

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 012**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012 E 12709232 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2683359**

54 Título: **Dispositivos de microagujas y métodos**

30 Prioridad:

**07.03.2011 US 201161449988 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.07.2015**

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY  
(100.0%)**

**3M Center Post Office Box 33427  
Saint Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YING;  
HANSEN, KRISTEN J. y  
DETERMAN, AMY S.**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 542 012 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).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivos de microagujas y métodos

5 **Antecedentes**

10 Con determinados agentes se ha utilizado con éxito el suministro transdérmico de un agente terapéutico, como un fármaco, a través de la piel al tejido local o al sistema circulatorio sistémico sin perforar la piel, como con un parche transdérmico. El suministro pasivo de este tipo implica que el agente se difunda al menos a través del estrato córneo, donde la velocidad de difusión a través del estrato córneo puede ser limitante.

15 En algunos casos se ha llevado a cabo el suministro activo de un agente terapéutico para incrementar el flujo de agente a través del estrato córneo. Aquí se aplica una fuente externa de energía, como un potencial eléctrico, ultrasonido o calor, ayudando con ello al transporte del agente a través del estrato córneo o a través de la piel.

20 También se ha llevado a cabo la penetración o ruptura mecánica de las capas más externas de la piel para mejorar la cantidad de agente que se suministra de forma transdérmica. Por ejemplo, durante o después del rascado de la piel, como con un escarificador, se han aplicado vacunas por vía tópica o mediante púas escarificadoras. En este caso, la cantidad suministrada no es crítica, dado que únicamente es necesaria una cantidad muy pequeña de vacuna para inmunizar de modo efectivo un paciente.

25 El suministro de una cantidad deseada de un agente mediante la penetración mecánica del estrato córneo puede verse comprometida debido a las propiedades mecánicas y de la superficie de la piel. Por ejemplo, la piel puede desviar y resistir la punción por elementos punzantes muy pequeños, causando una penetración no uniforme de la piel. Además, un recubrimiento sobre los elementos punzantes puede quedar al menos parcialmente eliminado del elemento durante la penetración, no pudiendo por tanto depositarse por debajo del estrato córneo.

30 Se ha empleado el uso de un depósito de agente en comunicación con canales que discurren a través de elementos punzantes. El depósito está presurizado para forzar la entrada del agente en forma fluida a través de los pequeños canales. Dichos sistemas son significativamente más costosos de fabricar.

35 Los dispositivos de microaguja, con un recubrimiento seco en la superficie de un conjunto de microagujas, poseen características deseables, comparados con los dispositivos de depósitos de fluido. Los dispositivos son generalmente más simples y pueden introducir directamente una sustancia terapéutica en la piel sin necesidad de ofrecer un control fiable de flujo de fluido a través de canales muy finos en el dispositivo de microaguja.

Aun con estos avances, sigue habiendo interés en, y necesidad de, un suministro más predecible y controlado de agentes a través del estrato córneo.

40 **Sumario**

45 Se han fabricado dispositivos de microaguja, que comprenden microagujas sólidas recubiertas con, o que contienen determinados anestésicos locales en forma sólida, que proporcionan una dosis controlada, inmediata y sostenida del anestésico local al tejido subyacente al estrato córneo, como la epidermis.

50 Los procedimientos clínicos, incluidos, por ejemplo, venopunción, cateterización intravenosa, y procedimientos dermatológicos, pueden causar dolor o incomodidad. En algunos casos se ha abordado este problema utilizando anestesia tópica, como la crema EMLA™, una mezcla eutéctica de 2,5% de lidocaína y 2,5% de prilocaína. Sin embargo, el tiempo mínimo de aplicación para estos materiales es del orden de 60 minutos.

55 El documento JP-2007089792 describe parches con microagujas recubiertas. El recubrimiento comprende lidocaína y maltosa. El documento US-2008213461 describe un dispositivo con microagujas recubiertas por inmersión. El recubrimiento comprende lidocaína y PEG.

60 Recientemente se ha descubierto que las concentraciones en tejidos de lidocaína y/o la prilocaína después de tan sólo 1 minuto de exposición al conjunto de microagujas que se proporciona en el presente documento puede ser superior a la concentración de lidocaína y prilocaína en tejidos tras una aplicación de 60 minutos de crema EMLA™. Además, de forma inesperada, se ha descubierto que las microagujas, recubiertas con, o que contienen, lidocaína y/o prilocaína junto con un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consta de tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos, pueden proporcionar concentraciones más elevadas en tejidos de lidocaína y/o prilocaína durante un periodo prolongado de tiempo comparado con la lidocaína y/o la prilocaína utilizados sin el componente prolongador de la dosis. Por tanto, se descubre que la dosis de anestésico local se prolonga, o en otras palabras, se mantiene a un nivel más alto durante un período de tiempo más prolongado.

65 Además, la dosis se limita a la cantidad de anestésico local recubierto en, o contenido en, las microagujas. Después de penetrar el estrato córneo, el anestésico local presente en el recubrimiento de las microagujas se

disuelve en el tejido subyacente al estrato córneo. En el caso de las microagujas solubles, el anestésico local de las microagujas se disuelve en el tejido. Como tal, la dosis puede controlarse sin temor a que se suministre más cantidad de lo necesario o a concentraciones tóxicas.

5 Por tanto, en una realización se proporciona un dispositivo médico que comprende:

un conjunto de microagujas, y

un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas,

10 en donde el recubrimiento comprende:

Un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y

15 un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos;

en donde el anestésico local está presente en una cantidad de al menos 1% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, y

20 en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica.

En otra realización, se proporciona un método para prolongar una dosis de anestésico local suministrado de forma tópica en tejido de mamíferos, comprendiendo el método:

25 el contacto del tejido con un dispositivo de microaguja recubierta con anestésico local,

en donde el dispositivo comprende:

30 un conjunto de microagujas, y

un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas,

en donde el recubrimiento comprende:

35 Un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y

un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos;

40 en donde el anestésico local está presente en una cantidad de al menos 1% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, y

en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica.

45 En otra realización, se proporciona un método de fabricación de un dispositivo de microaguja recubierto de anestésico local que comprende:

un conjunto de microagujas,

50 que proporciona una composición que comprende:

Un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos;

55 Un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos; y

un vehículo volatilizable;

60 el contacto de las microagujas con la composición, y

la volatilización de al menos una parte del vehículo para proporcionar un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas;

65 en donde el recubrimiento comprende el anestésico local en una cantidad de al menos 1% en peso respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica; y

en donde el dispositivo comprende el conjunto de microagujas con el recubrimiento dispuesto sobre las microagujas.

5 En otra realización, se proporciona un dispositivo médico, que comprende un conjunto de microagujas solubles, comprendiendo las microagujas:

un material de matriz soluble;

10 al menos 1% en peso de un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y

un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos;

15 en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica, y

en donde el % en peso es con respecto al peso total de sólidos en todas las partes de las microagujas solubles que contienen el anestésico local.

20 En otra realización, se proporciona un método para prolongar una dosis de anestésico local suministrado de forma tópica en tejido de mamíferos, comprendiendo el método:

el contacto del tejido con un dispositivo de microaguja soluble que contiene anestésico local, en donde el dispositivo comprende un conjunto de microagujas solubles que comprende:

25 un material de matriz soluble;

al menos 1% en peso de un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y

30 un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos;

35 en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica, y

en donde el % en peso es con respecto al peso total de sólidos en todas las partes de las microagujas solubles que contener el anestésico local.

40 En otra realización, se proporciona un método de fabricación de un dispositivo de microagujas solubles que contiene anestésico local, comprendiendo el método:

proporcionar una composición que comprende un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos; y un vehículo volatilizable;

45 proporcionar un molde que tenga un conjunto de cavidades microestructuradas;

cargar la composición en el molde;

50 volatilizar al menos una parte del vehículo volatilizable;

proporcionar una composición que comprende un material de matriz soluble y un vehículo volatilizable;

55 cargar la composición que comprende el material de matriz soluble en el molde;

volatilizar al menos una parte del vehículo volatilizable; y

60 retirar un conjunto de microagujas solubles sólidas que comprende microagujas solubles, del molde;

en donde las microagujas solubles comprenden al menos 10% en peso de materia de matriz soluble, al menos 1% en peso de anestésico local, y el componente prolongador de dosis; en donde el anestésico local y componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica; y

65 en donde el % en peso es con respecto al peso total de sólidos en todas las partes de las microagujas solubles que contienen el anestésico local; y

en donde el dispositivo comprende el conjunto de microagujas sólidas solubles.

5 En otra realización, se proporciona un método de fabricación de un anestésico local que contiene un dispositivo de microaguja soluble, comprendiendo el método:

10 proporcionar una composición que comprende un material de matriz soluble; Un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; Un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos; y un vehículo volatilizable;

proporcionar un molde que tenga un conjunto de cavidades microestructuradas;

15 cargar la composición en el molde;

volatilizar al menos una parte del vehículo volatilizable; y

retirar un conjunto de microagujas solubles sólidas que comprende microagujas solubles, del molde;

20 en donde las microagujas solubles comprenden al menos 10% en peso de materia de matriz soluble, al menos 1% en peso de anestésico local, y el componente prolongador de dosis; en donde el anestésico local y componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica; y en donde el % en peso con respecto al peso total de sólidos de todas las partes de las microagujas solubles que contienen el anestésico local; y

25 en donde el dispositivo comprende el conjunto de microagujas sólidas solubles.

### Definiciones

30 En la presente memoria se utilizan los siguientes términos según las definiciones que siguen.

El término “% en peso” significa por ciento en peso. En realizaciones en las que el % en peso se basa en el peso total de sólidos, los sólidos son aquellos ingredientes que no son volátiles. Por ejemplo, el peso total de sólidos no incluye el vehículo volatilizable.

35 El término “vehículo volatilizable” hace referencia a materiales que pueden volatilizarse y en los que el anestésico local y el componente prolongador de dosis puede disolverse o dispersarse. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, agua y/o disolventes orgánicos volátiles, como por ejemplo, alcoholes de cadena corta, éteres de cadena corta, cetonas de cadena corta, y ésteres de cadena corta (p. ej., monohidroxicoholes C<sub>1-4</sub>, éteres C<sub>1-4</sub>, cetonas C<sub>1-4</sub>, ésteres C<sub>1-4</sub>, y similares).

40 El material que puede volatilizarse es aquel en donde al menos un 50 por ciento del material se volatiliza a partir de un recubrimiento de las microagujas a temperatura ambiente y en una duración en la que se degradan menos del 1 por ciento del anestésico local y componente prolongador de dosis. Para determinadas realizaciones, el vehículo volatilizable tiene un punto de ebullición de un máximo de 120 °C, preferiblemente de un máximo de 100 °C.

45 “Sujeto” y “paciente” incluyen seres humanos, ovinos, equinos, bovinos, porcinos, perros, gatos, ratas, ratones, u otros mamíferos.

Los términos “comprende” y variaciones de los mismos no tienen un significado limitativo cuando estos términos aparecen en la descripción y en las reivindicaciones.

50 El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. La descripción que se ofrece a continuación muestra de un modo más concreto las realizaciones ilustrativas. En la solicitud se proporciona orientación mediante listas de ejemplos, ejemplos que pueden utilizarse en diversas combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve únicamente de grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

### Breve descripción de los dibujos

60 La descripción se puede entender más completamente considerando la siguiente descripción detallada de varias realizaciones de la descripción junto con los dibujos que la acompañan, en los que:

La **Fig. 1** es una vista transversal esquemática de un conjunto de microagujas sin recubrir.

La **Fig. 2** es una vista en perspectiva esquemática de un dispositivo de microaguja en forma de parche.

65

La **Fig. 3** es una vista transversal esquemática de un conjunto de microagujas recubiertas.

La **Fig. 4** es una vista transversal esquemática de un conjunto de microagujas solubles.

La **Fig. 5** es una micrografía óptica de microagujas no recubiertas en un conjunto de microagujas.

La **Fig. 6** es una micrografía óptica de microagujas recubiertas en un conjunto de microagujas.

La **Fig. 7** es una micrografía óptica de microagujas recubiertas en un conjunto de microagujas después de 1 minuto en el tejido.

Las figuras no están necesariamente a escala. Los números concretos utilizados en las figuras hacen referencia a los mismos componentes. No obstante, se entenderá que el uso de un número para referirse a un componente en una figura dada no pretende limitar el componente en otra figura etiquetada con el mismo número.

### Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

En la descripción que sigue, se hace referencia a los dibujos acompañantes que forman una parte del mismo, y en los que se muestra a modo de ilustración, varias realizaciones específicas. Debe entenderse que se contemplan otras realizaciones y que pueden crearse sin abandonar el ámbito o el espíritu de la presente descripción. Por tanto, la descripción detallada que sigue no debe tomarse en un sentido limitativo.

Todos los términos científicos y técnicos utilizados en la presente memoria tienen los significados comúnmente utilizados en la técnica salvo que se indique lo contrario. Las definiciones proporcionadas en la presente memoria son para facilitar la comprensión de determinados términos frecuentemente utilizados en la presente memoria, y no pretenden limitar el ámbito de la presente descripción.

Salvo que se indique lo contrario, todos los números que expresan tamaños, cantidades, y propiedades físicas de características, utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por tanto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas que siguen, son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener por parte de aquellos expertos en la técnica que utilizan la información descrita en la presente memoria.

La especificación de intervalos numéricos mediante extremos incluye todos los números incluidos dentro de dicho intervalo (p. ej., 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, y 5) y cualquier intervalo dentro de dicho intervalo.

Tal como se utilizan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "uno", y "el" abarcan realizaciones que tengan referentes plurales, a menos que el contenido dicte claramente otra cosa. Tal como se utilizan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, el término "o" se emplea generalmente en su sentido, incluido "y/o" a menos que el contenido dicte claramente otra cosa.

Tal como se ha indicado anteriormente, en la presente memoria se proporcionan dispositivos médicos que pueden suministrar un anestésico local al tejido de un sujeto, métodos de uso de dispositivos, y métodos de fabricación de dispositivos. Los dispositivos incluyen un conjunto de microagujas que están recubiertas con el anestésico local o que son solubles y contienen el anestésico local.

El anestésico local, que puede ser lidocaína, prilocaína, o una combinación de los mismos, se combina con el componente prolongador de dosis. La relación de peso de componente prolongador de dosis/anestésico local es no eutéctica. En una relación de peso no eutéctica, la combinación de componente prolongador de dosis/anestésico local está en forma sólida. En los presentes dispositivos y métodos, se descubre que la forma sólida es más estable y proporciona un suministro más reproducible que una forma líquida. Para lograr esto en los casos en los que sea posible una mezcla eutéctica, la relación de peso es preferiblemente distinta de 1:1. Por ejemplo, las formas de base libre de tetracaína y lidocaína en una relación 1:1 forman un líquido (mezcla eutéctica), lo que se evita utilizando una relación de peso no eutéctica.

Tal como se utilizan en la presente memoria, el anestésico local y el componente prolongador de dosis incluyen la base libre de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una combinación de base libre y sal farmacéuticamente aceptable. El peso del anestésico local y el peso del componente prolongador de dosis, así como la relación de pesos del componente prolongador de dosis/anestésico local pueden calcularse respecto al peso del anestésico local y el peso del componente prolongador de dosis utilizados o, de forma alternativa, respecto a los pesos de las formas de base libre del anestésico local y del componente prolongador de dosis utilizados. En este caso alternativo, por ejemplo, si se utiliza una sal, se resta el peso de la parte del anión para obtener el peso de la forma de base libre.

Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, la relación de peso del componente prolongador de dosis/anestésico local es preferiblemente al menos 0,1, más preferiblemente al menos 0,3, aún más preferiblemente al menos 0,5. Para algunas de estas realizaciones, la relación de peso es preferiblemente como máximo de 0,9, más preferiblemente como máximo de 0,8. De forma alternativa, la relación de peso es como máximo de

3, preferiblemente como máximo de 2,5, 2,0 o 1,5. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, la relación de peso del componente prolongador de dosis/anestésico local es de 0,1 a 0,9.

5 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, preferiblemente el anestésico local está presente en una cantidad de al menos 1% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, más preferiblemente al menos 3% en peso, más preferiblemente al menos 5% en peso, más preferiblemente al menos 10% en peso, con máxima preferencia al menos 20% en peso. Para alguna de estas realizaciones, el anestésico local está presente en una cantidad de como máximo 90% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, preferiblemente como máximo 80% en peso, más preferiblemente como máximo 70% en peso. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, el anestésico local está presente en una cantidad de 20% en peso a 90% en peso, respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento.

15 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, el componente prolongador de dosis está presente en una cantidad de al menos 0,1% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento. Para algunas de estas realizaciones, el componente prolongador de dosis está presente preferiblemente en una cantidad de al menos 1% en peso, más preferiblemente al menos 2% en peso, con máxima preferencia al menos 5% en peso o 10% en peso. Para algunas de estas realizaciones, el componente prolongador de dosis está presente en una cantidad de como máximo 75% en peso, preferiblemente como máximo en 60% en peso, más preferiblemente como máximo 50% en peso o 40% en peso. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, el componente prolongador de dosis está presente en una cantidad de 2% en peso a 48% en peso, respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento.

25 Tal como se indica más arriba, el componente prolongador de dosis de anestésico local se selecciona del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, el componente prolongador de dosis se selecciona del grupo que consiste en tetracaína, procaína, bupivacaína, y una combinación de los mismos. Para algunas de estas realizaciones, el componente prolongador de dosis es la tetracaína.

30 Los presentes recubrimientos y microagujas solubles también pueden incluir al menos un excipiente. Un excipiente puede funcionar para mantener la naturaleza activa del anestésico local y del componente prolongador de dosis, para facilitar la acción de una formulación de recubrimiento al depositar un recubrimiento sobre las microagujas, para resistir la ruptura del recubrimiento al penetrar el estrato córneo u otro tejido, o una combinación de los mismos. Por tanto, para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, que incluyen un recubrimiento depositado sobre microagujas o la microaguja misma, que comprenden el anestésico local, comprendiendo el recubrimiento o la microaguja misma además al menos un excipiente.

40 La cantidad de el al menos un excipiente en el recubrimiento, y por tanto en la formulación del recubrimiento utilizada para depositar el recubrimiento puede variar dependiendo de la identidad de los componentes en la formulación del recubrimiento, de la cantidad de anestésico local y de componente prolongador de dosis deseado sobre el conjunto de microagujas, el tipo de conjunto de microagujas que se recubren, la forma y ubicación del recubrimiento sobre la microaguja, otras consideraciones no discutidas en la presente memoria, o alguna combinación de las mismas.

45 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen un excipiente, preferiblemente el excipiente está presente en el recubrimiento en una cantidad de al menos 2% en peso, con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, más preferiblemente al menos 5% en peso, con máxima preferencia al menos 10% en peso. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente el excipiente está presente en el recubrimiento en una cantidad de como máximo 98% en peso, más preferiblemente como máximo 90% en peso, con máxima preferencia como máximo 75% en peso o 50% en peso. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente el recubrimiento comprende de 10% a 75% en peso o de 10% a 50% en peso de el al menos un excipiente, en donde el % en peso es respecto al contenido total de sólidos del recubrimiento.

Los excipientes ilustrativos pueden incluir, por ejemplo, tampones, carbohidratos, polímeros, aminoácidos, péptidos, tensioactivos, proteínas, disolventes no acuosos no volátiles, ácidos, bases, antioxidantes y sacarina.

55 Puede utilizarse al menos un tampón durante al menos una parte de el al menos un excipiente. El tampón generalmente puede funcionar para estabilizar el pH de una formulación de recubrimiento utilizada para depositar el recubrimiento sobre las microagujas. El tampón particular a utilizar puede depender al menos en parte del anestésico local y del componente prolongador de dosis concretos que se incluyen en el recubrimiento. El pH de la formulación puede, por ejemplo, ayudar a mantener la solubilidad del anestésico local y el componente prolongador de dosis en un nivel deseado. En general, pueden utilizarse los tampones comúnmente utilizados en las formulaciones de recubrimiento.

65 Los tampones ilustrativos puede incluir por ejemplo, histidina, tampones fosfato, tampones acetato, tampones citrato, tampones de glicina, tampones de acetato amónico, tampones de succinato, tampones de pirofosfato, tampones de Tris acetato (TA), y tampones de Tris. También pueden utilizarse como tampones soluciones salinas tamponadas. Las soluciones salinas tamponadas ilustrativas incluyen, por ejemplo, solución salina tamponada de

fosfato (PBS), solución salina tamponada de Tris (TBS), solución tampón de solución salina-acetato sódico (SSA), solución tampón de solución salina-citrato sódico (SSC).

5 Puede utilizarse al menos un carbohidrato, incluidas mezclas de carbohidratos, durante al menos una parte de el al menos un excipiente. El carbohidrato puede ser un sacárido, incluidos mono-, di-, y polisacáridos, y puede incluir, por ejemplo, azúcares no reductores como la rafinosa, estaquiosa, sacarosa, y trealosa; y azúcares reductores como monosacáridos y disacáridos. Los monosacáridos ilustrativos pueden incluir apiosa, arabinosa, digitoxosa, fucosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, hamamelosa, idosa, lixosa, manosa, ribosa, tagatosa, sorbitol, xilitol, y xilosa. Los disacáridos ilustrativos puede incluir por ejemplo sacarosa, trealosa, celobiosa, gentiobiosa, lactosa, lactulosa, maltosa, melibiosa, primeverosa, rutinosa, escilabiosa, soforosa, turanosa, y vicianosa. En realizaciones, pueden utilizarse sacarosa, trealosa, fructosa, maltosa, o combinaciones de los mismos. También están incluidos en la presente memoria todos los isómeros de azúcares ilustrados (D, L, y mezclas racémicas).

15 Los polisacáridos pueden incluir por ejemplo almidones tales como el hidroxietil almidón, el almidón de maíz pregelatinizado, penta-almidón, dextrina, dextrano o sulfato de dextrano, gamma-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, glucosil-alfa-ciclodextrina, maltosil-alfa-ciclodextrina, glucosil-beta-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina, 2- hidrox-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma ciclodextrina, hidroxietil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina, sulfobutiléter-alfa-ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, y sulfobutiléter-gamma-ciclodextrina. En las realizaciones puede utilizarse el hidroxietil almidón, dextrina, dextrano, gamma-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, o combinaciones de los mismos. En las realizaciones, pueden utilizarse dextranos que tengan un peso molecular medio de 35.000 a 76.000.

25 Al menos un carbohidrato puede ser una celulosa. Las celulosas adecuadas pueden incluir por ejemplo hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), celulosa microcristalina, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), y mezclas de los mismos.

30 Puede utilizarse al menos un polímero durante al menos una parte de el al menos un excipiente. Polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), y polietilenglicol sorbitán isostearato. En las realizaciones, pueden utilizarse polivinilpirrolidonas (PVP) con un peso molecular promedio de 10.000. En las realizaciones, pueden utilizarse polivinilpirrolidonas (PVP) con un peso molecular promedio de 5000 a 1,5 millones. En las realizaciones, pueden utilizarse polietilenglicoles con un peso molecular promedio de 300 a 8000.

35 Puede utilizarse al menos un aminoácido durante al menos una parte de el al menos un excipiente. Aminoácidos adecuados pueden incluir por ejemplo lisina, histidina, cisteína, glutamato, lisina acetato, sarcosina, prolina, treonina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano del suero, tirosina, valina, alanina, arginina, y glicina. En muchos casos, la forma de sal de los aminoácidos puede utilizarse para aumentar la solubilidad acuosa del aminoácido en un medio o formulación acuosa.

40 Puede utilizarse al menos un péptido durante al menos una parte de el al menos un excipiente. Los aminoácidos que constituyen el péptido pueden ser el mismo o al menos algunos pueden ser distintos entre sí. Los poliaminoácidos adecuados (los mismos aminoácidos) pueden incluir por ejemplo polihistidina, ácido poliaspártico, y polilisina.

45 Puede utilizarse al menos una proteína durante al menos una parte de el al menos un excipiente. Las proteínas adecuadas pueden incluir por ejemplo albúmina de suero humana y albúmina humana modificada genéticamente.

Puede utilizarse al menos una sacarina durante al menos una parte de el al menos un excipiente. En un ejemplo, la sacarina, es sacarina sódica dihidrato.

50 Puede utilizarse al menos un lípido para al menos una parte de el al menos un excipiente. En un ejemplo, el lípido puede ser dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

55 Puede utilizarse al menos un ácido y/o base para al menos una parte de el al menos un excipiente. Por ejemplo, puede utilizarse al menos un ácido débil, una base débil, ácido fuerte, base fuerte, o alguna combinación de los mismos. Ácidos y bases pueden servir para el propósito de solubilizar o estabilizar el anestésico local y/o el componente prolongador de dosis. Estos ácidos y bases pueden considerarse contraiones. Estos ácidos y bases pueden ser orgánicos o inorgánicos. Los ácidos débiles ilustrativos incluyen por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido pentanoico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido malónico, ácido butírico, ácido crotonico, ácido diglicólico, y ácido glutárico. Los ácidos fuertes ilustrativos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, y ácido metanosulfónico. Los ácidos débiles ilustrativos incluyen por ejemplo amoniaco, morfolina, histidina, lisina, arginina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, metilglucamina, y glucosamina. Los bases fuertes ilustrativas incluyen por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, e hidróxido magnésico.

65 Puede utilizarse al menos un tensioactivo para al menos una parte de el al menos un excipiente. El al menos un tensioactivo puede ser anfótero, catiónico, aniónico, o no iónico. Los tensioactivos adecuados pueden incluir por



ejemplo lecitina, polisorbatos (como polisorbato 20, polisorbato 40, y polisorbato 80, por ejemplo), glicerol, lauroanfoato sódico, dodecil sulfato de sodio, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de dodeciltrimetilamonio (DoTAC), desoxicolato sódico, cloruro de benzalconio, laurato de sorbitán, y alcoholes alcoxilados (como el laureth-4).

- 5 Puede utilizarse al menos una sal inorgánica para al menos una parte de el al menos un excipiente. Las sales inorgánicas adecuadas pueden incluir por ejemplo cloruro sódico, y cloruro potásico.

También puede utilizarse un disolvente no volátil, no acuoso para al menos una parte de el al menos un excipiente. Ejemplos pueden incluir propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, 1-metil -2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida, y similares.

- 10 Puede utilizarse al menos un antioxidante para al menos una parte de el al menos un excipiente. Los antioxidantes adecuados pueden incluir por ejemplo citrato sódico, ácido cítrico, ácido ascórbico, metionina, ascorbato sódico, y combinaciones de los mismos.

- 15 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, que incluyen un excipiente, preferiblemente se selecciona el al menos un excipiente del grupo que consiste en sacarosa, dextrinas, dextrans, hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicoles, aminoácidos, péptidos, polisorbatos, albúmina de suero humana, sacarina sódica dihidrato, y una combinación de los mismos.

- 20 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen un excipiente, el al menos un excipiente es un sacárido. Para algunas de estas realizaciones, el sacárido se selecciona del grupo que consiste en dextrano, sacarosa, trealosa, y una combinación de los mismos.

- 25 Tal como se indica más arriba, en el método de fabricación de un dispositivo de microaguja recubierto de anestésico local que se proporciona en la presente memoria, se proporciona una composición que incluye un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; Un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos; y un vehículo volatilizable; en donde la relación de peso del componente prolongador de dosis/anestésico local es no eutéctica. Las cantidades de estos ingredientes en la composición se eligen para lograr las cantidades anteriormente descritas de los ingredientes sólidos no volátiles en el recubrimiento resultante depositado sobre las microagujas. También se hace referencia a esta composición en la presente memoria como una formulación de recubrimiento, y puede incluir además cualquiera de los excipientes como se ha descrito anteriormente, y cantidades de las mismas para lograr las cantidades en el recubrimiento depositado como se ha descrito anteriormente. El recubrimiento se deposita sobre las microagujas poniendo en contacto las microagujas con la composición.

- 35 Las formulaciones de recubrimiento utilizadas para depositar el recubrimiento sobre las microagujas generalmente incluyen agua como disolvente, que es un vehículo volatilizable. En general, el disolvente en la formulación de recubrimiento se selecciona de forma que pueda disolver o dispersar el anestésico local, el componente prolongador de dosis, y cualesquiera excipientes, si están presentes. La formulación de recubrimiento también puede incluir al menos un co-disolvente (que también puede ser un vehículo volatilizable) además del agua. Ejemplos de codisolventes volátiles (también vehículos volatilizables) que pueden utilizarse incluyen etanol, isopropanol, metanol, propanol y butanol. Ejemplos de codisolventes no volátiles, también a los que se hace referencia anteriormente como excipientes, incluyen propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, 1-metil -2-pirrolidinona, y *N,N*-dimetilformamida.

- 45 Para determinadas realizaciones, preferiblemente las formulaciones de recubrimiento pueden tener un contenido general de sólidos de 5% a 80% en peso; de 10% a 70% en peso; o de 50% a 70% en peso.

- 50 Las formulaciones de recubrimiento utilizadas para depositar el recubrimiento sobre las microagujas pueden describirse además mediante diversas propiedades de las formulaciones. Las propiedades ilustrativas que pueden utilizarse para describir adicionalmente las formulaciones del recubrimiento incluyen por ejemplo, la viscosidad de la formulación del recubrimiento, la tensión superficial de la formulación del recubrimiento, el ángulo de contacto de la formulación del recubrimiento en el material que comprende las microagujas, o alguna combinación de las mismas.

- 55 En general, la viscosidad es una medición de la resistencia de un fluido que está siendo deformado por un esfuerzo de cizallamiento o por una tensión de tracción. Las formulaciones de recubrimiento pueden caracterizarse por su resistencia a la deformación por un esfuerzo de cizallamiento, a la que también puede hacerse referencia como viscosidad de cizallamiento de la formulación acuosa. Pueden utilizarse diversos instrumentos para las pruebas de viscosidad, incluidos reómetros, por ejemplo reómetros de TA Instruments (New Castle, DE).

- 60 Cuando una formulación de recubrimiento es demasiado viscosa, la formulación de recubrimiento será difícil de utilizar en métodos de fabricación, puede producir recubrimientos no reproducibles (y por tanto cantidades no reproducibles del anestésico local y del componente prolongador de dosis que se administrarán mediante el conjunto de microagujas con el uso), y puede dar lugar a una reducción general del peso del recubrimiento. Si una formulación de recubrimiento no es lo suficientemente viscosa, la formulación de recubrimiento no podrá recubrir de forma efectiva las superficies de la microaguja (que por tanto podrían requerir más inmersiones de la microaguja en la formulación de recubrimiento, aumentando con ello los costes de fabricación), y en algunos casos, las fuerzas de capilaridad pueden provocar que la

formulación recubra la microaguja y el sustrato de la microaguja, lo que a veces se denomina “salto capilar”. La viscosidad deseada de una formulación de recubrimiento puede depender al menos en parte de la geometría de las microagujas, del método concreto de recubrimiento utilizado, del número deseado de etapas de recubrimiento, de otras consideraciones no discutidas en la presente memoria, o de alguna combinación de las mismas.

Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones de método que incluyen poner en contacto las microagujas con la composición, la formulación de recubrimiento puede tener preferiblemente una viscosidad (o viscosidad de cizallamiento) de 500 a 30.000 centipoise (cps) cuando se mide a una velocidad de cizallamiento de  $100 \text{ s}^{-1}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de 500 a 10.000 cps, aún más preferiblemente de 500 a 8000 cps.

Pueden utilizarse diversos métodos para medir la tensión superficial de la formulación de recubrimiento. Un tipo ilustrativo de medición de tensión superficial se basa en el método de la gota pendiente. En un método de gota pendiente de medición de la tensión superficial, se suspende una gota de líquido del extremo de un tubo por tensión superficial. La fuerza debida a la tensión superficial es proporcional a la longitud del límite entre el líquido y el tubo. En la presente memoria pueden utilizarse diversos instrumentos, que abarcan sistemas ópticos para medir los parámetros correspondientes de la gota y paquetes de software para calcular la tensión superficial a partir de los parámetros medidos. Un instrumento ilustrativo incluye el Drop Shape Analysis System (Modelo DSA 100S) comercializado por Krüss (Hamburgo, Alemania).

En general, si una formulación de recubrimiento tiene una tensión superficial demasiado elevada, la formulación de recubrimiento no podrá recubrir de forma eficaz las superficies de la microaguja (que podrían requerir por tanto más inmersiones de la microaguja en la formulación de recubrimiento, aumentando con ello los costes de fabricación), puede ser difícil obtener la formulación de recubrimiento para recubrir eficazmente la microaguja, o una combinación de las mismas. Si una formulación de recubrimiento tiene una tensión superficial demasiado baja, la formulación de recubrimiento puede difundirse en exceso a lo largo de la aguja debido a una “humectación favorable de la superficie”, en cuyo caso no solamente recubre la punta de la microaguja, sino que se extiende además por la microaguja hacia el sustrato de la microaguja, y puede en algunos casos recubrir el sustrato de la microaguja. La tensión superficial deseada de una formulación de recubrimiento puede depender al menos en parte de la geometría de las microagujas, del método de recubrimiento particular que se utiliza, del número deseado de etapas de recubrimiento, de otras consideraciones no abordadas en la presente memoria, o de alguna combinación de las mismas.

Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones de método anteriores, que incluyen poner las microagujas en contacto con la composición (formulación de recubrimiento), la composición puede tener preferiblemente una tensión superficial (medida en condiciones de temperatura ambiente) que no sea superior a 60 dinas/cm, más preferiblemente no superior a 55 dinas/cm. Para algunas de estas realizaciones, la formulación de recubrimiento tiene preferiblemente una tensión superficial de 40 dinas/cm a 55 dinas/cm.

Una formulación de recubrimiento puede caracterizarse además por su ángulo de contacto con el material que comprende las microagujas (también citada como “material de microaguja”). Debe señalarse que el ángulo de contacto de la formulación de recubrimiento con respecto al material de microaguja se mide sobre un sustrato horizontal fabricado con el material de microaguja.

El material de microaguja puede ser (o incluir) silicio o un metal como el acero inoxidable, titanio, o aleación de níquel y titanio. El material de microaguja también puede ser (o incluir) un material polimérico de grado médico. En general, el ángulo de contacto de una formulación de recubrimiento con el material de microaguja es una indicación de la afinidad de la formulación de recubrimiento para el material de microaguja. Cuanto menor es el ángulo de contacto, más fuerte es la atracción de la formulación de recubrimiento por el material de microaguja, dando lugar a una mayor humectación de la superficie de la microaguja. El ángulo de contacto de la formulación de recubrimiento sobre el material de microaguja puede medirse utilizando diversos métodos, por ejemplo, utilizando el método de la gota sésil. En general, puede utilizarse un goniómetro (o un instrumento que emplea un goniómetro) para medir ángulos de contacto; un ejemplo de dicho instrumento es el the Drop Shape Analysis System (Model DSA 100S) comercializado por Krüss (Hamburgo, Alemania). En las realizaciones, el ángulo de contacto puede medirse a los 5 segundos de la transferencia de la formulación de recubrimiento al sustrato (material de microaguja).

En general, si una formulación de recubrimiento tiene un ángulo de contacto demasiado pequeño (la formulación de recubrimiento es fuertemente atraída al material de microaguja), la formulación de recubrimiento puede producir recubrimientos inconsistentes (y por tanto cantidades inconsistentes de anestésico local y de componente prolongador de dosis sobre el conjunto de microagujas), o la formulación de recubrimiento puede distribuirse de forma excesiva a lo largo de la aguja debido a una “humectación favorable de la superficie”, en cuyo caso no sólo recubre la punta de la microaguja sino que se extiende por la microaguja hacia el sustrato de la microaguja, pudiendo en algunos casos incluso recubrir el sustrato de la microaguja. Un ángulo de contacto demasiado pequeño puede también aumentar las posibilidades de salto capilar, especialmente en una formulación de recubrimiento con una viscosidad reducida. Si una formulación de recubrimiento tiene un ángulo de contacto demasiado grande (la formulación de recubrimiento no está fuertemente atraída o incluso es repelida del material de microaguja), puede ser difícil obtener la formulación de recubrimiento para recubrir la microaguja de forma efectiva. El ángulo de contacto deseado de una formulación de recubrimiento sobre el material de

microaguja puede depender al menos en parte de la composición de las microagujas, de la geometría de las microagujas, del método particular de recubrimiento utilizado, del número deseado de etapas de recubrimiento, de otras consideraciones no abordadas en la presente memoria, o de alguna combinación de las mismas.

5 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones de método anteriores que incluyen poner en contacto las microagujas con la composición, la composición (formulación de recubrimiento) puede tener preferiblemente un ángulo de contacto (medido en condiciones de temperatura ambiente) con el material de microaguja de 50 grados o mayor, de 55 grados o mayor, o de 65 grados o mayor.

10 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, el material de la microaguja puede ser un material polimérico de grado médico. Los tipos ilustrativos de materiales poliméricos de grado médico incluyen por ejemplo, policarbonato, y polímero cristalino líquido (citado en la presente memoria como "LCP").

15 Tal como se ha indicado anteriormente, el método de fabricar un dispositivo de microaguja recubierto de anestésico local proporcionado en la presente memoria incluye una etapa de provisión de un conjunto de microagujas. La etapa de proporcionar el conjunto de microagujas puede lograrse fabricando el conjunto de microagujas, obteniendo un conjunto de microagujas (por ejemplo comprando el conjunto de microagujas), o con alguna combinación de los anteriores.

20 En general, un "conjunto" hace referencia a dispositivos médicos descritos en la presente memoria que incluyen más de una (en las realizaciones, una pluralidad) estructura capaz de perforar el estrato córneo para facilitar el suministro transdérmico del anestésico local y del componente prolongador de dosis a la piel. Los términos "microestructura", o "microaguja" hacen referencia a las estructuras asociadas con un conjunto capaz de perforar el estrato córneo para facilitar el suministro transdérmico del anestésico local y del componente prolongador de dosis a la piel. A modo de ejemplo, las microestructuras pueden incluir agujas o estructuras similares a agujas, así como otras estructuras capaces de perforar el estrato córneo. El término "conjunto de microagujas" puede hacer referencia por tanto a una pluralidad de estructuras que sean capaces de perforar el estrato córneo para facilitar el suministro transdérmico del anestésico local y del componente prolongador de dosis a la piel.

30 Los conjuntos de microagujas útiles en las realizaciones descritas pueden incluir cualquiera de una variedad de configuraciones, como las descritas en las siguientes patentes y solicitudes de patente, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria por referencia a la misma. Una realización para los conjuntos de microagujas incluye las estructuras descritas en la Solicitud de patente de US-2005/0261631, que describe microagujas con una forma estrechada y truncada y una relación dimensional controlada. Una realización adicional para los conjuntos de microagujas incluye las estructuras descritas en US-6.881.203, que describe microagujas estrechadas con al menos un canal formado en la superficie exterior. Otra realización para los conjuntos de microagujas incluye las estructuras descritas en US-61/168.268 y en la Solicitud de Patente provisional US-61/115.840, que describen microagujas huecas. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, preferiblemente las microagujas son microagujas sólidas. Las microagujas sólidas son íntegramente sólidas.

40 En general, un conjunto de microagujas incluye una pluralidad de microagujas. La **Fig. 1** muestra una parte de un conjunto **100** de microagujas que incluye cuatro microagujas **110** (de las cuales se hace referencia a dos en la **Fig. 1**) colocadas sobre un sustrato **120** de microaguja. Cada microaguja **110** tiene una altura **h**, que es la longitud desde la punta de la microaguja **110** hasta la base de la microaguja en el sustrato **120**. Puede hacerse referencia a la altura de la microaguja, **h**, bien con la altura de una sola microaguja o bien con la altura media de todas las microagujas en el conjunto de microagujas. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cada una de la pluralidad de microagujas (o la media de toda la pluralidad de microagujas) tiene una altura de aproximadamente de 100 a 1200 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ), preferiblemente de aproximadamente de 200  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente aproximadamente de 200  $\mu\text{m}$  a 750  $\mu\text{m}$ . Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el conjunto de microagujas contiene de 200 a 1500 microagujas por  $\text{cm}^2$  del conjunto de microagujas.

55 Una sola microaguja o la pluralidad de microagujas en un conjunto de microagujas también puede caracterizarse mediante su relación dimensional. La relación dimensional de una microaguja es la relación de la altura de la microaguja, **h**, respecto a la anchura (en la base de la microaguja), **w** (tal como se ve en la **Fig. 1**). La relación dimensional puede presentarse como **h:w**. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cada una de la pluralidad de microagujas (o el promedio de toda la pluralidad de microagujas) tiene o tienen una relación dimensional en el intervalo de 2:1 a 5:1. Para algunas de estas realizaciones, cada una de la pluralidad de microagujas (o la media de toda la pluralidad de microagujas) tiene, o tienen, una relación dimensional de al menos 3:1.

60 Una microaguja o la pluralidad de microagujas en un conjunto de microagujas también puede caracterizarse mediante la forma. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cada una de la pluralidad de microagujas puede tener una forma piramidal cuadrada o la forma de una aguja hipodérmica. Para algunas de estas realizaciones, la forma es preferiblemente piramidal cuadrada.

65 Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el dispositivo puede tener forma de parche. En la **Fig. 2** se muestra con más detalle un ejemplo de dicha realización. La

**Fig. 2** ilustra un dispositivo que comprende un parche **20** en forma de una combinación de un conjunto de microagujas **22**, un adhesivo sensible a la presión **24** y un soporte **26**. Puede hacerse referencia a dicho parche **20**, o a un dispositivo que incluye múltiples conjuntos de microagujas o múltiples parches **20**, como un dispositivo de suministro. El conjunto de microagujas **22** se ilustra con microagujas **10** que sobresalen de un sustrato **14** de microagujas. Las microagujas **10** pueden disponerse en cualquier diseño deseado o distribuirse sobre el sustrato **14** de microagujas al azar. Tal como se muestran, las microagujas **10** se disponen en filas espaciadas de modo uniforme. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, los conjuntos de microagujas pueden tener una superficie específica de orientación distal de más de aproximadamente  $0,1 \text{ cm}^2$  y menos de aproximadamente  $20 \text{ cm}^2$ . Para algunas de estas realizaciones, el área del conjunto de microagujas es preferiblemente de más de aproximadamente  $0,5 \text{ cm}^2$  y de menos de aproximadamente  $5 \text{ cm}^2$ . En una realización (no mostrada), una parte del sustrato **14** del parche **20** no tiene un diseño. En una realización la superficie sin diseño tiene un área de más de aproximadamente un **1** por ciento y menos de aproximadamente un **75** por ciento del área total de la superficie del dispositivo orientada a la superficie de la piel de un paciente. En una realización, la superficie sin diseño tiene un área de más de aproximadamente  $0,65 \text{ cm}^2$  ( $0,10$  pulgadas cuadradas) a menos de aproximadamente  $6,5 \text{ cm}^2$  ( $1$  pulgada cuadrada). En otra realización (mostrada en la **Fig. 2**), las microagujas se disponen sobre sustancialmente toda la superficie específica del conjunto **22**, de forma que prácticamente no hay ningún área sin diseño.

En el método de fabricación de un dispositivo de microaguja recubierto de anestésico local descrito en la presente memoria, la etapa de poner en contacto las microagujas con la composición (también citada en la presente memoria como la formulación de recubrimiento) puede llevarse a cabo mediante recubrimiento por inmersión de las microagujas. Dichos métodos se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente provisional US-61/349.317 en trámite presentada el 28 de mayo de 2010, especialmente con referencia a las Figs. 3A, 3B, y 3C de la misma.

En el recubrimiento por inmersión, se evita desperdiciar anestésico local y componente prolongador de dosis poniendo en contacto únicamente una parte de la altura de la microaguja con la formulación de recubrimiento, y evitando el contacto con el sustrato de la microaguja. La **Fig. 3** ilustra, en una sección transversal, una parte de un conjunto **200** de microagujas que incluye cuatro microagujas **210** (de las cuales se hace referencia a dos en la **Fig. 3**) colocadas sobre un sustrato **220** de microaguja. El recubrimiento **250** se dispone sobre las microagujas **210** a una distancia no mayor de **260** desde la punta de las microagujas. Esto se consigue poniendo en contacto únicamente una parte de la altura de la microaguja con la formulación de recubrimiento. Por tanto, para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones de método descritas en la presente memoria que incluyen la etapa de poner las microagujas en contacto con la composición (a la que también se hace referencia en la presente memoria como la formulación de recubrimiento), las microagujas tienen cada una, una punta y una base, extendiéndose la punta una distancia (**h**) desde la base, y el contacto con la composición se lleva a cabo poniendo en contacto las puntas de las microagujas y una parte de las microagujas en una extensión de no más del 90 por ciento de la distancia ( $0,9h$ ) de las puntas a las bases, preferiblemente no más de 70 por ciento de la distancia ( $0,7h$ ), más preferiblemente no más de 50 por ciento de la distancia ( $0,5h$ ). Debe entenderse que la distancia puede aplicarse a una única microaguja o a un promedio de las microagujas en un conjunto. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria que incluyen un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas, al menos el 50% de las microagujas tiene el recubrimiento presente en las microagujas cerca de la punta y extendiéndose no más de 90 por ciento de la distancia hacia la base, preferiblemente no más de 70 por ciento de la distancia, más preferiblemente no más de 50 por ciento de la distancia.

Cuando las microagujas se ponen en contacto con la formulación de recubrimiento, las microagujas miran hacia abajo en la formulación de recubrimiento. Para determinadas realizaciones, preferiblemente después de que las microagujas se pongan en contacto con la formulación de recubrimiento, el contacto finaliza y las microagujas se colocan mirando hacia arriba antes de, y/o durante, la volatilización de al menos una parte del vehículo volatilizable. En esta posición, una parte de la formulación de recubrimiento que queda en las microagujas puede fluir hacia la base, dejando las puntas de las microagujas expuestas o con únicamente una pequeña cantidad de formulación de recubrimiento sobre las puntas. El grado en el que se produce el flujo puede depender de factores como la viscosidad, el ángulo de contacto, y la tensión superficial como se ha descrito anteriormente.

Tras retirar las microagujas de la formulación de recubrimiento, parte de la formulación de recubrimiento permanece sobre las microagujas, en una cantidad que depende de las propiedades de la formulación de recubrimiento y de las propiedades de la superficie del material de la microaguja como se ha descrito anteriormente. Al menos una parte del vehículo volatilizable se retira de la formulación de recubrimiento que se adhiere a las microagujas, dejando el recubrimiento dispuesto sobre las microagujas. Pueden utilizarse una o más etapas adicionales de contacto. La forma del recubrimiento, el espesor promedio del recubrimiento, y la cantidad de superficie de la microaguja cubierta por el recubrimiento depende de los factores que se discuten arriba, así como del número de veces que se repite la etapa de contacto.

La **Fig. 3** ilustra una realización con el recubrimiento dispuesto sobre las microagujas, en donde las puntas de las microagujas están prácticamente expuestas (sin recubrimiento o con una cantidad relativamente pequeña de recubrimiento) en una distancia **270** desde la punta. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria que incluye un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas, las puntas de las microagujas están expuestas o únicamente una pequeña cantidad de recubrimiento está en las puntas. Para algunas de estas realizaciones, la distancia **270** es al menos 1 por ciento ( $0,01h$ ), 3 por ciento ( $0,03h$ ) o

6 por ciento (0,06h) de la distancia desde la punta de la base. Para algunas de estas realizaciones, la distancia **270** es como máximo de 10 por ciento (0,1h) de la distancia desde la punta hasta la base.

La **Fig. 5** es una micrografía óptica que ilustra cuatro microagujas de un conjunto de microagujas antes de poner en contacto las microagujas con la composición (formulación de recubrimiento).

Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas, el recubrimiento está presente sobre las microagujas en una cantidad promedio de 0,01 a 2 microgramos por microaguja. El peso del recubrimiento puede determinarse pesando el conjunto de microagujas antes y después de que el recubrimiento se disponga sobre las microagujas, y dividiendo la diferencia por el número de microagujas en el conjunto. Preferiblemente, el conjunto de microagujas recubierto ha alcanzado un peso constante, lo que indica que se ha retirado el vehículo volatilizable, antes de tomar el peso después de que se disponga el recubrimiento. De forma alternativa, la cantidad total de componente sólido (como el anestésico local) en el recubrimiento sobre todas las microagujas de todo el conjunto, puede determinarse analíticamente, y luego el peso total de los sólidos calculados con respecto al peso conocido de todos los componentes sólidos utilizados en la formulación de recubrimiento.

La volatilización del vehículo puede llevarse a cabo utilizando diversos medios incluyendo por ejemplo el secado en condiciones ambientales; El secado en condiciones distintas de las ambientales (como temperaturas distintas a la temperatura ambiente o una humedad distinta a la humedad promedio); secado en varias veces; secado con calor, liofilización, criodesecación; otras técnicas similares; o combinaciones de las mismas.

La **Fig. 6** es una micrografía óptica que ilustra cuatro microagujas de un conjunto de microagujas tras poner en contacto las microagujas con la composición (formulación de recubrimiento) y tras volatilizar el vehículo.

Una vez que se haya evaporado al menos una parte del vehículo (que puede ser una parte o todo el disolvente) en la formulación de recubrimiento (después de una única etapa de contacto o de múltiples etapas de contacto, puede hacerse referencia a la formulación de recubrimiento sobre el conjunto de microagujas como el "recubrimiento", como se ha descrito anteriormente.

Los métodos de recubrimiento de conjuntos de microagujas pueden utilizarse para formar conjuntos de microagujas recubiertos. Un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas o sobre el conjunto de microagujas recubiertas puede incluir un recubrimiento sobre al menos una parte de la pluralidad de microagujas.

Tal como se indica arriba, también se proporcionan en la presente memoria un dispositivo médico, que comprende un conjunto de microagujas solubles, un método de extensión de una dosis de anestésico local suministrada localmente en tejidos de mamífero utilizando el conjunto de microagujas solubles, y un método de fabricación de un dispositivo de microaguja soluble que contiene anestésico local. Las microagujas solubles pueden contener los mismos componentes en las distintas cantidades descritas anteriormente para los recubrimientos dispuestos sobre las microagujas.

La **Fig. 4** ilustra, en una sección transversal, una parte de un conjunto de microagujas **300** que incluye cuatro microagujas **310** (de las que, en la **Fig. 4** se hace referencia a dos) colocadas sobre un sustrato de microagujas **320**. La parte de la microaguja soluble **360** incluye el anestésico local y el componente prolongador de dosis, y opcionalmente puede contener además cualquiera de los excipientes como se ha descrito anteriormente. La parte restante de la microaguja soluble y del sustrato **320** comprenden un material de matriz soluble. Para evitar desperdiciar anestésico local y componente prolongador de dosis, estos materiales están situados preferiblemente en la parte **360**. No obstante, el anestésico local y el componente prolongador de dosis pueden estar incluidos en todo el volumen de las microagujas o a través de todo el conjunto **300** de microagujas, incluido el sustrato **320**. Preferiblemente, el material de matriz soluble está incluido en la parte **360** así como todas las demás partes de las microagujas.

El % en peso del anestésico local y del componente prolongador de dosis en las microagujas solubles se basa en el peso total de los sólidos en todas las partes del conjunto de microagujas que contienen estos materiales. Por ejemplo, en la **Fig. 4**, el peso total de sólidos en la parte **360** es la base de los valores de % en peso.

El material de matriz soluble puede ser cualquier sólido que se disuelva suficientemente en el tejido subyacente al estrato córneo para permitir que el anestésico local y el componente prolongador de dosis se liberen al tejido, preferiblemente antes de 10 minutos, más preferiblemente antes de 1 minuto. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, que incluyen microagujas solubles, el material de matriz soluble se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinil pirrolidona, sacarosa, glucosa, dextrano, trealosa, maltodextrina, y una combinación de los mismos.

Los conjuntos de microagujas solubles pueden fabricarse mediante el moldeo y el secado de una solución que contiene un vehículo volátil y un material de matriz soluble (preferiblemente soluble en agua) en un molde que contiene las cavidades microestructuradas. La forma interna de las cavidades microestructuradas corresponde a la forma externa de las microagujas solubles. El molde puede estar comprendido por materiales como el

polidimetilsiloxano (PDMS) u otros plásticos que no se unan de forma permanente a, o que presenten una baja adhesión a, los materiales utilizados para fabricar microagujas solubles.

El anestésico local y el componente prolongador de dosis pueden incorporarse a microagujas solubles cargando primero una solución de estos componentes con un vehículo volatilizable (preferiblemente incluyendo también el material de matriz soluble) en el molde que contiene cavidades microestructuradas. Después de secar al menos parcialmente (volatilizando al menos una parte del vehículo volatilizable), el molde se rellena con una solución de material de matriz soluble (sin el anestésico y sin el componente prolongador de dosis), seguido de un secado. De forma alternativa, en un proceso de una etapa, el anestésico local y el componente prolongador de dosis pueden combinarse con el material de matriz soluble en una solución con el vehículo volatilizable, y el molde relleno con esta solución, seguido de un secado. Pueden utilizarse aquí los mismos vehículos volatilizables descritos anteriormente en las formulaciones de recubrimientos.

El secado puede llevarse a cabo utilizando métodos como la liofilización, centrifugación, vacío, y/o calentamiento. Tras el secado, el conjunto de microagujas solubles sólidas se retira del molde, y está listo para usar. Estas soluciones pueden fabricarse utilizando agua y/o disolventes orgánicos, como etanol, como se ha descrito anteriormente para asegurar la solubilización de todos los materiales utilizados en el conjunto de microagujas.

Los dispositivos de microaguja proporcionados en la presente memoria pueden utilizarse para un suministro inmediato, por ejemplo, aplicación y retirada inmediatamente del dispositivo del lugar de aplicación. La retirada inmediata puede ser en 10 minutos o menos, preferiblemente en un 1 minuto o menos.

La Fig. 7 es una micrografía óptica que ilustra las microagujas recubiertas proporcionadas en la presente memoria después de 1 minuto en el tejido. Puede verse claramente que la mayor parte, si no todo el recubrimiento, se retiró y permaneció en el tejido.

La aplicación del dispositivo de microaguja puede llevarse a cabo poniendo en contacto el tejido de un sujeto con las microagujas y aplicando presión manual para forzar las microagujas dentro del tejido. De forma alternativa, puede utilizarse un dispositivo de aplicación que aplica la presión, forzando la entrada de las microagujas al tejido. Éste puede proporcionar una distribución de presión aún más uniforme y forzar la entrada de las microagujas en el tejido a una velocidad óptima, de forma que prácticamente todas las microagujas puedan liberar el anestésico local y el componente prolongador de dosis al tejido. Para determinadas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores del método de prolongar una dosis de anestésico local suministrada por vía tópica en tejido de mamífero, el contacto del tejido con un dispositivo de microaguja, se lleva a cabo con una velocidad de microaguja de 5 a 10 metros/segundo.

Los ejemplos que siguen se dan para ilustrar de forma más concreta diversas realizaciones de la presente invención, pero los materiales y cantidades particulares de las mismas citados en estos ejemplos, así como otras condiciones y detalles, no pretenden en modo alguno limitar esta invención.

## Ejemplos

Todas las formulaciones utilizadas para cubrir los conjuntos de microagujas en los ejemplos que siguen se prepararon sobre una base de tanto por ciento en peso (p/p %) y se prepararon en agua. Por ejemplo, una formulación que comprende 30% de dextrano, 20% de lidocaína hidrocloreto, y 10% de tetracaína hidrocloreto incluía 40% de agua.

### Ejemplo 1

#### *Formulación que contiene lidocaína con tetracaína*

Los conjuntos de microagujas fueron moldeados por inyección (3M, St. Paul, MN) a partir de polímero cristalino líquido (LCP) de grado médico Clase VI (Vectra © MT1300, Ticona Plastics, Auburn Hills, Michigan) con una superficie específica de aproximadamente 1,27 cm<sup>2</sup>. Cada conjunto de microagujas incluía 316 microagujas cuadrangulares de forma piramidal dispuestas en un diseño octogonal, con alturas nominales de microaguja de 500 micrómetros, una relación dimensional de aproximadamente 3:1, y una distancia nominal de punta a punta entre microagujas vecinas de 550 micrómetros.

La lidocaína se recubrió en los conjuntos de microagujas utilizando un proceso de recubrimiento por inmersión con una formulación que comprende 30% de dextrano (de Pharmacosmos, Holbaek, Dinamarca), 20% de lidocaína hidrocloreto (Sigma, St. Louis, MO) y 10% de tetracaína hidrocloreto (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ). Antes del recubrimiento, los conjuntos de microagujas se limpiaron con alcohol isopropílico al 70% (BDH, West Chester, PA) y se secaron en una estufa de 35 °C durante 1 h. Los conjuntos de microagujas se sumergieron en la solución de recubrimiento una vez. Se dejó que las microagujas recubiertas se secaran durante 1 h a 35 °C. Para la aplicación in vivo, cada conjunto se fijó a un parche adhesivo de 5 cm<sup>2</sup> con el adhesivo médico de doble cara 1513 (3M Company, St. Paul, MN). Los conjuntos se almacenaron en una bolsa de aluminio opaca y a prueba de humedad (Oliver-Tolas Healthcare Packaging, Feasterville, PA) a temperatura ambiente antes de la aplicación in vivo.

La determinación del contenido de lidocaína en la formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se llevó a cabo utilizando un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria,

un automuestreador termostatzado con placa de pocillos, un compartimento de columna termostatzado, y un detector de UV de conjunto de diodos. La formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se desorbió en un volumen adecuado de diluyente, (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA, J T. Baker, Phillipsburg, NJ) en agua), y se inyectó en el sistema de HPLC. Los resultados se cuantificaron frente a un patrón externo de lidocaína (base libre) a una concentración similar a la cantidad del recubrimiento. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18, tamaño de partículas de 3,5 µm, 150 x 3,0 mm de diámetro interno. (Agilent Technologies, Wilmington, DE) para la separación. La fase móvil constó de dos eluyentes: el eluyente A fue 100% agua con 0,1% de TFA, y el eluyente B fue 100% acetonitrilo (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) con 0,1% de TFA. Se aplicó un gradiente lineal de 80/20 a 0/100 (A/B) durante 5 min. El caudal fue de 0,5 ml/min y la longitud de onda de detección por UV fue de 230 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se realizaron un total de 5 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron para proporcionar una cantidad medida de lidocaína de 54,4±2,1 mcg/conjunto.

El suministro in vivo de lidocaína al tejido utilizando conjunto de microagujas recubiertas descrito anteriormente se determinó utilizando cerdas adultas jóvenes de raza mixta (Yorkshire X de Midwest Research Swine, Gibbon, MN). Para el estudio se seleccionaron cerdos con un mínimo de pigmentación de la piel y con pesos de 10-40 kg. Los animales se sedaron inicialmente con ketamina (10 mg/kg) y se administró glicopirrolato (0,011 mg/kg) por vía intramuscular para reducir las secreciones salivares, traqueobronquiales, y faríngeas. Se eliminó el pelo y la suciedad sobre la piel del cerdo en los lugares de aplicación previstos antes de la aplicación del conjunto de microagujas, para minimizar las complicaciones. Se seleccionaron los lugares de prueba en la piel basándose en la ausencia de pigmentación y de daños en la piel. Primero se cortó el pelo utilizando una afeitadora eléctrica seguido por un afeitado con una máquina de afeitar desechable multihoja húmeda (Schick Xtreme3) y crema de afeitar (Gillette Foamy Regular) mientras el animal estaba bajo anestesia.

Se logró un plano quirúrgico ligero de anestesia administrando isoflurano al 1,5%-5% en 1,5-4 L de oxígeno con una máscara. Los animales anestesiados se situaron reclinados lateralmente sobre almohadillas de mesa aisladas. Durante el experimento, los animales se situaron sobre una mesa calefactada para controlar la temperatura corporal en aproximadamente 38 °C. Se observó a los animales de forma continua hasta que se alcanzó una recuperación normal. Se aplicó a la nevadura del cerdo un conjunto de microagujas con un aplicador de resorte que proporcionaba una velocidad de impacto de aproximadamente 8 m/s, se mantuvo en el sitio con el aplicador durante 5 segundos antes de retirar el aplicador, y permaneció en contacto con la piel durante 1 minuto. El aplicador se describió previamente en la publicación internacional N.º WO 2005/123173 A1. Se retiró el parche y el lugar de aplicación se limpió con una bola de algodón humedecida con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (EMD chemicals Inc., Gibbstown, NJ) para eliminar cualquier lidocaína residual que quedara en la superficie de la piel. Tras esta limpieza, se utilizó una bola de algodón seco para eliminar cualquier PBS residual. Se obtuvo una biopsia de piel de 4 mm (Disposable Biopsy Punch de Miltex Inc., York, PA) del lugar de aplicación del conjunto de microagujas tras la retirada del conjunto en los tiempos de 0, 5, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras de punción de la biopsia se almacenaron a -20 °C hasta que se analizaron.

La instalación para animales utilizada fue acreditada por la Association for Assessment of Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC, Frederick, Maryland) y todos los procedimientos se realizaron conforme a un protocolo aprobado del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

La lidocaína se extrajo de cada punción de biopsia de tejido del cerdo utilizando una digestión enzimática. El tejido de la piel se pesó en un vial de vidrio, seguidamente se añadió al vial tampón de digestión de tejidos que contenía 0,1 U de proteinasa K (EMD Chemicals, San Diego, CA) por mg de tejido cutáneo. El tejido se digirió a 55 °C durante 5 horas. El proceso de digestión produjo una solución de muestra homogénea.

Se utilizó la precipitación de proteínas para preparar las muestras de tejido digerido para su análisis mediante LC/MS/MS. La proteína se eliminó de las muestras de tejido digeridas añadiendo 2 volúmenes de metanol, que contiene mepivacaína como patrón interno, seguido de una centrifugación a 14.000 RPM durante 10 minutos. La muestra resultante se analizó de forma cuantitativa utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar los iones de producto resultantes de las transiciones m/z: 235 → 86,2 para la lidocaína y 247 → 97,5 para la mepivacaína. El intervalo lineal para la lidocaína fue de 50,0 a 20.000 ng/ml evaluados utilizando una ponderación de curva de  $1/x^2$ .

Se realizaron un total de 3 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron y se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Concentración en tejidos de lidocaína

	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Concentración en tejidos de lidocaína (ng/mg)	191,3	162,0	174,3	103,7	58,8	23,1	9,2
Desviación típica (ng/mg)	77,4	33,2	28,1	17,7	13,0	12,5	4,2

Ejemplo 2*Formulación que contiene prilocaína con tetracaína*

5 Los conjuntos de microaguja se moldearon por inyección (3M, St. Paul, MN) de Clase VI, polímero cristalino líquido de grado médico (LCP) (Vectra ® MT1300, Ticona Plastics, Auburn Hills, Michigan) con una superficie específica de aproximadamente 1,27 cm<sup>2</sup>. Cada conjunto de microagujas presentaba 316 microagujas cuadrangulares de forma piramidal dispuestas en un diseño octagonal, con alturas nominales de microaguja de 500 micrómetros, una relación dimensional de aproximadamente 3:1, y una distancia nominal entre puntas entre  
10 microagujas contiguas de 550 micrómetros.

La prilocaína se utilizó para recubrir los conjuntos de microagujas utilizando un proceso de recubrimiento por inmersión con una formulación que comprende 30% de dextrano (de Pharmacosmos, Holbaek, Dinamarca), 12% de prilocaína hidrocloreto (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) y 8% de tetracaína hidrocloreto (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ). Antes del recubrimiento, los  
15 conjuntos de microagujas se limpiaron con alcohol isopropílico al 70% (BDH, West Chester, PA) y se secaron en una estufa de 35 °C durante 1 h. Los conjuntos de microagujas se sumergieron en la solución de recubrimiento una vez. Las microagujas recubiertas se dejaron secar durante 1 h a 35 °C. Para la aplicación in vivo, cada conjunto se fijó a un parche adhesivo de 5 cm<sup>2</sup> con el adhesivo médico de doble cara 1513 (3M Company, St. Paul, MN). Los conjuntos se almacenaron en una bolsa de aluminio opaca y a prueba de humedad (Oliver-Tolas  
20 Healthcare Packaging, Feasterville, PA) a temperatura ambiente antes de la aplicación in vivo.

La determinación del contenido de prilocaína en la formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se llevó a cabo utilizando un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria, un automuestreador termostatzado con placa de pocillos, un compartimento de columna termostatzado, y un detector de UV de conjunto de diodos. La formulación recubierta sobre las microagujas de un  
25 conjunto se desorbió en un volumen adecuado de diluyente, (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA, J T. Baker, Phillipsburg, NJ) en agua), y se inyectó en el sistema de HPLC. Los resultados se cuantificaron frente a un patrón externo de prilocaína (base libre) a una concentración similar a la cantidad del recubrimiento. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18, tamaño de partículas de 3,5 µm, 150 x 3,0 mm de diámetro interno. (Agilent Technologies, Wilmington, DE) para la separación. La fase móvil constó de dos eluyentes:

el eluyente A fue agua 100% con 0,1% de TFA, y el eluyente B fue acetonitrilo 100% (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) con 0,1% de TFA. Se aplicó un gradiente lineal de 80/20 a 0/100 (A/B)  
35 durante 5 min. El caudal fue de 0,5 ml/min y la longitud de onda de detección por UV fue de 230 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se realizaron un total de 5 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron para proporcionar una cantidad medida de carga de prilocaína de 50,0±2,2 mcg/conjunto.

El suministro in vivo de prilocaína al tejido utilizando el conjunto de microagujas recubierto descrito anteriormente se determinó utilizando cerdas jóvenes adultas de raza mixta (Yorkshire X de Midwest Research Swine, Gibbon, MN). Para el estudio se seleccionaron cerdos con mínima pigmentación de la piel y con pesos de 10-40 kg. Los animales se sedaron inicialmente con ketamina (10 mg/kg) y se administró glicopirrolato (0,011 mg/kg) por vía intramuscular para reducir las secreciones salivares, traqueobronquiales, y faríngeas. Se eliminó el pelo y la suciedad sobre la piel del cerdo en los lugares de aplicación previstos antes de la aplicación del conjunto de microagujas, para minimizar las complicaciones. Se  
45 seleccionaron los lugares de prueba en la piel basándose en la ausencia de pigmentación y de daños en la piel. Primero se cortó el pelo utilizando una afeitadora eléctrica seguido por un afeitado con una máquina de afeitar desechable multihoja húmeda (Schick Xtreme3) y crema de afeitar (Gillette Foamy Regular) mientras el animal estaba bajo anestesia.

Se logró un plano quirúrgico ligero de anestesia administrando isoflurano al 1,5%-5% en 1,5-4 L de oxígeno con una máscara. Los animales anestesiados se situaron reclinados lateralmente sobre almohadillas de mesa aisladas. Durante el experimento, los animales se colocaron sobre una mesa calefactada para controlar la temperatura corporal a unos 38 °C. Se observó a los animales de forma continua hasta que se alcanzó una recuperación normal. Se aplicó a la nervadura del cerdo un conjunto de microagujas con un aplicador de resorte que proporcionaba una velocidad de impacto de aproximadamente 8 m/s, se mantuvo en el sitio con el aplicador durante 5 segundos antes de retirar el aplicador, y permaneció en contacto con la piel durante 1 minuto. El aplicador se describió previamente en la publicación internacional N.º WO 2005/123173 A1. Se retiró el parche y el lugar de aplicación se limpió con una bola de algodón humedecida con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (EMD chemicals Inc., Gibbstown, NJ) para eliminar cualquier prilocaína residual que quedara en la superficie de la piel. Tras esta limpieza, se utilizó una bola de algodón seco para eliminar cualquier PBS residual. Se obtuvo una biopsia de piel de 4 mm (Disposable Biopsy Punch de Millex Inc., York, PA) del  
60 lugar de aplicación del conjunto de microagujas tras la retirada del conjunto en los tiempos de 0, 5, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras de punción de la biopsia se almacenaron a -20 °C hasta que se analizaron.

La instalación para animales utilizada fue acreditada por la Association for Assessment of Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC, Frederick, Maryland) y todos los procedimientos se realizaron conforme a un protocolo aprobado del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).  
65



La prilocaína se extrajo de cada punción de biopsia de tejido cutáneo del cerdo utilizando una digestión enzimática. El tejido de la piel se pesó en un vial de vidrio, seguidamente se añadió al vial tampón de digestión de tejidos que contenía 0,1 U de proteinasa K (EMD Chemicals, San Diego, CA) por mg de tejido cutáneo. El tejido se digirió a 55 °C durante 5 horas. El proceso de digestión produjo una solución de muestra homogénea.

Se utilizó la precipitación de proteínas para preparar las muestras de tejido digerido para su análisis mediante LC/MS/MS. La proteína se eliminó de las muestras de tejido digeridas añadiendo 2 volúmenes de metanol, que contiene mepivacaína como patrón interno, seguido de una centrifugación a 14.000 RPM durante 10 minutos. La muestra resultante se analizó de forma cuantitativa utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar los iones de producto resultantes de las transiciones  $m/z$ : 221,1  $\rightarrow$  86,1 para la prilocaína y 247  $\rightarrow$  97,5 para la mepivacaína. El intervalo lineal para la prilocaína fue de 50,0 a 20.000 ng/ml evaluado utilizando una ponderación de curva de  $1/x^2$ .

Se realizaron un total de 3 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron y se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Concentración en tejidos de prilocaína

	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Concentración en tejidos de prilocaína (ng/mg)	87,8	75,0	48,7	33,7	10,8	6,0	3,5
Desviación típica (ng/mg)	1,5	13,4	25,0	6,6	2,5	1,4	1,7

### Ejemplo 3

#### Formulación que contiene lidocaína con bupivacaína

Los conjuntos de microagujas fueron moldeados por inyección (3M, St. Paul, MN) a partir de polímero cristalino líquido (LCP) de grado médico Clase VI (Vectra ® MT1300, Ticona Plastics, Auburn Hills, Michigan) con una superficie específica de aproximadamente 1,27 cm<sup>2</sup>. Cada conjunto de microagujas incluía 316 microagujas cuadrangulares de forma piramidal dispuestas en un diseño octogonal, con alturas nominales de microaguja de 500 micrómetros, una relación dimensional de aproximadamente 3:1, y una distancia nominal de punta a punta entre microagujas vecinas de 550 micrómetros.

La lidocaína se recubrió en los conjuntos de microagujas utilizando un proceso de recubrimiento por inmersión con una formulación que comprende 30% de dextrano (de Pharmacosmos, Holbaek, Dinamarca), 30% de lidocaína hidrocloreto (Sigma, St. Louis, MO) y 1,7% de bupivacaína hidrocloreto (MP Biomedicals LLC, Solon, OH). Antes del recubrimiento, los conjuntos de microagujas se limpiaron con alcohol isopropílico al 70% (BDH, West Chester, PA) y se secaron en una estufa de 35 °C durante 1 h. Los conjuntos de microagujas se sumergieron en la solución de recubrimiento una vez. Se dejó que las microagujas recubiertas se secaran durante 1 h a 35 °C. Para la aplicación in vivo, cada conjunto se fijó a un parche adhesivo de 5 cm<sup>2</sup> con el adhesivo médico de doble cara 1513 (3M Company, St. Paul, MN). Los conjuntos se almacenaron en una bolsa de aluminio opaca y a prueba de humedad (Oliver-Tolas Healthcare Packaging, Feasterville, PA) a temperatura ambiente antes de la aplicación in vivo.

La determinación del contenido de lidocaína en la formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se llevó a cabo utilizando un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria, un automuestreador termostatzado con placas de pocillos, un compartimento de columna termostatzado, y un detector de UV de conjunto de diodo. La formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se desorbió en un volumen adecuado de diluyente, (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA, J T. Baker, Phillipsburg, NJ) en agua), y se inyectó en el sistema de HPLC. Los resultados se cuantificaron frente a un patrón externo de lidocaína (base libre) a una concentración similar a la cantidad del recubrimiento. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18, tamaño de partículas de 3,51 µm, 150 x 3,0 mm de diámetro interno. (Agilent Technologies, Wilmington, DE) para la separación. La fase móvil constó de dos eluyentes: el eluyente A fue agua 100% con 0,1% de TFA, y el eluyente B fue acetonitrilo 100% (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) con 0,1% de TFA. Se aplicó un gradiente lineal de 80/20 a 0/100 (A/B) durante 5 min. El caudal fue de 0,5 ml/min y la longitud de onda de detección por UV fue de 230 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se realizaron un total de 5 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron para proporcionar una cantidad de carga medida de lidocaína de 91,4±6,0 mcg/conjunto.

El suministro in vivo de lidocaína al tejido utilizando conjunto de microagujas recubiertas descrito anteriormente se determinó utilizando cerdas adultas jóvenes de raza mixta (Yorkshire X de Midwest Research Swine, Gibbon, MN). Se seleccionaron para el estudio cerdos con pigmentación mínima de la piel y con pesos de 10-40 kg. Los animales se sedaron inicialmente con ketamina (10 mg/kg) y se administró glicopirrolato (0,011 mg/kg) por vía intramuscular para reducir las secreciones salivares, traqueobronquiales, y faríngeas. Se eliminó el pelo y la suciedad sobre la piel del cerdo en los lugares de aplicación previstos antes de la aplicación del conjunto de microagujas, para minimizar las complicaciones. Se seleccionaron los lugares de prueba en la piel basándose en la ausencia de pigmentación y de daños en la piel. Primero se cortó el pelo utilizando una afeitadora eléctrica

seguido por un afeitado con una máquina de afeitar desechable multihoja húmeda (Schick Xtreme3) y crema de afeitar (Gillette Foamy Regular) mientras el animal estaba bajo anestesia.

5 Se logró un plano quirúrgico ligero de anestesia administrando isoflurano al 1,5%-5% en 1,5-4 L de oxígeno con una máscara. Los animales anestesiados se situaron reclinados lateralmente sobre almohadillas de mesa aisladas. Durante el experimento, se situó a los animales en una mesa calefactada para controlar la temperatura corporal a aproximadamente 38 °C. Se observó a los animales de forma continua hasta que se alcanzó una recuperación normal. Se aplicó a la nevadura del cerdo un conjunto de microagujas con un aplicador de resorte que proporcionaba una velocidad de impacto de aproximadamente 8 m/s, se mantuvo en el sitio con el aplicador durante 5 segundos antes de retirar el aplicador, y permaneció en contacto con la piel durante 1 minuto. El aplicador se describió previamente en la publicación internacional N.º WO 2005/123173 A1. Se retiró el parche y el lugar de aplicación se limpió con una bola de algodón humedecida con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (EMD chemicals Inc., Gibbstown, NJ) para eliminar cualquier lidocaína residual que quedara en la superficie de la piel. Tras esta limpieza, se utilizó una bola de algodón seco para eliminar cualquier PBS residual. Se obtuvo una biopsia de piel de 4 mm (Disposable Biopsy Punch de Miltex Inc., York, PA) del lugar de aplicación del conjunto de microagujas tras la retirada del conjunto en los tiempos de 0, 5, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras de punción de la biopsia se almacenaron a -20 °C hasta que se analizaron.

La instalación para animales utilizada fue acreditada por la Association for Assessment of Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC, Frederick, Maryland) y todos los procedimientos se realizaron conforme a un protocolo aprobado del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

La lidocaína se extrajo de cada punción de biopsia de tejido del cerdo utilizando una digestión enzimática. El tejido de la piel se pesó en un vial de vidrio, seguidamente se añadió al vial tampón de digestión de tejidos que contenía 0,1 U de proteinasa K (EMD Chemicals, San Diego, CA) por mg de tejido cutáneo. El tejido se digirió a 55 °C durante 5 horas. El proceso de digestión produjo una solución de muestra homogénea.

Se utilizó la precipitación de proteínas para preparar las muestras de tejido digerido para su análisis mediante LC/MS/MS. La proteína se eliminó de las muestras de tejido digeridas añadiendo 2 volúmenes de metanol, que contiene mepivacaína como patrón interno, seguido de una centrifugación a 14.000 RPM durante 10 minutos. La muestra resultante se analizó de forma cuantitativa utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar los iones de producto resultantes de las transiciones m/z: 235 → 86,2 para la lidocaína, y 247 → 97,5 para la mepivacaína. El intervalo lineal para la lidocaína fue de 50,0 a 20.000 ng/ml evaluados utilizando una ponderación de curva de  $1/x^2$ .

Se realizaron un total de 3 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron y se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Concentración en tejidos de lidocaína

	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Concentración en tejidos de lidocaína (ng/mg)	387,0	142,0	85,2	125,3	64,0	35,4	14,8
Desviación típica (ng/mg)	47,6	21,2	19,3	10,3	12,9	8,2	4,5

#### Ejemplo 4

##### *Formulación que contiene lidocaína con procaína*

45 Los conjuntos de microagujas fueron moldeados por inyección (3M, St. Paul, MN) a partir de polímero cristalino líquido (LCP) de grado médico Clase VI (Vectra ® MT1300, Ticona Plastics, Auburn Hills, Michigan) con una superficie específica de aproximadamente 1,27 cm<sup>2</sup>. Cada conjunto de microagujas incluía 316 microagujas cuadrangulares de forma piramidal dispuestas en un diseño octogonal, con alturas nominales de microaguja de 500 micrómetros, una relación dimensional de aproximadamente 3:1, y una distancia nominal de punta a punta entre microagujas vecinas de 550 micrómetros.

50 La lidocaína se recubrió en los conjuntos de microagujas utilizando un proceso de recubrimiento por inmersión con una formulación que comprende 30% de dextrano (de Pharmacosmos, Holbaek, Dinamarca), 20% de lidocaína hidrocloreto (Sigma, St. Louis, MO) y 10% de procaína hidrocloreto (Alfa Aesar, Wardwill, MA). Antes del recubrimiento, los conjuntos de microagujas se limpiaron con alcohol isopropílico al 70% (BDH, West Chester, PA) se secaron en una estufa de 35 °C durante 1 h. Los conjuntos de microagujas se sumergieron en la solución de recubrimiento una vez. Se dejó que las microagujas recubiertas se secaran durante 1 h a 35 °C. Para la aplicación in vivo, cada conjunto se fijó a un parche adhesivo de 5 cm<sup>2</sup> con el adhesivo médico de doble cara 1513 (3M Company, St. Paul, MN). Los conjuntos se almacenaron en una bolsa de aluminio opaca y a prueba de humedad (Oliver-Tolas Healthcare Packaging, Feasterville, PA) a temperatura ambiente antes de la aplicación in vivo.

60 La determinación del contenido de lidocaína en la formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se llevó a cabo utilizando un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria, un

automuestreador termostatzado con placa de pocillos, un compartimento de columna termostatzado, y un detector de UV de conjunto de diodos. La formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se desorbió en un volumen adecuado de diluyente, (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA, J T. Baker, Phillipsburg, NJ) en agua), y se inyectó en el sistema de HPLC. Los resultados se cuantificaron frente a un patrón externo de lidocaína (base libre) a una concentración similar a la cantidad del recubrimiento. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18, tamaño de partículas de, 3,51 µm, 150 x 3,0 mm de diámetro interno (Agilent Technologies, Wilmington, DE) para la separación. La fase móvil constó de dos eluyentes: el eluyente A fue agua 100% con 0,1% de TFA, y el eluyente B fue acetonitrilo 100% (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) con 0,1% de TFA. Se aplicó un gradiente lineal de 80/20 a 0/100 (A/B) durante 5 min. El caudal fue de 0,5 ml/min y la longitud de onda de detección por UV fue de 230 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se realizaron un total de 5 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron para proporcionar una cantidad de carga medida de lidocaína de 62,3±2,0 mcg/conjunto.

El suministro in vivo de lidocaína al tejido utilizando conjunto de microagujas recubiertas descrito anteriormente se determinó utilizando cerdas adultas jóvenes de raza mixta (Yorkshire X de Midwest Research Swine, Gibbon, MN). Para el estudio se seleccionaron cerdos con un mínimo de pigmentación de la piel y con pesos de 10-40 kg. Los animales se sedaron inicialmente con ketamina (10 mg/kg) y se administró glicopirrolato (0,011 mg/kg) por vía intramuscular para reducir las secreciones salivares, traqueobronquiales, y faríngeas. Se eliminó el pelo y la suciedad sobre la piel del cerdo en los lugares de aplicación previstos antes de la aplicación del conjunto de microagujas para minimizar las complicaciones. Los lugares de prueba de la piel se seleccionaron basándose en la ausencia de pigmentación y de daños en la piel. Primero se cortó el pelo utilizando una afeitadora eléctrica seguido por un afeitado con una máquina de afeitar desechable multihoja húmeda (Schick Xtreme3) y crema de afeitar (Gillette Foamy Regular) mientras el animal estaba bajo anestesia.

Se logró un plano quirúrgico ligero de anestesia administrando isoflurano al 1,5%-5% en 1,5-4 L de oxígeno con una máscara. Los animales anestesiados se situaron reclinados lateralmente sobre almohadillas de mesa aisladas. Durante el experimento, los animales se situaron sobre una mesa calefactada para controlar la temperatura corporal en aproximadamente 38 °C. Se observó a los animales de forma continua hasta que se alcanzó una recuperación normal. Se aplicó a la nevadura del cerdo un conjunto de microagujas con un aplicador de resorte que proporcionaba una velocidad de impacto de aproximadamente 8 m/s, se mantuvo en el sitio con el aplicador durante 5 segundos antes de retirar el aplicador, y permaneció en contacto con la piel durante 1 minuto. El aplicador se describió previamente en la publicación internacional N.º WO 2005/123173 A1. Se retiró el parche y el lugar de aplicación se limpió con una bola de algodón humedecida con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (EMD chemicals Inc., Gibbstown, NJ) para eliminar cualquier lidocaína residual que quedara en la superficie de la piel. Tras esta limpieza, se utilizó una bola de algodón seco para eliminar cualquier PBS residual. Se obtuvo una biopsia de piel de 4 mm (Disposable Biopsy Punch de Miltex Inc., York, PA) del lugar de aplicación del conjunto de microagujas tras la retirada del conjunto en los tiempos de 0, 5, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras de punción de la biopsia se almacenaron a -20 °C hasta que se analizaron.

La instalación para animales utilizada fue acreditada por la Association for Assessment of Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC, Frederick, Maryland) y todos los procedimientos se realizaron conforme a un protocolo aprobado del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

La lidocaína se extrajo de cada punción de biopsia de tejido del cerdo utilizando una digestión enzimática. El tejido de la piel se pesó en un vial de vidrio, seguidamente se añadió al vial tampón de digestión de tejidos que contenía 0,1 U de proteinasa K (EMD Chemicals, San Diego, CA) por mg de tejido cutáneo. El tejido se digirió a 55 °C durante 5 horas. El proceso de digestión produjo una solución de muestra homogénea.

Se utilizó la precipitación de proteínas para preparar las muestras de tejido digerido para su análisis mediante LC/MS/MS. La proteína se eliminó de las muestras de tejido digeridas añadiendo 2 volúmenes de metanol, que contiene mepivacaína como patrón interno, seguido de una centrifugación a 14.000 RPM durante 10 minutos. La muestra resultante se analizó de forma cuantitativa utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar los iones de producto resultantes de las transiciones m/z: 235 → 86,2 para la lidocaína, y 247 → 97,5 para la mepivacaína. El intervalo lineal para la lidocaína fue de 50,0 a 20.000 ng/ml evaluados utilizando una ponderación de curva de 1/x<sup>2</sup>.

Se realizaron un total de 3 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron y se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Concentración en tejidos de lidocaína

	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Concentración en tejidos de lidocaína (ng/mg)	271,0	207,7	119,8	122,7	53,8	42,1	29,5
Desviación típica (ng/mg)	57,3	61,6	47,8	7,4	22,2	7,1	8,9

Ejemplo comparativo 1*Formulación que contiene lidocaína sin componente prolongador de dosis*

5 Los conjuntos de microagujas fueron moldeados por inyección (3M, St. Paul, MN) a partir de polímero cristalino líquido (LCP) de grado médico Clase VI (Vectra © MT1300, Ticona Plastics, Auburn Hills, Michigan) con una superficie específica de aproximadamente 1,27 cm<sup>2</sup>. Cada conjunto de microagujas incluía 316 microagujas cuadrangulares de forma piramidal dispuestas en un diseño octogonal, con alturas nominales de microaguja de 500 micrómetros, una relación dimensional de aproximadamente 3:1, y una distancia nominal de punta a punta entre microagujas vecinas de 550 micrómetros.

10 La lidocaína se recubrió en los conjuntos de microagujas utilizando un proceso de recubrimiento por inmersión con una formulación que comprende 30% de dextrano (de Pharmacosmos, Holbaek, Dinamarca) 30% de lidocaína hidrocloreto (Sigma, St. Louis, MO). Antes del recubrimiento, los conjuntos de microagujas se limpiaron con alcohol isopropílico al 70% (BDH, West Chester, PA) y se secaron en una estufa de 35 °C durante 1 h. Los conjuntos de microagujas se sumergieron en la solución de recubrimiento una vez. Las microagujas recubiertas se dejaron secar durante 1 h a 35 °C. Para la aplicación in vivo, cada conjunto se fijó a un parche adhesivo de 5 cm<sup>2</sup> con el adhesivo médico de doble cara 1513 (3M Company, St. Paul, MN). Los conjuntos se almacenaron en una bolsa de aluminio opaca y a prueba de humedad (Oliver-Tolas Healthcare Packaging, Feasterville, PA) a temperatura ambiente antes de la aplicación in vivo.

20 La determinación del contenido de lidocaína en la formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se llevó a cabo utilizando un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria, un automuestreador termostatzado con placa de pocillos, un compartimento de columna termostatzado, y un detector de UV de conjunto de diodos. La formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se desorbió en un volumen adecuado de diluyente, (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA, J T. Baker, Phillipsburg, NJ) en agua), y se inyectó en el sistema de HPLC. Los resultados se cuantificaron frente a un patrón externo de lidocaína (base libre) a una concentración similar a la cantidad del recubrimiento. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18, tamaño de partículas de 3,51 µm, 150 x 3,0 mm de diámetro interno. (Agilent Technologies, Wilmington, DE) para la separación. La fase móvil constó de dos eluyentes: el eluyente A fue 100% agua con 0,1% de TFA, y el eluyente B fue 100% acetonitrilo (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) con 0,1% de TFA. Se aplicó un gradiente lineal de 80/20 a 0/100 (A/B) durante 5 min. El caudal fue de 0,5 ml/min y la longitud de onda de detección por UV fue de 230 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se realizaron un total de 5 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron para proporcionar una cantidad de carga medida de lidocaína de 94,0±9,0 mcg/conjunto.

35 El suministro in vivo de lidocaína al tejido utilizando conjunto de microagujas recubiertas descrito anteriormente se determinó utilizando cerdas adultas jóvenes de raza mixta (Yorkshire X de Midwest Research Swine, Gibbon, MN). Para el estudio se seleccionaron cerdos con un mínimo de pigmentación de la piel y con pesos de 10-40 kg. Los animales se sedaron inicialmente con ketamina (10 mg/kg) y se administró glicopirrolato (0,011 mg/kg) por vía intramuscular para reducir las secreciones salivares, traqueobronquiales, y faríngeas. Se eliminó el pelo y la suciedad sobre la piel del cerdo en los lugares de aplicación previstos antes de la aplicación del conjunto de microagujas para minimizar las complicaciones. Los lugares de prueba de la piel se seleccionaron basándose en la ausencia de pigmentación y de daños en la piel. Primero se cortó el pelo utilizando una afeitadora eléctrica seguido por un afeitado con una máquina de afeitar desechable multihoja húmeda (Schick Xtreme3) y crema de afeitar (Gillette Foamy Regular) mientras el animal estaba bajo anestesia.

45 Se logró un plano quirúrgico ligero de anestesia administrando isoflurano al 1,5%-5% en 1,5-4 L de oxígeno con una máscara. Los animales anestesiados se situaron reclinados lateralmente sobre almohadillas de mesa aisladas. Durante el experimento, los animales se situaron sobre una mesa calefactada para controlar la temperatura corporal en aproximadamente 38 °C. Se observó a los animales de forma continua hasta que se alcanzó una recuperación normal. Se aplicó a la nevadura del cerdo un conjunto de microagujas con un aplicador de resorte que proporcionaba una velocidad de impacto de aproximadamente 8 m/s, se mantuvo en el sitio con el aplicador durante 5 segundos antes de retirar el aplicador, y permaneció en contacto con la piel durante 1 minuto. El aplicador se describió previamente en la publicación internacional N.º WO 2005/123173 A1. Se retiró el parche y el lugar de aplicación se limpió con una bola de algodón humedecida con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (EMD chemicals Inc., Gibbstown, NJ) para eliminar cualquier lidocaína residual que quedara en la superficie de la piel. Tras esta limpieza, se utilizó una bola de algodón seco para eliminar cualquier PBS residual. Se obtuvo una biopsia de piel de 4 mm (Disposable Biopsy Punch de Miltex Inc., York, PA) del lugar de aplicación del conjunto de microagujas tras la retirada del conjunto en los tiempos de 0, 5, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras de punción de la biopsia se almacenaron a -20 °C hasta que se analizaron.

60 La instalación para animales utilizada fue acreditada por la Association for Assessment of Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC, Frederick, Maryland) y todos los procedimientos se realizaron conforme a un protocolo aprobado del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

65 La lidocaína se extrajo de cada punción de biopsia de tejido del cerdo utilizando una digestión enzimática. El tejido de la piel se pesó en un vial de vidrio, seguidamente se añadió al vial tampón de digestión de tejidos que contenía 0,1 U de proteinasa K (EMD Chemicals, San Diego, CA) por mg de tejido cutáneo. El tejido se digirió a 55 °C durante 5 horas. El proceso de digestión produjo una solución de muestra homogénea.

Se utilizó la precipitación de proteínas para preparar las muestras de tejido digerido para su análisis mediante LC/MS/MS. La proteína se eliminó de las muestras de tejido digeridas añadiendo 2 volúmenes de metanol, que contiene mepivacaína como patrón interno, seguido de una centrifugación a 14.000 RPM durante 10 minutos. La muestra resultante se analizó de forma cuantitativa utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar los iones de producto resultantes de las transiciones m/z: 235 → 86,2 para la lidocaína y 247 → 97,5 para la mepivacaína. El intervalo lineal para la lidocaína fue de 50,0 a 20.000 ng/ml evaluados utilizando una ponderación de curva de  $1/x^2$ .

Se realizaron un total de 3 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron y se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Concentración en tejidos de lidocaína

	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Concentración en tejidos de lidocaína (ng/mg)	129,7	59,5	45,6	21,5	15,7	12,6	5,0
Desviación típica (ng/mg)	24,7	19,2	8,8	4,9	7,6	2,9	2,0

#### Ejemplo comparativo 2

##### *Formulación que contiene prilocaína sin componente prolongador de dosis*

Los conjuntos de microaguja se moldearon por inyección (3M, St. Paul, MN) de Clase VI, polímero cristalino líquido de grado médico (LCP) (Vectra ® MT1300, Ticona Plastics, Auburn Hills, Michigan) con una superficie específica de aproximadamente 1,27 cm<sup>2</sup>. Cada conjunto de microagujas incluía 316 microagujas cuadrangulares de forma piramidal dispuestas en un diseño octogonal, con alturas nominales de microaguja de 500 micrómetros, una relación dimensional de aproximadamente 3:1, y una distancia nominal de punta a punta entre microagujas vecinas de 550 micrómetros.

La prilocaína estaba recubierta en los conjuntos de microagujas utilizando un proceso de recubrimiento por inmersión con una formulación que comprende 30% de dextrano (de Pharmacosmos, Holbaek, Dinamarca), 15% de prilocaína hidrocloreto (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ). Antes del recubrimiento, los conjuntos de microagujas se limpiaron con alcohol isopropílico al 70% (BDH, West Chester, PA) y se secaron en una estufa de 35 °C durante 1 h. Los conjuntos de microagujas se sumergieron en la solución de recubrimiento una vez. Se dejó que las microagujas recubiertas se secaran durante 1 h a 35 °C. Para la aplicación in vivo, cada conjunto se fijó a un parche adhesivo de 5 cm<sup>2</sup> con el adhesivo médico de doble cara 1513 (3M Company, St. Paul, MN). Los conjuntos se almacenaron en una bolsa de aluminio opaca y a prueba de humedad (Oliver-Tolas Healthcare Packaging, Feasterville, PA) a temperatura ambiente antes de la aplicación in vivo.

La determinación del contenido de prilocaína en la formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se llevó a cabo utilizando un HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria, un automuestreador termostatzado con placa de pocillos, un compartimento de columna termostatzado, y un detector de UV de conjunto de diodos. La formulación recubierta sobre las microagujas de un conjunto se desorbió en un volumen adecuado de diluyente, (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA, J T. Baker, Phillipsburg, NJ) en agua), y se inyectó en el sistema de HPLC. Los resultados se cuantificaron frente a un patrón externo de prilocaína (base libre) a una concentración similar a la cantidad del recubrimiento. Se utilizó una columna Zorbax SB-C18, tamaño de partículas de 3,5 µm, 150 x 3,0 mm de diámetro interno. (Agilent Technologies, Wilmington, DE) para la separación. La fase móvil constó de dos eluyentes: el eluyente A fue agua 100% con 0,1% de TFA, y el eluyente B fue acetonitrilo 100% (Spectrum Chemical & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) con 0,1% de TFA. Se aplicó un gradiente lineal de 80/20 a 0/100 (A/B) durante 5 min. El caudal fue de 0,5 ml/min y la longitud de onda de detección por UV fue de 230 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se realizaron un total de 5 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron para proporcionar una cantidad medida de carga de prilocaína de 51,3±1,6 mcg/conjunto.

El suministro in vivo de prilocaína al tejido utilizando el conjunto de microagujas recubierto descrito anteriormente se determinó utilizando cerdas jóvenes adultas de raza mixta (Yorkshire X de Midwest Research Swine, Gibbon, MN). Para el estudio se seleccionaron cerdos con un mínimo de pigmentación de la piel y con pesos de 10-40 kg. Los animales se sedaron inicialmente con ketamina (10 mg/kg) y se administró glicopirrolato (0,011 mg/kg) por vía intramuscular para reducir las secreciones salivares, traqueobronquiales, y faríngeas. Se eliminó el pelo y la suciedad sobre la piel del cerdo en los lugares de aplicación previstos antes de la aplicación del conjunto de microagujas para minimizar las complicaciones. Los lugares de prueba de la piel se seleccionaron basándose en la ausencia de pigmentación y de daños en la piel. Primero se cortó el pelo utilizando una afeitadora eléctrica seguido por un afeitado con una máquina de afeitar desechable multihoja húmeda (Schick Xtreme3) y crema de afeitar (Gillette Foamy Regular) mientras el animal estaba bajo anestesia.

Se logró un plano quirúrgico ligero de anestesia administrando isoflurano al 1,5%-5% en 1,5-4 L de oxígeno con una máscara. Los animales anestesiados se situaron reclinados lateralmente sobre almohadillas de mesa aisladas. Durante el

experimento, los animales se situaron sobre una mesa calefactada para controlar la temperatura corporal en aproximadamente 38 °C. Se observó a los animales de forma continua hasta que se alcanzó una recuperación normal. Se aplicó a la nervadura del cerdo un conjunto de microagujas con un aplicador de resorte que proporcionaba una velocidad de impacto de aproximadamente 8 m/s, se mantuvo en el sitio con el aplicador durante 5 segundos antes de retirar el aplicador, y permaneció en contacto con la piel durante 1 minuto. El aplicador se describió previamente en la publicación internacional N.º WO 2005/123173 A1. Se retiró el parche y el lugar de aplicación se limpió con una bola de algodón humedecida con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (EMD chemicals Inc., Gibbstown, NJ) para eliminar cualquier prilocaína residual que quedara en la superficie de la piel. Tras esta limpieza, se utilizó una bola de algodón seco para eliminar cualquier PBS residual. Se obtuvo una biopsia de piel de 4 mm (Disponible Biopsy Punch de Millex Inc., York, PA) del lugar de aplicación del conjunto de microagujas tras la retirada del conjunto en los tiempos de 0, 5, 15, 30, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras de punción de la biopsia se almacenaron a -20 °C hasta que se analizaron.

La instalación para animales utilizada fue acreditada por la Association for Assessment of Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC, Frederick, Maryland) y todos los procedimientos se realizaron conforme a un protocolo aprobado del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

La prilocaína se extrajo de cada punción de biopsia de tejido cutáneo del cerdo utilizando una digestión enzimática. El tejido de la piel se pesó en un vial de vidrio, seguidamente se añadió al vial tampón de digestión de tejidos que contenía 0,1 U de proteinasa K (EMD Chemicals, San Diego, CA) por mg de tejido cutáneo. El tejido se digirió a 55 °C durante 5 horas. El proceso de digestión produjo una solución de muestra homogénea.

Se utilizó la precipitación de proteínas para preparar las muestras de tejido digerido para su análisis mediante LC/MS/MS. La proteína se eliminó de las muestras de tejido digeridas añadiendo 2 volúmenes de metanol, que contiene mepivacaína como patrón interno, seguido de una centrifugación a 14.000 RPM durante 10 minutos. La muestra resultante se analizó de forma cuantitativa utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar los iones de producto resultantes de las transiciones m/z: 221,1 → 86,1 para la prilocaína y 247 → 97,5 para la mepivacaína. El intervalo lineal para la prilocaína fue de 50,0 a 20.000 ng/ml evaluado utilizando una ponderación de curva de 1/x<sup>2</sup>.

Se realizaron un total de 3 réplicas. Los resultados de las réplicas individuales se promediaron y se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Concentración en tejidos de prilocaína

	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Concentración en tejidos de prilocaína (ng/mg)	79,0	48,9	41,1	16,3	7,2	6,3	2,8
Desviación típica (ng/mg)	17,5	9,0	29,5	5,6	2,5	0,8	1,0

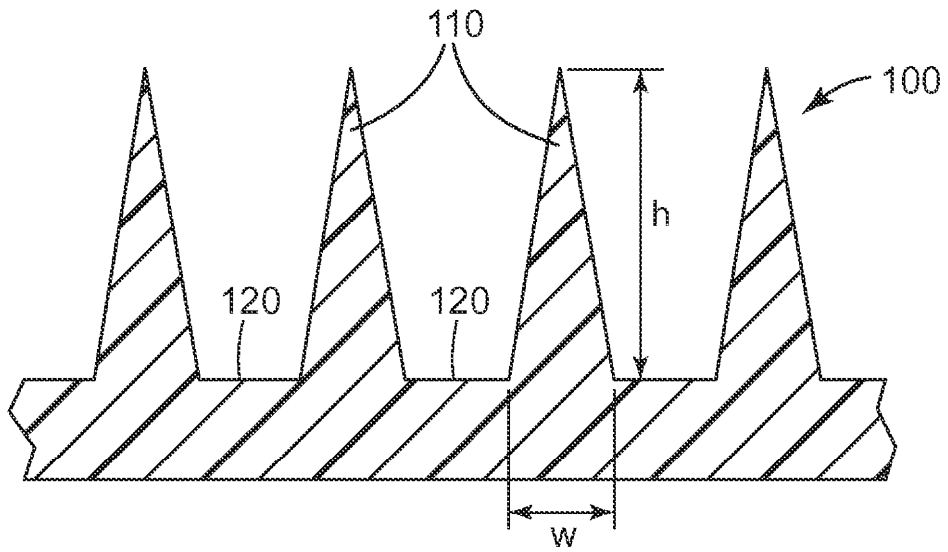
**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico, que comprende:
- 5 un conjunto de microagujas, y
- un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas,
- en donde el recubrimiento comprende:
- 10 un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y
- un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en
- 15 tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos;
- en donde el anestésico local está presente en una cantidad de al menos 1% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, y
- 20 en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica.
2. Un método de prolongar una dosis de anestésico local suministrado por vía tópica en tejidos de mamífero, comprendiendo el método:
- 25 el contacto del tejido con un dispositivo de microaguja recubierta con anestésico local,
- en donde el dispositivo comprende:
- un conjunto de microagujas, y
- 30 un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas,
- en donde el recubrimiento comprende:
- 35 un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y
- un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en
- 40 tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína, y una combinación de los mismos;
- en donde el anestésico local está presente en una cantidad de al menos 1% en peso con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, y
- 45 en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica
3. Un método de fabricación de un dispositivo de microaguja recubierto de anestésico local que comprende:
- proporcionar un conjunto de microagujas,
- 50 proporcionar una composición que comprende:
- un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos;
- 55 un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos; y
- un vehículo volatilizable;
- 60 poner en contacto de las microagujas con la composición, y
- volatilizar al menos una parte del vehículo para proporcionar un recubrimiento dispuesto sobre las microagujas;
- 65 en donde el recubrimiento comprende el anestésico local en una cantidad de al menos 1% en peso respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento, en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica; y

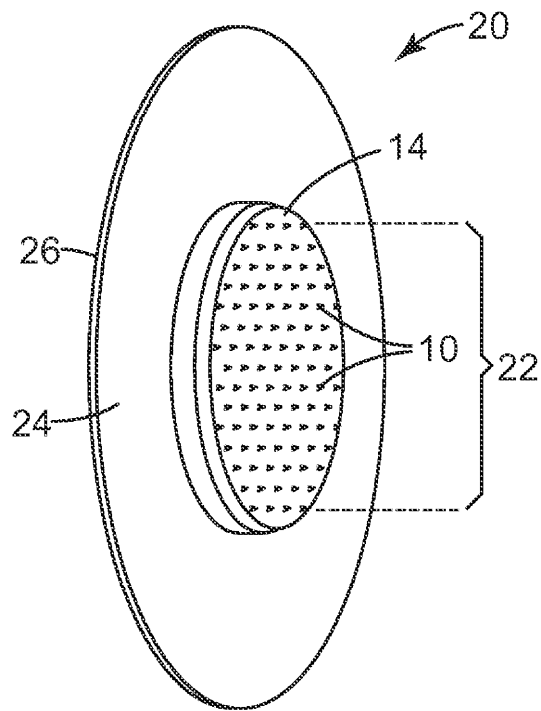
en donde el dispositivo comprende el conjunto de microagujas con el recubrimiento dispuesto sobre las microagujas.

- 5 4. El método de la reivindicación 3, en donde las microagujas tienen cada una una punta y una base, extendiéndose la punta una distancia desde la base, y el contacto se lleva a cabo poniendo en contacto las puntas de las microagujas y una parte de las microagujas que se extiende con la composición no más de 90 por ciento de la distancia desde las puntas a las bases.
- 10 5. El dispositivo de la reivindicación 1 o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, y 4, en donde el recubrimiento además comprende al menos un excipiente.
6. El dispositivo de la reivindicación 5 o el método de la reivindicación 5, en donde el recubrimiento comprende de 10% a 75% en peso de el al menos un excipiente, con respecto al peso total de los sólidos en el recubrimiento.
- 15 7. El dispositivo de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6 o el método de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6, en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, dextrinas, dextranos, hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicoles, aminoácidos, péptidos, polisorbato, albúmina del suero humana, sacarina sódica dihidrato, y una combinación de los mismos.
- 20 8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, y 7 o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, y 7, en donde el al menos un excipiente es un sacárido.
9. El dispositivo de la reivindicación 8 o el método de la reivindicación 8, en donde el sacárido se selecciona del grupo que consiste en dextrano, sacarosa, trealosa, y una combinación de los mismos.
- 25 10. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 hasta 9 o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde el anestésico local está presente en una cantidad de 20% a 90% en peso, con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento.
- 30 11. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 10 o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde el componente prolongador de dosis está presente en una cantidad de 2% a 48% en peso, con respecto al peso total de sólidos en el recubrimiento.
- 35 12. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 11 o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde el recubrimiento está presente en las microagujas en una cantidad promedio de 0,01 a 2 microgramos por microaguja.
- 40 13. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 12 o el método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde las microagujas tienen una altura de 200 a 1000 micrómetros.
- 45 14. El dispositivo de la reivindicación 13 o el método de la reivindicación 13, en donde al menos el 50% de las microagujas tienen el recubrimiento presente en las microagujas cerca de la punta y extendiéndose no más del 50 por ciento de la distancia a la base.
- 50 15. Un dispositivo médico, que comprende un conjunto de microagujas solubles, comprendiendo las microagujas:  
un material de matriz soluble;  
al menos 1% en peso de un anestésico local seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, prilocaína, y una combinación de los mismos; y  
un componente prolongador de dosis de anestésico local seleccionado del grupo que consiste en tetracaína, ropivacaína, bupivacaína, procaína y una combinación de los mismos;
- 55 en donde el anestésico local y el componente prolongador de dosis están en una relación de peso no eutéctica, y en donde el % en peso es con respecto al peso total de sólidos en todas las partes de las microagujas solubles que contienen el anestésico local.

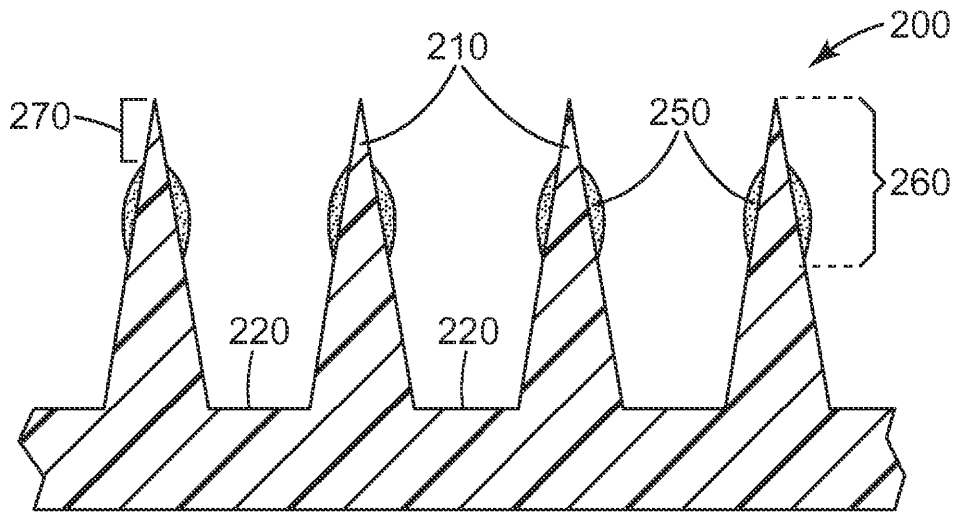




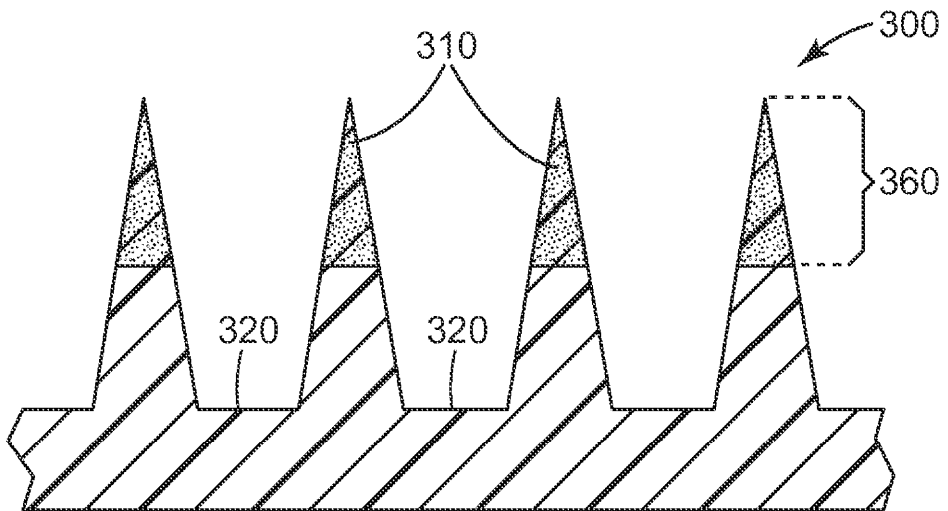
*Fig. 1*



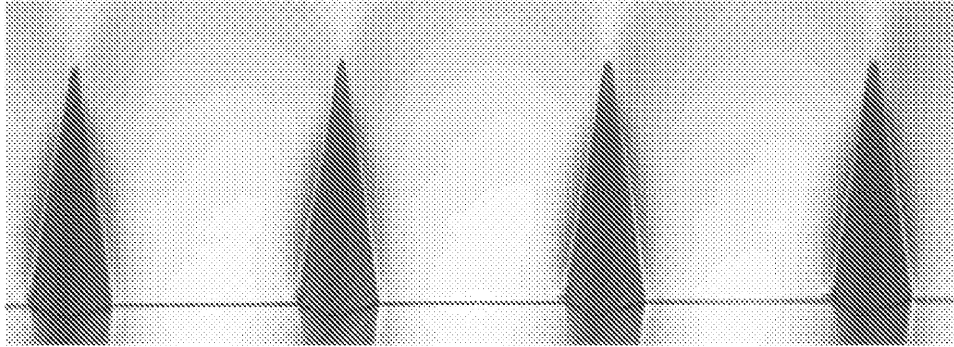
*Fig. 2*



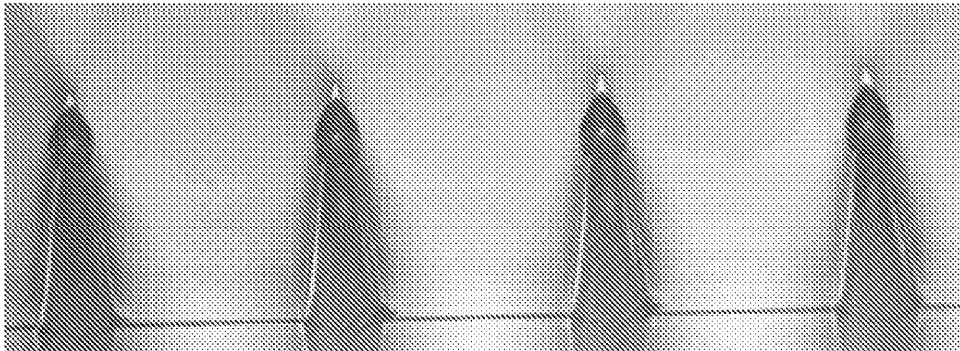
*Fig. 3*



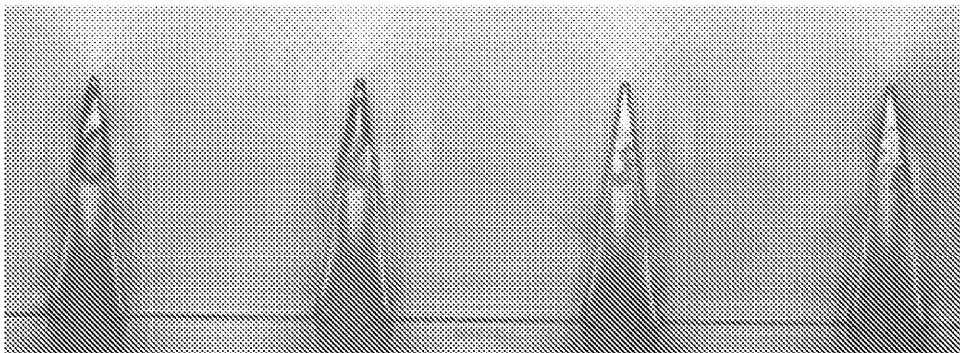
*Fig. 4*



*Fig. 5*



*Fig. 6*



*Fig. 7*