

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	284914	10 Y
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	11-10-1.983/4	

MODELO DE UTILIDAD

1- AGO. 1985

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS	
31 NUMERO			
82.17.074	12-10-1.982	FRANCIA	

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	
	A61M 37/07	

54 TITULO DE LA INVENCION	
DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACION PERCUTANEA DE UN PRINCIPIO ACTIVO.	

71 SOLICITANTE (S)	LABORATOIRES FOURNIER, S.A.
--------------------	-----------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	9, rue Petitot, 21100 DIJON, FRANCIA
---------------------------	--------------------------------------

72 INVENTOR (ES)	Claude MIKLER y Jean PEREGO, de nacionalidad francesa los dos.
------------------	--

73 TITULAR (ES)	
-----------------	--

74 REPRESENTANTE	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU
------------------	-----------------------------

RESUMEN DESCRIPTIVO

La presente invención se refiere a un dispositivo para la administración percutánea de principio activo. Este dispositivo, que incluye un medio para equilibrar la concentración en la proximidad de la piel de un principio activo que ha de ser administrado, y que está contenido en una preparación medicamentosa, con la concentración de dicho principio activo en la piel, está constituido por una cámara llamada cámara de percutaneación, abierta sobre la piel, una cámara de almacenamiento, y un tabique que separa las dos cámaras y que está provisto de por lo menos una ventana para asegurar la comunicación entre las dos cámaras, realizándose de manera continua la alimentación de la cámara de percutaneación.

DESCRIPCION GENERAL DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo dispositivo para la administración de principios activos a través de la piel.

En lo que sigue la expresión " principio activo " designa cualquier substancia terapéutica activa y eficaz; el termino " medicamento " designa dicho principio activo o cualquier mezcla de por lo menos dos principios activos; y la expresión " preparación medicamentosa " designa cualquier composición que incluye por lo menos un principio activo en asociación con un vehículo o un excipiente fisiológicamente aceptable.

Es conocido que para resolver el problema técnico de la administración percutánea de medicamentos, se ha preconizado un cierto número de soluciones. Se conoce en particular, por la patente francesa nº. 6733 M, un dispositivo que incluye un soporte, un material de estructura foliácea que incluye un anestésico local, y, eventualmente un adhesivo; por medio de la solicitud de patente francesa publicada, número 2.437.830, se conoce un dispositivo constituido por un soporte y un polímero micro-poroso que contiene un medicamento (en este caso se trata de nitroglicerina dispuesta en las cavidades de la estructura micro-porosa del polímero por medio de la solicitud de patente francesa publicada Nº. 2.479.089, se conoce un dispositivo constituido por un soporte y una masa adhesiva que contiene nitroglicerina; por la patente americana Nº. 3.996.934, se conoce un apósito que está constituido por un soporte, una matriz conteniendo micro-cápsulas y una membrana para determinar la velocidad de liberación del medicamento contenido en las micro-cápsulas; y por medio de la solicitud de patente francesa publicada Nº. 2.397.190, se conoce un dispositivo que comprende un soporte impermeable, un gel conteniendo partículas de un medicamento, una membrana micro-porosa, una capa adhesiva permeable al medicamento y que está destinada a entrar en contacto con la piel, pudiendo contener una cierta cantidad del mismo, y revestida de una capa protectora que puede ser retirada antes de poner la capa adhe

siva en su emplazamiento sobre la piel.

Es sabido igualmente, en particular por medio de las patentes francesas No. 1.549.286, No.967.763 y No. 1.126.230, que han sido ideados dispositivos que comprenden una cámara de percutaneación abierta sobre la piel, del tipo de ventosa, alimentada de manera discontinua por un depósito de almacenamiento. Ocurre que estos dispositivos que succionan la piel por depresión o que simultáneamente succionan la piel por depresión y la repujan por compresión no son de utilización muy práctica y jamás han podido ser empleados de manera eficaz.

Por otra parte, se conoce otro dispositivo que ha sido mencionado, en particular en la patente americana No. 3.0053255, que comprende (i) un soporte fibroso absorbente que contiene un vehículo fisiológicamente aceptable, (ii), un soporte fibroso absorbente que contiene el principio activo que ha de ser administrado y destinado a entrar en contacto con la piel, y, (iii) un medio estanco que separa los dos soportes absorbentes y que está provisto de un órgano, en particular una mecha, para poner en contacto dichos soportes durante la utilización. El inconveniente de un dispositivo de este tipo consiste en que limita el flujo transcutáneo en el momento de la instalación del dispositivo y a continuación durante la utilización del mismo después de esta instalación.

Se ha observado que las soluciones anteriormente conocidas no son prácticas puesto que limitan el flujo transcutáneo, y porque la concentración del principio activo en contacto con la epidermis y la concentración del principio activo en la piel no se equilibran en cada momento.

El principal obstáculo para la percutaneación de un principio activo es la epidermis. En efecto, la epidermis que puede representarse esquemáticamente como una asociación de capas más o menos permeables, tiene un comportamiento diferente de cara a las diversas moléculas que pueden entrar en contacto con él. El flujo transcutáneo podrá ser más o menos rápido en función de la molécula que ha de ser suministrada y en función de su formulación. Sin embargo, la epidermis se comportará siempre como un depósito; para que el flujo transcutáneo sea constante, es importante que las concentraciones de principio activo (i) en contacto con la piel, y (ii) en la piel, sean sensiblemente constantes e idénticas durante todo el tiempo de aplicación.

También es necesario aportar, rápidamente, en el momento de la instalación del dispositivo, la cantidad suficiente de principio activo para impregnar la epidermis de modo que el flujo transcutáneo se establezca rápidamente.

De acuerdo con la invención se preconiza una nueva solución técnica que satisface a las exigencias de la percu

taneación de un principio activo.

El dispositivo según la invención para la administración percutánea de principio activo que incluye un depósito de almacenamiento y una cámara llamada cámara de percutaneación abierta sobre la piel, se caracteriza en que incluye:

(i) una primera cámara que contiene una preparación medicamentosa que incluye un principio activo que ha de ser administrado, sirviendo dicha cámara de depósito de almacenamiento,

(ii) una segunda cámara para la administración percutánea de principio activo, que sirve como cámara de percutaneación, y

(iii) un tabique que separa dichas cámaras y que está provisto de por lo menos una ventana que constituye un diafragma y que asegura la alimentación continua de la cámara de percutaneación con la preparación medicamentosa procedente de la cámara de almacenamiento,

constituyendo el conjunto de la cámara de almacenamiento, de la cámara de percutaneación y del tabique que las separa que está provisto de por lo menos una ventana, un medio que, después de su instalación sobre la piel, equilibra en la proximidad de la piel la concentración del principio activo que ha de ser administrado, contenido en la preparación medicamentosa, con la concentración de dicho principio activo en la piel.

El dispositivo según la invención incluye de manera ventajosa una cámara de almacenamiento de una preparación medicamentosa provista de una cara reentrante que está dotada de

por lo menos una ventana para la alimentación en continuo de la cámara de percutaneación, estando formada dicha cámara de percutaneación por el espacio incluido entre dicho diafragma y la piel cuando dicho dispositivo de alimentación se coloca en su sitio sobre la piel por medio de un dispositivo de unión estanco.

De acuerdo con un modo preferido de realización, la cámara de almacenamiento tendrá la forma de una cubeta provista por el lado de su abertura de un tabique que asegura el cierre de dicho depósito, constituye la cara reentrante en cuestión y está provisto de por lo menos una ventana para poner en comunicación el interior de la cámara de almacenamiento con la cámara de percutaneación constituida por el espacio formado entre dicho tabique que constituye el diafragma y la piel.

De acuerdo con este modo de realización preferido, se dispone de un dispositivo del tipo que incluye dos cubetas encajadas de manera hermética la una en la otra, estando provisto el fondo de la cubeta que penetra en la otra cubeta de por lo menos una ventana, estando constituida la cámara de almacenamiento por el espacio incluido entre los fondos de cada cubeta. Por lo menos una de estas cubetas estará dotada ventajosamente de una prolongación anular por el lado de su abertura. Esta prolongación anular es la que, revestida de una capa adhesiva sobre por lo menos una parte de su cara

externa que esta destinada a entrar en contacto con la piel, asegurará una conexión hermética con la misma. La unión estanca entre la dos cubetas se efectuará bien por contacto de la superficie lateral externa de la cubeta interior con la superficie lateral/interna de la otra cubeta, bien por contacto de dichas superficies laterales, por una parte, y por lo menos de una parte de las prolongaciones anulares de cada cubeta, por otra parte, o bien por contacto de dichas prolongaciones anulares. Las dos cubetas pueden encajarse a la fuerza, ser pegadas con un adhesivo y/o ser enclavadas. ...

La cámara de almacenamiento (lo mismo que el dispositivo de administración que la incluye) debe ser impermeable a la preparación medicamentosa. Puede hacerse, por ejemplo, de metal o de cartón parafinado, o preferentemente de plástico. Puede tener una forma cualquiera aunque preferentemente se utilizará una forma fácil de realizar industrialmente, en particular una forma cilíndrica, troncónica, o esférica.

Además de su función de almacenamiento de la preparación medicamentosa, la cámara de almacenamiento debe proporcionar, en el momento de la puesta en servicio, la cantidad requerida de dicha preparación para llenar la cámara de percutaneación. Con esta finalidad, durante el llenado de la cámara que sirve de depósito, la preparación podrá ser sometida a una sobre-presión de manera que penetre en la cámara de percutaneación después de la abertura del diafragma. Un

medio preferido consiste en hacer que una parte del depósito sea deformable, preferentemente su parte superior, correspondiendo la deformación aplicada a la puesta en servicio, exactamente al volumen de la cámara de percutaneación. Eventualmente el depósito estará tabicado para que pueda contener en particular diferentes preparaciones medicamentosas que se mezclarán extemporáneamente en la cámara de percutaneación en el momento de la puesta en servicio a través de tantas ventanas como existen compartimientos producidos por el tabicado.

El órgano de cierre del depósito, es decir el tabique que forma diafragma, es decir la cubeta que está provista por lo menos una ventana y que penetra en la otra cubeta puede realizarse con un material idéntico al del depósito o diferente. La ventana o las ventanas previstas en dicho tabique presentan cada una una superficie útil muy reducida con relación a la superficie del tabique situado frente a la preparación medicamentosa en la cámara de percutaneación en el momento de la utilización, siendo la relación entre la superficie útil de cada ventana y la del tabique incluida ventajosamente entre 10^{-5} y 10^{-1} .

Para el acondicionamiento del dispositivo según la invención, cada ventana está equipada de un medio de obturación que puede ser retirado en el momento de la colocación de dicho dispositivo sobre la piel. Este medio de obturación asegura el cierre del depósito después del llenado.

El medicamento almacenado en el depósito se presenta bajo la forma de una preparación medicamentosa que incluye, en asociación con un vehículo fisiológicamente aceptable, por lo menos un principio activo. El vehículo puede ser en particular bien un solvente tal como etanol o una mezcla de solventes, bien un gel. El flujo medicamentoso, a través de la epidermis, podrá ser controlado por adición de una cantidad más o menos importante de un disolvente que acelerará o reducirá la velocidad de percutaneación, como por ejemplo agua, DMSO, DMF, éter, acetona o propilenglicol. La velocidad de percutaneación podrá ser también controlada por gelificación más o menos importante de la preparación medicamentosa.

Con el dispositivo según la invención será posible administrar por vía percutánea un cierto número de principios activos, en particular vasodilatadores (preferentemente la trinitrina y sus análogos o derivados) vasoconstrictores , hipotensores (tales como la clonidina y sus derivados) anti-tusivos, broncodilatadores, hormonas naturales o sintéticas (por ejemplo la testosterona o uno de sus derivados, antiálgicos, antiinflamatorios, antiasmáticos, relajantes musculares.

Para proporcionar en el momento de la colocación sobre la piel, la cantidad de principio activo necesaria para impregnar la epidermis, es conveniente utilizar la preparación medicamentosa más concentrada posible, y utilizar un vehículo que no atraviesa sensiblemente la barrera cutánea, contrariamente

a lo que se describe en la patente americana No. 3.053.255 mencionada más arriba. Por ejemplo, será posible utilizar una preparación medicamentosa, en forma de solución saturada, del principio activo sólido que puede estar presente en este momento en el depósito; en este caso, el principio activo sólido pasa en solución en el depósito conforme el principio activo solubilizado presente en la cámara de percutaneación penetra en la epidermis.

Dé manera ventajosa, para asegurar rápidamente el establecimiento del flujo transcutáneo, se preconiza que la relación entre el volumen de la cámara de percutaneación y el volumen de la cámara de almacenamiento sea inferior o igual a 0,1 y preferentemente incluido entre 0,08 y 0,005.

Otras ventajas y características de la invención se entenderán más claramente leyendo la descripción de los dibujos adjuntos, que se dan a título de ilustración y sin carácter limitativo, en los cuales:

- La figura 1 es una representación en sección de un dispositivo para la administración percutánea según la invención;
- La figura 2 es una representación en sección de un dispositivo análogo al de la figura 1 y que ilustra algunas variantes de realización;
- La figura 3 es una vista en perspectiva de un dispositivo según la invención, y
- Las figuras 4 y 5 son representaciones parciales en sección

de unos dispositivos según la invención, que ilustran variantes de realización respecto al tabique del depósito de almacenamiento.

5 El dispositivo según la invención incluye una cámara de percutaneación 1 y una cámara que constituye un depósito de almacenamiento 2 de una preparación medicamentosa. La cámara de percutaneación 1 que está constituida por el espacio incluido entre la piel 3 y el tabique 4 del depósito de almacenamiento, se pone en comunicación con dicho depósito por medio de por lo menos una ventana 5 formada en dicho tabique. 10 4. La ventana 5 permite alimentar de manera continua la cámara 1 con la preparación medicamentosa contenida en el depósito 2. Este dispositivo se presenta bajo la forma de dos cubetas encajadas la una en la otra, estando en contacto hermético la cubeta externa 6 y la cubeta interna, constituida por el 15 tabique 4, alojada en la cubeta externa por sus paredes laterales y/o sus prolongaciones anulares 7 y 8. Cuando el dispositivo está colocado en su sitio, la piel 3 está en contacto hermético con por lo menos una de dichas prolongaciones anulares sobre por lo menos una parte de la superficie externa de dicha prolongación. Como se ve en la figura 1 la unión hermética entre la prolongación anular 8 y la piel 3 se efectúa en 20 la cara 9 de dicha prolongación anular por medio de una capa adhesiva no representada aquí. Por otra parte, la parte superior del depósito o fondo 10 de la cubeta externa puede defor

25

marse.

La figura 2 representa el fondo de la cubeta externa antes de su deformación en 11, y el mismo fondo después de su deformación en 12. La figura 2 representa también una variante del dispositivo según la invención antes de su colocación sobre la piel. La ventana 5 está provista de un opérculo de obturación 13 que puede ser retirado en el momento de la utilización. Este opérculo está unido en 15 con el tabique 4 por medio de una capa adhesiva (no representadas) en la proximidad de la ventana 5. El opérculo 13 está solidario de una lengüeta 14 que permite retirarlo en el momento de la instalación del dispositivo sobre la piel. Por otra parte, de acuerdo con la realización de la figura 2, está previsto que la prolongación anular 7 se enclave en el reborde de la prolongación anular 8, y que, eventualmente, un medio de protección provisional 17 de la cámara 1, en particular para mantener estéril su interior antes de la utilización, esté unido en 16 con la prolongación anular 8. Durante la instalación del dispositivo sobre la piel, se retira la protección 17 (constituida en particular bien por una hoja de papel siliconado , o bien por una hoja de aluminio) y, ventajosamente, se pega la cara 9 sobre la piel de modo que la lengüeta 14 esté incluida entre la cara 9 y la masa adhesiva, permitiendo esta disposición, cuando se tira de la lengüeta, abrir la ventana 5 y eliminar el aire contenido en la cámara de percutaneación, por medio de un pequeño

canal formado en la masa adhesiva.

Eventualmente puede ser interesante prever en la cámara de percutaneación un medio de refrigerificación que mantiene constante el volumen de dicha cámara conservando las distancias que separan el tabique 4 de la piel. Este medio puede estar constituido por protuberancias representadas por 18 en la figura 3 o por separadores.

La figura 5 representa un dispositivo según la invención en el cual la prolongación anular 8 está alojada en una platina anular formada en la prolongación 7.

La figura 4 representa un dispositivo en el cual la pared de la cubeta 6 presenta, en la proximidad del tabique reentrante 4, una superficie cóncava 19 y una mayor cantidad de materia 20 para asegurar un contacto hermético entre la cubeta externa y la cubeta interna, por una parte, y guiar la preparación medicamentosa contenida en el depósito hacia el tabique 4, por otra parte.

Para permitir un paso eficaz de la preparación medicamentosa desde el depósito de almacenamiento hasta la cámara de percutaneación, es posible, eventualmente, prever una ventana 5 troncónica cuyo diámetro frente a la cámara de almacenamiento sea más importante que el diámetro situado frente a la cámara de percutaneación.

El dispositivo según la invención ha permitido administrar con éxito por vía percutánea, bien testosterona a sujetos

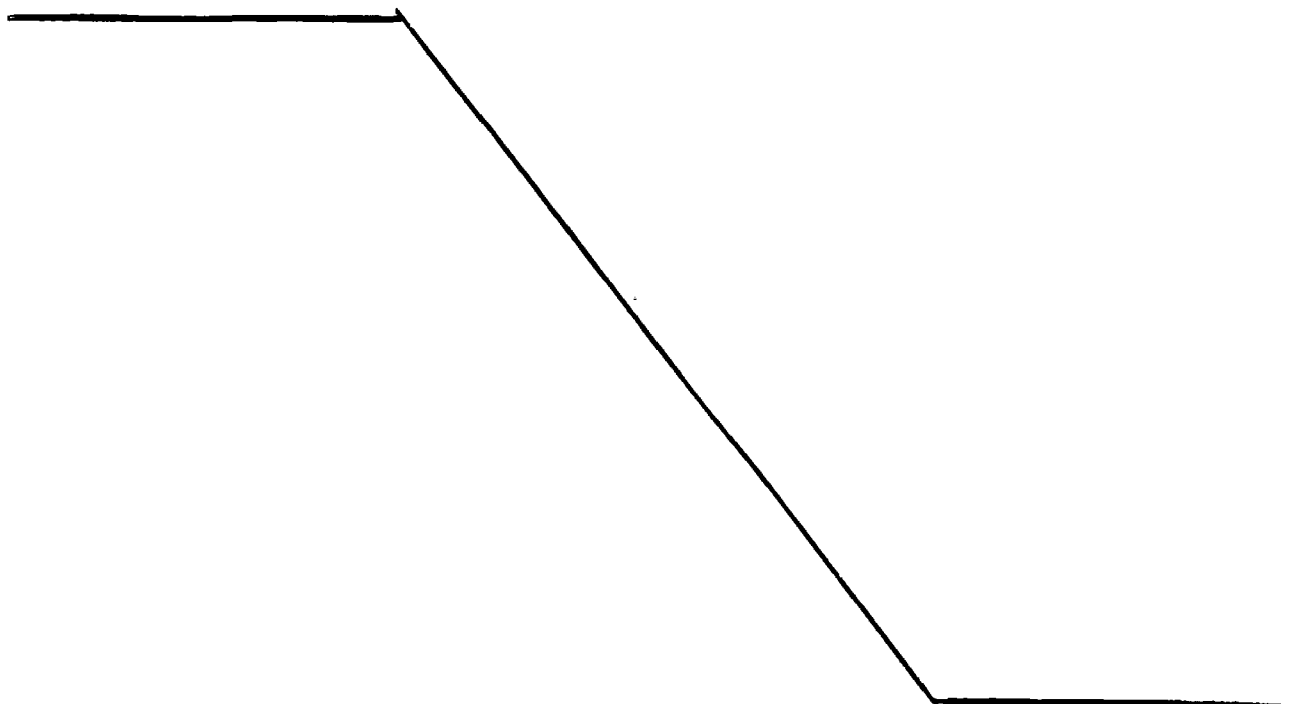
padeciendo de insuficiencia androgénica, bien trinitrina a
sujetos padeciendo de angina de pecho. De este modo se ha
administrado 3 mg de testosterona por día y durante 8 días
con la ayuda del dispositivo según la invención en el cual
5 la cámara de percutaneación tiene un diámetro medio de 21 mm
y una profundidad media de 0,3 mm, la ventana tiene un diáme
tro medio de 2,6 mm y la cámara de almacenamiento tiene una
altura media de 6 mm con un diámetro medio de 20,5 mm, para
que pueda contener 75 mg de testosterona en solución en etanol.

10

El dispositivo según la invención es útil en terapéuti
ca humana y veterinaria para administración percutánea, es par
ticular en sustitución de los implantes.

En resumen, el presente Modelo de Utilidad que se
solicita deberá recaer en las siguientes :

15



20

25

REIVINDICACIONES

5 1. Dispositivo para la administración percutánea de un principio activo, del tipo que incluye un depósito de almacenamiento y una cámara llamada de percutaneación abierta sobre la piel, caracterizado en que incluye:

(i) una primera cámara que contiene una prepara ción medicamentosa que incluye un principio activo que ha de ser administrado, sirviendo dicha cámara de depósito de almacenamiento,

10 (ii) una segunda cámara para la administración percutánea del principio activo, que sirve como cámara de percutaneación, y

15 (iii) un tabique que separa dichas cámaras y que está provisto de por lo menos una ventana que constituye un diafragma y que asegura la alimentación continua de la cámara de percutaneación con la preparación medicamen tosa procedente de la cámara de almacenamiento,

20 constituyendo el conjunto de la cámara de almace namiento, de la cámara de percutaneación y del tabique que las separa que está provisto de por lo menos una venta na, un medio que, después de su instalación sobre la piel, equilibra en la proximidad de la piel la concentración del principio activo que ha de ser administrado contenido en la preparación medicamentosa con la concentración de dicho 25 principio activo en la piel.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque la cámara de almacenamiento está provista de una cara reentrante provista de por lo menos una ventana que forma un diafragma para la alimentación continua de la cámara de percutaneación, y porque dicha cámara de percutaneación está formada por el espacio incluido entre dicho diafragma y la piel, cuando dicho dispositivo de administración está situado sobre la piel con interposición de un medio de unión estanco.

3. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que la cámara de almacenamiento se presenta bajo la forma de una cubeta provista, por el lado de su abertura, de un tabique que penetra en dicha cubeta, asegurando la separación de la cámara de almacenamiento respecto a la cámara de percutaneación, y que está provisto por lo menos de una ventana que pone en comunicación dichas cámaras.

4. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que incluye dos cubetas encajadas la una en la otra de manera estanca, estando provisto el fondo de la cubeta interna que está alojada en la cubeta externa por lo menos de una ventana, estando constituida la cámara de almacenamiento por el espacio incluido entre los fondos de cada cubeta, y estando constituida la cámara de percutaneación por el espacio incluido entre el fondo de la cubeta interna que forma diafragma y la piel, cuando dicho disposi

tivo está en su sitio sobre la piel.

5 5. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque por lo menos una de las dos cubetas está provista, por el lado de su abertura, de una prolongación anular que, revestida de una capa adhesiva sobre por lo menos una parte de su cara externa que debe entrar en contacto con la piel, asegura una unión estanca con la misma.

10 6. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado en que la cámara de almacenamiento incluye por lo menos dos compartimientos aislados, comunicando cada compartimiento solo con la cámara de percutaneación.

15 7. Dispositivo según la reivindicación 7, caracterizado porque la preparación medicamentosa contenida en la cámara de almacenamiento contiene el principio activo en asociación con un disolvente orgánico que constituye un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 8. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que la preparación medicamentosa contenida en la cámara de almacenamiento contiene el principio activo en asociación con un gel que sirve como vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 9. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que la relación volumétrica entre la cámara de percutaneación y la cámara de almacenamiento es inferior o igual a 0,1 y está preferentemente incluida entre 0,08 y

0,005.

5 10. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que la relación entre la superficie útil de cada ventana y la superficie útil del tabique que separa la cámara de almacenamiento de la cámara de percutaneación está incluida entre 10^{-5} y 10^{-1} .

10 11. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que la cámara de almacenamiento es deformable de modo que llene la cámara de percutaneación en el momento de la instalación sobre la piel.

12. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que cada ventana está provista de un medio de obturación que puede ser retirado en el momento de la instalación sobre la piel.

15 13. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que la cámara de percutaneación incluye un medio de rigidificación dispuesto entre el tabique que forma diafragma y la piel.

20 14. Dispositivo según la reivindicación 13, caracterizado en que el medio de rigidificación se elige en el conjunto constituido por tirantes y protuberancias.

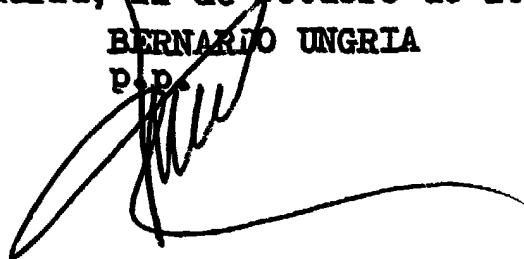
25 15. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el Modelo de Utilidad que se solicita:
DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACION PERCUTANEA DE UN PRINCIPIO ACTIVO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

Madrid, 11 de Octubre de 1.983

BERNARDO UNGRIA

P. D.



5

10

15

20

25

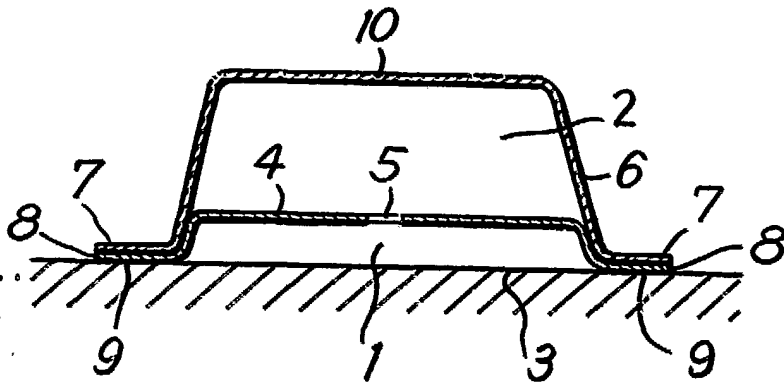


Fig. 1

Fig. 2

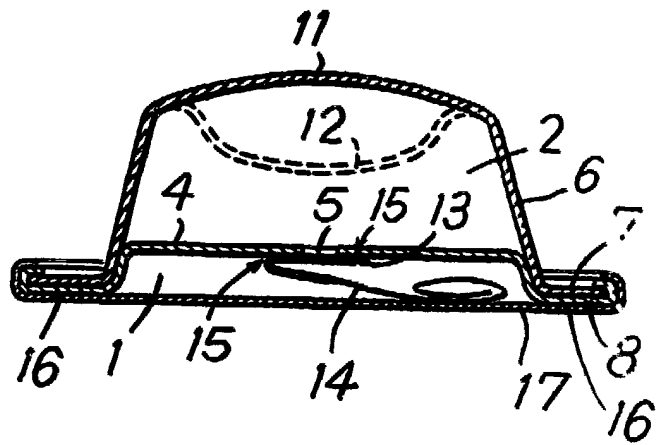


Fig. 3

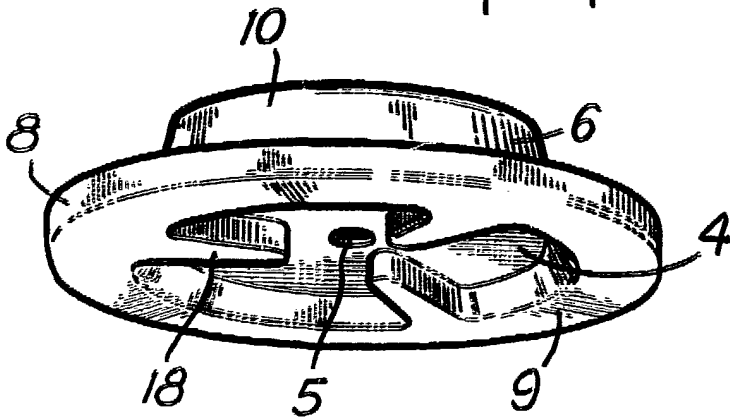


Fig. 4

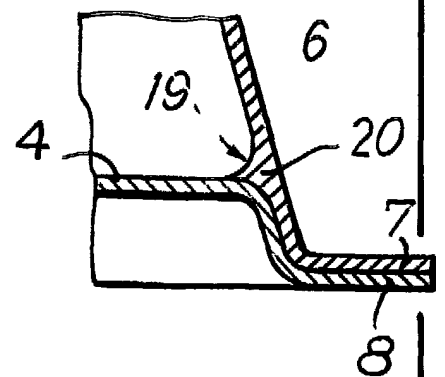
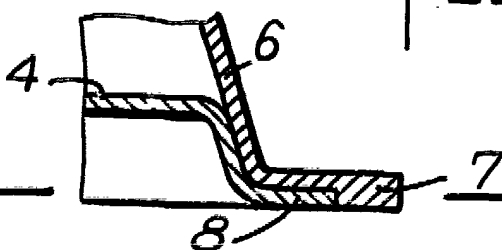


Fig. 5



ESCALA VARIABLE
Madrid, 11 Octubre 1983

BERNARDO UNGER

P.P.