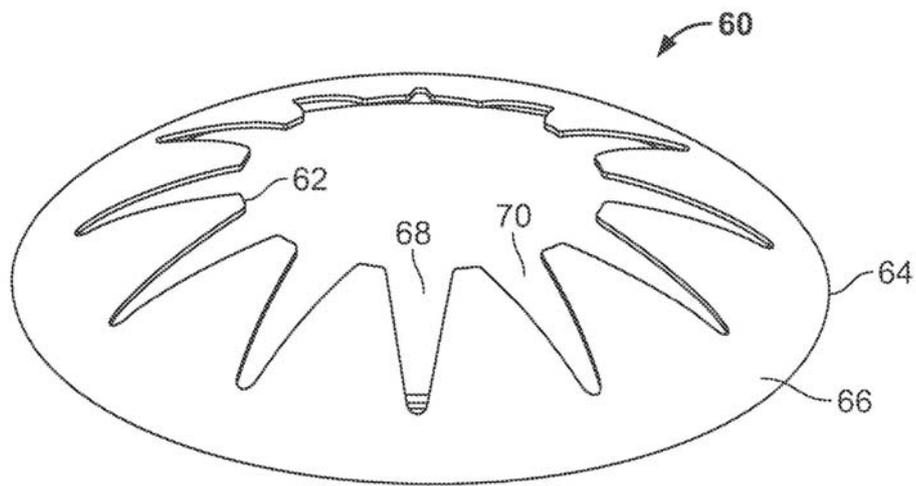


FIG. 1G

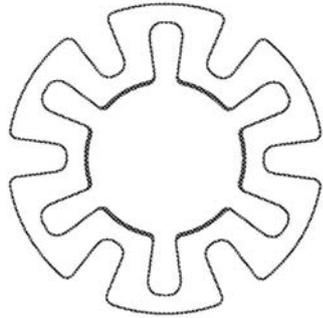


FIG. 1H

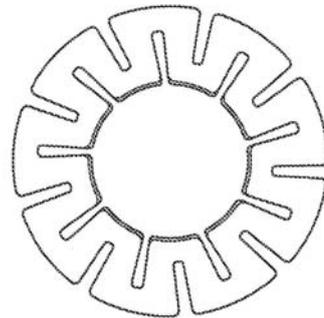


FIG. 1I



FIG. 1J

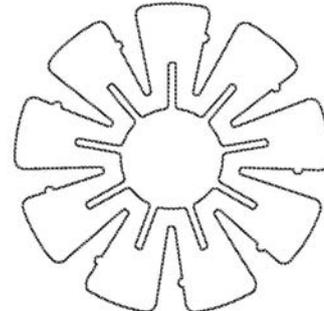


FIG. 1K

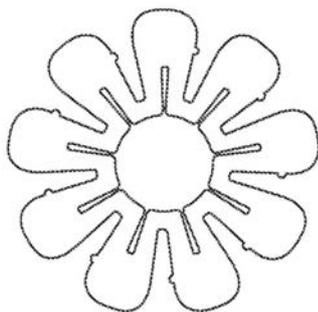


FIG. 1L

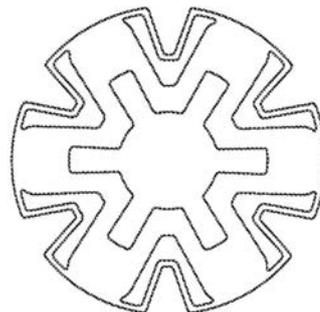


FIG. 1M

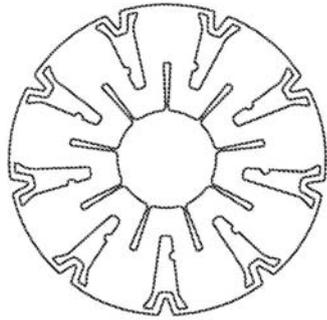


FIG. 1N

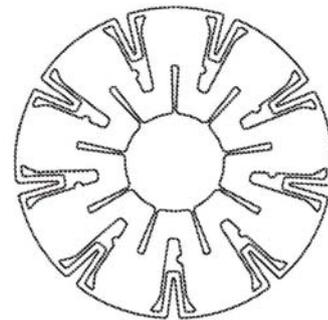


FIG. 1O

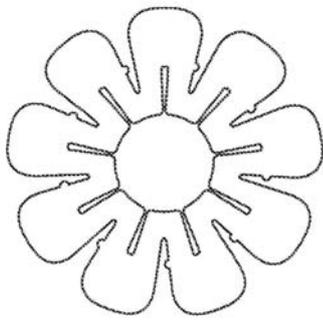


FIG. 1P

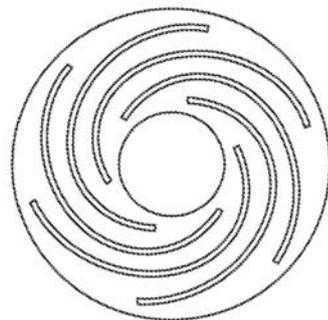


FIG. 1Q

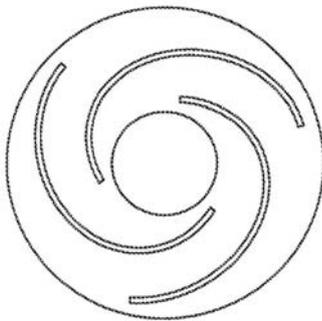


FIG. 1R

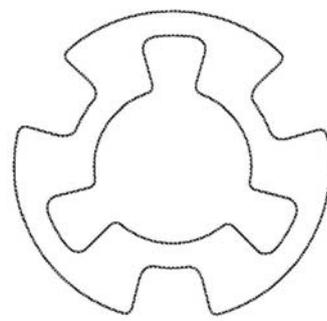


FIG. 1S

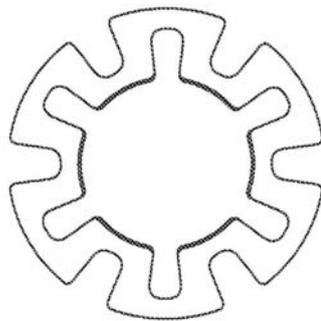


FIG. 1T

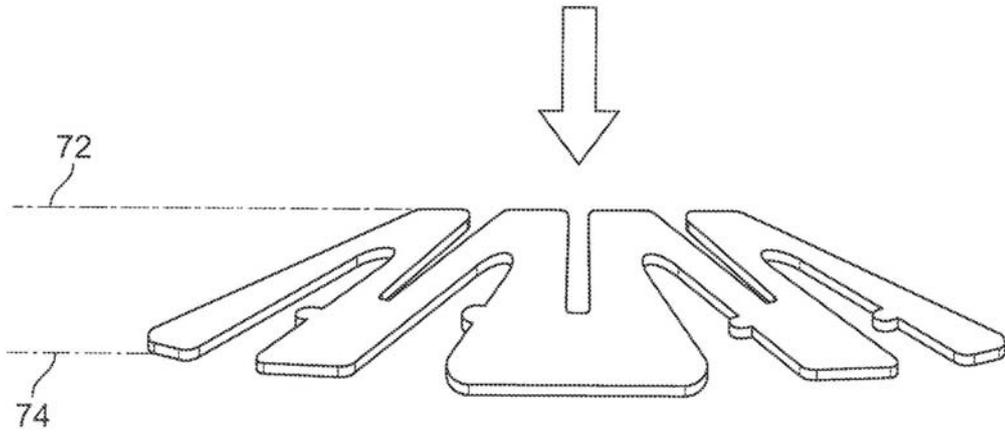


FIG. 1U

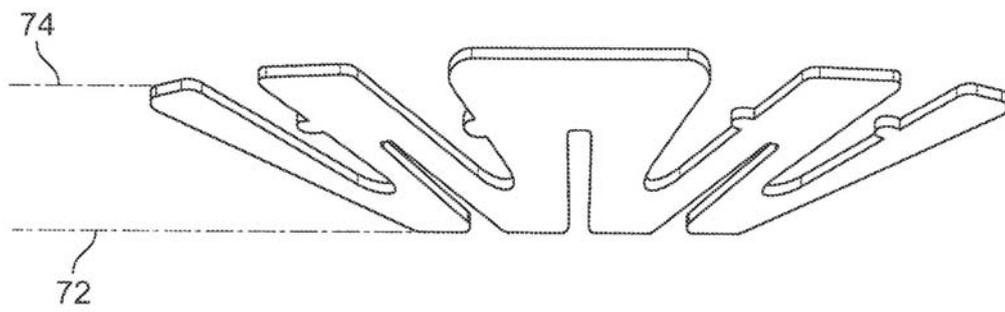


FIG. 1V

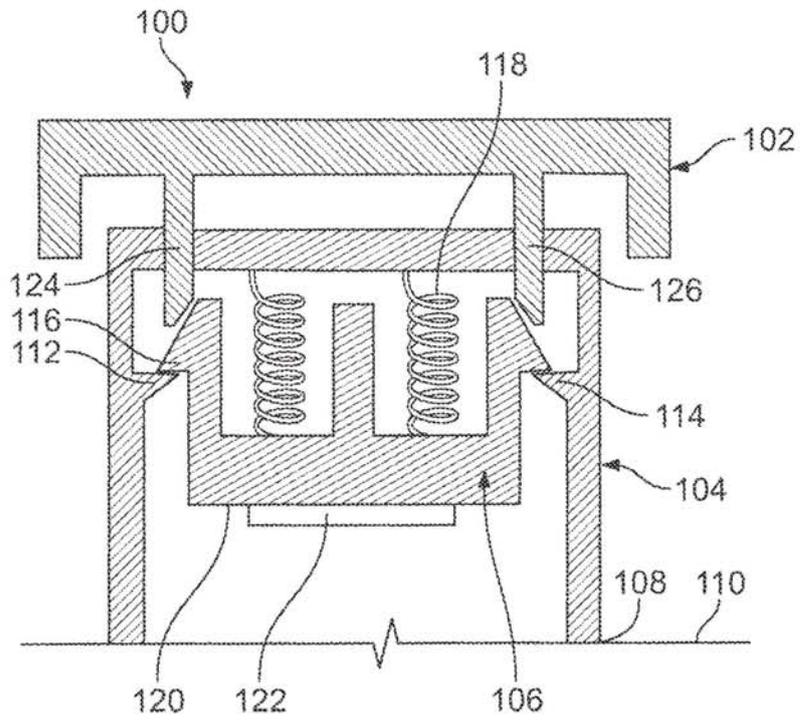


FIG. 2A

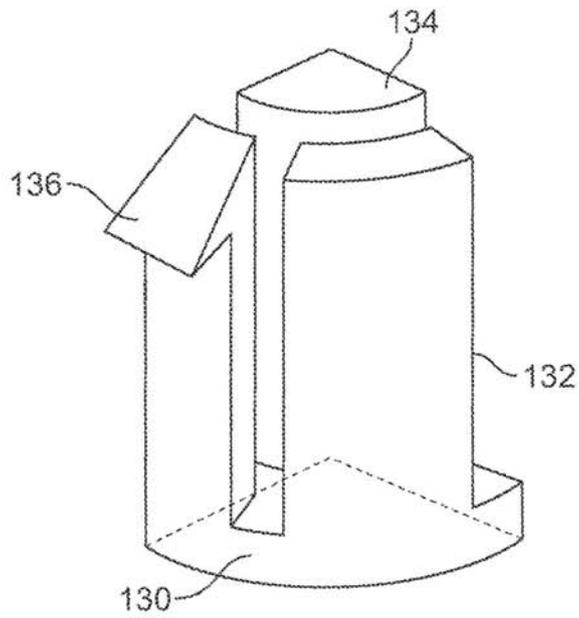


FIG. 2B

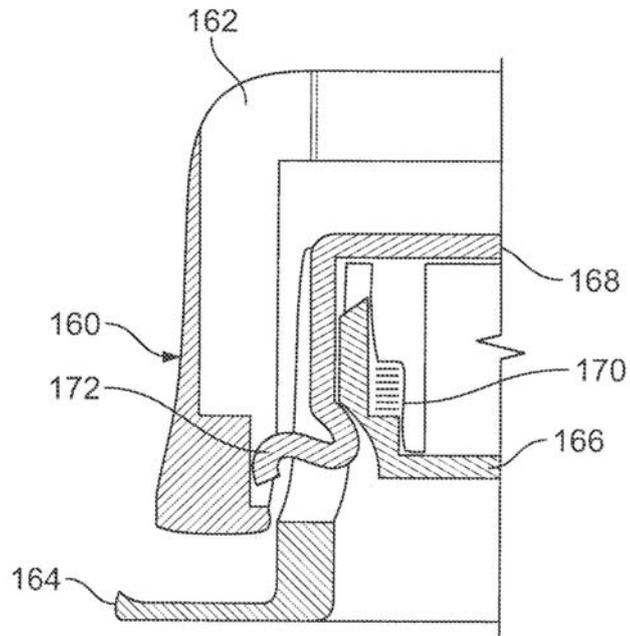


FIG. 3A

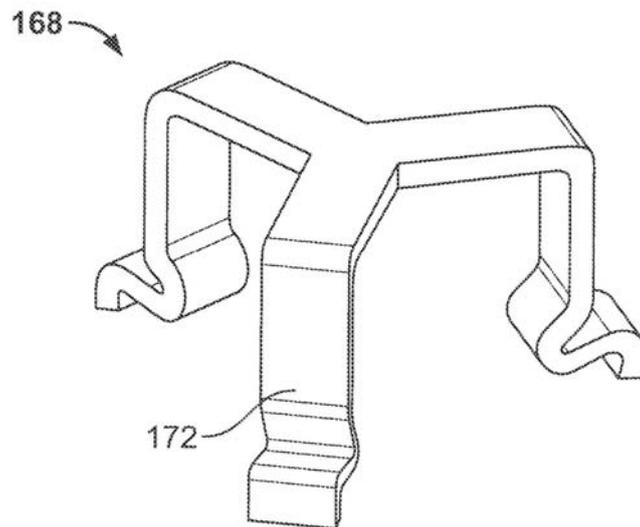


FIG. 3B

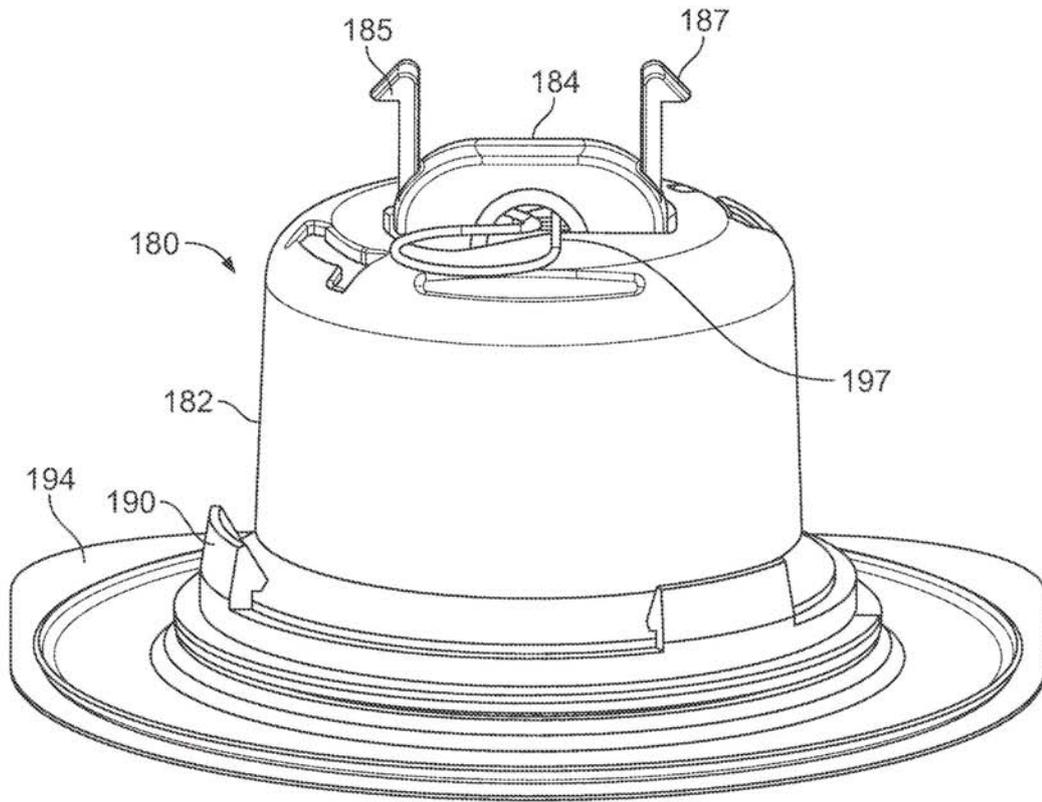


FIG. 4A

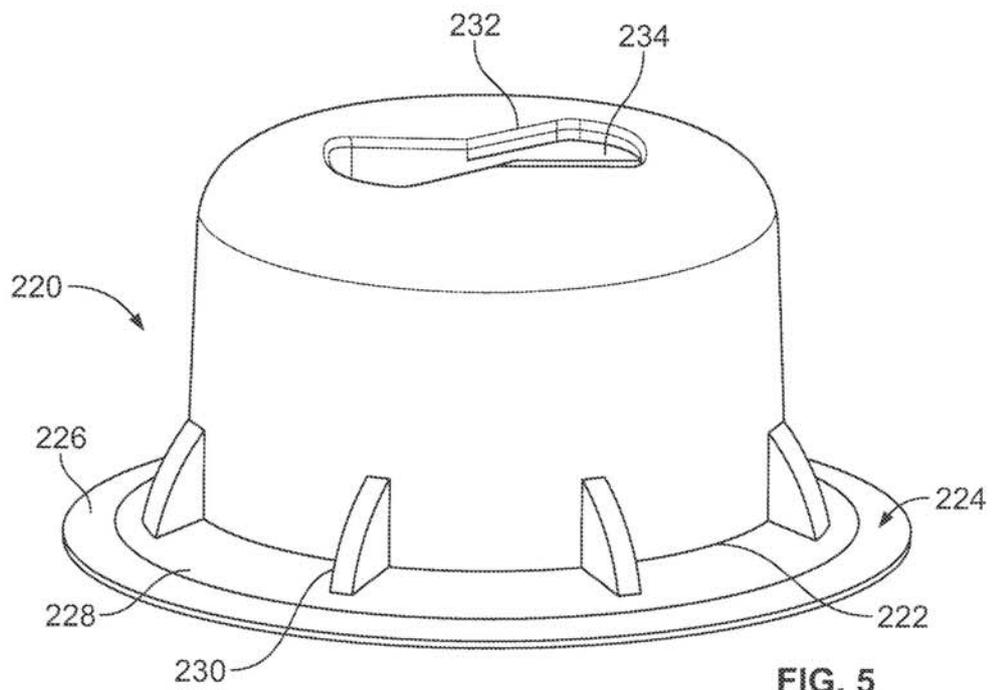
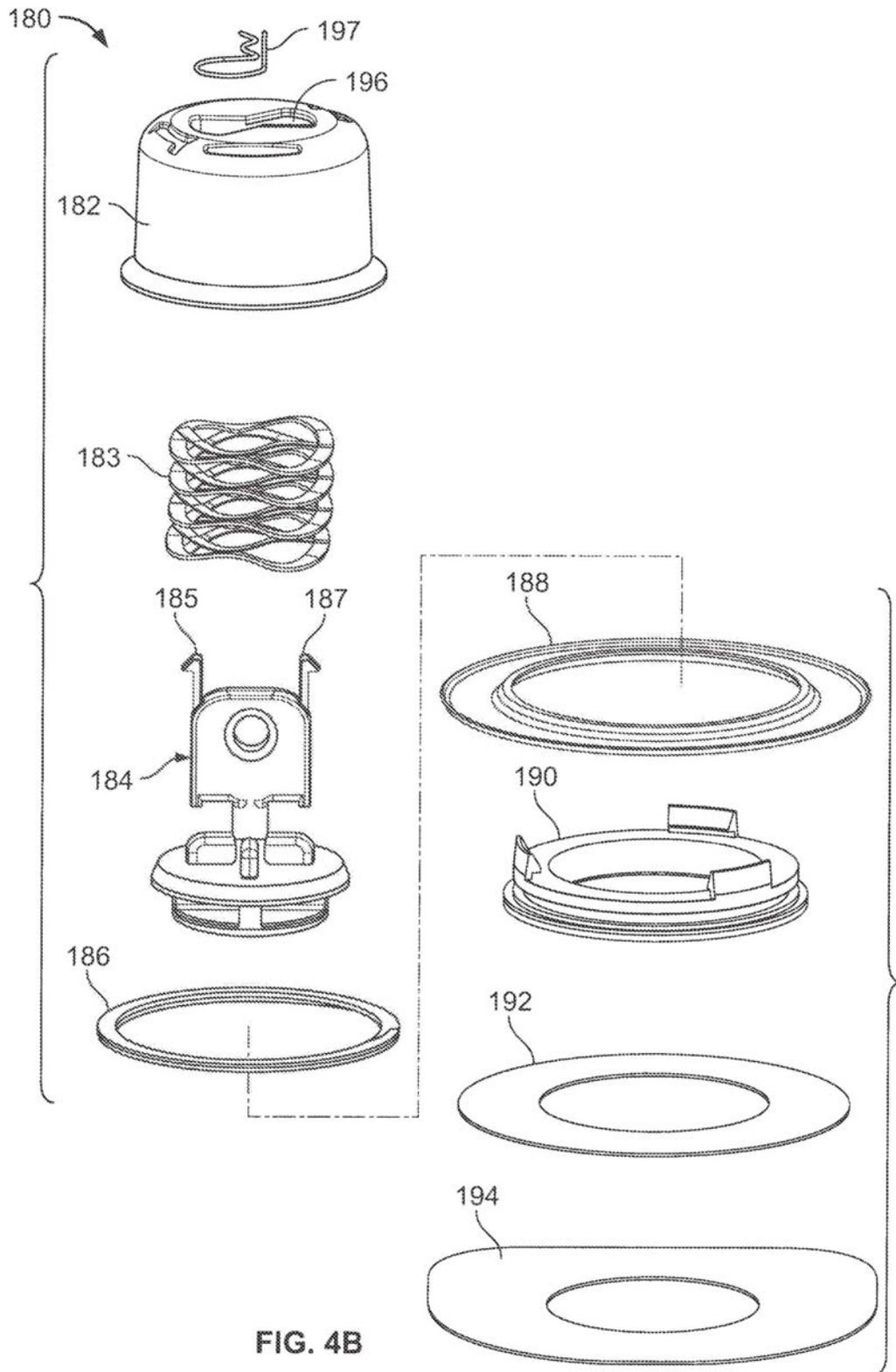


FIG. 5



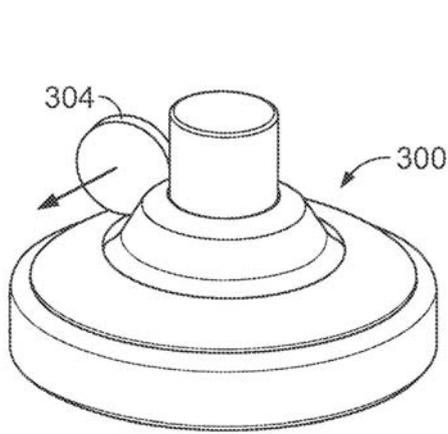


FIG. 6A

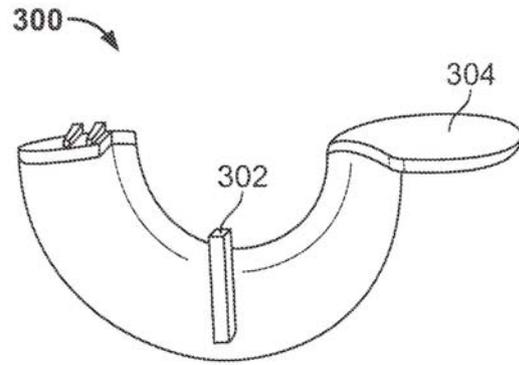


FIG. 6B

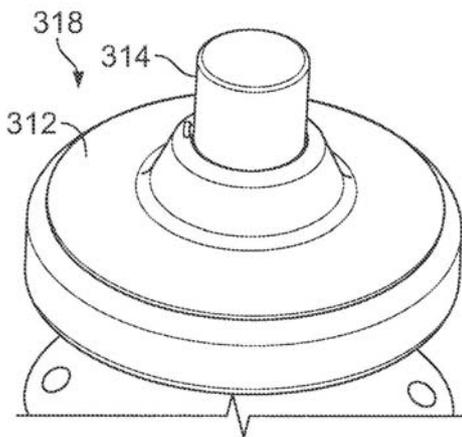


FIG. 7A

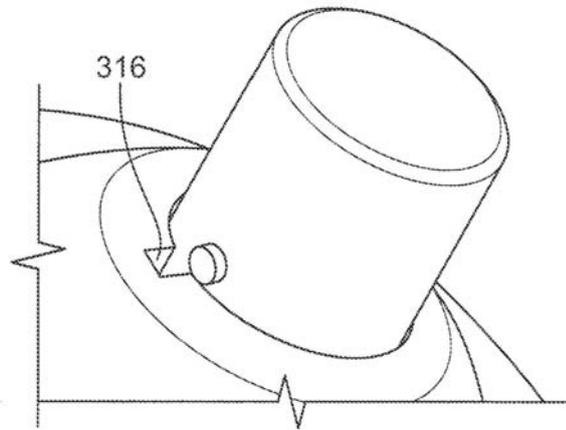


FIG. 7B

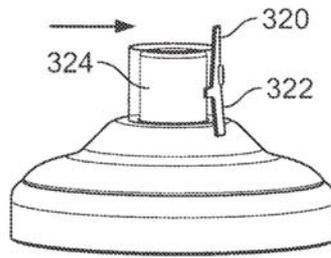


FIG. 8A

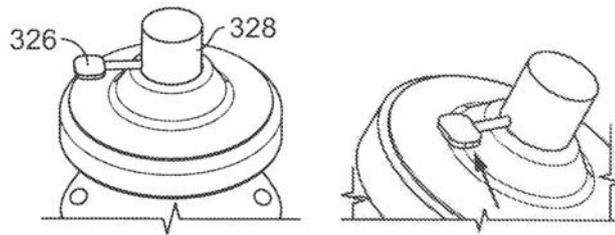


FIG. 8B

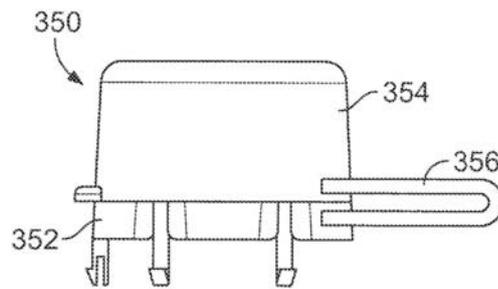


FIG. 9A

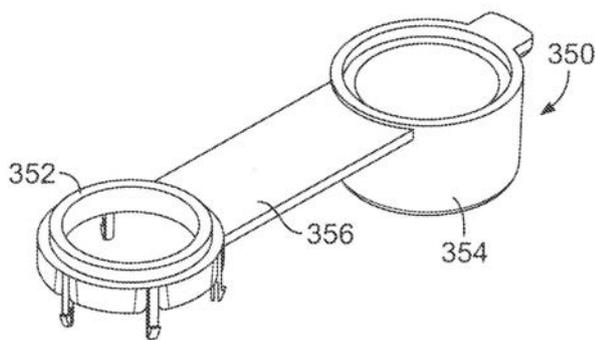


FIG. 9B

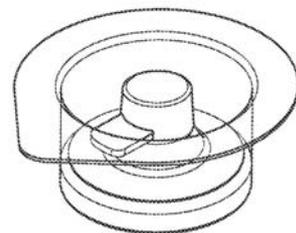


FIG. 9C

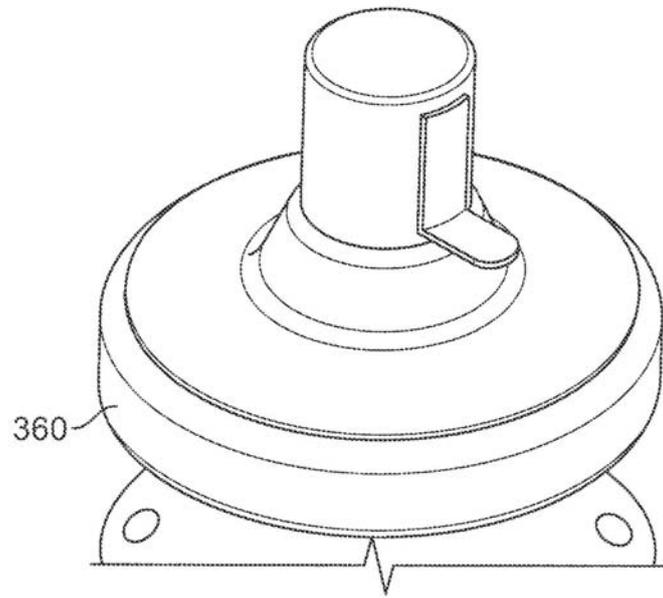


FIG. 10A

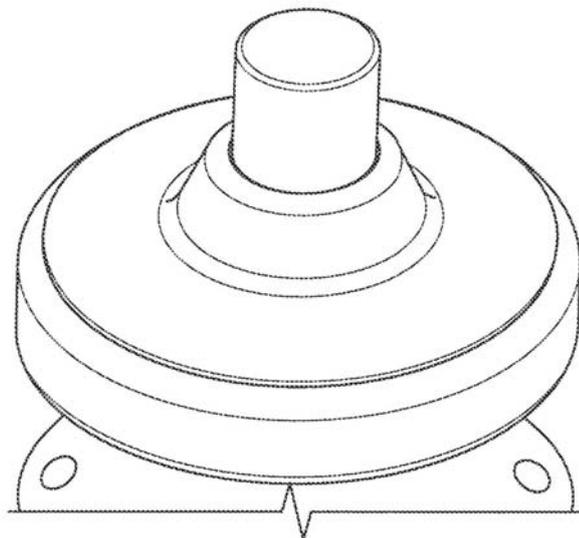


FIG. 10B

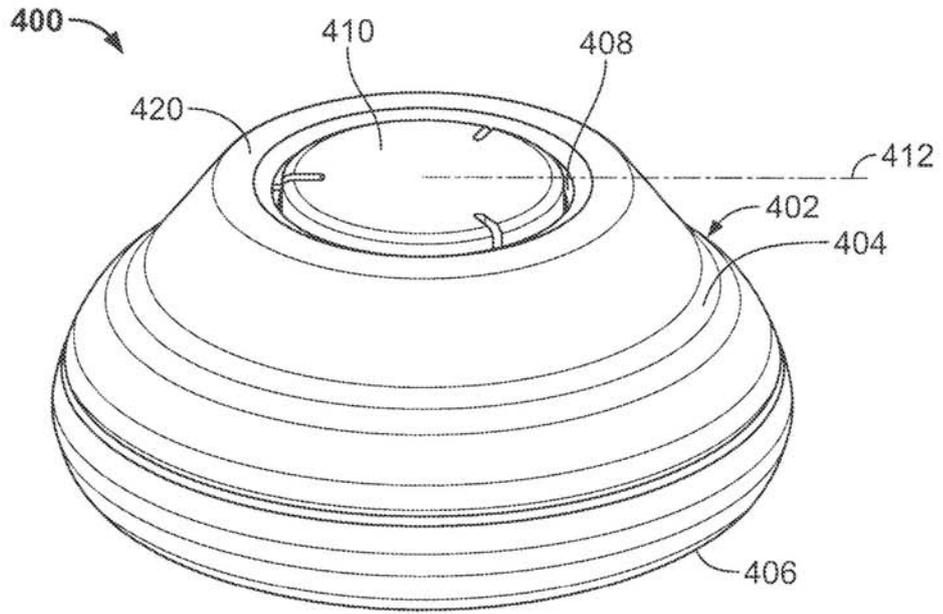


FIG. 11A

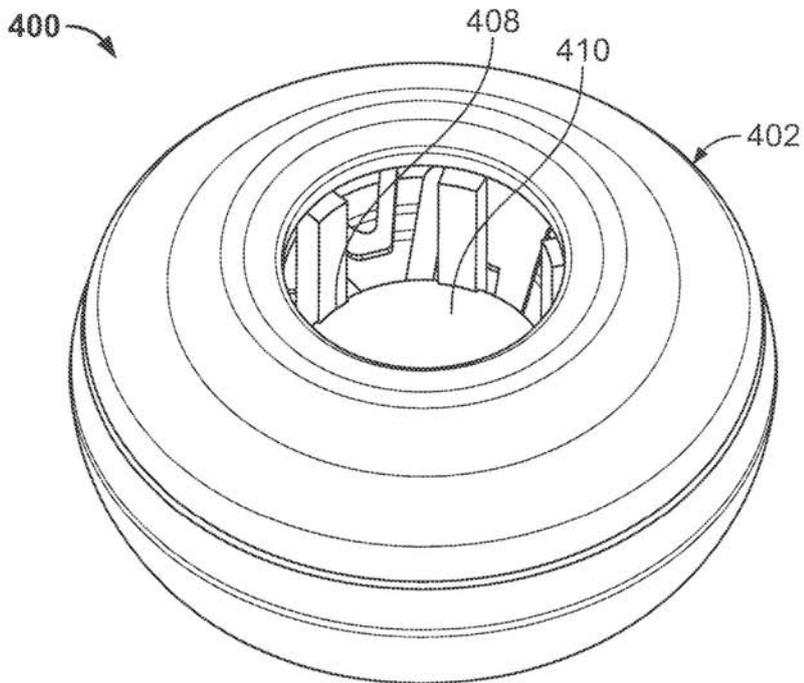


FIG. 11B

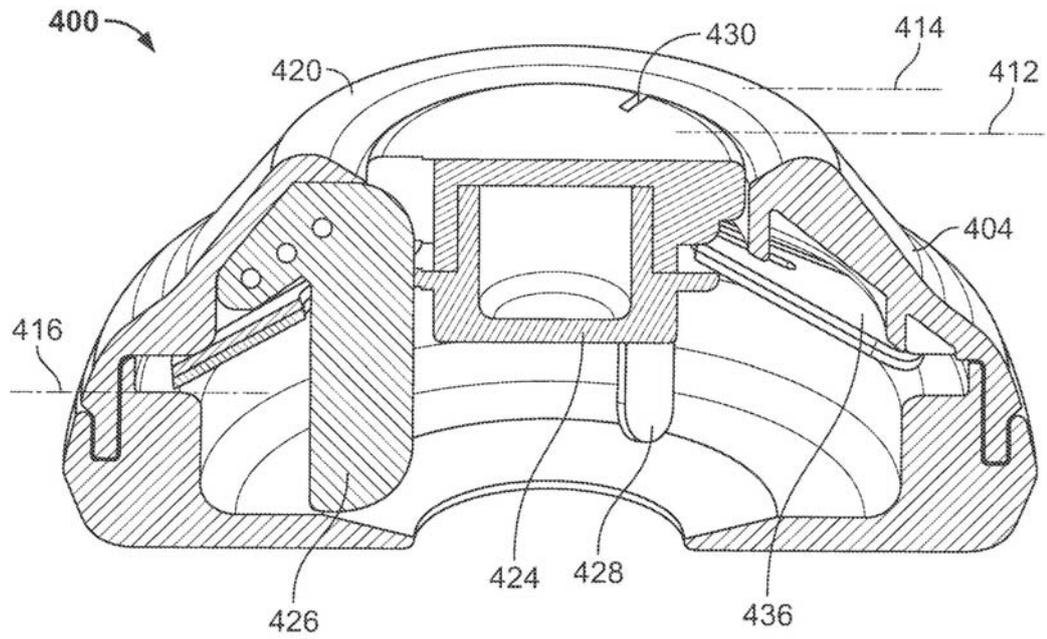


FIG. 12A

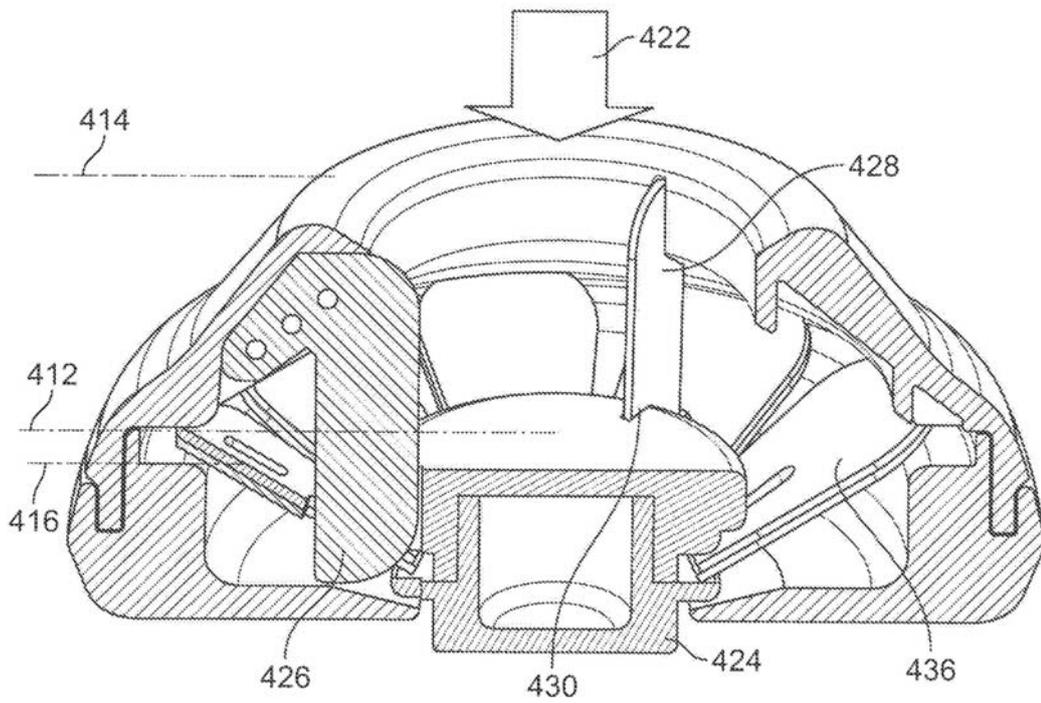


FIG. 12B

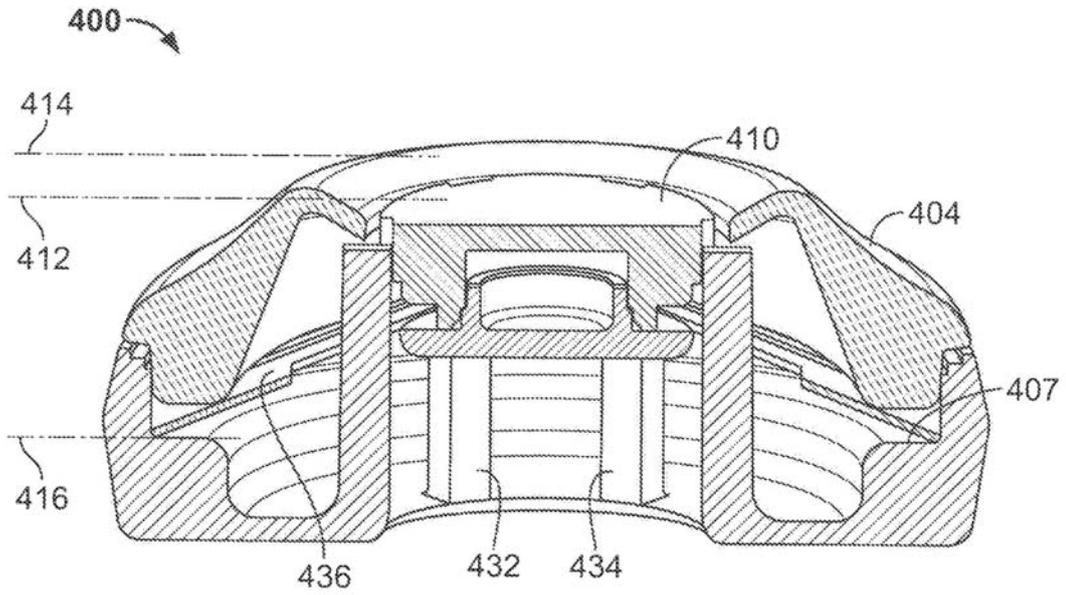


FIG. 13A

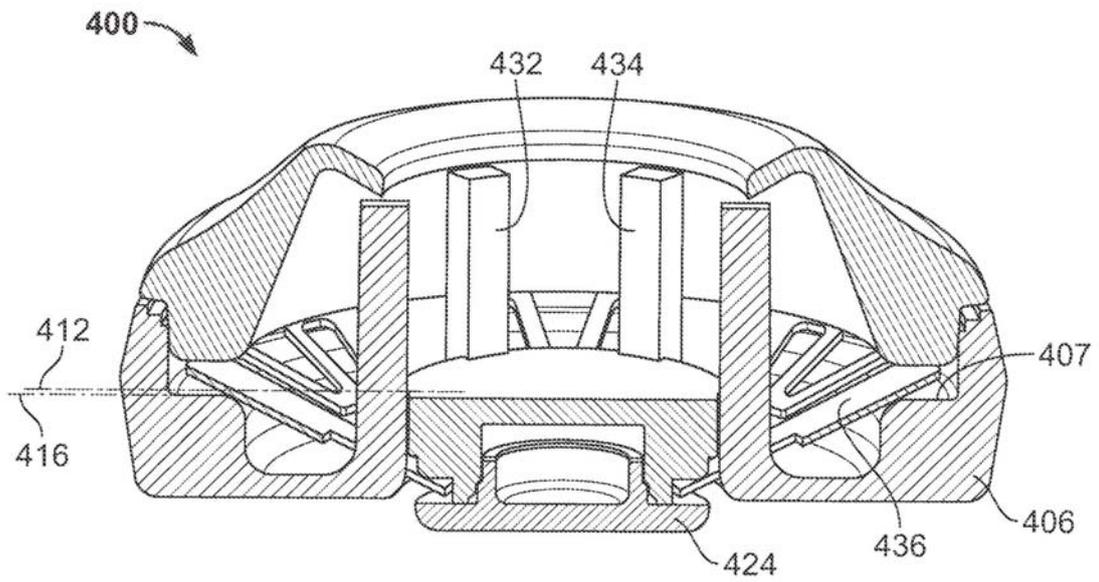


FIG. 13B