



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 273 639**

(51) Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00116947 .3**

(86) Fecha de presentación : **07.08.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1086718**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2001**

(54) Título: **Aparato para la administración por vía transdérmica de una sustancia.**

(30) Prioridad: **22.09.1999 US 401452**

(73) Titular/es: **Becton Dickinson and Company**
1 Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(72) Inventor/es: **Rosenberg, Zeil B.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Aparato para la administración por vía transdérmica de una sustancia.

Campo del invento

El presente invento se refiere a un aparato para administrar una sustancia, y en particular un agente farmacéutico por vía transdérmica a un paciente. Más en particular, el invento se refiere a un aparato para administrar un agente farmacéutico tal como una vacuna, a un paciente, a través del estrato córneo (*"stratum corneum"*).

Antecedentes del invento

La piel está constituida por varias capas, siendo la capa compuesta superior la capa epitelial. La capa más exterior de la piel es el estrato córneo, el cual tiene propiedades de barrera bien conocidas, para impedir que las moléculas y diversas sustancias entren en el cuerpo y que los analitos salgan del cuerpo. El estrato córneo es una estructura compleja de restos de células queratinizados compactados, que tiene un grosor de aproximadamente 10-30 micrómetros. El estrato córneo forma una membrana impermeable para proteger el cuerpo contra la invasión por parte de diversas sustancias y de la migración hacia fuera de varios compuestos.

La natural impermeabilidad del estrato córneo impide la entrega de la mayor parte de agentes farmacéuticos y de otras sustancias a través de la piel. Se han propuesto numerosos métodos y dispositivos para aumentar la permeabilidad de la piel y para aumentar la difusión de diversos medicamentos a través de la piel, de modo que los medicamentos puedan ser utilizados por el cuerpo. Típicamente, la entrega de medicamentos a través de la piel se favorece ya sea aumentando la permeabilidad de la piel, o ya sea aumentando la fuerza o la energía usada para dirigir el medicamento a través de la piel.

Un ejemplo de un método para aumentar la entrega de medicamentos a través de la piel incluye la iontoporesis. La iontoporesis aplica en general un campo eléctrico externo para ionizar el medicamento, aumentando con ello la difusión del medicamento a través de la piel. Por iontoporesis puede ser difícil controlar la cantidad y el régimen de entrega del método. En ciertas circunstancias, la iontoporesis puede causar daños en la piel, dependiendo de la extensión de la ionización, de la energía aplicada para ionizar el medicamento, y de la duración del tratamiento.

También se ha usado la energía sónica, y en particular la ultrasónica, para aumentar la difusión de los medicamentos a través de la piel. La energía sónica se genera típicamente haciendo pasar para ello una corriente eléctrica a través de un cristal piezoelectrónico u otro dispositivo electromecánico adecuado. Aunque se han hecho numerosas propuestas de esfuerzos para aumentar la entrega de medicamento usando la energía sónica, los resultados han revelado, en general, un bajo régimen de entrega de medicamento.

Otro método para administrar medicamentos a través de la piel es mediante la formación de microporos o cortes a través del estrato córneo. Penetrando el estrato córneo y administrando el medicamento a la piel en o por debajo del estrato córneo, se pueden administrar de un modo efectivo muchos medicamentos. Los dispositivos para penetrar el estrato córneo incluyen, en general, una pluralidad de agujas u hojas de tamaño micrométrico, que tienen una longitud tal que

penetran el estrato córneo sin pasar por completo a través de la epidermis. Ejemplos de estos dispositivos se han descrito en la Patente de EE.UU. N° 5.879.326, concedida a Godshall y otros; en la Patente de EE.UU. N° 5.250.023, concedida a Lee y otros; y en el documento WO 97/48440.

Para la administración de medicamento por vía transdérmica es también conocido usar luz láser de impulsos para escoriar el estrato córneo, sin ablación o daño significativo de la epidermis que está debajo. Despues se aplica el medicamento al área erosionada, y se permite que se difunda a través de la epidermis.

En el documento US 3.964.482 se describe un dispositivo para entrega para introducir una sustancia por debajo del estrato córneo de la piel de un paciente, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 del presente invento.

En el documento WO 00/74763, que forma parte del estado del arte de acuerdo con el Artículo 54(3) de la EPC, se describen dispositivos de microagujas para introducir una sustancia por debajo del estrato córneo de la piel de un paciente, similar Al dispositivo de la reivindicación 1 del presente invento.

Los métodos y aparatos anteriores para la administración por vía transdérmica de medicamentos han tenido un éxito limitado. En consecuencia, existe una necesidad continuada en la industria de un dispositivo mejorado para la administración de diversos medicamentos y otras sustancias.

Sumario del invento

El presente invento se refiere a un aparato para la administración por vía transdérmica de una sustancia, tal como un medicamento, una vacuna u otro agente farmacéutico, a un paciente. En particular, el invento se refiere a un aparato para administrar un agente farmacéutico al estrato córneo de la piel a una profundidad suficiente, en donde el agente farmacéutico pueda ser absorbido y utilizado por el cuerpo. En realizaciones en las que el agente farmacéutico sea una vacuna, se introduce la vacuna en el tejido intradérmico por debajo del estrato córneo, en donde la vacuna puede generar una respuesta inmune.

En consecuencia, el objeto del invento es proporcionar un aparato para administrar eficazmente un agente farmacéutico por vía transdérmica a través de la piel, sustancialmente sin dolor para el paciente, tal como se define en lo que sigue en las reivindicaciones 1-4.

Este objeto del invento se logra sustancialmente proporcionando para ello un dispositivo para entrega intradérmica para introducir una sustancia dentro de la piel de un paciente. El dispositivo comprende una pared superior que tiene una superficie superior una superficie inferior, y al menos una abertura que se extiende entre las superficies superior e inferior. Una pared inferior está acoplada a la pared superior y espaciada de la misma para definir entre ellas un depósito para contener la sustancia. La pared inferior tiene una superficie interior y una superficie exterior que tienen una pluralidad de aberturas. Un miembro de acoplamiento está unido a la superficie superior de la pared superior para suministrar la sustancia a través de las aberturas en la pared superior y al depósito. Una pluralidad de microagujas están acopladas a la superficie exterior de la pared inferior y están en comunicación con las aberturas en la pared inferior para dirigir la sustancia desde el depósito a la piel de un paciente. Las microagujas tienen una longitud suficiente para

penetrar el estrato córneo de la piel, sin perforar ni pasar por completo a través de la epidermis. La longitud real de las microagujas puede variar, para optimizar la entrega para la sustancia particular que haya de ser administrada. Por ejemplo, las microagujas para administrar una vacuna pueden tener una longitud para pasar a través del estrato córneo, dentro de las otras capas de la piel, donde el depósito de la vacuna y/o del adyuvante (reforzador) pueden generar una respuesta inmune deseada. Esto seguiría normalmente a la interacción con o la incorporación de varios mecanismos que producen tales respuestas. Por ejemplo, la incorporación y el procesado de antígenos con las células de Langerhans.

Los objetos, ventajas y otras características destacables del invento se pondrán de manifiesto a la vista de la descripción detallada que sigue la cual, considerada conjuntamente con los dibujos que se acompañan, expone las realizaciones preferidas del invento.

Breve descripción de los dibujos

Sigue a continuación una breve descripción de los dibujos, en los cuales:

La Figura 1 es una vista en alzado lateral en corte transversal de un dispositivo para entrega por vía transdérmica de acuerdo con una primera realización del invento;

La Figura 2 es una vista por abajo del dispositivo para entrega por vía transdérmica de la Figura 1, con la cubierta quitada;

La Figura 3 es una vista lateral del dispositivo para entrega por vía transdérmica de la Figura 1, en la que se ha representado una jeringa para suministrar al dispositivo un agente farmacéutico;

La Figura 3A es una vista lateral parcial en corte transversal de las microagujas;

La Figura 4 es una vista lateral parcial de un dispositivo para entrega por vía transdérmica de acuerdo con otra realización del invento, en la que se han representado microagujas de diferentes longitudes;

La Figura 5 es una vista por arriba de un dispositivo para entrega por vía transdérmica, no de acuerdo con el presente invento;

La Figura 6 es una vista en alzado lateral en corte transversal parcial, en la que se ha representado un recipiente de suministro para suministrar al dispositivo de la Figura 5 un agente farmacéutico;

La Figura 7 es una vista por abajo del dispositivo para entrega por vía transdérmica de la Figura 5, en la que se han representado los canales para dirigir el agente farmacéutico desde el recipiente de suministro a las microagujas;

La Figura 8 es una vista lateral de otro ejemplo en el cual se ha provisto de una punta de microaguja al cilindro de una jeringa; y

La Figura 9 es una vista lateral, en corte transversal parcial, de otra realización del invento, en la cual una jeringa con un collarín de bloqueo de Luer está acoplada a un dispositivo para entrega que tiene una pluralidad de microagujas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El presente invento se refiere a un dispositivo para entrega por vía intradérmica para administrar una sustancia a un paciente. Más en particular, el invento se refiere a un dispositivo para entrega para suministrar una sustancia dentro o por debajo del estrato córneo de la piel de un paciente. Tal como aquí se usa, el tér-

mino penetrar se refiere a entrar en una capa d la piel sin que necesariamente tenga que pasar por completo a su través. Perforar se refiere a pasar por completo a través de una capa de la piel. Tal como aquí se usa, el término transdérmica se refiere a la administración de una sustancia, tal como un agente farmacéutico, biológico, o una vacuna, a través de una o más capas de la piel. El término intradérmica se refiere a una o más capas de las que están dentro de la piel y no limitadas a la capa de la dermis de la piel.

El dispositivo del presente invento es particularmente adecuado para uso para administrar varias sustancias, incluyendo agentes farmacéuticos, a un paciente, y en particular a un paciente humano. Tal como aquí se usa, la denominación de "agente farmacéutico" incluye una sustancia que tenga una actividad biológica, que pueda ser entregada a través de las membranas y superficies del cuerpo, y en particular de la piel. Como ejemplos se incluyen los antibióticos, los agentes antivirales, los analgésicos, los anestésicos, los medicamentos para tratamiento de la anorexia, los antiartríticos, los antidepresivos, los antihistamínicos, los agentes anti inflamatorios, los agentes antineoplásicos, las vacunas, incluidas las vacunas DNA, los adyuvantes (reforzadores), los productos biológicos, y similares. Como otras sustancias que pueden ser entregadas por vía intradérmica a un paciente se incluyen las proteínas, los péptidos, y fragmentos de los mismos. Las proteínas y los péptidos pueden ser productos que se obtengan naturales, o sintetizados o de recombinación.

En algunas realizaciones del presente invento, se administra una vacuna usando el dispositivo del invento. Se cree que el dispositivo para multipunción del invento tiene además una ventaja inmunológica única para la administración de vacunas, con el potencial de aumentar el valor químico de la vacuna. La inserción de las múltiples puntas de aguja en el tejido se sugiere como que tiene un efecto estimulante, como el de un adyuvante. La respuesta al pinchazo de aguja de las múltiples puntas de microaguja se cree que es algo más que una simple respuesta inflamatoria aguda. Las puntas de las agujas pueden producir daños en una diversidad de células y en la arquitectura celular, originando la aparición de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y micrófagos, así como la liberación de citocinas, incluyendo las ILI (interleucinas), el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros agentes, los cuales pueden conducir a una serie de otras respuestas inmunológicas. Los factores estimulantes solubles influyen en la proliferación de linfocitos y son básicos para la respuesta inmune a las vacunas. La estimulación inmune es proporcional a la interacción directa de aguja-célula.

El dispositivo de microaguja del presente invento es valioso para favorecer una respuesta inmune significativa a una vacuna al administrar una vacuna por debajo del estrato córneo y dentro de las células del tejido. Las microagujas pueden ser de tal longitud que penetren y pasen a través del estrato córneo sin penetrar en la dermis, para reducir al mínimo la absorción de la vacuna en el torrente sanguíneo. Se cree que los pequeños depósitos intracelulares creados por la matriz de microagujas aumentan la disponibilidad del antígeno de la vacuna para interacción con las células que presentan antígenos, más de lo que lo haría una vacuna depositada mediante agujas normales en un depósito de mayor cantidad. En otras realizacio-

nes, las microagujas pueden tener una longitud tal que penetren, pero sin perforarlo, en el estrato córneo.

Se cree que la matriz de microagujas del invento amplía varias veces el impacto estimulante inmune trivial o inconsecuente de un solo pinchazo con aguja, con independencia de la ruta para la entrega y de la vacuna. El dispositivo para entrega de microagujas facilita y aumenta la inmunogenicidad de la vacuna mediante una estimulación inmune similar a la de un adyuvante.

Las principales propiedades de barrera que tiene la piel, incluyendo la resistencia a la penetración de los medicamentos, radica en la capa más exterior de la piel, a la que se ha denominado el estrato córneo. Las capas interiores de la epidermis incluyen, en general, tres capas, corrientemente identificadas como el estrato granuloso, la capa de Malpighi, y el estrato germinativo. Una vez que un medicamento u otra sustancia haya penetrado por debajo del estrato córneo, hay una resistencia sustancialmente menor a la permeabilidad a las capas subsiguientes de la piel y a la eventual absorción por el cuerpo. Por consiguiente, la administración de una sustancia por debajo del estrato córneo puede ser un sistema eficaz para administrar algunas sustancias, y en particular algunas vacunas, al cuerpo. El presente invento se refiere principalmente a un dispositivo y un método para la administración de una sustancia, y en particular de un agente farmacéutico, dentro o por debajo del estrato córneo, para administrar la sustancia o agente farmacéutico al paciente. Preferiblemente, el dispositivo del invento perfora el estrato córneo sustancialmente sin penetrar en la dermis, para alcanzar las capas de tejido que están por debajo del estrato córneo. Es un beneficio potencial de las vacunas el de dirigir la presentación del antígeno a varias células de presentación de antígenos y otros lugares inmunoestimulantes, tales como las células de Langerhans y las células intraepiteliales, así como la entrega próxima de adyuvantes.

Con referencia a la Figura 1, el dispositivo 10 incluye una parte de cuerpo 12 y una cubierta 14. El cuerpo 12 incluye una pared inferior 16, paredes laterales 18 y una pared superior 20, para formar un depósito 30. La pared inferior 16 incluye una pluralidad de aberturas 22 espaciadas entre sí, que se extienden por completo a través de la pared inferior 16. Las aberturas 22 están dispuestas en una matriz de filas y columnas. Las aberturas están en general uniformemente espaciadas entre sí, aunque el espaciamiento puede ser no uniforme, o bien se puede alternar entre ser pequeño y ser grande.

En la realización de las Figuras 1-3A, se han previsto una pluralidad de microagujas huecas 24 en la superficie interior 26 de la pared inferior 16, para formar una matriz. Cada una de las microagujas 24 incluye un paso o abertura 28 que pasa a través de la longitud de la microaguja 24 y que comunica con la abertura 22 en la pared inferior 16. Las aberturas 22 y 28 definen un canal continuo para comunicar con el depósito 30, para acceso al fluido que hay en el depósito 30. Las aberturas 22 y 28 tienen un diámetro suficiente como para permitir que pase un fluido desde el depósito a las puntas de las microagujas, según un régimen adecuado para la entrega de la sustancia en la piel. Las dimensiones de las aberturas 22 y 28 dependerán de la sustancia que haya de ser administrada y del régimen de absorción de la sustancia por el tejido.

En la realización representada en las Figuras 3 y 3A, las microagujas 24 están formadas de un sustrato tal como un sustrato de plástico u oblea de silicio. Las microagujas están unidas a la pared inferior 16 del cuerpo 12. En otras realizaciones, las microagujas pueden estar formadas integralmente con la pared inferior, de modo que el sustrato de las microagujas puede formar la pared inferior del cuerpo.

Como se ha ilustrado en la Figura 3, las paredes laterales 18 en la realización ilustrada se extienden sustancialmente perpendiculares a la pared inferior 16, y están acopladas a la pared superior 20, para definir el depósito 30. En la realización ilustrada, paredes intermedias 32 se extienden entre la pared inferior 16 y la pared superior 20, para dividir el depósito 30 en tres cámaras separadas 34. Preferiblemente, las paredes intermedias 32 impiden la comunicación de fluido entre las cámaras adyacentes 34.

La pared superior 20 incluye varias aberturas 36, definiendo cada abertura 36 un paso a una de las cámaras 34. Un miembro de acoplamiento 38 está unido a la pared superior 20 rodeando a cada una de las aberturas 36. En la realización ilustrada, los miembros de acoplamiento 38 son acoplamientos del tipo de bloqueo de Luer roscados exteriormente, como es sabido en la técnica. Alternativamente, se pueden usar otros miembros de acoplamiento tales como de caucho, de tabique, o de una válvula de un solo sentido.

Una hoja de cubierta flexible 40 que tiene una capa de adhesivo 42 está unida a la pared superior 20 para formar un parche de adhesivo para fijar el dispositivo a la piel de un paciente. Como se ha ilustrado en las Figuras 1 y 2, la hoja de cubierta 40 tiene una dimensión mayor que la dimensión de la parte de cuerpo 12, de modo que la hoja de cubierta 40 tiene una parte de borde que cuelga 41 que se extiende más allá de los bordes del cuerpo 12, con un área expuesta de adhesivo. La hoja de cubierta 40 tiene una longitud y una anchura mayores que las de la parte de cuerpo 12, para hacer posible que la capa de adhesivo 42 de la parte que cuelga 41 rodee por completo a la parte de cuerpo 12, y se adhiera a la piel del paciente y fije con ello el dispositivo para entrega al paciente. El adhesivo 42 es en general un adhesivo sensible a la presión, que no irrita la piel y que puede ser fácilmente retirado de la piel sin causar daño. Se puede fijar una hoja de desprendimiento a la parte de borde que cuelga 41, y la cual puede ser desprendida, quitándola para dejar expuesto el adhesivo antes de su uso. En otras realizaciones, la hoja de cubierta cuelga por encima de la parte de cuerpo 12 por los extremos opuestos.

La cubierta removible 14 de la realización de las Figuras 1 y 3 tiene una pared exterior 44 y una pared lateral 46. La pared lateral 46 incluye un fiador 48 que está recibido en un rebajo 50 en la pared lateral 18 de la parte de cuerpo 12. La cubierta 14 encaja a presión sobre la parte de cuerpo, para proteger a las microagujas 24, y puede ser retirada antes de su uso. En la superficie interior de la pared exterior 44 se ha previsto, opcionalmente, una almohadilla elástica 43 para contacto con las puntas de la microaguja 24, para sellar las aberturas en las microagujas 24 sin dañar las microagujas.

El dispositivo para entrega 10 se hace en general de un material plástico que no sea reactivo con la sustancia que haya de ser administrada. Como materiales plásticos adecuados se incluyen, por ejemplo, el polietileno, el polipropileno, los poliésteres, las polia-

midas y los policarbonatos, como los que son conocidos en la técnica. Las microagujas pueden hacerse de diversos materiales, como que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden hacer las microagujas de silicio, de acero inoxidable, de acero al tungsteno, de aleaciones de níquel, de molibdeno, de cromo, de cobalto y de titanio, de cerámicas, de polímeros de vidrio, y de otros metales no reactivos, y de aleaciones de los mismos.

La longitud y el grosor de las microagujas se seleccionan sobre la base de la sustancia que haya de ser administrada y del grosor del estrato córneo en el lugar en donde haya de aplicarse el dispositivo. Preferiblemente, las microagujas penetran en el estrato córneo sin penetrar sustancialmente ni pasar a través de la epidermis. Las microagujas pueden tener una longitud para penetrar en la piel de hasta aproximadamente 250 micrómetros. Las microagujas adecuadas tienen una longitud de aproximadamente 5 a 200 micrómetros. Típicamente, las microagujas tienen una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, y en general están dentro del margen entre aproximadamente 50 hasta 100 micrómetros. Las microagujas en la realización ilustrada tienen una forma en general cónica. En realizaciones alternativas, las microagujas pueden ser triangulares, hojas planas, o pirámides. Típicamente, las microagujas son perpendiculares al plano del dispositivo. La anchura de las microagujas puede ser de aproximadamente 15 a 40 de calibre, para obtener una penetración óptima de la piel.

Como se ha ilustrado en la Figura 2, las microagujas están típicamente espaciadas entre sí uniformemente en filas y columnas, para formar una matriz para contacto con la piel y para que penetren en el estrato córneo. El espaciamiento entre las microagujas puede variarse, dependiendo de la sustancia que haya de ser administrada, ya sea en la superficie de la piel o ya sea dentro del tejido de la piel. Típicamente, las microagujas están espaciadas a una distancia de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 5 mm.

El dispositivo 10, en la realización de las Figuras 1-3, incluye tres cámaras 34 para administrar diferentes sustancias a la piel. Cada matriz de microagujas correspondientes a cada una de las cámaras 34, está espaciada de las otras a una distancia tal que se evite la mezcla y la interacción entre las diferentes sustancias que haya de ser administrada.

Con referencia a la Figura 3, las cámaras 34 pueden ser llenadas de una sustancia adecuada procedente de un recipiente de suministro adecuado, a través del miembro de acoplamiento 38. Una jeringa 52 que tiene una salida adecuada está fijada al miembro de acoplamiento 38. La jeringa 52 es una jeringa normal, de las conocidas en la técnica, que incluye un cilindro 56 de la jeringa, un conjunto de émbolo y varilla de émbolo 58, y un acoplamiento que complementa el miembro de acoplamiento 38, que en la realización ilustrada es un collarín de bloqueo de Luer 54. El collarín de bloqueo de Luer 54 puede ser moldeado integralmente con el cilindro de la jeringa, o bien puede ser un collarín separado que se ajuste a presión sobre la punta 60 del cilindro de la jeringa. El cilindro de la jeringa puede hacerse de cualquier material adecuado incluyendo, por ejemplo, el vidrio o el plástico. El collarín de bloqueo de Luer 54 está enroscado sobre el miembro de acoplamiento 38, para formar un sello estanco a los fluidos. La sustancia contenida en la je-

ringa se inyecta a través de la abertura 36, dentro de la cámara 34. Se puede incluir una válvula de retención u otro cierre adecuado en el miembro de acoplamiento 38, para impedir el reflujo de la sustancia desde la cámara 34.

En otras realizaciones, la cámara 34 puede incluir un agente farmacéutico 62 desecado o liofilizado. El agente farmacéutico desecado 62 puede ser aplicado como un recubrimiento sobre la pared inferior, superior o lateral de la cámara, o bien situarlo suelto dentro de la cámara. Dentro de la cámara 34 se inyecta, a través de la abertura 36, un disolvente o diluyente adecuado, tal como agua destilada o una solución salina, poco antes de, o durante, el uso, para solubilizar y reconstituir el agente farmacéutico. El disolvente o diluyente puede ser inyectado en la cámara 34 desde una jeringa u otro recipiente.

Típicamente, las microagujas están espaciadas entre sí uniformemente, para formar una matriz, y son de longitud y anchura sustancialmente uniformes. En otra realización representada en la Figura 4, las microagujas tienen longitudes diversas, para penetrar en la piel a diferentes profundidades. Variando la longitud de las microagujas se permite que el agente farmacéutico sea entregado a diferentes profundidades en la piel, y pueda aumentar la eficacia de la inyección. Un dispositivo de microagujas con microagujas de diferentes longitudes es particularmente eficaz para administrar una vacuna dentro de las células, de dentro o de por debajo del estrato córneo, para aumentar la eficacia inmunológica de la vacuna, eligiendo para ello un lugar de absorción óptima. Las microagujas pueden tener longitudes que varían entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 40 micrómetros. Las microagujas se disponen, preferiblemente, en la matriz con longitudes que se alternan. En general, la matriz incluye microagujas que tienen dos longitudes diferentes. En otras realizaciones, la matriz puede tener microagujas de varias longitudes, que vayan desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 40 micrómetros. La eficacia de la presentación de antígenos a las células de Langerhans se aumenta, en general, al proporcionar las microagujas con longitudes diversas, ya que se aumenta la entrega de vacuna en el lugar óptimo.

Usando el dispositivo de las Figuras 1-4 se administra una sustancia a un paciente colocando para ello las microagujas contra la piel y haciendo presión o frotando para hacer posible que las microagujas penetren en el estrato córneo. La hoja de cubierta 40 se fija a la piel mediante el adhesivo. Se acopla una jeringa 52, u otro recipiente de dispensación, al dispositivo 12, y se introduce la sustancia en las cámaras 34 y a través de las microagujas 24. Un recipiente de dispensación adecuado puede ser, por ejemplo, un dispensador de los que vende la firma Becton Dickinson and Company bajo la marca comercial Uniject. La jeringa 52 es capaz de aplicar fuerza suficiente para administrar la sustancia directamente dentro de la piel, por debajo del estrato córneo, sin que las microagujas penetren en la dermis. Se aplica la fuerza para efectuar una entrega rápida de la sustancia en la capa intradérmica, por debajo del estrato córneo, de modo que se pueda retirar el dispositivo 12 de la piel después de un breve período de tiempo. Típicamente, es innecesario que el dispositivo permanezca fijado a la piel durante dilatados períodos de tiempo, como en los dispositivos de liberación sostenida usuales. Alternativamen-

te, el dispositivo puede permanecer fijado durante un tiempo suficiente como para permitir que la sustancia sea absorbida en la piel.

La jeringa puede ser usada para llenar las cámaras con un agente farmacéutico o diluyente, y después se retira del dispositivo. Luego se presiona el dispositivo contra la piel de modo que las microagujas penetren en el estrato córneo. La presión aplicada al dispositivo hace posible que sea entregada la sustancia por debajo del estrato córneo. En uso, se frota con el dispositivo contra la piel para erosionar el estrato córneo, para favorecer la entrega de la sustancia.

En las Figuras 5-7 se ha ilustrado otra realización del dispositivo para entrega por vía intradérmica que no está dentro del alcance del invento. Con referencia a las Figuras 5 y 6, el dispositivo 70 para entrega por vía transdérmica incluye una base 72 sustancialmente plana que tiene una matriz de microagujas 74 para la entrega de la sustancia que haya de ser administrada. A diferencia de la realización de la Figura 1, las microagujas 74 son sustancialmente sólidas, sin aberturas ni pasos a través de las microagujas. Una lumbrera de entrada central 76 está situada en sustancialmente el centro de la base 72. Un miembro de acoplamiento 78, tal como un collarín de bloqueo de Luer, está fijado a la base 72 sobre la lumbrera de entrada 76 para suministrar una sustancia a la microaguja 74. Se ha previsto un recipiente adecuado que tiene un collarín de bloqueo de Luer 82 roscado interiormente, para acoplamiento con el collarín 78 y para introducir una sustancia a través de la lumbrera de entrada 76 a la microaguja 74. El recipiente 80 se ha ilustrado como un recipiente de plástico flexible, que puede ser comprimido para forzar a que la sustancia salga del recipiente a través de la lumbrera de entrada 76. Como alternativa, se puede usar una jeringa que tenga un collarín de bloqueo de Luer para introducir la sustancia a través de la lumbrera de entrada 76. Se puede unir de modo removible una tapa de cierre opcional 84 al bloqueo de Luer 78 para cerrar temporalmente la lumbrera de entrada 76. La tapa 84 puede ser una tapa roscada exteriormente para engranar con la rosca del bloqueo de Luer 78, o bien puede ser un miembro similar a un tapón para que ajuste dentro del paso del bloqueo de Luer 78.

Un material de hoja flexible 86, que tiene una capa de adhesivo 88, está aplicado sobre la superficie superior de la base 72 y está fijado a la base mediante el adhesivo 88. Como se ha ilustrado en las Figuras 5 y 6, la hoja 86 es de mayores dimensiones que las de la base 72 y solapa por cada lado para proporcionar un área expuesta 87 de adhesivo para fijar el dispositivo a la piel de un paciente. Una cubierta removible 90 encierra las microagujas 74 para proteger las microagujas contra daños antes de su uso. En la realización ilustrada, la cubierta 90 tiene una pared exterior 92 y paredes laterales 94 que se extienden sustancialmente perpendiculares a la pared exterior 92. Los extremos superiores de la pared lateral 94 se fijan a la capa de adhesivo 88 de la hoja 86 para encerrar las microagujas 74. La cubierta 90 puede ser separada del adhesivo 88 antes del uso, para dejar expuestas las microagujas 74.

Con referencia a la Figura 7, la superficie interior 96 de la base 72 está provista de una pluralidad de canales 98 formados en la superficie interior. Los canales 98 se extienden entre las microagujas 74 desde la lumbrera de entrada 76 hacia fuera, hacia los bordes

de la base 72. En la realización representada, se han ilustrado ocho canales que se extienden en esencia radialmente hacia fuera desde la lumbrera de entrada 76. En otras realizaciones, puede haber incluidos canales adicionales que se ramifican hacia fuera desde los canales 98, para dirigir la sustancia que haya de ser administrada a las microagujas 74. Los canales 98 se han ilustrado como siendo rectos, aunque en otras realizaciones los canales pueden ser curvados y ramificados dependiendo de la dimensión de la base 72, de la distribución de las microagujas 74, y de la distribución deseada de la sustancia que haya de ser administrada.

Los canales 98 se extienden entre las microagujas 74 para suministrar a las microagujas la sustancia que haya de ser administrada. En uso, se aplica la base 72 a la piel del paciente que esté siendo tratado, de modo que las microagujas 74 penetren en el estrato córneo. La base 72 puede ser presionada contra la piel para hacer que las microagujas penetren en el estrato córneo y definan un lugar de entrega dentro del tejido intradérmico. Se presiona el adhesivo 88 de la hoja 86 contra la piel, para sujetar la base a la piel sobre el lugar de entrega y formar un sello alrededor del perímetro de la base 72.

En uso, se puede mover o frotar la base durante la fijación a la piel, para erosionar la parte más exterior del estrato córneo de la piel y favorecer con ello la penetración de las microagujas a través del estrato córneo y la entrega del agente farmacéutico a la epidermis. La erosión de la piel para retirar una parte del estrato córneo favorece la absorción de una vacuna para promover una respuesta inmune. Después de fijada la base a la piel, se suministra la sustancia a través de la lumbrera 76 desde una jeringa u otro recipiente, para alimentar la sustancia a lo largo de los canales 98 y a las microagujas 74. La fuerza suministrada por la jeringa u otro recipiente usado para introducir la sustancia a través de la lumbrera de entrada 76, dirige la sustancia a las áreas en las proximidades de las microagujas 74. Los canales 98 dirigen la sustancia al área erosionada del estrato córneo, para entregar la sustancia a la piel para su absorción por el cuerpo.

En general, la sustancia que se administra es una solución o una dispersión de un agente farmacéutico que se inyecta a través de la lumbrera de entrada 76. Alternativamente, la sustancia puede ser un coloide fluido en forma de un sol o de un gel. Las vacunas pueden ser administradas en cualquier forma líquida, como es sabido en la técnica. En otra realización del invento, los canales 98 están llenos de un agente farmacéutico liofilizado o desecado. A través de la lumbrera de entrada 76, y directamente a lo largo de los canales 98, se inyecta un disolvente adecuado o líquido de reconstitución para disolver y reconstituir el agente farmacéutico. Después se dirige el agente farmacéutico reconstituído a las microagujas, para su entrega a través del estrato córneo, en la epidermis.

En otra realización del invento, ilustrada en la Figura 8, una jeringa 100, que tiene un cilindro de jeringa 102, está provista de una punta de microagujas 106. Se ha previsto una varilla de émbolo 104 para dispensar el contenido de la jeringa. La punta 106 incluye una pluralidad de microagujas 108 que tienen una longitud suficiente como para penetrar el estrato córneo. En la realización ilustrada, las agujas 108 tienen pasos centrales que se extienden a través de las longitudes de las agujas para comunicar con el cilin-

dro 102 de la jeringa y dirigir la sustancia a través del estrato córneo del paciente.

Con referencia a la Figura 9, en otra realización del invento se hace uso de una jeringa 110 que tiene una punta 112 con un collarín de bloqueo de Luer 114, un conjunto de varilla de émbolo 116 que desliza dentro de un cilindro 118 de la jeringa para dispensar el contenido. Una punta de microaguja 118 incluye un alojamiento 120 que tiene una lumbreña de entrada con un collarín de bloqueo de Luer 124, en forma similar a la de la realización de la Figura 1. Una pluralidad de microaguas 126 están fijadas a la superficie interior del alojamiento 120. Las microaguas 126 incluyen un canal que se extiende a través de las microaguas y a través de la superficie interior del alojamiento. Las microaguas 126 son sustancialmente las mismas que las de la realización de la Figura 1. El alojamiento 120 define un depósito 128 para dirigir la sustancia a través de las microaguas 126. En uso, se acopla la jeringa 110 al collarín de bloqueo de Luer 124 y se presionan las microaguas 126 contra la piel del paciente para que penetren en el estrato córneo. Después se deprime el conjunto de varilla de émbolo 116 para expulsar la sustancia desde la jeringa, a través del alojamiento 120 y a través de las microaguas, para entregar la sustancia a la piel.

El dispositivo para entrega del invento está diseñado en general para que sea un dispositivo desecharable, de un solo uso. El dispositivo puede ser usado con seguridad y eficacia para la administración por vía intradérmica, especialmente por vía intraepidérmica, de un agente farmacéutico u otra sustancia. El dispositivo es particularmente adecuado para introducir una vacuna por vía intradérmica, especialmente por vía intraepidérmica, para la entrega eficaz de una pequeña cantidad del antígeno de la vacuna para presentación a las células de Langerhans. Las células de Langerhans son un tipo de células dentríticas situadas intradérmicamente, las cuales toman y transportan las materias extrañas para drenar los nodos linfáticos para una mayor amplificación de la respuesta inmune. La longitud, anchura y espaciamiento de las microaguas pueden variar, dependiendo del agente farmacéutico que haya de ser administrado o que se requiere que penetre o perfore el estrato córneo hasta la profundidad óptima para el agente farmacéutico específico que haya de ser administrado. Cuando se administra una vacuna, se dimensionan las microaguas para aplicación al lugar óptimo de entrega intradérmica, y especialmente intraepidérmica, para favorecer la deseada respuesta inmune.

En ciertas realizaciones ilustradas, los dispositivos de entrega incluyen lumbreñas de entrada para inyectar un agente farmacéutico en un depósito y a través de las microaguas. En otras realizaciones, el dispositivo puede ser llenado previamente con un agente farmacéutico y se pueden cerrar las puntas de las microaguas con un cierre adecuado, tal como, por ejemplo, una hoja de adhesivo que pueda ser desprendida de las microaguas antes de su uso. Alternativamente, se puede fijar una cubierta que tenga un miembro amoldable blando a la superficie interior del dispositivo, de tal modo que el miembro amoldable haga contacto con las microaguas para sellar las aberturas. Después se puede quitar la cubierta del dispositivo, antes de su uso.

Los dispositivos para entrega del presente invento son en general limpios y estériles, y van envasados en bolsas estériles adecuadas. En el proceso de administración de una sustancia, se saca el dispositivo de la bolsa estéril, se quita la cubierta del dispositivo, y se coloca el dispositivo sobre la piel y se asegura en su posición mediante el adhesivo que hay en el parche exterior. Se puede frotar ligeramente el dispositivo para erosionar la capa del estrato córneo de la piel, para permitir que las microaguas penetren en la piel y aumentar la exposición de las capas de la piel que están por debajo del estrato córneo para una comunicación más directa con el tejido que está debajo. Se presiona el dispositivo hacia abajo, de modo que las microaguas penetren en la piel hasta la profundidad deseada. Se fija una jeringa para alimentar la sustancia al interior del depósito y a la capa intradérmica deseada de la piel. Cuando el dispositivo contiene un agente farmacéutico desecado en el depósito, se introduce un diluyente en el depósito para solubilizar o reconstituir el agente farmacéutico. El dispositivo permanece en contacto con la piel durante un período de tiempo suficiente para administrar una cantidad efectiva de la sustancia al paciente. Después, se retira el dispositivo de la piel y se cubre el área de la piel con un vendaje protector adecuado.

El dispositivo para entrega por vía intradérmica del presente invento proporciona un modo fiable de administrar agentes farmacéuticos individuales y múltiples en pequeñas dosis, por una vía intradérmica. Las microaguas del dispositivo para entrega limitan la penetración de las agujas, para evitar una penetración profunda inadvertida en el tejido, como ocurre con las agujas usuales. Las microaguas son también menos dolorosas para el paciente, y presentan un menor número de incidencias de necrosis de la piel, comunes con algunas vacunas DNA. Las múltiples cámaras del dispositivo para entrega permiten la administración de múltiples vacunas, adyuvantes y agentes farmacéuticos, simultáneamente, sin una pre-
via reformulación o combinación de los agentes farmacéuticos. La administración de agentes farmacéuticos a través de la piel proporciona una presentación eficaz de antígeno, vacuna o adyuvante, reduciéndose con ello la dosis de la entrega de vacuna. El dispositivo para entrega es particularmente adecuado para vacunas DNA, las cuales pueden ser un producto de proteína seco estable. Actualmente, la única vía de entrega es a través de una aguja y jeringa normales, o bien de equipo especializado al que se hace referencia como "pistolas genéticas", las cuales requieren la formulación del antígeno de modo que permanezca fijado a "perlas de oro". En el dispositivo ilustrado, una pequeña cantidad de un diluyente suministrado al dispositivo para entrega impulsa a las partículas de vacuna a través de las microaguas huecas o a través de canales a microaguas macizas, y dentro del tejido intradérmico.

Aunque se han representado varias realizaciones para ilustrar el presente invento, comprenderán quienes sean expertos en la técnica que se pueden efectuar diversos cambios y modificaciones en las mismas, sin rebasar el alcance del invento tal como éste queda definido en las reivindicaciones que se acompañan.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para entrega (10) para introducir una sustancia por debajo del estrato córneo de la piel de un paciente, comprendiendo dicho dispositivo (10):

a) una pared superior (20) que tiene una superficie superior, y una superficie inferior; extendiéndose al menos una abertura (36) entre dichas superficies superior e inferior;

b) una pared inferior (16) que tiene una superficie interior y una superficie exterior acopladas a dicha pared superior (20) por al menos una pared lateral (18) y espaciadas de dicha pared superior (20) para definir un depósito (30) entre ellas, para contener dicha sustancia, teniendo dicha pared inferior (16) una pluralidad de aberturas (22) que se extienden entre dichas superficies interior y exterior, estando dicho depósito (30) en comunicación de fluido con al menos una de dichas aberturas (22);

c) una pluralidad de microagujas huecas individuales (24) acopladas a dicha superficie exterior de dicha pared inferior (16) y que está en comunicación de fluido con dichas aberturas (22) en dicha pared inferior (16) y que tiene una longitud de 100 μm a 200 μm , para dirigir dicha sustancia desde dicho depósito (30) adentro de la piel de un paciente;

caracterizado porque dicha pared superior (20) tiene al menos una abertura (36) que se extiende entre dichas superficies superior e inferior y porque el mismo comprende además:

5 d) un miembro de acoplamiento (38) fijado a dicha pared superior (20) para suministrar dicha sustancia a través de dichas aberturas (36) en dicha pared superior (20) dentro de dicho depósito (30) y a través de dichas aberturas (22) de la pared inferior;

10 e) al menos una pared interna (32) que se extiende entre dichas paredes superior (20) e inferior (16) para dividir dicho depósito (30) en al menos dos cámaras (34), comunicando cada una de dichas cámaras (34) con al menos una abertura (36) en dicha pared superior (20) y con al menos una abertura (22) en dicha pared inferior (16).

15 2. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, en el que dicho miembro de acoplamiento (38) es un collarín de bloqueo de Luer.

20 3. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, que comprende además una película flexible (40) que tiene una dimensión mayor que una dimensión de dicha pared superior (20), incluyendo dicha película (40) una capa de adhesivo (42) en un lado inferior de la misma, y estando fijada a dicha pared superior (20) por dicha capa de adhesivo (42) y que se superpone a dicha pared superior (20) y se extiende más allá de dicha pared superior (20) en una distancia, con lo que dicha película (40) es capaz de fijar dicho dispositivo (10) a la piel de un paciente.

25 4. El dispositivo (10) según la reivindicación 1, que comprende además una cubierta (14) acoplada de modo removible a dicha pared inferior (16) y que encierra a dichas microagujas (24).

35

40

45

50

55

60

65

FIG-1

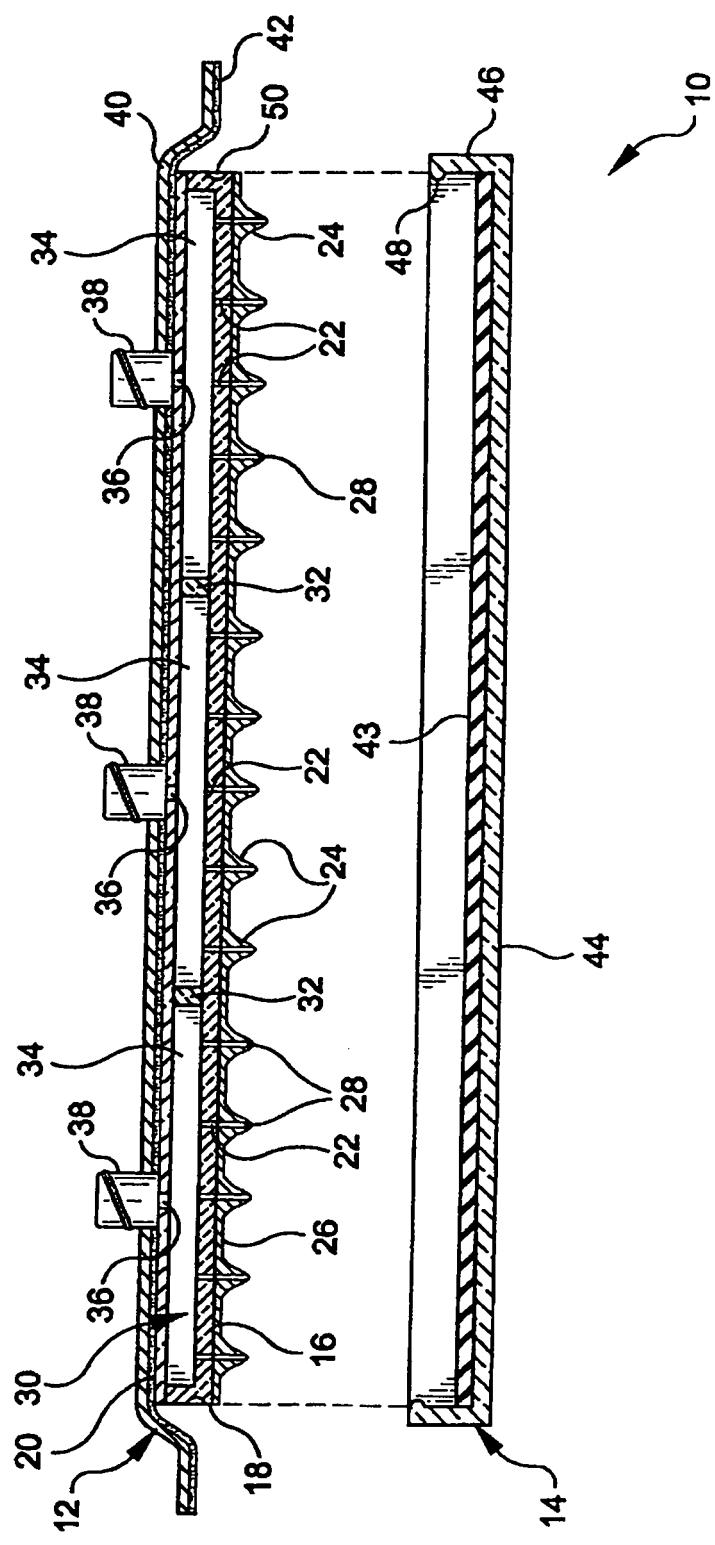


FIG-2

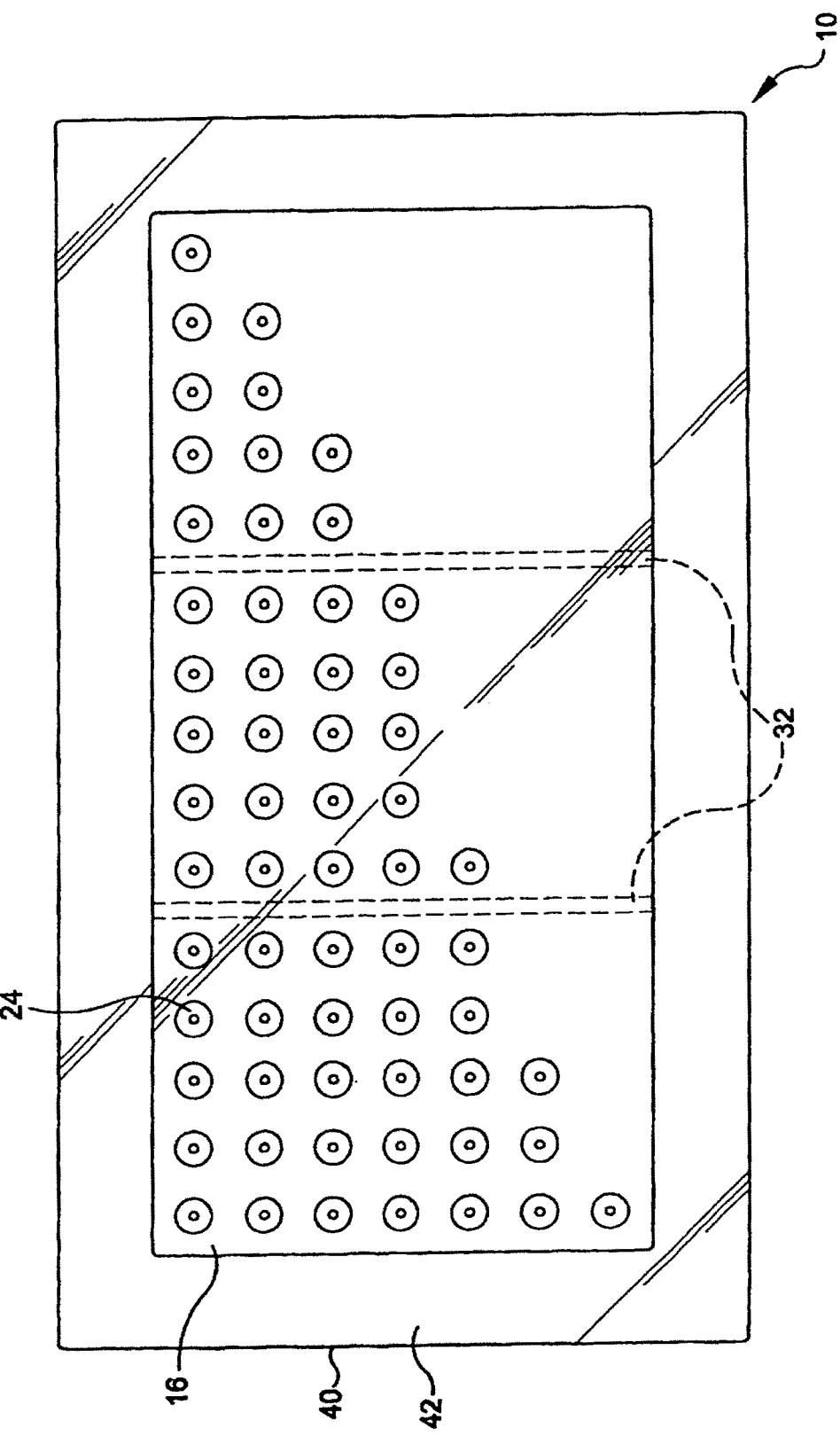


FIG-3

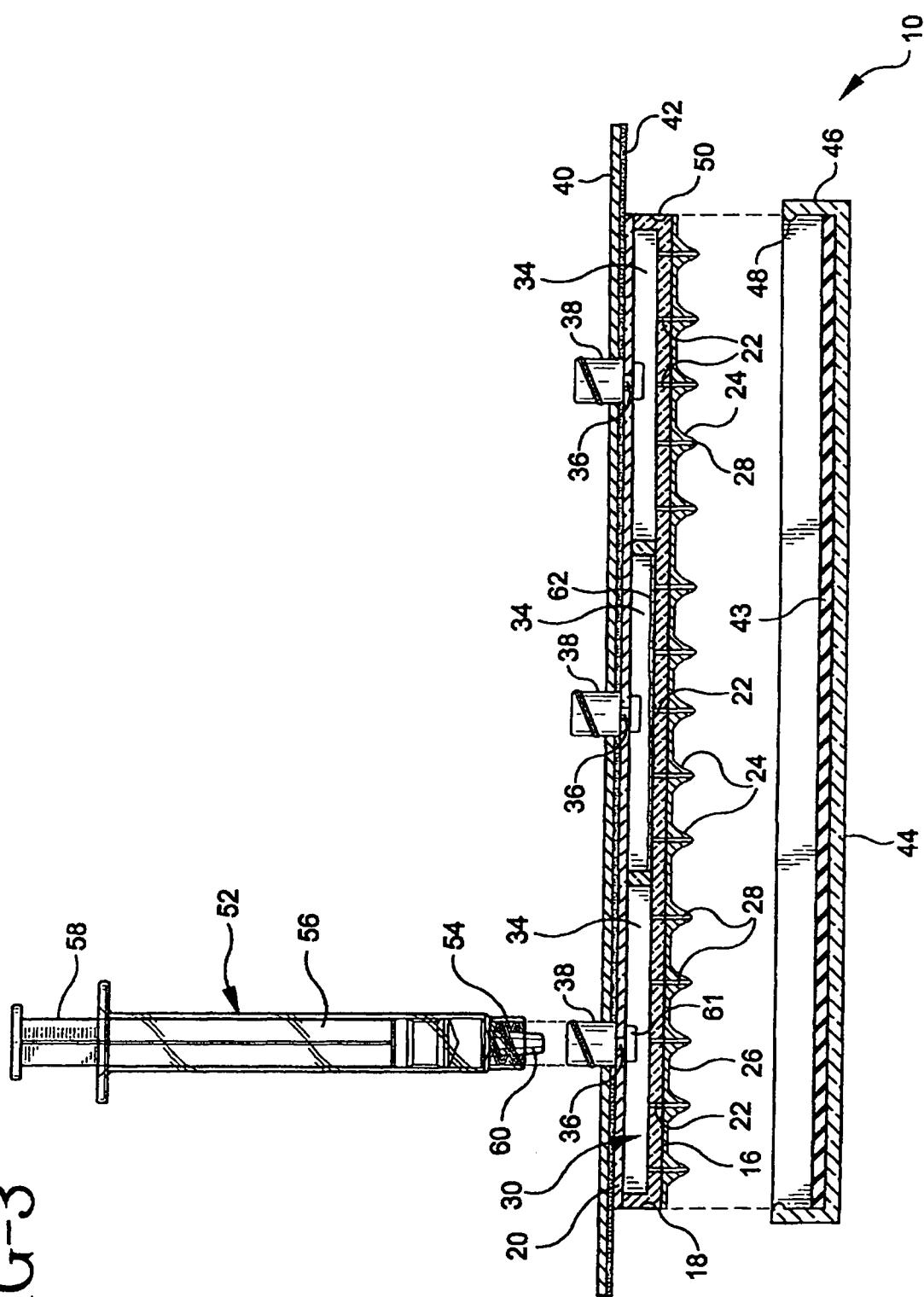


FIG-3A

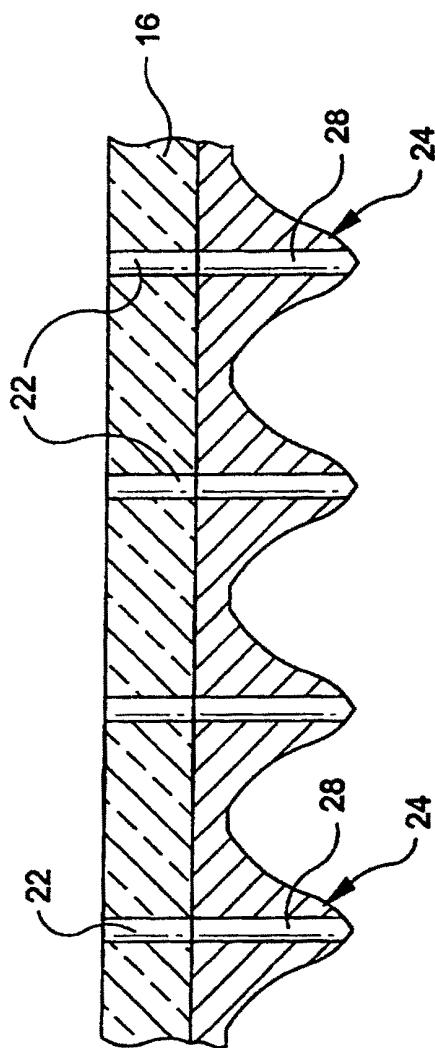
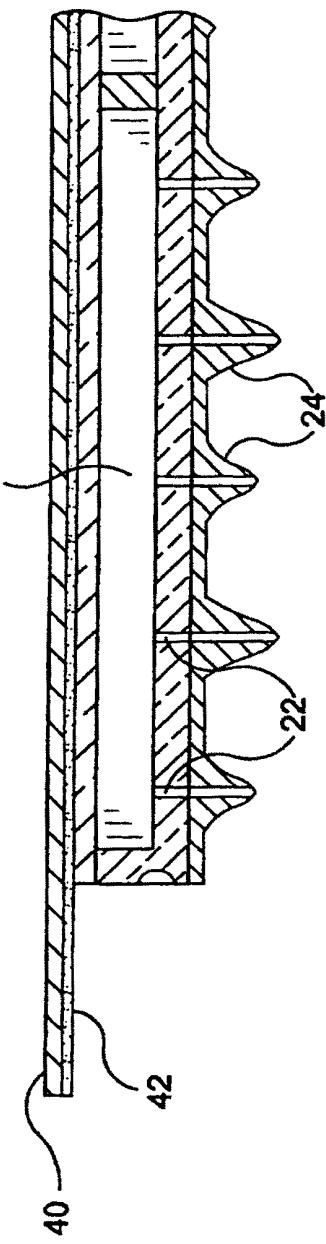


FIG-4



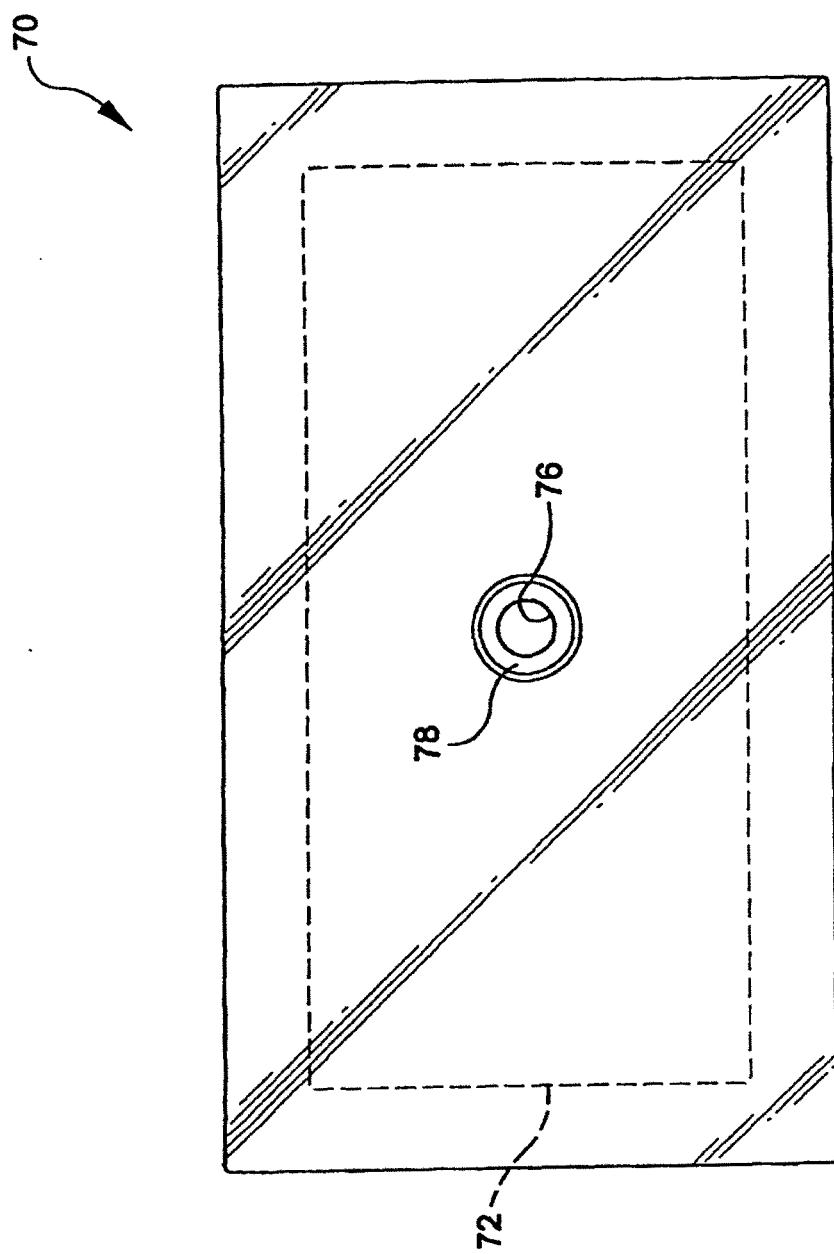


FIG-5

FIG-6

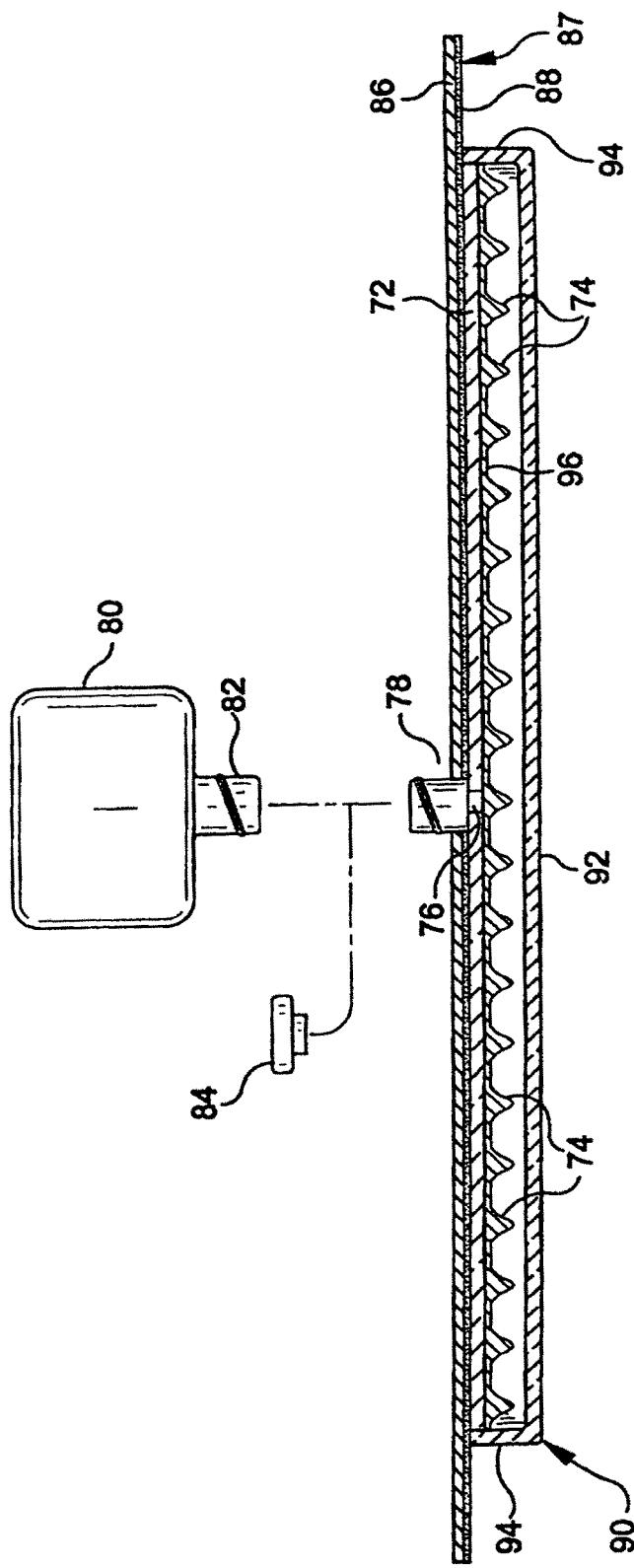


FIG-7

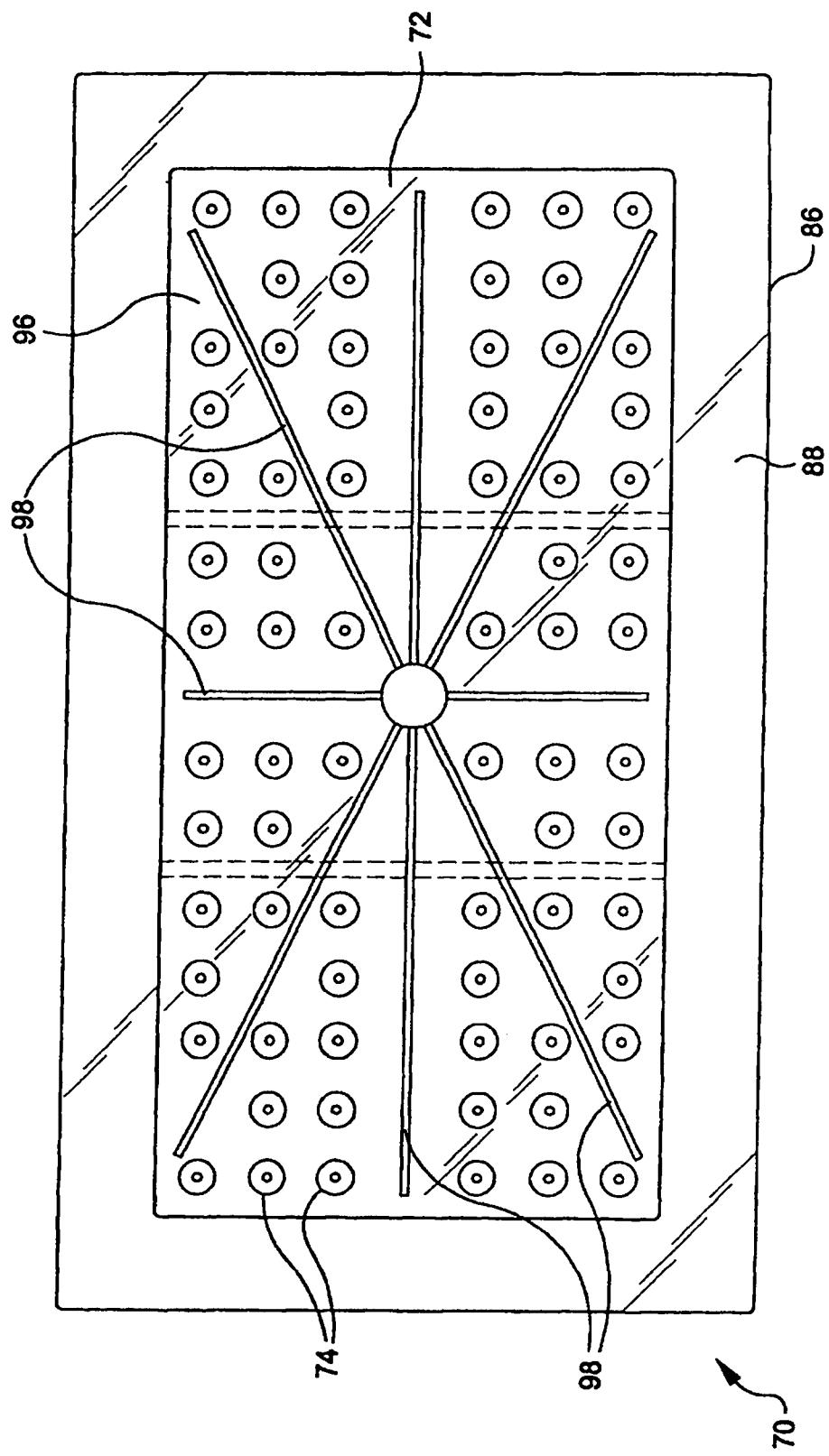


FIG-8

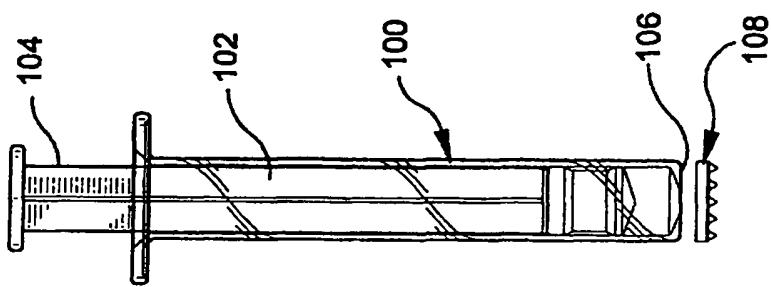


FIG-9

