

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 26056 A1

(51) Cl. internationale :
**A61B 17/20; A61M 37/00;
A61B 5/15**

(43) Date de publication :
01.04.2004

(21) N° Dépôt :
27150

(22) Date de Dépôt :
12.05.2003

(30) Données de Priorité :
13.10.2000 US 60/240,436

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US01/31935 12.10.2001

(71) Demandeur(s) :
**ALZA CORPORATION, 1900 CHARLESTON ROAD, BUILDING M10-3 - CA-94042-7210
MOUNTAIN VIEW (US)**

(72) Inventeur(s) :
TRAUTMAN JOSEPH C. ; KEENAN RICHARD L. ; CAO MICHAEL T.

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **APPLICATEUR PAR IMPACT D'UN RÉSEAU DE MICROLAMES**

(57) Abrégé : UN DISPOSITIF D'APPLICATION (10) EST PRÉVU POUR APPLIQUER UN PATCH (44) COMPORTANT UN RÉSEAU DE MICRO-SAILLIES (90) DE LA COUCHE CORNÉE. LE DISPOSITIF APPLICATEUR (10) COMPREND UN CORPS DE DISPOSITIF (12) ET UN PISTON MOBILE À L'INTÉRIEUR DU CORPS DU DISPOSITIF (12). UN BOUCHON (16) EST PRÉVU SUR LE CORPS DE DISPOSITIF (12) POUR ACTIVER LE DISPOSITIF (10) POUR UN IMPACT SUR LA COUCHE CORNÉE AVEC UNE MATRICE MICRO-SAILLIES (44, 90). LE DISPOSITIF (10) EST SUSCEPTIBLE D'ÊTRE ARMÉ PAR UNE SEULE MAIN DE L'UTILISATEUR QUI PERMET À L'APPAREIL (10) POUR ÊTRE UTILISÉ PAR DES PATIENTS QUI N'ONT NI LA FORCE NI LA DEXTÉRITÉ MANUELLE POUR ROBINET D'AUTRES TYPES DE DISPOSITIFS D'APPLICATION.

APPLICATEUR PAR IMPACT D'UN RESEAU DE MICROLAMESDomaine technique

La présente invention concerne un appareil et un procédé pour appliquer un élément de pénétration sur la couche cornée de la peau par impact et plus particulièrement, la présente invention concerne
5 l'utilisation d'un dispositif d'impact pour pénétrer de façon reproductible la couche cornée avec un élément de pénétration tel qu'un réseau de microprotubérances pour une délivrance transdermique ou l'échantillonnage d'un agent.

10

Technique antérieure

L'intérêt pour la délivrance percutanée ou transdermique de peptides et de protéines au corps humain continue de croître avec l'augmentation du nombre de
15 peptides et de protéines médicalement utiles devenant disponibles en grande quantité et sous forme pure. La délivrance transdermique de peptides et de protéines pose toujours des problèmes significatifs. Dans beaucoup de
cas, le débit de délivrance ou flux de polypeptides à
20 travers la peau est insuffisant pour produire un effet

PATENT MARK
Conseil en Propriété Industrielle
5, Bd. Abdellah Ben Yacine
CASABLANCA

01 AVR 2004

fcd

thérapeutique souhaité du fait de leur grande dimension et de leur poids moléculaire. En outre, les polypeptides et les protéines se dégradent facilement pendant et après leur pénétration dans la peau, avant d'atteindre les
5 cellules cibles. De même, le flux transdermique passif de beaucoup de composés de faible poids moléculaire est trop limité pour avoir une efficacité thérapeutique.

Un procédé d'amélioration de la délivrance transdermique d'agents repose sur le fait de pré-traiter
10 la peau avec un agent améliorant la perméabilité de la peau ou de délivrer celui-ci conjointement avec l'agent bénéfique. Une substance améliorant la perméabilité, lorsqu'elle est appliquée sur la surface d'un corps auquel l'agent est délivré, améliore le flux
15 transdermique de l'agent en augmentant la perméabilité sélective et/ou la perméabilité de la surface du corps, et/ou en réduisant la dégradation de l'agent.

Un autre procédé pour améliorer le flux de l'agent implique l'application d'un courant électrique sur la
20 surface du corps, appelée "électrotransport". "L'électrotransport" fait généralement référence au passage d'un agent bénéfique, par exemple un médicament ou un précurseur chimique, à travers la surface d'un corps, telle que la peau, les membranes muqueuses, les
25 ongles et similaires. Le transport de l'agent est provoqué ou amélioré par l'application d'un potentiel électrique, qui a pour résultat l'application d'un courant électrique qui délivre ou améliore la délivrance de l'agent. La délivrance par électrotransport augmente
30 généralement la délivrance de l'agent et réduit la dégradation des polypeptides pendant la délivrance transdermique.

ful

Il y a eu également de nombreux essais pour pénétrer ou percer la peau mécaniquement afin d'améliorer le flux transdermique. Voir par exemple les brevets U.S. Nos 5 879 326 délivré à Godshall et suivants, 3 814 097
5 délivré à Ganderton et suivants, 5 279 544 délivré à Gross et suivants, 5 250 023 délivré à Lee et suivants, 3 964 482 délivré à Gerstel et suivants, nouvelle publication 25 637 délivrée à Kravitz et suivants, et les publications PCT Nos WO 96/37155, WO 96/37256,
10 WO 96/17648, WO 97/03718, WO 98/11937, WO 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 98/00193, WO 99/64580, WO 98/28037, WO 98/29298 et WO 98/29365. Ces dispositifs utilisent des éléments perçants de diverses formes et dimensions pour percer la couche externe (c'est-
15 à-dire la couche cornée) de la peau. Les éléments de pénétration décrits dans ces références s'étendent généralement perpendiculairement depuis un élément fin et plat tel qu'une plaquette ou qu'une feuille. Les éléments de pénétration, dans certains de ces dispositifs, sont
20 extrêmement petits, certains ayant des dimensions (c'est-à-dire la longueur et la largeur des microlames) de seulement environ 25 à 400 μm et une épaisseur des microlames de seulement environ 5 à 50 μm . D'autres éléments de pénétration sont des aiguilles creuses ayant
25 des diamètres d'environ 10 μm ou moins et des longueurs d'environ 50 à 100 μm . Ces petits éléments pour percer/découper la couche cornée sont censés faire des petites microfentes/microdécoupes correspondantes dans la couche cornée pour une délivrance transdermique d'agent
30 améliorée. Dans beaucoup de cas, les microfentes/microdécoupes dans la couche cornée ont une

fed

longueur inférieure à 150 μm et une largeur qui est sensiblement inférieure à leur longueur.

Des dispositifs de pénétration de la peau sont utilisés pour pénétrer la couche la plus externe de la
5 peau, c'est-à-dire la couche cornée, avec une pluralité de microprotubérances pour former des voies au travers desquelles un agent tel qu'un médicament peut être introduit, c'est-à-dire délivré, ou un agent tel qu'une
10 substance corporelle à analyser peut être retiré, c'est-à-dire échantillonné. La peau perforée produit un flux amélioré pour une délivrance d'agent soutenue ou pour un échantillonnage sous la peau.

Lorsque des réseaux de microprotubérances sont utilisés pour améliorer la délivrance ou
15 l'échantillonnage d'agents à travers la peau, une pénétration constante, complète et pouvant être répétée est souhaitable. Une application manuelle d'un timbre ayant des microprotubérances faisant saillie depuis son côté qui est en contact avec la peau résulte souvent en
20 une variation significative dans la profondeur de ponction sur la longueur et la largeur du timbre. En outre, une application manuelle résulte en des variations importantes dans la profondeur de ponction entre les applications, à cause de la façon dont l'utilisateur
25 applique le réseau. Par conséquent, il est souhaitable de pouvoir appliquer un réseau de microprotubérances sur la couche cornée au moyen d'un dispositif automatique, qui fournit de façon constante et pouvant être répétée le
30 percement de la couche cornée, non seulement sur la longueur et la largeur du réseau de microprotubérances mais également d'une application d'un réseau de microprotubérances à la suivante.

Certains dispositifs d'application à ressort connus pour délivrer des lancettes pour l'échantillonnage d'un fluide corporel (par exemple du sang) sont décrits dans les documents WO 99/26539 et WO 97/42886. Cependant, ces
5 dispositifs sont difficiles à utiliser parce qu'ils nécessitent d'armer à deux mains le dispositif d'application avant l'application. En particulier, les applicateurs de lancettes à ressort connus nécessitent soit que deux sections du dispositif soient séparées pour
10 être armées, soit qu'une partie du dispositif soit tordue par rapport à une autre partie du dispositif pour être armée. Dans ces deux mouvements, une opération d'armement à deux mains est nécessaire. Beaucoup de patients utilisant ces dispositifs ne possèdent ni la force ni la
15 dextérité manuelle pour armer ces dispositifs d'application connus.

Par conséquent, il est souhaitable de proposer un applicateur à ressort pour un élément de pénétration de la peau qui soit armé d'une seule main par l'utilisateur
20 et qui nécessite une force manuelle minimale pour l'armement.

Description de l'invention

La présente invention concerne un applicateur pour
25 appliquer un élément de pénétration sur la couche cornée par impact. L'élément de pénétration peut être un réseau de microprotubérances qui est utilisé pour améliorer le transport d'un agent sous la peau. L'applicateur comprend un mécanisme d'armement qui permet une opération
30 d'armement d'une seule main. Le mécanisme d'armement nécessite une force manuelle et une dextérité minimales

fc 67

puisque la force d'armement peut être appliquée par le bras d'un utilisateur.

Selon un aspect de la présente invention, un dispositif pour provoquer l'impact d'un élément de pénétration sur la couche cornée comprend un corps de dispositif pour appliquer un élément de pénétration sur la couche cornée, un piston monté à l'intérieur du corps de dispositif pour provoquer l'impact de l'élément de pénétration sur la couche cornée, un ressort d'impact entre le piston et le corps de dispositif pour fournir une force d'impact au piston et un mécanisme d'armement pour armer et bloquer le piston dans une position armée en comprimant ensemble le corps de dispositif et le piston en utilisant une force de compression qui peut être facilement atteinte d'une seule main.

Selon un aspect additionnel de la présente invention, un dispositif pour provoquer l'impact d'un réseau de microlames sur la couche cornée comprend un corps de dispositif, un piston monté à l'intérieur du corps de dispositif, le piston ayant une surface d'application de réseau de microlames, un ressort d'impact agissant entre le corps de dispositif et le piston pour provoquer l'impact du réseau de microlames sur la couche cornée, un capuchon monté de façon amovible sur le corps de dispositif, un ressort de maintien agissant entre le corps de dispositif et le capuchon, un mécanisme d'armement pour armer et bloquer le piston dans une position armée avec une seule main en comprimant ensemble le corps de dispositif et le piston, et un dispositif de relâchement de piston pour libérer le piston de la position armée pour provoquer l'impact du réseau de

fc 1/

microlames sur la couche cornée lorsque le ressort de maintien est comprimé.

Selon un aspect supplémentaire de l'invention, un procédé pour armer un dispositif provoquant l'impact d'un élément de pénétration sur la couche cornée comprend les 5 étapes consistant à placer un piston dans une position armée par rapport à un corps de dispositif en comprimant ensemble le piston et le corps de dispositif d'une seule main, et à bloquer le piston dans la position armée avec 10 cette main.

Selon un aspect additionnel de l'invention, un procédé pour provoquer l'impact d'un élément de pénétration sur la couche cornée comprend la fourniture d'un dispositif d'impact comprenant un corps de 15 dispositif, un piston et un ressort d'impact ; l'armement du dispositif d'impact en n'utilisant qu'une seule main en plaçant le piston dans une position armée par rapport au corps de dispositif et en bloquant le piston dans la position armée ; le montage d'un élément de pénétration 20 sur le piston ; et la libération du piston pour provoquer l'impact de l'élément de pénétration sur la couche cornée.

Brève description des dessins

L'invention sera maintenant décrite plus en détails 25 par référence aux modes de réalisation préférés illustrés sur les dessins annexés, sur lesquels des éléments identiques portent des numéros de référence identiques, et parmi lesquels :

la figure 1 est une vue en coupe latérale d'un 30 dispositif d'application dans une configuration initiale avant l'armement ;

fec

la figure 2 est une vue en coupe latérale du dispositif d'application de la figure 1 dans une position armée avec un dispositif de retenue de timbre attaché à l'applicateur ;

5 la figure 3 est une vue en coupe latérale du dispositif d'application de la figure 1 avec le dispositif de retenue de timbre de la figure 2 après que le piston a été relâché pour appliquer le timbre ;

10 la figure 4 est une vue en perspective éclatée du dispositif d'application de la figure 1 ;

la figure 5 est une vue en perspective d'un mode de réalisation alternatif d'un dispositif d'application ;

la figure 6 est une vue latérale, partiellement en coupe, du dispositif d'application de la figure 5 ; et

15 la figure 7 est une vue en perspective d'une partie d'un exemple d'un réseau de microprotubérances.

Modes de mise en œuvre de l'invention

20 Le dispositif d'application de la présente invention est utilisé pour l'application par impact répétable d'un réseau de microprotubérances sur la couche cornée en conjonction avec la délivrance d'un agent transdermique thérapeutique (par exemple un médicament) ou l'échantillonnage d'une substance corporelle
25 transdermique à analyser (par exemple le glucose). Bien que le dispositif d'application 10 soit décrit pour une utilisation avec un certain type de réseau de microprotubérances, on doit comprendre que le dispositif d'application peut également être utilisé avec d'autres
30 types d'éléments de pénétration de la couche cornée. Le dispositif d'application peut être utilisé par des patients qui n'ont ni la force manuelle ni la dextérité

manuelle d'armer d'autres types de dispositifs d'application à ressort. En outre, le dispositif d'application peut être armé et relâché en n'utilisant qu'une main, ce qui procure certains avantages, permettant par exemple à un patient d'appliquer un réseau de microprotubérances délivrant un médicament pour une thérapie locale à un endroit sur le propre bras du patient.

Si l'on se reporte maintenant aux figures, la figure 1 illustre un dispositif d'application comprenant un corps de dispositif 12 et un piston 14 amovible à l'intérieur du corps de dispositif. Un capuchon 16 est prévu sur le corps de dispositif 12 pour activer l'applicateur afin de provoquer l'impact d'un réseau de microprotubérances (non représenté sur la figure 1) sur la couche cornée. Un ressort d'impact 20 est positionné autour d'un montant 22 du piston 14 et incline le piston vers le bas par rapport au corps de dispositif 12. Le piston 14 a une surface inférieure 18 qui est sensiblement plane, légèrement convexe ou configurée pour une surface d'un corps (c'est-à-dire un endroit spécifique sur la peau). La surface inférieure 18 du piston 14 amène un réseau de microprotubérances ou un timbre transdermique contenant un réseau de microprotubérances à venir en impact et à percer la couche cornée.

La figure 1 représente le piston 14 dans une position non armée, tandis que la figure 2 représente le piston dans la position armée. Lorsque le dispositif d'application 10 est armé, le piston 14 est pressé vers le haut à l'intérieur du corps de dispositif 12 et bloqué en place par un mécanisme de blocage. Le mécanisme de

fy

blocage comprend un loquet 26 sur la borne 22 et un doigt flexible 28 sur le corps de dispositif 12 ayant un verrou correspondant 30.

Lorsque le piston 14 est déplacé en direction du corps de dispositif 12 en comprimant le ressort d'impact 20, le loquet 26 fléchit le doigt 28 et s'enclenche dans le verrou correspondant 30 du doigt flexible 28. L'étape d'armement est réalisée par un simple mouvement de compression qui à la fois arme et bloque le piston 14 dans la position armée. Cette étape d'armement est facilement exécutée avec une seule main en comprimant le dispositif d'application 10 entre la main d'un utilisateur et une autre surface (par exemple le dessus d'une table).

La figure 2 illustre le dispositif d'application 10 avec le piston 14 dans une configuration armée. Comme représenté sur la figure 2, dans la position armée, le loquet 26 et le verrou 30 sur le piston 14 et le corps de dispositif 12 sont en prise de façon lâche, ce qui empêche un mouvement vers le bas du piston dans le corps de dispositif.

La figure 2 représente également un dispositif de retenue de timbre 34 monté sur le corps de dispositif 12. Le dispositif de retenue 34 présente une forme annulaire avec une première extrémité 40 qui est configurée pour se mettre en prise avec le corps de dispositif 12. Une seconde extrémité 42 du dispositif de retenue 34 fournit une surface de contact avec la couche cornée. Un timbre 44 est monté entre les première et seconde extrémités 40, 42 du dispositif de retenue 34. Le timbre 44 est suspendu dans le dispositif de retenue 34. Bien que la façon dont le timbre 44 est monté dans le

fr 21

dispositif de retenue 34 ainsi que l'emplacement du timbre monté 44 à l'intérieur du dispositif de retenue 34 puissent varier (par exemple, le timbre 44 peut être positionné de façon adjacente à la seconde extrémité 42 du dispositif de retenue 34), il est préférable de monter le timbre 44 éloigné à une certaine distance des deux extrémités 40 et 42 (comme représenté sur la figure 1) afin d'éviter un contact par inadvertance des microprotubérances du timbre avec d'autres objets (par exemple les doigts de l'utilisateur).

Selon un exemple, le timbre 44 est relié par des sections fragiles d'un matériau de base de timbre à un anneau de matériau de timbre qui est collé à l'anneau de retenue 34. Le timbre 44 est séparé de l'anneau de retenue 34 par la force descendante du piston 14. En variante, le timbre peut être attaché de façon lâche au piston 14 ou positionné sur la peau sous le piston.

Le dispositif d'application 10 peut être utilisé avec un timbre 44 qui comprend généralement un réseau de microprotubérances, un réservoir d'agent et un renforcement. Cependant, le dispositif d'application 10 peut également être utilisé avec un réseau de microprotubérances sans réservoir d'agent. Dans ce cas, le réseau de microprotubérances est utilisé comme pré-traitement suivi de l'application d'un agent avec un dispositif de délivrance ou d'échantillonnage d'agent transdermique séparé. En variante, le réseau de microprotubérances peut incorporer l'agent en tant que revêtement sur les microprotubérances, par exemple pour délivrer un vaccin intradermique. Le dispositif d'application 10 peut également être utilisé pour provoquer l'impact sur la couche cornée d'autres éléments

de microperçage, par exemple ceux décrits dans le brevet U.S. 5 879 326 de Godshall et suivants et dans le document WO 99/29364 de Zuck, dont les descriptions sont incorporées ici à titre de référence.

5 En plus de pouvoir être armé avec une seule main, le dispositif 10 est également conçu pour être utilisé (c'est-à-dire pour provoquer la libération du piston à ressort 14 et provoquer ainsi l'impact du timbre 44 sur la peau) en n'utilisant qu'une seule main. L'activation
10 du dispositif d'application 10 par le relâchement du mécanisme de blocage est réalisée par une force descendante appliquée sur le capuchon 16 de l'applicateur, tandis que la seconde extrémité 42 du dispositif
15 d'application est maintenue contre la peau. Le capuchon 16 est incliné vers le haut par un ressort de maintien 24 qui est positionné entre le corps de dispositif 12 et le capuchon. Le capuchon 16 comprend une broche 46 s'étendant vers le bas depuis le capuchon. Lorsque le capuchon 16 est pressé vers le bas contre
20 l'inclinaison du ressort de maintien 24, la broche 46 entre en contact avec une rampe 48 sur le doigt flexible 28, ce qui déplace le doigt flexible 28 vers l'extérieur et désengage le verrou 30 du doigt flexible 28 du loquet 26. Ceci libère le piston 14 et le
25 piston se déplace vers le bas, provoquant l'impact du timbre 44 sur la couche cornée.

La figure 3 illustre le dispositif d'application 10 après que le dispositif a été libéré et qu'un timbre a été appliqué sur la couche cornée. Le ressort de
30 maintien 24 est choisi de telle sorte qu'une force de maintien doive être atteinte avant que le dispositif ne soit libéré. La force de maintien provoque l'étirement de

per

la couche cornée par la seconde extrémité 42 du dispositif de retenue 34 de telle sorte que la peau est sous une tension optimale au moment où le timbre 44 arrive sur la peau. La force de maintien appliquée par le
5 ressort de maintien 24 est de préférence choisie de façon à amener la seconde extrémité 42 à appliquer une tension sur la peau dans la plage comprise environ entre 0,01 et 10 mégapascals (MPa), plus préférentiellement environ entre 0,05 et 2 MPa.

10 Un équilibre entre le ressort de maintien 24 et le ressort d'impact 20 permet l'armement du piston 14 par pression sur le capuchon 16 sans amener le doigt 46 à libérer le mécanisme de blocage. Le ressort d'impact 20 est choisi pour atteindre un impact prédéterminé qui est
15 approprié à un timbre particulier afin de fournir la pénétration souhaitée. Le choix de l'impact et des ressorts de maintien est décrit plus en détails dans l'application de brevet U.S. provisoire de numéro de série 60/240 307 déposée à la même date que la présente
20 demande, qui est incorporée ici en entier à titre de référence.

Le dispositif de retenue 34 est attaché au corps de dispositif 12 après l'armement du piston 14. Le dispositif de retenue 34 est attaché par un raccordement
25 par enclenchement nécessitant moins de force pour s'enclencher que la force requise pour libérer le piston. Le dispositif de retenue 34 peut également être attaché au corps de dispositif par un élément de fixation à baïonnette ou un élément de fixation coulissant qui
30 permet au dispositif de retenue 34 de glisser dans le corps de dispositif 12 suivant une direction normale par rapport à l'axe de l'applicateur.

fcc

La figure 4 illustre le capuchon 16, le corps de dispositif 12 et le piston 14 en une vue en perspective éclatée. Comme représenté sur la figure 4, le piston 14 comprend des pattes de retenue de piston 52 qui sont en prise avec un rebord inférieur 54 (figure 3) du corps de dispositif 12 et qui empêchent le piston d'être expulsé du corps de dispositif. En outre, le capuchon 16 comprend des pattes de retenue (non représentées) qui sont de façon similaire en prise avec un rebord supérieur 58 (figure 3) du corps de dispositif 12 et qui empêchent le capuchon de sortir du corps.

La figure 4 illustre également un agencement de blocage tournant optionnel qui permet au capuchon 16 de tourner jusqu'à une position bloquée dans laquelle l'activation de l'applicateur n'est pas possible du fait que la broche 46 n'est pas alignée avec le doigt flexible 28. Une indication de la position bloquée ou non bloquée du capuchon 16 est fournie à travers une fenêtre 60 dans le capuchon. Lorsque le capuchon 16 est en des positions autres que la position non bloquée, la broche 46 n'est pas alignée avec la rampe 48 sur le doigt flexible 28 et par conséquent, l'applicateur ne peut pas être libéré. Bien que cette caractéristique de blocage optionnelle empêche une activation par inadvertance du dispositif d'application 10, le mouvement conjoint de rotation du corps 12 et du capuchon 16 nécessite généralement l'utilisation des deux mains, ce qui est moins souhaitable dans certains cas.

Les figures 5 et 6 illustrent un mode de réalisation alternatif d'un applicateur 80 ayant une forme différente et un agencement d'armement quelque peu différent, qui atteint également le résultat souhaité d'une opération

d'armement avec une seule main. Selon ce mode de réalisation, l'utilisateur saisit un cylindre externe 81 qui sert de poignée pour le dispositif. Un piston 82 est en prise avec le cylindre 81 de façon coulissante. Un ressort d'impact 83, représenté comprimé sur la figure 6, incline le piston 82 en l'éloignant du sommet ou de l'extrémité distale de peau du cylindre 81. Un mécanisme de loquet libérable 84 (non représenté en détails sur la figure 6) est prévu, moyennant quoi le fait de presser le bouton 85 amène le verrou 86 à se rétracter, permettant ainsi au ressort comprimé 83 de déplacer le piston 82 vers le bas (c'est-à-dire en direction de la peau). Un boîtier intermédiaire 87 ayant une encoche indicatrice 96 est en prise de façon coulissante avec l'extrémité proximale de peau du cylindre 81. Vissé au boîtier 87, se trouve un boîtier inférieur 88 qui a une forme généralement circulaire. Un dispositif de retenue 93, dont la fonction est décrite en détails dans l'application de brevet U.S. provisoire de numéro de série 60/240 379 déposée à la même date que la présente demande et incorporée ici à titre de référence, est vissé sur l'extrémité proximale de peau du cylindre 81. A l'intérieur du dispositif de retenue 93 se trouve une tête d'impact 94 qui est attachée au piston 82. La tête d'impact 94 est adaptée pour retenir, sur sa surface proximale de peau, un timbre ayant une pluralité de microprotubérances (le timbre n'est pas représenté sur la figure 6). Un ressort de maintien 95, représenté comprimé sur la figure 6, est prévu entre le cylindre 81 et le boîtier intermédiaire 87. Le ressort de maintien 95 se comprime lorsque l'utilisateur saisit le cylindre 81, place le bord 89 contre l'endroit de la peau à percer et

presse le dispositif 80 contre cet endroit de la peau. Lorsque le ressort 95 est comprimé, l'encoche 96 s'aligne avec le bord inférieur de la bande 97. Dans cet alignement, le ressort de maintien 95 subit une
5 compression prédéterminée qui fournit la force de maintien nécessaire et l'étirement de la peau au niveau du bord 89. Quand l'encoche 96 est alignée avec le bord inférieur de la bande 97, l'opérateur presse simplement le bouton 85, qui libère le verrou 86 qui à son tour
10 libère le piston 82 et la tête 94, amenant la tête 94 à provoquer l'impact de l'élément de microprotubérances contre la peau du patient.

Les dispositifs d'application 10 et 80 selon la présente invention ont été décrits en relation avec une
15 orientation verticale dans laquelle le timbre 44 est appliqué depuis le côté d'un piston du dispositif, qui est illustré au niveau de l'extrémité de fond/proximale de peau des dispositifs sur les figures. On doit comprendre que les dispositifs d'application peuvent être
20 utilisés selon d'autres orientations (c'est-à-dire sur le côté et à l'envers) tant que le dispositif est correctement orienté contre l'endroit de la peau à percer.

La figure 7 illustre un mode de réalisation d'un élément de pénétration de la couche cornée à utiliser
25 avec la présente invention. La figure 7 représente une pluralité de microprotubérances sous la forme de microlames 90. Les microlames 90 s'étendent à un angle de sensiblement 90° d'une feuille métallique 92 comportant des ouvertures 94. La feuille 92 peut être incorporée
30 dans un timbre de délivrance d'agent ou un timbre d'échantillonnage d'agent qui comprend un réservoir d'agent et un adhésif pour coller le timbre sur la couche

cornée. Des exemples de timbres de délivrance et d'échantillonnage d'agent qui incorporent un réseau de microprotubérances peuvent être trouvés dans les documents WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442. Le
5 réseau de microprotubérances de la figure 7 sans réservoir peut également être appliqué seul comme pré-traitement pour la peau.

Le terme "microprotubérance" tel qu'utilisé ici se réfère à de très petits éléments de perçage de la couche
10 cornée ayant typiquement une longueur inférieure à 500 μm et de préférence inférieure à 250 μm , qui percent à travers la couche cornée dans la couche épidermique se trouvant en-dessous ou dans les couches épidermique et
15 dermique. Cependant, les microprotubérances ne doivent pas pénétrer assez profond dans la couche dermique pour causer des blessures. Afin de pénétrer la couche cornée, les microprotubérances ont de préférence une longueur d'au moins 10 μm , plus préférentiellement d'au moins 50 μm .
20 En général, les microprotubérances pénètrent la peau jusqu'à une profondeur non supérieure à environ 500 μm et de préférence inférieure à 400 μm . Les microprotubérances peuvent prendre différentes formes, comme des aiguilles, des aiguilles creuses, des lames, des broches, des poinçons et leurs combinaisons.

25 Le terme "réseau de microprotubérances" tel qu'utilisé ici se réfère à une pluralité de microprotubérances agencées en un réseau pour percer la couche cornée. Le réseau de microprotubérances peut être formé en découpant une pluralité de lames à partir d'une
30 fine feuille métallique et en pliant chacune des lames en dehors du plan de la feuille pour former la configuration représentée sur la figure 7. Le réseau de

microprotubérances peut également être formé selon d'autres manières connues, telles qu'en reliant de multiples bandes comportant des microprotubérances le long d'un bord de chacune des bandes. Le réseau de 5 microprotubérances peut comprendre des aiguilles creuses qui injectent une formule liquide.

Des exemples de réseaux de microprotubérances sont décrits dans les brevets U.S Nos 5 879 326 délivré à Godshall et suivants, 3 814 097 délivré à Ganderton et 10 suivants, 5 279 544 délivré à Gross et suivants, 5 250 023 délivré à Lee et suivants, 3 964 482 délivré à Gerstel et suivants, nouvelle publication 25 637 délivrée à Kravitz et suivants, et les publications PCT Nos 15 WO 96/37155, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 98/11937, WO 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 98/00193, WO 99/64580, WO 98/28037, WO 98/29298 et WO 98/29365, qui sont tous incorporés ici dans leur entier à titre de référence.

Le dispositif de la présente invention peut être 20 utilisé en connexion avec la délivrance d'un agent, l'échantillonnage d'un agent ou les deux. En particulier, le dispositif de la présente invention est utilisé en connexion avec la délivrance transdermique d'un médicament, l'échantillonnage transdermique d'une 25 substance corporelle (par exemple le glucose) ou les deux. Les dispositifs de délivrance transdermique à utiliser avec la présente invention comprennent, mais ne sont pas limités à, des dispositifs passifs, des dispositifs osmotiques, des dispositifs sous pression et des 30 dispositifs par électrotransport. Les dispositifs d'échantillonnage transdermique à utiliser avec la présente invention comprennent, mais ne sont pas limités

à, des dispositifs passifs, des dispositifs sous pression négative, des dispositifs osmotiques et des dispositifs par électrotransport inversé. Les dispositifs transdermiques de la présente invention peuvent être
5 utilisés en combinaison avec d'autres procédés d'augmentation du flux de l'agent, tels que des substances améliorant la perméabilité de la peau.

Le dispositif de la présente invention peut être utilisé avec un réseau de microprotubérances compris dans
10 un timbre de délivrance ou d'échantillonnage transdermique comportant un adhésif pour attacher le timbre sur la peau. En variante, le réseau de microprotubérances et le timbre de délivrance ou
15 d'échantillonnage peuvent être deux éléments séparés, avec le réseau de microprotubérances utilisé pour un pré-traitement avant l'application du timbre de délivrance ou d'échantillonnage.

Bien que l'invention ait été décrite en détails par référence à ses modes de réalisation préférés, il sera
20 apparent à l'homme du métier que divers changements et modifications peuvent être apportés et des équivalents employés, sans que l'on s'écarte de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Dispositif pour provoquer l'impact d'un élément de pénétration sur la couche cornée, comprenant :

un corps ayant une première extrémité et une seconde extrémité ;

5 ladite première extrémité étant adaptée pour recevoir l'élément de pénétration ;

un piston disposé de façon coulissante à l'intérieur dudit corps pour provoquer l'impact de l'élément de pénétration sur la couche cornée ;

10 un ressort d'impact adapté pour fournir une force d'impact au piston et incliner ledit piston en dehors de ladite première extrémité dudit corps ; dans lequel ledit ressort d'impact est activé lorsque ledit piston est à nouveau disposé à l'intérieur dudit corps ;

15 un mécanisme de verrouillage dans lequel ledit mécanisme de verrouillage est en prise avec ledit piston de façon libérable avec ledit corps après que ledit piston a été disposé de façon suffisante à l'intérieur dudit corps ; et

20 un mécanisme de libération pour désengager ledit mécanisme de verrouillage, moyennant quoi ledit ressort d'impact provoque l'impact dudit piston contre l'élément de pénétration, amenant l'élément de pénétration dans ladite couche cornée.

25 2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel ledit corps et ledit piston sont adaptés pour être mis en prise de façon libérable en n'utilisant qu'une seule main.

3. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le mécanisme de verrouillage comprend des éléments de

fu/

verrouillage en prise les uns avec les autres sur le corps et le piston.

4. Dispositif selon la revendication 3, comprenant en outre un doigt flexible sur ledit corps et un arrêt sur ledit piston, dans lequel ledit doigt flexible et ledit arrêt comprennent lesdits éléments de verrouillage en prise les uns avec les autres.

5. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel ledit mécanisme de libération est adapté pour libérer ledit piston après qu'une force est exercée sur ledit mécanisme de libération.

6. Dispositif selon la revendication 5, dans lequel ledit mécanisme de verrouillage et ledit mécanisme de libération de piston sont adaptés pour permettre une manipulation de chaque mécanisme avec une seule main.

7. Dispositif selon la revendication 5, comprenant en outre un capuchon monté de façon amovible sur ledit corps pour activer le mécanisme de libération lorsque ledit capuchon est déplacé sur ledit corps.

8. Dispositif selon la revendication 7, comprenant en outre un ressort de maintien disposé entre le corps et le capuchon pour s'opposer à l'activation du mécanisme de libération jusqu'à ce que ledit ressort de maintien ait été suffisamment activé de telle sorte que ledit ressort de maintien exerce une force de maintien prédéterminée.

9. Dispositif selon la revendication 7, comprenant en outre un mécanisme de blocage pour empêcher le déplacement dudit capuchon par rapport audit corps, moyennant quoi l'activation du mécanisme de libération est empêchée.

for

10. Dispositif selon la revendication 9, comprenant en outre un indicateur pour indiquer lorsque ledit capuchon est dans ladite position bloquée.

5 11. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel ledit mécanisme de verrouillage bloque automatiquement ledit piston dans une position armée par rapport audit corps lorsque ledit piston a été suffisamment disposé à l'intérieur dudit corps.

10 12. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel ledit piston comprend une surface d'application ayant une forme et une dimension qui permettent une application efficace du timbre spécifique à appliquer.

15 13. Dispositif selon la revendication 12, dans lequel ladite surface d'application a une forme choisie dans le groupe constitué par une forme convexe, une forme sensiblement plane, et une forme configurée pour correspondre à un endroit prédéterminé de la surface du corps.

20 14. Dispositif pour provoquer l'impact d'un réseau de microlames sur la couche cornée, le dispositif comprenant :

un corps de dispositif ;

25 un piston monté à l'intérieur du corps de dispositif, le piston ayant une surface d'application de réseau de microlames ;

un ressort d'impact agissant entre le corps de dispositif et le piston pour provoquer l'impact des microlames sur la couche cornée ;

30 un capuchon monté de façon amovible sur le corps de dispositif ;

un ressort de maintien agissant entre le corps de dispositif et le capuchon ;

12/1

un mécanisme de verrouillage pour bloquer le piston dans une position armée avec une main en comprimant le corps de dispositif et le piston ensemble ; et

5 un dispositif de libération de piston pour libérer le piston de la position armée pour provoquer l'impact du réseau de microlames sur la couche cornée lorsque le ressort de maintien est comprimé.

15. Dispositif selon la revendication 14, dans lequel le dispositif de libération de piston comprend un doigt de libération.

16. Dispositif selon la revendication 15, dans lequel le mécanisme de verrouillage comprend un doigt flexible et un arrêt.

17. Dispositif selon la revendication 14, dans lequel le ressort de maintien s'oppose à l'activation de la libération du piston jusqu'à ce qu'une force de maintien prédéterminée soit atteinte.

18. Procédé pour armer un dispositif pour provoquer l'impact d'un élément de pénétration contre la couche cornée, le procédé comprenant :

20 le déplacement d'un piston jusqu'à une position armée par rapport au corps de dispositif en comprimant ensemble le piston et le corps de dispositif ; et

25 le blocage du piston dans la position armée au moyen de ladite compression, moyennant quoi le dispositif peut être armé et bloqué en n'utilisant qu'une seule main.

19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel le piston est armé en déplaçant le piston le long d'un axe du dispositif et le piston est déployé en appuyant sur un capuchon d'activation le long de l'axe du dispositif.

20. Procédé selon la revendication 18, dans lequel le piston est bloqué dans la position armée de façon automatique.

5 21. Procédé selon la revendication 18, dans lequel le piston est bloqué dans la position armée de façon manuelle.

22. Procédé pour provoquer l'impact d'un élément de pénétration contre la couche cornée, le procédé comprenant :

10 la fourniture d'un dispositif d'impact ayant un corps de dispositif, un piston et un ressort d'impact ;

l'armement du dispositif d'impact en n'utilisant qu'une seule main en déplaçant le piston et le corps de dispositif ensemble jusqu'à une position armée et en
15 bloquant le piston dans la position armée ;

la fourniture d'un élément de pénétration ;

le montage dudit élément de pénétration sur ledit piston ; et

20 la libération dudit piston pour provoquer l'impact de l'élément de pénétration contre la couche cornée.

fc 17

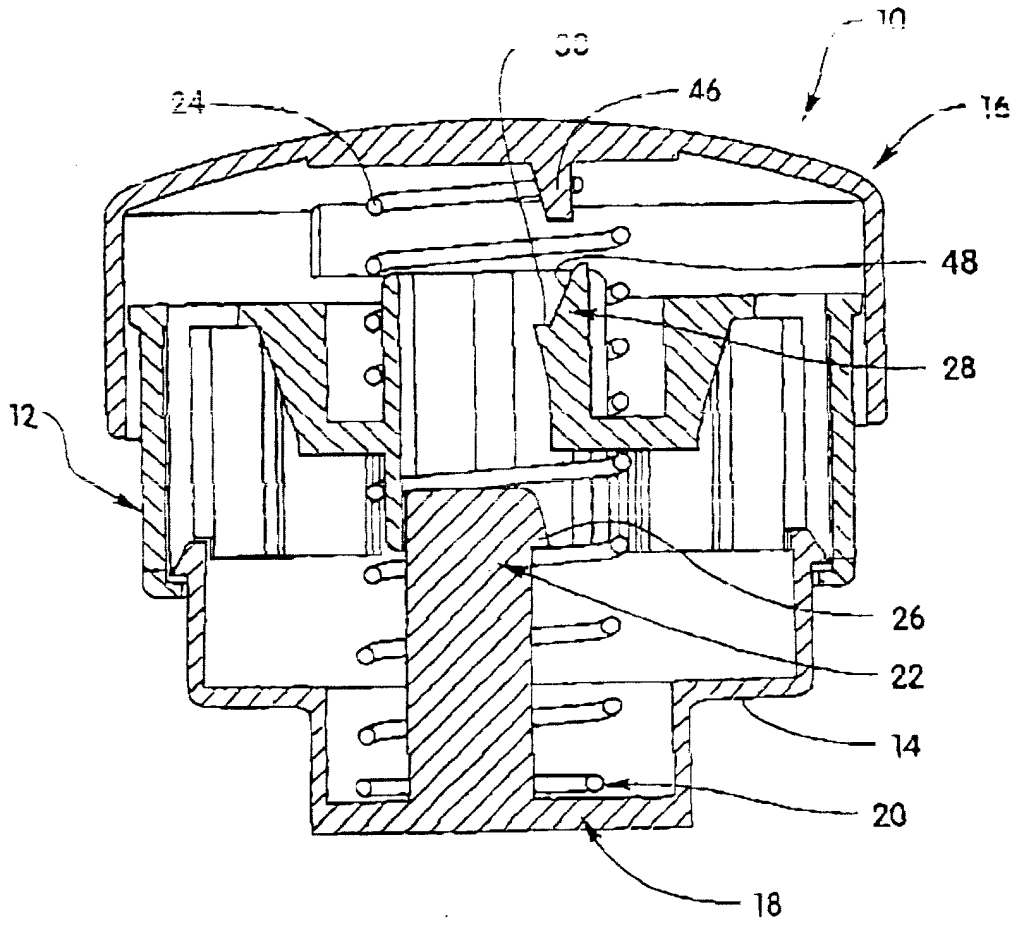


FIG. 1

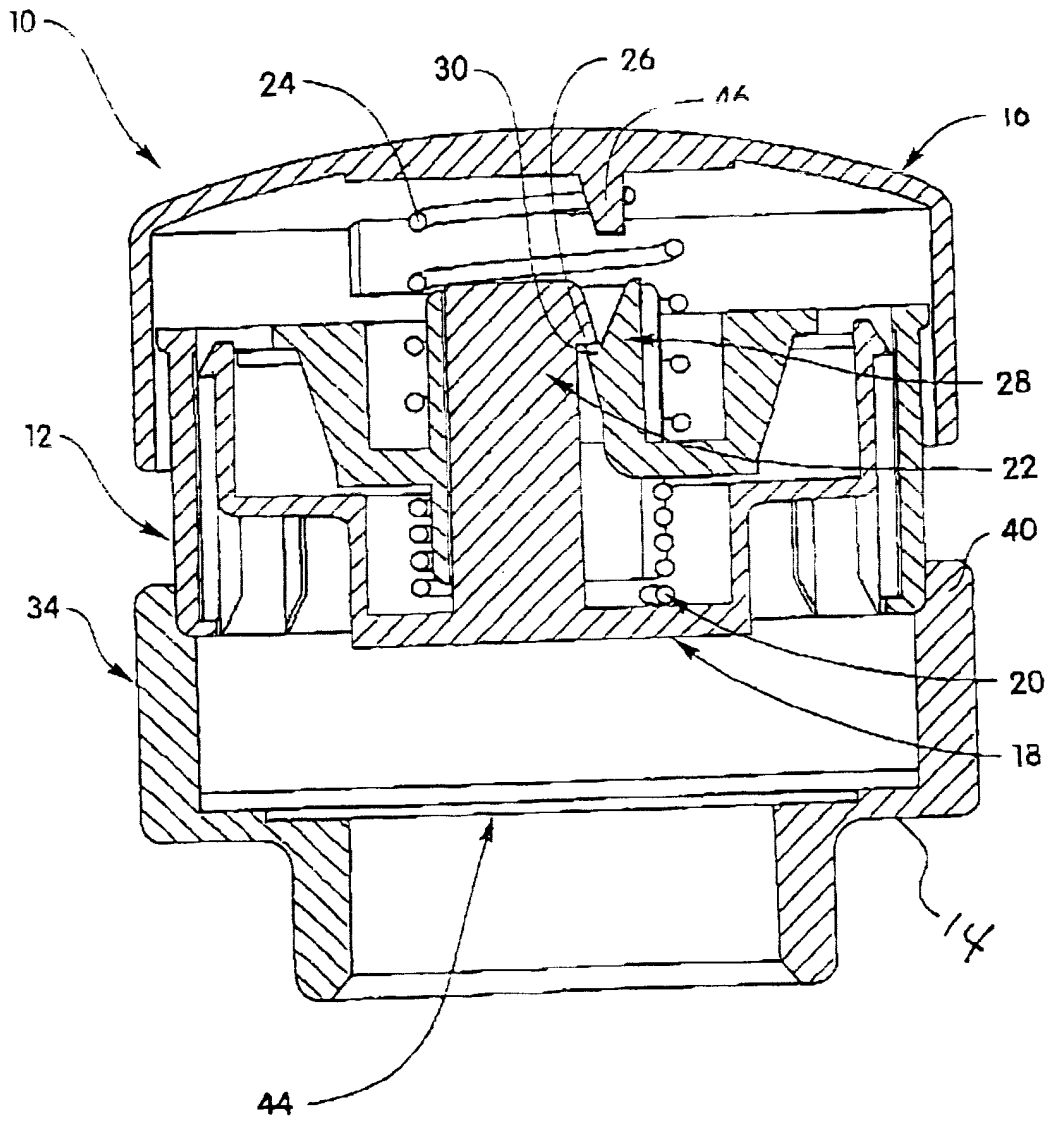


FIG. 2

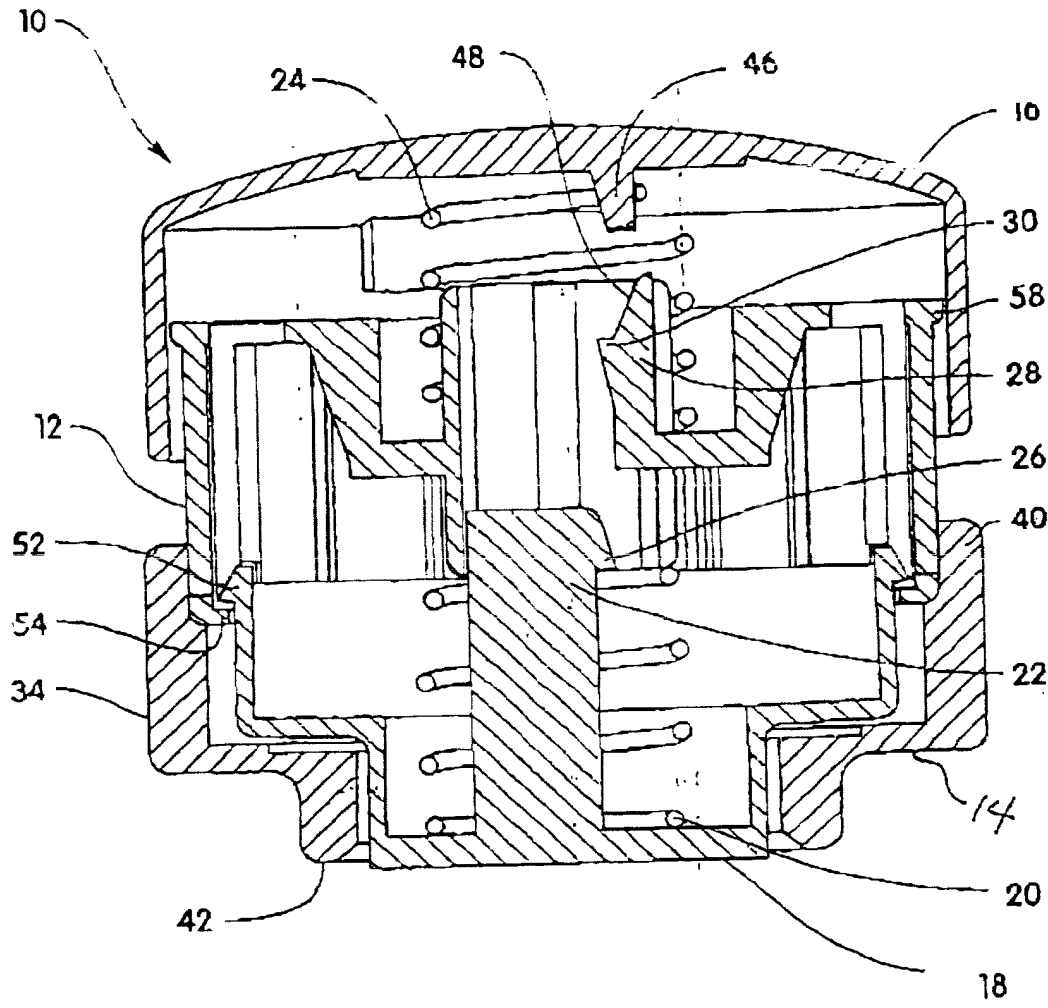


FIG. 3

4 / 1

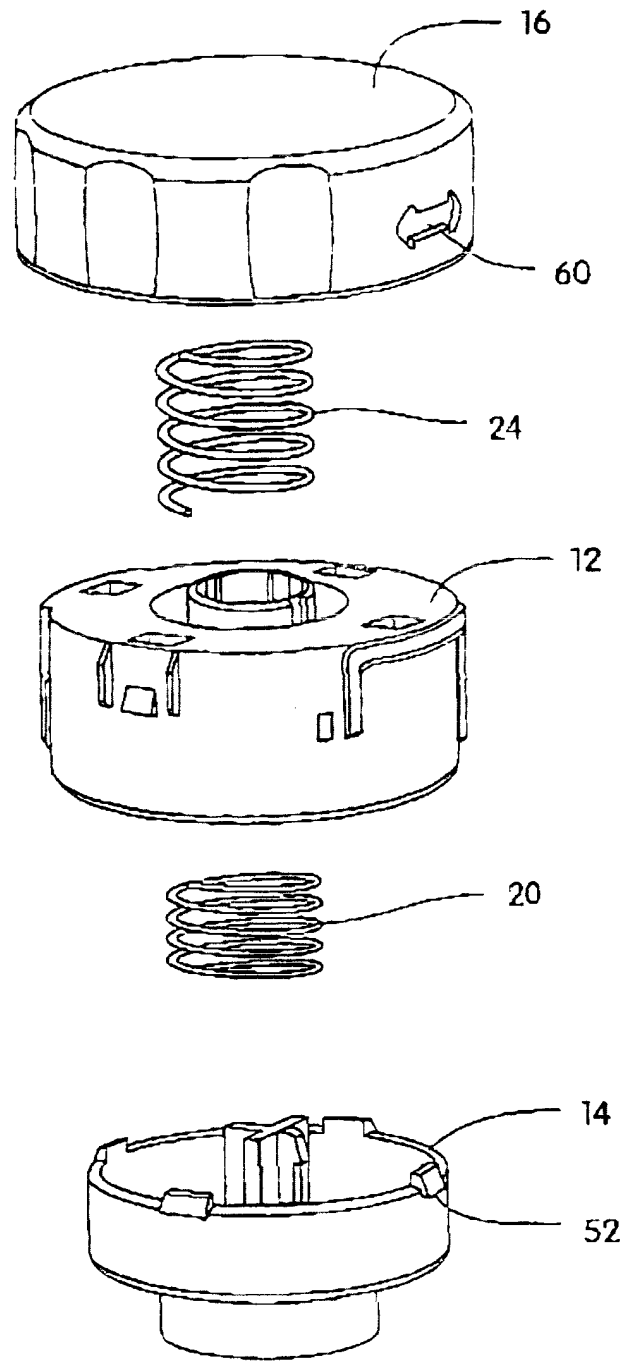


FIG. 4

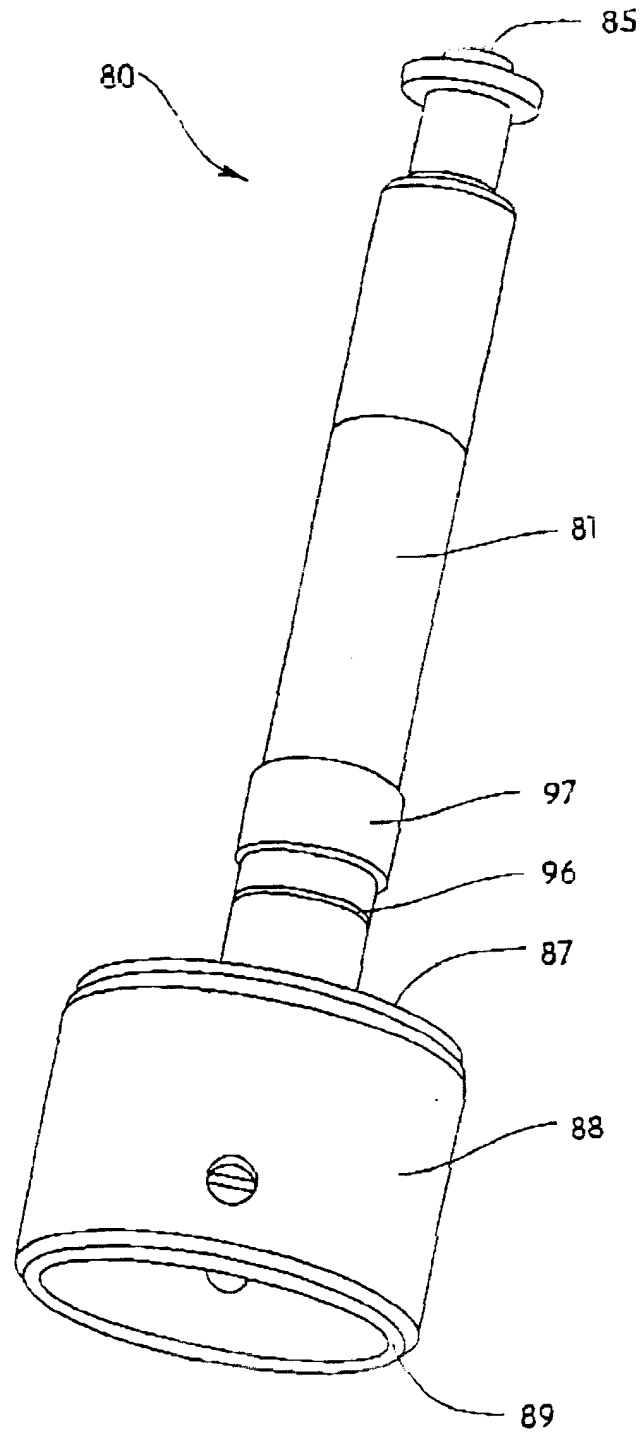


FIG. 5

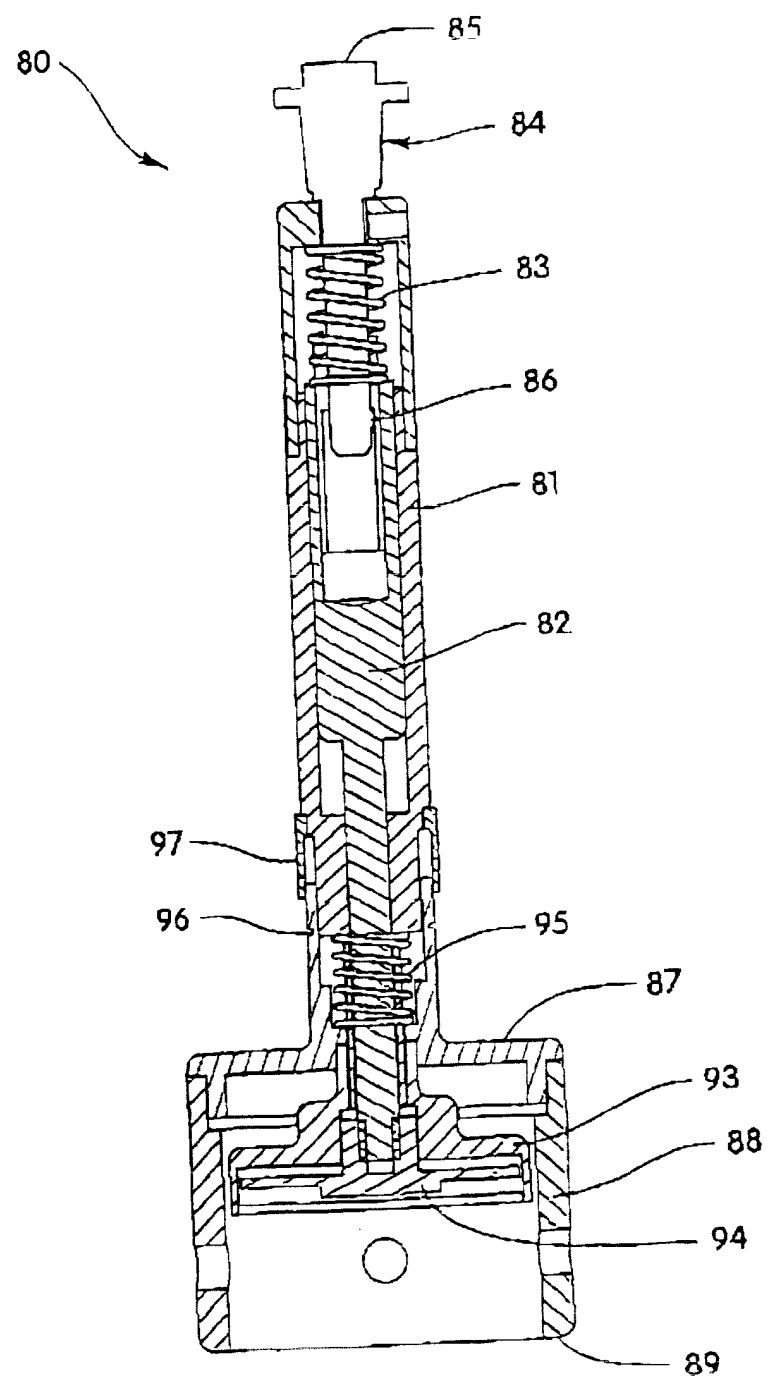


FIG. 6

1/1

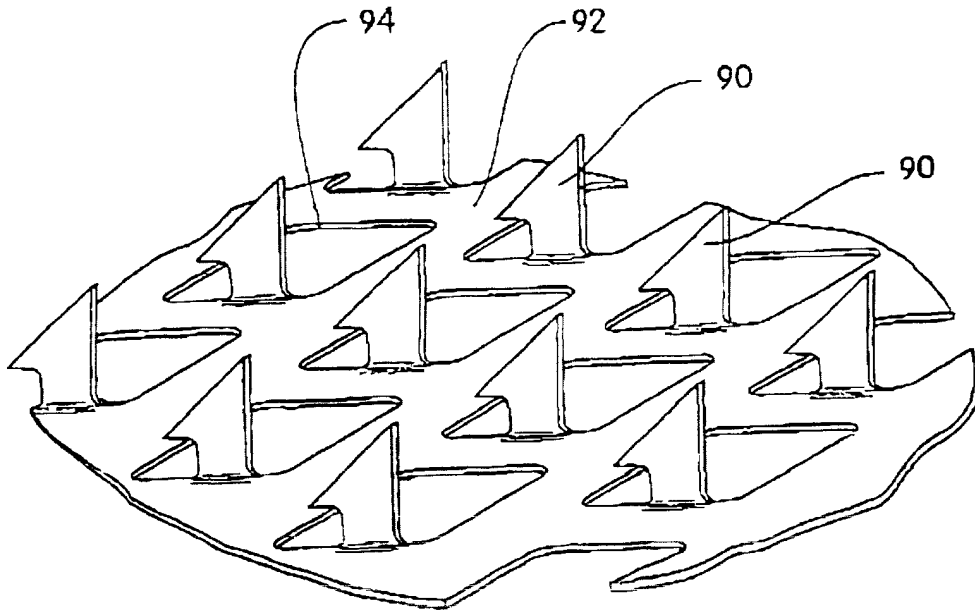


FIG. 7

