

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 921 481**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 5/158 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164314**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14712532 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022 EP 2968887**

54 Título: **Aplicadores para microproyecciones**

30 Prioridad:

12.03.2013 US 201361778274 P

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

26.08.2022

73 Titular/es:

**CORIUM, INC. (100.0%)
11 Farnsworth Street, 4th Floor
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**LE, ANTHONY;
BOURNE, DOUG;
SHASTRY, ASHUTOSH;
WORSHAM, ROBERT, WADE y
SINGH, PARMINDER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 921 481 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 microproyecciones

5 Campo técnico

El tema descrito en el presente documento se refiere en general a un sistema de administración de fármacos utilizando microproyecciones y, más específicamente, a aplicadores útiles para administrar un conjunto de microproyecciones.

10 Antecedentes

15 Se propusieron conjuntos de microagujas como una forma de administrar fármacos a través de la piel en la década de 1970, por ejemplo, en la patente de EE. UU. No. 3,964,482. Los conjuntos de microagujas o microestructuras pueden facilitar el paso de fármacos a través o dentro de la piel humana y otras membranas biológicas en circunstancias en las que la administración transdérmica normal es inadecuada. Los conjuntos de microestructuras se pueden usar para tomar muestras de fluidos que se encuentran en las proximidades de una membrana biológica, como el fluido intersticial, que luego se analiza para detectar la presencia de biomarcadores.

20 En los últimos años se ha vuelto más factible fabricar conjuntos de microestructuras de manera que su uso generalizado sea económicamente factible. La Patente de EE. UU. No. 6,451,240 describe algunos métodos de fabricación de conjuntos de microagujas. Si los conjuntos son suficientemente económicos, por ejemplo, pueden comercializarse como dispositivos desechables. Un dispositivo desechable puede preferirse a uno reutilizable para evitar que la integridad del dispositivo se vea comprometida por el uso anterior, y para evitar la posible necesidad de volver a esterilizar el dispositivo después de cada uso, y mantenerlo en almacenamiento controlado.

25 Además del costo, la integridad y la esterilidad, otro problema con los conjuntos 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 administrado a la circulación y la velocidad a la que se administra el ingrediente activo se ven afectadas por el tipo de tejido circundante, circulación, y posiblemente otros factores. Cuando un fármaco se administra por vía oral, los niveles sanguíneos 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 a partir de formulaciones orales. Cuando un fármaco se administra a la piel no modificada mediante un parche transdérmico convencional, la derivación de la circulación hepática puede disminuir el efecto del metabolismo hepático sobre 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.

30 Las microagujas manipulan la permeabilidad de la piel con respecto al principio activo. La variabilidad en la mejora de la permeabilidad creada por diferentes aplicaciones de las microagujas dará como resultado variaciones en la tasa 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 un conjunto de microagujas puede resultar de la aplicación en diferentes pacientes. Existe una preocupación particular, por supuesto, si el aumento es pequeño en poblaciones de pacientes particulares de modo que la administración del fármaco no produzca una dosificación terapéuticamente eficaz (por ejemplo, niveles sanguíneos adecuados) en esas poblaciones. También puede surgir preocupación si el realce es a veces indeseablemente pequeño en un paciente, incluso si en otros momentos el realce es el esperado en ese paciente, dependiendo de los detalles de cómo y dónde se aplica el conjunto de microagujas.

35 Un conjunto típico de microagujas comprende microagujas que se proyectan desde una base de un grosor particular, que puede tener cualquier forma, por ejemplo, cuadrada, rectangular, triangular o circular. Las propias microagujas pueden tener una variedad de formas. Si bien un conjunto podría presionarse con la mano en la piel, también se ha propuesto usar una variedad de dispositivos para sujetar el conjunto de microagujas mientras se aplica o para facilitar de una forma u otra el proceso de aplicación del conjunto de microagujas en la piel u otra membrana biológica. Dichos dispositivos pueden denominarse en términos generales "aplicadores". Los aplicadores pueden, por ejemplo, reducir las variaciones en la fuerza, la velocidad y la tensión de la piel que se producen cuando se presiona con la mano un conjunto de microagujas en la piel. Las variaciones en la fuerza, la velocidad y la tensión de la piel pueden resultar en variaciones en la mejora de la permeabilidad.

40 En algunas aplicaciones de conjuntos de microagujas, pueden aplicarse a la piel u otra membrana biológica para formar microcanales y luego retirarse más o menos inmediatamente. En otras aplicaciones, el conjunto de microagujas se puede mantener en su lugar durante un período de tiempo más largo. El diseño del aplicador puede estar naturalmente influenciado por el tiempo que se espera que las microagujas permanezcan en su lugar.

45 Los aplicadores de microagujas que comprenden componentes que tienen dos estados estables se han descrito en la solicitud de patente publicada de EE. UU. No. 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.

En algunos otros diseños de aplicadores de la técnica anterior, el elemento de almacenamiento de energía, como un resorte o un elemento elástico, puede ejercer fuerzas sobre uno o más componentes de los aplicadores, lo que provoca distorsión dimensional y deslizamiento durante un período de tiempo prolongado. Estos efectos no son deseados ya que conducen a variaciones en la geometría del aplicador ya una pérdida de la energía elástica almacenada con el 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 y/o que tenga elementos que reduzcan o eliminen la tensión que se aplica a los componentes del aplicador para eliminar o producir distorsión dimensional y fluencia.

En algunos otros diseños de aplicadores de la técnica anterior, se libera un émbolo en uno o más puntos empujando varias proyecciones fuera del contacto con el émbolo. La solicitud publicada de EE. UU. No. 2005/261631 describe un equipo de administración de microagujas en el que un pistón se mantiene en su posición mediante dos palancas de bloqueo que sobresalen de una parte de la superficie superior de la carcasa inferior. El pistón se libera empujando las palancas de bloqueo hacia adentro y fuera del reborde de soporte de la carcasa inferior. La solicitud publicada de EE. UU. No. 2009/216215 describe un dispositivo de inserción para aplicar un equipo de infusión a un paciente. El dispositivo de inserción incluye dos elementos de actuación que tienen que ser accionados simultáneamente para disparar una cánula para la inserción. La liberación puede no ser simultánea, lo que da como resultado la inclinación del émbolo durante la liberación, lo que da como resultado una mala penetración del conjunto de microestructura (MSA) en la piel. Por lo tanto, existe la necesidad de un aplicador que suelte el émbolo sin afectar negativamente a la trayectoria del émbolo.

En el uso de conjuntos de microagujas, particularmente cuando los conjuntos se mantienen en su lugar durante un período de tiempo prolongado, se pueden emplear dispositivos para transportar la sustancia farmacológica a la piel. Un dispositivo muy simple de este tipo puede comprender, por ejemplo, un depósito para el fármaco líquido o sólido que se mantiene en contacto con la base, fluyendo el fármaco líquido a través de pequeñas aberturas en la base o por difusión cuando se usa el fármaco sólido. Otro dispositivo adecuado para administrar la sustancia farmacológica a la piel se describe en la solicitud de patente publicada de EE. UU. No. 2005/0094526. Los aplicadores rotatorios se han divulgado en la Solicitud de Patente Publicada de EE. UU. No. 2004/0087992. Existe alguna descripción relacionada con los aplicadores, por ejemplo, en la patente de EE. UU. No. 6,537,242, 6,743,211 y 7,087,035.

Existe una necesidad en la técnica de aplicadores y dispositivos relacionados adecuados para usar con conjuntos 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.

Los ejemplos anteriores de la técnica relacionada, y las limitaciones relacionadas con la misma pretenden ser ilustrativos y no exclusivos. Otras limitaciones de la técnica relacionada resultarán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la memoria descriptiva y el estudio de las Figuras.

Breve descripción de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona un aplicador (10) que comprende: (a) un elemento plano rígido de la placa (12) con una superficie superior (34) y una superficie inferior (36), el elemento de la placa tiene al menos una abertura (22) que lo atraviesa; (b) un elemento de bloqueo (14) en contacto con la superficie superior del elemento de la placa y capaz de moverse entre una primera posición (38) y una segunda posición (40); (c) un émbolo (16) que tiene un extremo proximal (24), un extremo distal (28) en el que se retiene al menos una microproyección, y un eje (26) que se extiende entre ellos, al menos una parte del extremo proximal descansa sobre el elemento de bloqueo y que se encuentra al menos parcialmente retenido por él en su primera posición, en el que el émbolo está dispuesto de forma deslizante dentro de la abertura del elemento plano rígido de la placa; (d) un elemento de almacenamiento de energía (20) colocado entre la superficie inferior del elemento de la placa y el extremo distal del émbolo; y (e) un elemento de accionamiento (18) que tiene una superficie externa para la aplicación de una fuerza, y que tiene al menos una superficie en comunicación mecánica con el elemento de bloqueo, en el que el elemento de accionamiento mueve el elemento de bloqueo desde su primera posición hasta su segunda posición cuando se aplica una fuerza a la superficie externa del elemento de accionamiento, para efectuar así la liberación del émbolo y el elemento de almacenamiento de energía.

En un alcance, el aplicador comprende además al menos una microproyección colocada sobre una superficie inferior del extremo distal del émbolo.

En un alcance, el aplicador comprende además al menos un elemento de flexión en comunicación mecánica con el elemento de bloqueo, en el que el elemento de flexión dirige el elemento de bloqueo hacia el émbolo en la primera posición del elemento de bloqueo.

En un alcance, el elemento de accionamiento hace que el elemento de bloqueo tenga un desplazamiento lineal o un desplazamiento giratorio.

En un alcance, el elemento de almacenamiento de energía es un elemento de energía elástica, de preferencia, en el que

el elemento de energía elástica se selecciona de un resorte de compresión, un resorte helicoidal o un resorte ondulado.

En un alcance, el extremo proximal del émbolo está dimensionado para ser retenido por el elemento de bloqueo en su primera posición mediante un saliente que circunscribe al menos parcialmente el eje del émbolo.

5

En un alcance, al menos una abertura tiene una forma seleccionada entre circular, ovalada, rectangular y cuadrada.

En los alcances, al menos la placa y el émbolo están formados por un material con un módulo de elasticidad entre aproximadamente 3,4 a 3447 MPa (0,5 a 500 KSI), de preferencia, en las que al menos el elemento de la placa y el émbolo están formados por un metal, de preferencia, en donde el metal se selecciona de acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones.

10

En otro alcance, al menos el elemento de bloqueo está formado por un material con un módulo de elasticidad entre aproximadamente 3,4 a 3447 MPa (0,5 a 500 KSI), de preferencia, en el que el elemento de bloqueo está formado por un metal, de preferencia, en el que el metal se selecciona de acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones.

15

En un alcance, el aplicador comprende además un elemento de la carcasa (63) con una abertura (58) a través de la cual se puede acceder a la superficie externa del elemento de accionamiento, de preferencia, en donde la abertura de la carcasa está dimensionada para recibir al menos una parte de la superficie externa del elemento de accionamiento.

20

En un alcance, el eje del émbolo tiene una longitud y el elemento de almacenamiento de energía se selecciona para proporcionar una fuerza sobre el émbolo que hace que el émbolo se desplace una distancia mayor que la longitud del eje.

En otro alcance, la carcasa incluye una superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar un adhesivo, para asegurar la carcasa a un sujeto, de preferencia, en el que la longitud del eje del émbolo es tal que se extiende más allá de la superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar el adhesivo.

25

En un alcance, al menos una microproyección es un conjunto de microproyecciones, una aguja hipodérmica o un trocar, de preferencia, en el que el conjunto de microproyecciones comprende múltiples microproyecciones solubles o erosionables.

30

En otro alcance adicional, al menos una microproyección incluye al menos un agente terapéutico, de preferencia, en el que el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, una proteína o un péptido, o una vacuna.

35

En un alcance, al menos una parte de múltiples microproyecciones se pueden separar del conjunto de microproyecciones.

En un alcance, el aplicador comprende además un elemento de respaldo (50) colocado en una superficie distal del extremo distal del émbolo, en el que el elemento de respaldo comprende al menos una microproyección; siendo el elemento de respaldo desmontable del extremo distal del émbolo, de preferencia, en el que el elemento de respaldo comprende una capa de soporte (52) adyacente a la superficie distal del extremo distal del émbolo y una capa adhesiva, en la que al menos una microproyección se coloca distal a la capa adhesiva, de preferencia, en el que al menos una microproyección es un conjunto de microproyecciones situada de forma distal a la capa adhesiva.

40

En un alcance, la capa adhesiva rodea al menos parcialmente al menos una microproyección.

45

En un alcance, el aplicador comprende además un amortiguador (62) colocado entre el elemento de almacenamiento de energía y una superficie proximal del extremo distal del émbolo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un aplicador (100), que comprende un elemento de la placa plana (12) con una superficie superior y una superficie inferior, teniendo el elemento de la placa al menos una abertura (82); un elemento plano de flexión (64) en contacto con la superficie superior del elemento de la placa, el elemento de flexión (i) tiene un espacio (66) capaz de moverse entre la primera posición y una segunda posición más ancha y (ii) está posicionado para alinear el espacio con la abertura en el elemento de la placa; un émbolo (16) dispuesto de forma deslizante dentro del espacio y la abertura alineados, el émbolo tiene un eje con un extremo distal en el que se puede retener al menos una microproyección y un extremo proximal dimensionado de manera que el extremo proximal queda retenido por el espacio en su primer posición y pasa por el hueco en su segunda posición; un elemento de almacenamiento de energía (20) colocado entre la superficie inferior del elemento de la placa y el extremo distal del émbolo; y un elemento de accionamiento (68) que tiene una superficie externa y un elemento de forma poliédrica, el elemento de forma poliédrica está dimensionado para mover el espacio entre sus posiciones primera y segunda cuando la superficie externa del elemento de accionamiento entra en contacto con suficiente fuerza para efectuar la liberación del elemento de almacenamiento de energía.

50

55

60

En un alcance, el elemento de almacenamiento de energía es un elemento de energía elástica, de preferencia, en el que el elemento de energía elástica se selecciona de un resorte de compresión, un resorte helicoidal y un resorte ondulado.

65

En un alcance, el extremo proximal del émbolo está dimensionado para ser retenido por el espacio en su primera posición

por un saliente que circunscribe al menos parcialmente el eje del émbolo.

En otros alcances, el elemento con forma poliédrica comprende entre 2 a 8 caras, de preferencia, en las que el elemento con forma poliédrica tiene un espacio dimensionado para recibir el extremo proximal del émbolo.

5

En un alcance, la abertura del elemento de la placa tiene una forma seleccionada entre circular, ovalada, rectangular y cuadrada. En otro alcance, la abertura está situada en el centro de la placa.

10

En un alcance, al menos el elemento de flexión y el émbolo están formados por un material que tiene un módulo de elasticidad entre aproximadamente 3,4 a 3447 MPa (0,5 a 500 KSI), de preferencia en el que el material es un metal, de preferencia, en el que el metal se selecciona de acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones.

15

En algunos alcances, el aplicador comprende además un elemento de la carcasa con una abertura a través de la cual se puede recibir la superficie externa del elemento de accionamiento.

20

En alcances, el eje del émbolo tiene una longitud y el elemento de almacenamiento de energía se selecciona para proporcionar una fuerza sobre el émbolo que hace que el émbolo se desplace una distancia mayor que la longitud del eje. En alcances adicionales, la longitud del eje del émbolo es tal que se extiende más allá de la superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar el adhesivo.

25

En otros alcances, la carcasa incluye una superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar un adhesivo para asegurar la carcasa a un sujeto, de preferencia, en el que la longitud del eje del émbolo es tal que se extiende más allá de la superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar el adhesivo.

30

En los alcances, al menos una microproyección es un conjunto de microproyección, una aguja hipodérmica o un trocar, de preferencia, en la que el conjunto de microproyección comprende múltiples microproyecciones solubles o erosionables. En alcances adicionales, múltiples microproyecciones incluyen un agente terapéutico, de preferencia, en el que el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, una proteína o péptido, o una vacuna. Incluso en algunos alcances adicionales, al menos una parte de múltiples microproyecciones se pueden separar del conjunto de microproyecciones.

35

En aún otros alcances, el aplicador comprende además un elemento de respaldo (50) colocado en una superficie distal del extremo distal del émbolo, en el que el elemento de respaldo comprende al menos una microproyección; siendo el elemento de respaldo separable del extremo distal del émbolo, de preferencia, en donde la capa de respaldo comprende una capa de soporte (52) adyacente a una superficie distal del extremo distal del émbolo y una capa adhesiva, donde al menos una microproyección se coloca distal a la capa adhesiva. En alcances adicionales, el al menos una microproyección es un conjunto de microproyecciones colocado de forma distal a la capa adhesiva. Incluso en alcances adicionales, la capa adhesiva rodea al menos parcialmente al menos una microproyección.

40

En los alcances, el aplicador comprende, además: un amortiguador colocado entre el elemento de almacenamiento de energía y una superficie proximal del extremo distal del émbolo.

45

Los alcances adicionales de los presentes dispositivos serán evidentes a partir de la siguiente descripción, Figuras, ejemplos y reivindicaciones. Tal como se puede apreciar a partir de la descripción anterior y siguiente, todas y cada una de las características descritas en este documento, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas características, se incluyen dentro del alcance de la presente descripción, siempre que las características incluidas en tal combinación no son incompatibles entre sí. Además, cualquier característica o combinación de características puede excluirse específicamente de cualquier alcance de la presente invención. Aspectos y ventajas adicionales de los presentes dispositivos se establecen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran junto con los ejemplos y Figuras adjuntas.

50

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1B son ilustraciones de vistas en perspectiva superior de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, que muestra características seleccionadas.

La Figura 2 es una ilustración de una vista lateral de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo.

55

La Figura 3 es una ilustración de una vista lateral de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo.

La Figura 4 es una ilustración de una vista lateral de un dispositivo aplicador de ejemplo que muestra características seleccionadas.

Las Figuras 5A-C son ilustraciones de vistas laterales de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, en uso.

La Figura 6 es una ilustración de una vista lateral de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo.

60

La Figura 7 es una ilustración de una vista lateral de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, que muestra características seleccionadas.

La Figura 8 es una ilustración de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, que muestra características seleccionadas.

La Figura 9 es una ilustración de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, en un estado final, extendido o de equilibrio.

La Figura 10 es una ilustración de una vista inferior, a modo de ejemplo, de una carcasa para el dispositivo.

65

La Figura 11 es una ilustración de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, que muestra características seleccionadas.

La Figura 12 es una vista en despiece ordenado de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, que muestra

características seleccionadas.

Las Figuras 13A-13C son ilustraciones de un dispositivo aplicador, a modo de ejemplo, que muestra funciones seleccionadas en uso.

- 5 Se apreciará que los grosores y formas de los diversos aplicadores y conjuntos de microestructuras se han exagerado en las Figuras para facilitar la comprensión del dispositivo. Las Figuras no se presentan necesariamente "a escala".

Descripción detallada

- 10 Varios aspectos ahora se describirán más completamente a continuación. Sin embargo, dichos aspectos pueden incorporarse de muchas formas diferentes y no deben interpretarse como limitados a los alcances establecidos en este documento; más bien, estos alcances se proporcionan para que esta descripción sea exhaustiva y completa, y transmita completamente su alcance a los expertos en la técnica.

- 15 La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro de la experiencia en la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la literatura. Véase, por ejemplo; A.L. Lehninger, Bioquímica (Worth Publishers, Inc., adición actual); Morrison y Boyd, Química Orgánica (Allyn and Bacon, Inc., adición actual); J. March, Química Orgánica Avanzada (McGraw Hill, adición actual); Remington: La Ciencia y Práctica de la Farmacia, A. Gennaro, Ed., Ed. 20°.; Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, Ed. 10°.

- 20 Cuando se proporciona un rango de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese rango establecido esté incluido en la divulgación. Por ejemplo, si se establece un rango de 1 μm a 8 μm , se pretende que también se divulguen explícitamente 2 μm , 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm y 7 μm , así como el rango de valores mayor o igual a 1 μm , y el rango de valores menor o igual a 8 μm .

I. Definiciones

- 30 Tal como se utiliza en esta especificación, las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un "polímero" incluye un solo polímero, así como dos o más polímeros iguales o diferentes, la referencia a un "excipiente" incluye un solo excipiente, así como dos o más excipientes iguales o diferentes, y similares.

- 35 Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones descritas a continuación.

- 40 Al hablar de los aplicadores y conjuntos, el término "hacia abajo" se usa a veces para describir la dirección en la que se presionan las microprotuberancias en la piel y "hacia arriba" para describir la dirección opuesta. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que los aplicadores se pueden usar cuando las microprotuberancias se presionan contra la piel en un ángulo con respecto a la dirección de la gravedad terrestre, o incluso en una dirección contraria a la gravedad terrestre. En muchos aplicadores descritos en este documento, la energía para presionar las microprotuberancias la proporciona principalmente un elemento de almacenamiento de energía y, por lo tanto, la eficiencia no se ve muy afectada por la orientación de la piel con respecto a la gravedad terrestre.

- 45 Los términos "microprotuberancia", "microproyección", "microestructura" o "microaguja" se utilizan en este documento de forma intercambiable para referirse a elementos adaptados para penetrar o perforar al menos una parte del estrato córneo u otras membranas biológicas. Por ejemplo, las microestructuras ilustrativas pueden incluir, además de las proporcionadas en este documento, microcuchillas como se describe en la patente de EE. UU. No. 6.219.574, microagujas con bordes como se describe en la patente de EE. UU. No. 6.652.478 y microprotuberancias como se describe en la publicación de patente de EE. UU. No. 2008 /0269685.

- 50 El término "conjunto de microprotuberancias" para los fines de este documento pretende indicar una disposición bidimensional o tridimensional de microprotuberancias, microproyecciones o microagujas. La disposición puede ser regular según un patrón geométrico repetitivo o puede ser irregular.

- 55 "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye instancias en las que ocurre la circunstancia e instancias en las que no ocurre.

- 60 "Sustancialmente" o "esencialmente" significa casi total o completamente, por ejemplo, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 85-90%, 85-95%, 90-95% o más de la cantidad otorgada.

- 65 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 se aplican los mismos principios inventivos al uso de microagujas para penetrar otras membranas biológicas como, por ejemplo, las que recubren el interior de la boca, o membranas biológicas que quedan expuestas durante la cirugía. En otros alcances, los principios inventivos pueden aplicarse al uso de microagujas para paredes celulares. Por ejemplo, las microagujas descritas en el

presente documento se pueden usar para tratar una afección de la piel en la que las microagujas se dirigen a ciertas células que se presentan en la superficie.

“Transdérmico” se refiere a la administración de un agente en y/o a través de la piel o para terapia local y/o sistémica. Los mismos principios inventivos se aplican a la administración a través de otras membranas biológicas, como las que recubren el interior de la boca, el tracto gastrointestinal, la barrera hematoencefálica u otros tejidos u órganos corporales o membranas biológicas que están expuestas o accesibles durante la cirugía o durante procedimientos como laparoscopia o endoscopia.

II. Aplicadores de microestructura

Antes de describir el presente tema en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a materiales o estructuras de dispositivos específicos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir alcances particulares únicamente, y no pretende limitar.

A. Aplicador de liberación del elemento de bloqueo

En un aspecto, se describe en este documento, un aplicador para la entrega de al menos una microproyección. El aplicador comprende un elemento de accionamiento, un elemento de bloqueo, un émbolo, un elemento de la placa plana rígida que tiene al menos una abertura y un elemento de almacenamiento de energía. El aplicador funciona aplicando una fuerza a la superficie externa del elemento de accionamiento por encima de un umbral para liberar el émbolo que está retenido por el elemento o elementos de bloqueo.

El aplicador 10 incluye un elemento plano rígido de la placa 12 que tiene una superficie superior o proximal 34 y una superficie inferior, inferior o distal 36. El elemento de la placa tiene al menos una abertura 22 que se extiende a través de la placa. El elemento de la placa es rígido. De preferencia, el elemento de la placa tiene suficiente resistencia mecánica y/o es suficientemente rígido para constreñir, junto con un extremo distal 28 del émbolo, un elemento 20 de almacenamiento de energía como se describe más detalladamente a continuación. En la presente invención, la al menos una abertura tiene una dimensión adecuada para que el émbolo se acomode de forma deslizante en ella. Un elemento de bloqueo o retención 14 está situado junto a la superficie proximal de la placa en o cerca de la al menos una abertura. El elemento de bloqueo es capaz de moverse desde una primera posición 38 como se muestra en la Figura 1A en la que el elemento de bloqueo retiene el émbolo hasta una segunda posición 40 que se ve en la Figura 1B en la que se libera el émbolo. El elemento de bloqueo puede ser retenido o asegurado a la placa de cualquier manera adecuada que incluya, entre otros, una característica mecánica como un sistema de bloqueo, uno o más sujetadores y/o un adhesivo.

El aplicador incluye además un émbolo 16 que tiene un poste o eje central 26 con un extremo o porción proximal 24 y un extremo o porción distal 28. El eje se extiende entre los extremos o porciones proximal y distal. El extremo proximal del émbolo está dimensionado y conformado de modo que pueda colocarse de manera deslizable a través de al menos una abertura en la placa. Se apreciará que el émbolo puede tener cualquier forma o tamaño adecuado. Como se muestra al menos en las Figuras 1B y 2, una forma adecuada comprende un eje cilíndrico con un extremo proximal circular o cilíndrico. En este alcance particular, el extremo distal tiene forma de la placa circular. Sin embargo, se apreciará que son adecuadas otras formas que incluyen, pero no se limitan a, un prisma rectangular u otros prismas poligonales. Se apreciará además que el eje, el extremo proximal y el extremo distal pueden tener cada uno una geometría diferente. Como ejemplo, el eje y el extremo proximal pueden ser cilíndricos, teniendo el extremo distal una forma cuadrada o rectangular. Se apreciará además que uno o ambos extremos proximal y distal pueden ser una placa que tenga una forma circular, cuadrada, rectangular, elíptica o irregular. En un alcance, el extremo proximal tiene un diámetro más ancho que el diámetro del eje central. El émbolo está dispuesto de forma deslizable dentro de al menos una abertura de la placa de manera que el extremo proximal del émbolo pueda pasar al menos parcialmente a través de la abertura. En un alcance, el extremo proximal del émbolo incluye un área de retención del émbolo 32 que normalmente es una abertura, un corte, un borde, un reborde o un rebaje que está dimensionado para recibir al menos una parte del elemento de bloqueo. En el alcance que se muestra en la Figura 1A, la porción proximal del émbolo incluye una porción recortada para recibir al menos una porción del elemento de bloqueo cuando el elemento está en la primera posición. En la presente invención, al menos una parte del extremo proximal del émbolo descansa sobre una parte del elemento de bloqueo y es al menos parcialmente retenida por ella. El extremo proximal del émbolo se mantiene en una posición restringida o restringida. En la segunda posición, el elemento de bloqueo se retira de la porción recortada de la porción proximal del émbolo. El extremo proximal del émbolo queda entonces libre para deslizarse a través de al menos una abertura hacia la piel del paciente. En un alcance, el extremo proximal del émbolo está dimensionado para ser retenido por al menos una abertura en su primera posición por un saliente que circunscribe al menos parcialmente el eje del émbolo. Así, al menos una parte del saliente, la parte inferior o la muesca del extremo proximal del émbolo descansa sobre una superficie superior o proximal del elemento de bloqueo. De preferencia, el extremo proximal del émbolo está rodeado al menos parcialmente por el elemento de bloqueo de manera que el extremo proximal está soportado y retenido por o sobre la superficie proximal del elemento de bloqueo parcial o sustancialmente alrededor de al menos el borde del extremo proximal del émbolo. El extremo proximal del émbolo puede tener cualquier tamaño y forma adecuados.

Las Figuras 1A-1B muestran una configuración a modo de ejemplo, para mover el elemento de bloqueo desde una primera posición a una segunda posición. Tal como se observa en la Figura 1A, una porción del elemento de bloqueo encaja en

un corte o área de retención del émbolo 32 en la porción proximal del émbolo. Se utiliza un elemento de accionamiento o elementos de accionamiento 18 para hacer contacto con el elemento de bloqueo y mover el elemento de bloqueo desde su primera posición a su segunda posición. El elemento de accionamiento 18 se coloca típicamente junto a la superficie proximal de la placa en o cerca de al menos un extremo del elemento de bloqueo. El elemento de accionamiento es capaz de moverse desde una primera posición 44, tal como se muestra en la Figura 1A a una segunda posición 46 en la que el elemento de accionamiento contacta y mueve el elemento de bloqueo a su segunda posición 40 como se muestra en la Figura 1B. El elemento de accionamiento puede ser retenido o asegurado a la placa de cualquier manera adecuada que incluye, pero no se limita a, una característica mecánica tal como un sistema de bloqueo, uno o más sujetadores y/o un adhesivo. En un alcance, a modo de ejemplo, el elemento de accionamiento está asegurado a la placa por un soporte de accionamiento o retención 42, tal como se muestra en las Figuras 1A-1B.

A medida que el elemento de accionamiento se mueve desde la primera posición 44 (Figura 1A) a la segunda posición 46 (Figura 1B), el elemento de accionamiento hace contacto con el elemento de bloqueo y mueve el elemento de bloqueo desde su primera posición 38 a su segunda posición 40 y liberando así el émbolo. En el ejemplo de alcance mostrado, el elemento de bloqueo pivota alrededor de un punto de retención central 41 desde la primera posición hasta la segunda posición. El elemento de bloqueo puede tener cualquier forma y tamaño adecuados. En alcance a modo de ejemplo, el elemento de bloqueo incluye una protuberancia para el contacto con el elemento de accionamiento. En el alcance de las Figuras 1A-1B, el elemento de bloqueo tiene forma de L. En otros alcances, el elemento de bloqueo tiene forma poligonal o irregular. A medida que el elemento de accionamiento se mueve desde su primera posición a su segunda posición, el elemento de accionamiento entra en contacto con la protuberancia del elemento de bloqueo y mueve pivotantemente el elemento de bloqueo. A medida que el elemento de bloqueo pivota alrededor de un punto de pivote 41, la parte del elemento de bloqueo que retiene el émbolo se aleja del área de retención del émbolo 32, liberando así el émbolo. En un alcance, el elemento de accionamiento tiene forma poligonal. En alcances, el elemento de accionamiento tiene forma de cuña que tiene una base ancha y se estrecha hacia una punta más estrecha. En el alcance de la Figura 1A, el área del elemento de accionamiento que contacta con el elemento de bloqueo tiene una forma inclinada. Por lo tanto, a medida que se mueve el elemento de accionamiento, una parte progresivamente más ancha del elemento de accionamiento entra en contacto con el saliente del elemento de bloqueo. En otro alcance, como se muestra en la Figura 2, el elemento de accionamiento se mueve hacia abajo para hacer contacto y alejar el contacto del elemento de bloqueo con el área de retención del émbolo 32. Se apreciará que el elemento de bloqueo y el elemento de accionamiento pueden tener cada uno cualquier forma que es adecuado para permitir que el elemento de accionamiento empuje, mueva o gire el elemento de bloqueo alejándolo o desenganchándolo del extremo proximal del émbolo. En los alcances, el elemento de accionamiento hace que el elemento de bloqueo tenga un desplazamiento lineal o giratorio. En los alcances, el émbolo y el elemento de bloqueo se colocan cerca del eje central (o eje de rotación) del émbolo.

Se puede aplicar presión para mover el elemento de accionamiento 18 desde su primera posición 44 a su segunda posición 46 por cualquier medio adecuado, incluidos los manuales o mecánicos. El elemento de accionamiento tiene una superficie externa para la aplicación de una fuerza que es adecuada para el contacto por parte de un usuario o incluye una estructura que permite al usuario aplicar la presión apropiada al elemento de accionamiento. En alcances no limitativos, se aplica una fuerza de aproximadamente 226,8 a 4535,9 g (0,5 a 10 lb) al elemento de accionamiento.

La fuerza necesaria para accionar el dispositivo es la necesaria para mover el elemento de accionamiento desde una primera posición a una segunda posición y, por lo tanto, mover el elemento de bloqueo desde una primera posición a una segunda posición. Esta fuerza depende de sus dimensiones precisas y de las características del material (por ejemplo, módulo de Young) del material del que están hechos. En otros alcances, la fuerza depende del coeficiente de fricción, la fuerza de contacto y/o la ventaja mecánica. El coeficiente de fricción se puede modificar mediante el uso de acabados y/o revestimientos. La fuerza de contacto depende de la constante del resorte y de la energía almacenada en el elemento de almacenamiento de energía. La ventaja mecánica depende de los elementos de diseño y sus dimensiones precisas.

La superficie inferior 30 del émbolo 16 puede incluir además al menos una microproyección u otro dispositivo de administración para la administración transdérmica de uno o más agentes terapéuticos. En un alcance a modo de ejemplo, un conjunto de microproyecciones 48 está fijada, unida, adherida o integral con la superficie inferior 48 del émbolo. En un alcance, el dispositivo de suministro está unido de forma desmontable a la superficie distal del émbolo. Las características generales de los conjuntos de microproyección se describen, por ejemplo, en las publicaciones estadounidenses números 2008/0269685, 2011/0276028 y las patentes estadounidenses números 7,416,541, 7,578,954, 7,108,681. En alcances, la microproyección es una aguja hipodérmica o un trocar. En alcances adicionales, el conjunto de microproyecciones comprende múltiples microproyecciones, al menos algunos de los cuales son microproyecciones solubles o erosionables. En alcances adicionales, al menos algunas de las microproyecciones incluyen al menos un agente terapéutico. Además, al menos una parte de las microproyecciones se puede separar del conjunto de microproyecciones. Los conjuntos de microproyecciones desmontables se describen en la solicitud de patente de EE. UU. No. 61/745,513.

En un alcance no limitativo, el conjunto de microproyección u otro dispositivo de administración se fija o une al extremo distal del émbolo usando un adhesivo. Los adhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, adhesivos acrílicos, adhesivos de acrilato, adhesivos sensibles a la presión, cinta adhesiva de doble cara, película porosa o no tejida recubierta con adhesivo de doble cara y adhesivos curables por UV. Se apreciará que sería adecuado cualquier adhesivo para dispositivos médicos conocido en la técnica. En otro alcance, al menos una parte del conjunto de microestructura u otro dispositivo de administración es integral con al menos una parte del extremo distal del émbolo.

- 5 Los tamaños de las microagujas y otras protuberancias para usar con esta invención estarán en función de la tecnología de fabricación y de la aplicación precisa. En general, sin embargo, se puede esperar que las microagujas y otras microprotuberancias utilizadas en la práctica tengan una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 micrómetros, de preferencia, de aproximadamente 50 a aproximadamente 750 micrómetros y, de preferencia, de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 micrómetros. A menudo se deseará que las microprotuberancias sean lo suficientemente largas para penetrar al menos parcialmente a través de la capa de 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.
- 10 El elemento de la placa, el émbolo y el elemento de bloqueo pueden estar formados por cualquier material adecuado. En un alcance no limitativo, el elemento de la placa y el émbolo están formados, al menos parcialmente, de un material que tiene un módulo elástico de entre aproximadamente 0,5 a 500 KSI (3,4 a 3447 MPa). En un alcance, al menos uno de los elementos de la placa o el émbolo está formado por un metal que incluye, entre otros, acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones. En un alcance predilecto, al menos el elemento de la placa y el émbolo están formados por un metal.
- 15 El aplicador incluye, además, al menos un elemento de almacenamiento de energía 20 colocado al menos parcialmente entre una superficie inferior del elemento de la placa y el extremo distal del émbolo. De preferencia, los elementos de almacenamiento de energía están retenidos y/o soportados entre la placa y el extremo distal del émbolo.
- 20 Se contempla cualquier elemento de almacenamiento de energía adecuado que incluye, pero no se limita a, resortes o componentes elásticos. En alcances no limitativos, el elemento de almacenamiento de energía es un elemento de almacenamiento elástico, un resorte de compresión, un resorte helicoidal o un dispositivo de resorte ondulado. Cuando el émbolo es retenido por el elemento de bloqueo, el elemento de almacenamiento de energía se restringe en una posición de alta energía de energía almacenada, y cuando el émbolo se libera del elemento de bloqueo, el elemento de almacenamiento de energía libera su energía almacenada y en hacerlo mueve el émbolo. El elemento de almacenamiento de energía se mantiene típicamente en una posición restringida o restringida entre la superficie proximal del émbolo y la superficie distal del elemento de la placa cuando el extremo proximal del émbolo es retenido por el elemento de bloqueo. Cuando el extremo proximal del émbolo se libera del elemento de bloqueo, el elemento de almacenamiento de energía se libera de la posición restringida y la energía almacenada empuja el extremo distal del émbolo alejándolo de la placa y hacia la piel del paciente. La cantidad de energía almacenada por el elemento de almacenamiento de energía se puede ajustar en función del área de aplicación y/o las características estructurales de la microestructura. La cantidad de energía almacenada puede estar, por ejemplo, en el rango de alrededor de 0,1 J a alrededor de 10 J, o en el rango de alrededor de 0,25 J a alrededor de 1 J. En un alcance, el elemento de almacenamiento de energía se selecciona para proporcionar una fuerza en el émbolo suficiente para hacer que el émbolo se desplace una distancia mayor que la longitud del eje del émbolo. En otros alcances que incluyen una carcasa que se analiza a continuación, el elemento de almacenamiento de energía se selecciona para proporcionar una fuerza sobre el émbolo suficiente para hacer que el émbolo se desplace una distancia suficiente para que al menos una parte del extremo distal del émbolo salga del extremo distal de la carcasa.
- 25 30 35 40 Un experto en la materia apreciará la amplia variedad de elementos de almacenamiento de energía que serían adecuados para su uso, y algunos ejemplos se ilustran en la publicación de patente de EE. UU. No. 2011/0276027. Debe entenderse que pueden usarse otras formas similares, incluidas, entre otras, otras formas simétricas de eje, para crear un elemento de almacenamiento de energía. Además, se pueden usar formas no simétricas para crear un elemento de almacenamiento de energía. También debe entenderse que el elemento de almacenamiento de energía puede comprender múltiples elementos de almacenamiento de energía individuales que pueden o no ser idénticos en tamaño, forma y material. El uso de múltiples elementos de almacenamiento de energía individuales puede ser útil para permitir la alteración de la velocidad del émbolo, la energía, la fuerza de activación u otras características de rendimiento de maneras que pueden no ser alcanzables o diferentes que con un solo el elemento de almacenamiento de energía.
- 45 50 El material con el que se fabrica el elemento de almacenamiento de energía es variable, y un artesano experto apreciará que se seleccione en función de varias consideraciones de diseño, incluida la vida útil del almacenamiento y la fuerza de aplicación deseada, que por supuesto también dependerá de la configuración del elemento. Los materiales a modo de ejemplo incluyen metales, aleaciones, plásticos, y los ejemplos específicos incluyen acero inoxidable y termoplásticos.
- 55 60 La velocidad del conjunto de microproyecciones u otro dispositivo de suministro 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 y/o cambiando la masa del émbolo. Esto se hace, por ejemplo, controlando el diseño geométrico del elemento de almacenamiento de energía y las propiedades de los materiales de los que está hecho el elemento de almacenamiento de energía. El elemento de almacenamiento de energía puede tener una forma comprimida en la que el grado de compresión (por ejemplo, en una dirección espacial) controla la cantidad de energía almacenada.
- 65 Cuando el elemento de almacenamiento de energía se almacena en forma comprimida, se pueden emplear una variedad de mecanismos externos al elemento, pero que forman parte del aplicador, para liberar la compresión y permitir que el elemento se descomprima y, por lo tanto, libere parte o la totalidad de su contenido de energía.
- La velocidad del conjunto de microproyección u otro dispositivo de aplicación en el momento del contacto con la piel puede

5 estar, por ejemplo, dentro del rango de 0,1 m/s a 20 m/s, o dentro del rango de 0,5 m/s a 10 m/s. En general, la energía almacenada se puede emplear para mover el conjunto de microproyección u otro dispositivo de aplicación en contacto con la piel, así como para vencer cualquier fuerza (por ejemplo, de otros componentes del aplicador) que actúe sobre el conjunto de microproyección u otro dispositivo de aplicación. dispositivo. Además, la energía almacenada puede emplearse para mover otros componentes que, de acuerdo con el diseño del aplicador, también deben moverse a medida que el conjunto de microproyección u otro dispositivo de administración se mueve hacia la piel.

10 El aplicador puede incluir además una carcasa exterior 63 que rodea o encierra al menos parcialmente al aplicador. En el alcance que se muestra en la Figura 3, al menos una parte del émbolo en la posición retenida o restringida y el (los) elemento (s) de almacenamiento de energía están encerrados por la carcasa. De preferencia, al menos parte del elemento de accionamiento es accesible desde la carcasa para que el usuario pueda aplicar presión al elemento de accionamiento. Se apreciará que al menos una parte del émbolo se extiende más allá de un extremo distal de la carcasa cuando se libera del elemento de bloqueo y/o en equilibrio para que el conjunto de microproyecciones u otro dispositivo de suministro pueda contactar con la piel. También se apreciará que sólo una parte de las propias microestructuras necesita extenderse más allá del extremo distal de la carcasa para penetrar en la piel. Tal como se observa en la Figura 3, el extremo distal de la carcasa puede incluir un área de contacto con la piel o el elemento 54 que se coloca contra la piel 60 de un sujeto o paciente. El área de contacto con la piel 54 puede ser un anillo anular colocado alrededor de una abertura 58 para el conjunto de microproyecciones, u otro dispositivo de suministro como se muestra en la Figura 10. El área de contacto con la piel puede incluir además un adhesivo 56 para adherir la carcasa a la piel. El adhesivo se puede aplicar al menos parcialmente sobre el área anular de contacto con la piel. En alcances, la carcasa incluye una superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar un adhesivo para fijar la carcasa a una segunda superficie. Se apreciará que el área de contacto con la piel puede rodear la totalidad o una parte de una abertura 58 para que pase el conjunto de microestructura u otro dispositivo de suministro unido al extremo distal del émbolo.

25 Los aplicadores contemplados aquí tendrán comúnmente al menos dos estados o configuraciones. En el primer estado o configuración, el extremo proximal del émbolo es retenido por el elemento de la placa. En el primer estado o configuración, el elemento de almacenamiento de energía está retenido entre el elemento de la placa y el extremo distal del émbolo en una posición de alta energía. Normalmente se espera que este sea el estado del aplicador después de la fabricación y durante el envío y el almacenamiento. Cuando el extremo proximal del émbolo pasa a través de al menos una abertura, el elemento de almacenamiento de energía se libera del estado restringido y libera toda o una parte de la energía almacenada. En este segundo estado o configuración, al que se llega operando el elemento accionador, el conjunto de microproyecciones, u otro dispositivo de entrega se proyecta hacia afuera desde el aplicador.

35 Los materiales a partir de los cuales se fabrican los componentes del aplicador se pueden seleccionar de una amplia variedad conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, un material de polímero cargado es adecuado para la fabricación de al menos la cubierta o carcasa exterior, el elemento de bloqueo y/o el elemento de accionamiento. Un artesano experto comprenderá las diversas propiedades del material que se deben considerar al seleccionar un material adecuado para cada componente.

40 B. Aplicador de liberación de la abertura

En otro aspecto, se describe en el presente documento, un aplicador para la entrega de una aguja, microaguja, microproyección, microestructura, conjuntos de los mismos, u otro dispositivo de entrega. El aplicador comprende un elemento de accionamiento, un émbolo, un elemento de la placa plana que tiene al menos una abertura, un elemento de almacenamiento de energía y un elemento plano de flexión. El aplicador funciona aplicando una fuerza al elemento de accionamiento por encima de un umbral para liberar el émbolo que está retenido por el elemento de flexión.

50 La Figura 7 muestra otro ejemplo del elemento de accionamiento o aplicador 100. Tal como se observa en la Figura 7, un elemento plano de la placa o soporte 12 tiene una superficie superior o proximal 34 y una superficie inferior o distal 36. El elemento de la placa tiene al menos una abertura 82 que se extiende al menos parcialmente a través de la placa. En un alcance no limitativo, la abertura está situada en el centro de la placa o situada cerca del centro de la placa. El elemento de la placa es típicamente rígido o sustancialmente rígido. De preferencia, el elemento de la placa es lo suficientemente rígido para restringir, junto con un extremo distal del émbolo, el elemento de almacenamiento de energía, tal como se describe más adelante.

55 En la presente invención, un elemento plano de flexión 64 que tiene un espacio 66 está en contacto con la superficie superior o proximal 34 del elemento de la placa. El elemento de flexión se puede retener al menos parcialmente dentro de la abertura del elemento de la placa. El elemento de flexión puede ser retenido o asegurado al elemento de la placa de cualquier manera adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a, una característica mecánica tal como un sistema de bloqueo, un adhesivo y/o en virtud de las formas de la abertura y el elemento de flexión. El elemento de flexión incluye un espacio capaz de moverse entre una primera posición 74 (Figura 13A) y una segunda posición 76 (Figura 13C). De preferencia, la primera posición es más pequeña o restringida en comparación con una segunda posición más grande o expandida. El hueco del elemento de flexión está alineado con la abertura 82 del elemento de la placa. El elemento de flexión normalmente tiene una región plana que se superpone al menos parcialmente a la superficie proximal del elemento de la placa. En los alcances, el elemento de flexión se superpone al menos a una parte de la abertura de la placa. En alcances adicionales, el elemento de flexión incluye una estructura o elementos que se extienden desde una superficie

distal para acoplarse o contactar con al menos una parte de la abertura. De esta manera, el elemento de flexión se mantiene junto a la abertura.

5 El aplicador incluye además un émbolo 16 que tiene un eje 26 y un extremo proximal 24 y distal 28. El extremo proximal del émbolo tiene un tamaño y una forma que lo retiene el espacio del elemento de flexión en la primera posición. Se apreciará que el émbolo puede tener cualquier forma o tamaño adecuado. Como se muestra en la figura 7, una forma adecuada comprende un eje cilíndrico y extremos proximal y distal circulares. Sin embargo, se apreciará que son adecuadas otras formas que incluyen, pero no se limitan a, un prisma rectangular u otros prismas poligonales. Se apreciará además que el eje, el extremo proximal y el extremo distal pueden tener cada uno una geometría diferente. Como ejemplo, el eje y el extremo proximal pueden ser cilíndricos, teniendo el extremo distal una forma cuadrada o rectangular. Se apreciará además que uno o ambos extremos proximal y distal pueden ser una placa que tenga una forma circular, cuadrada, rectangular, elíptica o irregular. De preferencia, el extremo proximal tiene un diámetro más ancho que el diámetro del eje central. Tal como se indicó anteriormente, el espacio del elemento de flexión está alineado con la abertura del elemento de la placa y el émbolo está dispuesto de forma deslizante dentro del espacio y la abertura alineados de manera que el extremo distal del émbolo puede pasar a través de la abertura y el espacio alineados. En un alcance, el extremo proximal del émbolo incluye un borde, resalte o muesca que se extiende al menos parcialmente más allá del espacio en la primera posición. En un alcance, el extremo proximal del émbolo está dimensionado para ser retenido por el espacio en su primera posición por un saliente que circunscribe el eje del émbolo. Por lo tanto, al menos una parte del saliente, la parte inferior o la muesca del extremo proximal del émbolo descansa sobre una superficie proximal del elemento de flexión. De preferencia, el extremo proximal está rodeado por la abertura y el espacio alineados de manera que el extremo proximal está soportado y retenido por o sobre la superficie proximal alrededor o sustancialmente alrededor de al menos el borde del extremo proximal. El extremo proximal puede tener cualquier tamaño y forma adecuados. El extremo proximal está dimensionado de manera que no puede atravesar el espacio y/o la abertura cuando el espacio está en la primera posición, pero pasa a través del espacio en la segunda posición. La Figura 11 muestra un alcance a modo de ejemplo, con el extremo proximal del émbolo 24 retenido por el espacio en la primera posición. El elemento de accionamiento y otras características del dispositivo no se incluyen en la Figura para mostrar mejor el extremo proximal del émbolo retenido.

30 La Figura 12 muestra una vista en despiece de un elemento de accionamiento 68, un elemento de flexión 64, una placa 12 y un émbolo 16 en vista en despiece. Tal como se observa en la Figura 12, la abertura de la placa 82 puede incluir un corte u otra área lo suficientemente grande para que pase el extremo proximal del émbolo cuando el espacio está en la segunda posición. Se apreciará además que la abertura puede ser lo suficientemente ancha en varios o en todos los puntos a lo largo de su anchura para que pase el extremo proximal del émbolo. Aunque se muestra que el extremo proximal del émbolo tiene un diámetro menor que el extremo distal del émbolo, se apreciará que los extremos pueden tener el mismo diámetro o que el extremo distal del émbolo puede tener un diámetro menor que el extremo proximal.

40 El elemento de la placa, el émbolo y el elemento de flexión pueden estar formados por cualquier material adecuado. En un alcance no limitativo, el elemento de la placa y/o el elemento de flexión y el émbolo están formados al menos parcialmente de un material que tiene un módulo elástico de entre aproximadamente 0,5 a 500 KSI (3,4 a 3447 MPa). En un alcance, al menos uno del elemento de la placa, el émbolo o el elemento de flexión está formado por un metal que incluye, entre otros, acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones. En un alcance predilecto, al menos el elemento de flexión y el émbolo están formados por un metal.

45 El extremo distal del émbolo incluye de preferencia, un microproyección o un conjunto de microproyección u otro dispositivo de administración de agente fijado o integral con un extremo más distal o superficie inferior 30 del extremo distal 28 del émbolo. La descripción anterior de los dispositivos de administración es aplicable a este alcance.

50 El aplicador comprende además un elemento de accionamiento 68 para mover el espacio desde la primera posición a la segunda posición. El elemento de accionamiento actúa para mover el espacio desde la primera posición a la segunda posición. A medida que el espacio se mueve a la segunda posición (o alcanza la segunda posición), el espacio se vuelve lo suficientemente grande o ancho para que el extremo proximal del eje pase a través y se libere. La presión central del elemento de accionamiento se distribuye de preferencia, de manera uniforme en el espacio. El elemento de accionamiento incluye un extremo proximal 70 para recibir presión y un extremo distal 72 para colocarlo al menos parcialmente en el espacio/abertura. El extremo proximal puede tener cualquier forma adecuada para recibir presión, incluidos, entre otros, un botón, un pasador o una placa. Normalmente, la presión es una presión hacia abajo en la dirección desde el extremo proximal del accionador hacia el extremo distal del accionador (y normalmente hacia el espacio/abertura). La presión se puede aplicar por cualquier medio adecuado, incluidos los manuales o los mecánicos. El extremo proximal del elemento de accionamiento tiene una superficie externa 78 que es adecuada para el contacto de un usuario.

60 El extremo distal del elemento de accionamiento tiene una forma adecuada para mover o empujar el espacio desde la primera posición hasta la segunda posición. En la presente invención, como se muestra en la figura 8, el extremo distal del accionador es un elemento 80 de forma poliédrica. En los alcances, el elemento de forma poliédrica tiene de 2 a 8 caras. En un alcance, el elemento de forma poliédrica tiene un tamaño y una forma tales que una porción distal encaja al menos parcialmente dentro del espacio/abertura cuando el espacio está en la primera posición. A medida que se aplica presión al extremo proximal del accionador, el elemento de forma poliédrica se empuja hacia el interior del espacio y lo ensancha o abre hasta la segunda posición. Sin embargo, también se apreciará que el elemento de forma poliédrica

puede no estar en contacto o puede estar adyacente al hueco cuando el hueco está en la primera posición. En este alcance, la presión aplicada al extremo proximal del accionador da como resultado que el elemento de forma poliédrica entre primero en el hueco y luego lo empuje para abrirlo o ensancharlo. En el alcance que se muestra en la figura 8, el elemento con forma de poliedro es un elemento con forma de cuña de doble inclinación. La forma de cuña tiene la ventaja de dos planos inclinados, de modo que el espacio se abre en dos superficies o en ambos lados simultáneamente. Las pendientes angulares de la cuña presionan con fuerzas opuestas sobre el elemento de flexión del resorte aumentando el espacio. La presión sobre el elemento de accionamiento aumenta el espacio donde descansa la muesca o reborde del extremo proximal del émbolo hasta que la muesca despeja el espacio/abertura y se suelta el émbolo.

El elemento de forma poliédrica puede incluir un hueco, un corte o un área dimensionada para recibir o encajar alrededor de al menos una parte del extremo proximal del émbolo. En un alcance que se muestra en la Figura 8, el elemento de forma poliédrica tiene un hueco o abertura que deja espacio para que el extremo proximal del émbolo descansa sobre el elemento de flexión. La forma del espacio o abertura puede ser cualquier forma adecuada para recibir el extremo proximal del émbolo. En alcances no limitantes, el hueco o abertura en el elemento con forma poliédrica es circular, ovalada, rectangular, cuadrada u otra forma poliédrica. Se apreciará que la forma del hueco o abertura en el elemento de forma poliédrica se puede seleccionar para acomodar la porción del extremo proximal del émbolo en el mismo. El hueco o abertura en el elemento de forma poliédrica puede tener la misma forma o diferente que el extremo proximal del émbolo. Además, el hueco o abertura del elemento de forma poliédrica puede tener cualquier dimensión adecuada para recibir la parte distal del émbolo.

La energía necesaria para actuar es la necesaria para extender el espacio lo suficiente como para permitir que pase el extremo proximal del émbolo. Esta energía depende de sus dimensiones precisas y de las características del material (por ejemplo, el módulo de Young) del material del que están hechos.

Las Figuras 13A-13C muestran un uso a modo de ejemplo, de los dispositivos descritos en este documento. La Figura 13A muestra una parte del dispositivo con el espacio en la primera posición o al menos en una posición que retiene el extremo proximal del émbolo. La Figura 13B muestra la expansión del espacio mediante la aplicación de fuerza a la superficie proximal del elemento de accionamiento. El elemento de accionamiento actúa en ambos o en todos los lados del espacio para mover el espacio desde la primera posición a la segunda posición en la que el émbolo pasa a través del espacio y se libera como se muestra en la Figura 13C.

Un problema con algunos conjuntos de microestructura anteriores es el movimiento irregular del émbolo durante la liberación del mismo. Estos efectos son indeseables ya que provocan la inclinación o el bamboleo del émbolo dentro de la carcasa durante la aplicación. El émbolo pierde energía cuando contacta o golpea la carcasa, lo que reduce la energía disponible para penetrar en la piel con las microprotuberancias. Otro problema es que el émbolo puede inclinarse en la carcasa provocando que las microprotuberancias entren en contacto con la piel en ángulo en lugar de en línea recta con un eje central de las microprotuberancias sustancialmente perpendicular a la piel. Con las presentes configuraciones, la parte distal del émbolo se libera del espacio/abertura en un único punto de liberación. Estas configuraciones son ventajosas porque la liberación del émbolo se produce de forma simultánea o sustancialmente simultánea alrededor de la muesca o saliente. Por lo tanto, la liberación no interfiere con la dirección de despliegue del émbolo y el conjunto de microprotuberancias se despliega en la dirección prevista con la fuerza prevista. La liberación central conserva la energía necesaria para liberar el émbolo, da como resultado una energía constante utilizada para desplegar las microestructuras en la piel y/o requiere menos energía ya que las microestructuras se despliegan en la piel en el ángulo correcto.

Se apreciará que una vez que el extremo proximal del émbolo pasa a través del espacio, el espacio puede volver a la primera posición. En este alcance, una vez que el extremo proximal del émbolo pasa a través del espacio y el espacio ha vuelto a la primera posición, el extremo proximal del émbolo puede descansar contra la superficie inferior o distal de la placa y/o el elemento de flexión. Se apreciará que la longitud del émbolo puede seleccionarse o ajustarse para proporcionar una posición deseada cuando se suelta del hueco. Cuando el dispositivo incluye una carcasa, la longitud del émbolo se puede seleccionar de modo que la longitud deseada del émbolo se extienda más allá del extremo distal de la carcasa. En los alcances, es preferible que el extremo distal del émbolo con el conjunto de microprotuberancias se extienda más allá de la superficie de la piel en equilibrio. En otros alcances, como se muestra en la Figura 9, el émbolo tiene una posición de equilibrio final extendida.

Tal como se observa en la Figura 7, el aplicador incluye además un elemento de almacenamiento de energía 20 situado entre una superficie superior o proximal del extremo distal del émbolo y una superficie inferior o distal del elemento de la placa. Se contempla cualquier elemento de almacenamiento de energía adecuado que incluye, pero no se limita a, resortes o componentes elásticos. La discusión de los elementos de almacenamiento de energía anterior es relevante y se considera como parte del presente alcance. Cuando el émbolo es retenido por el espacio, el elemento de almacenamiento de energía tiene una primera fuerza de energía almacenada, y cuando el émbolo se libera del espacio, el elemento de almacenamiento de energía libera su energía almacenada y, al hacerlo, se mueve. El elemento de almacenamiento de energía se mantiene típicamente en una posición restringida o restringida entre la superficie proximal del émbolo y la superficie distal del elemento de la placa cuando el extremo proximal del émbolo está retenido por el espacio. Cuando el extremo proximal del émbolo se libera del espacio, el elemento de almacenamiento de energía se libera de la posición restringida y la energía almacenada empuja el extremo distal del émbolo alejándolo de la placa y hacia la piel del paciente. Por lo general, se desea utilizar la energía apropiada más baja en el despliegue de

microestructuras para evitar sensaciones incómodas o dolor en el sujeto y/o para evitar daños en los tejidos por el impacto.

5 El presente alcance puede incluir además una carcasa exterior 63 que rodea o encierra al menos parcialmente al aplicador. La discusión de una vivienda anterior es relevante e incluida en este documento. De preferencia, al menos parte del accionador es accesible o se extiende más allá del extremo proximal de la carcasa para que el usuario pueda aplicar presión al accionador. En otro alcance, la carcasa incluye un área o elemento de contacto del elemento de accionamiento en donde el usuario aplica presión a la carcasa en el área o al elemento que se transfiere al extremo proximal del elemento de accionamiento. En otro alcance, la carcasa incluye una abertura en el extremo proximal para que un usuario acceda al elemento de accionamiento. El extremo proximal del elemento de accionamiento puede extenderse al menos parcialmente a través de la abertura en la carcasa o la abertura puede dimensionarse para que un usuario pueda acceder al extremo proximal del elemento de accionamiento, a través de la abertura.

15 Al igual que con el alcance anterior, los aplicadores contemplados aquí tendrán comúnmente al menos dos estados o configuraciones. En el primer estado o configuración, el extremo proximal del émbolo es retenido por el elemento de flexión. En el primer estado o configuración, el elemento de almacenamiento de energía está restringido en una posición de alta energía entre el elemento de la placa y el extremo distal del émbolo. Por lo general, se espera que este sea el estado del aplicador después de la fabricación y durante el envío y el almacenamiento. Cuando el extremo proximal del émbolo pasa a través del espacio, el elemento de almacenamiento de energía se libera del estado restringido y libera toda o parte de la energía almacenada. En este segundo estado o configuración, al que se llega presionando u operando de otro modo el elemento de accionamiento, el conjunto de microproyecciones sobresale modestamente hacia fuera del aplicador.

25 Los materiales a partir de los cuales se fabrican los componentes del aplicador se pueden seleccionar de una amplia variedad conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, un material polimérico cargado es adecuado para la fabricación de la carcasa o cubierta exterior, el elemento de flexión y/o el elemento de accionamiento. Un experto en la materia comprenderá las diversas propiedades del material que se deben considerar al seleccionar un material adecuado para cada componente.

30 Los aplicadores descritos en cada uno de los alcances descritos anteriormente pueden incluir opcionalmente un mecanismo de seguridad o pestillo para evitar la actuación no deseada del aplicador y el consiguiente despliegue del conjunto de microagujas. Varios alcances de un mecanismo de seguridad se describen en la Publicación de Patente de EE. UU. No. 2011/0276027.

35 Un problema con algunos aplicadores anteriores es que el émbolo no se despliega con suficiente energía o el émbolo puede rebotar después de contactar con la piel o la piel puede moverse debido al impacto. Por lo tanto, la piel puede separarse del conjunto de microprotuberancias después del impacto inicial. Sin una fuerza de retención, la piel puede separarse al final del recorrido del émbolo, continuando su movimiento a medida que el émbolo se mueve a un ritmo más lento. Si bien el conjunto de microprotuberancias puede volver más tarde a ponerse en contacto con la piel cuando el émbolo rebota, las microprotuberancias individuales ya no estarán alineadas con los orificios creados durante el impacto inicial del conjunto con la piel y es posible que el émbolo no tenga suficiente energía para crear nuevos orificios con las microprotuberancias. De forma alternativa, algunos aplicadores anteriores sufren por la aplicación excesiva de fuerza o el desplazamiento del émbolo. El desplazamiento excesivo, o la fuerza de impacto del émbolo en la piel pueden provocar sensaciones incómodas y tirones en la piel. Además, la compresión excesiva de la piel puede reducir el flujo de fluido a través de los tejidos que rodean el conjunto de microprotuberancias, lo que ralentiza la disolución del agente terapéutico de las microprotuberancias y el posterior transporte al sistema del sujeto. Ambos problemas pueden conducir a la degradación del producto farmacéutico y/o a la administración inapropiada o incompleta del agente terapéutico.

50 El contacto adecuado de las microprotuberancias con la piel puede lograrse ajustando la posición de equilibrio final del émbolo. En alcances, el desplazamiento del extremo distal del émbolo es de 0,03 a 0,2" (0,762 a 5,08 mm) por debajo de la superficie de la piel del sujeto en equilibrio. En alcances, el desplazamiento final del émbolo es de al menos 0,030" (0,762 mm) medida en el equilibrio del émbolo en aire libre. El "desplazamiento final" se refiere a la extensión de la superficie distal del émbolo más allá de la superficie de la piel, como se muestra en la Figura 9. Este desplazamiento final o la posición de equilibrio está determinada por la longitud del émbolo y/o la posición de equilibrio del elemento de almacenamiento de energía. En otros alcances, un desplazamiento final es de aproximadamente 0,2" (5,08 mm). En un alcance específico, el desplazamiento final es de 0,2" (5,08 mm) usando un resorte con 54 lb/in (9,6 kg/cm) y un émbolo que tiene un diámetro de aproximadamente 0,6" (1,524 cm). En un alcance, la longitud del eje del émbolo se selecciona de manera que se extienda más allá del extremo más distal de la carcasa en equilibrio. En otro alcance, el extremo distal de la carcasa incluye una superficie de contacto con la piel y la longitud del eje del émbolo se selecciona de manera que el émbolo se extienda más allá de la superficie de contacto con la piel. En otro alcance, el extremo distal del émbolo se extiende por debajo de la superficie de la piel en equilibrio. Se apreciará que el desplazamiento final es depende de la fuerza requerida para empujar el émbolo desde un estado extendido hasta nivelarlo con la carcasa. En un alcance, el émbolo recorre una distancia mayor que la longitud del eje del émbolo. Se apreciará que la longitud del eje del émbolo y/o o el elemento de almacenamiento de energía se puede seleccionar para proporcionar una fuerza sobre el émbolo que hace que el émbolo se desplace una distancia mayor que la longitud del eje.

65 Cuando los microproyecciones son solubles o erosionables, una ventaja adicional de una posición de equilibrio del émbolo

extendido es que la aplicación continua de fuerza permite que las microproyecciones solubles penetren más profundamente en la piel a medida que se disuelven las microproyecciones. La fuerza sesgada que presiona las microproyecciones en la piel hasta la posición de equilibrio extendida puede provocar además que las microproyecciones penetren más profundamente en la piel a medida que se disuelven las puntas distales.

5

Sin limitarse a la teoría, mantener la presión sobre las microprotuberancias en equilibrio mantiene los extremos distales de las protuberancias insertados en la piel. A medida que se disuelven las microprotuberancias, la presión continua empuja las protuberancias más profundamente en la piel hasta que las protuberancias se disuelven sustancial o completamente.

10

Un problema con los elementos de accionamiento que utilizan un elemento de almacenamiento de energía, como un resorte o un elemento elástico, es que el elemento de almacenamiento de energía puede ejercer fuerzas sobre uno o más componentes de los aplicadores, lo que provoca distorsión dimensional y/o deslizamiento durante un período de tiempo prolongado. Estos efectos son indeseables ya que conducen a variaciones en la geometría del aplicador ya una pérdida de la energía elástica almacenada con el tiempo. En un alcance, al menos la placa y el émbolo del alcance del elemento

15

de bloqueo o el elemento de flexión y el émbolo del alcance de liberación de apertura están formados por materiales que no muestran fluencia. En un alcance, al menos la placa y el émbolo o el elemento de flexión y el émbolo se forman a partir de un metal. Cuando el aplicador no incluya un elemento de flexión, al menos el elemento de la placa y el émbolo pueden estar formados por un metal o material que no muestre fluencia. Los metales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones. En este alcance, la totalidad o la mayor parte de la

20

carga mecánica del elemento de almacenamiento de energía la soportan las piezas metálicas, que no están sujetas a distorsión dimensional ni fluencia con el tiempo. En otro alcance, al menos la placa y el émbolo del alcance del elemento de bloqueo o el elemento/placa de flexión y el émbolo del alcance de liberación de apertura están formados de un plástico o polímero que no muestra fluencia y/o distorsión dimensional en un nivel de estrés dado. En este alcance, toda o la mayor parte de la carga mecánica del elemento de almacenamiento de energía es soportada por partes formadas a partir de

25

materiales que no están sujetos a distorsión dimensional y fluencia con el tiempo. La reducción de la distorsión dimensional y la fluencia conduce a mantener la misma energía elástica almacenada durante un período prolongado de tiempo. Es importante mantener la misma o similar energía elástica almacenada durante un período de tiempo para tener una vida útil prolongada de al menos, de preferencia, alrededor de 6 meses, de preferencia, alrededor de 12 meses y, de preferencia, alrededor de 24 meses. En alcances adicionales, la misma energía elástica almacenada se mantiene durante

30

una vida útil de al menos aproximadamente 1-10 años. En alcances específicos, pero no limitativas, la misma energía elástica almacenada o similar se mantiene durante una vida útil de al menos aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años o aproximadamente 10 años o más.

35

Otro tema o problema con la microestructura actual o los conjuntos de microagujas surge con el uso prolongado o el desgaste de los aplicadores. El uso de un aplicador potencialmente voluminoso durante un período de tiempo prolongado es un inconveniente durante las actividades normales o el ejercicio. Otro problema potencial es que los conjuntos de microagujas pueden rebotar en la piel y provocar una administración deficiente del fármaco. Además, otro problema potencial es que el conjunto de microagujas puede salirse de la piel después del impacto en la piel, lo que también provoca

40

una administración deficiente del fármaco. En algunos alcances, es deseable que el conjunto de microestructuras u otro dispositivo de administración se pueda retirar del aplicador. Este alcance proporciona un dispositivo de administración de perfil bajo y/o más cómodo que se puede usar durante períodos de tiempo más prolongados.

45

En un alcance, los presentes aplicadores pueden incluir un conjunto de respaldo que se puede quitar del aplicador. En un alcance, tal como se muestra en la Figura 4, un conjunto de respaldo 50 puede incluir una capa de soporte 52, un conjunto de microestructura u otro dispositivo de entrega 48 y un adhesivo 56 colocado al menos parcialmente alrededor del conjunto de microestructura o dispositivo de entrega. En un alcance, el adhesivo se coloca como un anillo alrededor del conjunto de microestructura. El conjunto de respaldo se une inicialmente o se coloca muy cerca del émbolo o del aplicador. De preferencia, el conjunto de respaldo está unido o fijado a la superficie distal del émbolo. Tras la activación del aplicador,

50

se libera el émbolo que despliega o fuerza las microestructuras en la piel. El conjunto de respaldo con el anillo adhesivo se adhiere al menos parcialmente a la piel, permitiendo que el aplicador se separe de la piel con las microestructuras del conjunto desplegadas al menos parcialmente en la piel del sujeto. Otra ventaja de un conjunto de respaldo es que se evita que las microestructuras se salgan de la piel a medida que el tejido de la piel se relaja durante períodos prolongados de uso (por ejemplo, < 5 minutos). Además, esta configuración evita que las microestructuras se salgan debido a que el

55

émbolo rebota en la piel después del impacto. El conjunto de respaldo, de preferencia, se separa del émbolo inmediatamente después del impacto, y el anillo adhesivo en el conjunto de respaldo sujeta el conjunto de microestructura sobre la piel. El émbolo rebota hacia arriba y se separa del conjunto de respaldo o el conjunto de respaldo se separa del émbolo cuando se retira el aplicador. El conjunto de respaldo con el conjunto de microestructura permanece sobre la piel. Se puede utilizar cualquier adhesivo adecuado para adherir el conjunto de respaldo, incluidos los descritos con referencia

60

al área de contacto con la piel. En un alcance, el adhesivo tiene suficiente adherencia a la piel para retener el conjunto de microestructuras sobre la piel del sujeto cuando el émbolo rebota alejándose de la piel o cuando el aplicador se retira de la piel del sujeto. La capa de soporte puede estar formada por cualquier material adecuado, incluidos, entre otros, polímeros y metales. En un alcance, al menos las áreas del soporte que contactan con la piel del sujeto son biocompatibles. La capa de soporte puede ser rígida, semirrígida o flexible. En un alcance, la capa de soporte es lo

65

suficientemente flexible para adaptarse al sitio de aplicación de la piel. Las Figuras 5A-5C muestran un ejemplo de aplicador que incluye un conjunto de respaldo en funcionamiento. En este alcance, el aplicador con el émbolo retenido

5 por el elemento de bloqueo se coloca primero contra la piel del sujeto (Figura 5A). El conjunto de respaldo se coloca en la superficie más distal del extremo distal del émbolo. Se acciona el aplicador y el elemento de bloqueo libera el émbolo, que se despliega hacia abajo, hacia la piel del paciente (Figura 5B). El conjunto de microestructuras en el extremo distal del émbolo se despliega o impulsa de manera que al menos una parte de las microestructuras en el conjunto perfora o
penetre al menos parcialmente la piel del sujeto. Tal como se observa en la Figura 5C, el émbolo rebota o se aleja verticalmente de la piel y el conjunto de respaldo se separa del émbolo para permanecer sobre la piel del sujeto.

10 En un alcance, los aplicadores pueden incluir un amortiguador para amortiguar el rebote, el movimiento ascendente o vertical del émbolo alejándose de un sujeto. El amortiguador de émbolo cambia la dinámica del sistema de subamortiguado a crítico, o sobreamortiguado. En alcances no limitativas, se coloca una espuma, un material de fricción o un material viscoso en comunicación mecánica con el émbolo y el elemento de almacenamiento de energía para actuar como amortiguador del émbolo. La función del amortiguador del émbolo es proporcionar una pérdida de energía para
15 minimizar el rebote del émbolo (movimiento vertical hacia arriba) después de que se activa el aplicador y el émbolo golpea la piel. En un alcance, como se muestra en la Figura 6, el amortiguador 62 se coloca entre el dispositivo de almacenamiento de energía 20 y el extremo distal del émbolo 28. Cuando el émbolo se libera del elemento de bloqueo, el émbolo se despliega y el amortiguador se expande al menos parcialmente. llenar cualquier espacio abierto entre el dispositivo de almacenamiento de energía y el extremo distal del émbolo.

20 Se apreciará que los elementos y/o alcances descritos anteriormente con referencia a un alcance de aplicador son aplicables a todos los alcances de aplicador descritas. Se pretende que la discusión de los elementos comunes entre los alcances se aplique a todos los alcances. En particular, pero sin limitación, la discusión de la placa, el elemento de accionamiento, el émbolo, los dispositivos de suministro, el elemento de almacenamiento de energía y la carcasa con referencia a un alcance también pretende aplicarse a otros alcances.

25 III. Métodos de uso (que no forman parte de la invención reivindicada) y agentes activos/terapéuticos

En algunos alcances, al menos una microproyección incluye al menos un agente activo/terapéutico. El agente puede recubrir al menos una parte de las microproyecciones y/o estar contenido dentro de al menos una parte de las
30 microestructuras. En métodos no cubiertos por la presente invención, el agente puede administrarse por vía dérmica, transdérmica, mucosa o transmucosa mediante la activación del aplicador, para desplegar el conjunto de microproyección en contacto con la piel, o más generalmente una membrana o superficie corporal de un sujeto.

El agente activo puede ser uno o más de cualquiera de los agentes activos conocidos en la técnica, e incluye las amplias clases de compuestos tales como, a modo de ilustración y no de limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerosos, incluidos fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; agentes antihipertensivos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones contra la migraña; antinauseosos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno por déficit de atención y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad; 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; preparados para la tos y el resfriado, incluidos descongestionantes; citoquinas; diuréticos; materiales genéticos; remedios de hierbas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutritivos, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes analgésicos tales como agentes anestésicos; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluidos 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 incluidos los coronarios generales, periféricos y cerebrales; vesicantes; y combinaciones de los mismos. En alcances, el agente terapéutico es una proteína o un péptido. En otro alcance, el agente es una vacuna.

55 Los ejemplos no limitantes de péptidos y proteínas que se pueden usar con conjuntos de microprotuberancias incluyen, entre otros, hormona paratiroidea (PTH), oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), prolactina, luteinizante, hormona foliculoestimulante, luliberina u hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, kyotorfina, taftsina, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humoral tímico, factor tímico sérico, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, bradiginina, uroquinasa, caliceína, análogos y antagonistas de la sustancia P, angiotensina II, factor de crecimiento nervioso, factores de coagulación sanguínea VII y IX, cloruro de lisozima, renina, bradiginina, tirocidina, gramicidinas, hormonas de crecimiento, hormona estimulante de melanocitos, hormona tiroidea, hormona liberadora, hormona estimulante de la tiroides, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de liberación de hormona de crecimiento, hueso

- 5 proteína morfogénica, y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de la misma. Los fármacos peptidílicos también incluyen análogos sintéticos de LHRH, por ejemplo, buserelina, deslorelina, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida (leuprorelina), lutrelina, nafarelina, triptorelina y sales farmacológicamente activas de los mismos. También se contemplan los oligonucleótidos, e incluyen ADN y ARN, otros oligonucleótidos naturales, oligonucleótidos no naturales y cualquier combinación y/o fragmento de los mismos. Los anticuerpos terapéuticos incluyen Orthoclone OKT3 (muromonab CD3), ReoPro (abciximab), Rituxan (rituximab), Zenapax (daclizumab), Remicade (infiximab), Simulect (basiliximab), Synagis (palivizumab), Herceptin (trastuzumab), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina), CroFab, DigiFab, Campath (alemtuzumab) y Zevalin (ibritumomab tiuxetan).
- 10 En otros alcances, al menos una parte de la capa distal comprende un agente adecuado para su uso como vacuna profiláctica y/o terapéutica. En un alcance, la vacuna comprende un epítipo antigénico conjugado sobre o con una proteína transportadora. Se apreciará que las vacunas pueden formularse con o sin adyuvante. Las vacunas adecuadas incluyen, entre otras, vacunas contra el ántrax, difteria/tétanos/tos ferina, hepatitis A, hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b, virus del papiloma humano, influenza, encefalitis japonesa, sarampión/paperas/rubéola, enfermedades
- 15 meningocócicas (por ejemplo, vacuna antimeningocócica de polisacáridos y vacuna meningocócica conjugada), enfermedades neumocócicas (por ejemplo, vacuna antineumocócica de polisacáridos y vacuna meningocócica conjugada), poliomielitis, rabia, rotavirus, culebrilla, viruela, tétanos/difteria, tétanos/difteria/tos ferina, fiebre tifoidea, varicela y fiebre amarilla.
- 20 En otro alcance, al menos una parte de la capa distal comprende un agente adecuado para uso veterinario. Dichos usos incluyen, entre otros, usos veterinarios terapéuticos y de diagnóstico.

En funcionamiento, y con referencia nuevamente a las Figuras 13A-13C, un aplicador que comprende un elemento de almacenamiento de energía se coloca en contacto con la piel de tal manera que una superficie de contacto con la piel

25 contacta directamente con la superficie externa de la piel (estrato córneo) y, opcionalmente, se adhiere a la piel por medio de un adhesivo dispuesto sobre la superficie de contacto con la piel. El hueco del elemento de flexión está en la primera posición con el extremo proximal del émbolo retenido por el hueco. El elemento de almacenamiento de energía está en un primer estado restringido y se puede mover a un segundo estado o configuración extendido o sin restricciones. El elemento de accionamiento es presionado hacia abajo haciendo que el extremo distal del elemento de accionamiento se

30 mueva hacia abajo, acoplándose al hueco del elemento de flexión y empujando los bordes interiores del hueco para moverse desde la primera posición a una segunda posición más ancha o abierta. Cuando el espacio está en la segunda posición, el extremo proximal del émbolo que había sido retenido por el elemento de flexión pasa a través del espacio/abertura y se libera. La liberación del émbolo del elemento de flexión también libera el elemento de almacenamiento de energía para que se desplace desde la posición restringida o comprimida a una posición extendida.

35 Como resultado del movimiento del elemento de almacenamiento de energía, un microconjunto en contacto con el extremo distal del émbolo entra en contacto forzado con la piel. En un alcance, el émbolo después de la liberación del espacio tiene una posición de equilibrio tal que el extremo distal del émbolo en el que se fija el conjunto de microprotuberancias se coloca debajo de una superficie de la piel.

40 Ejemplos

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y no forman parte de la invención.

45 Ejemplo 1

Administración de un conjunto de microestructuras con liberación de elementos de bloqueo

Un aplicador que comprende un conjunto de microestructuras se aplica a la piel de un sujeto. El aplicador incluye un elemento de bloqueo que retiene un extremo proximal del émbolo insertándose al menos parcialmente en un corte en el

50 extremo proximal del émbolo. El accionador se mueve hacia adentro o se presiona hacia abajo de tal manera que las pendientes angulares del elemento de forma poliédrica unido presionan con fuerzas opuestas sobre el elemento de flexión aumentando la anchura de un hueco en el elemento de flexión. El accionador se pone en contacto con el elemento de bloqueo para girar el elemento de bloqueo alejándolo del contacto con el extremo proximal del émbolo hasta que el recorte del émbolo despeja el elemento de bloqueo y se libera el émbolo. El émbolo se mueve hacia la piel del sujeto mediante

55 la expansión de un resorte colocado entre una placa y el extremo distal del émbolo. El émbolo impacta en la piel y el conjunto de microestructura perfora o rompe la superficie de la piel.

Ejemplo 2

60 Administración de un conjunto de microestructuras con liberación de abertura

Un aplicador que comprende un conjunto de microestructuras se aplica a la piel de un sujeto. El accionador es presionado hacia abajo de tal manera que las pendientes angulares del elemento de forma poliédrica unido presionan con fuerzas opuestas sobre el elemento de flexión aumentando la anchura de un hueco en el elemento de flexión. Se presiona el accionador hasta que aumenta la anchura del espacio hasta que el rebaje de un poste central del émbolo despeja el espacio del elemento de flexión y se libera el émbolo. El émbolo se mueve hacia la piel del sujeto mediante la expansión

65

de un resorte colocado entre el elemento de flexión y el extremo distal del émbolo. El émbolo impacta en la piel y el conjunto de microestructura perfora o rompe la superficie de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Un aplicador (10), caracterizado porque comprende:
- 5 (a) un elemento de plano rígido de la placa (12) con una superficie superior (34) y una superficie inferior (36), teniendo el elemento de la placa al menos una abertura (22) que lo atraviesa;
- (b) un elemento de bloqueo (14) en contacto con la superficie superior del elemento de la placa y capaz de moverse entre una primera posición (38) y una segunda posición (40);
- 10 (c) un émbolo (16) que tiene un extremo proximal (24), un extremo distal (28) en el que se retiene al menos una microproyección, y un eje (26) que se extiende entre ellos, al menos una parte del extremo proximal descansa sobre y está retenido al menos parcialmente por el elemento de bloqueo en su primera posición, en el que el émbolo está dispuesto de forma deslizante dentro de la abertura del elemento de la placa plana rígida;
- (d) un elemento de almacenamiento de energía (20) colocado entre la superficie inferior del elemento de la placa y el extremo distal del émbolo; y
- 15 (e) un elemento de accionamiento (18) que tiene una superficie externa para la aplicación de una fuerza, y que tiene al menos una superficie en comunicación mecánica con el elemento de bloqueo, en donde el elemento de accionamiento mueve el elemento de bloqueo desde su primera posición a su segunda posición cuando se aplica una fuerza a la superficie externa del elemento de accionamiento, para efectuar la liberación del émbolo y el elemento de almacenamiento de energía.
- 20 2. El aplicador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, además contiene: al menos una microproyección colocada en una superficie inferior del extremo distal del émbolo.
3. El aplicador de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque, además contiene: al menos un elemento de flexión en comunicación mecánica con el elemento de bloqueo, en el que el elemento de flexión dirige el elemento de bloqueo hacia el émbolo en la primera posición del elemento de bloqueo.
- 25 4. El aplicador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el elemento de accionamiento hace que el elemento de bloqueo tenga un desplazamiento lineal o un desplazamiento giratorio.
- 30 5. El aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque el elemento de almacenamiento de energía es un elemento de energía elástica, de preferencia, en el que el elemento de energía elástica se selecciona de un resorte de compresión, un resorte helicoidal o un resorte ondulado.
- 35 6. El aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque el que el extremo proximal del émbolo está dimensionado para ser retenido por el elemento de bloqueo en su primera posición mediante un saliente que circunscribe al menos parcialmente el eje del émbolo.
- 40 7. El aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque al menos una abertura tiene una forma seleccionada entre circular, ovalada, rectangular y cuadrada.
8. El aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque al menos el elemento de la placa y el émbolo están formados por un material con un módulo de elasticidad entre aproximadamente 3,4 y 3447 MPa (0,5 a 500 KSI), de preferencia, en el que al menos el elemento de la placa y el émbolo están formados por un metal, de preferencia, en el que el metal se selecciona de acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones.
- 45 9. El aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque al menos el elemento de bloqueo está formado por un material con un módulo elástico entre aproximadamente 3,4 y 3447 MPa (0,5 a 500 KSI), de preferencia, en el que el elemento de bloqueo está formado por un metal, de preferencia, en el que el metal se selecciona de acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones.
- 50 10. El aplicador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende además un elemento de la carcasa (63) con una abertura (58) a través de la cual se puede acceder a la superficie externa del elemento de accionamiento, de preferencia, en el que la abertura de la carcasa tiene un tamaño para recibir al menos una parte de la superficie externa del elemento de accionamiento.
- 55 11. El aplicador de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque el eje del émbolo tiene una longitud y el elemento de almacenamiento de energía se selecciona para proporcionar una fuerza sobre el émbolo que hace que el émbolo se desplace una distancia mayor que la longitud del eje.
- 60 12. El aplicador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque la carcasa incluye una superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar un adhesivo para asegurar la carcasa a un sujeto, de preferencia, en el que la longitud del eje del émbolo es tal que se extiende más allá de la superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar el adhesivo.
- 65 13. El aplicador de cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque al menos una microproyección es un conjunto

de microproyección, una aguja hipodérmica o un trocar, de preferencia, en donde el conjunto de microproyección comprende múltiples microproyecciones solubles o erosionables.

5 14. El aplicador de cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque al menos una microproyección incluye al menos un agente terapéutico, de preferencia, en donde el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, una proteína o péptido, o una vacuna.

10 15. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, caracterizado porque al menos una parte de las múltiples microproyecciones se pueden separar del conjunto de microproyecciones.

15 16. El aplicador de cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque comprende además un elemento de respaldo (50) colocado en una superficie distal del extremo distal del émbolo, en donde el elemento de respaldo comprende al menos una microproyección;

20 siendo el elemento de respaldo desmontable del extremo distal del émbolo, de preferencia, en el que el elemento de respaldo comprende una capa de soporte (52) adyacente a la superficie distal del extremo distal del émbolo y una capa adhesiva, en el que al menos una microproyección se coloca distal a la capa adhesiva, de preferencia, en el que al menos una microproyección es un conjunto de microproyecciones situado de forma distal a la capa adhesiva.

25 17. El aplicador de la reivindicación 16, caracterizado porque la capa adhesiva rodea al menos parcialmente al menos una microproyección.

30 18. El aplicador de cualquier reivindicación anterior, caracterizado porque comprende, además: un amortiguador (62) colocado entre el elemento de almacenamiento de energía y una superficie proximal del extremo distal del émbolo.

35 19. Un aplicador (100), caracterizado porque comprende:

40 un elemento de la placa plana (12) con una superficie superior y una superficie inferior, teniendo el elemento de la placa al menos una abertura (82);

45 un elemento plano de flexión (64) en contacto con la superficie superior del elemento de la placa, el elemento de flexión (i) tiene un espacio (66) capaz de moverse entre la primera posición y una segunda posición más ancha y (ii) está posicionado para alinear el espacio con la abertura en el elemento de la placa;

50 un émbolo (16) dispuesto de forma deslizante dentro del espacio y la abertura alineados, el émbolo tiene un eje con un extremo distal en el que se puede retener al menos una microproyección y un extremo proximal dimensionado de tal manera que el extremo proximal queda retenido por el espacio en su primera posición y pasa por el hueco en su segunda posición;

55 un elemento de almacenamiento de energía (20) colocado entre la superficie inferior del elemento de la placa y el extremo distal del émbolo; y

60 un elemento de accionamiento (68) que tiene una superficie externa y un elemento de forma poliédrica, el elemento de forma poliédrica dimensionado para mover el espacio entre su primera y segunda posiciones cuando la superficie externa del elemento de accionamiento entra en contacto con fuerza suficiente para efecto de liberación del elemento acumulador de energía.

65 20. El aplicador de la reivindicación 19, caracterizado porque el elemento de almacenamiento de energía es un elemento de energía elástica, de preferencia, en el que el elemento de energía elástica se selecciona de un resorte de compresión, un resorte helicoidal y un resorte ondulado.

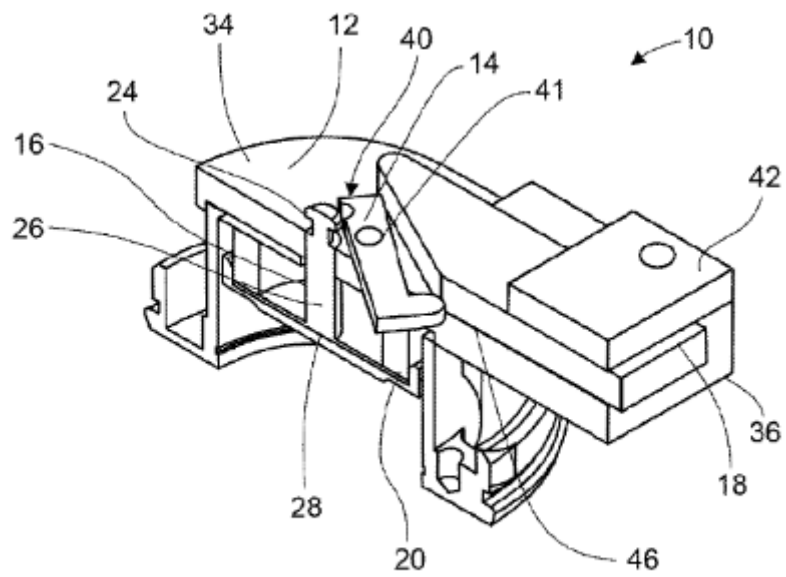
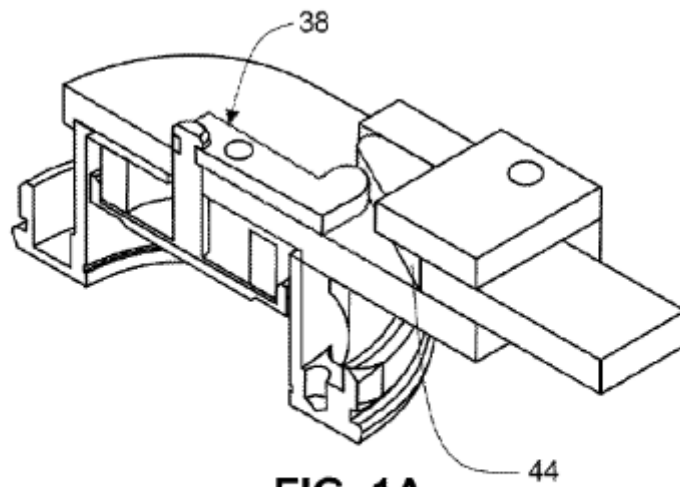
70 21. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, caracterizado porque el extremo proximal del émbolo está dimensionado para ser retenido por el espacio en su primera posición por un saliente que circunscribe al menos parcialmente el eje del émbolo.

75 22. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado porque el elemento de forma poliédrica comprende entre 2 y 8 caras, de preferencia, en el que el elemento de forma poliédrica tiene un espacio dimensionado para recibir el extremo proximal del émbolo.

80 23. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, caracterizado porque la abertura de la placa tiene una forma seleccionada entre circular, ovalada, rectangular y cuadrada.

85 24. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, caracterizado porque la abertura de la placa está situada en el centro de la placa.

25. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, caracterizado porque al menos el elemento de flexión y el émbolo están formados por un material que tiene un módulo de elasticidad entre aproximadamente 3,4 y 3447 MPa (0,5 a 500 KSI),
- 5 de preferencia, en el que el material es un metal,
de preferencia, en donde el metal se selecciona de acero inoxidable, acero al carbono, titanio y sus aleaciones.
26. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, caracterizado porque comprende además un elemento de la carcasa con una abertura a través de la cual se puede recibir la superficie externa del elemento de accionamiento.
- 10 27. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, caracterizado porque el eje del émbolo tiene una longitud y el elemento de almacenamiento de energía se selecciona para proporcionar una fuerza sobre el émbolo que hace que el émbolo se desplace una distancia mayor que la longitud del eje.
- 15 28. El aplicador de la reivindicación 26 o la reivindicación 27, caracterizado porque la carcasa incluye una superficie sobre la que se aplica o se puede aplicar un adhesivo para asegurar la carcasa a un sujeto, de preferencia, en el que la longitud del eje del émbolo es tal que se extiende más allá de la superficie en cual es o se puede aplicar el adhesivo.
- 20 29. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28, caracterizado porque al menos una microproyección es un conjunto de microproyecciones, una aguja hipodérmica o un trocar, de preferencia en el que el conjunto de microproyecciones comprende múltiples microproyecciones solubles o erosionables.
- 25 30. El aplicador de la reivindicación 29, caracterizado porque múltiples microproyecciones incluyen un agente terapéutico, de preferencia, en el que el agente terapéutico se selecciona de un fármaco, una molécula pequeña, una proteína o un péptido, o una vacuna.
31. El aplicador de las reivindicaciones 29 o 30, caracterizado porque al menos una parte de múltiples microproyecciones se pueden separar del conjunto de microproyecciones.
- 30 32. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 31, caracterizado porque comprende además un elemento de respaldo (50) colocado en una superficie distal del extremo distal del émbolo, en el que el elemento de respaldo comprende al menos una microproyección;
- 35 siendo el elemento de respaldo desmontable del extremo distal del émbolo,
de preferencia, en donde el elemento de respaldo comprende una capa de soporte (52) adyacente a una superficie distal del extremo distal del émbolo y una capa adhesiva, en el que al menos una microproyección se coloca distal al capa adhesiva.
- 40 33. El aplicador de la reivindicación 32, caracterizado porque al menos una microproyección es un conjunto de microproyecciones colocado de forma distal a la capa adhesiva.
34. El aplicador de una cualquiera de las reivindicaciones 32 o 33, caracterizado porque la capa adhesiva rodea al menos parcialmente al menos una microproyección.
- 45 35. El aplicador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 34, caracterizado porque comprende, además:
un amortiguador colocado entre el elemento de almacenamiento de energía y una superficie proximal del extremo distal del émbolo.



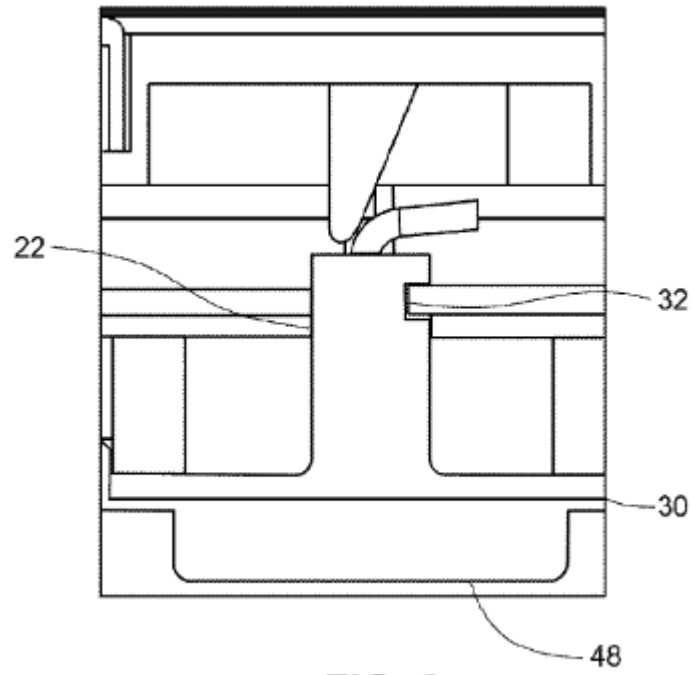


FIG. 2

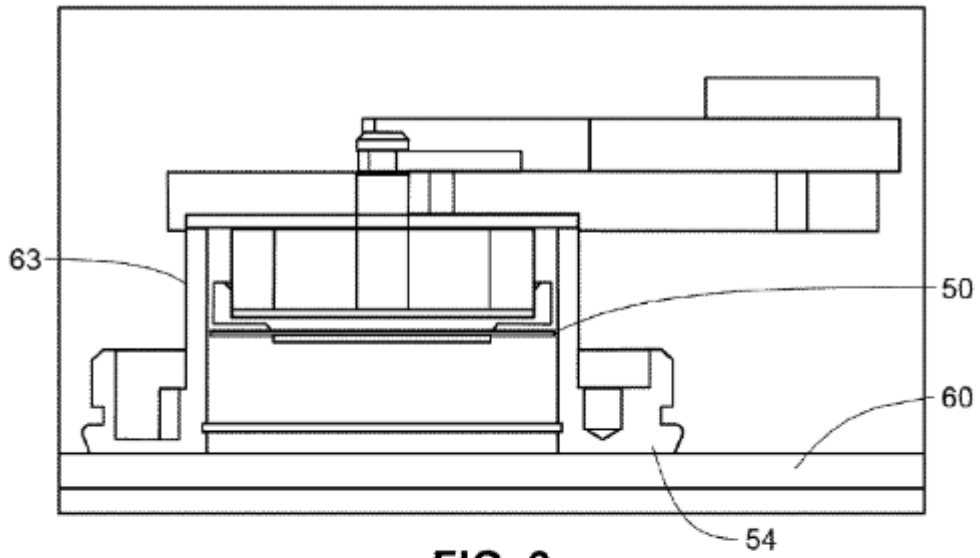


FIG. 3

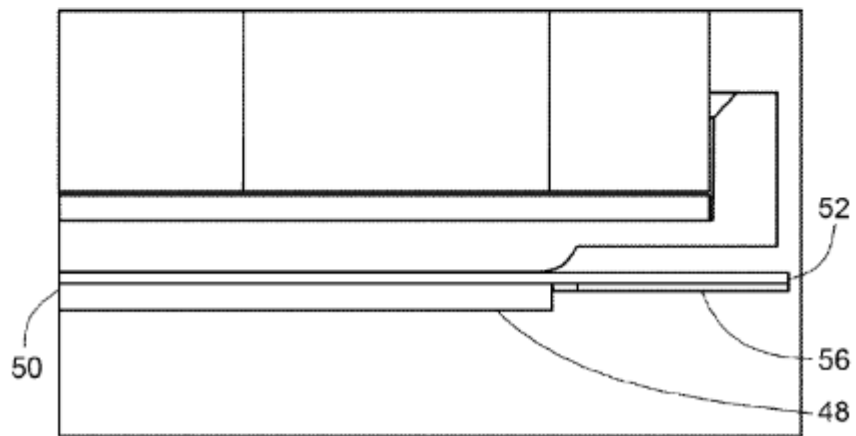


FIG. 4

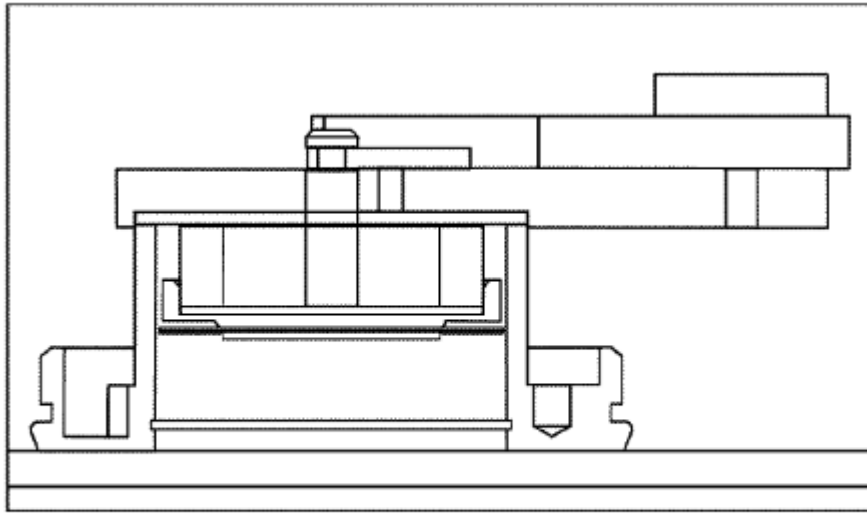


FIG. 5A

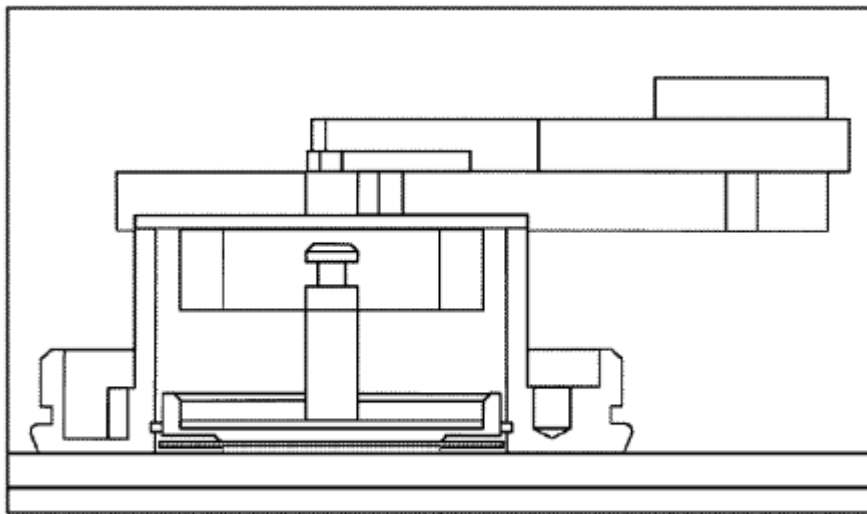


FIG. 5B

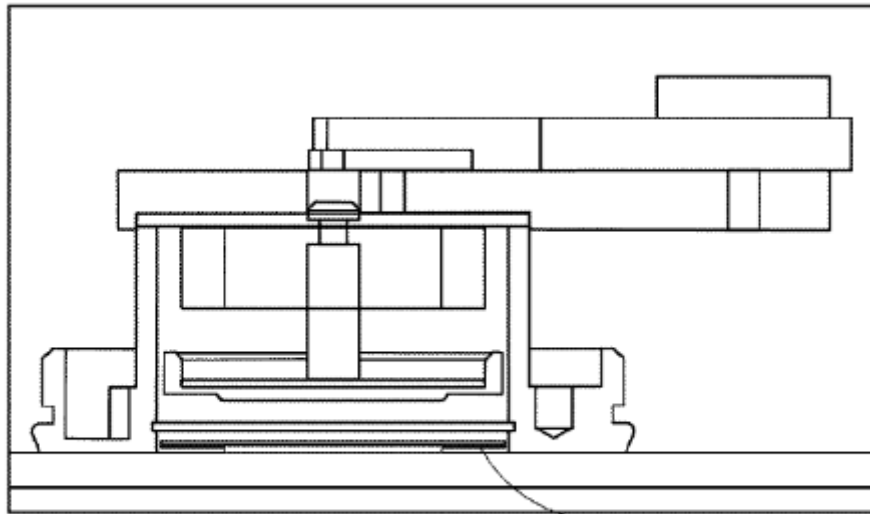


FIG. 5C

50

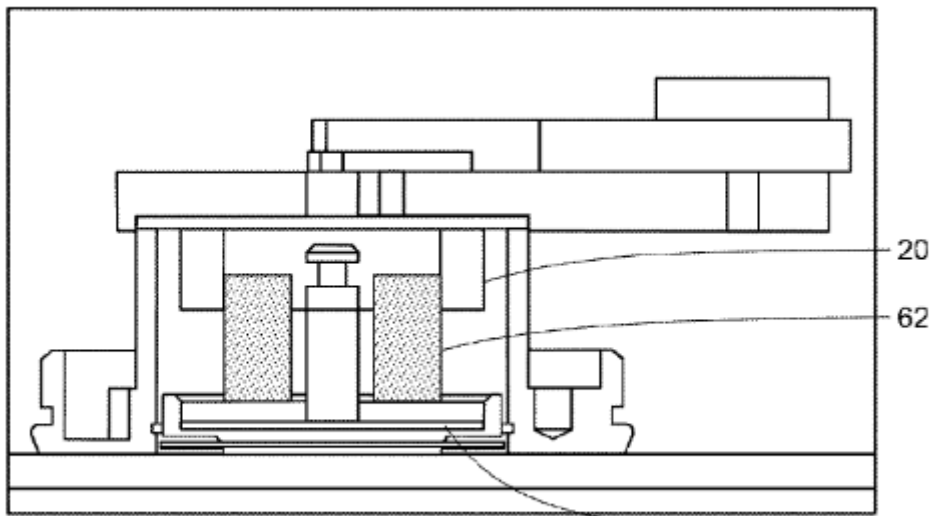


FIG. 6

28

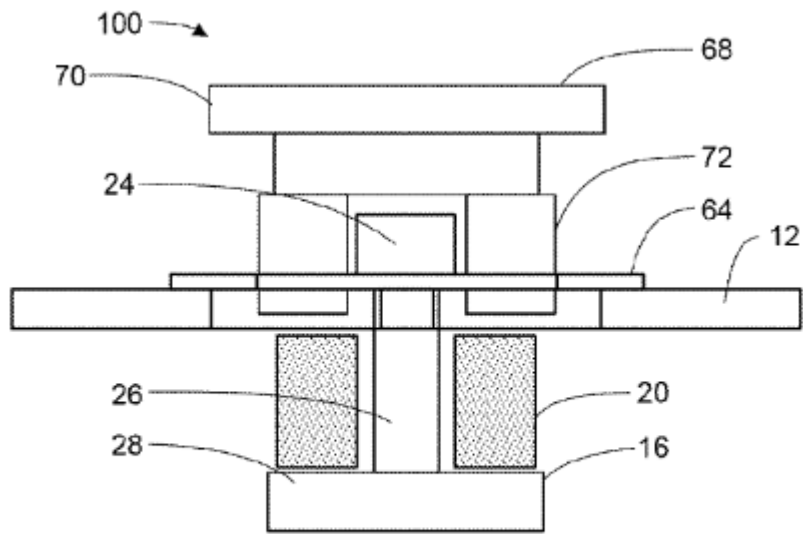


FIG. 7

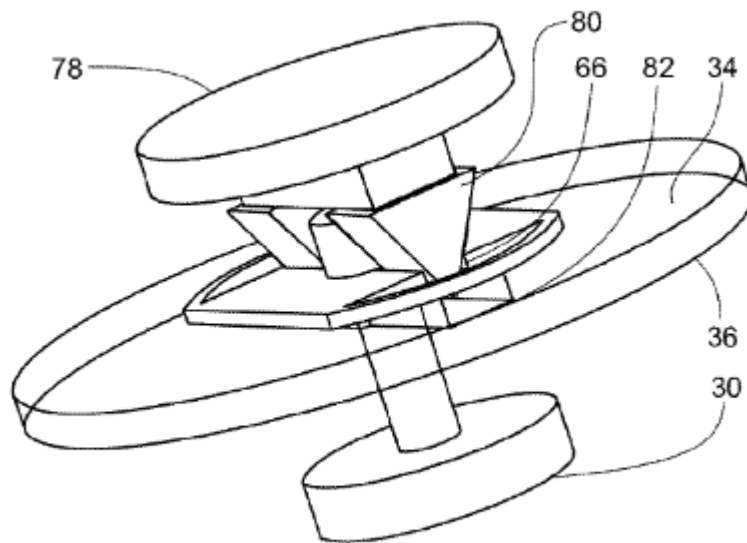


FIG. 8

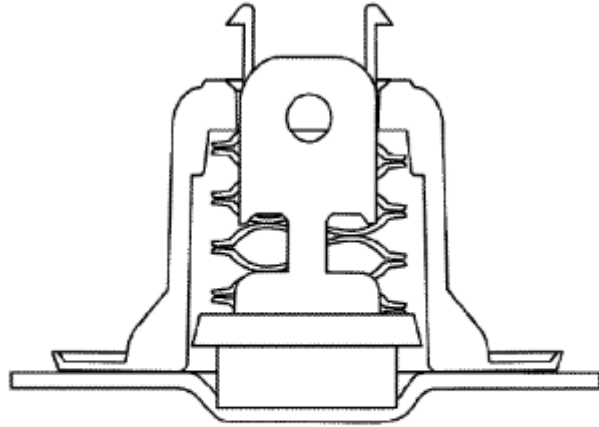


FIG. 9

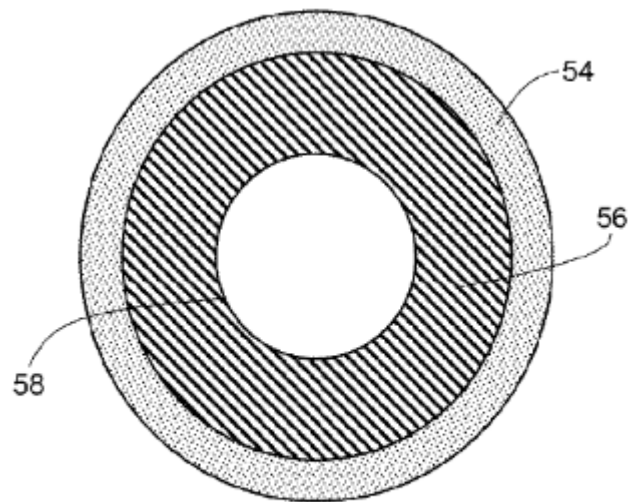


FIG. 10

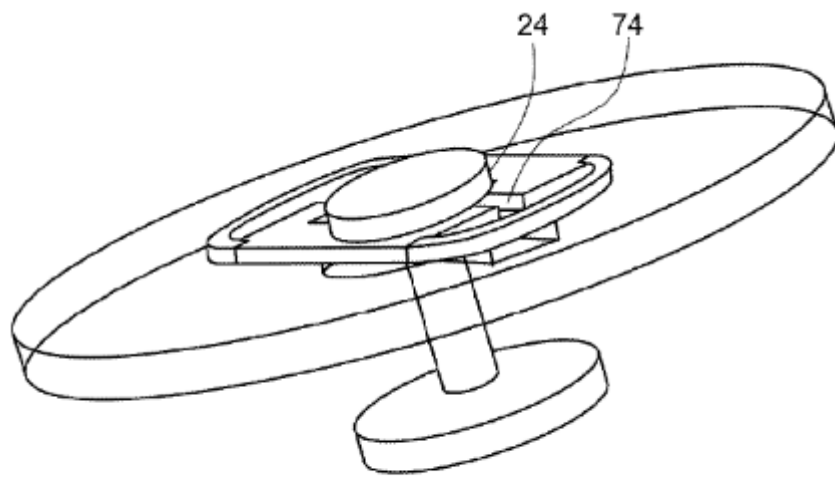


FIG. 11

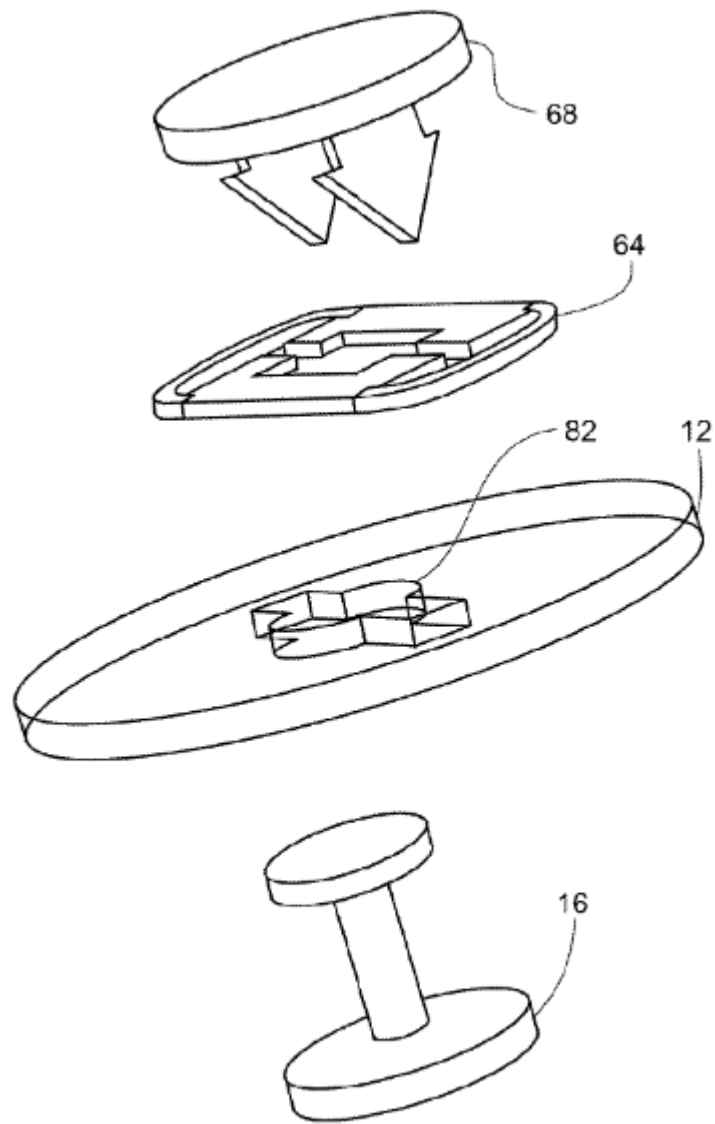


FIG. 12

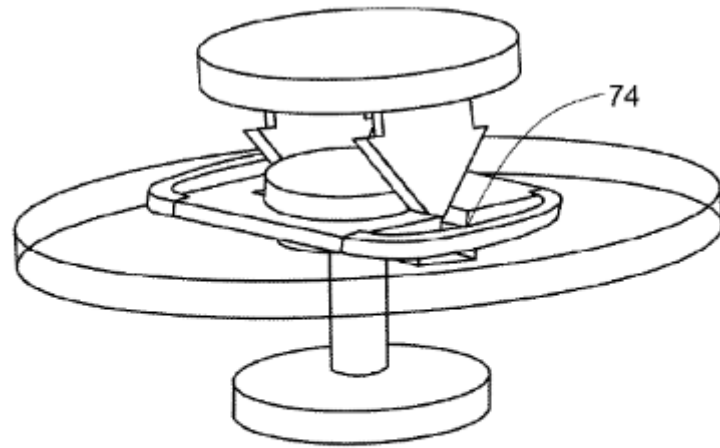


FIG. 13A

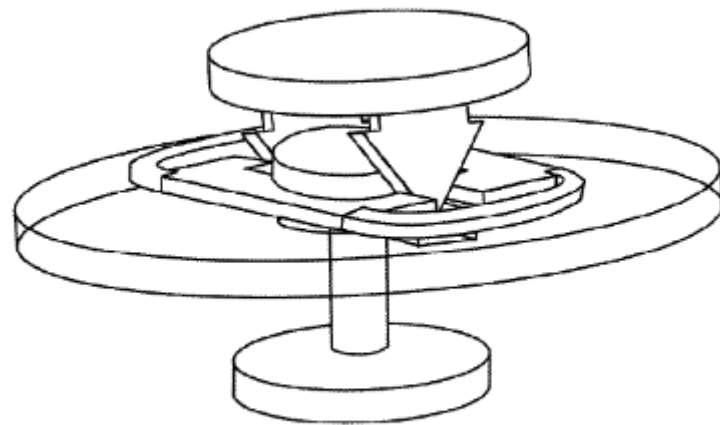


FIG. 13B

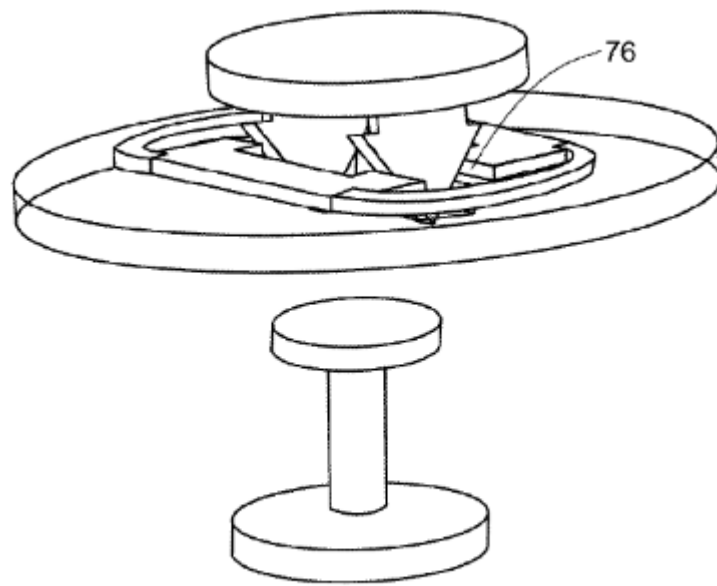


FIG. 13C