



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 26057 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61B 10/02; A61B 17/00; A61B 17/20; A61N 1/30; A61M 35/00; A61M 37/00; A61B 5/15**
- (43) Date de publication : **01.04.2004**

-
- (21) N° Dépôt : **27151**
- (22) Date de Dépôt : **12.05.2003**
- (30) Données de Priorité : **13.10.2000 US 60/240,307**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US01/31936 12.10.2001**
- (71) Demandeur(s) : **ALZA CORPORATION, 1900 CHARLESTON ROAD, BUILDING M10-3, CA-94042-7210 MOUNTAIN VIEW (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CORMIER, MICHEL, J.N. ; TRAUTMAN JOSEPH C. ; MARIANO, JAMES A. ; DADDONA, PETER, E. ; KEENAN RICHARD L. ; LIN, WEIQI ; SAMIEE AHMAD P.**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **APPAREIL ET PROCÉDÉ DE PERÇAGE DE PEAU PAR MICRODENTS**
- (57) Abrégé : PROCÉDÉ ET DISPOSITIF SONT DÉCRITS PAR L'APPLICATION D'UN ÉLÉMENT DE MICRO-SAILLIES (44) COMPRENANT UNE PLURALITÉ DE MICRO-SAILLIES (90) DE LA COUCHE CORNÉE DE L'IMPACT. LE PROCÉDÉ ET LE DISPOSITIF SONT UTILISÉS POUR AMÉLIORER LE TRANSPORT D'UN AGENT À TRAVERS LA PEAU POUR DÉLIVRANCE D'UN AGENT OU D'ÉCHANTILLONNAGE. L'APPLICATEUR (10, 60, 80) AMÈNE L'ÉLÉMENT DE MICRO-SAILLIES (44) POUR UN IMPACT SUR LA COUCHE CORNÉE AVEC UNE CERTAINE QUANTITÉ D'INCIDENCE DÉTERMINÉ À PERCER LA PEAU DE MANIÈRE EFFICACE AVEC LES MICRO-SAILLIES (90). L'APPLICATEUR PRÉFÉRÉE (10, 60, 80) AFFECTE LA COUCHE CORNÉE AVEC L'ORGANE DE MICRO-SAILLIES (44) AVEC UNE INCIDENCE D'AU MOINS 0,05 JOULE PAR CM <2> DE L'ÉLÉMENT DE MICRO-SAILLIES (44) EN 10 MS OU MOINS.

APPAREIL ET PROCEDE DE PERCAGE DE PEAU PAR
MICRODENTS

Domaine technique

La présente invention concerne un appareil et un procédé pour appliquer un élément pénétrant par impact dans la couche cornée de l'épiderme et, plus particulièrement, la présente invention concerne
5 l'utilisation d'un dispositif applicateur heurtant afin de pénétrer de façon reproductible la couche cornée de l'épiderme au moyen d'un réseau de microdents pour le transfert ou l'échantillonnage d'un agent.

Art antérieur

10 L'intérêt suscité par le transfert percutané ou transdermique de peptides et de protéines dans le corps humain continue à croître du fait qu'un nombre croissant de peptides et de protéines utiles sur le plan médical devient disponible en grande quantité et sous une forme
15 pure. Le transfert transdermique de peptides et de protéines rencontre encore des problèmes importants. Dans bien des cas, le débit de transfert ou flux de polypeptides à travers l'épiderme est insuffisant du fait

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

f 221

de leur grande taille et de leur poids moléculaire, pour produire l'effet thérapeutique désiré. En complément, les polypeptides et les protéines sont facilement dégradés durant et après la pénétration dans l'épiderme et avant
5 d'atteindre les cellules cibles. De même, le flux transdermique passif de nombreux composés à faible poids moléculaire est trop faible pour être efficace sur le plan thérapeutique.

Un procédé pour accroître le transfert transdermique
10 d'agents repose sur l'utilisation d'un activateur de pénétration de l'épiderme, soit par prétraitement de l'épiderme, soit par transmission conjointe de l'agent bénéfique. Une substance activatrice de pénétration, si elle est appliquée à la surface corporelle à travers
15 laquelle est transféré l'agent, active le flux transdermique de cet agent. Un activateur peut opérer en augmentant la perméabilité sélective et/ou la perméabilité de cette surface corporelle, et/ou en réduisant la dégradation de l'agent.

20 Un autre procédé pour accroître le flux de l'agent comprend l'application d'un courant électrique à travers une surface corporelle désigné par « électrotransport ». « Electrotransport » désigne généralement le passage d'un agent bénéfique, par exemple un médicament ou un
25 précurseur médicamenteux, à travers une surface corporelle, comme l'épiderme, les membranes muqueuses, les ongles, etc. Le transport de l'agent est induit ou activé par l'application d'un potentiel électrique, d'où résulte un flux de courant électrique qui achemine ou
30 active l'acheminement de l'agent. Le transfert par électrotransport augmente généralement le débit de

fc21

transfert de l'agent et réduit la dégradation des polypeptides durant le transfert transdermique.

Plusieurs tentatives ont également été faites pour pénétrer mécaniquement ou rompre l'épiderme afin d'activer le flux transdermique, comme celles présentées dans les brevets US n° 5 879 326 publié par Godshal, et al., 3 8 14 097 publié par Ganderton, et al., 5 279 544 publié par Gross, et al., 5 250 023 publié par Lee, et al., 3 964 482 publié par Gerstel, et al., la réédition 10 25 637 attribuée à Kravitz, et al., et les publications PCT n° WO 966/37155, WO 96/37256, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 97/011937, WO 97/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 97/00193, WO 97/64580, WO 97/28037, WO 97/29298, WO 97/29365. Ces 15 dispositifs utilisent des éléments de perçage de diverses formes et dimensions pour percer la couche extérieure (couche cornée de l'épiderme). Les éléments pénétrants présentés dans ces références s'étendent généralement à la perpendiculaire à partir d'un mince élément plat du 20 type tampon ou feuille. Les éléments pénétrants, souvent désignés par microlames, sont extrêmement petits sur certains dispositifs. Les dimensions de certaines de ces microlames (longueur et largeur de microlame) sont seulement de 25-400 μm et leur épaisseur est seulement de 25 5-50 μm . D'autres éléments pénétrants sont des aiguilles creuses ayant des diamètres d'environ 10 μm et des longueurs d'environ 50-100 μm . Ces minuscules éléments de perçage/incision de la couche cornée de l'épiderme sont destinés à pratiquer des microfentes/microcoupures dans 30 la couche cornée de l'épiderme afin d'activer le transfert de l'agent transdermique ou d'activer la sortie transdermique d'un échantillon corporel à analyser, à

fec

travers elles. Cette perforation de l'épiderme améliore le flux de transfert continu de l'agent ou l'échantillonnage continu à travers l'épiderme. Dans bien des cas, les microfentes/microcoupures dans la couche 5 cornée de l'épiderme ont une longueur inférieure à 150 µm et une largeur nettement inférieure à leur longueur.

Lorsque des réseaux de microdents sont utilisés pour améliorer le transfert ou l'échantillonnage d'agents à travers l'épiderme, il est souhaitable d'opérer une 10 pénétration de l'épiderme, au moyen des microdents, constante, complète et répétable. L'application manuelle d'un timbre transdermique avec des microdents se traduit souvent par une variation sensible de la profondeur de ponction entre les applications, due à la façon dont 15 l'utilisateur applique le réseau. En conséquence, il serait souhaitable de prévoir un applicateur permettant une application constante et répétable. Il serait souhaitable de prévoir un applicateur permettant l'application constante et répétable d'un réseau de 20 microdents sur l'épiderme, l'applicateur imprimant un impact capable d'effectuer une pénétration efficace de couche cornée de l'épiderme via le réseau de microdents.

Présentation de l'invention

25 La présente invention concerne un procédé et un dispositif pour l'application par impact d'élément à microdents comprenant une pluralité de microdents à la couche cornée de l'épiderme. Le perçage de l'épiderme par les microdents est utilisé pour améliorer le transport 30 d'un agent à travers l'épiderme. L'applicateur amène l'élément à microdents à heurter la couche cornée de l'épiderme avec une force d'impact déterminée pour percer

fcu

efficacement l'épiderme au moyen des microdents. L'applicateur préféré heurte la couche cornée de l'épiderme au moyen de l'élément à microdents, selon une force d'impact d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents, en 10 ms ou moins.

Selon un autre aspect de la présente invention, est présenté un dispositif pour former une pluralité de microfentes à travers la couche cornée de l'épiderme, à travers lesquelles un agent peut être transféré ou échantillonné. Ce dispositif comprend la fourniture d'un élément à microdents ayant une pluralité de microdents pour le perçage de la couche cornée de l'épiderme, et qui amène ces microdents à heurter la couche cornée de l'épiderme dans des conditions d'impact d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents, en 10 ms ou moins.

Selon un autre aspect encore de la présente invention, est présenté un dispositif pour former une pluralité de microfentes à travers la couche cornée de l'épiderme, à travers lesquelles un agent peut être transféré ou échantillonné. Ce dispositif comprend un applicateur ayant une surface en contact avec la couche cornée de l'épiderme, et un élément à microdents ayant une pluralité de dents pour le perçage de la couche cornée de l'épiderme, cet élément à microdents étant monté sur l'applicateur, dans lequel l'applicateur, une fois activé, amène l'élément à microdents à heurter la couche cornée de l'épiderme dans des conditions d'impact d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents, en 10 ms ou moins.

Brève description des dessins

L'invention va maintenant être décrite plus en détail en référence aux modes de réalisation préférés illustrés dans les dessins en annexe, dans lesquels les mêmes éléments portent les mêmes numéros de référence, et

5 dans lesquels :

la figure 1 est une vue en coupe latérale d'un dispositif applicateur selon une configuration de base, avant armement ;

la figure 2 est une vue en coupe latérale du

10 dispositif applicateur de la figure 1 en position armée, avec un fixateur de timbre attaché à l'applicateur ;

la figure 3 est une vue en coupe latérale du dispositif applicateur de la figure 1 avec le fixateur de timbre de la figure 2, après déclenchement du piston pour

15 appliquer le timbre ;

la figure 4 est une vue en perspective partielle d'un exemple de réseau de microdents d'un autre mode de réalisation d'un dispositif applicateur ;

la figure 5 est une vue en perspective d'un exemple

20 de réseau de microdents ;

la figure 6 est une vue en coupe latérale d'un dispositif applicateur à pression et

la figure 7 est un graphique d'une dose M (en μg) d'ovalbumine transférée sur deux périodes de temps (de

25 cinq secondes et d'une heure) à partir de réseaux de microdents enduits à sec, appliqués par une pression du doigt (barres à traits non parallèles) et utilisant des applicateurs automatiques selon la présente invention (barres à traits parallèles).

fcc

Modes de réalisation de la présente invention

La figure 1 illustre un dispositif applicateur 10 pour l'application répétable par impact d'un réseau de microdents sur la couche cornée de l'épiderme. Le dispositif applicateur 10 est configuré pour obtenir un impact prédéfini et constant d'un élément à microdents comprenant un réseau de microdents, sur la couche cornée de l'épiderme, afin d'obtenir une pénétration acceptable de la couche cornée de l'épiderme par les microdents. En particulier, le dispositif applicateur 10 a été conçu pour optimiser la puissance par unité de zone de l'impact afin d'obtenir une pénétration acceptable de la couche cornée de l'épiderme par les microdents.

Comme décrit plus en détail par la suite, il a été déterminé que le dispositif applicateur 10 doit transférer une gamme de puissance donnée, par unité de zone de l'élément à microdents, pour obtenir une pénétration acceptable de la couche cornée de l'épiderme. Cette gamme de puissance donnée par unité de zone est représentée comme l'énergie minimale par unité de zone transférée à l'épiderme dans un intervalle de temps maximum.

Le mode de réalisation du dispositif applicateur 10 illustré sur les figures 1 à 3 comprend un corps de dispositif 12 et un piston 14 amovible dans le corps du dispositif. Un opercule 16 est présent sur le corps de dispositif 12 pour activer l'applicateur afin de heurter la couche cornée de l'épiderme au moyen de l'élément à microdents (non illustré sur la figure 1). Un ressort d'impact 20 est placé autour de la tige 22 du piston 14 et pousse le piston vers le bas par rapport au corps de dispositif 12. Ce piston 14 a une surface inférieure 18

fr 1

qui est sensiblement planaire ou configurée pour s'adapter à une surface corporelle. Sur activation du dispositif applicateur, le ressort d'impact 20 déplace le piston 14 et amène l'élément à microdents, par exemple un
5 timbre transdermique contenant un réseau de microdents, à heurter et à percer la couche cornée de l'épiderme.

La figure 1 illustre le piston 14 en position non armée, et la figure 2 illustre le piston en position armée. Lorsque l'applicateur est armé, le piston 14 est
10 enfoncé à l'intérieur du corps du dispositif 12 et maintenu en place par un mécanisme de verrouillage. Ce mécanisme de verrouillage comprend une butée 26 sur la tige 22 et un doigt flexible 28, sur le corps du dispositif 12, qui comprime le ressort d'impact 29, la
15 butée 26 fléchit le doigt 26 et actionne le taquet correspondant 30 du doigt flexible. L'étape d'armement peut être exécutée par un seul mouvement de compression qui arme et verrouille en même temps en position armée le piston 14.

20 La figure 2 illustre le dispositif applicateur 10 avec le piston 14 en configuration armée. Comme illustré sur la figure 2, avec le dispositif en position armée, la butée 26 et le taquet 30 sur le piston 14 et le corps du dispositif 12 sont enclenchés de façon libérable et
25 empêchent ainsi le déplacement vers le bas du corps du dispositif.

La figure 2 illustre également un anneau de retenue 34 monté sur le corps du dispositif 12. Cet anneau de retenue 34 a une première extrémité 40 configurée pour
30 s'adapter par friction sur le corps du dispositif 12. La seconde extrémité 42 de l'anneau de retenue 34 forme la surface de contact avec la couche cornée de l'épiderme.

L'élément à microdents 44 est montée entre les première et seconde extrémités 40, 42 de l'anneau de retenue 34. L'élément à microdents 44 est suspendu dans l'anneau de retenue 34. La manière dont l'élément à microdents 44 est monté dans l'anneau de retenue 34 et l'emplacement de l'élément à microdents peuvent varier. Par exemple, l'élément à microdents 44 peut être adjacent à la seconde extrémité 42 de l'anneau de retenue 34.

Selon un exemple, l'élément à microdents 44 est connecté par les parties fragibles du matériau de base, formant une bague de matériau de base, adhérant à l'anneau de retenue 34. Lorsque le piston 14 du dispositif applicateur 10 est déclenché, l'élément à microdents 44 est séparé de l'anneau de retenue 34 par la force descendante du piston 14. En variante, l'élément à microdents 44 peut être fixé de façon libérable au piston 14 ou positionné sur l'épiderme au-dessous du piston.

L'anneau de retenue 14 est fixé au corps du dispositif 12 après armement du piston 14. L'anneau de retenue 14 est fixé par pression, par un raccord baïonnette, ou par un raccord à coulisse qui permet à l'anneau de retenue 34 de glisser sur le corps du dispositif 12 dans la direction normale à l'axe de l'applicateur.

Le dispositif applicateur 10 a été décrit pour l'utilisation avec un élément à microdents 44 tel un timbre transdermique. Un timbre transdermique utilisable avec la présente invention comprend généralement un réseau de microdents, un réservoir d'agent, et une partie dorsale. Toutefois, le dispositif applicateur 10 peut aussi être utilisé avec un élément à microdents sans réservoir d'agent. Dans ce cas, l'élément à microdents

est utilisé en tant que prétraitement, suivi de l'application ou de l'échantillonnage d'un agent par un dispositif séparé. En variante, l'élément à microdents peut intégrer l'agent sous forme enduite aux microdents, 5 par exemple pour injecter un vaccin de façon intradermique.

L'activation du dispositif applicateur 10, en libérant le mécanisme de verrouillage, est exécutée par une force descendante appliquée à l'opercule de 10 l'applicateur 16, tandis que la seconde extrémité 42 de l'anneau de retenue 34 est maintenue contre l'épiderme par une force de poussée vers le bas. L'opercule 16 comprend une broche 46 qui en descend. Lorsque l'opercule 16 est comprimé vers le bas par l'action du ressort de 15 poussée vers le bas 24, la broche 46 entre en contact avec le plan incliné 48 sur le doigt flexible 28, pousse le doigt flexible vers l'extérieur et libère le taquet 30 du doigt flexible par rapport à la butée 26. Une fois exercée la force prédéterminée de poussée vers le bas, le 20 piston 14 est déclenché et, en descendant, heurte la couche cornée de l'épiderme avec l'élément à microdents 44. La figure 3 illustre le dispositif applicateur 10 après que ce dispositif a été activé et que l'élément à microdents soit venu heurter la couche cornée de 25 l'épiderme.

Le ressort de poussée vers le bas 24 est sélectionné de façon à ce qu'une force prédéterminée de poussée vers le bas puisse être exercée avant l'activation du dispositif applicateur 10. Cette force de poussée vers le 30 bas amène la couche cornée de l'épiderme à être étirée par la surface 42 de l'anneau de retenue 34 de façon à ce

que l'épiderme subisse une tension optimale lors de l'impact avec l'épiderme de l'élément à microdents 44.

La force de poussée vers le bas du ressort de poussée vers le bas 24 est sélectionnée de préférence de façon à amener la seconde extrémité 42 de l'anneau de retenue 34 à appliquer à l'épiderme une tension comprise entre 0,01 et 10 mégapascals (MPa), plus précisément entre 0,05 et 2 Mpa. La force de poussée vers le bas avec laquelle la surface entrant en contact avec l'épiderme 42 de l'anneau de retenue 34 est maintenue contre l'épiderme, lors du déclenchement du piston 14, est de préférence d'au moins 0,5 kg, plus précisément d'au moins 1,0 kg.

L'équilibre entre le ressort de poussée vers le bas 24 et le ressort d'impact 20 permet l'armement du piston 14 en comprimant l'opercule 16, sans amener le doigt 46 à libérer le mécanisme de verrouillage. En d'autres termes, sur application de la force d'armement au dispositif applicateur 10, le ressort d'impact 20 est défléchi avant la déflexion du ressort de poussée vers le bas 24.

Le ressort d'impact 20 est sélectionné pour appliquer une force au piston qui cause l'impact prédéterminé de l'élément à microdents 44 contre la couche cornée de l'épiderme. L'élément à microdents 44 est heurté avec l'énergie nécessaire pour entraîner la pénétration désirée de l'épiderme par les microdents. Le ressort d'impact 20 est également sélectionné de préférence pour opérer la pénétration désirée de l'épiderme, sans impact excessif entraînant l'inconfort du patient.

L'impact de l'élément à microdents contre la couche cornée de l'épiderme est déterminé par les

caractéristiques suivantes du dispositif applicateur : 1)
la distance (x) de déplacement du piston entre la
position armée et verrouillée (illustrée sur la figure 2)
et la peau ; 2) la force de compression du ressort
5 d'impact 20 obtenue quand le piston 14 est en position
armée et verrouillée ; 3) la vitesse (k) du ressort
d'impact 20 lors de son déplacement entre la position
armée et verrouillée et la position d'impact de la peau ;
4) le temps (t) durant lequel l'énergie potentielle (PE)
10 du ressort d'impact 20 est impartie sous forme d'énergie
cinétique (KE) à l'épiderme ; 5) la masse (m) du piston
d'impact mobile et du timbre avec le réseau de
microdents ; 6) toute perte d'énergie (L) associée à la
friction ou à la rupture des connexions frangibles
15 retenant le timbre au fixateur ; et 7) la zone (A)
d'impact. L'impact est également affecté par les
conditions externes du dispositif applicateur, dont la
configuration de l'élément à microdents et la condition
de l'épiderme (étiré ou non étiré) lors de l'impact. Ces
20 conditions externes au dispositif applicateur ont été
prises en compte dans la détermination de la force
d'impact désirée.

La force d'impact (P) par unité de zone (A) du
réseau de microdents est définie de la façon suivante :

25

$$P/A = (KE)/(A)(t)$$

Où : $PE = KE - L$

$$PE = 0,5(k)(x)^2$$

$$KE = 0,5(m)(v)^2$$

30

$$P = (KE)/(t)$$

$$P/A = (KE)/(A)(t)$$

Exemples

Les exemples suivants de systèmes applicateurs comportent des ressorts d'impact exerçant une force acceptable par unité de zone pour l'application d'un élément à microdents, testée sur la peau humaine. L'applicateur 10 décrit plus haut était configuré avec trois différents ressorts d'impact ayant différentes constantes et longueurs de ressorts, comme indiqué ci-dessous. Ces trois configurations d'applicateurs/ressorts se sont révélées acceptables pour l'application des réseaux de microlames ayant les trois différentes superficies indiquées ci-dessous. L'élément à microdents appliqué était sensiblement similaire au dispositif illustré sur la figure 5 avec des microlames d'une longueur d'environ 250 μm .

Superficie de réseau de microlames	Ressort	constante du ressort (K)	longueur du ressort (L)	Energie totale impartie	Energie/zone
1 cm ²	N° 71512	9,3 lb/pouce	1,75 pouce	0,36 j	0,36j/cm ²
2 cm ²	N° 71526	14 lb/pouce	1,75 pouce	0,63 j	0,32j/cm ²
3,3 cm ²	N° 71527	12 lb/pouce	2,00 pouces	1,07 j	0,32j/cm ²

Le ressort d'impact 20 est de préférence sélectionné pour délivrer une quantité minimale d'énergie de 0,05 joule par cm², qui est délivrée en moins de 10 millisecondes (ms). La quantité préférée d'énergie est d'au minimum de 0,10 joule par cm², délivrée en moins de

fcg

1 ms. La quantité maximale d'énergie délivrée par le ressort d'impact 20 est d'environ 0,3 joule par cm². La quantité maximale d'énergie délivrée a été déterminée de façon à atteindre un équilibre entre l'utilisation
5 d'énergie supplémentaire, pour obtenir une pénétration supplémentaire des lames, et le désir de prévenir tout inconfort (douleur, hématome) du patient causé par l'impact contre la couche cornée de l'épiderme de l'élément à microdents.

10 La figure 4 illustre un autre mode de réalisation d'un applicateur 80 ayant une forme différente et un bouton de déclenchement 86 pour l'activation manuelle. Selon ce mode de réalisation, l'utilisateur tient la poignée 82 du dispositif applicateur 80 et appuie sur
15 l'extrémité inférieure 84 du dispositif contre la couche cornée de l'épiderme. L'activation du dispositif applicateur 80 est exécutée manuellement en appuyant sur le bouton de déclenchement 86 et la force de poussée vers le bas est contrôlée manuellement et indépendamment du
20 moment où le bouton de déclenchement 86 est enfoncé. L'applicateur 80 de la figure 4 peut comprendre un indicateur de poussée vers le bas, sur la poignée de l'applicateur 82, indiquant à l'utilisateur (par exemple au moyen d'un signal sonore, tactile ou visuel) le moment
25 où la force prédéterminée de poussée vers le bas est atteinte et où le bouton déclenchement 86 doit être enfoncé.

Les dispositifs applicateurs 10, 80 selon la présente invention ont été décrits en fonction d'une
30 orientation verticale dans laquelle l'élément à microdents 44 est appliqué depuis le côté piston du dispositif illustré au bas des figures. Il est précisé

f-21

que les dispositifs applicateurs peuvent être utilisés dans d'autres orientations.

Bien que les dispositifs applicateurs 10 et 80 soient à ressort, il sera évident pour les personnes du
5 métier que d'autres sources d'énergie (pression, électricité, aimants et autres éléments de poussée en dehors des ressorts à compression, tels des ressorts à tension/extension et des bandes élastiques) peuvent être
10 utilisées à la place du ressort 20 et sont considérées équivalentes de celui-ci dans la mesure où une telle source d'énergie alternative fournit la force d'impact minimale prescrite.

Un exemple de dispositif applicateur à pression est illustré sur la figure 6. Le dispositif applicateur à
15 pression 60 possède un corps tubulaire 61 avec un opercule en retrait 63. Cet opercule en retrait a un orifice central 64 à travers lequel est disposée la tige 67 de l'unité de tige de piston 65. A l'extrémité supérieure de la tige 67, est disposé un piston 66 qui
20 pénètre de façon coulissante et étanche dans la surface intérieure du corps 61. Il peut être constaté que le piston 66 divise également l'espace intérieur dans du corps 61 en une chambre supérieure 71 et une chambre inférieure 72. La tige 67 pénètre également de façon
25 coulissante et étanche l'orifice central 64 de l'opercule en retrait 63. La tête percutante 68 disposée à l'extrémité inférieure de la tige 67 est adaptée de façon à ce que l'élément à microdents pour le perçage de
30 actionner l'applicateur 60, le piston 66 est mu depuis la position adjacente à l'opercule en retrait 63 et amené à glisser vers le haut, en direction de l'orifice 69, par

fu1

une pression sur la tête percutante 68. Pendant que le piston 66 se déplace vers le haut à l'intérieur du corps 61, l'air contenu dans la chambre 71 est expulsé à travers l'orifice 69. De plus, du fait du contact étanche du piston 66 avec la surface interne du corps 61 et du contact étanche de la tige 67 avec l'orifice 64, un vide partiel est créé dans la chambre 72. Lorsque la tête percutante 68 pénètre la surface inférieure de l'opercule en retrait 63, une butée coulissante 74 vient s'appuyer à travers l'ouverture 73 contre le corps 61. Facultativement, une seconde butée coulissante 74' est disposée dans l'ouverture 73. Les butées coulissantes 74 et 74' ont donc pour rôle de heurter la tête percutante 68 contre l'opercule 63 du fait de la force entraînée par le vide partiel dans la chambre 72. Une fois mis en place par les butées coulissantes 74 et 74', l'élément à microdents peut être monté sur la surface inférieure de la tête percutante 68. Puis l'applicateur 60 est placé contre la peau du patient, avec le bord 62 en contact avec l'épiderme. La butée coulissante 74 est alors tirée vers l'extérieur en amenant la tête percutante 68 à percer l'épiderme.

Facultativement, l'orifice 69 peut être éliminé. Dans une telle configuration, l'unité de tige de piston 65 est mue non seulement par un vide partiel formé dans la chambre 72 mais aussi par une pression positive (au-dessus de la pression atmosphérique) dans la chambre 71.

La figure 5 illustre une portion d'un mode de réalisation d'un élément à microdents pour le perçage de l'épiderme utilisable avec la présente invention.

La figure 5 illustre une pluralité de microdents sous la forme de microlames 90. Ces microlames 90

s'étendent à un angle sensiblement de 90° depuis une
feuille 92 ayant des ouvertures 94. Cette feuille 92 peut
être incorporée dans un timbre de transfert d'agent ou
dans un timbre d'échantillonnage d'agent comprenant un
5 réservoir d'agent et un adhésive pour coller le timbre à
la couche cornée de l'épiderme. Des exemples de timbres
de transfert et d'échantillonnage d'agent intégrant un
élément à microdents se trouvent dans les documents
WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442. Le réseau de
10 microdents de la figure 5 sans réservoir peut aussi être
appliqué seul en tant que prétraitement de la peau.

Le terme « microdent » utilisé ici désigne de
minuscules éléments pour le perçage de la couche cornée
de l'épiderme dont la longueur est normalement inférieure
15 à 500 µm, et de préférence inférieure à 250 µm, pénétrant
la couche cornée de l'épiderme. Pour pénétrer la couche
cornée de l'épiderme, ces microdents ont de préférence
une longueur d'au moins 10 µm, plus précisément d'au
moins 50 µm. Ces microdents peuvent être de différentes
20 formes, telles des aiguilles, des aiguilles creuses, des
lames, broches, poinçons ou une combinaison de ceux-ci.

Le terme « élément à microdents » utilisé ici
désigne un élément comprenant une pluralité de microdents
pour percer la couche cornée de l'épiderme. Cet élément à
25 microdents peut être formé en découpant une pluralité de
lames dans une mince tôle et en pliant chacune de ces
lames hors du plan de la feuille pour former la
configuration illustrée sur la figure 5. Cet élément à
microdents peut aussi être formé d'autres manières
30 connues, par exemple en connectant plusieurs bandes avec
des microdents le long d'un bord de chacune de ces
bandes, comme décrit dans le document Zuck XO 96/29364

qui est inclus ici pour référence. Cet élément à microdents peut comprendre des aiguilles creuses qui injectent une formulation liquide.

Des exemples de réseaux de microdents sont décrits dans les brevets US brevets US n° 5 879 326 publié par Godshal, et al., 3 8 14 097 publié par Ganderton, et al., 5 279 544 publié par Gross, et al., 5 250 023 publié par Lee, et al., 3 964 482 publié par Gerstel, et al., la réédition 25 637 attribuée à Kravitz, et al., et les publications PCT n° WO 966/37155, WO 96/37256, WO 96/37256, WO 96/17648, WO 97/03718, WO 97/011937, WO 97/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442, WO 97/00193, WO 97/64580, WO 97/28037, WO 97/29298, WO 97/29365, inclus ici par référence dans leur intégralité.

Le dispositif selon la présente invention peut s'utiliser pour le transfert d'un agent, l'échantillonnage d'un agent, ou les deux. En particulier, le dispositif selon la présente invention s'utilise pour le transfert transdermique d'un médicament, l'échantillonnage d'une substance à analyser, ou les deux. Des exemples d'agents pouvant être transférés sont les médicaments et les vaccins. Les dispositifs de transfert transdermique utilisables avec la présente invention comprennent, mais de façon non limitative, les dispositifs passifs, les dispositifs à pression négative, les dispositifs osmotiques et les dispositifs d'électrotransport inverse. Les dispositifs transdermiques selon la présente invention peuvent être utilisés en combinaison avec d'autres procédés pour augmenter le flux de l'agent, tels des activateurs de pénétration de l'épiderme.

Le dispositif selon la présente invention peut être utilisé avec un élément à microdents tel un timbre de transfert ou d'échantillonnage transdermique avec un adhésif pour fixer ce timbre sur la peau. En variante, 5 l'élément à microdents et le timbre de transfert ou d'échantillonnage peuvent être deux éléments séparés avec l'élément à microdents utilisé pour le prétraitement avant l'application du timbre de transfert ou d'échantillonnage.

10

Exemple 1

Des éléments à microdents de titane comprenant une feuille circulaire (d'une superficie de 2 cm²), avec des microdents ayant la forme et la configuration indiquées 15 sur la figure 5 (avec une longueur de microdent de 360 µm et une densité de microdent de 190 microdents/cm²), ont été enduit d'ovalbumine du vaccin à base de protéines utilisé comme modèle. Une solution d'enduction aqueuse de 200 mg/mL d'ovalbumine marquée à la fluorescéine a été 20 préparée. Pour l'enduction, les éléments à microdents ont été immergés brièvement dans cette solution, séchés au moyen d'une soufflerie puis laissés sécher toute une nuit à température ambiante. Une analyse ultérieure a permis d'évaluer que les éléments à microdents étaient enduits 25 d'ovalbumine entre 200 et 250 µg/cm².

Une étude a été réalisée ay moyen de cobaye sans poils (HPG) afin d'évaluer l'absorption d'ovalbumine par leur peau après une courte application (durant 5 secondes) des éléments à microdents. Le système appliqué 30 comprenait un élément à microdents enduit, collé au centre d'un support de polyéthylène de faible densité (LDPE) au moyen d'un adhésif d'acrylate (sur un disque de

fcl

8 cm²). Dans un groupe de cinq HPG, les systèmes ont été appliqués au moyen d'un applicateur à impact. Cet applicateur à impact a appliqué le système contre la peau de ces animaux avec une force d'impact de 0,42 J en moins de 10 ms et le système a été enlevé après avoir été en contact avec la peau pendant 5 secondes. Dans un second groupe de cinq HPG, le système a été appliqué sur la peau par pression manuelle de 2 kg/cm², maintenu cinq secondes en place puis enlevé. Dans les deux groupes, la pénétration a été similaire comme démontré par la bonne rétention des microdents dans la peau. Après retrait du système, le médicament résiduel a été nettoyé soigneusement de la peau et une biopsie de la peau de 8mm a été effectuée à l'endroit de l'application de l'élément à microdents. La quantité totale d'ovalbumine transférée dans la peau a été déterminée par la dissolution de l'échantillon de biopsie dans la peau dans de l'hydroxyde hyamine (diisobutyl/cresoxyethoxyethyl) (dymethyl) ; de l'hydroxyde benzylammonium et 1 M d'éthanol, vendus par J.T. Baker (NJ, USA), et une quantification effectuée par fluorimétrie. Les résultats ont démontré que l'application par impact a eu pour résultat un transfert moyen de 30,1 µg d'ovalbumine alors que 6,6 µg d'ovalbumine seulement ont été transférés en moyenne par application manuelle.

Une seconde expérience a été exécutée avec une enduction à sec d'ovalbumine pour comparer le transfert par impact et le transfert par application manuelle avec un élément à microdents de titane différent et une plus longue durée d'application. Une solution aqueuse de 200 mg/mL d'ovalbumine marquée à la fluorescéine a été préparée. Les éléments à microdents (d'une longueur de

fcl

microprojection de 214 μm , sans fonction de fixation, 262
microprojections/cm², sur un disque de 2 cm²) ont été
brièvement immergés dans la solution d'enduction, séchés
au moyen d'une soufflerie puis laissés sécher toute une
5 nuit à température ambiante. Une analyse ultérieure a
permis d'évaluer que les éléments à microdents étaient
enduits d'ovalbumine entre 200 et 250 $\mu\text{g/cm}^2$.

L'étude du transfert a été réalisée au moyen de
cobaye sans poils (HPG). Le système appliqué comprenait
10 un élément à microdents enduit, collé au centre d'un
support de polyéthylène de faible densité (LDPE) au moyen
d'un adhésif d'acrylate (sur un disque de 5 cm²). Dans un
groupe de cinq HPG, les systèmes ont été appliqués au
moyen d'un applicateur à impact (0,2 j/cm² en moins de
15 10 ms) et le système a été enlevé après avoir été en
contact avec la peau pendant 5 secondes. Dans un second
groupe de cinq HPG, le système a été appliqué sur la peau
par pression manuelle de 2 kg/cm², maintenu cinq secondes
en place puis enlevé. Deux autres groupes de cobayes sans
20 poil ont été traités comme décrit ci-dessus à l'exception
du fait que, suite à l'application, le système a été
laissé en contact avec la peau pendant une heure. Après
retrait du système, le médicament résiduel a été nettoyé
soigneusement de la peau et une biopsie de la peau de 8mm
25 a été effectuée à l'endroit de l'application de l'élément
à microdents. La quantité totale d'ovalbumine transférée
dans la peau a été déterminée par la dissolution de
l'échantillon de biopsie dans la peau dans de l'hydroxyde
hyamine et une quantification effectuée par fluorimétrie.
30 Les résultats concernant la quantité d'ovalbumine
transférée (M) durant les deux périodes de temps (t) sont
présentés sur la figure 7 et démontrent que le transfert

plus important suite à l'application par impact, par comparaison avec l'application manuelle, est indépendant de la conception des éléments à microdents, du type d'enduction et de la durée d'application.

5 Bien que la présente invention ait été décrite en détail en référence aux modes de réalisation préférés de celle-ci, il apparaîtra aux personnes du métier que divers changements et modifications peuvent être effectués et des équivalents employés, sans s'écarter des
10 limites de la présente invention.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de transfert ou d'échantillonnage d'un agent à travers la couche cornée de l'épiderme, comprenant :

la fourniture d'un élément à microdents ayant une ou
5 plusieurs microdents pour le perçage de la couche cornée de l'épiderme :

la formation d'une ou plusieurs microfentes à travers la couche cornée de l'épiderme en amenant lesdites microdents à heurter la couche cornée de
10 l'épiderme avec une force d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins ;
et

le transfert ou l'échantillonnage d'un agent à travers lesdites microfentes.

15 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit agent comprend un médicament.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit agent comprend un vaccin.

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel
20 ledit agent consiste en un enduit sur l'élément à microdents.

5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit élément à microdents heurte la couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,1 joule par cm² de
25 l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

6. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit élément à microdents heurte la couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents en 1 milliseconde ou moins.

pat

7. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit agent comprend un échantillon à analyser.

8. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit échantillon à analyser est du glucose.

5 9. Procédé selon la revendication 1, dans lequel les microdents percent la couche cornée de l'épiderme d'une profondeur qui atteint environ 500 μm .

10 10. Procédé selon la revendication 1, dans lequel les microdents sont des microlames.

11. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'impact est provoqué par l'activation d'un applicateur à impact.

12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel l'applicateur à impact est activé lorsque l'applicateur est maintenu contre la couche cornée de l'épiderme avec une force de poussée vers le bas d'au moins 0,5 kg.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel l'application est effectuée par une source d'énergie sélectionnée dans le groupe consistant en l'élément de poussée, la pression, l'électricité et le magnétisme.

20 14. Procédé selon la revendication 13, dans lequel l'élément de poussée comprend un ressort.

15. Procédé selon la revendication 13, dans lequel la pression est sélectionnée dans le groupe consistant en une pression positive, un vide partiel et la combinaison de ceux-ci.

16. Dispositif de formation d'une ou plusieurs microfentes à travers la couche cornée de l'épiderme à travers laquelle un agent peut être transféré ou échantillonné, comprenant :

un applicateur ayant une surface de contact ; et

un élément à microdents ayant une ou plusieurs microdents pour le perçage de l'épiderme, cet élément à microdents étant monté de façon libérable sur ledit applicateur, dans lequel ledit applicateur, une fois
5 activé, amène ladite surface de contact en contact avec ledit élément à microdents de telle manière que ledit élément à microdents frappe la couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

10 17. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel ledit applicateur est actionné par une source d'énergie sélectionnée dans le groupe consistant en l'élément de poussée, la pression, l'électricité et le magnétisme.

15 18. Dispositif selon la revendication 17, dans lequel l'élément de poussée comprend un ressort.

19. Dispositif selon la revendication 18, dans laquelle ledit ressort est un ressort à impact et applique un impact d'une force d'au moins 0,05 joule par
20 cm² d'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

20. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel lesdites microdents sont des microlames.

21. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel ledit applicateur comprend de plus un second
25 ressort pour exercer une force de poussée vers le bas avant activation.

22. Dispositif selon la revendication 21, dans laquelle ledit second ressort exige une force de poussée vers le bas d'au moins 0,5 kg pour être transmise à
30 l'applicateur avant l'activation de l'applicateur.

23. Dispositif selon la revendication 22, comprenant de plus un indicateur qui indique lorsqu'une force de

fc 21

poussée vers le bas prédéterminée est transmise à l'applicateur.

24. Dispositif selon la revendication 23, dans lequel ledit indicateur émet un signal sonore, tactile ou
5 visuel pour indiquer lorsque la force de poussée vers le bas prédéterminée est exercée.

25. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel ledit applicateur amène l'élément à microdents à heurter la couche cornée de l'épiderme avec une force
10 d'au moins 0,1 joule par cm² de l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

26. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel ledit applicateur est activé lorsque l'applicateur est comprimé contre la couche cornée de l'épiderme avec
15 une force d'au moins 0,5 kg.

27. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel ledit applicateur amène l'élément à microdents à heurter la couche cornée de l'épiderme avec une force
20 d'au moins 0,05 joule par joule par cm² de l'élément à microdents en 1 milliseconde ou moins.

28. Dispositif selon la revendication 16, dans lequel ledit élément à microdents comprend un substrat dans lequel une ou plusieurs microdent(s) s'étendent depuis ledit substrat, les dites une ou plusieurs
25 microdents ayant une longueur d'au moins 500 µm.

29. Dispositif selon la revendication 16, comprenant en outre un agent.

30. Dispositif selon la revendication 29, dans lequel ledit agent est un médicament ou un vaccin.

31. Dispositif selon la revendication 29, dans lequel ledit agent comprend un enduit sur l'élément à microdents ;

fcc/

31'. Dispositif selon la revendication 29, dans lequel ledit agent comprend un échantillon à analyser, ce dispositif comprenant en outre un réservoir d'agent pour recueillir ledit échantillon à analyser.

5 32. Dispositif selon la revendication 29, dans lequel ledit agent comprend un agent bénéfique et ledit dispositif comprend un réservoir contenant ledit agent, ledit réservoir pouvant être placé par rapport à la couche cornée de l'épiderme de façon à transmettre
10 l'agent.

33. Procédé de transfert ou d'échantillonnage d'un agent à travers la couche cornée de l'épiderme, comprenant :

la fourniture d'un élément à microdents ayant une ou
15 plusieurs microdents pour le perçage de la couche cornée de l'épiderme ;

la formation d'une ou plusieurs microfentes à travers la couche cornée de l'épiderme en amenant
20 lesdites microdents à heurter la couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

34. Procédé selon la revendication 33 dans lequel l'élément à microdents heurte la couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,1 joule par cm² de
25 l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

35. Procédé selon la revendication 33 dans lequel l'élément à microdents heurte la couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents en 1 milliseconde ou moins.

30 36. Procédé selon la revendication 33 dans lequel les microdents percent la couche cornée de l'épiderme jusqu'à une profondeur de 500 µm.

fcy

37. Procédé selon la revendication 33 dans lequel les microdents sont des microlames.

38. Dispositif pour heurter un élément à microdents, ledit élément à microdents supportant une ou plusieurs
5 microdents, ledit élément à microdents étant adapté pour former une ou plusieurs microfentes à travers la couche cornée de l'épiderme à travers lesquelles un agent peut être transféré ou échantillonné, ledit dispositif comprenant :

10 un applicateur avant une surface de contact, et ledit applicateur étant adapté pour amener ladite surface de contact à heurter ledit élément à microdents de telle manière que ledit élément à microdents frappe la
15 couche cornée de l'épiderme avec une force d'au moins 0,05 joule par cm² de l'élément à microdents en 10 millisecondes ou moins.

f-27

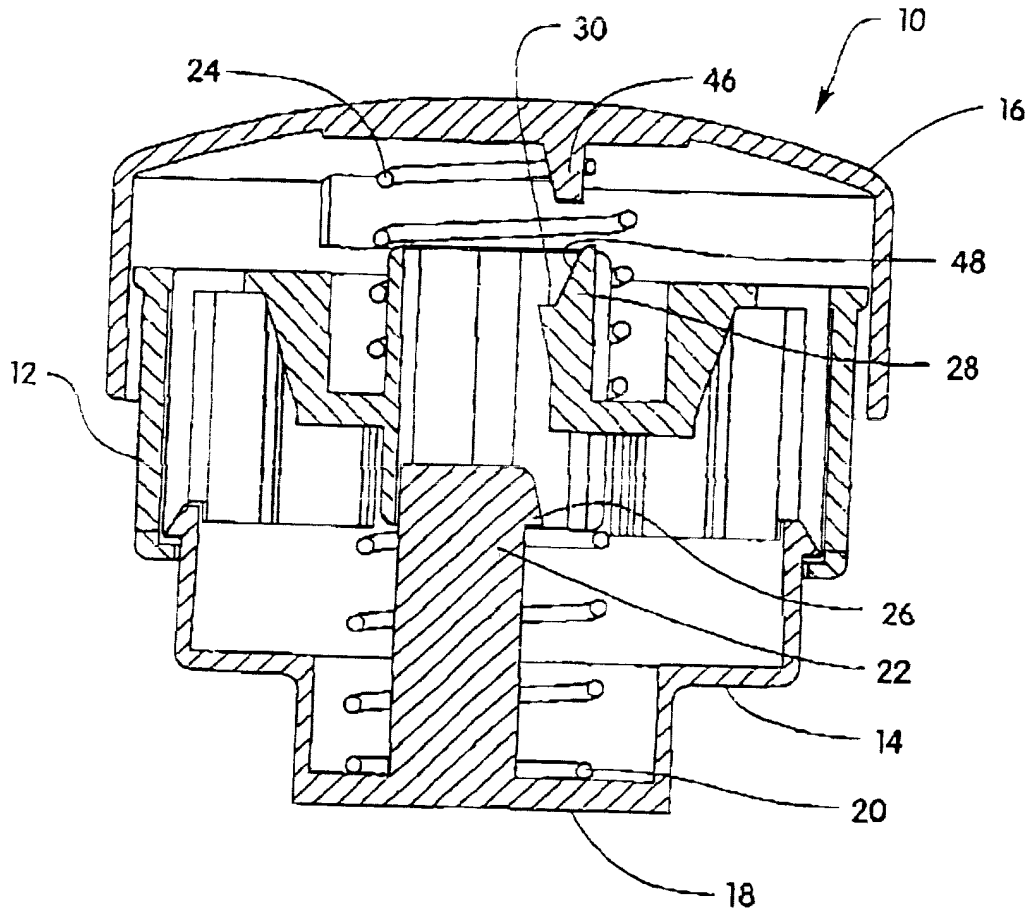


FIG. 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

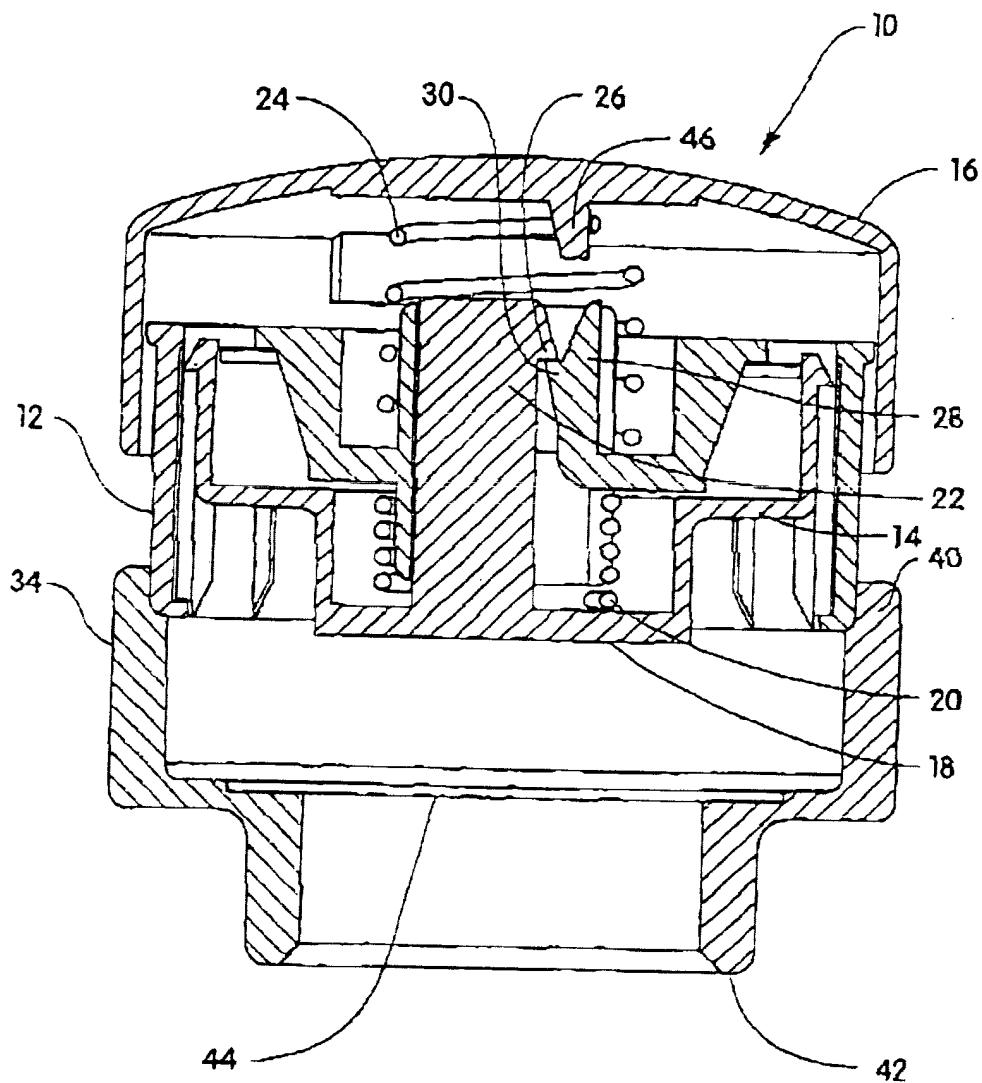


FIG. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

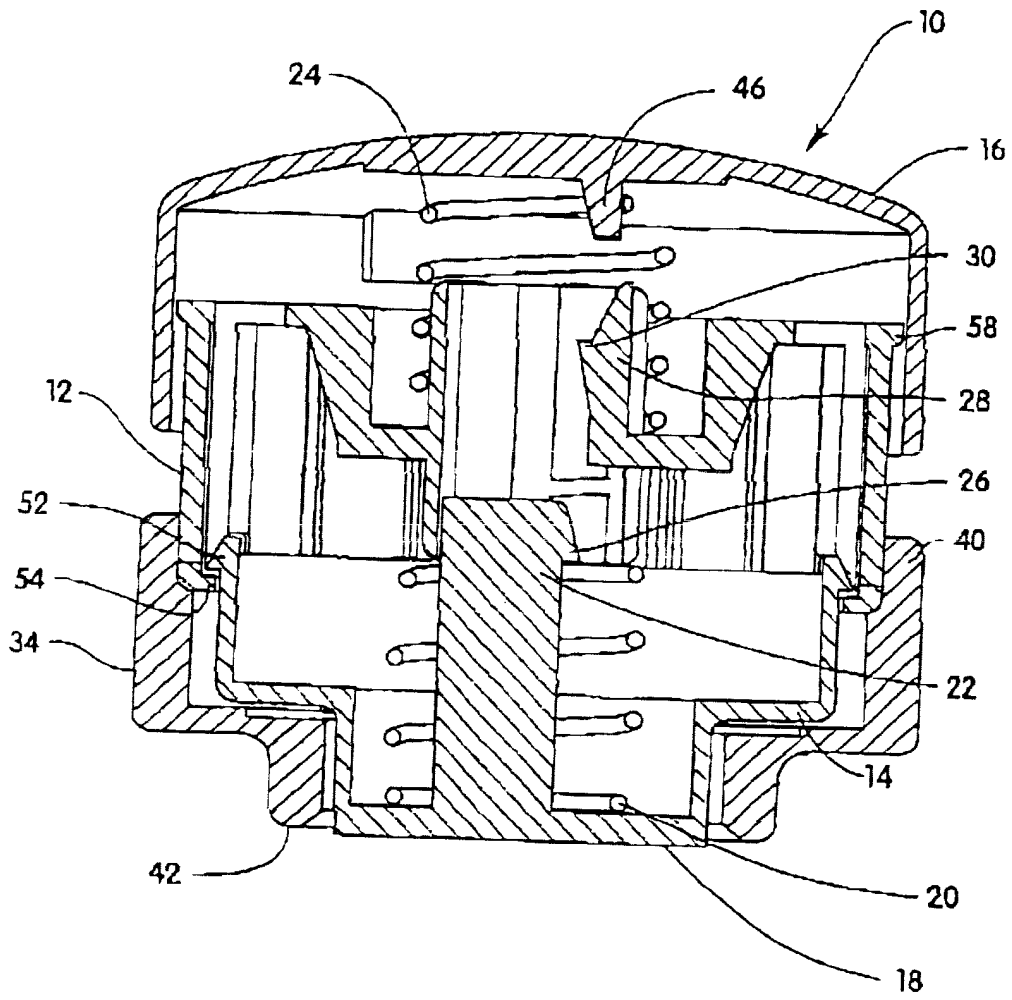


FIG. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

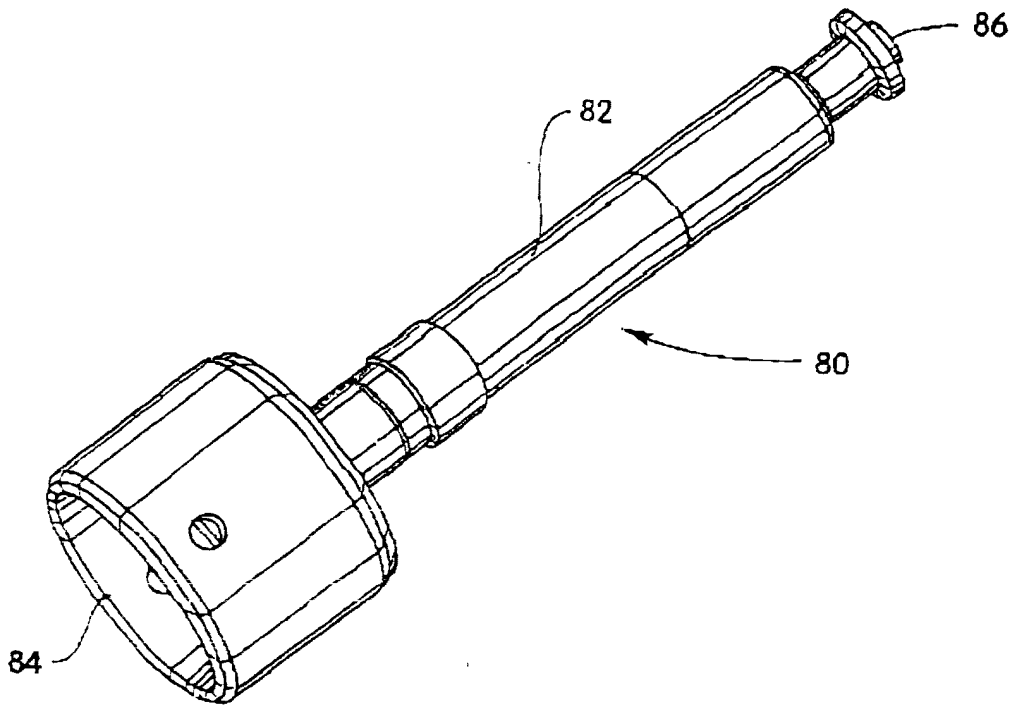


FIG. 4

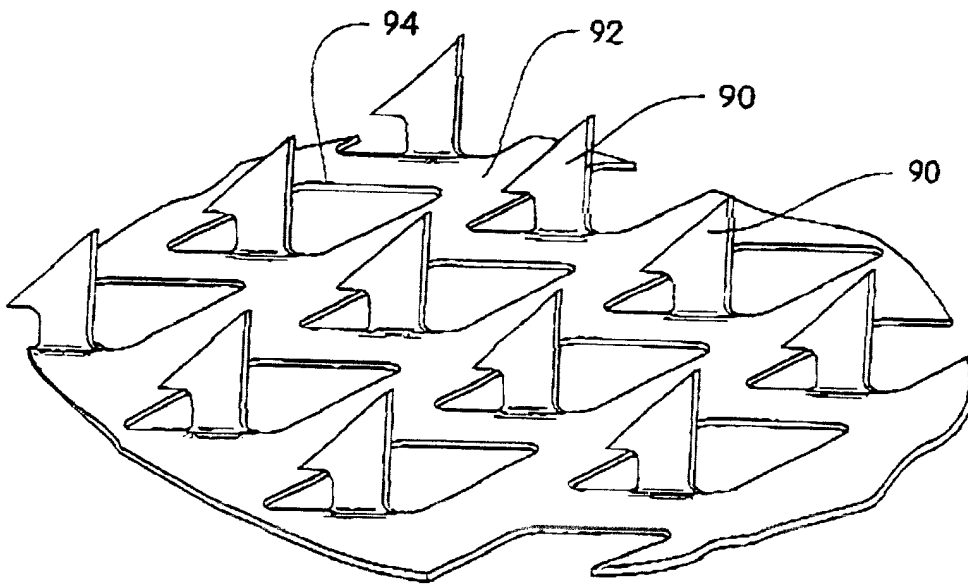


FIG. 5

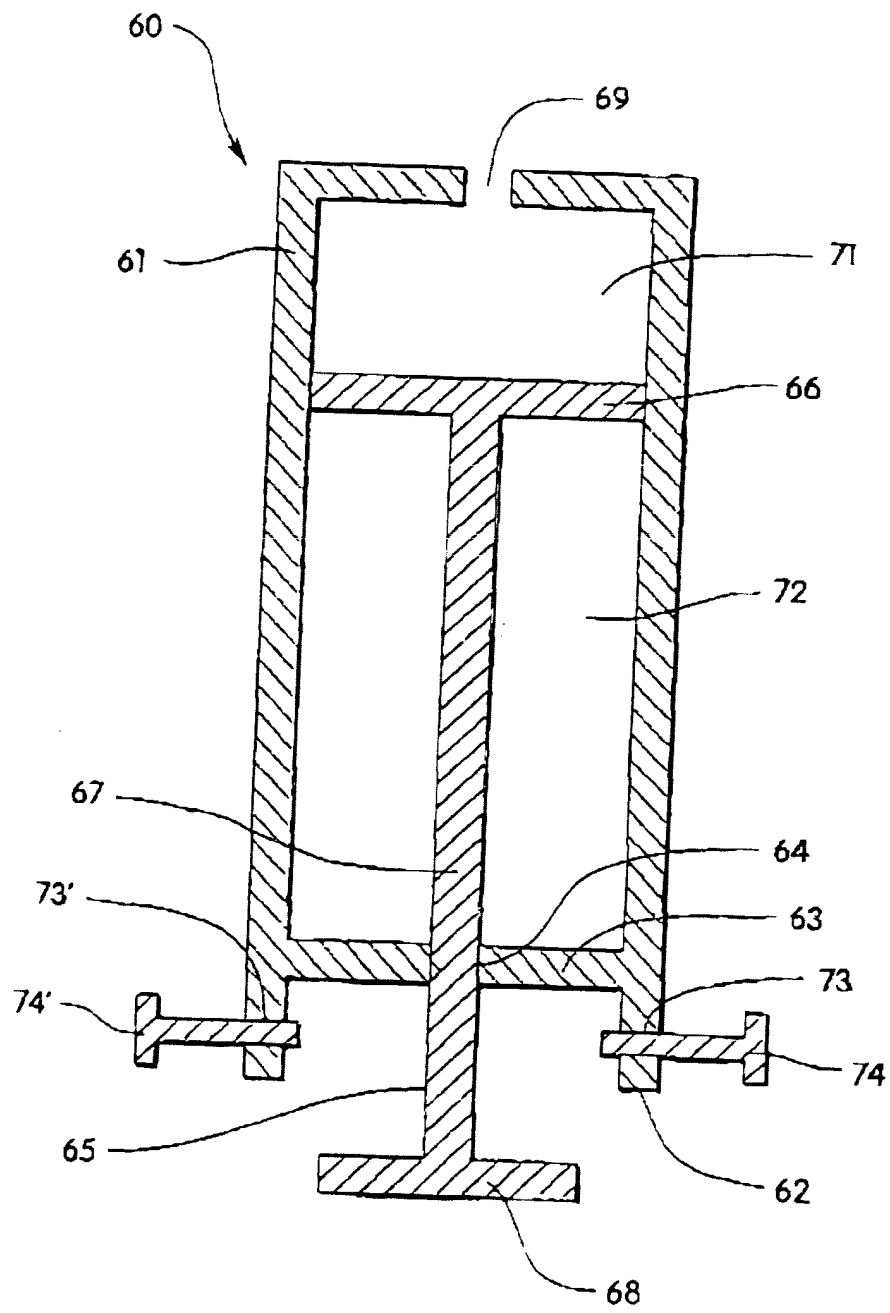


FIG. 6

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)