(11) Número de Publicação: **PT 1037687 E**

(51) Classificação Internacional:
A61M 37/00 (2007.10) ***A61N 1/30*** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1998.12.09**

(30) Prioridade(s): **1997.12.11 US 69339 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2000.09.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.09.03**
245/2008

(73) Titular(es):
ALZA CORPORATION
1010 JOAQUIN ROAD MOUNTAIN VIEW, CA 94043 **US**

(72) Inventor(es):
PATRICK S.-L. WONG **US**
JOSEPH CREAGAN TRAUTMAN **US**
PETER E. DADONNA **US**
MICHAEL G. ZUCK **US**
HYUNOK LYNN KIM **US**

(74) Mandatário:
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO PARA MELHORAMENTO DE FLUXO TRANSDÉRMICO DE AGENTE**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DISPOSITIVO PARA MELHORAMENTO DE FLUXO TRANSDÉRMICO DE AGENTE"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se à distribuição e recolha de amostras transdérmicas de agentes. Mais particularmente, esta invenção refere-se à distribuição transdérmica de agentes, tais como péptidos e proteínas, através da pele, bem como a recolha transdérmica de amostras de agentes do corpo, tais como glucose, outros analitos corporais e substâncias de abuso, tais como álcool e drogas ilícitas.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

O interesse na distribuição percutânea ou transdérmica de péptidos e proteínas para o corpo humano continua a crescer com o crescente número de péptidos e proteínas, úteis do ponto de vista clínico, que têm vindo a estar disponíveis em grandes quantidades e forma pura. A distribuição transdérmica de péptidos e proteínas ainda se depara com problemas significativos. Em muitos casos, a taxa da distribuição ou fluxo de polipéptidos através da pele é insuficiente para produzir um efeito terapêutico desejado devido ao seu grande tamanho/peso molecular e à resultante incapacidade para passar através de vias naturais (poros, folículos capilares, etc.) através da pele. Além disso, os polipéptidos e as proteínas são facilmente degradáveis durante a penetração da pele, antes de atingirem as

células alvo. Do mesmo modo, o fluxo passivo de pequenas moléculas solúveis em água, tais como sais, é limitado.

Um método de aumentar a distribuição transdérmica de agentes consiste na aplicação de uma corrente eléctrica através da superfície corporal ou em "transporte eléctrico". O "transporte eléctrico" refere-se, geralmente, à passagem de um agente benéfico, *e. g.*, um fármaco ou precursor de fármaco, através de uma superfície corporal, tal como pele, membranas mucosas, unhas, e semelhantes. O transporte do agente é induzido ou melhorado por aplicação de um potencial eléctrico, que resulta na aplicação de corrente eléctrica, que distribui ou melhora a distribuição do agente. O transporte eléctrico de agentes através de uma superfície corporal pode ser realizado de várias maneiras. Um processo de transporte eléctrico largamente utilizado, iontoforese, envolve o transporte electricamente induzido de iões carregados. Electro-osmose, outro tipo de processo de transporte eléctrico, envolve o movimento de um solvente com o agente através de uma membrana sob a influência de um campo eléctrico. A electroporação, ainda outro tipo de transporte eléctrico, envolve a passagem de um agente através de poros formados pela aplicação de um impulso eléctrico de alta voltagem a uma membrana. Em muitos casos, podem ocorrer em simultâneo mais do que um destes processos com diferentes extensões. Deste modo, o termo "transporte eléctrico" compreende aqui a sua interpretação mais abrangente possível, para incluir o transporte electricamente induzido ou melhorado de, pelo menos, um agente carregado ou sem carga ou suas misturas, independentemente do(s) mecanismo(s) específico(s) pelo(s) qual(ais) o agente está de facto a ser transportado. A distribuição por transporte eléctrico geralmente aumenta a distribuição de agente, particularmente as taxas de distribuição

de espécies com de grande peso molecular (*e. g.*, polipéptidos), relativamente à distribuição transdérmica passiva ou não assistida electricamente. Contudo, são muito desejáveis mais aumentos nas taxas de distribuição transdérmica e reduções na degradação de polipéptidos durante a distribuição transdérmica.

Um método de aumentar a taxa de distribuição transdérmica de agente envolve o pré-tratamento da pele com, ou co-distribuição com o agente benéfico, um promotor de permeação da pele. A expressão "promotor de permeação" é largamente utilizada aqui para descrever uma substância que, quando aplicada a uma superfície corporal, através da qual o agente é distribuído, melhora o seu fluxo através dela. O mecanismo pode envolver uma redução da resistência eléctrica da superfície corporal à passagem do agente através dela, um aumento na permeoselecção e/ou permeabilidade da superfície corporal, a criação de vias hidrofílicas através da superfície corporal, e/ou uma redução na degradação do agente (*e. g.*, degradação por enzimas da pele) durante o transporte eléctrico.

Tem havido muitas tentativas para romper mecanicamente a pele de modo a melhorar o fluxo transdérmico, tais como, Patentes U.S. Nº 3814097 publicada por Ganderton *et al.*, 5279544 publicada por Gross *et al.*, 5250023 publicada por Lee *et al.* Patente U.S. Nº Re 25637 publicada por Kravitz *et al.* e Pedido PCT WO 96/37155. Estes dispositivos utilizam, tipicamente, estruturas tubulares ou cilíndricas, geralmente para perfurar a camada exterior da pele. Os elementos de perfuração, divulgados nestas referências, estendem-se, geralmente na perpendicular, a partir de um elemento plano fino, tal como um faixa ou folha metálica. A natureza flexível do elemento plano e a forma tubular dos elementos de perfuração resultam numa variedade de

inconvenientes, tais como dificuldades de fabrico, flexão do elemento plano quando se aplica pressão no topo do dispositivo, penetração desigual da pele, penetração insuficiente da pele resultando num baixo fluxo transdérmico e ou transporte eléctrico, irritação aumentada devido a concentração do fluxo de fármaco através de menos vias.

Elementos de perfuração de pele também têm sido vulgarmente utilizados no campo das vacinas. Por exemplo, a Patente US 3072122, de Rosenthal, divulga pontas de vacinação comprimidas a partir de uma folha de metal de fina espessura. As pontas possuem um comprimento de 1-4 mm que é suficientemente longo para provocar sangramento. A folha metálica é montada num cabo plástico e proporciona rigidez suficiente para comprimir as pontas para dentro da pele de doente. As pontas são tipicamente revestidas com uma substância antigénica seca para realizar a vacinação ou inoculação.

Também, a Patente US 3964482, de Gerstel, divulga um dispositivo de distribuição de fármaco para administrar percutaneamente um fármaco, que inclui um reservatório de fármaco possuindo várias pequenas projecções estendendo-se do reservatório, cujas projecções estão adaptadas para penetrarem a pele, possibilitando assim a administração percutânea de um fármaco do reservatório. O dispositivo divulgado por Gerstel não é flexível e, por este motivo, quando colocado em contacto com um corpo de doente, não se adapta à superfície da pele de doente. Em vez disso, para garantir uma penetração eficaz da pele pelas projecções, as próprias projecções têm de estar dispostas com um ângulo que corresponde ao ângulo da pele. Isto é manifestamente inconveniente e difícil de realizar.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um dispositivo adequado para aumentar o fluxo transdérmico. O dispositivo possui microprotuberâncias que penetram de um modo consistente e fiável uma superfície corporal (*e. g.*, pele) para melhorar a distribuição, ou recolha de amostra de agente. O dispositivo da presente invenção pode ser facilmente fabricado em elevada escala e a baixo custo. O dispositivo da presente invenção pode penetrar um estrato córneo da pele com uma pluralidade de microprotuberâncias para formar vias através das quais uma substância, tal como um fármaco, pode ser introduzida (*i. e.*, distribuição) ou uma substância, tal como um analito corporal, pode ser retirada (*i. e.*, recolha de amostras). Uma vantagem principal da presente invenção é que o dispositivo garante uma penetração uniforme (*i. e.*, gerando vias com o mesmo tamanho e profundidade) pelas microprotuberâncias através do dispositivo. Além disso, a presente invenção proporciona, de um modo reprodutível, uma uniformidade de penetração de doente para doente.

De acordo com um aspecto da invenção, proporciona-se um dispositivo para introduzir ou retirar um agente através de uma superfície corporal, compreendendo um elemento possuindo uma pluralidade de microprotuberâncias estendendo-se a partir de uma parte proximal de superfície de corpo do elemento, possuindo as referidas microprotuberâncias um comprimento suficiente para perfurar a superfície corporal até uma profundidade de menos do que 500 μm e um suporte estrutural possuindo maior rigidez do que o elemento, caracterizado por o suporte contactar e estender-se através de uma parte distal de corpo do elemento para definir uma pluralidade de espaços vazios sobre o elemento

para um reservatório de contenção de agente ou de recepção de agente.

Num aspecto, a invenção compreende uma estrutura rígida que contacta e se estende através de um dispositivo flexível possuindo uma pluralidade de microprotuberâncias para perfuração da pele. A estrutura rígida transmite força aplicada ao topo da estrutura de um modo substancialmente uniforme através do dispositivo flexível e, deste modo, transmite um deslocamento uniforme das microprotuberâncias. Isto é realizado com substancialmente menos dissipação da força de aplicação nos elementos compatíveis do dispositivo flexível possuindo as microprotuberâncias. A estrutura rígida proporciona uma tramitância garantida de uma carga aplicada externamente às microprotuberâncias para uma penetração da pele mais fácil, completa e reprodutível. A penetração melhorada da pele pelas microprotuberâncias devido à estrutura rígida é particularmente benéfica na produção de um fluxo aumentado. O deslocamento uniformemente distribuído das microprotuberâncias proporciona uma penetração quase completa por todas as microprotuberâncias de modo a produzir um número substancial de vias de agentes e de continuidade eléctrica (se for utilizado transporte eléctrico) com a pele para um fluxo de agente continuado e reprodutível através da pele.

Num aspecto da invenção, o dispositivo de perfuração de pele flexível compreende uma folha flexível relativamente fina que, em utilização, está adaptada para ser colocada numa relação substancialmente paralela com a superfície corporal a perfurar. A folha possui uma pluralidade de aberturas através dela, que permitem que o agente passe entre um reservatório associado à folha (e tipicamente posicionado na superfície distal de corpo

da folha) e os furos abertos na superfície corporal pelas microprotuberâncias. A folha também possui uma pluralidade de microprotuberâncias (também referidas como microlâminas) estendendo-se de um modo aproximadamente perpendicular a partir de um lado proximal de corpo da folha. Neste aspecto da invenção, uma estrutura de suporte rígida contacta e estende-se através da folha de modo a conferir-lhe mais rigidez estrutural e para distribuir de um modo mais uniforme qualquer força aplicada ao dispositivo com o fim de deslocar mais uniformemente as microprotuberâncias para dentro (*i. e.*, para perfurar) da superfície corporal. Opcionalmente, contudo, de um modo preferido, a estrutura rígida forma um espaço vazio para um reservatório de agente. O reservatório pode ser cheio com um reservatório de contenção/recolha de amostra de agente.

Num segundo aspecto da invenção, o dispositivo de perfuração de pele flexível compreende uma folha flexível relativamente fina possuindo uma configuração definindo um espaço vazio ou espaço para manter um reservatório de contenção de agente ou de recepção de agente. Em utilização, a folha está colocada numa relação substancialmente perpendicular com a superfície corporal a perfurar, de tal modo que a folha possui um bordo de contacto com a superfície corporal, possuindo o referido bordo uma pluralidade de microprotuberâncias estendendo-se a partir dele. Neste aspecto da invenção, uma estrutura de suporte rígida contacta e estende-se através do bordo distal de corpo da folha de modo a conferir-lhe rigidez estrutural e a distribuir de um modo mais uniforme qualquer força aplicada ao dispositivo com o fim de deslocar mais uniformemente as microprotuberâncias para dentro (*i. e.*, para perfurar) da superfície corporal.

O dispositivo da presente invenção pode ser utilizado em associação com distribuição de agente, recolha de amostra de agente ou ambos. Em particular, o dispositivo da presente invenção é utilizado em associação com distribuição transdérmica de fármaco, recolha de amostra transdérmica de analito ou ambas. Os dispositivos de distribuição para utilização com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, dispositivos de transporte eléctrico, dispositivos passivos, dispositivos osmóticos e dispositivos accionados por pressão. Os dispositivos de recolha de amostra para utilização com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, dispositivos de transporte eléctrico invertido, dispositivos passivos, dispositivos accionados por pressão negativa e osmóticos.

O dispositivo da presente invenção pode ser utilizado de uma maneira repetida de modo a manter os microcortes/microincisões na superfície corporal, cujos microcortes/microincisões são criados pelas microprotuberâncias, abertos por extensos períodos de tempo durante a distribuição ou recolha transdérmica de amostra. Isto pode ser facilmente realizado com o doente ou outro técnico da área médica repondo periodicamente pressão no lado distal de pele do dispositivo, obrigando as microprotuberâncias a perfurarem novamente a camada de estrato córneo da pele. Isto ultrapassa o potencial fecho dos cortes/incisões feitos inicialmente devido aos processos naturais de cicatrização do corpo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Nas figuras, números de referência semelhantes referem-se a elementos semelhantes nos diversos desenhos.

A Figura 1 é uma vista ampliada em corte de um suporte rígido e de um elemento de penetração de pele tomada ao longo da linha 1-1 na Figura 2;

A Figura 2 é uma vista em planta do topo do suporte rígido da Figura 1;

A Figura 3 é uma vista em perspectiva ampliada do lado inferior de um dispositivo de penetração de pele com um meio de ligação removido dele para clarificar, de acordo com uma forma de realização da presente invenção;

As Figuras 4, 6 e 7 são vistas em planta do topo de outras formas de realização do suporte rígido;

A Figura 5 é uma vista em perspectiva explodida de uma forma de realização alternativa do suporte rígido e do elemento de penetração de pele;

A Figura 8 é uma vista lateral de outra forma de realização de um suporte e de um elemento de penetração de pele de acordo com a presente invenção;

A Figura 9 é uma vista de topo de ainda outra forma de realização do elemento de suporte da presente invenção;

A Figura 10 é uma vista explodida em perspectiva de ainda outra forma de realização do suporte da presente invenção;

A Figura 11 é uma vista explodida em perspectiva, em corte, de ainda outra forma de realização do suporte da presente invenção;

A Figura 12 é uma vista em perspectiva de um dispositivo portátil possuindo um suporte de acordo com outra forma de realização da presente invenção;

A Figura 13 é uma vista explodida em perspectiva de uma forma de realização de um sistema de transporte eléctrico de distribuição/recolha de amostra de agente de acordo com uma forma de realização da presente invenção;

A Figura 14 é uma vista em planta do fundo do sistema de transporte eléctrico de distribuição/recolha de amostra de agente da Figura 13;

A Figura 15 é uma vista em alçado lateral direito do sistema de transporte eléctrico de distribuição/recolha de amostra de agente da Figura 13;

A Figura 16 é uma vista em alçado posterior do sistema de transporte eléctrico de distribuição/recolha de amostra de agente da Figura 13;

A Figura 17 é uma vista em corte tomada ao longo da linha 17-17 do sistema de transporte eléctrico de distribuição/recolha de amostra de agente, montado, da Figura 15; e

A Figura 18 é uma vista em corte diagramática de um sistema passivo de distribuição/recolha de amostra de agente de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

MODOS PARA REALIZAR A INVENÇÃO

Fazendo agora referência aos desenhos em detalhe, mostra-se, de um modo geral, o dispositivo 2 da presente invenção na Figura 1 compreendendo um elemento 6 de folha de penetração de pele e um elemento 15 de suporte. O dispositivo 2 é utilizado para melhorar a distribuição ou recolha transdérmica de amostra de um agente. Os termos "substância", "agente" e "fármaco" são aqui utilizados de um modo alternado e incluem, de um modo abrangente, substâncias activas em termos fisiológicos ou farmacológicos para produzirem um efeito, ou efeitos, localizados ou sistémicos em mamíferos incluindo humanos e primatas, animais de aviário, domésticos, para competição desportiva ou de quinta ou para administração em animais de laboratório tais como ratinhos, ratos, cobaias e semelhantes. Estes termos também incluem substâncias, tais como glucose, outros analitos corporais que se encontram no tecido, fluido intersticial e/ou sangue, álcool, substâncias lícitas e drogas ilícitas, etc., que podem ser recolhidas através da pele.

A maior barreira ao fluxo transdérmico de agentes (*e. g.*, fármacos a distribuir e analitos a recolher) é a camada mais exterior (*i. e.*, estrato córneo). A divisão interior da epiderme compreende geralmente três camadas habitualmente identificadas como estrato granuloso, estrato de Malpighi, e estrato germinativo. Existe essencialmente pouca ou nenhuma resistência ao transporte ou à absorção de um agente através do estrato

granuloso, estrato de Malpighi e estrato germinativo. O dispositivo 2 compreende um elemento 15 de suporte rígido e um elemento 6 de folha compatível (ver a Figura 3 na qual o dispositivo 2 está numa posição invertida para mostrar as microprotuberâncias) possuindo uma pluralidade de microprotuberâncias 4 estendendo-se para fora a partir dele. O dispositivo 2 é comprimido contra uma área da pele através da qual um agente deve ser distribuído ou recolhido de um modo transdérmico. As microprotuberâncias 4 formam pequenas incisões na pele e penetram, pelo menos, através do estrato córneo de modo a que o agente seja conduzido através da pele com pouca ou nenhuma resistência. Tipicamente, as microprotuberâncias penetram na pele a uma profundidade até 500 µm, mais tipicamente a uma profundidade de 50 a 300 µm. As microprotuberâncias 4 podem ser microlâminas (Figuras 1 e 3), pinos (não mostrados) ou quaisquer de uma variedade de configurações para perfuração da pele ou superfície corporal. As microprotuberâncias 4 penetram o estrato córneo da epiderme quando se aplica pressão ao topo do elemento 15 de suporte para aumentar a administração de, ou recolha de amostra de um agente através de uma superfície corporal. A expressão “superfície corporal” como utilizada aqui refere-se geralmente à pele, membranas mucosas e unhas de um animal ou humano e à superfície exterior de uma planta. As microprotuberâncias 4 penetram a superfície corporal para criarem uma boa condução de agente do sistema para dentro do corpo ou vice-versa.

Nas formas de realização mostradas nas Figuras 1-3, o elemento 6 de folha é formado com uma pluralidade de aberturas 8, possuindo cada abertura 8, pelo menos, uma microprotuberância 4 ao longo da sua periferia. As microprotuberâncias 4 abrem microincisões no estrato córneo,

melhorando, desse modo, o fluxo transdérmico do agente libertado dos ou recolhido nos reservatórios 27 de contenção ou de recolha de agente, alojados pela pluralidade de espaços 7 vazios.

O elemento 6 de folha pode ser constituído por metal, silício ou plástico, embora se prefiram metais tais como aço inoxidável e titânio. O elemento 6 de folha é geralmente compatível e flexível devido à sua espessura relativamente fina. Por exemplo, quando o elemento 6 de folha é constituído por um metal tal como aço inoxidável ou titânio, o elemento 6 de folha irá tipicamente possuir uma espessura de, apenas, cerca de 5 µm a cerca de 100 µm e mais tipicamente cerca de 25 µm a cerca de 50 µm.

De acordo com a presente invenção, um elemento 15 de suporte estrutural rígido possuindo maior rigidez do que o elemento 6 de folha é colocado através do elemento 6 de folha (Figuras 1 e 2). O elemento 15 de suporte impede a deformação ou flexão do elemento 6 de folha à medida que o dispositivo 2 é aplicado na superfície corporal e uma força descendente (*i. e.*, dirigida para a superfície corporal a ser perfurada) é aplicada de modo a obrigar as microprotuberâncias 4 a perfurarem a superfície corporal. O elemento 15 de suporte deve ser suficientemente rígido para se deflectir menos do que 300 µm e, de um modo mais preferido, menos do que 50 µm, sob pressão manualmente aplicada, por dedo ou mão, do dispositivo 2 contra a pele. O elemento 15 de suporte pode possuir uma variedade de configurações, por exemplo, mas não limitado às formas de realização mostradas nas Figuras 1, 2, 4-8 e 13. Na forma de realização mostrada nas Figuras 1 e 2, o elemento 15 de suporte é uma estrutura rígida que forma uma pluralidade de espaços 7 vazios, estendendo-se através da espessura do elemento de

suporte, cujos espaços 7 vazios alojam colectivamente o reservatório 27 (Figura 1) para conter o agente que deve ser distribuído ou para receber o agente que deve ser recolhido. Entre os espaços 7 vazios existe uma pluralidade de suportes ou elementos 5 transversais que estão em contacto com e se estendem através da largura ou comprimento do elemento 6 de folha. Os elementos 5 transversais transmitem força que é aplicada ao topo do dispositivo 3 de um modo uniforme através do elemento 6 de folha de modo a que cada uma das microprotuberâncias 4 seja deslocada (para dentro da pele) da mesma quantidade para uma penetração mais uniforme da pele pelas microprotuberâncias 4. Quando utilizado com um dispositivo de transporte eléctrico transdérmico, o elemento 6 de folha e/ou elemento 15 de suporte estão, de um modo preferido, electricamente separados ou isolados dos elementos condutores de corrente (*e. g.*, os eléctrodos) do dispositivo de transporte eléctrico de modo a evitar que o reservatório de fármaco fique em curto-circuito. Isto pode ser realizado utilizando materiais ou revestimentos electricamente não condutores, electricamente isolantes, para o elemento 6 de folha e/ou elemento 15 de suporte.

De um modo preferido o elemento 15 de suporte também possui uma baixa compressibilidade. De um modo ideal, o elemento 15 de suporte comprime-se de uma distância de menos do que 250 µm e, de um modo mais preferido, menos do que 50 µm, durante uma pressão manualmente aplicada, por dedo ou mão, do dispositivo contra a pele. De um modo muito preferido, o elemento 15 de suporte irá apresentar uma flexibilidade e compressibilidade combinadas de menos do que cerca de 250 µm durante uma pressão manualmente aplicada, por dedo ou mão, do dispositivo contra a pele.

O elemento 15 de suporte eventualmente feito de qualquer material possuindo a elevada rigidez anteriormente mencionada e, de um modo preferido, a baixa compressibilidade anteriormente mencionada. Materiais adequados incluem metais, ligas metálicas, cerâmica, vidros, plásticos rígidos e reforçados (*e. g.*, fibra de carbono reforçada).

Várias formas de realização do elemento de suporte estão ilustradas nas Figuras 2 e 4-13. Nas formas de realização mostradas nas Figuras 2, 4-7 e 13, o elemento 15 de suporte está dotado com uma parede 53 periférica (*e. g.*, anular) possuindo, pelo menos, um elemento 5 transversal estendendo-se através do elemento 15 de suporte de modo a criar uma pluralidade de espaços 7 vazios que alojam o reservatório para o agente e para distribuir uma força aplicada de um modo substancialmente uniforme através do elemento 6 de folha (*i. e.*, sem encurvar ou flectir a folha 6). Os elementos transversais estendem-se de um modo geralmente diagonal nas Figuras 4, 5, 6 e 13 através do volume limitado pela parede exterior do elemento 15 de suporte. Diagonal, como utilizado aqui, pretende descrever outras formas de realização que não elementos transversais unindo dois vértices de uma figura rectilínea que não sejam adjacentes ou passando através de dois bordos não adjacentes de um poliedro, como é evidente a partir das formas de realização mostradas nas figuras. Como se pode ver, os elementos transversais incluem elementos transversais oblíquos (Figura 6) e não oblíquos (Figura 7) bem como configurações de favo de mel (Figura 2). O número de elementos transversais depende de vários factores, por exemplo, da integridade estrutural relativa ou flexibilidade do elemento 6 de folha e do elemento 15 de suporte, da distância através do elemento 15 de suporte, do tamanho da área de contacto de pele de reservatório de agente e do volume do

reservatório de agente. Em geral, quando se utiliza um elemento 6 de folha formado por um metal muito fino, a distância máxima entre elementos 5 transversais adjacentes, no elemento 15 de suporte, não será mais do que cerca de 4 vezes e, de um modo preferido, não mais do que cerca de 2 vezes, a distância entre microprotuberâncias 4 adjacentes no elemento 6 de folha. A Figura 7 ilustra que o elemento 15 de suporte pode ser dotado com uma pluralidade de paredes 55 anulares interiores ligadas pelos elementos 5 transversais à parede 53 anular exterior.

A Figura 5 ilustra uma forma de realização alternativa do elemento 6 de folha, em que as microprotuberâncias 4 se estendem para fora a partir de um bordo 49 de contacto de corpo de um elemento 6 de folha, fino. Nesta forma de realização, o plano do elemento 6 de folha está orientado numa relação aproximadamente perpendicular com a superfície corporal durante a utilização. O elemento 6 de folha possui uma configuração em espiral que define espaços 51 vazios para manterem um reservatório de contenção de agente ou de recepção de agente (não mostrado na Figura 5). Também se pode utilizar o enrolamento, dobragem (não mostrada) e encurvamento (não mostrado) bem como outras formas para a formação do elemento 6 de folha a partir do seu estado geralmente planar ao longo do seu comprimento para formar uma estrutura possuindo uma pluralidade de espaços 51 vazios. Numa forma de realização preferida, os espaços 51 vazios estão em comunicação com os espaços 7 vazios do elemento 15 de suporte.

A superfície do elemento 15 de suporte que contacta o lado/bordo distal de pele do elemento 6 de folha é, de um modo geral, mostrado como plana (*i. e.*, planar) nas Figuras 1 e 5. De um modo muito preferido, contudo, a superfície do elemento 15 de suporte que contacta o elemento 6 de folha possui uma

superfície 54 convexa ou curva (*e. g.*, com forma cilíndrica) como se mostra melhor na Figura 8. O raio de curvatura da superfície 54 com forma convexa ou cilíndrica é, de um modo preferido, mais do que cerca de 5 cm, de um modo mais preferido mais do que cerca de 10 cm.

A Figura 9 ilustra uma forma de realização alternativa do elemento 15 de suporte. Nesta forma de realização, o elemento de suporte 15 está dotado com uma pluralidade de tiras que possuem uma forma ondulada e estão orientadas perpendicularmente em relação ao plano do elemento 6 de folha. O elemento 6 de folha possui a mesma configuração mostrada na Figura 3 com aberturas 8 e microprotuberâncias 4 associadas (não mostradas na Figura 9). As tiras 91, 93 onduladas são, de um modo preferido, fixas conjuntamente nos seus pontos 95 de contacto, tal como por soldadura, no caso em que as folhas 91, 93 são constituídas por metal ou plástico. A configuração ondulada das tiras 91, 93 adjacentes cria espaços 97 vazios entre elas para conter um material de reservatório adequado. Deste modo, a altura das tiras 91 e 93 será determinada, em parte, pela espessura do material de reservatório carregado dentro dos espaços 97 vazios.

A Figura 10 ilustra ainda outra forma de realização do elemento 15 de suporte. Nesta forma de realização, o elemento 15 de suporte está dotado com uma folha 101 ondulada. A folha 101 ondulada está adaptada para contactar o lado distal de pele do elemento 6 de folha. Se necessário, pode utilizar-se uma folha de cobertura (não mostrada na Figura 10) cobrindo o lado distal de pele da folha 101 ondulada, ou calhas (não mostradas na Figura 10) ao longo dos bordos laterais da folha 101 ondulada para proporcionar rigidez adicional e para impedir qualquer tendência da folha 101 para se flectir ou dobrar ao longo das

dobras onduladas quando se aplica força no lado distal de pele da folha 101. Opcionalmente, a folha 101 ondulada pode possuir uma pluralidade de aberturas, tornando, desse modo, possível ao agente deslocar-se através da folha 101 ondulada. O tamanho e número de aberturas (não mostradas na Figura 10) não são críticos desde que a integridade estrutural e rigidez da folha 101 ondulada não fique comprometida. Isto tornaria possível colocar material de reservatório adicional dentro dos espaços 104 vazios adjacentes ao lado distal de pele da folha 101. Como nas outras formas de realização, um material de reservatório pode ser carregado dentro dos espaços 103 vazios formados entre o ondulado e o elemento 6 de folha subjacente (não mostrado na Figura 10).

A Figura 11 divulga uma forma de realização alternativa de uma folha 101 ondulada na qual as dobras de ondulado não são todas paralelas umas às outras. Semelhante ao dispositivo da Figura 10, o dispositivo da Figura 11 também pode ser dotado, se necessário, com uma folha de cobertura sobre o lado distal de pele da folha 101 ondulada, ou, em alternativa, com uma folha 101 ondulada envolvendo uma calha anular, de modo a melhorar a rigidez estrutural da folha 101 ondulada. Ainda como no dispositivo da Figura 10, o dispositivo da Figura 11 pode ser dotado com uma pluralidade de aberturas (não mostradas na Figura 11) na folha 101 ondulada de modo a permitir a distribuição de agente através delas. Tais aberturas tornam possível utilizar espaços 104 vazios para conter material de reservatório de agente.

Uma característica comum dos elementos 15 de suporte ilustrados nas Figuras 1-2, 4-7, 9-11 e 13, é que o elemento 15 de suporte contém espaços vazios (*e. g.*, espaços 7, 97 e 103

vazios) dentro dos quais se pode carregar um material de reservatório. Por outro lado, certas formas de realização do elemento 6 de folha tal como o mostrado na Figura 5 possuem os seus próprios espaços 51 vazios para conterem o material de reservatório. Em casos como este e também em casos em que o elemento 6 de folha é aplicado na pele como um passo de pré-tratamento antes da colocação de um reservatório de contenção/recolha de amostra de agente no sítio de pele pré-tratada, o elemento 15 de suporte não necessita de ser uma parte integrante ou então fixamente ligada ao elemento 6 de folha.

A Figura 12 ilustra um elemento 115 de suporte que é a cabeça de um dispositivo 112 portátil utilizado para comprimir o elemento 6 de folha para dentro da pele. A cabeça 115 está tipicamente dotada de uma chapa metálica possuindo espessura suficiente (*e. g.*, 0,5 cm ou mais) para lhe conferir rigidez suficiente. O elemento 115 de suporte está ligado ao dispositivo 112 por meio de roscas 113 de parafuso. A superfície 111 é comprimida contra o elemento 6 de folha de modo a obrigar as microprotuberâncias 4 a perfurarem a pele. A superfície 111 pode possuir quer uma curvatura convexa (como mostrado na Figura 12 e como discutido anteriormente em associação com a Figura 8) ou pode ser simplesmente uma superfície plana (*i. e.*, planar). Opcionalmente, o dispositivo 112 pode ser carregado por mola de modo a obrigar o elemento 115 de suporte a colidir com o lado distal de pele do elemento 6 de folha com uma força predeterminada.

Embora o elemento 15 de suporte da presente invenção tenha sido descrito, em primeiro lugar, em associação com a aplicação inicial e perfuração do tecido corporal (*e. g.*, pele) pelo

elemento 6 de folha e microprotuberância 4, os especialistas na técnica irão entender que o elemento 15 de suporte rígido também é útil para novas aplicações (*i. e.*, aplicação subsequente) do elemento 6 de folha e subsequente perfuração pelas microprotuberâncias 4, quer no mesmo sítio de superfície corporal que na primeira aplicação ou num novo sítio de superfície corporal. A subsequente perfuração da pele pelas microprotuberâncias 4 no sítio original de superfície corporal (*i. e.*, o sítio de superfície corporal que as microprotuberâncias 4 perfuraram inicialmente) é útil para manter os microcortes/microincisões abertos pelas microprotuberâncias 4 de modo a que o fluxo transdérmico de agente possa continuar desimpedido. Os dispositivos de distribuição/recolha de amostra transdérmica de fármaco, tais como os divulgados nas Figuras 13-18, estão tipicamente adaptados para aderirem à pele durante a distribuição ou recolha de amostra transdérmica. Após as microprotuberâncias 4 criarem, inicialmente, microcortes/microincisões através do estrato córneo, a pele inicia imediatamente um processo de cicatrização. Eventualmente, as microincisões irão fechar-se à medida que o processo de cicatrização continue. Por este motivo, é desejável reaplicar a pressão por dedo para voltar a aplicar o elemento 6 de folha contra a pele, de modo a manter as microincisões abertas e o fluxo transdérmico de agente desimpedido. Isto pode ser facilmente realizado com a estrutura de suporte da presente invenção. Quando o dispositivo de distribuição/recolha de amostra transdérmica está fixo na pele, o doente ou técnico pode simplesmente reaplicar, periodicamente, pressão de dedo ou mão ao lado distal de pele do dispositivo de modo a obrigar as microprotuberâncias 4 a perfurarem de novo o estrato córneo.

As microprotuberâncias ou microlâminas 4 são geralmente formadas de uma peça única de material e são suficientemente afiadas e longas para penetrarem, pelo menos, o estrato córneo da pele. Numa forma de realização, as microprotuberâncias 4 e o elemento 6 de folha são essencialmente impermeáveis ou são impermeáveis à passagem de um agente. A largura de cada microprotuberância pode ser qualquer de uma gama de larguras. A largura da microprotuberância na intersecção da microprotuberância e da superfície corporal após o conjunto de microprotuberâncias ter sido inserido é, tipicamente, pelo menos, cerca de 25 µm. O comprimento necessário das lâminas está sujeito à variação da superfície corporal a ser penetrada e corresponde, pelo menos, à espessura natural do estrato córneo, para uma das características principais da invenção as microprotuberâncias devem penetrar, pelo menos, através do estrato córneo e para dentro da epiderme. Normalmente, as microprotuberâncias possuirão um comprimento e configuração que alcança uma profundidade de penetração de cerca de 25 µm a cerca de 400 µm, com a profundidade de penetração para a maioria das aplicações estando entre cerca de 50 µm a cerca de 200 µm. As microprotuberâncias 4 podem possuir bordos 64 de avanço (Figura 3) inclinados (*i. e.*, angulares), para reduzir mais a força de inserção necessária para comprimir as microprotuberâncias para dentro do tecido de pele. Os bordos de avanço de cada microprotuberância 4 podem possuir, todos, o mesmo ângulo ou podem possuir ângulos diferentes, adequados para a penetração da pele. Em alternativa, o bordo de avanço de cada microprotuberância pode ser curvo, possuindo, por exemplo, uma forma convexa ou côncava ou ser dividido em vários segmentos angulares, tal como o primeiro segmento ser relativamente acentuado em relação à vertical e o segundo segmento ser mais gradualmente angular em relação à vertical.

O elemento 6 de folha pode ser produzido por um processo de fotolitografia seguido de um processo de decapagem química seguido de uma operação de microcorte, como divulgado no documento WO 97/48440, cuja divulgação é incorporada aqui como referência. A forma de realização do elemento 6 de folha ilustrada na Figura 5 requer um passo adicional de formação do elemento 6 de folha planar na forma desejada que defina um espaço vazio (*i. e.*, espiral, serpentina, círculos concêntricos, etc.). Isto pode ser realizado utilizando técnicas bem conhecidas de encurvamento, laminagem, dobragem e/ou perfilagem de folha metálica.

Geralmente, as microprotuberâncias 4 fazem um ângulo de cerca de 90° com a superfície 48 (Figura 3) do elemento 6 de folha após ser furada, mas podem ser dispostas em qualquer ângulo, para a frente ou para trás, a partir da posição perpendicular que facilite a penetração do estrato córneo.

O elemento 6 de folha e as microprotuberâncias 4 podem ser feitos de materiais que possuam resistência suficiente e sejam passíveis de serem trabalhados para produzirem as microprotuberâncias, tais como, vidros, cerâmica, polímeros rígidos, polímeros reforçados (*e. g.*, reforço de fibra de carbono), metais e ligas metálicas. Exemplos de metais e ligas metálicas incluem mas não se limitam a aço inoxidável, ferro, aço, estanho, zinco, cobre, ouro, platina, alumínio, germânio, zircónio, titânio e ligas de titânio. Tanto o elemento de folha como as microprotuberâncias podem possuir uma fina camada de ouro, platina, irídio, titânio, ou revestimento de ródio. Exemplos de vidros incluem sílicas e vidros desvitrificados, tal como “PHOTOCERAM” comercializado por Corning in Corning, NY.

Exemplos de polímeros incluem mas não se limitam a poliestireno, polimetilmetacrilato, polipropileno, polietileno, "BAKELITE", acetato de celulose, etilcelulose, copolímeros de estireno/acrilonitrilo, copolímeros de estireno/butadieno, copolímeros de acrilonitrilo/butadieno/estireno (ABS), polímeros de policloreto de vinilo e ácido acrílico incluindo poliacrilatos e polimetacrilatos.

O número de microprotuberâncias 4 e aberturas 8 de qualquer das formas de realização do elemento 6 de folha é variável em relação à taxa de fluxo desejada, agente a recolher ou distribuir, dispositivo de distribuição ou recolha de amostra utilizado (*i. e.*, transporte eléctrico, passivo, osmótico, accionado por pressão, etc.) e outros factores, como será evidente para um especialista na técnica. Em geral, quanto maior o número de microprotuberâncias por unidade de área (*i. e.*, densidade de microlâmina), menos concentrado o fluxo (por microincisão) do agente na pele, devido a existir um grande número de vias através da pele. Consequentemente, um menor número de microprotuberâncias por unidade de área leva a que o transporte do agente através da pele se torne mais concentrado em menos vias. Maiores concentrações de agentes num trajecto de pele podem conduzir a maiores incidências e/ou gravidade de reacções da pele (*e. g.*, irritação). Por esse motivo, maiores densidades de microlâmina reduzem a incidência e/ou gravidade das reacções da pele.

Um meio de ligação opcional (não mostrado) pode ser predisposto no lado 48 de contacto de pele do elemento 6 de folha possuindo a configuração mostrada nas Figuras 1-3 como explicado no documento WO 98/28037, cuja divulgação é aqui incorporada como referência. O meio de ligação, se utilizado,

actua como uma conduta para o agente e actua como uma ponte entre o reservatório de contenção ou recolha de agente e a pele, permitindo, deste modo, que um agente seja transportado sem impedimentos através dele.

Um tipo de dispositivo de distribuição/recolha de amostra transdérmica, que pode ser utilizado com a presente invenção conta com a aplicação de uma corrente eléctrica através da superfície corporal ou "transporte eléctrico". Será entendido pelos especialistas no campo técnico, que a presente invenção pode ser utilizada em associação com uma larga variedade de sistemas de transporte eléctrico, visto que a invenção não está limitada de nenhum modo a este respeito. Como exemplos de sistemas de transporte eléctrico, pode ter-se como referência as Patentes U.S. Nº 5147296 de Theeuwes *et al.*, 5080646 de Theeuwes *et al.*, 5169382 de Theeuwes *et al.*, 5423739 de Phipps *et al.*, 5385543 de Haak *et al.*, 5310404 de Gyory *et al.* e 5169383 de Gyory *et al.*, das quais, qualquer dos sistemas de transporte eléctrico divulgados pode ser utilizado com a presente invenção.

As Figuras 13-17 ilustram um dispositivo 10 de distribuição/recolha de amostra de transporte eléctrico representativo que pode ser utilizado em associação com um elemento 15 de suporte e um dispositivo 2 de penetração de pele de acordo com a presente invenção. O dispositivo 10 compreende uma estrutura 16 de alojamento superior, uma unidade 18 de placa de circuito, uma estrutura 20 de alojamento inferior, eléctrodo 22 dador, contra-eléctrodo 24, reservatório 27 dador, contra-reservatório 28 e adesivo 30 compatível com a pele. A estrutura 16 de alojamento superior possui abas 31 laterais que ajudam a manter o dispositivo 10 numa pele de doente. A unidade 18 de placa de circuito impresso compreende um

circuito 19 integrado ligado a componentes 40 discretos e bateria 32. A unidade 18 de placa de circuito está ligada à estrutura 16 de alojamento por postes 33 (apenas um mostrado na Figura 17) passando através das aberturas 13a e 13b, estando a extremidades dos postes aquecidas/fundidas de modo a escorar por calor a unidade 18 de placa de circuito à estrutura 16 de alojamento. A estrutura 20 de alojamento inferior está ligada à estrutura 16 de alojamento superior por meio de uma camada 30 adesiva, estando a superfície 34 superior da camada 30 adesiva ligada por adesivo tanto à estrutura 20 de alojamento inferior como à estrutura 16 de alojamento superior incluindo as superfícies de fundo das abas 31. Mostra-se (parcialmente) na parte de baixo da unidade 18 de placa de circuito uma bateria 32 do tipo botão. Também podem ser empregues outros tipos de baterias para alimentar o dispositivo 10 dependendo da necessidade.

O dispositivo 10 está geralmente dotado de uma bateria 32, circuitos 19, 40 electrónicos, eléctrodos 22, 24, contra-reservatório 28, elemento 15 de suporte, reservatório 27 dador de estrutura de alojamento e dispositivo 2 de penetração de pele, estando todos integrados numa unidade autónoma. Os eléctrodos 22, 24 e os reservatórios 27, 28 estão retidos pela estrutura 20 de alojamento inferior. As saídas (não mostradas na Figura 13) da unidade 18 de placa de circuito fazem contacto eléctrico com os eléctrodos 24 e 22 através das aberturas 23, 23' nas depressões 25, 25' formadas na estrutura 20 de alojamento inferior, por meio de tiras 42, 42' adesivas electricamente condutoras. Os eléctrodos 22 e 24, por sua vez, estão em contacto directo, mecânico e eléctrico, com os lados 44', 44 superiores dos reservatórios 27 e 28. O lado 46 inferior do contra-reservatório 28 contacta a pele do doente

através da abertura 29 na camada 30 adesiva. O lado 46' inferior do reservatório 27 dador contacta a pele do doente através da pluralidade de aberturas 8 no dispositivo 2 de penetração de pele, como melhor se mostra na Figura 1. O agente, no reservatório 27 dador, está tipicamente na forma de uma solução, de um modo muito preferido, uma solução aquosa, cuja solução está contida num material de matriz sólida tal como uma esponja, uma matriz polimérica hidrofílica (*e. g.*, um hidrogel) que permite livre mobilidade do agente através dela. O material de matriz de reservatório enche as aberturas 8 de tal modo que o reservatório de agente fica em contacto com a superfície corporal como se pode ver na Figura 1. Como discutido acima, pode colocar-se um meio de ligação como uma camada no lado proximal de pele da folha 6, com as microlâminas 4 passando através dele. O meio de ligação opcional proporciona um trajecto de fluxo de agente mais consistente entre o reservatório 27 dador e a pele. Tipicamente, o agente está presente, inicialmente, tanto no reservatório como no meio de ligação devido a difusão ou devido ao reservatório e meio de ligação serem do mesmo material.

O dispositivo 10 adere à superfície corporal de doente (*e. g.*, pele) por meio de uma camada 30 adesiva periférica (que possui um lado 34 adesivo superior e um lado 36 adesivo de contacto com o corpo) e, opcionalmente, elementos de ancoragem no dispositivo 2 de qualquer das formas de realização aqui discutidas. Ainda, opcionalmente, o meio 65 de ligação pode ser pegajoso ou adesivo para ajudar a manter uma interface de contacto com a pele. O lado 36 adesivo cobre todo o lado inferior do dispositivo 10 excepto onde estão situados o dispositivo 2 e o reservatório 28 de contra-eléctrodo. O lado 36 adesivo possui propriedades adesivas que garantem que o

dispositivo 10 permaneça no lugar no corpo durante uma actividade normal de utilizador e ainda permite uma razoável remoção após o período de desgaste predeterminado (*e. g.*, 24 horas). O lado 34 adesivo superior adere à estrutura 20 de alojamento inferior e retém os eléctrodos e reservatórios de agente dentro da depressão 25, 25' de estrutura de alojamento, bem como retém o dispositivo 2 na estrutura 20 de alojamento inferior e a estrutura 20 de alojamento inferior na estrutura 16 de alojamento superior.

Numa forma de realização do dispositivo de distribuição/recolha de amostra de agente, existe um revestimento removível (não mostrado) no dispositivo 10 para manter a integridade da camada 30 adesiva quando o dispositivo não está em utilização. Em utilização, o revestimento removível é retirado do dispositivo antes de o dispositivo ser aplicado na pele. O dispositivo 10 também possui um interruptor 12 de botão, que, quando premido, liga o dispositivo 10, o que se torna evidente para o utilizador por meio do LED 14 que se acende. O agente é distribuído através da pele do doente (*e. g.*, no braço) por transporte eléctrico ao longo de um intervalo de distribuição predeterminado.

Noutras formas de realização da presente invenção, os dispositivos de distribuição ou recolha de amostra transdérmica, passivos, são utilizados com o elemento 15 de suporte predisposto na superfície superior do elemento 6. Será entendido pelos especialistas no campo técnico, que a presente invenção pode ser utilizada em associação com uma larga variedade de sistemas transdérmicos passivos, visto que a invenção não está limitada a este respeito. Como exemplos de sistemas passivos, pode ter-se a referência das, mas não limitada às, Patentes U.S.

Nº 4379454 de Campbell, *et al.*, 4588580 de Gale *et al.*, 4832953 de Campbell *et al.*, 4698062 de Gale *et al.*, 4867982 de Campbell *et al.* e 5268209 de Hunt *et al.*, das quais se pode utilizar qualquer dos sistemas divulgados com a presente invenção. Ilustra-se um exemplo de um dispositivo de distribuição/recolha de amostra transdérmica, passivo, na Figura 18. O elemento 15 de suporte possuindo os bordos do elemento 6 de folha embutidos na sua parede 53 anular exterior está alojado numa faixa ou banda 57 de espuma que pode ser aplicada na superfície corporal. Os bordos do elemento 6 de folha não necessitam de estar embutidos na parede anular exterior, visto que o elemento 6 de folha pode estar ligado ao elemento 15 de suporte, como descrito nas formas de realização anteriores. Estendendo-se através da parede 53 anular e do elemento 5 transversal está um topo 59 rígido. O topo 59 é suficientemente rígido de modo a não se deformar quando lhe é aplicada força e de modo a transmitir de um modo mais uniforme a força aplicada e o deslocamento das microprotuberâncias 4 através do comprimento e largura do elemento 6 de folha. De um modo preferido, embora não requerido, o dispositivo de distribuição/recolha de amostra passivo possui um adesivo periférico na superfície de contacto com o corpo da faixa 57 de espuma e um gel de interface adesivo (não mostrado) no lado de contacto do corpo do elemento 2.

Será entendido pelos especialistas no campo técnico que a presente invenção também pode ser utilizada em associação com uma larga variedade de sistemas osmóticos e accionados por pressão, visto que a invenção não está limitada a um particular dispositivo a este respeito. Como exemplos de sistemas osmóticos e accionados por pressão, pode ter-se como referência as Patentes U.S. Nº 4340480 de Eckenhoff, 4655766 de Theeuwes *et al.*, 4753651 de Eckenhoff, 5279544 de Gross *et al.*, 4655766

de Theeuwes, 5242406 de Gross *et al.* e 4753651 de Eckenhoff, qualquer dos quais pode ser utilizado com a presente invenção.

Esta invenção tem utilidade em associação com a distribuição de agentes dentro de qualquer classe abrangente de fármacos normalmente distribuídos através de superfícies e membranas corporais, incluindo a pele. Em geral, esta inclui fármacos em todas as maiores áreas terapêuticas. A invenção também é útil na distribuição transdérmica de proteínas, péptidos e seus fragmentos, quer ocorrendo naturalmente, sintetizados quimicamente ou produzidos de modo recombinante. A invenção pode, além disso, ser utilizada em associação com a distribuição de vacinas, fármacos nucleotídicos, incluindo fármacos oligonucleótidos, fármacos polinucleótidos, e genes. Estas substâncias possuem, tipicamente, um peso molecular de, pelo menos, cerca de 300 Dalton e mais tipicamente possuem um peso molecular de, pelo menos, cerca de 300 a 40000 Dalton. Como mencionado, o dispositivo 2 da presente invenção também pode ser utilizado com dispositivos de recolha de amostra incluindo, mas não se limitando a, transporte eléctrico invertido (*i. e.*, iontoforese invertida e/ou electro-osmose invertida no caso de recolha de amostra de materiais sem carga, tais como glucose), osmose e difusão passiva. Como exemplo, pode ter-se como referência as Patentes U.S. N° 4756314 de Eckenhoff *et al.*, 5438984 de Schoendorfer, 5279543 de Glikfeld *et al.* e 5362307 de Guy *et al.*

Será entendido pelos especialistas na técnica que a invenção pode ser corporizada noutras formas específicas sem sair da invenção ou do seu carácter essencial. As formas de realização presentemente divulgadas são, por esse motivo, consideradas, a todos os títulos, como ilustrativas e não

restritivas. O âmbito da invenção é indicado pelas reivindicações anexas em vez de o ser na descrição anterior.

Lisboa, 3 de Dezembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo (2) para introduzir ou retirar um agente através de uma superfície corporal, compreendendo um elemento (6) possuindo uma pluralidade de microprotuberâncias (4) estendendo-se de uma parte (48) proximal de superfície corporal do elemento (6), possuindo as referidas microprotuberâncias (4) um comprimento suficiente para perfurar a superfície corporal até uma profundidade de menos do que 500 µm e um suporte (15) estrutural possuindo maior rigidez do que o elemento (6), caracterizado por o suporte contactar e estender-se através de uma parte distal de superfície corporal do elemento (6) para definir uma pluralidade de espaços (7) vazios sobre o elemento (6) para um reservatório (27) de contenção de agente ou de recepção de agente.

2. Dispositivo da reivindicação 1, em que o suporte (15) possui maior rigidez a uma força aplicada perpendicularmente à superfície corporal do que o elemento (6).

3. Dispositivo da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o suporte (15) é suficientemente rígido para se deflectir menos do que 300 µm sob pressão manualmente aplicada, por dedo ou mão, do dispositivo (2) contra a pele.

4. Dispositivo da reivindicação 3, em que o suporte (15) se deflecte menos do que 50 µm sob a referida pressão.

5. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte (15) é suficientemente incompressível para se comprimir menos do que 250 µm sob pressão manualmente aplicada, por dedo ou mão, do dispositivo (2) contra a pele.

6. Dispositivo da reivindicação 5, em que o suporte (15) se comprime menos do que 50 µm sob a referida pressão.

7. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o elemento (6) compreende uma folha que, em utilização, está orientada de um modo aproximadamente paralelo à superfície corporal, possuindo a folha uma pluralidade de aberturas (8) e estendendo-se a pluralidade de microprotuberâncias (4) a partir de uma superfície (48) proximal de corpo da folha, estando as referidas microprotuberâncias (4) adaptadas para perfurar a superfície corporal.

8. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte (15) estrutural compreende uma pluralidade de elementos (5) transversais que definem a pluralidade de espaços vazios.

9. Dispositivo da reivindicação 8, em que os elementos (5) transversais estão espaçados não mais do que cerca de quatro vezes a distância entre microprotuberâncias (4) adjacentes no referido elemento (6) de folha.

10. Dispositivo da reivindicação 8 ou reivindicação 9, em que a referida pluralidade de elementos (5) transversais se

intersectam geralmente no centro do suporte (15) estrutural.

11. Dispositivo da reivindicação 7, em que o reservatório está em comunicação de transmissão de agente com as aberturas (8) na folha.

12. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte (15) compreende um elemento (53) periférico e uma pluralidade de elementos (5) transversais.

13. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte (15) possui uma estrutura de favo de mel.

14. Dispositivo de qualquer uma das reivindicações 1-12, em que o suporte (15) compreende uma folha (101) ondulada.

15. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte possui uma superfície (54) curva que contacta o elemento (6).

16. Dispositivo da reivindicação 15, em que a superfície (54) curva possui uma forma seleccionada do grupo consistindo em convexa e cilíndrica.

17. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte (15) compreende uma pluralidade de tiras (91, 93) onduladas dispostas em alinhamento perpendicular à folha.

18. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que a folha (6) possui uma espessura de menos do que 100 µm.

19. Dispositivo da reivindicação 18, em que a folha (6) é constituída por metal.

20. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o elemento (6) compreende uma folha possuindo a pluralidade de microprotuberâncias estendendo-se a partir de um bordo (49) proximal de superfície de corpo da folha (6) para perfurarem a superfície corporal, estando a folha (6) quando em utilização orientada numa relação aproximadamente perpendicular à superfície corporal com o bordo (49) proximal de superfície de corpo que possui as microprotuberâncias (4) engatando-se na superfície corporal.

21. Dispositivo da reivindicação 20, em que a folha possui uma configuração que define um espaço (51) vazio para um reservatório de contenção de agente ou de recepção de agente.

22. Dispositivo da reivindicação 20, em que o suporte (15) contacta um segundo bordo da folha, cujo segundo bordo é oposto ao bordo (49) proximal de superfície de corpo que possui as microprotuberâncias (4).

23. Dispositivo de qualquer reivindicação anterior, em que o suporte (15) estrutural compreende um elemento (53) anular possuindo elementos transversais radiais.

24. Dispositivo de qualquer uma das reivindicações 1 a 22, em que o elemento (53) é um elemento quadrado ou rectangular possuindo elementos (5) transversais diagonais.

25. Dispositivo de qualquer uma das reivindicações 1 a 23, em que o suporte estrutural compreende:

um elemento (53) anular exterior;

um elemento (55) anular interior possuindo um diâmetro menor do que um diâmetro do elemento (53) anular exterior; e

elementos (5) transversais radiais que unem o elemento (55) anular interior ao elemento (53) anular exterior.

Lisboa, 3 de Dezembro de 2008

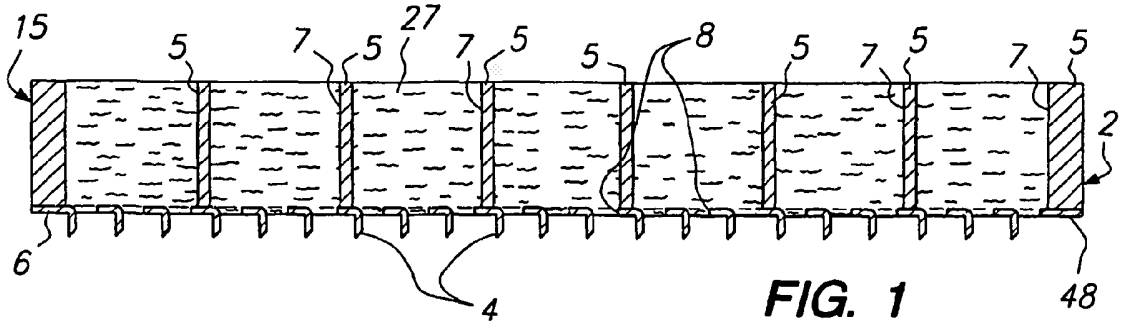


FIG. 1

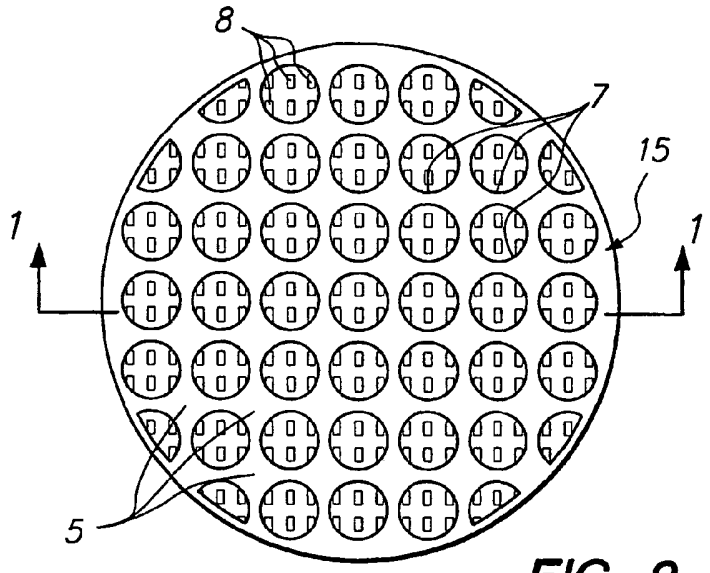


FIG. 2

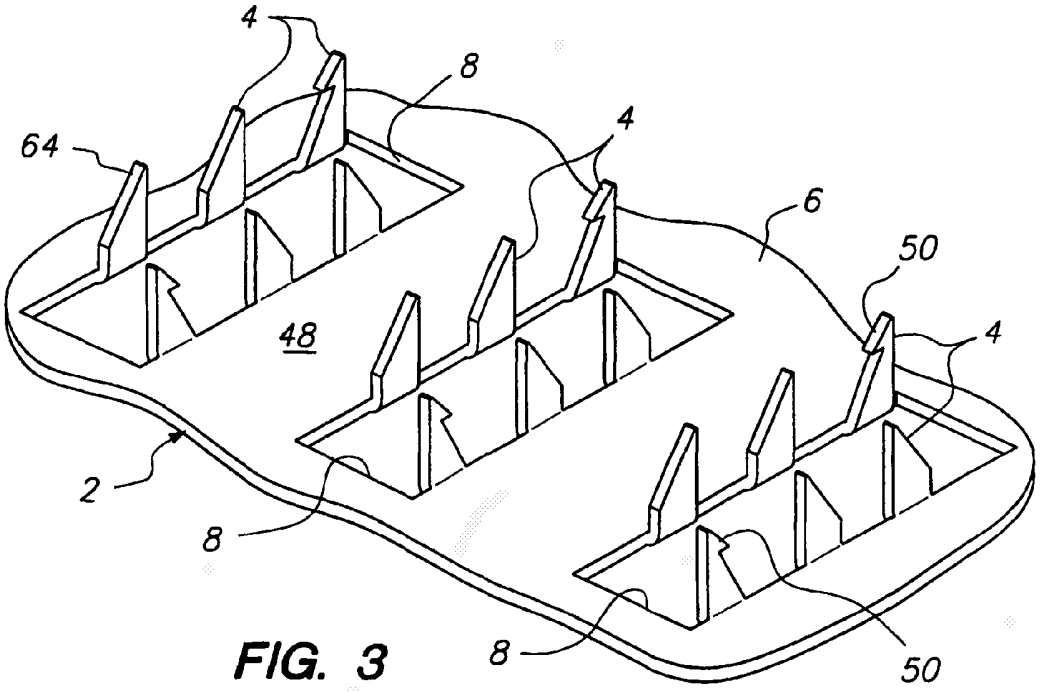


FIG. 3

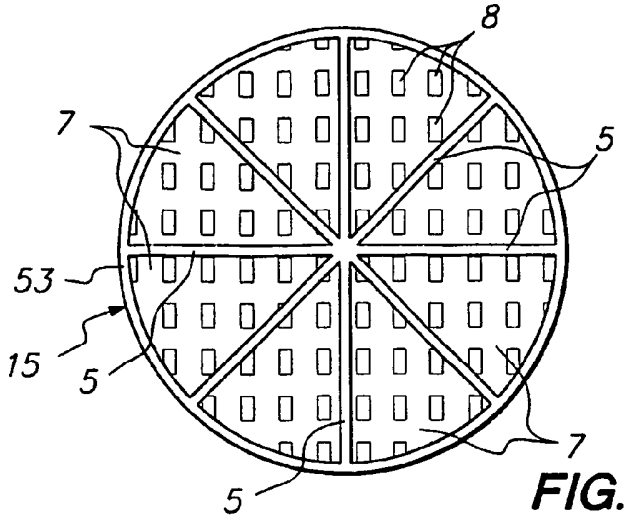


FIG. 4

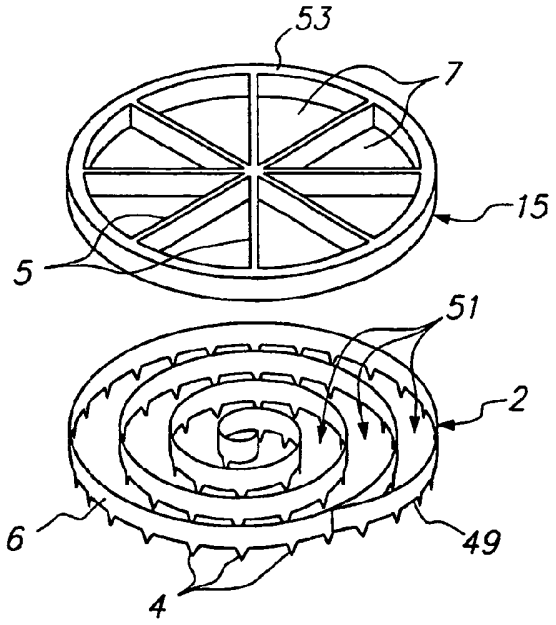


FIG. 5

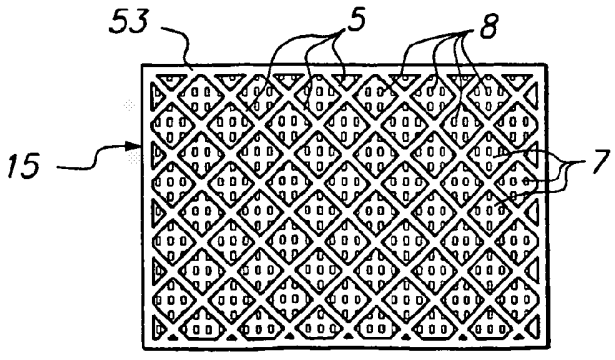
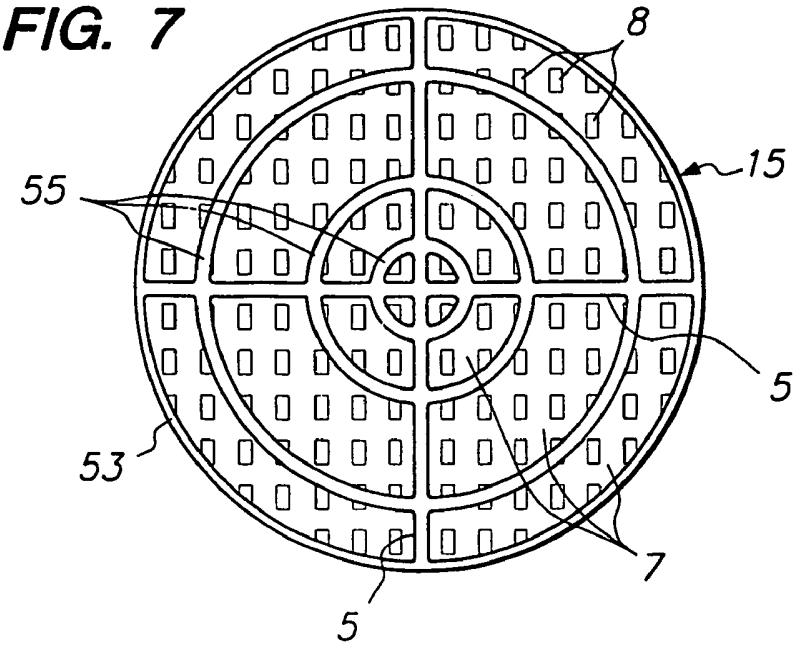


FIG. 6

FIG. 7



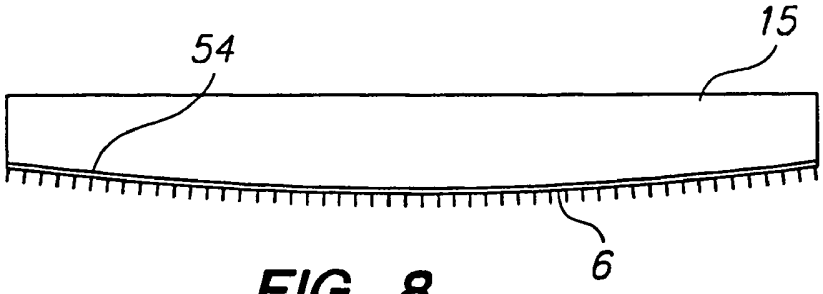


FIG. 8

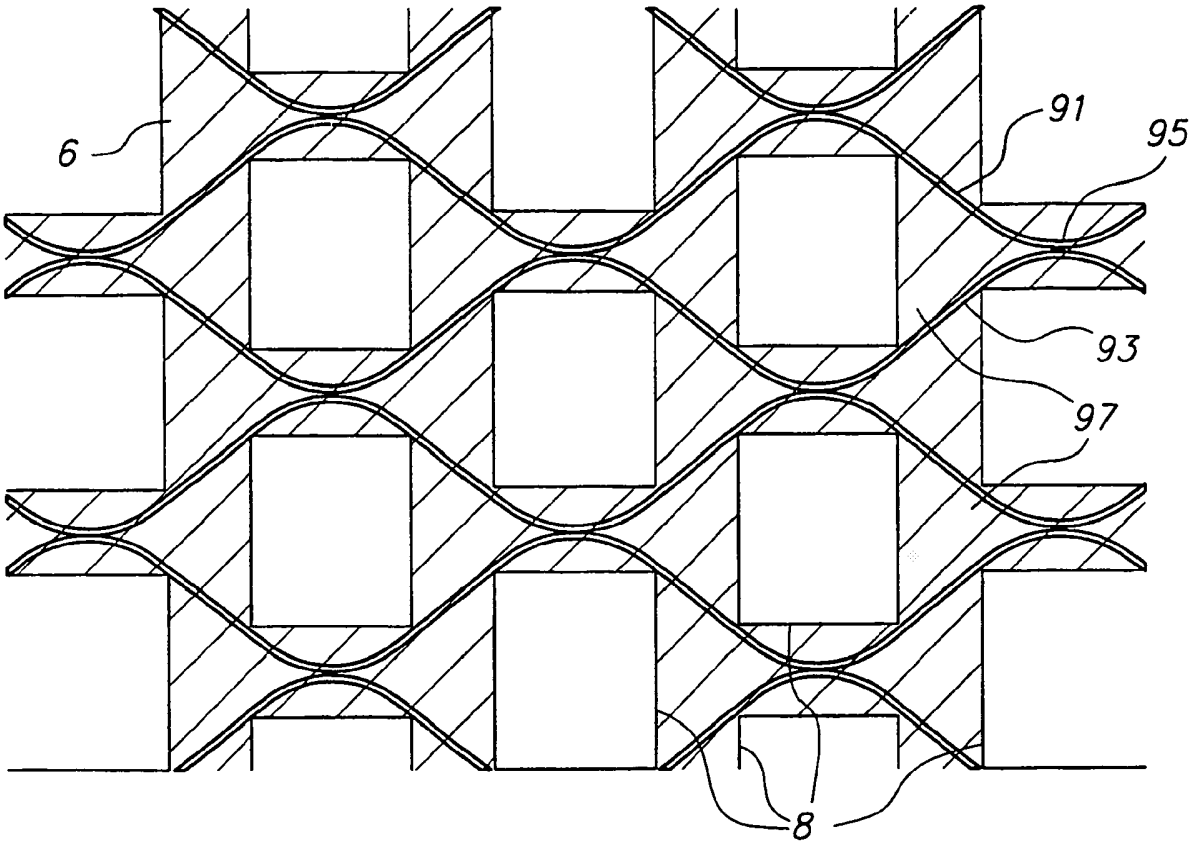


FIG. 9

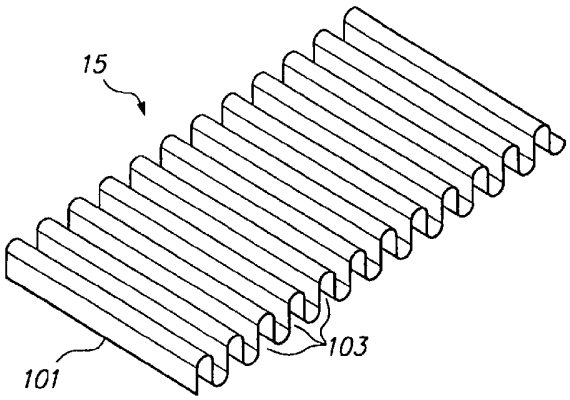


FIG. 10

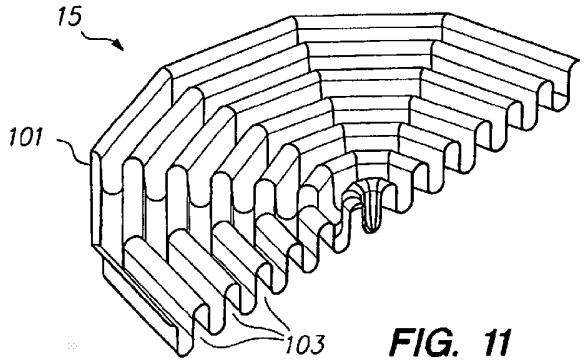


FIG. 11

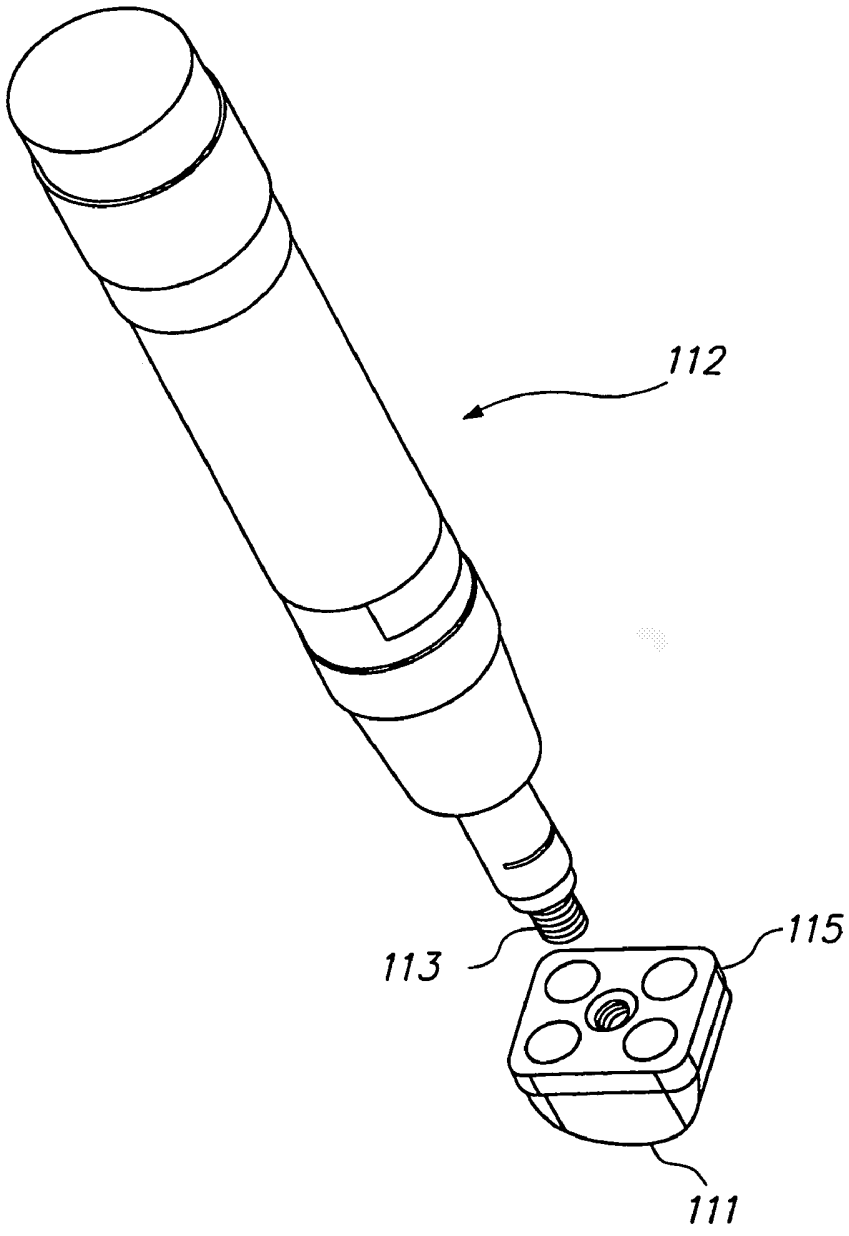
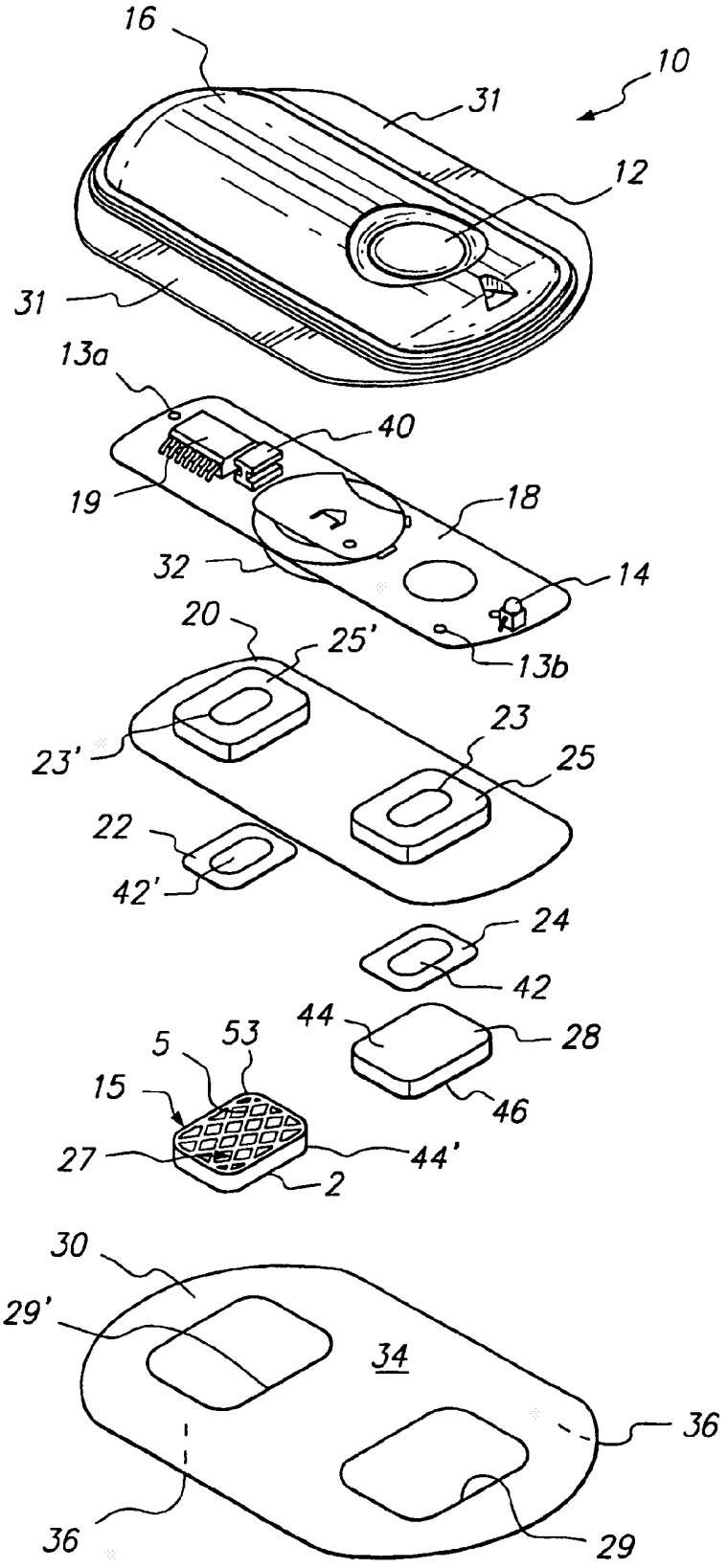


FIG. 12

FIG. 13


16
10
31
12
31
13a
40
19
18
32
14
20
25'
13b
23'
23
25
22
42'
24
42
44
28
5
53
15
46
27
44'
2
30
29'
34
36
36
29

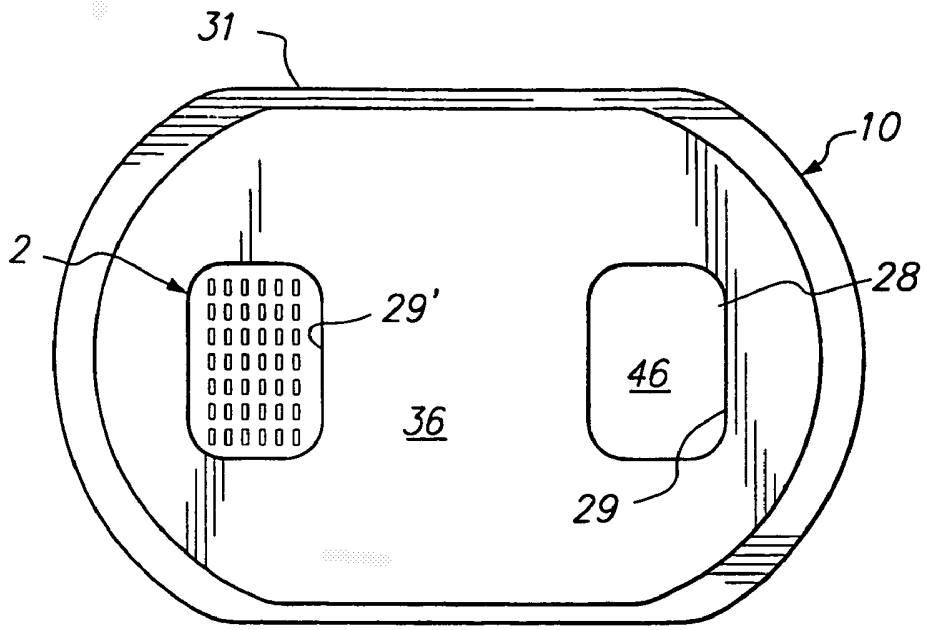


FIG. 14

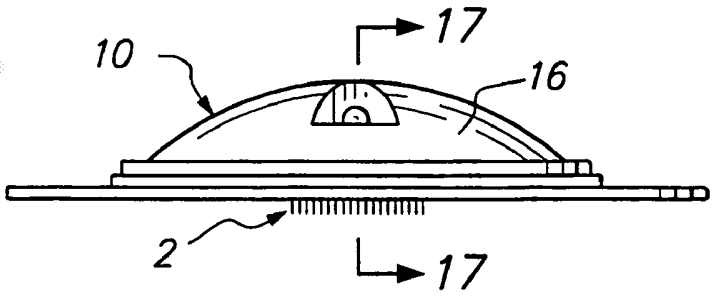


FIG. 15

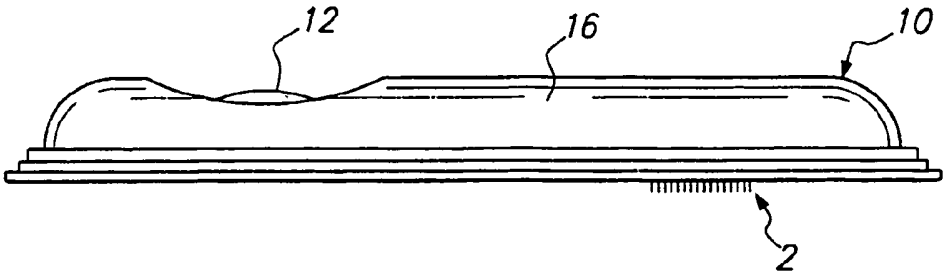


FIG. 16

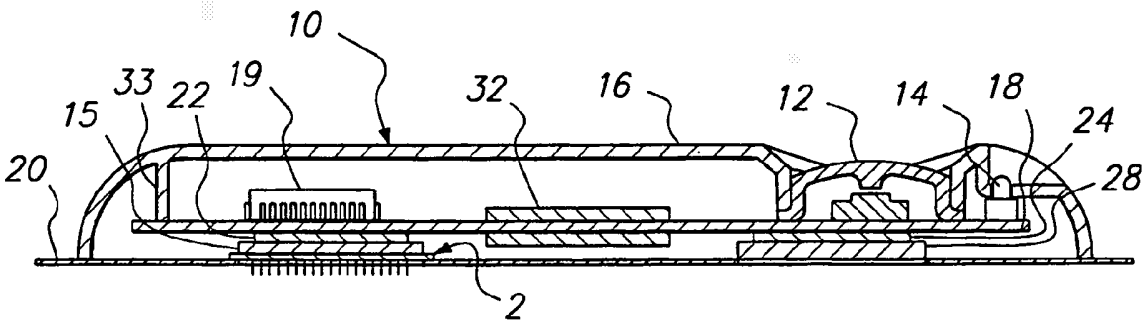


FIG. 17

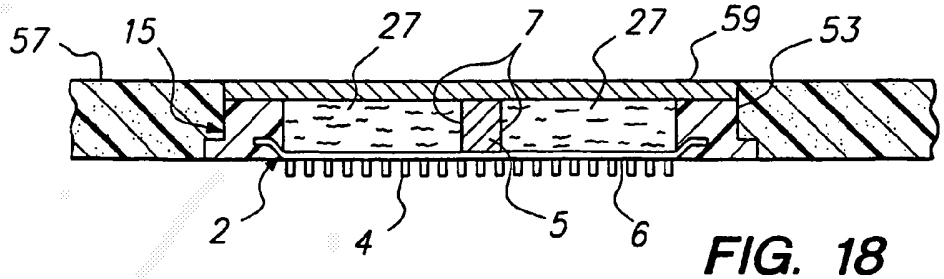


FIG. 18

RESUMO

"DISPOSITIVO PARA MELHORAMENTO DE FLUXO TRANSDÉRMICO DE AGENTE"

Dispositivo (3) compreendendo um número (6) de folha possuindo uma pluralidade de microprotuberâncias (4) para penetrarem a pele e um suporte (15) rígido contactando e estendendo-se através do elemento (6) de folha para transmissão de uma força uniformemente aplicada através do comprimento e largura do elemento (6) de folha para penetrar a pele de um modo reprodutível e fiável com as microprotuberâncias (4).

