



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 995**

51 Int. Cl.:
A61M 37/00 (2006.01)
A61N 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98964712 .8**
96 Fecha de presentación : **09.12.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1037687**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2000**

54 Título: **Dispositivo para mejorar el flujo de agentes transdérmicos.**

30 Prioridad: **11.12.1997 US 69339 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **ALZA Corporation**
1010 Joaquin Road
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Trautman, Joseph, Creagan;**
Wong, Patrick, S.-L.;
Dadonna, Peter, E.;
Kim, Hyunok, Lynn y
Zuck, Michael, G.

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 314 995 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para mejorar el flujo de agentes transdérmicos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al suministro y muestreo de agentes transdérmicos. Más particularmente, la presente invención se refiere al suministro transdérmico de agentes, tales como péptidos y proteínas, a través de la piel, así como al muestreo transdérmico de agentes del cuerpo, tales como glucosa, otros analitos del cuerpo y sustancias de abuso, tales como alcohol y fármacos ilegales.

Antecedentes de la técnica

El interés en el suministro percutáneo o transdérmico de péptidos y proteínas al cuerpo humano continúa creciendo con el número creciente de péptidos y proteínas médicamente útiles que están disponibles en grandes cantidades y forma pura. El suministro transdérmico de péptidos y proteínas se enfrenta aún a problemas significativos. En muchos casos, la tasa de suministro o flujo de polipéptidos a través de la piel es insuficiente para producir un efecto terapéutico deseado debido a su gran tamaño/peso molecular y la imposibilidad resultante de pasar por vías naturales (poros, folículos capilares, etc.) a través de la piel. Además, los polipéptidos y las proteínas son fácilmente degradables durante la penetración de la piel antes de alcanzar células diana. Asimismo, se limita el flujo pasivo de moléculas pequeñas solubles en agua, tales como sales.

Un procedimiento para incrementar el suministro transdérmico de agentes se basa en la aplicación de una corriente eléctrica a través de la superficie corporal o “electrotransporte”. El “electrotransporte” se refiere generalmente al paso de un agente beneficioso, por ejemplo, un fármaco o precursor de fármaco, a través de una superficie corporal, tal como piel, membranas mucosas, uñas y similares. El transporte del agente es inducido o mejorado por la aplicación de un potencial eléctrico que da como resultado la aplicación de corriente eléctrica que suministra o mejora el suministro del agente. El electrotransporte de agentes a través de una superficie corporal puede conseguirse de varias maneras. Un procedimiento de electrotransporte ampliamente utilizado, la iontoforesis, implica el transporte eléctricamente inducido de iones cargados. La electroósmosis, otro tipo de procedimiento de electrotransporte, implica el movimiento de un disolvente con el agente a través de una membrana bajo la influencia de un campo eléctrico. La electroporación, todavía otro tipo de electrotransporte, implica el paso de un agente a través de poros formados aplicando un impulso eléctrico de alto voltaje a una membrana. En muchos casos, pueden tener lugar simultáneamente en diferentes grados más de uno de estos procedimientos. En consecuencia, se proporciona en la presente memoria al término “electrotransporte” su interpretación más amplia posible para incluir el transporte eléctricamente inducido o mejorado de por lo menos un agente cargado o no cargado o mezclas del mismo con independencia del mecanismo o mecanismos específicos por los que el agente está siendo realmente transportado. El suministro por electrotransporte incrementa en general el suministro de agente, particularmente las tasas de suministro de especies de gran peso molecular (por ejemplo, polipéptidos), con relación al suministro transdérmico pasivo o no eléctricamente asistido. Sin embargo, son altamente deseables incrementos adicionales en tasas de suministro transdérmico y reducciones en la degradación de polipéptidos durante el suministro transdérmico.

Un procedimiento para incrementar la tasa de suministro transdérmico de agentes implica tratar previamente la piel con, un potenciador de permeación de la piel o suministrarlo conjuntamente con el agente beneficioso. El término “potenciador de permeación” se utiliza ampliamente en la presente memoria para describir una sustancia que, cuando se aplica a una superficie corporal a través de la cual se suministra el agente, mejora su flujo a través de la misma. El mecanismo puede implicar una reducción de la resistencia eléctrica de la superficie corporal al paso del agente a su través, un incremento en la permselectividad y/o en la permeabilidad de la superficie corporal, la creación de vías de acceso hidrofílicas a través de la superficie corporal y/o una reducción en la degradación del agente (por ejemplo, la degradación por enzimas de la piel) durante el electrotransporte.

Se han realizado muchos intentos de perturbar mecánicamente la piel con el fin de mejorar el flujo transdérmico, tales como las patentes US nº 3.814.097 concedida a Granderton *et al.*, nº 5.279.544 concedida a Gross *et al.*, nº 5.250.023 concedida a Lee *et al.*, la patente US Re 25.637 concedida a Kravitz *et al.* y la solicitud PCT WO 96/37155. Estos dispositivos utilizan típicamente estructuras tubulares o cilíndricas generalmente para perforar la capa exterior de la piel. Los elementos de perforación descritos en estas referencias se extienden generalmente perpendiculares a partir de un elemento plano delgado, tal como una almohadilla o chapa metálica. La naturaleza flexible del elemento plano y la forma tubular de los elementos de perforación dan como resultado una variedad de inconvenientes, tales como dificultades de fabricación, flexión del elemento plano cuando se aplica presión a la parte superior del dispositivo, penetración irregular de la piel, deficiente punción de la piel que da como resultado un bajo flujo transdérmico y/o electrotransporte, e irritación incrementada debido a la concentración del flujo de fármaco a través de menos vías de acceso.

Los elementos de perforación de la piel se han utilizado comúnmente en el campo de las vacunas. Por ejemplo, la patente US nº 3.072.122 de Rosenthal describe puntos de vacunación presionados desde una chapa metálica de calibre delgado. Los puntos tienen una longitud de 1-4 mm, que es suficientemente grande para provocar sangrado. La chapa metálica está montada en un mango de plástico y proporciona suficiente rigidez para presionar los puntos hacia

dentro de la piel del paciente. Los puntos están revestidos típicamente con una sustancia antigénica seca para realizar la vacunación o inoculación.

Mientras tanto, la patente US nº 3.964.482 de Gerstel describe un dispositivo de suministro de fármaco para administrar de forma percutánea un fármaco, que incluye un depósito de fármaco que tiene una serie de pequeños salientes que se extienden desde el depósito, cuyos salientes están adaptados para penetrar en la piel, permitiendo así la administración percutánea de un fármaco desde el depósito. El dispositivo descrito por Gerstel no es flexible y así cuando se le pone en contacto con el cuerpo de un paciente, no puede adaptarse a la superficie de la piel del paciente. Más bien, para asegurar una penetración eficiente de la piel por los salientes, los propios salientes deben disponerse en un ángulo que corresponda al ángulo de la piel. Esto es claramente inconveniente y difícil de conseguir.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo adecuado para incrementar el flujo transdérmico. El dispositivo tiene microsaliertes que penetran consistentemente y de manera fiable en una superficie corporal (por ejemplo, la piel) para mejorar el suministro o el muestreo de agente. El dispositivo de la presente invención puede fabricarse fácilmente en grandes volúmenes y a bajo coste. El dispositivo de la presente invención puede penetrar en el estrato córneo de la piel con una pluralidad de microsaliertes para formar vías de acceso a través de las cuales puede introducirse (es decir, suministrarse) una sustancia, tal como un fármaco o puede retirarse (es decir, muestrearse) una sustancia tal como un analito corporal. Una ventaja principal de la presente invención es que el dispositivo asegura una penetración uniforme (es decir, la generación de las vías de acceso del mismo tamaño y profundidad) por los microsaliertes a través del dispositivo. Además, la presente invención proporciona de manera reproducible una uniformidad en la penetración de paciente a paciente.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo para uso en la introducción o retirada de un agente a través de una superficie corporal, que comprende un elemento que tiene una pluralidad de microsaliertes que se extienden desde una porción del elemento proximal a la superficie corporal, teniendo dichos microsaliertes una longitud suficiente para perforar la superficie corporal hasta una profundidad de menos de 500 μm , y un soporte estructural que tiene mayor rigidez que el elemento, caracterizado porque el soporte contacta con una porción del elemento distal del cuerpo y se extiende a través de ésta para definir una pluralidad de huecos en el elemento para un depósito que contiene o recibe agente.

En un aspecto, la invención comprende una estructura rígida que hace contacto con un dispositivo flexible y se extiende a través de éste, el cual tiene una pluralidad de microsaliertes para perforar la piel. La estructura rígida transmite fuerza aplicada a la parte superior de la estructura de manera sustancialmente uniforme a través del dispositivo flexible y transmite así un desplazamiento uniforme de los microsaliertes. Esto se realiza con una disipación sustancialmente menor de la fuerza de aplicación en los elementos dóciles del dispositivo flexible que tiene los microsaliertes. La estructura rígida proporciona una transmitancia asegurada de una carga externamente aplicada a los microsaliertes para una penetración de la piel más fácil, completa y reproducible. La penetración mejorada de la piel por los microsaliertes debido a la estructura rígida es particularmente beneficiosa en la producción de un flujo incrementado. El desplazamiento uniformemente distribuido de los microsaliertes proporciona una penetración casi completa por todos los microsaliertes para producir un número sustancial de vías de acceso de agente y una continuidad eléctrica (si se utiliza electrotransporte) con la piel para un flujo de agente continuado y reproducible a través de la piel.

En un aspecto de la invención, el dispositivo flexible de perforación de la piel comprende una lámina flexible relativamente delgada que, en uso, está adaptada para situarse en relación sustancialmente paralela con la superficie corporal que se ha de perforar. La lámina tiene una pluralidad de aberturas a través de ella que permiten que el agente pase entre un depósito asociado con la lámina (y situado típicamente en la superficie de la lámina distal del cuerpo) y los agujeros perforados en la superficie corporal por los microsaliertes. La lámina tiene también una pluralidad de microsaliertes (denominados también microcuchillas) que se extienden de forma aproximadamente perpendicular a partir de un lado de la lámina proximal al cuerpo. En este aspecto de la invención, una estructura de soporte rígida hace contacto con la lámina y se extiende a través de ésta para conferir rigidez estructural añadida a la misma y para distribuir más uniformemente cualquier fuerza aplicada al dispositivo para fines de desplazamiento más uniforme de los microsaliertes hacia dentro de la superficie corporal (es decir, para perforarla). Opcionalmente, aunque de manera preferida, la estructura rígida forma un hueco para un depósito de agente. El hueco puede llenarse con un depósito que contenga/muestree un agente.

En un segundo aspecto de la invención, el dispositivo flexible de perforación de la piel comprende una lámina flexible relativamente delgada que presenta una configuración que define un hueco o espacio para retener un depósito que contiene agente o recibe agente. En uso, la lámina está situada en relación sustancialmente perpendicular con la superficie corporal que se ha de perforar, de tal modo que la lámina tenga un borde de contacto con la superficie corporal, teniendo dicho borde una pluralidad de microsaliertes que se extienden desde el mismo. En este aspecto de la invención, una estructura de soporte rígida hace contacto con el borde del cuerpo de la lámina distal y se extiende a través de éste con el fin de conferir rigidez estructural a la misma y distribuir de manera más uniforme cualquier fuerza aplicada al dispositivo para un desplazamiento más uniforme de los microsaliertes hacia dentro de la superficie corporal (es decir, para perforarla).

ES 2 314 995 T3

El dispositivo de la presente invención puede usarse conjuntamente con un suministro de agente, un muestreo de agente o ambos. En particular, el dispositivo de la presente invención se utiliza conjuntamente con el suministro transdérmico de fármacos, el muestreo transdérmico de analitos o ambos. Los dispositivos de suministro para su utilización con la presente invención incluyen, aunque no se limitan a éstos, dispositivos de electrotransporte, dispositivos pasivos, dispositivos osmóticos y dispositivos accionados por presión. Los dispositivos de muestreo para su utilización con la presente invención incluyen, aunque no se limitan a ellos, dispositivos de electrotransporte inverso, dispositivos pasivos, dispositivos accionados por presión negativa y dispositivos osmóticos.

El dispositivo de la presente invención puede utilizarse de manera repetitiva con el fin de que los microcortes/microhendiduras en la superficie corporal, cuyos microcortes/microhendiduras se crean por los microsaliertes, se mantengan abiertos a lo largo de extensos periodos de tiempo durante el suministro o el muestreo transdérmico. Esto puede realizarse fácilmente haciendo que el paciente u otro personal médico reaplique periódicamente presión al lado del dispositivo distal de la piel, provocando que los microsaliertes vuelvan a perforar la capa del estrato córneo de la piel. Esto supera el cierre potencial de las hendiduras cortadas inicialmente debido a los procesos de curación natural del cuerpo.

Breve descripción de los dibujos

En las figuras, los números de referencia iguales se refieren a elementos iguales en los diversos dibujos.

La figura 1 es una vista en sección transversal ampliada de un soporte rígido y un elemento de penetración en la piel tomada a lo largo de la línea 1-1 de la figura 2;

La figura 2 es una vista en planta superior del soporte rígido de la figura 1;

La figura 3 es una vista en perspectiva ampliada inferior de un dispositivo de penetración en la piel con un medio de conexión retirado del mismo por motivos para mayor claridad de acuerdo con una forma de realización de la presente invención;

Las figuras 4, 6 y 7 son vistas en planta superior de otras formas de realización del soporte rígido;

La figura 5 es una vista en perspectiva y en despiece ordenado de una forma de realización alternativa del soporte rígido y del elemento de penetración en la piel;

La figura 8 es una vista lateral de otra forma de realización de un soporte y un elemento de penetración en la piel de acuerdo con la presente invención;

La figura 9 es una vista en planta superior de todavía otra forma de realización del elemento de soporte de la presente invención;

La figura 10 es una vista en perspectiva y en despiece ordenado de todavía otra forma de realización del soporte de la presente invención;

La figura 11 es una vista en sección en perspectiva y en despiece ordenado de todavía otra forma de realización del soporte de la presente invención;

La figura 12 es una vista en perspectiva de un dispositivo manual que presenta un soporte de acuerdo con otra forma de realización de la presente invención;

La figura 13 es una vista en perspectiva y en despiece ordenado de una forma de realización de un sistema de suministro/muestreo de agente por electrotransporte según una forma de realización de la presente invención;

La figura 14 es una vista en planta inferior del sistema de suministro/muestreo de agente por electrotransporte de la figura 13;

La figura 15 es una vista en alzado del lado derecho del sistema de suministro/muestreo de agente por electrotransporte de la figura 13;

La figura 16 es una vista en alzado posterior del sistema de suministro/muestreo de agente por electrotransporte de la figura 13;

La figura 17 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 17-17 del sistema ensamblado de suministro/muestreo de agente por electrotransporte de la figura 15; y

La figura 18 es una vista en sección transversal diagramática de un sistema pasivo de suministro/muestreo de agente de acuerdo con una forma de realización de la presente invención.

Modos de poner en práctica la invención

Haciendo referencia a continuación en detalle a los dibujos, el dispositivo 2 de la presente invención se muestra generalmente en la figura 1 comprendiendo un elemento 6 de lámina que penetra en la piel y un elemento de soporte 15. El dispositivo 2 se utiliza para mejorar el suministro o muestre transdérmico de un agente. Los términos “sustancia”, “agente” y “fármaco” se utilizan en la presente memoria de forma intercambiable e incluyen de manera amplia sustancias fisiológica o farmacológicamente activas para producir un efecto o efectos localizados o sistémicos en mamíferos, incluyendo humanos y primates, aves, animales domésticos valiosos, animales para deportes o animales de granja, o para administrarlas a animales de laboratorio, tales como ratones, ratas, cobayas y similares. Estos términos incluyen también sustancias tales como glucosa, otros analitos corporales que se encuentran en los tejidos, fluidos intersticiales y/o sangre, alcohol, sustancias legales y fármacos ilegales, etc., que pueden muestrearse a través de la piel.

La principal barrera al flujo transdérmico de agentes (por ejemplo, fármacos que se deben suministrar y analitos que se deben muestrear) es la capa más exterior (es decir, el estrato córneo). La división interior de la epidermis comprende generalmente tres capas comúnmente identificadas como estrato granuloso, estrato de Malpighi y estrato germinativo. Existe sustancialmente poca o ninguna resistencia al transporte o a la absorción de un agente a través del estrato granuloso, el estrato de Malpighi y el estrato germinativo. El dispositivo 2 comprende un elemento de soporte rígido 15 y un elemento de lámina dócil 6 (véase la figura 3 en la que el dispositivo 2 está en una posición invertida para mostrar los microsaliientes) que tiene una pluralidad de microsaliientes 4 que se extienden hacia fuera desde la misma. El dispositivo 2 es presionado contra una zona de la piel a través de la cual debe ser suministrado o muestreado transdérmicamente un agente. Los microsaliientes 4 forman hendiduras diminutas en la piel y penetran por lo menos a través del estrato córneo, de modo que el agente es conducido a través de la piel con poca o ninguna resistencia. Típicamente, los microsaliientes penetran en la piel a una profundidad de hasta 500 μm , más típicamente a una profundidad de 50 a 300 μm . Los microsaliientes 4 pueden ser microcuchillas (figuras 1 y 3), espigas (no representadas) o cualquiera de una variedad de configuraciones para perforar la piel o la superficie corporal. Los microsaliientes 4 penetran en el estrato córneo de la epidermis cuando se aplica presión a la parte superior del elemento de soporte 15 para incrementar la administración de un agente o el muestreo del mismo a través de una superficie corporal. El término “superficie corporal” utilizado en la presente memoria se refiere generalmente a la piel, membranas mucosas y uñas de un animal o humano y a la superficie exterior de una planta. Los microsaliientes 4 penetran en la superficie corporal para crear una buena conducción del agente desde el sistema hacia dentro del cuerpo, o viceversa.

En las formas de realización representadas en las figuras 1-3, el elemento de lámina 6 está conformado con una pluralidad de aberturas 8, presentando cada abertura 8 por lo menos un microsaliiente 4 a lo largo de la periferia de la misma. Los microsaliientes 4 cortan microhendiduras en el estrato córneo, mejorando así el flujo transdérmico del agente liberado de los depósitos 27 que contienen o recogen el agente, o recogido en los mismos, alojados por una pluralidad de huecos 7.

El elemento de lámina 6 puede estar compuesto de metal, silicona o plástico, aunque resultan preferidos metales tales como acero inoxidable y titanio. El elemento de lámina 6 es generalmente dócil y flexible debido a su espesor relativamente delgado. Por ejemplo, cuando el elemento de lámina 6 está compuesto de un metal, tal como acero inoxidable o titanio, el elemento de lámina 6 presentará típicamente un espesor de sólo aproximadamente 5 μm a aproximadamente 100 μm y, más típicamente, de aproximadamente 25 μm a aproximadamente 50 μm .

De acuerdo con la presente invención, un elemento de soporte estructural rígido 15 con una rigidez mayor que la del elemento de lámina 6 está situado a través de éste (figuras 1 y 2). El elemento de soporte 15 impide la deformación o flexión del elemento de lámina 6 cuando el dispositivo 2 es aplicado a la superficie corporal y se aplica una fuerza hacia abajo (es decir, dirigida hacia la superficie corporal que se está perforando) con el fin de hacer que los microsaliientes 4 perforen la superficie corporal. El elemento de soporte 15 deberá ser suficientemente rígido para desviarse menos de 300 μm y, más preferentemente, menos de 50 μm bajo una presión del dispositivo 2 aplicada manualmente por los dedos o la mano contra la piel. El elemento de soporte 15 puede presentar una variedad de configuraciones, por ejemplo las de las formas de realización representadas en las figuras 1, 2, 4-8 y 13, aunque sin limitarse a éstas. En la forma de realización representada en las figuras 1 y 2, el elemento de soporte 15 es una estructura rígida que forma una pluralidad de huecos 7 que se extienden a través del espesor del elemento de soporte, cuyos huecos 7 alojan colectivamente un depósito 27 (figura 1) para contener el agente que va a suministrarse o para recibir el agente que va a muestrearse. Entre los huecos 7 existe una pluralidad de soportes o elementos transversales 5 que están en contacto con la anchura o longitud del elemento de lámina 6 y se extienden a través de éstas. Los elementos transversales 5 transmiten la fuerza que se aplica a la parte superior del dispositivo 3 de manera uniforme a través del elemento de lámina 6 de modo que cada uno de los microsaliientes 4 se desplace (hacia dentro de la piel) la misma cantidad para una penetración más uniforme de la piel por los microsaliientes 4. Cuando se utiliza un dispositivo de electrotransporte transdérmico, el elemento de lámina 6 y/o el elemento de soporte 15 están de preferencia eléctricamente bloqueados o aislados respecto de los elementos de conducción de corriente (por ejemplo, los electrodos) del dispositivo de electrotransporte con el fin de evitar un cortocircuitado del depósito de fármaco. Esto puede conseguirse utilizando materiales o revestimientos eléctricamente aislantes, no conductores de la electricidad para el elemento de lámina 6 y/o el elemento de soporte 15.

Preferentemente, el elemento de soporte 15 tiene también una baja compresibilidad. Óptimamente, el elemento de soporte 15 comprime una distancia de menos de 250 μm y, más preferentemente, menos de 50 μm durante el presionado del dispositivo aplicado manualmente por los dedos o la mano contra la piel. Muy preferentemente, el

ES 2 314 995 T3

elemento de soporte 15 presentará una flexibilidad y compresibilidad combinadas de menos de aproximadamente 250 μm durante el presionado del dispositivo aplicado manualmente con los dedos o la mano contra la piel.

El elemento de soporte 15 puede estar realizado en cualquier material que tenga la elevada rigidez mencionada anteriormente y, preferentemente, la baja compresibilidad antes mencionada. Los materiales adecuados incluyen metales, aleaciones metálicas, cerámica, vidrios, plásticos rígidos y materiales reforzados (por ejemplo, reforzados con fibras de carbono).

En las figuras 2 y 4-13 se ilustran diversas formas de realización del elemento de soporte. En las formas de realización representadas en las figuras 2, 4-7 y 13, el elemento de soporte 15 está constituido por una pared periférica (por ejemplo, anular) 53 que presenta por lo menos un elemento transversal 5 que se extiende a través del elemento de soporte 15 para crear una pluralidad de huecos 7 que alojan el depósito para el agente y para distribuir una fuerza aplicada de manera sustancialmente uniforme a través del elemento de lámina 6 (es decir, sin doblar o flexionar la lámina 6). Los elementos transversales se extienden generalmente en diagonal en las figuras 4, 5, 6 y 13 a través del volumen delimitado por la pared exterior del elemento de soporte 15. El término diagonal, tal como se utiliza en la presente memoria, está destinado a describir formas de realización distintas de elementos transversales que unen dos vértices de una figura rectilínea que no son adyacentes o que pasan a través de dos bordes no adyacentes de un poliedro, como resulta evidente por las formas de realización representadas en las figuras. Como puede verse, los elementos transversales incluyen elementos transversales oblicuos (figura 6) y no oblicuos (figura 7), así como configuraciones en panel de piel (figura 2). El número de elementos transversales depende de una variedad de factores, por ejemplo la integridad o flexibilidad estructural relativa del elemento de lámina 6 y el elemento de soporte 15, la distancia a través del elemento de soporte 15, el tamaño de la zona en contacto con la piel del depósito de agente y el volumen del depósito de agente. En general, cuando se utiliza un elemento de lámina 6 constituido por metal muy delgado, la distancia máxima entre los elementos transversales adyacentes 5 en el elemento de soporte 15 no será de más de aproximadamente 4 veces y, preferentemente, de no más de aproximadamente 2 veces la distancia entre microsaliientes adyacentes 4 en el elemento de lámina 6. La figura 7 ilustra que el elemento de soporte 15 puede estar constituido por una pluralidad de paredes anulares interiores 55 conectadas por los elementos transversales 5 a la pared anular exterior 53.

La figura 5 ilustra una forma de realización alternativa del elemento de lámina 6, en la que los microsaliientes 4 se extienden hacia fuera desde un borde 49 de contacto con el cuerpo de un elemento de lámina 6 delgado. En esta forma de realización, el plano del elemento de lámina 6 está orientado en una relación aproximadamente perpendicular a la superficie corporal durante el uso. El elemento de lámina 6 tiene una configuración en espiral que define huecos 51 para retener un depósito que contiene agente o que lo recibe (no representado en la figura 5). Pueden usarse también enrollamiento, plegado (no representado) y curvado (no representado), así como otras maneras de conformar el elemento de lámina 6 a partir de un estado generalmente plano a lo largo de su longitud para formar una estructura con una pluralidad de huecos 51. En una forma de realización preferida, los huecos 51 están en comunicación con los huecos 7 del elemento de soporte 15.

La superficie del elemento de soporte 15 que hace contacto con el lado/borde del elemento de lámina 6 distal de la piel se muestra generalmente plana (es decir, planar) en las figuras 1 y 5. Sin embargo, muy preferentemente, la superficie del elemento de soporte 15 que hace contacto con el elemento de lámina 6 presenta una superficie 54 convexa o curvada (por ejemplo, conformada de manera cilíndrica), como se aprecia más claramente en la figura 8. El radio de curvatura de la superficie 54 convexa o cilíndricamente conformada superior a aproximadamente 5 cm, más preferentemente de aproximadamente 10 cm.

La figura 9 ilustra una forma de realización alternativa del elemento de soporte 15. En esta forma de realización, el elemento de soporte 15 está compuesto de una pluralidad de tiras que tienen una forma ondulada y están orientadas perpendicularmente con respecto al plano del elemento de lámina 6. El elemento de lámina 6 tiene la misma configuración representada en la figura 3 con aberturas 8 en el mismo y microsaliientes asociados 4 (no representados en la figura 9). Las tiras onduladas 91, 93 están fijadas preferentemente entre ellas en sus puntos de contacto 95, tal como por soldadura en el caso de que las láminas 91, 93 estén compuestas de metal o plástico. La configuración ondulada de las tiras adyacentes 91, 93 crea huecos 97 entre ellas para contener un material de depósito apropiado. Así, la altura de las tiras 91 y 93 estará regida en parte por el espesor del material de depósito cargado en los huecos 97.

La figura 10 ilustra todavía otra forma de realización del elemento de soporte 15. En esta forma de realización, el elemento de soporte 15 está constituido por una lámina ondulada 101. La lámina ondulada 101 está adaptada para hacer contacto con el lado del elemento de lámina 6 distal de la piel. Si es necesario, una lámina de cobertura (no representada en la figura 10) que cubre el lado de la lámina ondulada 101 distal de la piel, o unos raíles (no representados en la figura 10) a lo largo de los bordes laterales de la lámina ondulada 101, pueden utilizarse para proporcionar rigidez adicional y para impedir cualquier tendencia de la lámina 101 a doblarse o plegarse a lo largo de los pliegues de ondulación cuando se aplica fuerza al lado de la lámina 101 distal de la piel. Opcionalmente, la lámina ondulada 101 puede tener una pluralidad de aberturas en ella, haciendo así posible que el agente se mueva a través de la lámina ondulada 101. El tamaño y el número de las aberturas (no representadas en la figura 10) no son críticos en tanto no se comprometa la integridad y rigidez estructurales de la lámina ondulada 101. Esto haría posible situar material de depósito adicional en los huecos 104 junto al lado de la lámina 101 distal de la piel. Como en las otras formas de realización, puede cargarse un material de depósito en los huecos 103 formados entre las ondulaciones y el elemento de lámina 6 subyacente (no representado en la figura 10).

ES 2 314 995 T3

La figura 11 describe una forma de realización alternativa de una lámina ondulada 101 en la que los pliegues de ondulación no son todos paralelos uno a otro. Igualmente al dispositivo de la figura 10, el dispositivo de la figura 11 puede estar provisto también, si es necesario, de una lámina de cobertura sobre el lado de la lámina ondulada 101 distal de la piel o, alternativamente, de un raíl anular que rodea la lámina ondulada 101 para mejorar la rigidez estructural de la lámina ondulada 101. Todavía adicionalmente como en el dispositivo de la figura 10, el dispositivo de la figura 11 puede proveerse de una pluralidad de aberturas (no representadas en la figura 11) en la lámina ondulada 101 con el fin de permitir el suministro de agente a través de ésta. Tales aberturas hacen posible utilizar unos huecos 104 para contener material de depósito de agente.

Una característica común de los elementos de soporte 15 ilustrados en las figuras 1-2, 4-7, 9-11 y 13 es que el elemento de soporte 15 contiene huecos (por ejemplo, huecos 7, 97 y 103) en los que puede cargarse un material de depósito. Por otro lado, ciertas formas de realización del elemento de lámina 6, tal como la representada en la figura 5, tienen sus propios huecos 51 para contener el material de depósito. En casos tales como éste y también en casos en los que el elemento de lámina 6 se aplica a la piel como un paso de pretratamiento antes de situar un depósito que contiene/muestraa agente en el lugar de la piel tratado previamente, el elemento de soporte 15 no requiere formar una sola pieza con el elemento de lámina 6 o estar unido fijamente a éste de cualquier forma.

La figura 12 ilustra un elemento de soporte 115 que es la cabeza de un dispositivo manual 112 utilizado para presionar el elemento de lámina 6 hacia dentro de la piel. La cabeza 115 está constituida típicamente por una placa metálica que tiene suficiente espesor (por ejemplo, 0,5 cm o más) para impartir suficiente rigidez a la misma. El elemento de soporte 115 está sujeto al dispositivo 112 por medio de roscas de tornillo 113. La superficie 111 es presionada contra el elemento de lámina 6 con el fin de forzar a los microsaliientes 4 a punzar la piel. La superficie 111 puede tener una curvatura convexa (como se muestra en la figura 12 y como se expone anteriormente haciendo referencia a la figura 8) o puede ser simplemente una superficie plana (es decir, planar). Opcionalmente, el dispositivo 112 puede estar cargado por resorte con el fin de hacer que el elemento de soporte 115 impacte en el lado del elemento de lámina 6 distal de la piel con una fuerza predeterminada.

Aunque el elemento de soporte 15 de la presente invención se ha descrito principalmente en conexión con la aplicación y perforación iniciales de tejido corporal (por ejemplo, la piel) por el elemento de lámina 6 y el microsaliiente 4, los expertos en la materia apreciarán que el elemento de soporte rígido 15 es útil también para la reaplicación (es decir, la aplicación posterior) del elemento laminado 6 y la perforación subsiguiente por los microsaliientes 4 en el mismo lugar de la superficie corporal que la primera aplicación o en un nuevo lugar de la superficie corporal. La perforación posterior de la piel por los microsaliientes 4 en el lugar original de la superficie corporal (es decir, el lugar de la superficie corporal a través del cual perforaron inicialmente los microsaliientes 4) es útil para mantener abiertos los microcortes/microhendiduras cortados por los microsaliientes 4, de modo que el flujo de agente transdérmico pueda continuar sin dificultades. Los dispositivos de suministro/muestreo transdérmico de fármacos, tales como los ilustrados en las figuras 13-18, están adaptados típicamente para adherirse a la piel durante el suministro o muestreo transdérmico. Después de que los microsaliientes 4 creen inicialmente microcortes/microhendiduras a través del estrato córneo, la piel comienza inmediatamente un proceso de curación. Finalmente, las microhendiduras se cerrarán a medida que continúe el proceso de curación. Así, es deseable la reaplicación de presión dactilar para volver a aplicar el elemento de lámina 6 contra la piel con el fin de mantener abiertas las microhendiduras y dejar que el flujo de agente transdérmico se desarrolle sin impedimentos. Esto puede realizarse fácilmente con la estructura de soporte de la presente invención. Cuando el dispositivo de suministro/muestreo transdérmico se adhiere a la piel, el paciente o el técnico pueden reaplicar presión simplemente de manera periódica con los dedos o la mano al lado del dispositivo distal de la piel con el fin de hacer que los microsaliientes 4 vuelvan a perforar el estrato córneo.

Los microsaliientes o microcuchillas 4 están formados generalmente de una sola pieza de material y están suficientemente afilados y son suficientemente largos para penetrar en por lo menos el estrato córneo de la piel. En una forma de realización, los microsaliientes 4 y el elemento de lámina 6 son sustancialmente impermeables o son impermeables al paso de un agente. La anchura de cada microsaliiente puede ser cualquiera de un rango de anchuras. La anchura del microsaliiente en la intersección del microsaliiente y la superficie corporal después de que se haya insertado la disposición de microsaliientes, es típicamente de por lo menos alrededor de 25 μm . La longitud requerida de las cuchillas depende de la variación de la superficie corporal que se está penetrando y corresponde a por lo menos el espesor natural del estrato córneo, porque una de las características principales de invención es que los microsaliientes han de penetrar por lo menos a través del estrato córneo y alcanzar la epidermis. Usualmente, los microsaliientes tendrán una longitud y configuración que alcance una longitud de penetración de aproximadamente 25 μm a aproximadamente 400 μm , estando la profundidad de penetración para la mayoría de las aplicaciones entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 200 μm . Los microsaliientes 4 pueden tener bordes anteriores inclinados (es decir, angulados) 64 (figura 3) para reducir adicionalmente la fuerza de inserción requerida para presionar los microsaliientes hacia dentro del tejido de la piel. Los bordes anteriores de cada microsaliiente 4 pueden tener todos ellos el mismo ángulo o pueden estar a diferentes ángulos adecuados para penetrar en la piel. Alternativamente, el borde anterior de cada microsaliiente puede estar curvado con, por ejemplo, una forma convexa o cóncava o puede estar dividido en cualquier número de segmentos angulados de tal manera que el primer segmento esté relativamente empujado con respecto a la vertical y el segundo segmento esté angulado más gradualmente con respecto a la vertical.

El elemento de lámina 6 puede producirse con un procedimiento de fotolitografía seguido por un procedimiento de grabado químico seguido por una operación de micropunzonado como se describe en el documento WO 97/48440, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia. La forma de realización del elemento de lámina 6 ilustrada en

ES 2 314 995 T3

la figura 5 requiere otra etapa que consiste en transformar el elemento de lámina planar 6 en la forma deseada que define huecos (es decir, espiral, serpentina, círculos concéntricos, etc.). Esto puede realizarse utilizando técnicas bien conocidas de doblado, enrollado, plegado y/o conformado de chapas metálicas.

5 Generalmente, los microsaliientes 4 forman un ángulo de aproximadamente 90° con la superficie 48 (figura 3) del elemento de lámina 6 después de ser punzonados, pero pueden disponerse bajo cualquier ángulo hacia delante o hacia atrás desde la posición perpendicular que facilite la penetración del estrato córneo.

10 El elemento de lámina 6 y los microsaliientes 4 pueden realizarse en materiales que tengan la suficiente resistencia y facilidad de fabricación para producir microsaliientes, tales como vidrios, cerámica, polímeros rígidos, polímeros reforzados (por ejemplo, reforzados con fibras de carbono), metales y aleaciones metálicas. Los ejemplos de metales y aleaciones metálicas incluyen, pero no se limitan a ellos, acero inoxidable, hierro, acero, estaño, zinc, cobre, oro, platino, aluminio, germanio, circonio, titanio y aleaciones de titanio. Cada uno del elemento de lámina y de los microsaliientes puede tener una delgada capa de chapado de oro, platino, iridio, titanio o rodio. Los ejemplos de vidrios incluyen incluyen sílices y vidrios desvitrificados, tal como "PHOTOCERAM" disponible en Corning, NY. Los ejemplos de polímeros incluyen, pero no se limitan a ellos, poliestireno, polimetilmetacrilato, polipropileno, polietileno, "BAKELITE", acetato de celulosa, etilcelulosa, copolímeros de estireno/acrilonitrilo, copolímeros de estireno/butadieno, copolímeros de acrilonitrilo/butadieno/estireno (ABS), cloruro de polivinilo y polímero de ácido acrílico, incluyendo poliacrilatos y polimetacrilatos.

20 El número de microsaliientes 4 y aberturas 8 de cualquiera de las formas de realización del elemento de lámina 6 es variable con respecto a la tasa de flujo deseada, el agente que se esté muestreando o suministrando, el dispositivo de suministro o muestreo utilizado (es decir, electrotransporte, pasivo, osmótico, accionado por presión, etc.) y otros factores, tal como será evidente a un experto en la materia. En general, cuanto mayor sea el número de microsaliientes por unidad de zona (es decir, densidad de microcuchilla), tanto menos concentrado estará el flujo (por microhendidura) del agente en la piel debido a que hay un mayor número de vías de acceso a través de la piel. En consecuencia, un menor número de microsaliientes por unidad de zona lleva a que el transporte del agente a través de la piel sea más concentrado en menos vías de acceso. Mayores concentraciones de agentes en una vía de acceso de la piel pueden llevar a mayores incidencias y/o severidad de reacciones de la piel (por ejemplo, irritación). Por tanto, mayores densidades de microcuchillas reducen la incidencia y/o la severidad de las reacciones de la piel.

30 Un medio de conexión opcional (no representado) puede disponerse previamente en el lado 48 del elemento de lámina 6 que hace contacto con la piel, teniendo dicho medio la configuración representada en las figuras 1-3, como se enseña en el documento WO 98/28037, cuyas descripciones están incorporadas en la presente memoria como referencia. El medio de conexión, si se utiliza, actúa como un conducto para el agente y actúa como un puente entre el depósito que contiene o recoge el agente y la piel, permitiendo así que un agente sea transportado sin impedimentos a través de ésta.

40 Un tipo de dispositivo de suministro/muestreo transdérmico, que puede usarse con la presente invención, se basa en la aplicación de una corriente eléctrica a través de la superficie corporal o "electrotransporte". Los expertos en la materia apreciarán que la presente invención puede usarse en conjunción con una amplia variedad de sistemas de electrotransporte, ya que la invención no está limitada de ninguna forma en este aspecto. A título de ejemplo de sistemas de electrotransporte, puede hacerse referencia a la patente US nº 5.147.296 de Theeuwes *et al.*, nº 5.080.646 de Theeuwes *et al.*, nº 5.169.382 de Theeuwes *et al.*, nº 5.423.739 de Phipps *et al.*, nº 5.385.543 de Haak *et al.*, nº 5.310.404 de Gyory *et al.* y nº 5.169.383 de Gyory *et al.*, pudiendo usarse con la presente invención cualquiera de los sistemas de electrotransporte descritos en éstas.

50 Las figuras 13-17 ilustran un dispositivo representativo 10 de suministro/muestreo de electrotransporte que puede usarse en conjunción con un elemento de soporte 15 y un dispositivo 2 de penetración en la piel de acuerdo con la presente invención. El dispositivo 10 comprende un alojamiento superior 16, un conjunto 18 de placa de circuito, un alojamiento inferior 20, un electrodo donante 22, un contraelectrodo 24, un depósito donante 27, un contradepósito 28 y un adhesivo 30 compatible con la piel. El alojamiento superior 16 presenta alas laterales 31 que ayudan a sujetar el dispositivo 10 en la piel de un paciente. El conjunto 18 de placa de circuito comprende un circuito integrado 19 acoplado a componentes discretos 40 y a una batería 32. El conjunto 18 de placa de circuito está sujeto al alojamiento 16 por vástagos 33 (únicamente está representado uno en la figura 17) que pasan a través de aberturas 13a y 13b, siendo los extremos de los vástagos calentados/fundidos con el fin de fijar por calor el conjunto 18 de placa de circuito al alojamiento 16. El alojamiento inferior 20 está sujeto al alojamiento superior 16 por medio de una capa adhesiva 30, adhiriéndose la superficie superior 34 de la capa adhesiva 30 al alojamiento inferior 20 y al alojamiento superior 16, incluidas las superficies inferiores de las alas 31. En el lado inferior del conjunto 18 de placa de circuito se muestra (parcialmente) una batería de pilas de botón 32. Pueden utilizarse también otros tipos de baterías para alimentar el dispositivo 10 en función de las necesidades.

60 El dispositivo 10 está constituido generalmente por una batería 32, una circuitería electrónica 19, 40, unos electrodos 22, 24, un contradepósito 28, un elemento de soporte 15 que aloja el depósito donante 27, y un dispositivo 2 que penetra en la piel, estando integrados todos ellos en una unidad autónoma. Los electrodos 22, 24 y los depósitos 27, 28 son retenidos por el alojamiento inferior 20. Las salidas (no representadas en la figura 13) del conjunto 18 de placa de circuito hacen contacto eléctrico con los electrodos 24 y 22 a través de unas aberturas 23, 23' en las depresiones 25, 25' formadas en el alojamiento inferior 20, por medio de tiras adhesivas eléctricamente conductoras 42, 42'. Los

ES 2 314 995 T3

electrodos 22 y 24, a su vez, están en contacto mecánico y eléctrico directo con los lados superiores 44', 44 de los depósitos 27 y 28. El lado inferior 46 del contradepósito 28 hace contacto con la piel del paciente a través de la abertura 29 de la capa adhesiva 30. El lado inferior 46' del depósito donante 27 hace contacto con la piel del paciente a través de la pluralidad de aberturas 8 del dispositivo 2 que penetra en la piel, como se aprecia más claramente en la figura 1.

5 El agente en el depósito donante 27 presenta típicamente la forma de una solución, muy preferentemente una solución acuosa, cuya solución está contenida en un material de matriz macizo, tal como una esponja, o una matriz de polímero hidrofílico (por ejemplo, un hidrogel) que permita la movilidad libre del agente a través de ella. El material de matriz del depósito llena las aberturas 8 de tal modo que el depósito de agente esté en contacto con la superficie corporal como se aprecia más claramente en la figura 1. Como se expone anteriormente, un medio de conexión puede situarse
10 como una capa sobre el lado de la lámina 6 proximal a la piel, pasando las microcuchillas 4 a través del mismo. El medio de conexión opcional proporciona una vía de flujo de agente más consistente entre el depósito donante 27 y la piel. Típicamente, el agente está presente inicialmente en el depósito y en el medio de conexión debido a la difusión o debido a que el depósito y el medio de conexión son del mismo material.

15 El dispositivo 10 se adhiere a la superficie corporal del paciente (por ejemplo, la piel) por medio de una capa adhesiva periférica 30 (que tiene un lado adhesivo superior 34 y un lado adhesivo 36 que hace contacto con el cuerpo) y, opcionalmente, elementos de anclaje en el dispositivo 2 de cualquiera de las formas de realización expuestas en la presente memoria. Además, opcionalmente, el medio de conexión 65 puede ser pegajoso o adhesivo para ayudar a mantener el contacto de interfaz con la piel. El lado adhesivo 36 cubre todo el lado inferior del dispositivo 10 excepto
20 en el que están situados el dispositivo 2 y el depósito 28 del contraelectrodo. El lado adhesivo 36 tiene propiedades adhesivas que aseguran que el dispositivo 10 permanezca en su sitio en el cuerpo durante la actividad normal del usuario y, no obstante, permita una retirada razonable después del periodo de uso predeterminado (por ejemplo, 24 horas). El lado adhesivo superior 34 se adhiere al alojamiento inferior 20 y retiene los electrodos y los depósitos de agente dentro de la depresión 25, 25' del alojamiento, y también retiene el dispositivo 2 en el alojamiento inferior 20
25 y el alojamiento inferior 20 en el alojamiento superior 16.

En una forma de realización del dispositivo de suministro/muestreo de agente hay un forro desprendible (no representado) en el dispositivo 10 para mantener la integridad de la capa adhesiva 30 cuando el dispositivo no está en uso. En uso, el forro desprendible es retirado del dispositivo antes de que éste se aplique a la piel. El dispositivo 10 tiene
30 también un interruptor 12 de botón pulsador que, cuando se presiona, conecta el dispositivo 10, lo que se hace evidente para el usuario por medio de un LED 14 que se ilumina. El agente es suministrado a través de la piel del paciente (por ejemplo, en el brazo) por electrotransporte durante un intervalo de suministro predeterminado.

En otras formas de realización de la presente invención se utilizan dispositivos pasivos de suministro o muestreo transdérmico con el elemento de soporte 15 predispuesto sobre la superficie superior del elemento 6. Los expertos en
35 la materia apreciarán que trabajan en este campo que la presente invención puede usarse en conjunción con una amplia variedad de sistemas transdérmicos pasivos, ya que la invención no está limitada en este aspecto. Para ejemplos de sistemas pasivos, puede hacerse referencia, pero sin limitarse a ellas, a las patentes US nº 4.379.454 de Campbell *et al.*, nº 4.588.580 de Gale *et al.*, nº 4.832.953 de Campbell *et al.*, nº 4.698.062 de Gale *et al.*, nº 4.867982 de Campbell *et al.*
40 y nº 5.268.209 de Hunt *et al.*, pudiendo usarse con la presente invención cualquiera de los sistemas descritos en éstas. En la figura 18 se ilustra un ejemplo de un dispositivo pasivo de suministro/muestreo transdérmico. El elemento de soporte 15, que presenta los bordes del elemento de lámina 6 embebidos en la pared anular exterior 53 del mismo, está alojado en una almohadilla o banda de espuma 57 que puede aplicarse a la superficie corporal. Los bordes del elemento de lámina 6 no necesitan estar embebidos en la pared anular exterior, ya que el elemento de lámina 6 puede sujetarse
45 al elemento de soporte 15 como se describe en las formas de realización previas. Extendiéndose a través de la pared anular 53 y el elemento transversal 5 hay una parte superior rígida 59. La parte superior 59 es suficientemente rígida para no deformarse cuando se aplica fuerza a la misma y para transmitir más uniformemente la fuerza aplicada y el desplazamiento de los microsaliientes 4 a través de la longitud y la anchura del elemento de lámina 6. Preferentemente, aunque no se requiere, el dispositivo de suministro/muestreo pasivo tiene un adhesivo periférico en la superficie con
50 el cuerpo de la almohadilla de espuma 57 que hace contacto y un gel de interfaz adhesivo (no representado) en el lado del elemento 2 que hace contacto con el cuerpo.

Los expertos en la materia apreciarán que la presente invención puede usarse también en conjunción con una amplia variedad de sistemas osmóticos y sistemas accionados por presión, ya que la invención no está limitada a un
55 dispositivo particular en este aspecto. A título de ejemplo de dispositivos osmóticos y dispositivos accionados por presión, puede hacerse referencia a las patentes US nº 4.340.480 de Eckenhoff, nº 4.655.766 de Theeuwes *et al.*, nº 4.753.651 de Eckenhoff, nº 5.279.544 de Gross *et al.*, nº 4.655.766 de Theeuwes, nº 5.242.406 de Gross *et al.* y nº 4.753.651 de Eckenhoff, pudiendo usarse cualquiera de ellos con la presente invención.

60 La invención resulta de utilidad conjuntamente con el suministro de agentes dentro de cualquiera de la amplia clase de fármacos suministrados normalmente a través de superficies y membranas corporales, incluyendo la piel. En general, esto incluye fármacos en todas las zonas terapéuticas principales. La invención es útil también en el suministro transdérmico de proteínas, péptidos y fragmentos de los mismos, sean de origen natural, se sinteticen químicamente o se produzcan por vía recombinante. La invención puede usarse adicionalmente en conjunción con el
65 suministro de vacunas, fármacos nucleotídicos, incluyendo fármacos de oligonucleótidos, fármacos de polinucleótidos y genes. Estas sustancias tienen típicamente un peso molecular de por lo menos aproximadamente 300 daltons y, más típicamente, tienen un peso molecular de por lo menos aproximadamente 300 a 40.000 daltons. Como se ha mencionado, el dispositivo 2 de la presente invención puede usarse también con dispositivos de muestreo, incluyendo,

ES 2 314 995 T3

aunque no limitándose a ellos, electrotransporte inverso (es decir, iontoforesis inversa y/o electroósmosis inversa en el caso del muestreo de materiales no cargados, tal como glucosa), osmosis y difusión pasiva. Por ejemplo, puede hacerse referencia a la patente US nº 4.756.314 de Eckenhoff *et al.*, nº 5.438.984 de Schoendorfer, nº 5.279.543 de Glikfeld *et al.* y nº 5.362.307 de Guy *et al.*

5

Se apreciará por los expertos ordinarios en la materia que la invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de la misma o de su carácter esencial. Por tanto, las formas de realización actualmente descritas se consideran en todos los aspectos como ilustrativas y no limitativas. El alcance de la invención está indicado por las reivindicaciones adjuntas y no por la descripción anterior.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (2) para su utilización en la introducción o retirada de un agente a través de una superficie corporal, que comprende un elemento (6) que presenta una pluralidad de microsaliientes (4) que se extienden desde una parte (48) proximal de la superficie corporal del elemento (6), presentando dichos microsaliientes (4) una longitud suficiente para perforar la superficie corporal hasta una profundidad de menos de 500 μm , y un soporte estructural (15) que presenta una rigidez mayor que el elemento (6), **caracterizado** porque el soporte hace contacto y se extiende a través de una parte distal superficial corporal del elemento (6) para definir una pluralidad de huecos (7) sobre el elemento (6) para un depósito que contiene agente o que recibe agente (27).
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el soporte (15) presenta una rigidez mayor a una fuerza aplicada perpendicular a la superficie corporal, que la que presenta el elemento (6).
3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el soporte (15) es suficientemente rígido para desviarse menos de 300 μm bajo una presión de mano o digital manualmente aplicada del dispositivo (2) contra la piel.
4. Dispositivo según la reivindicación 3, en el que el soporte (15) se desvía menos de 50 μm bajo dicha presión.
5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte (15) es suficientemente incompresible para comprimirse menos de 250 μm bajo una presión de mano o digital manualmente aplicada del dispositivo (2) contra la piel.
6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que el soporte (15) se comprime menos de 50 μm bajo dicha presión.
7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento (6) comprende una lámina que, cuando es utilizada está orientada aproximadamente paralela a la superficie corporal, presentando la lámina una pluralidad de aberturas (8) en ella y extendiéndose la pluralidad de microsaliientes (4) desde una superficie proximal corporal (48) de la lámina, estando adaptados dichos microsaliientes (4) para perforar la superficie corporal.
8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte estructural (15) comprende una pluralidad de elementos transversales (5) que definen la pluralidad de huecos.
9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que los elementos transversales (5) están espaciados no más de aproximadamente cuatro veces la distancia entre los microsaliientes adyacentes (4) en dicho elemento de lámina (6).
10. Dispositivo según la reivindicación 8 ó 9, en el que dicha pluralidad de elementos transversales (5) se intersecan generalmente en el centro del soporte estructural (15).
11. Dispositivo según la reivindicación 7, en el que el depósito está en comunicación de transmisión de agente con las aberturas (8) en la lámina.
12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte (15) comprende un elemento periférico (53) y una pluralidad de elementos transversales (5).
13. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte (15) tiene una estructura de panal de miel.
14. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el soporte (15) comprende una lámina corrugada (101).
15. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte presenta una superficie curvada (54) que hace contacto con el elemento (6).
16. Dispositivo según la reivindicación 15, en el que la superficie curvada (54) tiene una forma seleccionada de entre el grupo constituido por convexa y cilíndrica.
17. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte (15) comprende una pluralidad de tiras onduladas (91, 93) dispuestas en alineación perpendicular a la lámina.
18. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la lámina (6) presenta un espesor inferior a 100 μm .
19. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que la lámina (6) está compuesta de metal.
20. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento (6) comprende una lámina que presenta la pluralidad de microsaliientes que se extienden desde un borde proximal de la superficie corporal (49) de la lámina (6) para perforar la superficie corporal, estando la lámina (6), cuando es utilizada, orientada en una relación

ES 2 314 995 T3

aproximadamente perpendicular con respecto a la superficie corporal con el borde proximal de la superficie corporal (49) presentando los microsaliientes (4) que encajan en la superficie corporal.

5 21. Dispositivo según la reivindicación 20, en el que la lámina presenta una configuración que define un hueco (51) para un depósito que contiene agente o que recibe agente.

10 22. Dispositivo según la reivindicación 20, en el que el soporte (15) hace contacto con un segundo borde de la lámina, cuyo segundo borde es opuesto al borde proximal de la superficie corporal (49) que presenta los microsaliientes (4).

10 23. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte estructural (15) comprende un elemento anular (53) que presenta unos elementos transversales radiales.

15 24. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que el elemento (53) es un elemento cuadrado o rectangular que presenta unos elementos transversales diagonales (5).

25. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el soporte estructural comprende:

20 un elemento anular exterior (53);

un elemento anular interior (55) que presenta un diámetro menor que un diámetro del elemento anular exterior (53); y

25 unos elementos transversales radiales (5) que unen el elemento anular interior (55) al elemento anular exterior (53).

30

35

40

45

50

55

60

65

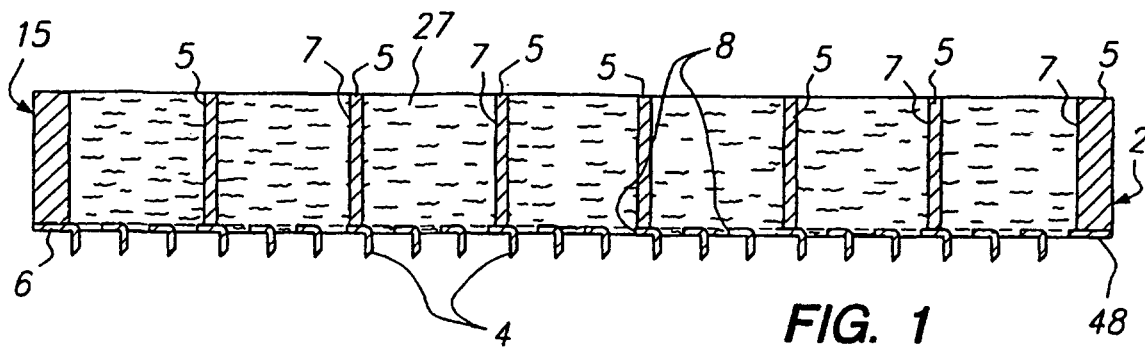


FIG. 1

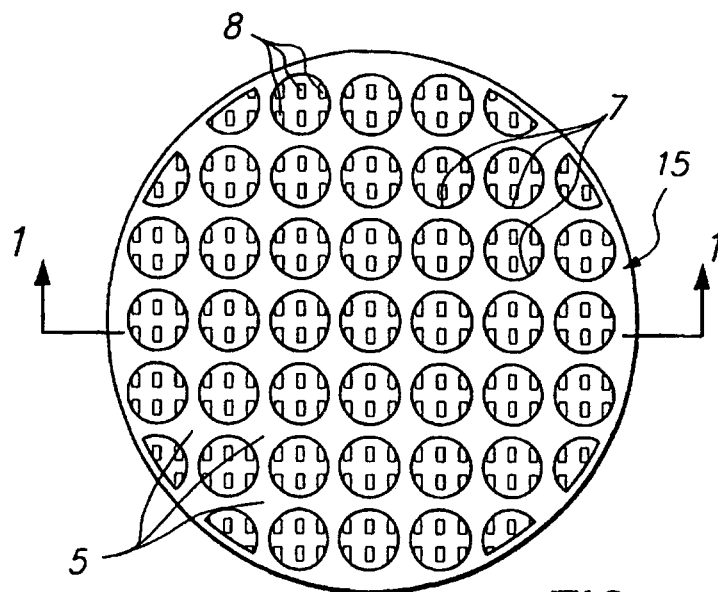


FIG. 2

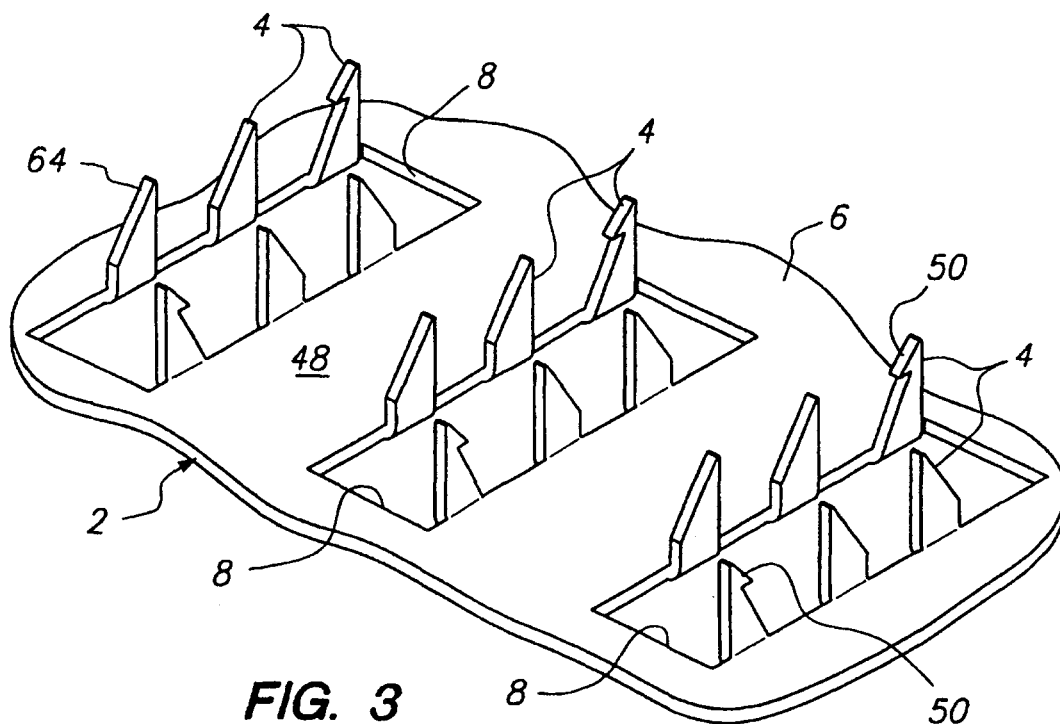
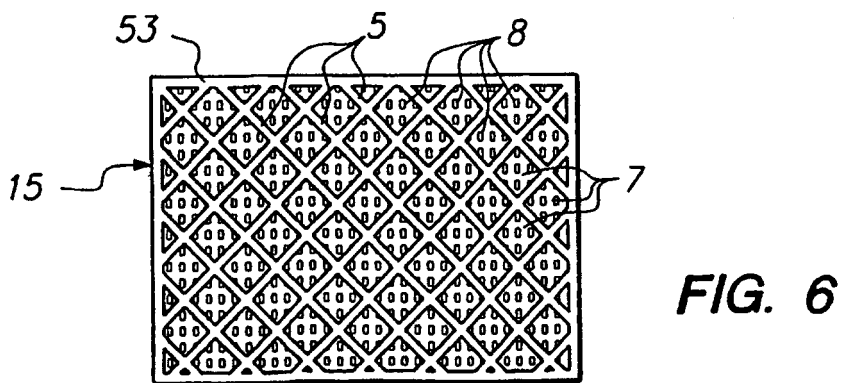
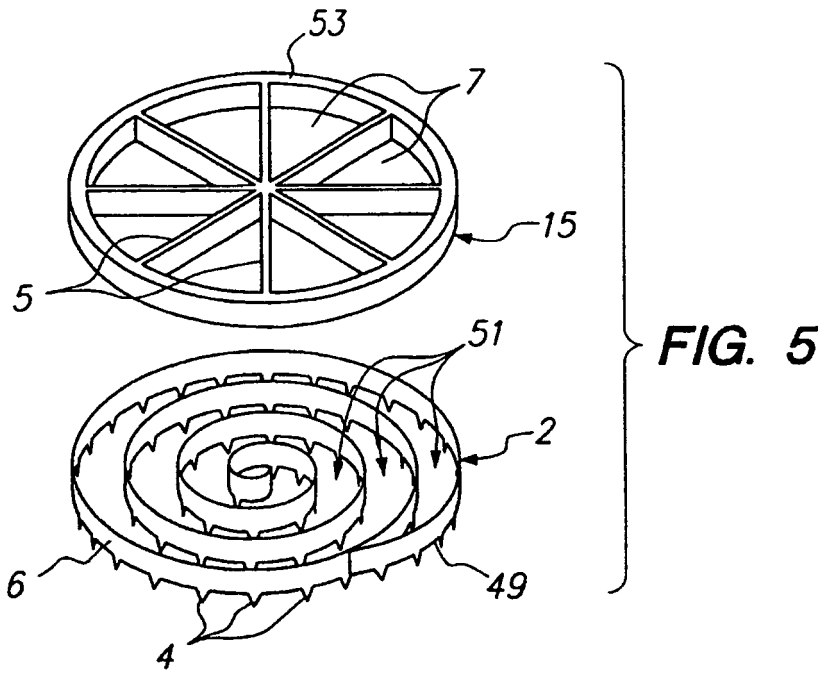
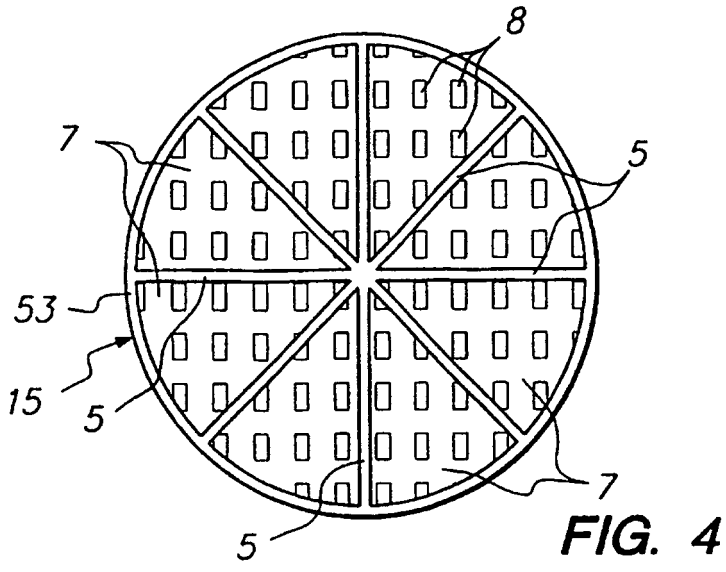


FIG. 3



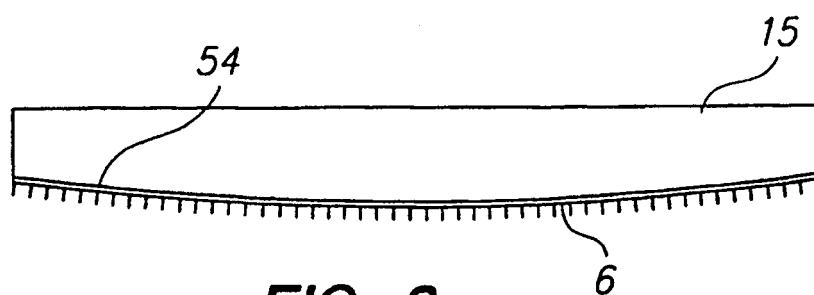
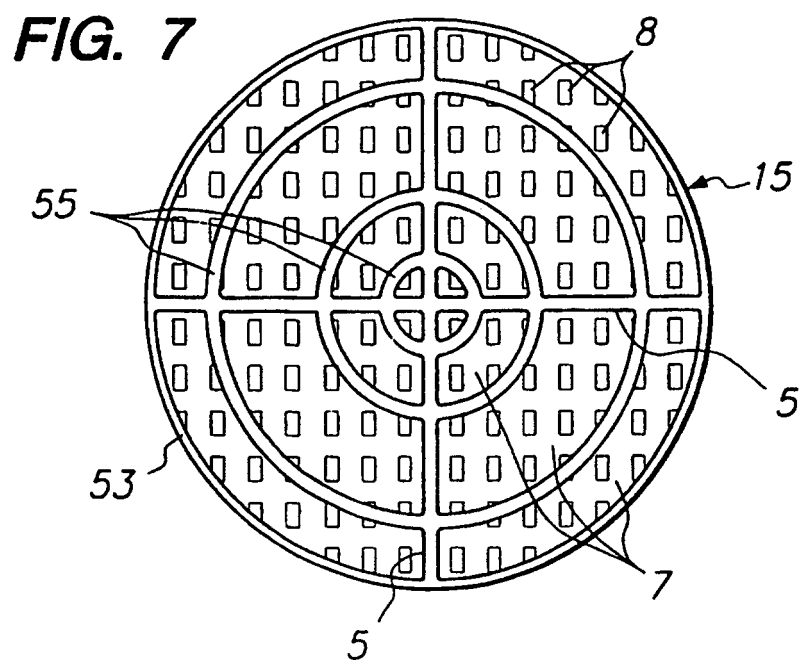


FIG. 8

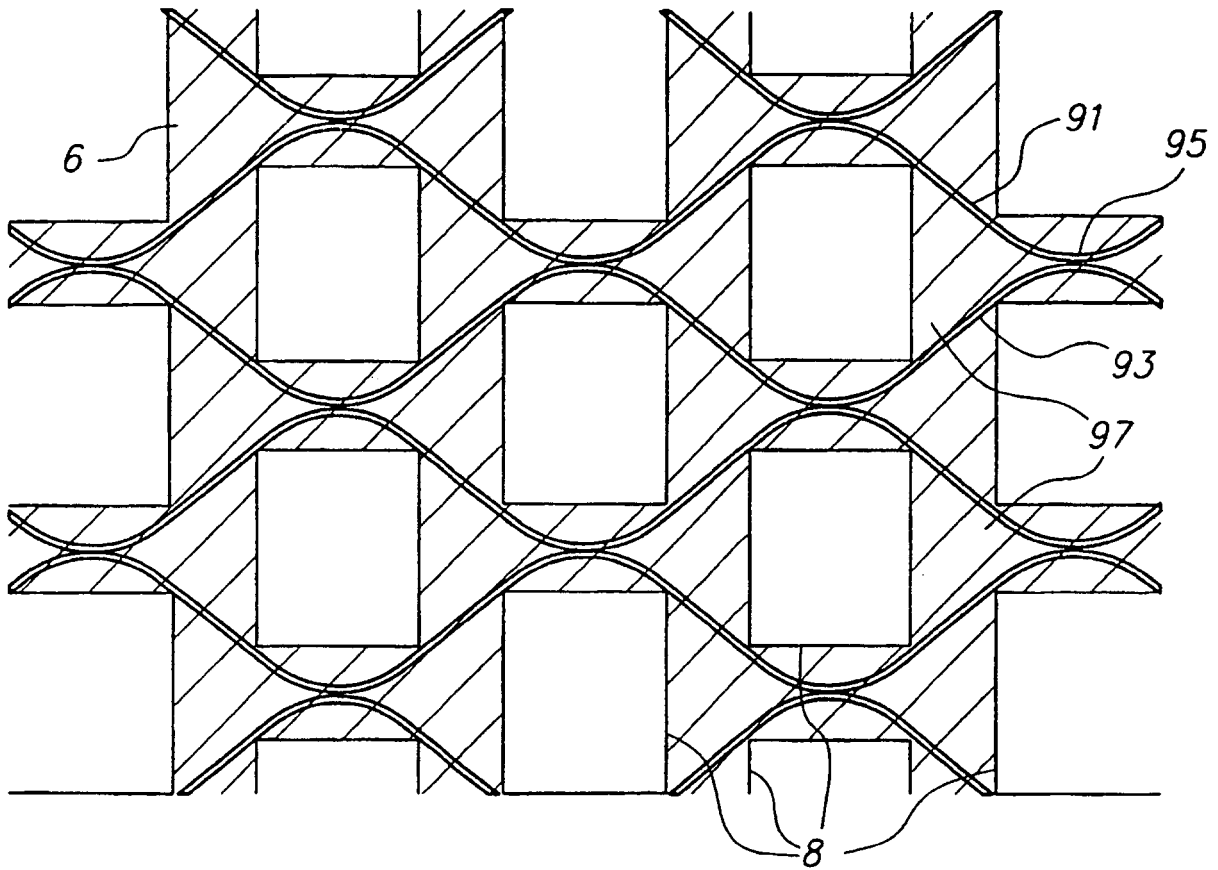
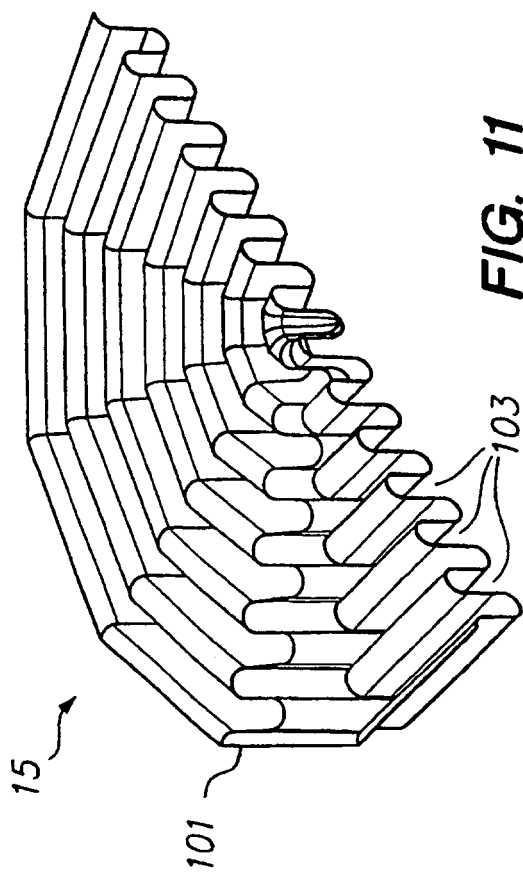
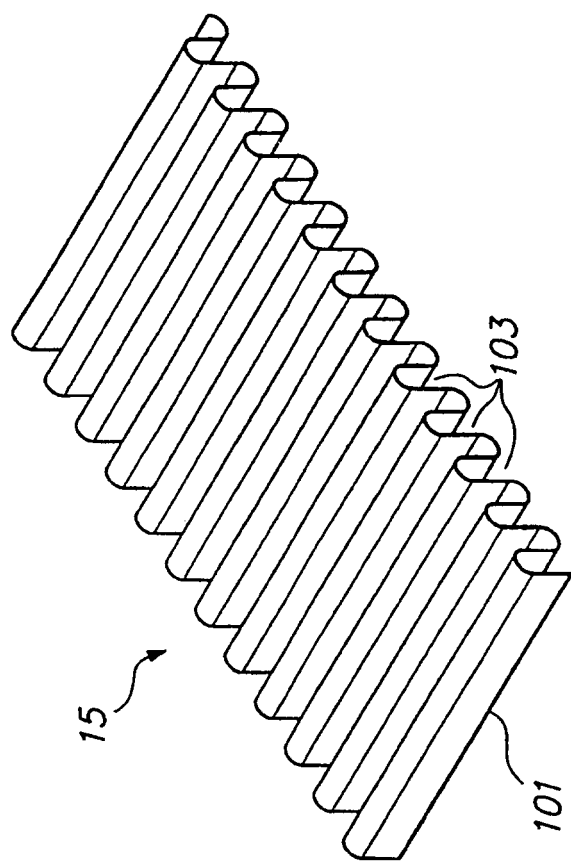


FIG. 9



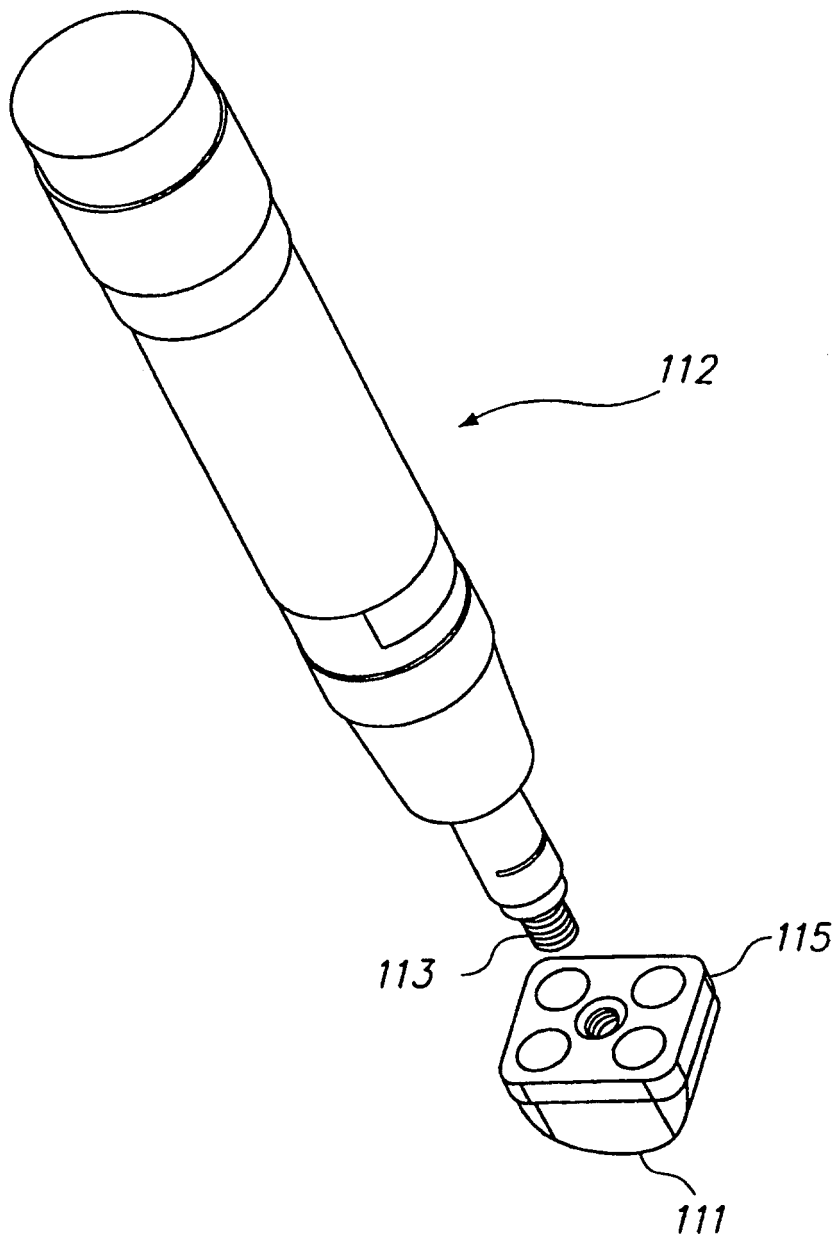
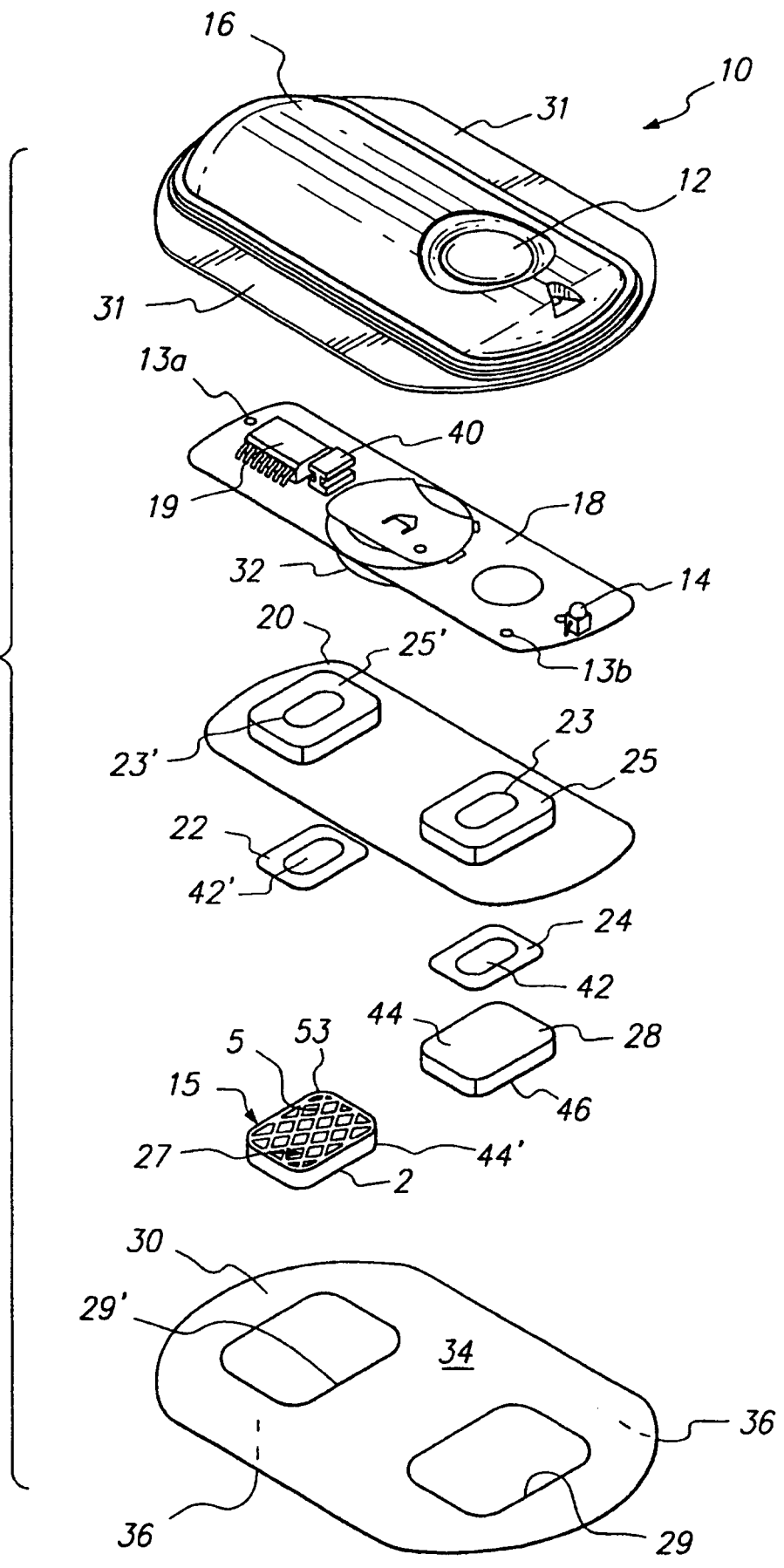


FIG. 12

FIG. 13



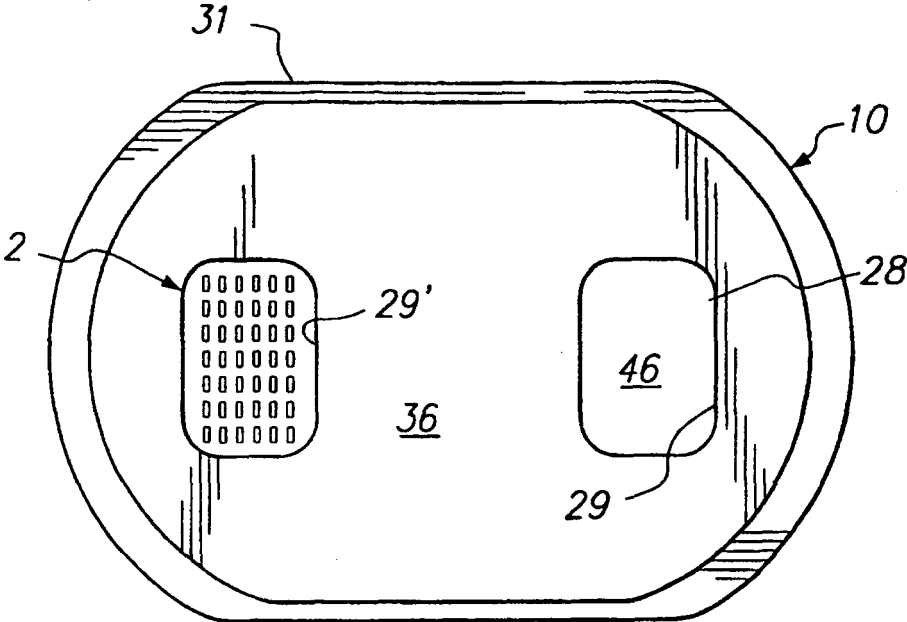


FIG. 14

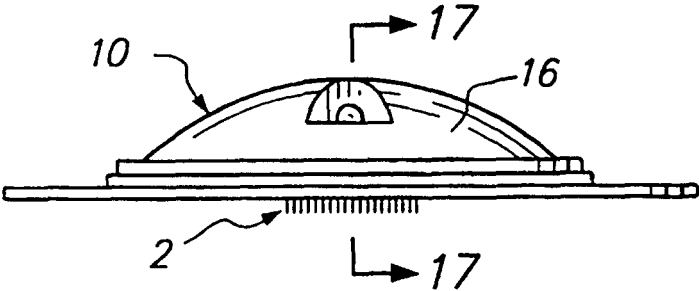


FIG. 15

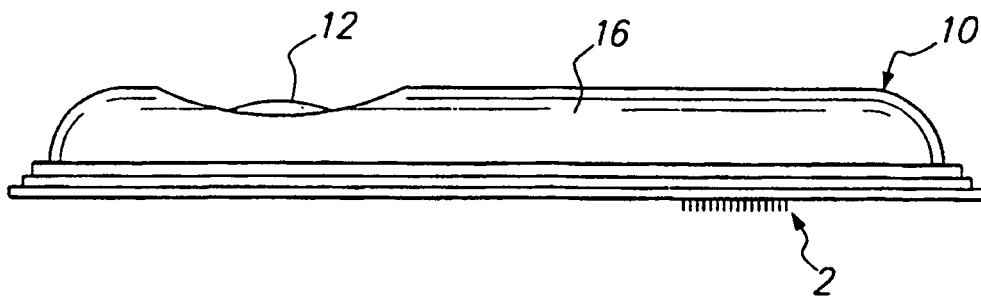


FIG. 16

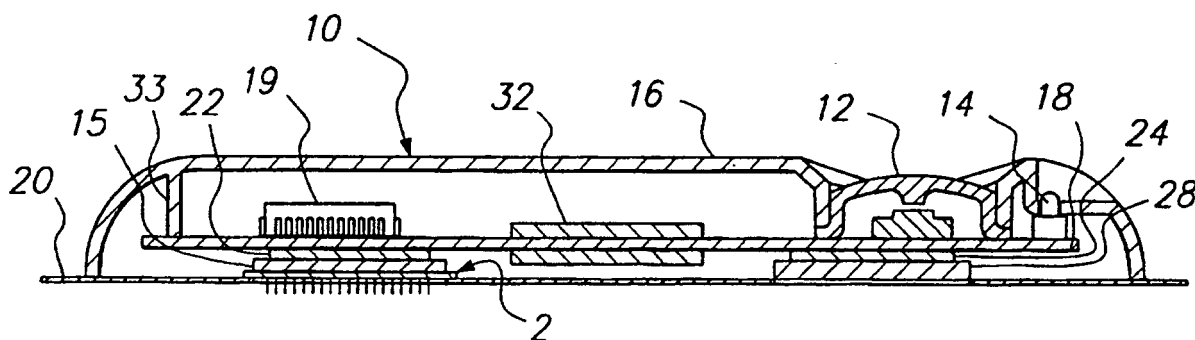


FIG. 17

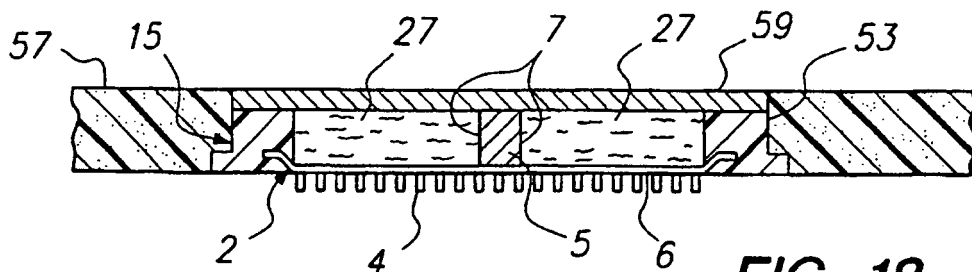


FIG. 18