



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0809511-6 B1



(22) Data do Depósito: 25/03/2008

(45) Data de Concessão: 24/09/2019

(54) Título: DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE MICROAGULHA

(51) Int.Cl.: A61M 37/00.

(30) Prioridade Unionista: 16/04/2007 GB 0707282.0.

(73) Titular(es): DEWAN FAZLUL HOQUE CHOWDHURY.

(72) Inventor(es): DEWAN FAZLUL HOQUE CHOWDHURY.

(86) Pedido PCT: PCT GB2008000998 de 25/03/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/125798 de 23/10/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/10/2009

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE MICROAGULHA Um dispositivo de distribuição de medicamento, que distribui substâncias farmacologicamente ativas usando microagulhas (6), dispostas em uma correia (18), montada rotativamente em torno de uma pluralidade de rolos (16, 17), as microagulhas (6) tendo um reservatório de medicamento associado (2), montado na correia (18), que é comprimida quando as agulhas (19) são colocadas em contato com a pele (24).

"DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE MICROAGULHA"

DESCRIÇÃO

CAMPO TÉCNICO

A invenção se refere, de uma maneira geral, a distribuição de medicamento e se refere, especificamente, a dispositivos que distribuem substâncias farmacologicamente ativas transdermicamente por uso de microagulhas. A invenção também se refere a recuperação transdérmica de fluido corpóreo para análise.

ANTECEDENTES

As microagulhas são uma invenção recente oriundas da aplicação de técnicas de remoção e litográficas de processos de fabricação de semicondutores, para produzir aspectos agudos, de alta razão de aspecto, sólidos ou ocos em materiais, tais como plásticos ou metais, que são denominados "microagulhas", porque têm dimensões na escala micrométrica.

As microagulhas têm um forte potencial para a distribuição transdérmica de uma ampla gama de medicamentos, agentes farmacologicamente ativos e agentes terapêuticos, tanto para efeito imediato, quanto, possivelmente, uma ação contínua por meio de melhorias adequadas na formulação, e encontraram, de fato, aplicações potenciais como um mecanismo para a distribuição de medicamentos e várias moléculas terapêuticas. A gama de moléculas em termos de tamanho, química ou dosagem da formulação, na qual o agente está contido, que pode ser administrada em seres humanos e animais, usando microagulhas, é virtualmente ilimitada.

Há várias vantagens associadas com o uso de microagulhas para a distribuição de medicamentos pela pele, isto é, transdermicamente. A primeira dessas se refere às vantagens relativas ao mecanismo de absorção e distribuição de medicamentos, quando administrados pela pele, tal como a evitação do metabolismo de primeira passagem pelo fígado, e uma redução dos efeitos colaterais, juntamente com o rápido início de ação. Adicionalmente, nesse caso, há várias outras vantagens variando da capacidade de distribuir medicamentos de natureza quase físico-química, qualquer tipo de formulação, por exemplo, líquida, gel, emulsão ou mesmo como um sólido, em que o medicamento pode formar parte da agulha ou ser usada para revestir a agulha.

As microagulhas são fabricadas, geralmente, em conjuntos, sintetizadas por uso de técnicas de remoção, tais como procedimentos de remoção química ou física e litográficos usuais. Os materiais usados variam de silício a polímeros, tal como PDMS. Medem, geralmente, dezenas a centenas de microns em comprimento e têm diâmetros de ponta variáveis, usualmente inferiores a 10 microns.

Alguns exemplos de microagulhas são apresentados na Figura 16.

Demonstrou-se ("Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal

drug delivery" J. Pharm. Sci., agosto de 1998; 87 (8):922-5") que a aplicação de microagulhas à pele humana por 10 segundos resultou em um aumento de 1.000 vezes na permeabilidade da pele a calcéia. No entanto, por remoção do conjunto de microagulhas resultou um aumento de 10.000 vezes em permeação, isto é, o medicamento foi capaz de permear
5 muito mais rapidamente pelos furos / microcanais criados pelas microagulhas.

Demonstrou-se ("Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system", J. Control Release, 7 de julho de 2004; 97(3):503 - 11) que um conjunto de microagulhas sólidas revestidas com o medicamento desmopressina foi capaz de distribuir mais de 90% do medicamento transdermicamente, com metabólitos comparáveis àqueles produzidos quando a desmopressina é distribuída intravenosamente.
10

A distribuição de vacinas requer uma forte resposta imune, para otimizar o efeito do medicamento, e essa resposta é geralmente encontrada por uso de adjuvantes elaborados para reforçar a resposta imune. A pele é um grande órgão imunológico, com células Langerhans apresentando antígenos em um rico suprimento, cobrindo quase que 15% da área superficial da pele. As vacinas distribuídas pela rota transdérmica são apreendidas por essas células Langerhans e migram para os nós linfáticos nos quais a imunidade específica de antígenos é ativada. Isso proporciona, portanto, um meio altamente eficiente para a administração de vacinas.
15

PENETRAÇÃO NA PELE

A mecânica da inserção de microagulhas na pele é crítica para sua aplicação prática. As agulhas com a geometria e as propriedades físicas, tal como resistência mecânica, corretas são capazes de penetrar na pele, desde que a força de penetração seja inferior à força de ruptura da agulha / ponta. Os tipos ótimos de agulha são aqueles com um pequeno raio de ponta e uma alta espessura de parede.
20

Outro fator para a distribuição de medicamentos é a garantia de que as microagulhas penetram na profundidade correta. A profundidade de penetração é parcialmente ditada pela forma da agulha e parcialmente pelo diâmetro da agulha, o espaçamento entre as agulhas, o comprimento e a força aplicada.
25

Além do desenho e da geometria das agulhas, uma devida consideração deve ser dada ao processo, por meio do qual as microagulhas são aplicadas à pele, para garantir a ocorrência de profundidade de penetração necessária, e de modo que a permeação seja previsível e não errática.
30

Há várias organizações desenvolvendo sistemas à base de microagulhas para as aplicações de distribuição de medicamentos, e cada uma delas está desenvolvendo e otimizando as agulhas para sua aplicação particular. De uma maneira geral, esses sistemas são divididos entre os que usam microagulhas sólidas, para criar, simplesmente, cavidades, por meio das quais o medicamento vai depois permear, e usando microagulhas ocas, cujo furo
35

age como um conduto para o transporte de medicamento de um reservatório, por compressão do reservatório de medicamento, usualmente manualmente.

O mecanismo pelo qual as microagulhas são aderidas ou aplicadas à pele é, portanto, muito importante e várias diferentes técnicas são ilustradas na literatura. O processo mais comum é a compressão de um conjunto de microagulhas na pele e a manutenção por um período de tempo definido. Por exemplo, é conhecido do pedido de patente internacional WO 2006/055771 impelir um conjunto de microagulhas na superfície da pele de uma distância predeterminada, enquanto que o pedido de patente internacional WO 2006/055795 ensina que uma folha flexível pode ser usada para movimentar um conjunto de microagulhas na direção da superfície da pele.

Um meio de propulsão alternativo é conhecido do pedido de patente internacional WO 2006/055802, que usa uma tira elástica para propeler um conjunto de microagulhas no sentido da pele. Finalmente, o pedido de patente internacional WO 2007/002521 ensina um impactor, que acelera um conjunto de microagulhas no sentido da superfície da pele, movimentando-o ao longo de uma rota arqueada.

Outro dispositivo conhecido é o "Dermaroller[®]", que é usado para ambas as aplicações cosmética e de distribuição de medicamentos. Esse usa um cilindro com projeções superficiais de microagulhas de aço inoxidável sólidas de geometrias variáveis. As cavidades são criadas na pele usando o conjunto de microagulhas sólido. A distribuição de medicamentos é obtida por uso do rolo, para "comprimir" o medicamento ou material cosmético armazenado na área desprovida de agulha do rolo nas cavidades criadas. Um exemplo do rolo é mostrado na Figura 17.

Vários mecanismos foram desenvolvidos voltados para a necessidade de um meio reprodutível de aplicação de medicamentos à pele, que seja crucial para a exploração clínica deles. A maior parte dos processos se baseia no impacto de um conjunto de agulhas com a pele, por intermédio de meios mecânicos ou por compressão manual com, por exemplo, os polegares.

O Dermaroller é um exemplo no qual a força é aplicada por uso de um cilindro para colocar, simultaneamente, as agulhas em contato com a pele e aplicar pressão na região na qual as agulhas ficam em contato com a pele, seguida por uma região na qual a superfície externa do cilindro é desprovida de agulhas e é revestida com medicamento, que são reivindicadas como sendo manualmente comprimidas e forçadas nas cavidades criadas pelas microagulhas. Há dois problemas com o Dermaroller. Primeiro, a área superficial da pele, pela qual a permeação dos medicamentos vai ocorrer, não pode ser determinada facilmente, pois não há qualquer mecanismo para limitar a área sobre a qual o Dermaroller é aplicado. Em segundo lugar, a técnica é inerentemente insegura na distribuição precisa de uma quantidade definida, porque depende inteiramente do medicamento entrando na pele por uma

combinação de difusão e entrada forçada por compressão pelas cavidades criadas pelas agulhas. Em um cenário clínico, é muito importante definir com precisão quanto de medicamento é administrado.

Os outros dispositivos de microagulhas conhecidos não proporcionam um meio satisfatório de suprir quantidades precisas de medicamentos transdermicamente de um modo controlável, nem qualquer meio para distribuição escalonada.

A invenção supera os problemas com o Dermaroller e aperfeiçoa os dispositivos conhecidos.

RESUMO DA INVENÇÃO

A invenção proporciona, de uma maneira geral, um emplastro controlado por tempo de microagulhas, e um dispositivo aplicador, que pode bombear uma quantidade definida de uma substância pelo furo de uma microagulha ou microagulhas ocas na pele, a uma profundidade predeterminada.

O dispositivo garante que as microagulhas penetram na pele na maneira desejada e na profundidade desejada em uma maneira reprodutível. Tem um meio de bombeamento integral para forçar a substância pelo furo da microagulha na profundidade de pele, da qual vai difundir na circulação sistêmica.

A substância pode ser quaisquer de várias substâncias, incluindo medicamentos, agentes farmacologicamente ativos ou agentes terapêuticos. Quando quaisquer dessas palavras é usada, vai ser entendida como incluído as outras.

O dispositivo de microagulhas é adequado para uso com medicamentos de praticamente qualquer tipo de formulação, que pode variar de líquida a sólida. Quando o dispositivo é usado em um modo ou versão de distribuição controlada por tempo, é particularmente bem adequada a distribuição de medicamentos com uma meia-vida curta, tal como succinato de sumatriptano.

O emplastro controlado por tempo de microagulhas e o aplicador vão proporcionar, de preferência, um meio de inserção de agulhas na pele, sem usar altas forças de impacto, e, além do mais, pode bombear, simultaneamente ou quase simultaneamente quantidades definidas de medicamentos pelos furos das microagulhas a profundidades definidas dentro da pele. Além do mais, o dispositivo vai garantir que há um bom contato entre as agulhas e a pele, no ponto de administração, para impedir fluxo reverso de medicamento, forçando-se, ativamente, o medicamento pelos furos das microagulhas na pele. O dispositivo vai forçar, de preferência, o medicamento na pele, sem permitir que qualquer líquido volte até os furos para o reservatório de medicamento, sem o uso de pistões ou bombas externos.

O mecanismo pode ser incorporado em um emplastro para a distribuição controlada por tempo de medicamentos das microagulhas, com um conjunto de circuitos microeletrônicos adequado, ou pode ser operado manualmente para uma dose de bolo ou para distribui-

ção de vacina.

A invenção tem um ou mais microagulhas adequadas com um furo por elas. O furo pode ser um furo estendendo-se centralmente pela microagulha, com uma saída na ou próxima da ponta. As microagulhas se estendem para longe de um substrato e podem ser dis-
5 postas nele em disposições regulares, tais como filas únicas. A orientação e a geometria das microagulhas relativas ao substrato vão ser tais que a penetração delas pela pele vai ser melhorada durante deslocamento por uma rota arqueada. Como mostrado nos desenhos, as filas podem se estender perpendicularmente à direção de movimento das microa-
10 gulhas. Como mostrado nas Figuras 3, 6 e 7, as microagulhas podem ter um perfil geralmente triangular e ser dispostas de modo que uma borda dianteira aguda seja dirigida no sentido da pele, para entrada nela. O furo pode sair pela borda dianteira próximo à ponta. As microagulhas podem ser feitas de quaisquer materiais adequados, variando de silício e aço inoxidável a plásticos.

Cada substrato de microagulha pode ser montado em torno de um único rolo. Em
15 uma modalidade alternativa preferida, cada substrato é proporcionado em uma correia ou trilha, que se estende em torno de um ou mais rolos, para formar um mecanismo de transporte. De preferência, a correia forma um laço fechado em torno dos rolos, mas pode ser alternativamente desenrolada de um primeiro rolo e enrolada em um último rolo. Deve-se entender que os termos "correia", "trilha" e "laço" são usados geralmente intercambiavel-
20 mente nessa descrição.

Os rolos podem ser montados deslizante e rotativamente em torno dos seus eixos em um guia em um quadro, de modo que o laço possa girar em torno dos rolos, e os rolos e o laço possam se movimentar, simultaneamente, ao longo do guia, como um corpo. O mecanismo de transporte forma parte de um aplicador do dispositivo.

25 De preferência, a correia é suficientemente rígida para proporcionar uma superfície de suporte para o substrato de microagulhas, ainda suficientemente flexível para seguir estreitamente a curvatura dos rolos. O suporte pode ser também proporcionado por proporcionar os rolos nos interstícios entre os rolos principais. Alternativamente, a trilha pode ser feita em seções rígidas unidas por uma ligação flexível.

30 A correia pode ser disposta para movimentar-se por uma distância fixa, correspondente a uma única distribuição de medicamento, ou pode movimentar-se em pequenos incrementos para distribuir quantidades predefinidas de medicamento com o tempo, ou pré-programada ou autorregulada. O mecanismo de transporte pode ser operado manualmente, por exemplo, por um meio deslizante. Alternativamente, o mecanismo de transporte pode
35 ser automatizado por uso de um micromecanismo, para acionar o transportador ao longo de distâncias definidas por um período de tempo definido, para proporcionar uma liberação de medicamento contínua por um período de tempo. O mecanismo para movimentar o trans-

portador ao longo da trilha fixa pode ser um simples micromotor, ou um atuador linear, tal como um produzido de liga de memória de forma. Em qualquer caso, prefere-se que a distribuição de pressão seja uniforme por todo o corpo do emplastro em contato com a pele.

Quando o mecanismo é operado manualmente, por exemplo, à mão, o dispositivo
5 pode carecer da eletrônica para acionar as microagulhas pela pele, ou pode ser desligado seletivamente. O dispositivo vai ser alojado em um invólucro projetado adequadamente, e meios de acionamento vão ser proporcionados. Um dispositivo operado manualmente pode ser usado para administração de dose única, por exemplo, a administração de vacinas. É improvável que o aplicador seja simplesmente rolado pela pele, e vai ser mais provavelmen-
10 te fixado em um membro por uso de uma correia / cinta, para garantir que quando a agulha está em contato com a pele, a pressão é firme e uniforme, e mantida por um período de tempo, para garantir que o medicamento tenha tempo para penetrar completamente na pele.

Cada rolo pode ser inteira ou parcialmente cilíndrico. Cada rolo, ou o rolo dianteiro, pode ser poliédrico ou ter uma seção bulbosa saliente, como mostrado na Figura 14. Os
15 rolos tanto suportam a correia quanto exercem uma pressão substancialmente uniforme nela.

Cada rolo pode ser substancialmente dos mesmos tamanho e forma, para permanecer em contato com a correia, de modo que a superfície inferior da correia fique paralela ao guia, isto é, paralela à pele. Alternativamente, os rolos podem ser de diferentes tama-
20 nhos, de modo que o lado inferior da correia tenha, por exemplo, uma topologia não plana.

O furo de cada microagulha fica em comunicação fluida com um reservatório flexível contendo a formulação de medicamento, diretamente ou por uma rede capilar sólida. Cada microagulha ou cada conjunto de microagulhas pode ser ligado a seu próprio reserva-
25 tório, que pode ser isolado de outros reservatórios. Cada conjunto de microagulhas e o reservatório formam um emplastro.

O reservatório é proporcionado, de preferência, no substrato. De preferência, o reservatório é proporcionado na mesma superfície voltada para fora do substrato como as microagulhas, mas espaçado das microagulhas paralelas ao comprimento da correia. O reservatório é localizado após as microagulhas na correia, com relação à direção de rotação
30 da correia em uso. O reservatório pode ser uma cúpula bulbosa, que se projeta acima das microagulhas, quando descomprimido. O reservatório pode ser feito de um material polimérico, tais como, por exemplo, metacrilatos ou polímeros de silicone.

O conduto conectando o reservatório à microagulha é, de preferência, substancialmente resistente a compressão, e pode ser formado de um material flexível adequado, por
35 exemplo, plástico ou metal.

O quadro e os rolos do transportador podem ser compostos de um material sólido denso, que vai agir para reter as microagulhas na posição perfurada e em profundidade na

pele, impedindo que elas se soltem da pele, no ponto no qual o medicamento é forçado pelo furo da agulha na pele, distribuindo uma dose predefinida de medicamento.

Um alojamento adequado pode ser usado para cobrir o emplastro e o corpo do dispositivo, que podem ser feitos de um material polimérico.

5 A periferia do mecanismo de transporte e do emplastro pode ser aderida à pele, usando um adesivo adequado, tais como adesivos sensíveis a pressão farmacêuticos.

Uma correia ou cinta pode ser usada para prender o dispositivo em um paciente, por exemplo, em um membro.

10 O aplicador pode ser separado do reservatório e do conjunto de microagulhas ou do emplastro, de modo que o dispositivo seja reutilizável, e filmes finos de microagulha com o reservatório em um filme polimérico fino com suporte adesivo possam ser supridos separadamente e aderidos ao aplicador no ponto de uso.

O dispositivo pode ser também usado para retirar fluido da pele para análise. Um exemplo disso é a análise de açúcar no sangue para autorregular a distribuição de insulina.
 15 O dispositivo e, em particular, cada emplastro, pode, portanto, ter uma instrumentação ou microeletrônica analítica embutida nele. Para obter a pressão negativa necessária no reservatório, após a ou as agulhas associadas ter penetrado na pele, o reservatório pode ter canais compressíveis resilientes, de modo que quando os canais são comprimidos, ar é forçado por uma válvula de via única, provocando uma pressão negativa na câmara, diretamente
 20 abaixo da ou das microagulhas, provocando retirada de fluido da pele. Alternativamente, meios de sucção podem ser aplicados ao emplastro por um orifício. As microagulhas associadas com essa seção do emplastro podem ser projetadas para maximizar a apreensão de fluido, por exemplo, tornando essas agulhas ligeiramente mais longas.

25 As microagulhas e os reservatórios podem ser fabricados como dois componentes separados e depois montados em um emplastro, ou podem ser fabricados em uma peça em um único processo.

O componente microagulha também pode ser feito por micromoldagem ou estampagem.

DESENHOS

30 A Figura 1 é uma vista pelo topo do reservatório / componente microagulha.

A Figura 2 é uma vista pelo topo do reservatório / componente microagulha com múltiplos canais.

A Figura 3 é uma vista do reservatório / componente microagulha da Figura 1 do lado A.

35 A Figura 4 é uma vista do reservatório / componente microagulha da Figura 1 do lado B.

A Figura 5 é uma vista pelo topo de dois conjuntos alternativos de reservatórios /

medicamentos em um emplastro polimérico.

A Figura 6 é uma representação esquemática de uma microagulha em uma vista pelo topo e uma vista em perspectiva.

5 A Figura 7 é uma vista em perspectiva de um reservatório / componente microagulha similar àquele da Figura 1.

A Figura 8 é uma representação esquemática de um orifício de acoplamento de reservatório na câmara de microagulhas da Figura 7.

A Figura 9 é uma representação esquemática de um mecanismo de transporte.

A Figura 10 é uma seção transversal do mecanismo de transporte da Figura 9.

10 A Figura 11 é uma representação esquemática de um transportador, um quadro de suporte e de uma trilha de deslizamento.

A Figura 12 é uma representação esquemática de um transportador, um quadro de suporte e de uma trilha de deslizamento com um alojamento de suporte manual.

A Figura 13 é uma vista em perspectiva de um rolo.

15 A Figura 14 é uma seção transversal de dois rolos alternativos.

A Figura 15 é uma vista pelo topo de uma disposição de passagens compressíveis, resilientes para retirada de amostra.

A Figura 16 é um conjunto de fotografias de microagulhas conhecidas.

A Figura 17 é uma ilustrado de um dispositivo Dermaroller® conhecido.

20 Cada conjunto de microagulhas 6, como mostrado na Figura 1, é montado em uma câmara rígida, oca 8, que age como um reservatório de distribuição. Esse é conectado a um reservatório de polímero flexível 2 contendo um medicamento. Quando o medicamento é forçado para fora do reservatório flexível 2, vai entrar nessa câmara 8 e ser depois distribuído a cada uma das agulhas 6, e entrar na pele 24 pelo furo 10 de cada agulha (Figura 6).
25 Essa câmara oca 8 pode ser produzida como uma parte integral, no momento da fabricação das agulhas 6, por uso de um único substrato polimérico ou metálico, para ambas as agulhas 6 e a câmara 8.

O desenho da agulha 6 vai garantir que a borda 12, que corta a pele 24, é aguda e da geometria ótima para garantir uma penetração uniforme pela pele.

30 Um orifício de conexão 14 (Figura 8), proporcionado nessa câmara 8, permite que o reservatório flexível 2 fique voltado diretamente para essa câmara 8 por um mecanismo de acoplamento e travamento. O orifício de acoplamento 14 no componente reservatório flexível pode ser usado para o fim de encher os reservatórios 2 com a formulação de medicamento adequada.

35 Pode haver uma membrana ou septo poroso (não mostrado) entre o reservatório 2 e a microagulha 6 e a seção da câmara 8, que vai impedir que o medicamento escape do reservatório flexível 2, durante armazenamento, mas vai permitir que o medicamento passe

quando o reservatório 2 é comprimido. Como pode ser visto na Figura 2, pode haver mais de um canal 4 levando do reservatório 2 para a câmara de microagulhas 8.

Os conjuntos de microagulha 6 e reservatório 2 podem ser dispostos em um filme polimérico fino com pequenos reservatórios distintos 2 ou, alternativamente, longos reservatórios lineares 2, como mostrado esquematicamente na Figura 5.

Os rolos 16 são montados em um quadro (não ilustrado), que os retém a um espaçamento fixo entre si, com os seus eixos paralelos, enquanto deixando os rolos 16 livres para girar. Como mostrado nas Figuras 9 a 12, os rolos 16 vão ser estabilizados por uma trilha rígida 22, ao longo da qual vão deslizar, mantendo uma pressão firme e uniforme pela superfície da combinação reservatório / agulha. A trilha 22 é alojada em um quadro 26, também composto de um material rígido. Os rolos 16 são voltados imediatamente para uma correia 18, que pode ser de composição de borracha, plástica ou metálica. O lado inferior da correia 18 tem dentes (não mostrados), que se fendem nos dentes (não mostrados) nos rolos 16, para facilitar o movimento deles.

Como mostrado na Figura 14, os rolos 16 podem não ser completamente cilíndricos e têm uma ou mais partes da superfície 32 salientes do corpo principal 16 do rolo, para melhorar a força exercida no ponto no qual a parte saliente 32 do rolo fica diretamente acima do reservatório 2 e/ou agulha 6. Alternativamente, podem ser montados excêntricamente em torno dos seus eixos de rotação. Os rolos 16 podem ser acionados ou por alguma forma de atuador linear, tal com um fio de memória de forma, ou um sistema micromecânico (não mostrado), ou à mão com um invólucro 28 adequado, para permitir que uma pega firme seja estabelecida no dispositivo, com distribuição uniforme de pressão, como mostrado na Figura 12.

A correia 18 tem uma área projetada para o emplastro de agulha / reservatório a ser aderido. O adesivo é um adesivo sensível a pressão usual, e um que possa ser facilmente removido, quando é emplastro é tirado do aplicador.

As dimensões globais do emplastro motorizado vão ser variáveis, dependendo da aplicação. No entanto, o emplastro / aplicador e a eletrônica e o mecanismo de atuação combinados podem ser tão pequenos como de uns poucos milímetros em espessura.

Em uso, o dispositivo é preso em uma área adequada da pele, por exemplo, por fixação firme do dispositivo a um membro. A fixação para uma correia ou tira vai existir, que pode ser usada para prender o aplicador / emplastro em um membro de um paciente, e pode ser presa usando um prendedor de gancho e alça ou um mecanismo de fixação ajustável.

O mecanismo de transporte é ativado de modo que o transportador se movimenta para frente, ao longo da trilha na direção indicada pela seta 20, e a correia 18 gira, de modo que as agulhas 6 sejam sucessivamente afrouxadas sob a correia 18 e colocadas em conta-

to com a superfície da pele 24, em cujo ponto as agulhas 6 cortam a e penetram suavemente na pele 24, pois elas giram em torno do arco do rolo de guia 16. Na medida em que o transportador continua a movimentar-se para a frente, a correia 18 se desenrola do primeiro rolo 16, para apoiar-se contra a pele 24. A posição longitudinal das agulhas 6 relativa à pele 5 24 se mantém fixa, evitando, desse modo, o rasgamento. Na medida em que último rolo 17 no conjunto passa as agulhas 6, a correia 18 é apreendida no último rolo 16, retirando, desse modo, as agulhas 6 da pele 24.

Os rolos 16, 17, suportando a correia, agem para comprimir o reservatório 2 contendo o medicamento contra a pele 24, em um ponto após as microagulhas 6 terem penetrado na pele 24, forçando o conteúdo do reservatório 2 na pele 24 pelo furo 10 das agulhas 10 6. Os rolos 16, 17 podem também exercer, simultaneamente, pressão em um reservatório 2 e na microagulha 6, dependendo da localização relativa do reservatório 2 e as agulhas 6. Alternativamente, os rolos 16, 17 podem ser de menor diâmetro de modo que um único rolo é responsável para manter pressão no reservatório 2, enquanto que o outro é responsável 15 para exercer pressão nas agulhas 6.

A compressão subsequente de cada reservatório 2 por cada rolo 16, 17 garante que todo o medicamento é distribuído.

A Figura 15 ilustra um emplastro para retirar amostras de fluido de um paciente para análise, em vez de distribuir um agente no paciente. O emplastro compreende um reservatório 2, formado de canais flexíveis 4, que têm uma resiliência suficiente para se manter 20 normalmente inflados e que são voltados diretamente para o conjunto de microagulhas 6. Após as agulhas 6 do conjunto terem sido inseridas na pele 24, a passagem dos rolos 16 espreme os canais 4 contra a pele 24, expelindo, desse modo, ar do reservatório 2 por válvulas de retenção, ou válvula de via única, 34, na extremidade do reservatório 2, que é 25 distante das agulhas 6. Na medida em que os rolos 16 se movimentam para fora do reservatório 2, os canais resilientes 4 tentam se expandir de novo, mas o ar não pode entrar neles pelas válvulas de retenção 34. Isso provoca uma queda na pressão nos canais do reservatório 4, e, por conseguinte, dentro dos furos 10 das agulhas 6, para os quais os canais 4 são voltados, com a consequência de fluido ou sangue intersticial é retirado do paciente pelas 30 agulhas 6. Um sistema sensor 36 adequado pode ser incorporado no emplastro ou voltado para ele, para permitir que diagnósticos / medidas in situ e em tempo real seja conduzidos usando controles de microprocessadores e componentes sensores especiais adequados.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo transdérmico compreendendo:

um primeiro rolo (16) e um segundo rolo (17);

5 uma correia (18) enrolada, pelo menos parcialmente, em torno do primeiro rolo (16), de tal modo que a correia (18) se desenrola do primeiro rolo (16) à medida que o primeiro rolo (16) roda; e

uma pluralidade de microagulhas (6), transportada na correia (18)

CARACTERIZADO pelo fato de que o primeiro rolo (16) sobre a pele (24) de um paciente faz com que o primeiro rolo (16) gire e coloque as microagulhas (6) em contato com a pele
10 (24) do paciente sob pressão do primeiro rolo (16);

em sendo que o segundo rolo (17) é posicionado de modo a seguir o primeiro rolo (16), na medida em que o primeiro rolo (16) é movimentado na pele (24) do paciente e aplique pressão na correia (18), que foi desenrolada do primeiro rolo (16); e

em e sendo que o movimento do segundo rolo (17) pela pele (24) do paciente faz
15 com que o segundo rolo (17) gire e apreenda a correia (18), retirando, desse modo, as microagulhas (6) da pele (24).

2. Dispositivo transdérmico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a correia (18) é na forma de um laço fechado, em torno dos primeiro e segundo rolos (16, 17).

20 3. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as microagulhas (6) são dispostas em filas transversais na direção de deslocamento (20) da correia (18).

4. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as microagulhas (6) são conduzidas em um emplastro,
25 que é fixado na correia (18).

5. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada um dos rolos (16, 17) conduz dentes para acoplamento mecânico ou por atrito com a correia (18).

6. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
30 **CARACTERIZADO** pelo fato de que todas as microagulhas (6) têm uma borda aguda (12), para penetrar na pele (24).

7. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um ou mais rolos intermediários entre os primeiro e segundo rolos (16, 17).

35 8. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um dos rolos (16, 17) é assimétrico em torno do seu eixo de rotação.

9. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um quadro de suporte (26), o quadro de suporte (26) tendo uma trilha de deslizamento (22), na qual os rolos (16, 17) são montados rotativa e deslizantemente.

5 10. Dispositivo transdérmico, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um invólucro (28), que retém os rolos (16, 17) em uma relação mutuamente espaçada, com o que o deslizamento do invólucro (28), relativo ao quadro de suporte (26), faz com que os rolos (16, 17) deslizem como uma unidade ao longo da trilha de deslizamento (22).

10 11. Dispositivo transdérmico, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um meio para deslizar o invólucro (28) sob controle automático.

15 12. Dispositivo transdérmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um ou mais reservatórios compressíveis (2), dispostos em uma superfície externa de pelo menos o primeiro rolo (16), de modo que a rotação do primeiro rolo (16), quando o primeiro rolo (16) se movimenta pela pele (24) do paciente, coloca o reservatório (2) em contato com a pele (24) do paciente e comprime os reservatórios contra a pele, e em que todas as microagulhas (6) têm um furo (10), que fica em comunicação fluida com um dos reservatórios (2).

20 13. Dispositivo transdérmico, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a posição relativa de cada microagulha (6) e do reservatório (2), com o qual fica em comunicação fluida, é tal que por rotação do primeiro rolo (16), a microagulha (6) entra em contato com a pele (24), antes que o reservatório (2) entre em contato com a pele.

25 14. Dispositivo transdérmico, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada reservatório (2) tem uma válvula de via única (34), que permite que ar seja evacuado do reservatório (2), quando é comprimido, o reservatório (2) sendo suficientemente resiliente para recuperar-se elasticamente, após ter sido comprimido.

30 15. Dispositivo transdérmico, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada reservatório (2) tem um orifício, pelo qual ar pode ser evacuado do reservatório (2), por conexão do orifício a uma fonte de baixa pressão.

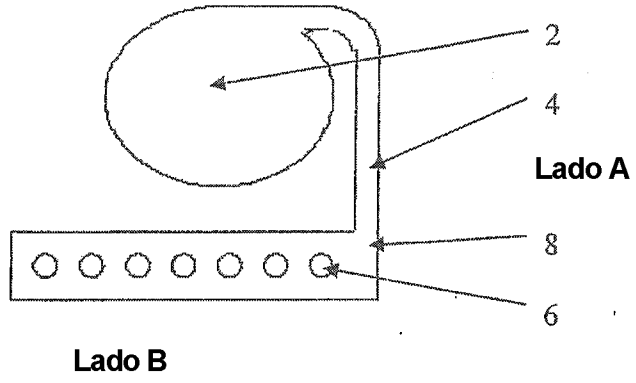


Fig. 1

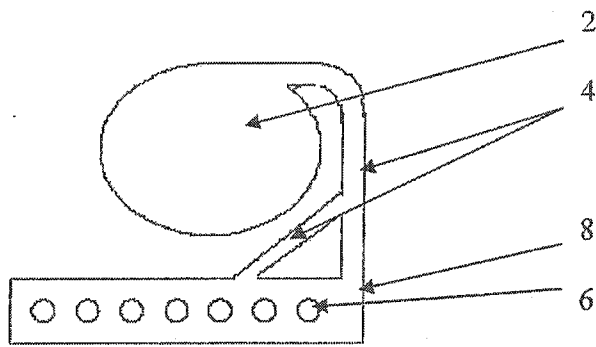


Fig. 2

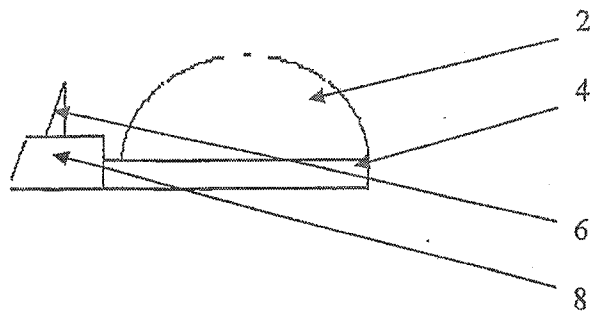


Fig. 3

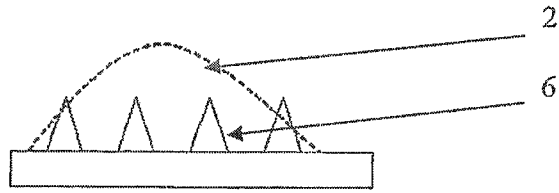


Fig. 4

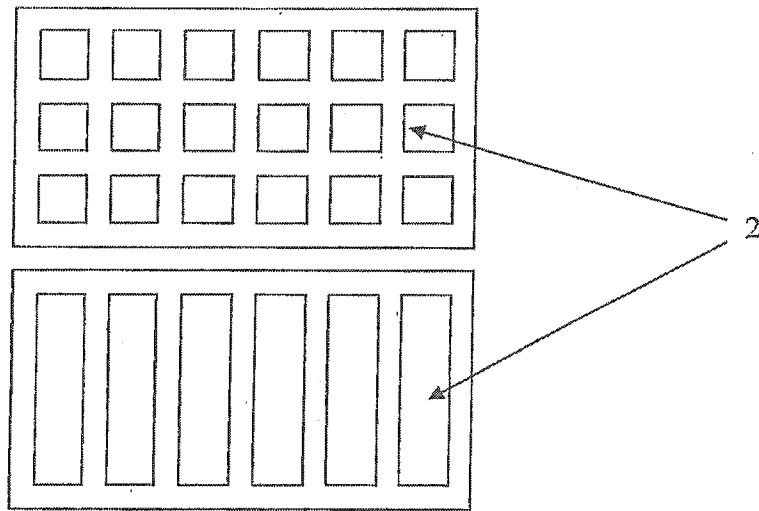


Fig. 5

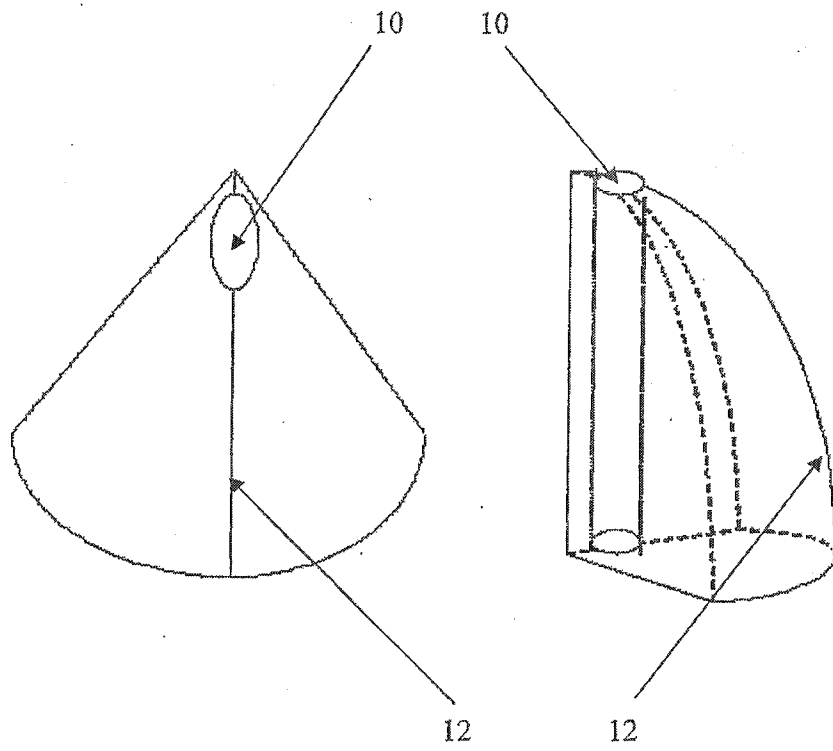


Fig. 6

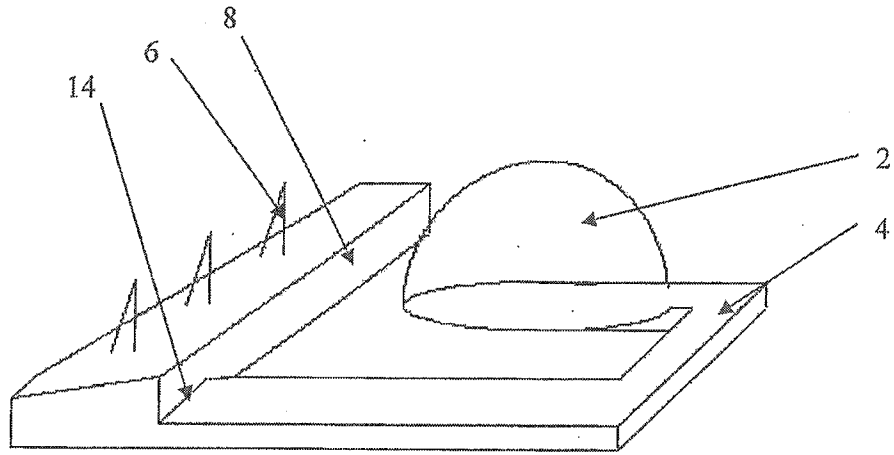


Fig. 7

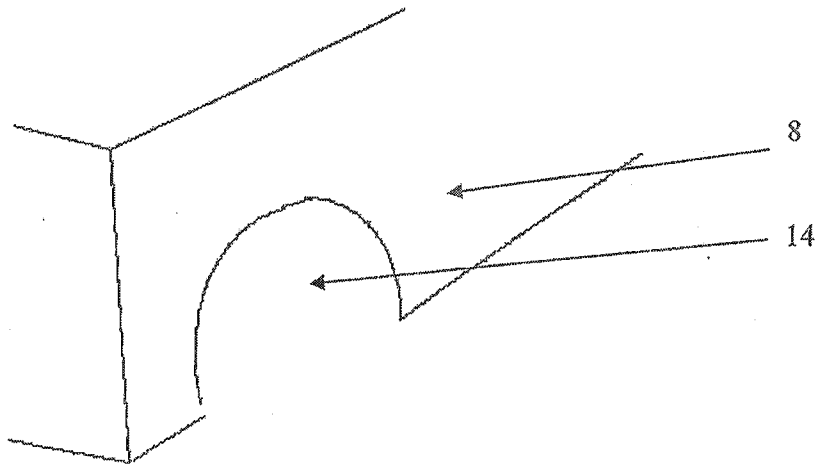
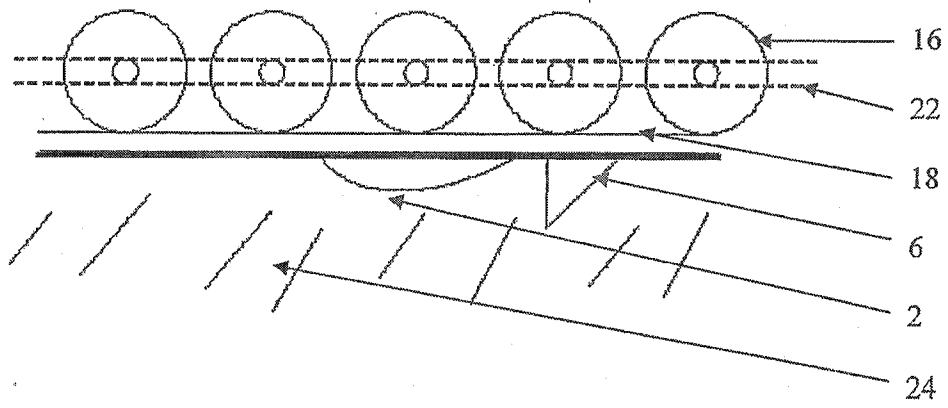
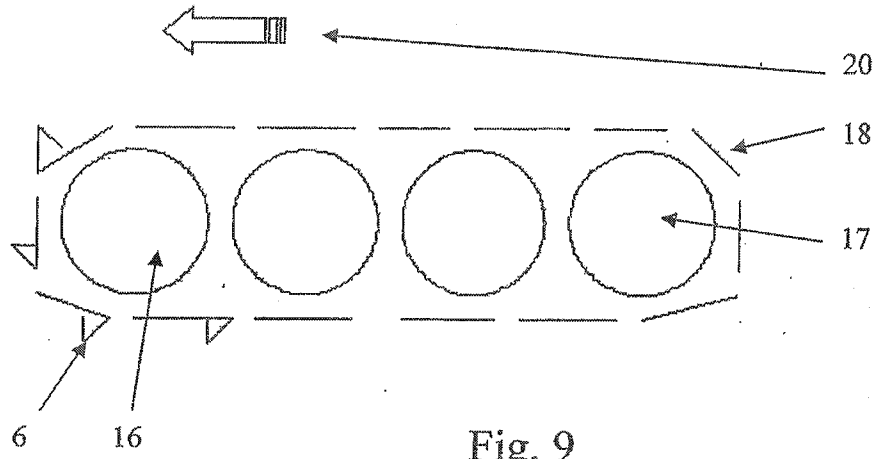


Fig. 8



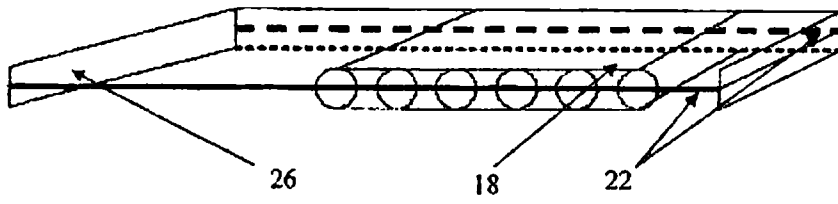


Fig. 11

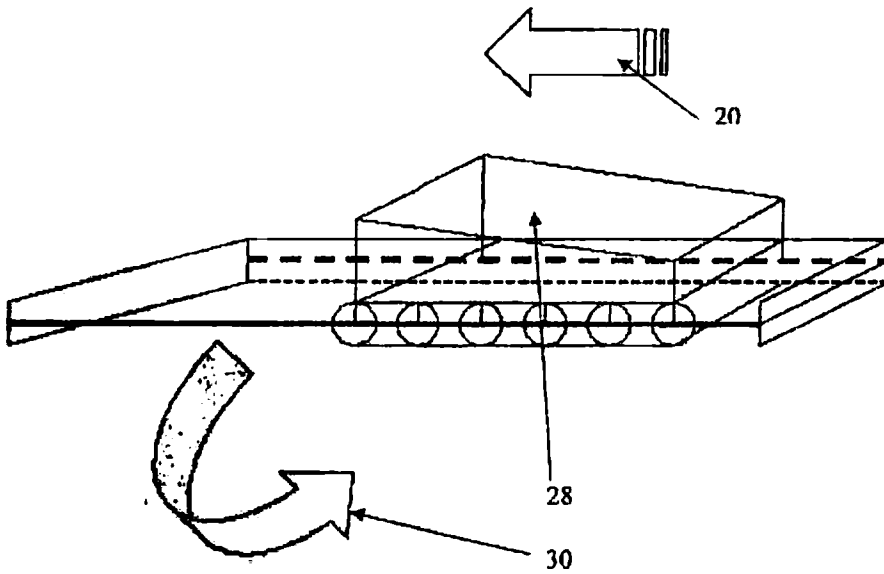


Fig. 12

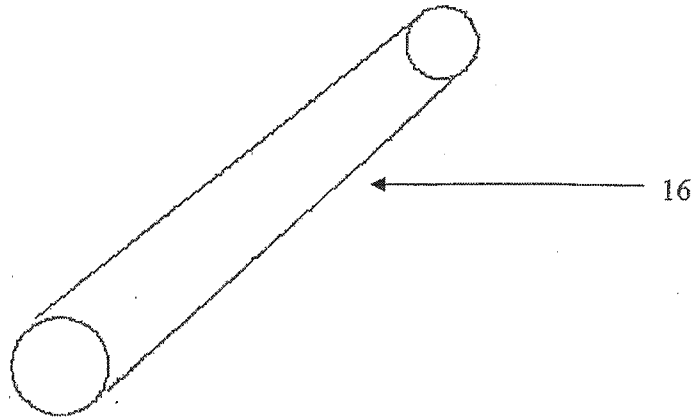


Fig. 13

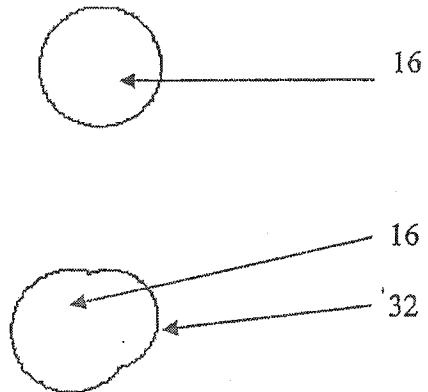


Fig. 14

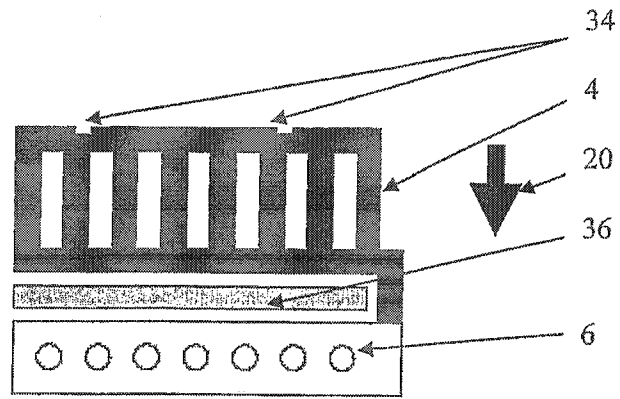


Fig. 15

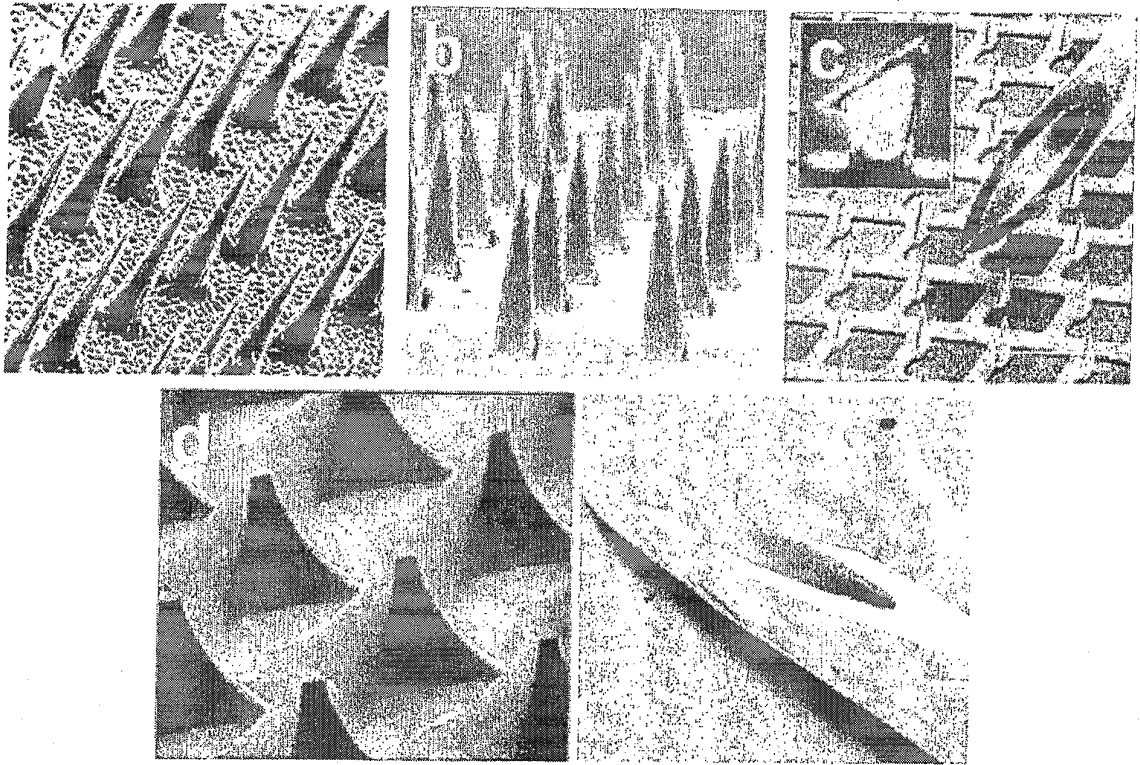


Fig. 16

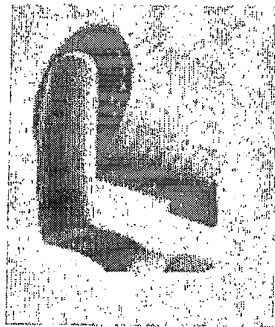


Fig. 17