



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 079**

51 Int. Cl.:

B21G 1/08 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

B29C 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05771798 .5**

96 Fecha de presentación : **16.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1786580**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Procedimiento de producción de una microaguja o un microimplante.**

30 Prioridad: **16.08.2004 GB 0418246**
17.12.2004 GB 0427762

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2011

73 Titular/es:
FUNCTIONAL MICROSTRUCTURES LIMITED
4, Westminster Drive
Cyncoed, Cardiff CF23 6RD, GB

72 Inventor/es: **Kirby, Andrew James**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

ES 2 357 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento de producción de una microaguja o un microimplante.

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de microagujas o microimplantes, para su uso en particular, pero no exclusivamente, en la industria farmacéutica.

5 La administración transdérmica de fármacos es una ruta importante para sustancias activas farmacéuticas, pero la capa exterior de piel, la capa de 10 a 20 micrómetros de grosor denominada estrato córneo, es una barrera eficaz para muchas entidades químicas. Por ello, el número de materiales farmacéuticamente activos que pueden penetrar en el cuerpo a través de la piel es muy limitado, y está definido por factores como la polaridad, logP y el tamaño molecular. Al mismo tiempo, se están sintetizando muchos fármacos que no son adecuados para administración oral (por ejemplo, debido a inestabilidad en el tracto gastrointestinal, o al primer paso de metabolismo hepático). Por 10 ello, la piel es una ruta atractiva, aunque problemática, para la administración de estos fármacos, así como fármacos que actúan en la piel, pero tal vez tenga efectos secundarios sistémicos.

15 Se han desarrollado varios procedimientos con objetivo de comprometer la función de barrera de la piel para permitir la penetración de fármacos, y de extraer analitos (con fines de monitorización), del cuerpo. Entre ellos se incluyen sonoforesis, iontoforesis y microagujas. El documento US-3.964.482 describe el uso de microagujas para ayudar a la administración de fármacos a través de la piel. Las microagujas perforan el estrato córneo, permitiendo el paso de un fármaco al sujeto pero preferentemente sin inducir una respuesta dolorosa debido a que las microagujas no penetran en la capa dérmica de la piel que está provista de células nerviosas.

20 Se han propuesto varios procedimientos para la fabricación de microagujas. El documento US-6.558.361 y el documento WO-2004/035.105 desvelan el uso de fotolitografía para producir microagujas. El documento US-2002/0.020.688 desvela un procedimiento para fabricar microagujas según el preámbulo de la reivindicación 1 que comprende el depósito de una capa de polímero a la que se permite que se combe sobre una red de columnas. El documento WO-2004/062.899 desvela la formación de microagujas usando un molde. Otros procedimientos de fabricación de agujas y matrices incluyen técnicas de grabado, oxidación térmica de silicio, Liga, estereolitografía, mecanizado con láser y ablación con láser. 25

Normalmente, dichos procedimientos consumen mucho tiempo y requieren instalaciones costosas para fabricar las microagujas. Por ejemplo, el moldeo presenta otros problemas, como el hecho de que la calidad de las microagujas está limitada por la calidad de la matriz y el tiempo de vida del molde. Además, los moldes presentan problemas en el caso en que las agujas tengan una relación altura-anchura elevada; dichos moldes pueden ser difíciles de rellenar y las microagujas formadas por el molde pueden no liberarse con facilidad. La presente invención busca mitigar al menos uno o más de los problemas de la técnica anterior. 30

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de fabricación de microagujas o microimplantes, comprendiendo el procedimiento

- 35 (i) el depósito de una sustancia sobre una primera superficie y
(ii) la formación de una forma de aguja sólida a partir de la sustancia, caracterizado porque

la etapa (i) comprende el depósito de una primera parte discreta o gotícula de sustancia sobre la primera superficie.

Así se proporciona un procedimiento eficaz y generalmente barato para producir microagujas.

40 Así se facilita, por ejemplo, el depósito en secuencia de partes o gotículas para producir microagujas, o estructuras de tipo aguja que se extraerán de una parte o gotícula.

La primera superficie es preferentemente una superficie sólida, aunque puede ser una superficie no sólida.

La etapa (i) puede comprender el depósito de la sustancia en forma no sólida. Dicha sustancia no sólida puede fluir o ser susceptible de fluir.

45 La sustancia en su forma no sólida puede estar, por ejemplo, en la forma de un líquido, gel, emulsión, crema, pasta o material tixotrópico. Debe observarse que la sustancia en forma no sólida puede comprender sólidos, por ejemplo, en la forma de partículas. Estas partículas pueden suspenderse o dispersarse en un vehículo de manera que la sustancia en volumen no sea sólida.

50 La etapa (i) puede comprender el depósito de la sustancia en forma sólida. Dichas sustancias pueden no fluir. Un ejemplo de dicha etapa puede incluir el depósito de una sustancia sólida mediante impresión por láser.

En el caso de que la sustancia se deposite en la primera superficie en forma no sólida, la etapa de formación

5 de sólido a partir la sustancia puede incluir, por ejemplo, la exposición de la sustancia a radiación ultravioleta para formar un polímero sólido, la pérdida de disolvente para formar un sólido y el endurecido con el tiempo (por ejemplo, cuando la sustancia no sólida comprende una resina epoxídica en dos partes que, con el tiempo, se endurece para formar un sólido). La estructura de tipo aguja sólida puede no tener (y más probablemente, no tendrá) la misma composición química que la sustancia no sólida.

La etapa (ii) puede comprender el depósito de una segunda parte o gotícula de sustancia sobre la primera parte o gotícula de sustancia. Así se permite que una estructura de tipo aguja sea formada por el depósito de una parte de sustancia sobre otra. Esto permite además la producción rápida de estructuras de tipo aguja usando tecnología de depósito automático de líquidos.

10 Si la primera parte o gotícula se deposita en forma no sólida, entonces se prefiere que la primera parte o gotícula esté al menos parcialmente solidificada antes del depósito de la segunda parte o gotícula de sustancia. La solidificación parcial de la primera parte o gotícula de sustancia puede incluir la exposición de la primera parte o gotícula a radiación electromagnética, por ejemplo, o simplemente esperando un tiempo predeterminado antes del depósito de la segunda parte o gotícula.

15 Una o ambas partes de sustancia primera y segunda pueden depositarse en forma sólida. Así se facilitaría la producción de microagujas usando ciertas técnicas de impresión, como impresión por láser.

Se prefiere que el volumen de la segunda gotícula o parte sea menor que el volumen de la primera gotícula o parte. Así se facilita la producción de estructuras de tipo aguja.

20 Las estructuras de tipo aguja pueden constituirse mediante el depósito en secuencia de gotículas o partes de sustancia cada una en la parte superior de la anterior.

La etapa (ii) puede comprender el depósito en secuencia de una pluralidad de partes o gotículas de sustancia sobre la primera parte o gotícula. Si se depositan una o más de las partes o gotículas en forma no sólida, se prefiere que dichas una o más partes o gotículas estén solidificadas al menos parcialmente antes del depósito de una parte o gotícula adicional de sustancia sobre las mismas. Si se depositan una o más de las partes o gotículas en forma no sólida, se prefiere que cada una de las partes o gotículas se deposite en forma no sólida. Así se facilita la producción de formas de aguja. En este caso, se prefiere que el volumen de la parte o gotícula adicional sea menor que el volumen de la parte o gotícula inmediatamente subyacente en el depósito de la parte o gotícula inmediatamente subyacente.

Adicionalmente, o como alternativa, al depósito en secuencia de gotículas o partes según se ha descrito anteriormente, la etapa (ii) puede comprender el suministro de una segunda superficie que esté en contacto con la sustancia (preferentemente no sólida) y el movimiento de la primera superficie y la segunda superficie una con respecto a la otra para formar una forma de aguja. Esta extracción de agujas es especialmente ventajosa cuando la sustancia está en forma no sólida. La extracción de agujas es relativamente sencilla de conseguir y se presta además a un procedimiento rápido y automatizado. Por ejemplo, el procedimiento de la presente invención puede comprender el depósito de una o más partes de sustancia usando el depósito en secuencia procedimiento según se ha descrito anteriormente y después extrayendo una forma de aguja a partir de dicha sustancia.

La etapa (i) puede comprender el suministro de una parte o gotícula de sustancia no sólida en la segunda superficie, y el movimiento de la segunda superficie en proximidad con la primera superficie de manera que la gotícula o parte de sustancia no sólida entre en contacto con la primera superficie. El suministro de una parte o gotícula de sustancia no sólida en la segunda superficie puede conseguirse, por ejemplo, proporcionando la sustancia no sólida en un depósito y poniendo en contacto la segunda superficie con la sustancia no sólida en el depósito. Así se permite que la segunda superficie tome la sustancia de un depósito y la deposite sobre la primera superficie antes de la extracción de la aguja. Alternativamente, la segunda superficie puede asociarse con una abertura o calibre a través del cual se hace pasar la sustancia no sólida de manera que la sustancia se deposite (posiblemente como una parte o gotícula discreta) sobre la segunda superficie.

45 Alternativamente, la etapa (i) puede comprender el depósito de la sustancia no sólida sobre la primera superficie en ausencia de la segunda superficie. La sustancia no sólida puede depositarse en forma de una gotícula o parte.

50 Como una alternativa adicional, la etapa (i) puede comprender la puesta de la segunda superficie en proximidad con la primera superficie y posteriormente el suministro de la sustancia no sólida en la primera superficie de manera que forme un contacto entre la sustancia no sólida y la segunda superficie. Esto podría conseguirse introduciendo la sustancia a través de una abertura proporcionada en o en proximidad con la primera superficie o una abertura proporcionada en o en proximidad con la segunda superficie.

La segunda superficie puede proporcionarse mediante un sólido o un líquido.

55 Cuando el procedimiento de la presente invención comprende el movimiento de la segunda superficie en relación con la primera superficie, la etapa (ii) puede comprender las etapas en secuencia de (a) movimiento de la primera superficie y la segunda superficie una con respecto a la otra para formar una forma de aguja y (b) formación de

una forma de aguja sólida. Puede mantenerse el contacto entre la sustancia y la segunda superficie durante la formación de la forma de aguja sólida. Alternativamente, la segunda superficie puede retirarse de la sustancia después de la etapa (a) y antes de la etapa (b).

5 La etapa (ii) puede comprender la formación de una forma de aguja sólida mientras la primera superficie y la segunda superficie se mueven una con respecto a la otra.

10 El depósito de la sustancia puede conseguirse usando un procedimiento de impresión, como un depósito basado en una plantilla de estarcido, impresión por contacto (por ejemplo, transferencia por agujas) y otros procedimientos de impresión como grabación, impresión por transferencia, impresión electrónica incluyendo la xerográfica y la impresión por láser, impresión por burbujas o inyección de tinta, flexografía, magnetografía y depósito por carga directa. Dichos procedimientos pueden usarse convenientemente para depositar una primera parte o gotícula de sustancia (en forma sólida o no sólida). Pueden usarse convenientemente para el depósito en secuencia de una pluralidad de partes o gotículas una sobre otra de manera que se forme la forma de aguja.

Si las gotículas o partes se depositan en forma no sólida, se prefiere entonces que una parte o gotícula se solidifique al menos parcialmente antes del depósito de una parte o gotícula adicional de sustancia sobre la misma.

15 La etapa (i) puede comprender el suministro de una plantilla de estarcido que comprenda al menos una abertura, y el depósito de la sustancia (preferentemente en forma no sólida) a través de la al menos una abertura sobre la primera superficie. El depósito de la sustancia (preferentemente en forma no sólida) a través de la al menos una abertura puede conseguirse impulsando la sustancia en la al menos una abertura (al contrario que permitir que la sustancia pase espontáneamente a través de la al menos una abertura). Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante el depósito de la sustancia en la plantilla de estarcido y el barrido de la sustancia a través de la plantilla de estarcido y a través de la al menos una abertura.

20 La etapa (ii) puede comprender el movimiento de la plantilla de estarcido con respecto a la primera superficie, formando así una forma de aguja. De este modo, la plantilla de estarcido está actuando como la segunda superficie referida anteriormente. La forma de aguja puede solidificarse según se describe en otra parte de la presente memoria descriptiva.

25 Alternativamente, la etapa (ii) puede comprender el movimiento de la plantilla de estarcido con respecto a la primera superficie, aproximando la primera superficie a una segunda superficie de manera que la segunda superficie entre en contacto con la sustancia, y el movimiento de la segunda superficie con respecto a la primera superficie de manera que se forme una forma de aguja.

30 La etapa (ii) puede comprender el suministro de una plantilla de estarcido que comprende al menos una abertura, y el depósito de una pluralidad de partes o gotículas de sustancia (preferentemente en forma no sólida) a través de la al menos una abertura de la plantilla de estarcido. Si se deposita una parte o gotícula en forma no sólida, se prefiere entonces que dicha parte o gotícula esté solidificada al menos parcialmente antes del depósito de una parte o gotícula adicional de sustancia en la misma. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante el depósito de sustancia en forma no sólida sobre la plantilla de estarcido, el barrido de la sustancia sobre la al menos una abertura, el movimiento de la plantilla de estarcido y la primera superficie alejándose entre sí, la solidificación de la sustancia, la aproximación de la plantilla de estarcido a la primera superficie, y a continuación el barrido de la sustancia en forma no sólida sobre la al menos una abertura.

35 El depósito de una parte o gotícula de sustancia puede realizarse mediante uno o más entre impresión por inyección de tinta, impresión por serigrafía o micropipeta. Dichos procedimientos pueden usarse convenientemente para producir rápidamente microagujas y redes de micro-agujas.

40 El depósito de la sustancia (y preferentemente una parte o gotícula de sustancia no sólida) puede realizarse mediante un sistema de manipulación automatizado. El sistema de manipulación automatizado puede emplear una o más entre piezoválvulas, válvulas de solenoide, bombas de jeringa, dispositivos microelectromecánicos o medios de desplazamiento de aire u otro gas. Estos constituyen medios convenientes para controlar el depósito de sustancia, especialmente si la sustancia debe depositarse en partes o gotículas.

45 El depósito de la sustancia puede realizarse mediante un dispositivo de formación de microrredes u otro dispositivo de impresión por contacto automatizado. Estos constituyen medios convenientes para controlar el depósito de la sustancia, especialmente si la sustancia debe depositarse en partes o gotículas.

50 La primera superficie puede ser parte, o un precursor, de un parche transdérmico.

La forma de aguja sólida puede comprender uno o ambos entre polímeros orgánicos o de silicona, incluyendo resinas epoxídicas, polímeros acrílicos y resinas de silicona.

55 Alternativa o adicionalmente, la forma de aguja sólida puede comprender un metal, como titanio. La forma de aguja sólida puede comprender una mezcla de un metal y no metales (como sílice). La aguja puede comprender silicio (por ejemplo, silicio poroso), una cerámica o un mineral.

La forma de aguja sólida puede comprender sílice.

Entre los materiales preferidos adicionales se incluyen plásticos endurecible por radiación UV como acrilatos, acrilatos de uretano y materiales biorreabsorbibles o biodegradables como polilactidas. Pueden usarse combinaciones de cualquier material para formar la aguja. Por ejemplo, la base de una aguja podría estar hecha de polímeros de acrilato, con uno o más estratos diferentes de otros materiales, como poliláctidos, o materiales con características especiales como facilidad de rotura para permitir que la punta de una aguja permanezca en el organismo.

El procedimiento puede comprender la inserción de un conformador alargado en la sustancia antes de la solidificación de manera que se forme un surco o calibre en la forma de aguja. Dicho surco puede ser útil para suministrar fluidos a través de la aguja en el sujeto o artículo en el que puede introducirse la aguja.

La forma de aguja sólida puede ser porosa. Una aguja porosa puede formarse, por ejemplo, entre uno o más de entre hacer que un gas pase a través de la forma de aguja durante su formación; proporcionar una sustancia que forme espontáneamente una forma de aguja sólida que tenga una estructura porosa; proporcionar a la sustancia un componente que pueda extraerse (por disolución, combustión u otros) de la forma de aguja sólida, y proporcionar una sustancia que, durante la formación de una forma de aguja sólida, forme una malla porosa de fibras. Dicha porosidad puede ser útil para suministrar fluidos a través de la aguja en el sujeto o artículo en el que puede introducirse la aguja.

El procedimiento puede comprender además la introducción de un agente dopante en la sustancia con el fin de que el agente dopante se libere desde el sólido resultante en un momento posterior.

La etapa (i) o (ii) puede comprender el depósito de un catalizador u otro promotor de reacción. Por ejemplo, podría depositarse un catalizador para endurecer la sustancia primero en la primera superficie, y depositar la sustancia en forma no sólida en la parte superior del catalizador. El catalizador empezaría a endurecer la sustancia con el contacto.

La forma de aguja puede ser total o parcialmente biodegradable.

La forma de aguja debe poder separarse fácilmente de la primera superficie. Esto puede facilitar la transferencia de la aguja desde la primera superficie a una superficie adicional. Puede ser deseable que la forma de aguja pueda desprenderse fácilmente en uso.

La forma de aguja sólida puede romperse fácilmente para producir una primera parte asociada con la primera superficie y una segunda parte disociada.

La etapa de formación de una forma de aguja sólida a partir de una sustancia no sólida puede comprender uno o más de entre enfriar la sustancia, calentar la sustancia, esperar durante un periodo dado o exponer la sustancia no sólida a radiación electromagnética (normalmente, radiación ultravioleta). Si se enfría la sustancia puede hacerse que la sustancia forme espontáneamente un sólido. Si se calienta puede expulsarse el disolvente de la sustancia, formando por tanto la forma de aguja sólida. Si se expone la sustancia a radiación electromagnética puede provocarse la formación de un sólido, por ejemplo, en el caso de que la sustancia no sólida esté en la forma de una resina endurecible por UV o adhesivo. Si se espera un periodo dado puede provocarse la formación de un sólido si, por ejemplo, la sustancia en su forma no sólida es una resina epoxídica en dos partes.

Las agujas pueden tener aproximadamente de 10 micrómetros a 3 mm de longitud, preferentemente más de 100 micrómetros de longitud y más preferentemente menos de 1 mm de longitud. La longitud más preferida es de aproximadamente 200 a 400 micrómetros. Dicha longitud de proyección reduce al mínimo la posibilidad de que una proyección alcance la dermis que está provista de nervios que generan respuesta dolorosa. La longitud preferida puede variar dependiendo de la capa biológica que se pretenda perforar mediante las proyecciones. Por ejemplo, las capas mucosas pueden requerir proyecciones de longitud diferente que el estrato córneo. Además, si se pretende que la microaguja perfora el estrato córneo de un sujeto humano, entonces la longitud preferida de la microaguja puede depender del sitio anatómico en el que se pretende que se use la microaguja ya que el grosor del estrato córneo puede variar entre sitios anatómicos diferentes.

Lo más preferido es que la microaguja sea capaz de perforar una barrera biológica, con la máxima preferencia el estrato córneo de un ser humano o un animal. Además, el procedimiento es preferentemente un procedimiento para formar un dispositivo para la perforación de una barrera biológica.

La primera superficie está provista preferentemente de un sustrato que forma parte de un parche transdérmico. Alternativamente, la primera superficie puede estar provista de papel, vidrio, plástico, una película de apósito adhesiva, metal y el lado adhesivo de una cinta adhesiva sensible a la presión.

La estructura de tipo aguja sólida puede incluir un material farmacéuticamente activo. Esto puede conseguirse introduciendo el material farmacéuticamente activo en el líquido antes de la solidificación o después de la solidificación.

La primera superficie sobre la cual puede formarse la estructura de forma de aguja de la presente invención puede estar provista de columnas, salientes o similares. Por tanto, el procedimiento de la presente invención puede

usarse para fabricar microagujas con estructuras salientes o de tipo aguja preexistentes.

5 La forma de aguja sólida puede ser cónica. La forma de aguja sólida puede ser piramidal (por ejemplo, con tres o cuatro lados que convergen en un punto). La forma de aguja sólida puede ser curva. Esto puede conseguirse, por ejemplo, usando el procedimiento de extracción de la aguja mencionado anteriormente y por el movimiento de las superficies primera y segunda entre sí de manera que se produzca una forma curva. La forma de aguja sólida puede proveerse de un gancho, por ejemplo, usando el procedimiento de extracción de la aguja mencionado anteriormente y por el movimiento de las superficies primera y segunda entre sí de manera que se produzca una forma en gancho.

Según una realización de la presente invención se proporciona un procedimiento de producción de una red de microagujas, según se define en la reivindicación 14.

10 El procedimiento según el segundo aspecto de la presente invención preferentemente no implica el uso de un molde.

La etapa (i) comprende el depósito de una red de primeras partes o gotículas de sustancia sobre una primera superficie.

La etapa (i) puede comprender el depósito de una sustancia en forma no sólida o sólida.

15 La producción de una red de gotículas o partes puede conseguirse por el depósito en serie de gotículas o partes en la primera superficie. Alternativamente, puede depositarse una red de gotículas o partes correspondientes a la red de microagujas simultáneamente en la primera superficie.

20 La etapa (ii) puede comprender el depósito de una red de segundas gotículas o partes de sustancia sobre la red de primeras gotículas o partes de sustancia. Una red de terceras partes o gotículas puede depositarse sobre la red de segundas partes o gotículas. Según se describe anteriormente en relación con la producción de sólo una microaguja, puede desarrollarse una red de estructuras de tipo aguja por el depósito en secuencia de gotículas o partes de sustancia. El procedimiento usado en relación con la red puede incorporar las características descritas anteriormente en relación con el procedimiento del primer aspecto de la presente invención.

25 La sustancia puede depositarse en una forma no sólida y la etapa (ii) puede comprender el suministro de una segunda superficie en contacto con la sustancia y el movimiento de la primera superficie y la segunda superficie entre sí para formar una forma de aguja. Por tanto, puede extraerse una red de estructuras de tipo aguja a partir de la sustancia según se ha descrito anteriormente con referencia al primer aspecto de la presente invención. Esta sustancia puede depositarse como partes discretas o gotículas. La etapa (ii) puede comprender la introducción de una red de segundas superficies en contacto con la sustancia no sólida y la extracción de la sustancia en una red de formas de aguja. Alternativamente, las estructuras de microagujas pueden extraerse a partir de la red de gotículas o partes introduciendo una segunda superficie en contacto con la red de partes o gotículas y extrayendo la red de gotículas o partes en una red de formas de aguja. Esto puede conseguirse usando una segunda superficie única sustancialmente plana.

30 Alternativamente, pueden usarse una o más segundas superficies para extraer en secuencia formas de aguja a partir de la sustancia (depositadas opcionalmente como gotículas o partes), pudiendo moverse la una o más segundas superficies de manera que pueda producirse la red de agujas.

35 El procedimiento del segundo aspecto de la presente invención puede comprender las características descritas anteriormente con referencia al procedimiento del primer aspecto de la presente invención. Por ejemplo, puede usarse una plantilla de estarcido para proporcionar una red, según se describe con referencia al primer aspecto de la presente invención.

40 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de fabricación de microagujas o microimplantes, en solitario o en redes, usando el depósito de un líquido sobre una superficie sólida con endurecido posterior o concurrente u otra solidificación en una forma de aguja sólida, sin el uso de un molde.

El procedimiento del tercer aspecto de la presente invención puede comprender las características descritas anteriormente con referencia al procedimiento del primer aspecto de la presente invención.

45 Un producto obtenido de la invención puede ser un dispositivo para aplicación a una barrera biológica, comprendiendo el dispositivo un sustrato provisto de una o más microagujas hechas según el procedimiento de los aspectos primero, segundo o tercero de la presente invención. El dispositivo puede comprender una primera superficie sobre la cual se ha depositado una o más microagujas usando un procedimiento según los aspectos primero, segundo o tercero de la presente invención. La primera superficie puede ser flexible. El dispositivo puede ser, por ejemplo, un parche transdérmico. El dispositivo puede comprender un sensor, una bomba o un dispositivo de administración de fármacos. El dispositivo puede estar provisto de un medio para empujar la una o más microagujas en una barrera biológica. El dispositivo puede comprender una prótesis endovascular de elución de fármaco.

50 A continuación se describirá la invención por medio de un ejemplo con referencia sólo a las siguientes figuras esquemáticas en las que:

La Figura 1 muestra una primera realización de la presente invención que implica la extracción de una microaguja a partir de un material no sólido;

la Figura 2 muestra una segunda realización de la presente invención que implica la extracción de una microaguja a partir de un material no sólido;

5 la Figura 3 muestra una tercera realización de la presente invención que implica el depósito en secuencia de gotículas de material no sólido para formar una microaguja; y

la Figura 4 muestra una cuarta realización de la presente invención que implica el uso de una plantilla de estarcido para depositar en secuencia gotículas de material no sólido en la parte superior de otras para formar una microaguja.

10 A continuación se describe una primera realización del procedimiento de la presente invención con referencia a la Figura 1. En referencia a la Figura 1a, se dispensa una gotícula 2 de líquido sobre una primera superficie 1 sobre la que se pretende formar microagujas. La gotícula 2 se dispensa preferentemente mediante un medio automatizado de manipulación de líquidos. Se lleva una segunda superficie 3 para producir una forma de aguja a la gotícula 2, con lo que la segunda superficie 3 está tocando la superficie de la gotícula 2. En este caso, la segunda superficie es una superficie sólida, aunque podría usarse una superficie líquida, por ejemplo una superficie líquida formada por un líquido dispuesto en el extremo de una varilla o aguja sólida. A continuación se mueve la segunda superficie 3 alejándola de la primera superficie 1, extrayendo la gotícula líquida 2 en una forma de aguja 4. Se hace que el líquido cure o se solidifique por otros medios en una microaguja 5 y a continuación se retira la segunda superficie 3.

20 La segunda superficie 3 puede retirarse antes de que haya tenido lugar el endurecido o solidificación, o incluso durante el procedimiento de endurecido o solidificación. La retirada de la segunda superficie durante el endurecido o solidificación puede producir agujas especialmente afiladas.

25 Como una alternativa para introducir la segunda superficie 3 en la gotícula 2 depositada en la primera superficie 1, la segunda superficie 3 puede proporcionarse con el líquido y el líquido ponerse en contacto con la primera superficie 1. Alternativamente, la segunda superficie 3 puede ponerse en proximidad de la primera superficie 1 y el líquido dispensarse de manera que tome contacto con la primera superficie y la segunda superficie. Puede influirse en esta proporcionando un calibre asociado con la segunda superficie y dispensando el líquido a través del calibre.

El movimiento relativo de la primera superficie 1 y la segunda superficie 3 es importante y, por tanto, la posición de la segunda superficie 3 puede ser fija, con la primera superficie 1 moviéndose para poner la segunda superficie 3 en contacto con la gotícula 2.

30 La forma de aguja puede solidificarse mediante enfriamiento o endurecido. Esto puede realizarse, por ejemplo, usando un líquido endurecible, como un adhesivo de acrilato endurecible por UV, y exponiendo el líquido a luz UV para endurecer el adhesivo. El líquido puede ser una resina epoxídica. En este caso, la primera superficie puede moverse con respecto a la segunda superficie para producir una estructura alargada. Se deja que esta estructura alargada se solidifique con el tiempo. A continuación se corta la estructura alargada para permitir retirar la segunda superficie de la primera superficie. Esta acción de corte provoca la formación de una estructura de aguja en la primera superficie.

35 A continuación se describe un segundo ejemplo de la invención con referencia a la Figura 2. Puede usarse un elemento como un dispositivo de formación de redes para colocar el líquido en una superficie de manera que actúe como un depósito. Se fijó un alfiler P de diámetro 0,4 mm apuntando hacia abajo a un soporte inmóvil. Se movió un depósito de sustancia no sólida a partir del cual se haría la microaguja (en este caso, un punto de adhesivo de acrilato de endurecido UV disponible comercialmente) en una fase de traslación de manera que la cabeza del alfiler P se sumergiera en la sustancia durante tres segundos para producir una gotícula de líquido 12 en contacto con el extremo del alfiler pin P. La superficie sólida 11 sobre la cual se formaría la microaguja se movió hacia la segunda superficie 13 (proporcionada por el alfiler P) hasta que el líquido 12 presente en el extremo del alfiler tocó la superficie sólida 11. Se dejó que la superficie sólida 11 tocara el alfiler cubierto por líquido de manera que se permitiera que el líquido 12 formara un punto (véase (b)). Una fuente UV (un diodo fotoemisor UV, no mostrado) suministra radiación UV para endurecer el líquido 12. Durante el endurecido, la superficie sólida 11 se aleja de la segunda superficie 13 de una manera controlada usando la fase de traslación para producir una forma de aguja 14 (véase (c)). Después del endurecido, la aguja terminada 15 se deja en la superficie 1 (véase (d)). Este procedimiento produjo una estructura de aguja afilada de aproximadamente 400 micrómetros de altura.

40 Las agujas se produjeron usando una diversidad de superficies sólidas, que incluyen papel, vidrio, plástico, un parche transdérmico de administración de fármaco, una película de apósito semipermeable adhesivo y el lado adhesivo de cinta adhesiva sensible a la presión. El uso de alfileres de un diámetro mayor permitió la producción de agujas afiladas de altura superior a 1 mm. Los alfileres de un diámetro menor permitieron la producción de estructuras de 250 μ m de altura.

45 A continuación se describe un tercer ejemplo del procedimiento de la presente invención. Se dispensaron puntos de una resina epoxídica viscosa en una primera superficie de vidrio usando impresión por contacto. A continuación se colocó la primera superficie de vidrio en una fase móvil en la dirección z. Se aproximó la primera

superficie de vidrio a una segunda superficie de vidrio fija, de manera que las gotas de resina epoxídica tocaban la segunda superficie de vidrio. Las superficies de vidrio primera y segunda se alejaron lentamente durante el endurecido de la resina, de manera que se extrajeron estructuras de aguja de cada superficie. Después de 3 horas, la resina se había solidificado, y las hebras de conexión residuales entre las dos superficies se cortaron con tijeras. El resultado fue dos superficies de vidrio con estructuras de microagujas muy duras y afiladas sobresaliendo en perpendicular a la superficie. Durante el endurecimiento, las puntas de las agujas eran fáciles de doblar, y podrían desviarse en una estructura curva o incluso en gancho. También podrían formarse bucles mediante presión de las puntas flexibles contra la superficie de vidrio. Estas formas persistieron después de que se completara el endurecido.

En los ejemplos anteriores, la segunda superficie puede tener un área superficial baja para contacto con el líquido. Esto permite que se produzcan estructuras finas de tipo aguja. La segunda superficie puede proporcionarse mediante la punta de un objeto puntiagudo como un alfiler, que tiene normalmente un diámetro de 0,4 mm.

La segunda superficie puede permanecer en contacto de extracción de aguja con el líquido en virtud de las propiedades superficiales del líquido y la segunda superficie. Esto puede conseguirse, por ejemplo, usando un adhesivo como líquido. Alternativamente, la segunda superficie puede mantenerse en contacto con el líquido mediante el uso de un vacío con la segunda superficie. Alternativamente, la segunda superficie puede proporcionarse mediante una estructura provista con un calibre en el que el líquido puede fluir en virtud de acción capilar.

El procedimiento puede comprender además el movimiento de la primera superficie con respecto a la segunda superficie antes de la solidificación o el endurecido de manera que se forme una estructura de aguja que es una o más entre curva o inclinada con respecto a la primera superficie o soporte de gancho.

Los tres ejemplos anteriores usaron un procedimiento del movimiento de separación de dos superficies para extraer una forma de aguja. Pueden usarse procedimientos de impresión como depósito de plantilla de estarcido o impresión por contacto para depositar gotas de diversos tamaños, o los mismos tamaños de material en la parte superior de la anterior, con el fin de producir una forma de aguja. A continuación se describe un ejemplo de dicho procedimiento con referencia a la Figura 3. En referencia a la Figura 3, se deposita una primera parte 32 de sustancia no sólida en la forma de un adhesivo endurecible por UV sobre una primera superficie 31 usando un sistema automatizado de manipulación de líquido (no mostrado) (véase (a)). A continuación se endurece la sustancia o se endurece al menos parcialmente usando una fuente de luz UV (no mostrada). A continuación se deposita una segunda parte 33 sobre la primera parte 32 de sustancia, y posteriormente se endurece según se describe previamente (véase (b)). Se repite este procedimiento hasta que se depositan varias partes 32, 33, 34, 35, 36, 37 y 38 una encima de otra (véase (c)). El volumen de cada parte es menor que el de la parte inmediatamente subyacente. De esta forma, puede construirse una estructura sólida en forma de aguja o cónica.

A continuación se describe una realización adicional de un procedimiento de producción de formas de aguja mediante el depósito en secuencia de partes de sustancia con referencia a la Figura 4. Se pone una plantilla de estarcido 49 en proximidad con una primera superficie 41 (véase Figura 4a). En la primera superficie 41 se proporciona la superficie superior de un sustrato flexible. En la plantilla de estarcido 49 se proporcionan aproximadamente 1.000 aberturas, cada una de ellas de 100 μ m de diámetro, en un área de 1 cm². Se muestran aquí sólo dos de las aberturas, 48a y 48b, para mayor claridad. Se depositó una sustancia no sólida, en este caso un acrilato endurece por UV 42, sobre la superficie superior 49a de la plantilla de estarcido 49 usando una escobilla 50 que se barrió sobre la superficie superior 49a. Esta acción de barrido impulsó el acrilato 42 en las aberturas 48a y 48b y empuja la plantilla de estarcido 49 en contacto con la primera superficie 41. El acrilato 42 se adhiere a la primera superficie 41 de manera que cuando la plantilla de estarcido 49 se separa de la primera superficie 41 (véase la Figura 4b), partes 51a, 51b de acrilato permanecen en la primera superficie 41. A continuación se endurecen las partes de acrilato 51a, 51b por exposición a radiación UV (mostrado esquemáticamente como 57) emitida por una fuente de UV "puntual" 56 (Figura 4c) para formar estructuras sólidas 53a, 53b. La plantilla de estarcido 49 se sustituyó de manera que podrían depositarse partes de sustancia no sólida 42 adicionales sobre las estructuras existentes 53a, 53b. Se repitieron adicionalmente las etapas según se describe con referencia a las Figuras 4a, 4b y 4c para formar una red de formas de aguja 52a, 52b de aproximadamente 0,7 mm de altura y que tenían un diámetro en la punta de aproximadamente 20 μ m. Las redes de agujas producidas por este procedimiento demostraron ser capaces de penetración del estrato córneo humano *in vitro*.

Usando esta técnica, la altura de las agujas puede incrementarse en cualquier tamaño, y puede variarse el diámetro de la punta cambiando variables como la reología del material, el tamaño de la abertura y la velocidad la escobilla o el movimiento en el eje z.

La técnica de depósito en secuencia descrita anteriormente con referencia a las Figuras 3 y 4 puede combinarse con una metodología de extracción de aguja según se describe anteriormente. Dichas técnicas pueden usarse también para producir agujas de diversa composición, por ejemplo con un tipo de material formando una varilla u otra estructura dentro de una aguja de composición diferente. La estructura interna puede formarse a partir de un material poroso, o puede disolverse para permitir un paso a través de la microaguja.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de una microaguja o microimplante, comprendiendo el procedimiento
(i) el depósito de una sustancia en una primera superficie (1, 11, 31, 41) y
(ii) la formación de una forma de aguja sólida (52a, 52b) a partir de la sustancia
- 5 caracterizado porque**
- la etapa (i) comprende el depósito de una primera parte discreta (32, 51a, 51b) o gotícula de sustancia en la primera superficie.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la etapa (i) comprende el depósito de la sustancia en forma no sólida.
- 10**
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 en el que la etapa (ii) comprende el depósito de una segunda parte (33) o gotícula de sustancia en la primera parte o gotícula de sustancia.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que el volumen de la segunda gotícula o parte es menor que el volumen de la primera gotícula o parte.
- 15**
5. Un procedimiento según la reivindicación 3 ó 4 en el que la primera parte o gotícula de sustancia se deposita en forma no sólida y la etapa (ii) comprende al menos parcialmente la solidificación de la primera parte o gotícula antes del depósito de la segunda parte o gotícula de sustancia.
6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en el que la etapa (ii) comprende el depósito en secuencia de una pluralidad de partes o gotículas de sustancia.
- 20**
7. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que el volumen de una parte o gotícula es menor que el volumen de la parte o gotícula inmediatamente subyacente.
8. Un procedimiento según la reivindicación 6 ó 7 en el que la etapa (ii) comprende el depósito en secuencia de una pluralidad de partes o gotículas de sustancia en forma no sólida, estando cada parte o gotícula al menos parcialmente solidificada antes del depósito de una parte o gotícula de sustancia adicional en forma no sólida sobre la anterior.
- 25**
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la sustancia se deposita en forma no sólida y la etapa (ii) comprende el suministro de una segunda superficie que está en contacto con la sustancia y el movimiento de la primera superficie y la segunda superficie entre sí para formar una forma de aguja.
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el depósito de la sustancia se realiza por impresión.
- 30**
11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la etapa (i) comprende el suministro de una plantilla de estarcido (49) que tiene al menos una abertura (48a, 48b), y el depósito de la sustancia a través de la al menos una abertura sobre la primera superficie.
12. Un procedimiento según la reivindicación 11 en el que la etapa (ii) comprende el depósito en secuencia de una pluralidad de partes o gotículas de sustancia a través de la al menos una abertura de la plantilla de estarcido.
- 35**
13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la primera superficie es parte de, o una precursora de, un parche transdérmico.
14. Un procedimiento según la reivindicación 1 para producir una red de microagujas, en la que
la etapa (i) comprende el depósito de una red de primeras partes discretas o gotículas de sustancia sobre una primera superficie
- 40**
- y
- la etapa (ii) comprende la formación de una red de formas de aguja sólidas a partir de la sustancia.
15. Un procedimiento según la reivindicación 14 en el que la etapa (ii) comprende el depósito de una red de segundas gotículas o partes de sustancia sobre la red de las primeras gotículas o partes de sustancia.

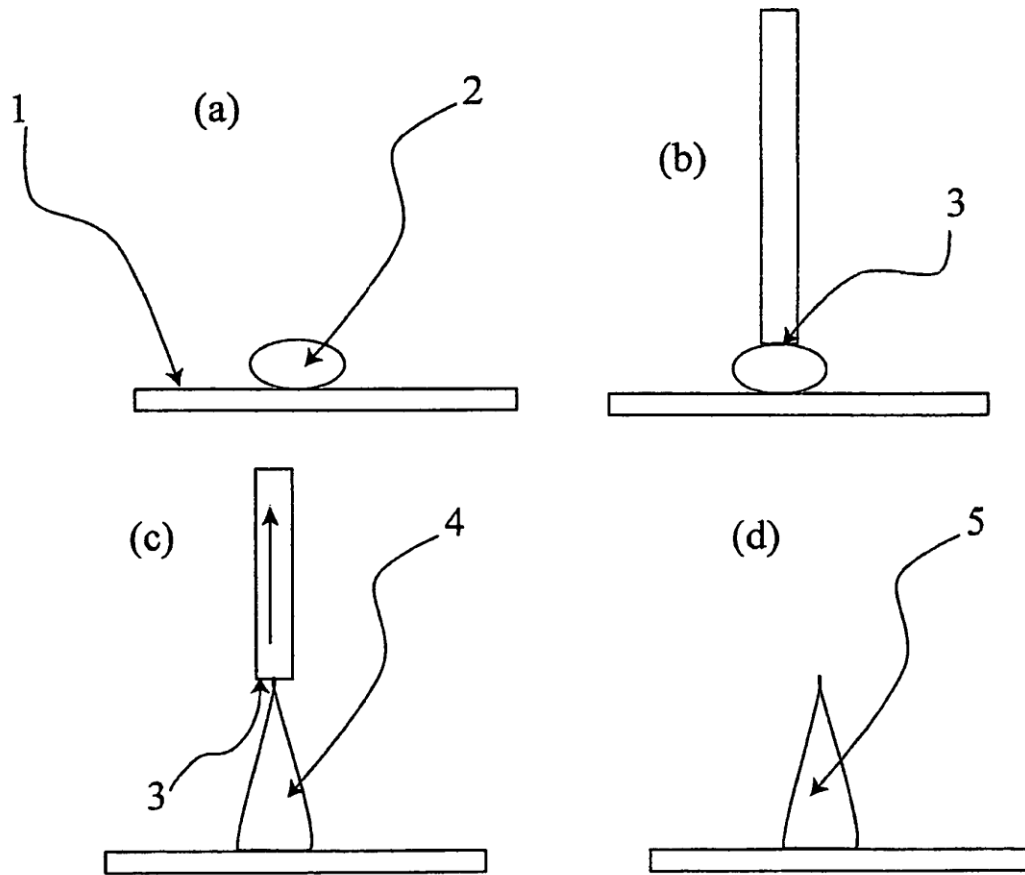


Figura 1

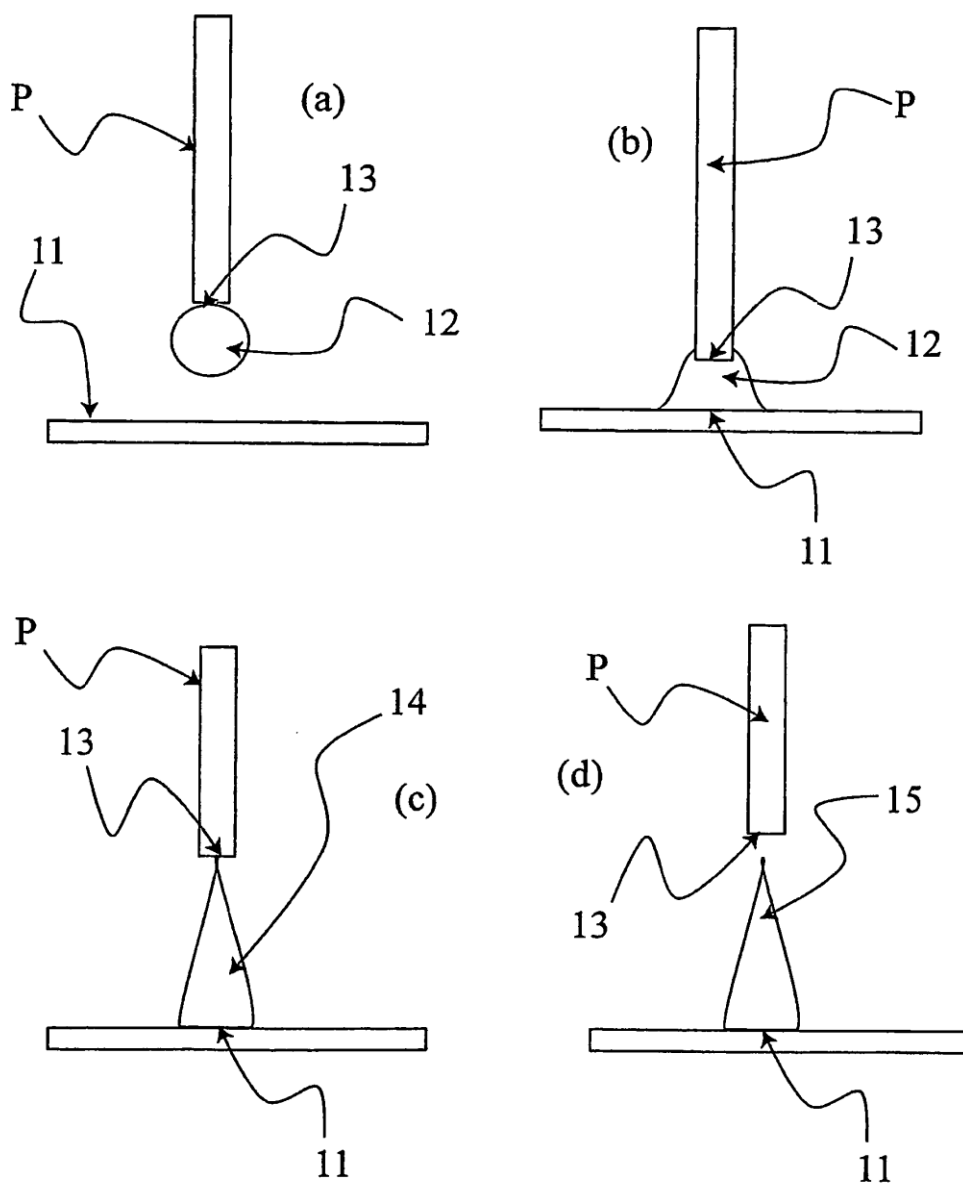


Figura 2

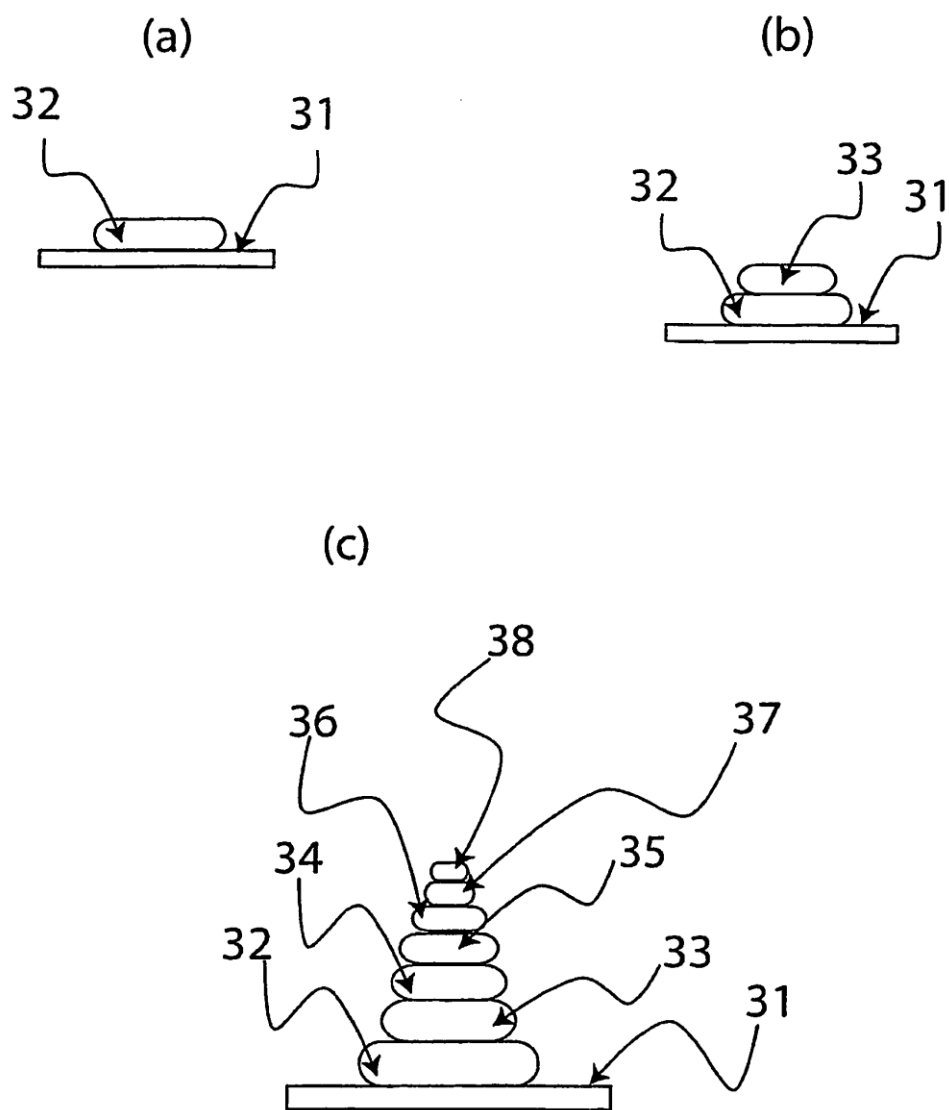


Figura 3

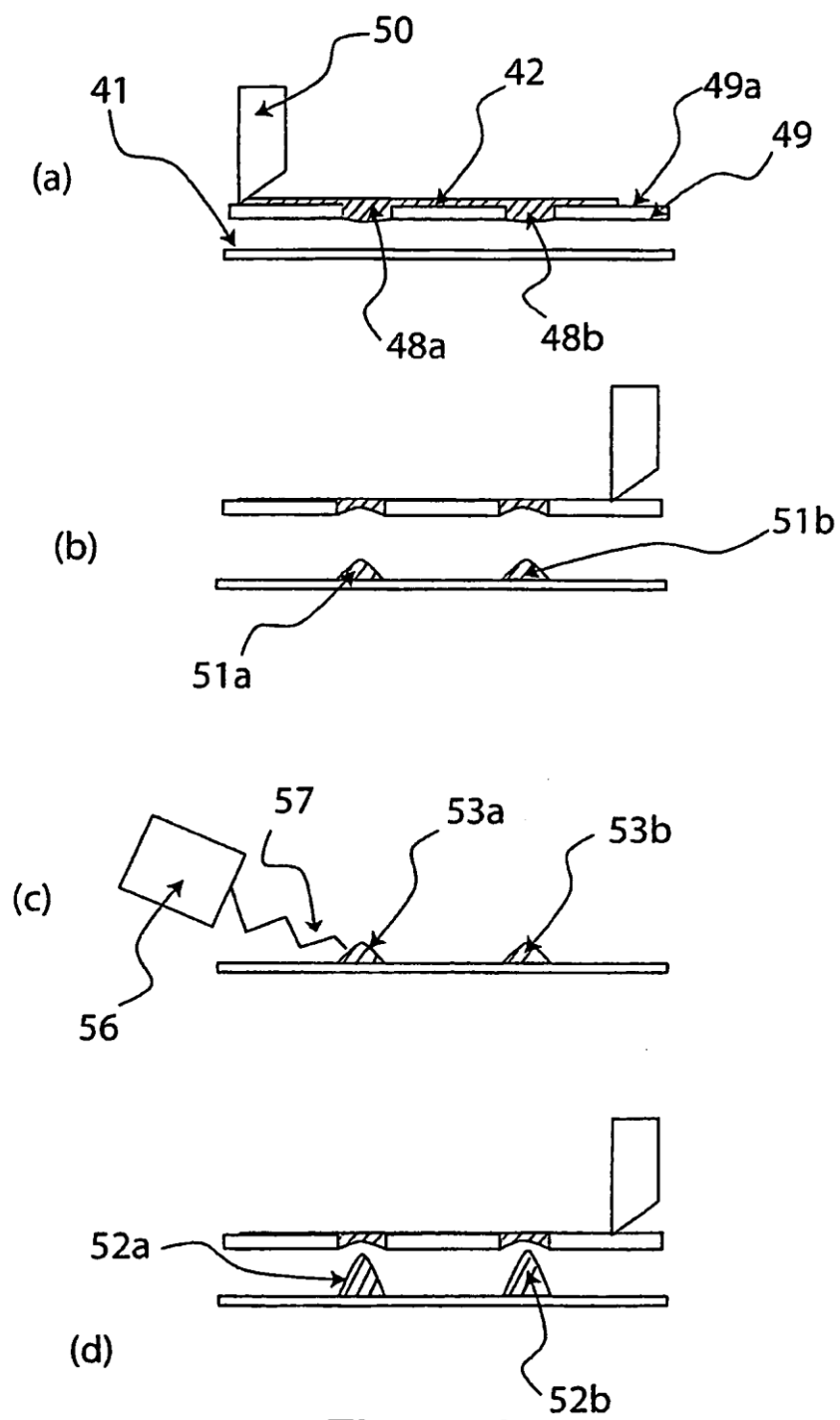


Figura 4