(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 657 432**

(51) Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)
A61B 17/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2003** **E 16169887 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 3075410**

(54) Título: **Matrices de microprotuberancias y métodos para utilizarlas para administrar sustancias a tejido**

(30) Prioridad:

29.08.2002 US 406694 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2018

(73) Titular/es:

BECTON DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
One Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US

(72) Inventor/es:

LASTOVICH, ALEXANDER G.;
ALARCON, JASON B.;
DEKKER, JOHN, P. III;
HAIDER, M. ISHAQ;
MIKSZTA, JOHN A.;
MARTIN, FRANK E. y
O'CONNOR, SCOTT A.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 432 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

Matrices de microprotuberancias y métodos para utilizarlas para administrar sustancias a tejido

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º 60/406,694, presentada el 29 de agosto de 2002. Esta solicitud también está relacionada con la solicitud de EE.UU. con n.º de serie 10/_, (n.º de expediente del apoderado P-5369A 7767-191670) y la solicitud de EE.UU. con n.º de serie 10/_, (n.º de expediente del apoderado P-5370 7767-174190).

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para erosionar tejido tal como la epidermis de animales y, en particular, de seres humanos. Más particularmente, la invención está dirigida a matrices que contienen microprotuberancias erosionantes y a métodos para utilizar tales matrices para erosionar la capa de estrato córneo de la epidermis humana para así favorecer la administración intradérmica o el muestreo de una sustancia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La administración de sustancias al organismo a través de la piel ha sido típicamente invasiva, con agujas y jeringas para facilitar la inyección intradérmica (ID), intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Estos métodos son dolorosos para el paciente, requieren los conocimientos de un profesional entrenado y con frecuencia producen hemorragia. Se han realizado intentos para superar estos inconvenientes mediante el empleo de dispositivos que erosionan el estrato córneo, la fina capa externa de células queratinizadas que tiene unos 10-20 µm de grosor. La sustancia bioactiva se administra a la epidermis viable expuesta.

Esta técnica evita la red nerviosa y sitúa la sustancia bioactiva en las proximidades de los vasos sanguíneos y el sistema linfático para que la sustancia sea absorbida y suministrada a todo el organismo.

Para la administración tópica de vacunas, la propia epidermis constituye un objetivo particularmente deseable, ya que es rica en células presentadoras de antígenos. En comparación, la capa dérmica por debajo de la epidermis contiene menos células presentadoras de antígeno. Además, el estrato córneo y la epidermis no contienen nervios ni vasos sanguíneos, por lo que este método tiene la ventaja de ser esencialmente indoloro y exento de sangre, al tiempo que proporciona acceso a las capas cutáneas capaces de responder al antígeno.

La técnica anterior describe diversos dispositivos y métodos para alterar el estrato córneo con el propósito de administrar sustancias al organismo. Por ejemplo, se puede conseguir la ruptura del estrato córneo por punción, tal como se enseña en la patente de EE.UU. 5,679,647 de Carson, *et al*. Esta patente enseña que se pueden revestir con polinucleótidos u oligonucleótidos púas de pequeño diámetro, como las que se encuentran en dispositivos utilizados para pruebas cutáneas de tuberculina y pruebas de alergia, y utilizarlas para administrar estos materiales a la piel. El método para utilizar tales dispositivos implica punzar la piel con las púas, dando como resultado la inyección intracutánea de la sustancia revestida.

La patente de EE.UU. 5,003,987; la patente de EE.UU. 5,879,326 y la patente de EE.UU. 3,964,482 enseñan desgarrar el estrato córneo mediante corte.

El documento WO 00/74766 A1 describe una estructura de microagujas intracutáneas con filo, que tiene una microaguja hueca con un filo sustancialmente agudo que incluye al menos una cuchilla longitudinal en la superficie superior de la punta de la microaguja para ayudar a la penetración del estrato córneo de la piel.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

El objeto de la invención lo define la reivindicación independiente 1.

La presente invención está dirigida a matrices que contienen microprotuberancias erosionantes ("micromatrices" o "microerosionadores") y métodos para utilizar tales micromatrices para erosionar la epidermis de animales y, en particular, para erosionar la capa de estrato córneo de la epidermis humana. Las micromatrices de la presente invención comprenden una platina y microprotuberancias dispuestas espacialmente siguiendo patrones, incluidos patrones aleatorios sobre dicha platina. La presente invención también abarca la forma de la platina sobre la cual, o en la cual, están dispuestas las microprotuberancias, las formas y dimensiones de las microprotuberancias individuales y la disposición espacial de las microprotuberancias.

Un aspecto de la invención está dirigido a un método y dispositivo para preparar un sitio de administración en la piel, con el propósito de mejorar la administración de un agente farmacéutico a través del estrato córneo de la piel, a una profundidad suficiente en la cual el agente farmacéutico pueda ser absorbido y utilizado por el organismo. Estas preparaciones se llevan a cabo mediante el uso de un dispositivo para impartir un movimiento de rotación a todo el dispositivo microerosionante o a la o las micromatrices erosionantes de un dispositivo microerosionante, con el propósito de alterar el estrato córneo. Como alternativa, se puede emplear un movimiento de tipo lineal para alterar el estrato córneo.

La presente invención proporciona microprotuberancias en matrices de disposiciones aleatorias y que siguen patrones, y métodos para erosionar la piel en combinación con la administración de una o más sustancias bioactivas. Tales sustancias bioactivas incluyen, pero sin limitación, vacunas, productos farmacéuticos, neurotransmisores, alérgenos, analgésicos, ácidos nucleicos, aminoácidos, derivados de aminoácido, péptidos o polipéptidos. Por medio de la presente invención se pueden administrar numerosas sustancias bioactivas. Por ejemplo, se ha descubierto que, cuando se administran de forma simultánea con erosión del estrato córneo, los ácidos nucleicos presentan una expresión génica acrecentada y producen una respuesta inmune acrecentada contra la proteína expresada. Análogamente, los alérgenos suministrados de forma simultánea con erosión producen una respuesta inmune más vigorosa que los métodos convencionales de prueba de alérgenos. La sustancia bioactiva se puede administrar de forma simultánea con la erosión o inmediatamente antes de la erosión, por ejemplo, disponiendo la sustancia bioactiva en la zona diana de la epidermis antes de la erosión.

En general, una micromatriz según la invención comprende una platina que tiene al menos una superficie principal. Esta superficie es una superficie para microprotuberancias que tiene una pluralidad de microprotuberancias dispuestas de manera óptima sobre la misma o en la misma, ya sea de forma aleatoria o bien siguiendo uno o más patrones y disposiciones, y adaptadas para erosionar el estrato córneo, al tiempo que retienen y administran de forma simultánea una sustancia líquida al estrato córneo. Las microprotuberancias según la invención pueden tener cualquier diseño suficiente para erosionar el tejido deseado o diana, pero preferiblemente tienen al menos un borde raspante y se pueden formar mediante diversos métodos reconocidos por los expertos en la técnica.

La platina puede contener también una segunda superficie principal, una superficie de fijación, que es adecuada para fijar la platina a una base u otra superficie, por ejemplo un asidero o dispositivo dispuesto o adaptado para ser asido por un usuario y utilizado para aplicar la matriz a la piel con el propósito de producir estrías de erosión en la misma. En un método preferido de uso, se hacen girar sobre la piel la micromatriz o una pluralidad de micromatrices.

La platina comprende, además, un borde de platina que está formado o configurado para tener una forma de superficie deseada de modo que no afecte negativamente al uso eficaz de la matriz durante el uso. En tales realizaciones de la invención, las formas preferibles para los bordes incluyen un bisel, un radio o un arco que conecte la superficie para microprotuberancias con la superficie de fijación. En otras realizaciones en las que se desea el estiramiento de la piel en la zona diana, se puede dotar a la micromatriz de un borde abrupto, para que la transición entre la base y la micromatriz estire la piel en mayor grado.

En, o sobre, la superficie para microprotuberancias de la platina están montadas, o dispuestas de otro modo, una pluralidad de microprotuberancias, que preferiblemente comprenden al menos un borde raspante. Las microprotuberancias están separadas entre sí y dispuestas al azar o bien siguiendo patrones, junto con una separación predeterminada que retiene fluido, configurada para maximizar la eficacia de administración de la sustancia deseada en el estrato córneo u otra capa gracias a mantener, o retener, la sustancia en el sitio diana o de erosión. Además, la micromatriz está adaptada para presentar las microprotuberancias erosionantes a la superficie a erosionar de una manera que origina un sitio de erosión eficaz y uniforme y, junto con la separación que retiene fluido sobre la misma o en la misma, minimizar el desplazamiento o migración de la sustancia a administrar, ayudando a retener dicha sustancia dentro de los confines de la micromatriz, o en el sitio de erosión, cuando se aplica la micromatriz para erosionar el estrato córneo de una manera predeterminada y prescrita.

La platina también puede tener forma de cúpula, a fin de proporcionar un mayor contacto con la superficie de la piel cuando se presiona el erosionador sobre la piel. Una platina, y por tanto el erosionador, con forma de cúpula se ajusta a la depresión que se produce cuando se presiona el erosionador sobre la piel. Este erosionador con forma de cúpula puede proporcionar una mayor erosión cuando se utilice de forma giratoria o lineal.

Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar matrices de microprotuberancias adecuadas para alterar tejido, por ejemplo epidermis, optimizadas para minimizar el desplazamiento de una sustancia, por ejemplo vacunas y medicamentos, de un sitio a erosionar.

Es un objeto similar de la presente invención proporcionar microprotuberancias con diversas formas, longitudes y anchuras y dispuestas en o sobre matrices, siguiendo patrones predeterminados, de manera que sean adaptables en numerosas combinaciones para minimizar la migración de una o más sustancias específicas que se desean administrar a profundidades específicas del tejido diana y para retener la sustancia dentro de la zona diana.

Según estos objetos y otros, la presente invención proporciona microprotuberancias en matrices con el propósito de administrar eficazmente una sustancia a tejido.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en planta superior de una micromatriz circular según la invención;

la Figura 2 es una vista en perspectiva de una matriz de microprotuberancias similar a la mostrada en la Figura 1;

la Figura 3 es una vista desde el borde de la matriz mostrada en la Figura 2;

la Figura 4 es una vista en planta superior de una realización de una micromatriz de la invención configurada para aplicación por rotación;
la Figura 5 es una vista en planta superior de otra realización de una micromatriz para aplicación circular o por rotación;
la Figura 6 es una vista en planta superior de otra realización de la matriz mostrada en la Figura 5 que tiene canales añadidos a la misma; y
la Figura 7 es una vista en perspectiva de una realización preferida de una micromatriz que comprende zonas sin microprotuberancias y superficies que contienen microprotuberancias resaltadas.
La Figura 8 es una vista en planta superior de otra realización de una micromatriz;
la Figura 9 es una vista en planta superior de otra realización de una micromatriz;
la Figura 10 es una vista en planta superior de otra realización de una micromatriz;
la Figura 11 es una micrografía de otra realización de una micromatriz que tiene una configuración en forma de cúpula;
la Figura 12A es una micrografía de la realización de la Figura 11, antes de la operación de formación de cúpula;
la Figura 12B es una vista en detalle por micrografía de la realización de la Figura 11;
la Figura 13 es una micrografía de otra realización de la invención que contiene microcanales para que el fármaco fluya durante la administración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El tejido dérmico representa una diana atractiva para la administración de vacunas y agentes de terapia génica. En el caso de las vacunas (tanto genéticas como convencionales), la piel constituye un sitio de administración atractivo debido a la alta concentración de células presentadoras de antígeno (CPA) y de precursores de CPA que se encuentran en este tejido, en especial las células de Langerhans (LC) epidérmicas. Diversos agentes de terapia génica están diseñados para el tratamiento de trastornos cutáneos, enfermedades cutáneas y cáncer de piel. En estos casos resulta deseable la administración directa del agente terapéutico al tejido cutáneo afectado. Además, las células cutáneas son una diana atractiva para agentes de terapia génica cuya o cuyas proteínas codificadas sean activas en lugares distantes de la piel. En tales casos, las células cutáneas (por ejemplo, los queratinocitos) pueden funcionar como "biorreactores", produciendo una proteína terapéutica que puede ser absorbida rápidamente hacia la circulación sistémica a través de la dermis papilar. En otros casos, el acceso directo de la vacuna o agente terapéutico a la circulación sistémica es deseable para el tratamiento de trastornos cutáneos distantes. En tales casos, se puede conseguir una distribución sistémica a través de la dermis papilar.

Las propiedades de barrera primaria de la piel, entre ellas la resistencia a la administración de fármacos o vacunas, residen en la capa más externa de la epidermis, denominada estrato córneo. Las capas internas de la epidermis incluyen generalmente tres capas, comúnmente identificadas como estrato granuloso, estrato de Malpigio y estrato germinativo. Cuando un medicamento o vacuna u otra sustancia llega debajo del estrato córneo, no existe esencialmente resistencia alguna a su difusión en las siguientes capas de la piel y su eventual absorción por el organismo.

La administración de una sustancia a la epidermis viable, o a través de la misma, puede ser un método eficaz para facilitar la absorción de algunas sustancias, y particularmente algunas vacunas, por el organismo. La presente invención está dirigida principalmente a un dispositivo y método para facilitar la administración de una sustancia, y en particular un agente farmacéutico, en o a través de la epidermis viable, de modo que se origine una absorción más rápida de cantidades mayores de la sustancia bioactiva o el agente farmacéutico.

En la presente memoria, el término "erosionar" se refiere a eliminar al menos una parte del estrato córneo con el propósito de aumentar la permeabilidad de la piel sin causar excesiva irritación de la piel ni comprometer la barrera cutánea frente a agentes infecciosos. Esto contrasta con "punzar", que produce orificios discretos a través del estrato córneo, con zonas de estrato córneo no alterado entre los orificios.

En la presente memoria, "penetrar" se refiere a entrar en el estrato córneo sin atravesar por completo el estrato córneo y entrar en las capas adyacentes. Esto no quiere decir que no se pueda atravesar por completo el estrato córneo para descubrir la interfaz de la capa subyacente de la piel. Por otra parte, "perforar", se refiere a atravesar por completo el estrato córneo y entrar en las capas adyacentes, debajo del estrato córneo.

En la presente memoria, "fijado" o "fijación" se refiere a cualquier medio o método para sujetar o conseguir de cualquier otra forma que un componente quede fijado de manera no liberable a otro componente. Esta fijación puede incluso adoptar la forma de moldear conjuntamente o conformar conjuntamente de cualquier otra forma los componentes individuales en una sola pieza o una pieza solidaria de cualquier otra manera, o en una compilación de piezas o componentes.

La solicitud de patente de EE.UU. con n.º de serie 10/_, en tramitación junto con la presente, presentada en la misma fecha que la presente (n.º de expediente del apoderado 7767-191670) está dirigida a dispositivos giratorios preferidos.

Las micromatrices de la presente invención comprenden microprotuberancias, separación entre microprotuberancias y otras características para retener o dirigir fluido, configuradas específicamente para erosionar el estrato córneo de una manera giratoria o circular, así como para erosionar de una manera lineal, con el propósito de intensificar la administración de una sustancia a través del estrato córneo de un paciente.

El método giratorio y el dispositivo para hacer girar una superficie de matriz microerosionante según la invención son capaces de erosionar la piel con el propósito de aumentar la zona superficial dentro de la capa epidérmica y mejorar la eficacia de la administración de la sustancia o fármaco o vacuna al organismo del paciente, ya sea a través de captación directa por las células presentadoras de antígenos (CPA), a través de drenaje capilar o a través del fenómeno de drenaje linfático. En realizaciones preferidas, el dispositivo puede erosionar la piel, penetrando el estrato córneo sin perforar el estrato córneo.

Preferiblemente, se hace girar contra una zona deseada de la piel una superficie erosionante que comprende una matriz deseada de microprotuberancias. La erosión circular de la piel, resultante según la invención, altera el estrato córneo, aumentando la superficie específica de la capa epidérmica viable, y minimiza el desplazamiento o migración de la sustancia que se suministra fuera de los confines de la superficie de erosión o el sitio de erosión, de forma que se consigue una concentración de dosis muy acrecentada. La configuración de la o las micromatrices de esta invención, cuando se utilizan junto con un movimiento circular, tiende a mantener la dosis dentro de la zona erosionada de manera giratoria o circular. En consecuencia, se puede limitar la dosis a una zona más pequeña mediante el uso de la administración circular o giratoria según la invención, originando una administración incrementada de sustancia a una parte limitada del cuerpo, ya que no se empuja la sustancia fuera de la zona de aplicación. Por ejemplo, según una realización de la invención la sustancia puede estar contenida en un círculo de 1 cm^2. Es decir, la superficie erosionada mediante el uso de una técnica sustancialmente recta, de vaivén, puede ser aproximadamente dos veces mayor que la superficie erosionada utilizando la técnica circular. Dependiendo del paciente o de la sustancia que se esté administrando, se puede utilizar una zona de erosión menor o mayor y efectuar la administración de una manera circular, con lo que se erosionará una superficie más pequeña que cuando se utilice, con la misma superficie de erosión, una técnica en línea recta, ya que la configuración de la micromatriz no "empuja" o hace migrar la dosis fuera del lugar de la erosión. Como alternativa, se podrían utilizar múltiples sitios en la superficie de la piel, con una superficie de erosión más pequeña en cada sitio.

En realizaciones preferidas de las micromatrices según la invención, cada matriz comprende una platina sobre o en la cual están dispuestas o fijadas las microprotuberancias. Así, la platina comprende un borde de platina y una superficie para microprotuberancias adecuada para montar, moldear, sujetar, fijar o retener de cualquier otra manera una o más microprotuberancias sobre la misma o en la misma. En otra realización preferida, la platina puede comprender, además, una superficie de fijación adecuada para fijar la platina a una base u otra superficie, que está conectada a la superficie para microprotuberancias por el borde de la platina.

La longitud y el grosor de las microprotuberancias se seleccionan basándose en la sustancia particular que se está administrando y en el grosor del estrato córneo en el lugar donde se debe aplicar el dispositivo. Preferiblemente, las microprotuberancias penetran en el estrato córneo sustancialmente sin perforar o atravesar el estrato córneo. Las microprotuberancias pueden tener una longitud de hasta aproximadamente 500 micrómetros. Las microprotuberancias adecuadas tienen una longitud de aproximadamente 5 a 500 micrómetros. En la realización ilustrada, las microprotuberancias tienen una forma generalmente piramidal y son perpendiculares al plano del dispositivo. Estas formas presentan ventajas particulares por cuanto aseguran que se produce la erosión hasta la profundidad deseada. En realizaciones preferidas, las microprotuberancias son miembros macizos. En realizaciones alternativas, las microprotuberancias pueden ser huecas.

Las microprotuberancias 14 pueden estar separadas de manera uniforme en filas y columnas, para formar una matriz que entra en contacto con la piel y penetra en el estrato córneo durante la erosión. Como alternativa, se puede utilizar una matriz polar de microprotuberancias. Se puede hacer variar la separación entre las microprotuberancias dependiendo de la sustancia que se administra, ya sea sobre la superficie de la piel o dentro del tejido cutáneo. Típicamente, las filas de microprotuberancias están separadas de manera que proporcionan una densidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por milímetro (mm). Generalmente, las filas o las columnas están separadas por una distancia sustancialmente igual a la separación entre las microprotuberancias de la matriz, al objeto de proporcionar una densidad de microprotuberancias de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 microprotuberancias por mm^2. En otra realización, las microprotuberancias pueden estar dispuestas siguiendo un patrón circular. En otra realización más, las microprotuberancias pueden estar dispuestas en un patrón aleatorio. Cuando están dispuestas en columnas y filas, la distancia entre los centros de las microprotuberancias es preferiblemente al menos el doble de la longitud de las microprotuberancias. En una realización, la distancia entre los centros de las microprotuberancias es el doble de la longitud de las microprotuberancias ± 10 micrómetros. También se incluye una separación mayor, de hasta 3, 4, 5 y más múltiplos de la longitud de las microprotuberancias. Además, como se ha indicado más arriba, la configuración de las microprotuberancias puede ser tal que la altura de las microprotuberancias puede ser mayor que la profundidad a la cual penetren en la piel tales protuberancias.

La platina de una matriz de microprotuberancias según la invención puede tener un grosor medido entre la superficie

de fijación y la superficie para microprotuberancias, o desde la superficie para microprotuberancias y la superficie a la cual se sujeta, se moldea o se fija de cualquier otra manera la placa, especialmente en un caso en el cual esa superficie y la platina estén conformadas solidariamente. El grosor de la platina puede ser uniforme o no uniforme, según se desee. Por ejemplo, en algunas aplicaciones, la platina puede tener forma de cuña con el fin de variar la presión mientras se utiliza la matriz de microprotuberancias para erosionar la epidermis, o bien para encajar en un rebaje complementario dentro de una base. Como alternativa, la platina puede ser escalonada o consistir en mesetas de distintas alturas y profundidades. Las matrices según la invención son útiles para administrar una o más sustancias a tejido, por ejemplo la epidermis de un animal, y son especialmente útiles para administrar una o más sustancias, por ejemplo vacunas, al estrato córneo, para ser absorbidas por el sujeto.

La sustancia a administrar por medio de los métodos de esta invención se puede aplicar a la piel antes de la erosión o de manera simultánea a la erosión. La sustancia puede ser aplicada a la piel de cualquier forma farmacéuticamente aceptable. En una realización, se aplica la sustancia a la piel y después se presiona contra la piel un dispositivo erosionante mientras se hace girar o se mueve de una manera circular sobre la piel y la sustancia. Para producir la erosión se prefiere utilizar la cantidad mínima de fuerza dirigida hacia abajo que logre el resultado deseado. La cantidad de fuerza y rotación requeridas para conseguir la erosión necesaria a fin de lograr una administración eficaz depende del fármaco o vacuna a administrar. Un experto ordinario en la técnica podrá determinar, mediante experimentación rutinaria, la cantidad adecuada de fuerza y rotación (y, por tanto, la erosión resultante) para lograr la cantidad adecuada de administración de fármaco o vacuna.

En una realización, la sustancia se puede aplicar en forma seca a la superficie erosionante o a una superficie adyacente a la misma, o incluso estar contenida dentro de un depósito de almacenamiento del dispositivo de suministro, o dentro del mismo, antes de la aplicación. En esta realización, se puede aplicar a la piel en el sitio de administración un líquido reconstituyente, antes de o simultáneamente con la aplicación del dispositivo erosionante revestido con sustancia. Después se hace girar la superficie erosionante contra la piel, o se frota en forma circular sobre la misma, de manera que simultáneamente o con posterioridad se disuelve la sustancia en el líquido reconstituyente en la superficie de la piel, y se administra de forma simultánea a la erosión.

En una realización, el líquido reconstituyente puede estar contenido en el dispositivo erosionante o dentro del mismo, y se libera a través de aberturas en la platina con el fin de disolver la sustancia cuando se aplica el dispositivo a la piel para efectuar la erosión. Debido a la contención del líquido dentro de la zona de erosión cuando se utiliza un movimiento erosionante circular o lineal, también se puede reducir el volumen de líquido reconstituyente, dependiendo de lo que la sustancia a aplicar requiera.

Según la invención, en la piel de un sujeto se producirá una alteración de la piel de forma circular, por ejemplo estrías u otras aberturas. Si la superficie erosionante del microerosionador se compone de matrices de microprotuberancias, rectangulares, cuadradas o con otra configuración, que contienen depresiones o canales en las platinas, cuando se hace girar o se da vueltas el dispositivo microerosionante estos canales ayudan a retener el líquido reconstituyente, o la sustancia activa, dentro de la zona erosionada y así se puede minimizar la cantidad de líquido perdido debido a la fuerza centrífuga de la superficie erosionante, en rotación, del microerosionador. En realizaciones adicionales, los canales pueden intersecarse o bien estar en comunicación fluídica con un depósito interno del erosionador a través de pasos existentes en la platina, de modo que la sustancia líquida del fluido diluyente/reconstituyente tenderá a permanecer en la zona erosionada. Por lo tanto, el método de erosión circular puede usar posiblemente un volumen menor de líquido de reconstitución, y ello sugiere una reducción de la pérdida de sustancia ya que el erosionador formará estrías que también capturan la sustancia y posiblemente presenten una superficie específica incrementada para absorber la sustancia, evitando así la impulsión de la sustancia hacia fuera, como es conocida en métodos de erosión precedentes.

Las formas de las matrices de microprotuberancias según la invención las determinan factores que optimizan la eficiencia y la eficacia de la administración de la sustancia en el tejido diana. Estos factores incluyen la naturaleza de la sustancia a administrar, la naturaleza del tejido en el que se ha de administrar la sustancia y el método de uso al que se someterá la micromatriz. Por ejemplo, la elasticidad y la resistencia a la deformación de la piel humana son factores a considerar cuando se elige o se adapta una de las muchas formas contempladas por la presente invención para una aplicación particular. Otro factor a considerar es el de la naturaleza de la base sobre la que se va a montar la matriz, y cómo esa base interactúa con el tejido diana. Lo más importante es, sin embargo, que la dirección de desplazamiento a la que se va a someter a la micromatriz afectará al grado de idoneidad con el que la micromatriz realiza sus tareas de erosionar la piel y retener en el sitio de erosión la sustancia que se administra.

La forma general de la platina, por ejemplo vista en planta y con respecto a los bordes de la platina, puede desempeñar un papel importante, y se puede adaptar a numerosas aplicaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones de matrices de microprotuberancias según la invención, el borde de la platina no tiene esquinas. Los ejemplos de tales bordes de platina sin esquinas incluyen círculos, elipsoides tales como los que tienen dos focos, formas arriñonadas, curvas de forma libre y otras curvas. El borde de la platina puede ser liso, biselado, con crestas, dentado o rugoso, por ejemplo, para adaptarlo a la fijación con un adhesivo. Vistas en planta, las platinas de la invención también pueden ser polígonos tales como cuadrados, triángulos, tetrágonos, pentágonos, hexágonos, heptágonos, nonágonos, decágonos, o cualquier otra forma de polígono regular o irregular.

Según otros aspectos de matrices de microprotuberancias según la invención, la superficie de fijación comprende medios de fijación para fijar la matriz a una base. Una base para uso con las presentes matrices de microprotuberancias está construida y dispuesta para acoplarse a los medios de fijación correspondientes sobre la superficie de fijación de la micromatriz. Los medios de fijación adecuados incluyen uno o más de adhesivos, encastrado térmico, tiras termosellantes, acanaladuras, dientes, ranuras, rendijas, rejillas, pestañas, pasadores, clavijas, costillas, tacos, bridas, muescas, enganches a presión, cordones y al menos uno de ganchos y hembrillas de pares de corchete de gancho y hembrilla. En algunas realizaciones preferidas, la superficie de fijación de una matriz también puede incluir medios de alineamiento para procurar el alineamiento de la matriz con respecto a una base y con respecto a una base construida y dispuesta para acoplarse con los medios de alineamiento.

Los medios de alineamiento incluyen, por ejemplo, encastrado térmico, tiras termosellantes, acanaladuras, dientes, ranuras, rendijas, rejillas, pestañas, pasadores, clavijas, costillas, tacos, bridas, muescas, enganches a presión y al menos uno de ganchos y hembrillas de pares de corchete de gancho y hembrilla. Según aspectos adicionales de la invención, los medios de alineamiento pueden comprender los medios de fijación. Por ejemplo, se puede construir y disponer un encastrado térmico, situado sobre la superficie de fijación de una matriz de microprotuberancias, para que encaje solamente en una disposición sobre una base correspondiente, de manera que la matriz se pueda montar únicamente en una alineación deseada con respecto a la base.

La platina también puede estar conformada de forma solidaria con la otra superficie o dispositivo, por ejemplo por moldeo, sobremoldeo, estampación o de cualquier otra manera reconocida en esta técnica. En tales casos, la distancia desde la superficie de base a la superficie de las microprotuberancias de la platina representa el grosor de la platina, y este grosor constituye el borde de la platina.

Las matrices de microprotuberancias según la presente invención se pueden fabricar de manera que la superficie para microprotuberancias de la platina tenga cualquier forma deseada, pero esté configurada para minimizar el desplazamiento o migración de la sustancia líquida aplicada, cuando se utiliza la matriz para erosionar de manera circular o con rotación. Por ejemplo, la superficie para microprotuberancias de la platina puede ser sustancialmente plana, cóncava, convexa, cilíndrica o con otras formas arqueadas. Análogamente, la superficie de fijación de la platina puede tener cualquier forma deseada, por ejemplo sustancialmente plana, cóncava, convexa, cilíndrica o en arco. Los ejemplos de platinas en arco incluyen aquellas en las que la superficie de la matriz de microprotuberancias se asemeja a al menos una parte de una parábola, una esfera, un cilindro o un elipsoide.

En las realizaciones más preferidas de la invención, en donde la superficie para microprotuberancias de la platina es sustancialmente plana, la superficie de fijación de la platina también es plana y está dispuesta de manera sustancialmente paralela a la superficie para microprotuberancias. En otras realizaciones, en las que tanto la superficie de micromatriz como la superficie de fijación son sustancialmente planas, la superficie de fijación se puede disponer de manera no paralela a la superficie para microprotuberancias, para formar así una platina en forma de cuña. Las platinas, o las superficies del dispositivo erosionante en las que se dispone la platina, con forma de cuña, son una de las configuraciones preferidas para uso en aplicaciones erosionantes giratorias.

Las formas arqueadas de platinas según la invención incluyen las que son sustancialmente lenticulares, es decir, la forma de la platina se asemeja a la forma de uno de varios tipos de lentes ópticas. Un ejemplo de una forma lenticular según la invención es la planoconvexa, siendo sustancialmente plana la superficie de fijación de la platina y convexa la superficie de la matriz. Otros ejemplos de formas lenticulares incluyen la de un menisco convergente, donde los arcos de la superficie de fijación y de la superficie de la matriz se intersecan, formando así un borde afilado, y la de un menisco divergente, donde los arcos de la superficie de fijación y de la superficie de la matriz no se intersecan. En una forma lenticular de menisco divergente, la distancia entre los respectivos arcos en el borde de la platina aumenta a medida que se efectúa la medición más lejos de su centro. Otra forma arqueada según la presente invención es una curvatura cilíndrica, en la que se realiza una forma arqueada de la platina, como si estuviera conformada alrededor de un cilindro, y forma un arco sobre un solo eje.

Según otras realizaciones preferidas, la superficie para microprotuberancias puede comprender uno o más canales dispuestos entre las bases de las microprotuberancias. La superficie para microprotuberancias puede comprender también una pluralidad de canales continuos o discontinuos entre las bases de las microprotuberancias, estando dispuestos los canales en una dirección o en más de una dirección y, por lo tanto, pueden intersecarse o no, según se desee. En otras realizaciones preferidas, la superficie para microprotuberancias comprende al menos un rebaje dispuesto entre las bases de las microprotuberancias. El o los rebajes pueden estar construidos y dispuestos para recibir o almacenar un material tal como una sustancia activa, adyuvantes, vehículos, diluyentes o un disolvente de la sustancia o de un vehículo, cuando se hace girar la micromatriz sobre la piel de un sujeto individual.

En otras realizaciones la superficie para microprotuberancias de la platina puede contener zonas en la misma o sobre la misma que carecen de microprotuberancias o en donde la densidad, es decir, el número de microprotuberancias por unidad de superficie, es menor que en una zona adyacente. La zona carente de microprotuberancias o con densidad reducida sirve para mantener o dirigir la mayoría de la sustancia líquida a administrar en o dentro de la zona o sitio de erosión o bien, preferiblemente, dentro de los confines de la propia

micromatriz.

A las platinas con microprotuberancias según la invención se les provee de microprotuberancias con longitud suficiente, forma apropiada y separación mutua específica para administrar una sustancia activa, por ejemplo una vacuna, en el tejido diana y retener o confinar activamente la mayoría de la sustancia en el sitio de destino.

Una platina según la invención comprende al menos una microprotuberancia. En algunas realizaciones preferidas de la invención, la platina comprende decenas o centenares de microprotuberancias. Estas microprotuberancias también pueden estar dispuestas sobre la platina siguiendo patrones específicos y variados, entre ellos patrones con zonas desprovistas de microprotuberancias o zonas que tienen densidades más altas y más bajas de microprotuberancias. En una descripción preferible, cada una de las microprotuberancias comprende: i) una base de microprotuberancia que tiene un centro de base y una circunferencia de base, ii) una punta de microprotuberancia y iii) un eje longitudinal que tiene una longitud de microprotuberancia desde el centro de la base hasta la punta de la microprotuberancia. En algunas realizaciones preferidas, la circunferencia de base comprende un margen de base, y el margen de base comprende un borde, teniendo el borde una longitud de borde.

En algunas realizaciones preferidas, todos o algunos de los ejes longitudinales de las microprotuberancias están dispuestos de manera sustancialmente normal a la superficie para microprotuberancias de la platina. En otras realizaciones, algunos o todos los ejes longitudinales de las microprotuberancias están dispuestos de manera sustancialmente no normal a la superficie para microprotuberancias de la platina. Así, las microprotuberancias según la invención pueden disponerse de diversas maneras con respecto a la superficie de la platina.

En realizaciones preferidas, las longitudes de las microprotuberancias son mayores que la profundidad a la que se pretende que penetren en la capa del estrato córneo de la epidermis. En aquellas realizaciones en las que las longitudes de las microprotuberancias son mayores que la profundidad a la que se pretende que penetren, un medio de control de la profundidad es la forma de las propias microprotuberancias y la densidad con la que está dispuestas las microprotuberancias en la platina. Así, dependiendo del tejido diana sobre el que se va a utilizar la micromatriz, las microprotuberancias deseadas están conformadas y dispersas con una densidad tal que la presión que se debe aplicar a la micromatriz hace que las puntas de las microprotuberancias penetren en el estrato córneo, y no más allá, a pesar de que la longitud de las microprotuberancias sea mayor que la profundidad del estrato córneo. Por ejemplo, con microprotuberancias troncocónicas que tienen bases anchas en comparación con sus alturas, el ángulo de incidencia de las facetas en arco de las microprotuberancias sobre el tejido diana, que aumenta rápidamente, evita que las microprotuberancias penetren en toda su profundidad debido al rápido aumento de la presión producida por los lados divergentes del cono truncado.

La presente invención proporciona muchas permutaciones de longitudes de microprotuberancias. En algunas realizaciones de la invención, las longitudes de las microprotuberancias son sustancialmente iguales entre sí. En otras realizaciones, son distintas entre sí. Por tanto, dependiendo del uso y la profundidad de penetración deseada, se pueden fabricar micromatrices de la invención con dimensiones adecuadas para un uso específico. Por ejemplo, se puede hacer que longitudes de microprotuberancias varíen desde el borde de la platina hacia el centro de la matriz de microprotuberancias, de manera que las longitudes aumenten desde el borde de la platina hacia el centro de la matriz, con lo que las puntas de las microprotuberancias se asemejan a una forma deseada, por ejemplo una parte de una esfera, cilindro o elipsoide. En otras aplicaciones, puede ser deseable que las longitudes disminuyan desde el borde de la platina hacia el centro de la matriz, por ejemplo en donde la platina en sí tiene forma de cúpula y las longitudes relativas de las microprotuberancias son tales que el grado de abombamiento de las puntas de microprotuberancias es menor que el de la platina.

Las microprotuberancias de la invención se proveen con longitudes adecuadas para sus usos previstos. Por ejemplo, para uso en la penetración en el estrato córneo de una epidermis humana, se sitúan preferiblemente en un intervalo de 5 a 500 micrómetros. Más preferiblemente, las longitudes de microprotuberancias se sitúan en un intervalo de 50 a 300 micrómetros, o de 140 a 250 micrómetros, y lo más preferiblemente de 160 a 220 micrómetros.

Según otros aspectos adicionales de la invención, la forma de las microprotuberancias y su relación con la platina se pueden ajustar de manera que se controle la profundidad de la penetración de la microprotuberancia en el tejido. Por ejemplo, las microprotuberancias se construyen y se disponen sobre o en la superficie para microprotuberancias de la platina de manera que la longitud de la microprotuberancia no determina la profundidad de penetración de una pluralidad de las microprotuberancias en el tejido. A la inversa, se pueden construir y disponer las microprotuberancias sobre o en la superficie para microprotuberancias de la platina de manera que la longitud de la microprotuberancia determine la profundidad de penetración de la pluralidad de microprotuberancias en el tejido.

Así, mediante el control de la longitud, forma, número de bordes raspantes y densidad de las microprotuberancias, se pueden conseguir una profundidad de penetración, un grado de alteración del tejido y una capacidad de retención de líquido en la medida deseada para la administración de sustancia en el tejido diana. Las microprotuberancias de la invención pueden estar dispuestas al azar o siguiendo un patrón, tener una única longitud o tener múltiples longitudes. En realizaciones que utilizan una matriz de microprotuberancias configurada siguiendo un patrón, la platina, las microprotuberancias, o ambas cosas, pueden estar dispuestas o colocadas con el fin de formar un

símbolo de una dirección o un diseño adecuado para orientar la matriz con respecto al tejido. Los ejemplos de tales símbolos y diseños pueden incluir, por ejemplo, flechas, triángulos, patrones en forma de V, estrellas, hélices de avión y otros símbolos dispuestos de una manera direccional o dispuestos en o cerca de un borde de la platina para indicar de este modo, ya sea la posición adecuada de la matriz de microprotuberancias sobre la base, o la dirección o direcciones en las que se debe mover el dispositivo con respecto al tejido.

Por lo tanto, las microprotuberancias de la invención pueden tener longitudes sustancialmente iguales o distintas, dependiendo de la aplicación específica del dispositivo. También están dentro del alcance de la invención variaciones en el borde de la platina. El borde de la platina puede ser liso, como en un arco, o cilíndrico, por ejemplo formando una superficie que es perpendicular a una base plana en todos sus puntos, o bien afilado tal como el formado por un menisco convergente en una platina lenticular.

Las microprotuberancias pueden estar hechas de un material plástico que sea no reactivo con la sustancia que se administra. Una lista no exhaustiva de materiales plásticos adecuados incluye, por ejemplo, polietileno, polipropileno, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poliamidas, poliestirenos, poliésteres y policarbonatos, como es conocido en la técnica. Como alternativa, las microprotuberancias pueden estar hechas de un metal tal como acero inoxidable, acero al volframio, aleaciones de níquel, molibdeno, cromo, cobalto, titanio y aleaciones de los mismos, u otros materiales tales como silicio, cerámicas y polímeros de vidrio. Las microprotuberancias metálicas se pueden fabricar mediante diversas técnicas similares al grabado fotolitográfico de una oblea de silicio o el micromecanizado utilizando una broca con punta de diamante como es conocido en la técnica. Las microprotuberancias también se pueden fabricar mediante el grabado fotolitográfico de una oblea de silicio, utilizando técnicas estándar como es conocido en la técnica. También se pueden fabricar en plástico mediante un proceso de moldeo por inyección, como se describe por ejemplo en la solicitud de EE.UU. n.º 10/193,317, presentada el 12 de julio de 2002. Los expertos en la técnica reconocerán otras formas alternativas de crear microprotuberancias.

Si se desea para una aplicación particular, se puede disponer la sustancia a suministrar sobre todas o algunas de las microprotuberancias, de cualquier forma adecuada para la administración al tejido diana. Por ejemplo, se puede proveer la sustancia en forma de revestimientos secos o parcialmente secos, líquidos, geles, polvos, perlas o emulsiones.

La presente invención también provee patrones no circulares de microprotuberancias. Por ejemplo, los patrones según la invención incluyen los que comprenden filas de microprotuberancias, teniendo cada fila un eje. Las microprotuberancias pueden estar desplazadas entre sí con respecto a las distintas filas. Las microprotuberancias de cada fila respectiva pueden estar orientadas de la misma manera con respecto al eje de la fila, o bien estar orientadas de diferentes maneras.

Las matrices de microprotuberancias según la presente invención pueden comprender además una perforación a través de la platina, desde la superficie de fijación hacia la superficie de la micromatriz. La perforación puede estar situada en cualquier lugar de la platina, por ejemplo en el centro de la platina, cerca del borde de la platina, o en cualquier lugar entremedias. La perforación puede tener cualquier dimensión deseada, suficiente para lograr el aporte de la sustancia en la proximidad de o sobre la superficie para microprotuberancias de la platina. En algunas realizaciones, la platina comprende una pluralidad de perforaciones que pueden estar dispuestas entre o a través de las microprotuberancias. En tales realizaciones, la pluralidad de perforaciones pueden estar configuradas al azar o bien siguiendo un patrón, por ejemplo uno configurado para corresponder a uno o más huecos dejados sobre o en la base. En otras realizaciones, la pluralidad de perforaciones pueden estar configuradas para comunicarse con canales situados en la platina, o con rebajes situados en la platina. En otras realizaciones más, la pluralidad de perforaciones pueden estar situadas cerca del borde de la platina.

Se pueden disponer microprotuberancias de la invención en cualquier forma adecuada para una administración eficaz de la sustancia al tejido diana. En una realización preferida particular, las microprotuberancias son conos truncados, que comprenden cada uno facetas en arco que se extienden desde la base de la microprotuberancia hasta la punta de la microprotuberancia. Preferiblemente, cada una de las microprotuberancias troncocónicas de la presente invención comprende tres o más facetas en arco. Más preferiblemente, cada microprotuberancia troncocónica comprende entre tres y seis facetas en arco en las cuales la intersección de dos cualesquiera de las facetas en arco forma un borde raspante de modo que cada cono truncado comprende al menos un borde raspante. En algunas realizaciones preferidas de la invención, al menos algunas de las facetas en arco comprenden una superficie con textura tal como los surcos o abultamientos que se forman por ataque químico o por moldeo. En el caso de los surcos formados en la faceta en arco, pueden estar dispuestos de manera sustancialmente paralela a la superficie para microprotuberancias de la platina, o bien en ángulos no paralelos. Por otra parte, los surcos o la textura formados en dichas facetas en arco pueden estar construidos y dispuestos para recibir y retener un material tal como la sustancia a suministrar, un diluyente o un componente de la sustancia o similares.

El eje de cada microprotuberancia discurre desde el centro de su base respectiva a través del centro de su punta respectiva. Las microprotuberancias de la invención pueden tener una base relativamente ancha o bien relativamente estrecha en comparación con la longitud de la microprotuberancia. Por lo tanto, se puede utilizar la distancia entre las respectivas puntas de las microprotuberancias para describir la densidad relativa de las puntas.

Por ejemplo, cuando se disponen las microprotuberancias en una rejilla, por ejemplo una rejilla cuadrada en donde cuatro puntas de microprotuberancia forman las cuatro esquinas de un cuadrado, se puede utilizar la distancia entre las puntas respectivas como un indicador de la densidad. En una realización preferida de una rejilla de micromatriz según la invención, la distancia entre las puntas de las microprotuberancias se sitúa preferiblemente en un intervalo de 100-850 micrómetros o, preferiblemente, en un intervalo de 180-500 micrómetros o, más preferiblemente, en un intervalo de 380-450 micrómetros. Al igual que ocurre en otras realizaciones, los patrones contemplados por la invención pueden estar dispuestos en superficies planas o curvas, y pueden comprender microprotuberancias de diferentes longitudes.

Las microprotuberancias utilizadas con la invención pueden estar configuradas para tener una punta plana. Por ejemplo, una punta plana puede ser el resultado de un ataque ácido o de un aplanamiento post-moldeo u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. La punta plana puede estar dispuesta de manera sustancialmente perpendicular al eje longitudinal de la microprotuberancia, o bien puede estar dispuesta formando un ángulo agudo con el eje longitudinal. En algunas realizaciones de la invención, la punta plana comprende una estructura en mesa formada en la intersección entre las facetas en arco y la punta plana. La faceta en mesa puede estar dispuesta de manera sustancialmente perpendicular al eje longitudinal de la microprotuberancia, o bien formando un ángulo agudo con el mismo. Además, la estructura en mesa puede comprender al menos un borde raspante formado, por ejemplo, por la intersección de una faceta en arco y la mesa de la punta plana, o bien una orilla raspante formada por la intersección de una o más facetas en arco y la faceta plana de la estructura en mesa. Preferiblemente, la intersección de dos facetas cualesquiera, por ejemplo una faceta en arco y una faceta en mesa, forma un borde raspante en la microprotuberancia.

Según otras características ventajosas de la presente invención, las microprotuberancias pueden tener formas distintas de la troncocónica. Por ejemplo, las microprotuberancias pueden comprender conos circulares, por ejemplo conos circulares rectos que tienen eje central en donde cada eje está dispuesto de manera sustancialmente normal a la faceta de fijación de la platina. Tales microprotuberancias cónicas circulares pueden comprender una punta plana y la punta plana puede estar dispuesta de manera sustancialmente perpendicular al eje longitudinal de la microprotuberancia o bien formando un ángulo agudo con respecto a dicho eje. La punta plana de la microprotuberancia cónica circular puede comprender una estructura en mesa que tenga una faceta en mesa sustancialmente plana. Preferiblemente, la faceta en mesa está dispuesta de manera sustancialmente perpendicular al eje longitudinal de la microprotuberancia, o bien formando un ángulo agudo con el eje longitudinal de la microprotuberancia. Preferiblemente, la estructura en mesa comprende al menos un borde raspante u orilla raspante formado por la intersección de la faceta en mesa y al menos una superficie del asta de la microprotuberancia.

Como ventaja adicional, la presente invención proporciona métodos para utilizar las matrices de microprotuberancias de la invención con el propósito de administrar una o más sustancias a una profundidad deseada en un tejido diana, por ejemplo para administrar una vacuna, alérgeno o inmunógeno al estrato córneo de la piel humana. En una realización preferida, un método según la invención comprende los pasos de I) proporcionar una matriz de microprotuberancias, comprendiendo la matriz una platina, comprendiendo la platina una superficie para microprotuberancias adecuada para montar una pluralidad de microprotuberancias sobre la misma o en la misma, un borde de platina que conecta la superficie para microprotuberancias a una superficie de fijación o a la superficie de una base de erosionador, una separación de canal situada entre dos o más microprotuberancias; y una pluralidad de microprotuberancias montadas en o sobre la superficie para microprotuberancias de la platina, en donde cada una de las microprotuberancias comprende al menos un borde raspante, y II) desplazar la matriz de microprotuberancias en un movimiento circular sobre o a través de la superficie del tejido para procurar abrasiones en el mismo.

Los presentes métodos incluyen una variación según la cual la sustancia o sustancias a administrar se proveen en al menos algunas de las microprotuberancias, en espacios o huecos entre las bases de las microprotuberancias, por ejemplo surcos o canales. En otras realizaciones preferidas de los presentes métodos, la matriz de microprotuberancias está unida a una base o asidero de manera que se pueda utilizar para erosionar la piel u otro tejido más eficazmente.

Se describirán ahora realizaciones ilustrativas de la invención, haciendo referencia a las Figuras 1-8. Como se ha descrito en el presente documento, las permutaciones de platinas, microprotuberancias y patrones de la presente invención son demasiado numerosas para ilustrarlas en la presente memoria. Sin embargo, como un experto en la técnica deducirá de la presente descripción, las muchas variaciones de microerosionadores de la invención pueden ser puestas en práctica haciendo referencia a la presente memoria descriptiva, sin excesiva experimentación.

Haciendo referencia a la Figura 1, la matriz 101 de microprotuberancias incluye una platina 102 sustancialmente plana que tiene un borde 107 de platina, con una pluralidad de microprotuberancias troncocónicas triangulares 10 dispuestas sobre la misma. Las microprotuberancias 10 están alineadas en filas paralelas y cada una está orientada de manera que los bordes de base respectivos de las microprotuberancias 10 se asemejan a una línea recta. Las microprotuberancias troncocónicas triangulares 10 están unidas a la superficie 105 de fijación de microprotuberancias de la platina 102 mediante adhesivo, soldadura térmica, soldadura por haz de electrones, o bien pueden estar moldeadas conjuntamente o ser solidarias de cualquier otra forma con la platina 102, como reconocerá un experto en esta técnica. Como alternativa, las microprotuberancias troncocónicas pueden producirse

mediante un proceso de tipo litográfico. Típicamente, una platina tal como las platinas según la invención tiene una superficie específica de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 cm^2. La presente invención no se limita a microprotuberancias troncocónicas triangulares 10, que terminan en una pequeña mesa, y podría aplicarse también a microprotuberancias del tipo de punta. En la patente de EE.UU. 6,331,266 se describen otros diseños del tipo de mesa.

La Figura 2 es una vista en perspectiva de la matriz de microprotuberancias mostrada en la Figura 1, que muestra el borde 107 de platina, biselado, que conecta la superficie 103 de fijación, sustancialmente plana, con la superficie 105 para microprotuberancias, sustancialmente plana, que tiene una multiplicidad de microprotuberancias troncocónicas triangulares 10 dispuestas sobre la misma o en la misma. La Figura 3 es una vista desde el borde de la matriz de microprotuberancias mostrada en las Figuras 1 y 2, y muestra la superficie 103 de fijación, sustancialmente plana, conectada a la superficie 105 para microprotuberancias, sustancialmente plana, mediante el borde biselado 107 de la platina. La Figura 3 también muestra una multiplicidad de microprotuberancias troncocónicas triangulares 10 y su separación relativa entre sí.

La Figura 4 muestra una micromatriz 101 de microprotuberancias esencialmente cuadrada o rectangular configurada para ser utilizada con una aplicación circular o giratoria, e incluye la platina 102. La platina 102 y la superficie 105 para fijación de microprotuberancias de esta realización comprenden zonas 106 que contienen microprotuberancias y también zonas 108 desprovistas de cualquier microprotuberancia. Las zonas 106 y 108 pueden constituir porciones de la platina 102 mayores o menores de lo representado en la Figura 4, y seguir estando dentro del alcance de la presente invención. Como se observará, la combinación de zonas 106 carentes de microprotuberancias y zonas 108 con microprotuberancias proporciona a la micromatriz 102 la apariencia de una hélice de dos palas. También se pueden configurar otros diseños de múltiples palas, es decir, que contienen zonas con numerosas microprotuberancias y zonas libres de microprotuberancias (o áreas con densidad reducida de microprotuberancias), y seguir estando dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 5 muestra una realización alternativa de la matriz 101. La forma de la matriz que se muestra es un círculo, pero puede tener cualquier forma deseada para la aplicación particular. La zona 155 está desprovista de microprotuberancias 10 y puede estar simplemente desprovista de microprotuberancias, y también estar desprovista de las mismas y asimismo presentar un rebaje, sirviendo como depósito de suministro para la sustancia líquida a aplicar durante la erosión. La zona 155 puede contener también un paso de fluido (no mostrado) a un depósito de suministro de sustancia subyacente (no mostrado), con el fin de suministrar la sustancia activa durante o antes de la erosión.

La Figura 6 muestra una realización modificada adicionalmente de la matriz de la Figura 5. La matriz de la Figura 6 contiene la zona 155 de depósito de la Figura 5, pero también canales 158 que sirven para retener y dirigir la sustancia fluida con el propósito de retener la sustancia dentro de los confines de la matriz, con mínimo desplazamiento de fluido.

La disposición de las microprotuberancias 10 en las Figuras 5 y 6 tiene forma de arco y está también configurada para ayudar a retener la sustancia líquida a administrar dentro del sitio de erosión o, lo más preferiblemente, dentro de los confines de la propia matriz.

La Figura 7 muestra una realización preferida de las micromatrices con la platina fijada o conformada de manera solidaria sobre una base subyacente de un dispositivo erosionante descrito y reivindicado en la solicitud con n.º de serie 10 _____, en tramitación junto con la presente, presentada al mismo tiempo que la presente (n.º de expediente del apoderado P-5369A 7767-191670). En esta realización, el borde 107 de platina está biselado con un ángulo de aproximadamente 20° a aproximadamente 70°, con más preferencia de aproximadamente 30° a 60°, y comprende la distancia desde la superficie 105 para microprotuberancias hasta la base 160. La superficie 105 para microprotuberancias comprende un lecho de microprotuberancias erosionantes individuales 10 (no mostrado en la Figura 8), con una separación entre las microprotuberancias de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 800 µm, que se traduce en una densidad de aproximadamente 400 microprotuberancias por cm^2. La superficie 105 para microprotuberancias tiene también un ahusamiento inverso, que procura un área de barrido igual para cada radio. Si la superficie para microprotuberancias se hiciera más ancha cuando el radio aumenta, o tuviera una anchura uniforme, el borde externo de la zona erosionada circular resultaría erosionado significativamente en mayor medida que la zona más cercana al eje de rotación. La platina 102 comprende también un borde biselado adicional 111. En esta realización, el espacio 108 libre de microprotuberancias sirve de depósito. En esta realización, la boca 162 dispensadora de sustancia fluida suministra la sustancia a administrar desde un depósito interno para almacenar fluido (no mostrado).

Las zonas 108 libres de microprotuberancias, junto con el borde 107 de platina y la forma y configuración de la micromatriz, tenderán a atraer y dirigir la sustancia líquida hacia el centro de la matriz, contrarrestando las fuerzas centrífugas generadas durante la rotación.

La Figura 8 muestra una realización alternativa de la invención, que es similar a la de la Figura 1. Sin embargo, la diferencia entre la realización de la Figura 8 y la realización de la Figura 1 es que esta realización utiliza una matriz

polar de microprotuberancias 10, y opcionalmente tiene un diseño diferente del anillo radialmente más externo 180. Esta realización de la invención utiliza un número reducido de microprotuberancias 10 en el anillo más externo 180, sustancialmente con el mismo número de microprotuberancias en el anillo más externo 180 que en el anillo 182 que lo precede, en este caso la tercera fila radial desde el centro. Efectivamente, este diseño aumenta la separación entre microprotuberancias 10 en el anillo más externo 180. Como alternativa, el centro de microprotuberancias de la matriz podría ser sustituido por una boca emisora de fármaco, que estaría en comunicación fluídica con un depósito de fármaco.

La Figura 9 muestra una realización alternativa de la presente invención, que se basa en un diseño de platina 102 similar a las realizaciones precedentes. La diferencia con respecto a la realización de la Figura 1 reside en el patrón de microprotuberancias 10, que en esta realización es un diseño de patrón repetido de naturaleza polar. Se muestra en la Figura el bloque 190, que es una agrupación de microprotuberancias 10 que luego se copia y se gira en torno al centro radial de la platina 102. El bloque 190 abarca un ángulo de aproximadamente 60°, con su vértice en el centro radial de la platina 102. Para formar un patrón completo de microprotuberancias en toda la superficie de la platina 102, se gira el bloque 190 y se copia 6 veces para formar un patrón de 360°, como se muestra. Una de las ventajas de un diseño de este tipo es que se puede elegir el ángulo "A" de manera que se pueda formar un canal entre los bloques adyacentes 190. Por ejemplo, si se hubiese creado un bloque de microprotuberancias con un ángulo "A" de solo 86°, pero se girase y se copiase 4 veces a lo largo de 360°, quedaría un microcanal de 4° entre bloques adyacentes. Estos microcanales se utilizarían para dirigir el fluido, que está en comunicación fluídica con un depósito interno del erosionador a través de pasos en la platina, de modo que la sustancia líquida del fluido diluyente/reconstituyente tenderá a permanecer en la zona erosionada. En un segundo ejemplo, se puede utilizar un ángulo "A" de bloque de 180°, y las microprotuberancias pueden estar separadas de un diámetro (o cuerda) de la platina circular. Cuando se copia esto y se hace girar en un total de 2 copias, se forma una única cinta de microcanal a lo largo de un diámetro de la platina. Este microcanal se puede utilizar para administrar fármacos o, como alternativa, se podría utilizar como una característica de montaje direccional para el montaje de la platina a un asidero.

La Figura 10 muestra otra realización de la presente invención en la cual la superficie 105 de la platina es una multitud de superficies 105A-105D de platina, con altura variable. Tal como se muestra en la Figura, la platina 105B tiene una altura mayor que la de superficie de la platina 105A, pero esto no es necesario y lo contrario podría ser cierto, es decir, que la altura de la superficie de la platina 105B podría ser menor que la de la superficie de la platina 105A. En esta Figura se muestran un total de cuatro superficies de platina, pero en la invención se pueden utilizar más o menos superficies de platina, dependiendo del efecto de erosión deseado. Las superficies de platina están interconectadas por una multitud de bordes, representados como 107A-107D. La diferencia de altura entre cada una de las superficies 105A-105n de platina se sitúa entre 5 y 1.000 µm, preferiblemente entre 25 µm y 500 µm, y más preferiblemente entre 75 µm y 200 µm. Los patrones de microprotuberancias 10 pueden ser cualquiera de las configuraciones de diseño discutidas en la presente solicitud, aunque se prefiere utilizar diseños de tipo polar, y se utilizan en todas las distintas superficies de platina 105A-n para llevar a cabo de la mejor manera el proceso de erosión y administración de fármaco.

La Figura 11 es una micrografía de una platina conformada en una forma lenticular. La matriz 101 de microprotuberancias está conformada de manera que una matriz sustancialmente plana según realizaciones precedentes se conforma para dar una matriz de microprotuberancias de tipo lenticular. La conformación es tal que no se produce degradación de microprotuberancias, como evidencian las Figuras 12A y 12B. La Figura 12A muestra una matriz 101 sustancialmente plana de microprotuberancias que ha sido conformada para dar una matriz lenticular de microprotuberancias de la Figura 12B. La Figura 12B demuestra que, contra lo esperado, no se produce degradación de la forma ni la conformación de las microprotuberancias 10, y no se produce degradación de la superficie 105 de la platina. El objeto 1051 de la micrografía es materia extraña, y no está relacionado con el funcionamiento de la invención.

Un proceso bosquejado para crear la matriz 101 de microprotuberancias de la Figura 11 es el siguiente: se utiliza un útil hendido, con un bloque superior y un bloque inferior, para sostener la matriz de microprotuberancias de la Figura 12A. Se coloca en el bloque inferior, de forma fija, una matriz 101 de microprotuberancias, sustancialmente plana, con las microprotuberancias 10 hacia abajo. Se hace bajar un mandril conformador del bloque superior sobre la matriz 101 de microprotuberancias, después de haber calentado uniformemente la matriz 101 de microprotuberancias a una temperatura tal que se puede deformar plásticamente la matriz 101 de microprotuberancias. Después de haber hecho descender el bloque superior sobre el bloque inferior y llegar a un punto de parada, se conforma plásticamente la matriz 101 de microprotuberancias a la forma del mandril conformador. El paso siguiente es enfriar la matriz 101 de microprotuberancias a una temperatura tal que se mantenga sustancialmente la geometría del mandril conformador, que tiene preferiblemente una forma lenticular. Como se puede ver en la Figura 11, el proceso crea un ligero abombamiento de la pieza, que de hecho varía de aproximadamente 1,016 mm a 2,54 mm (0,04 a 0,10 pulgadas) de altura total desde el centro de la matriz 101 de microprotuberancias hasta el borde de la matriz 101 de microprotuberancias. Aunque el proceso bosquejado es representativo de un procedimiento para conformar una matriz de microprotuberancias con forma, no es el único procedimiento, y un experto en la técnica puede alterar el orden y los parámetros del procedimiento para conseguir sustancialmente el mismo resultado, que es una matriz de microprotuberancias conformada con un daño mínimo a

los picos y a la superficie de la platina.

La Figura 13 muestra otra realización de la presente invención en la que se han diseñado los microcanales 305 para mejorar la comunicación fluídica del depósito de fármaco con toda la superficie de la platina 102. El orificio 362 para fármaco está en comunicación fluídica con un depósito de fármaco, y tiene aproximadamente 0,2032 mm (0,008 pulgadas) de diámetro. Además de carecer de microprotuberancias 10, opcionalmente se han excavado microcanales 305 en la platina 102 con el fin de aumentar las propiedades de conducción de fluido de los microcanales 305. El microcanal 305 tiene aproximadamente 0,2794 mm (0,011 pulgadas) de ancho y se extiende radialmente desde el orificio 362. El orificio 362 está en comunicación fluídica con un depósito de fármaco, y está al mismo tiempo en comunicación con los microcanales 305. Como alternativa, para crear los microcanales se puede utilizar un diseño múltiple de platina.

Además de las formas y configuraciones de las micromatrices, los materiales a partir de los cuales o de los cuales están hechas los distintos elementos influyen en la manera en que las matrices realizan satisfactoriamente su tarea de erosión y de contención del desplazamiento de fluido. Si un material es hidrófobo, y la sustancia que se administra está basada en agua, entonces esta propiedad del material tenderá a contrarrestar las características de diseño de la matriz y la matriz podría desplazar más fluido que si la matriz se fabricase con un material más higroscópico. Por supuesto, se pueden utilizar tratamientos materiales para modificar las propiedades de los materiales y hacerlos más o menos hidrófobos, según se requiera.

Aunque se han mostrado diversas realizaciones para ilustrar la presente invención, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin salir del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar una matriz (101) de microprotuberancias lenticular, que comprende:

proporcionar una matriz (101) de microprotuberancias sustancialmente plana que comprende una pluralidad de microprotuberancias (10), comprendiendo cada microprotuberancia una protuberancia troncocónica con al menos un borde raspante (107) unida a un sustrato plano;
proporcionar un útil que tiene un bloque superior y un bloque inferior, en donde el útil está adaptado para sostener la matriz (101) de microprotuberancias plana y el bloque superior comprende además un mandril conformador lenticular adaptado para deformar la matriz de microprotuberancias plana;
sujetar de manera desmontable la matriz (101) de microprotuberancias plana en el bloque inferior con la pluralidad de microprotuberancias (10) orientadas en dirección opuesta al bloque superior;
calentar la matriz (101) de microprotuberancias a una temperatura tal que la matriz (101) de microprotuberancias puede deformarse plásticamente;
hacer descender el mandril conformador sobre la matriz (101) de microprotuberancias; y
enfriar la matriz (101) de microprotuberancias a una temperatura tal que se mantiene sustancialmente la geometría del mandril conformador.

2. El método según la reivindicación 1, que comprende además deformar la matriz plana aproximadamente 1,016 mm a 2,54 mm (0,04 a 0,10 pulgadas) en altura total desde el centro de la matriz (101) de microprotuberancias hasta un borde (107) de la matriz (101) de microprotuberancias.

3. El método según la reivindicación 1, en donde sustancialmente no se altera la forma de la pluralidad de microprotuberancias (10).

4. El método según la reivindicación 1, en donde la matriz de microprotuberancias lenticular tiene zonas con distintas densidades de microprotuberancias.

5. El método según la reivindicación 1, en donde la matriz (101) de microprotuberancias está compuesta de un material termoplástico.

6. El método según la reivindicación 1, en donde la matriz (101) de microprotuberancias lenticular es un menisco sustancialmente convergente.

7. El método según la reivindicación 1, en donde la matriz de microprotuberancias lenticular es un menisco sustancialmente divergente.

8. El método según la reivindicación 1, en donde la matriz (101) de microprotuberancias lenticular es una curva sustancialmente cilíndrica.

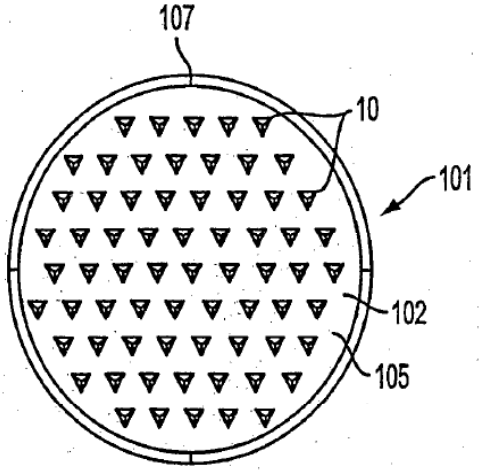


FIG. 1

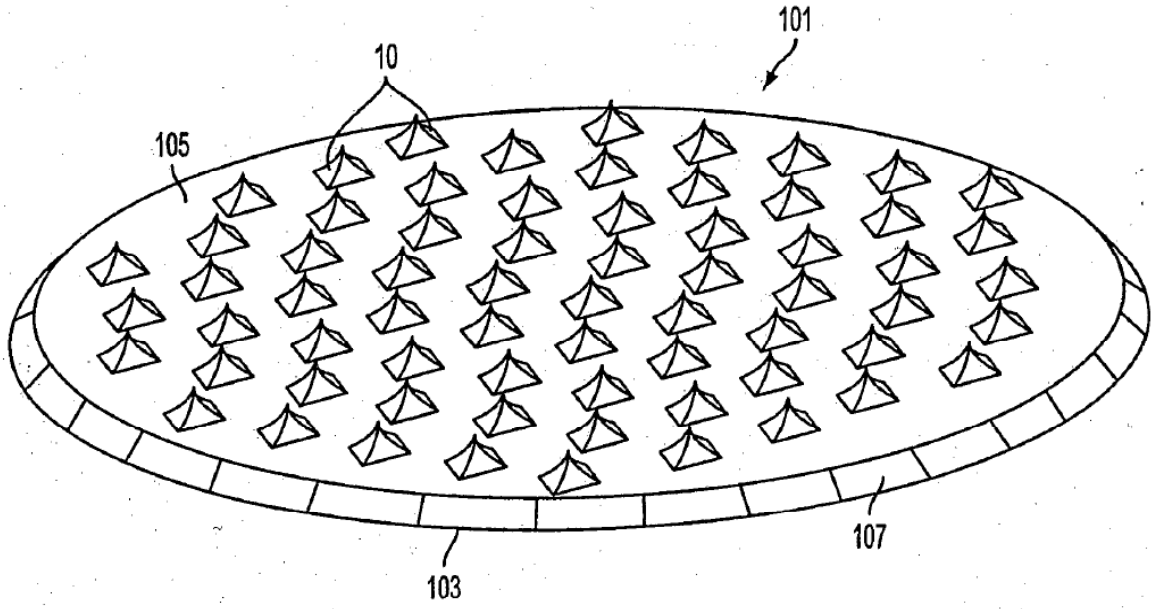


FIG. 2

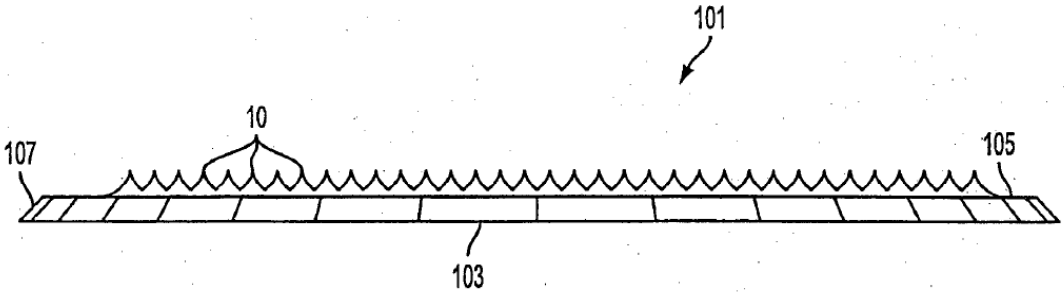


FIG. 3

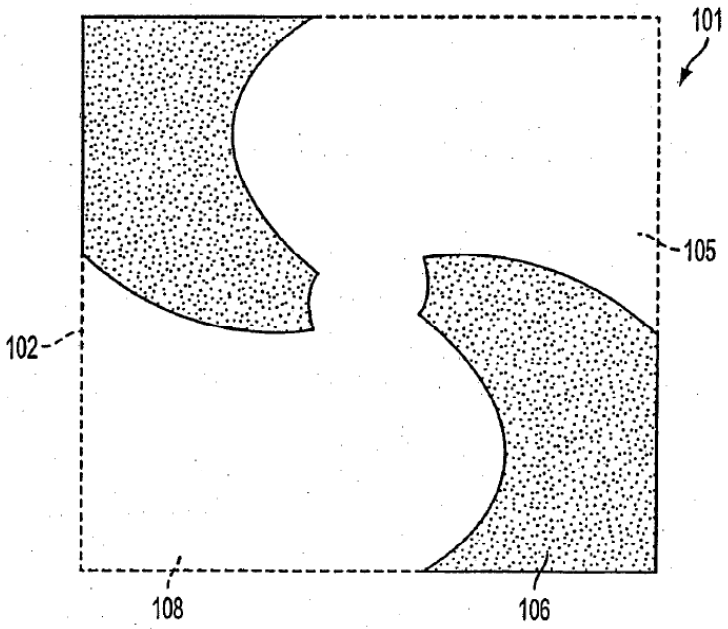


FIG. 4

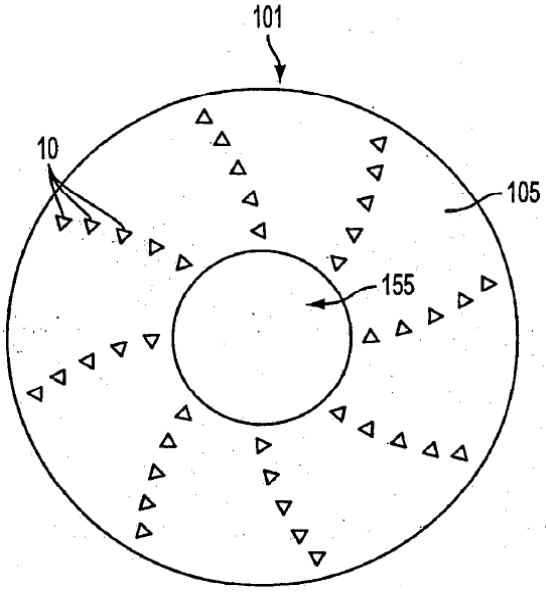


FIG. 5

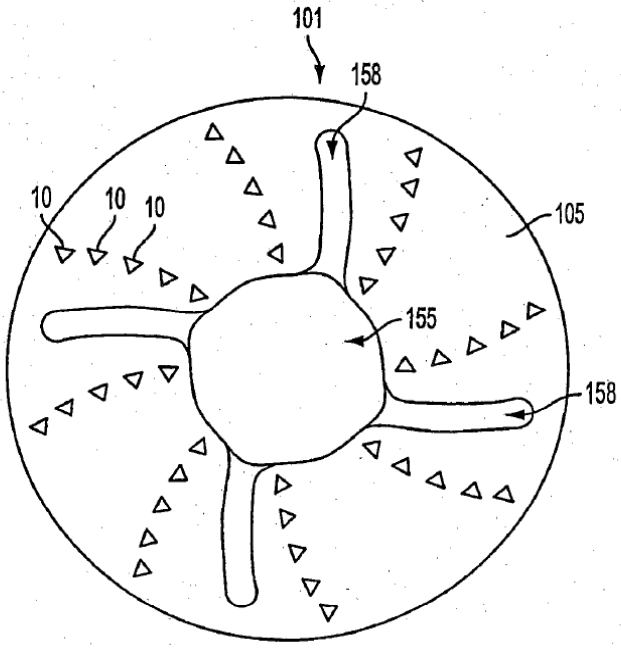


FIG. 6

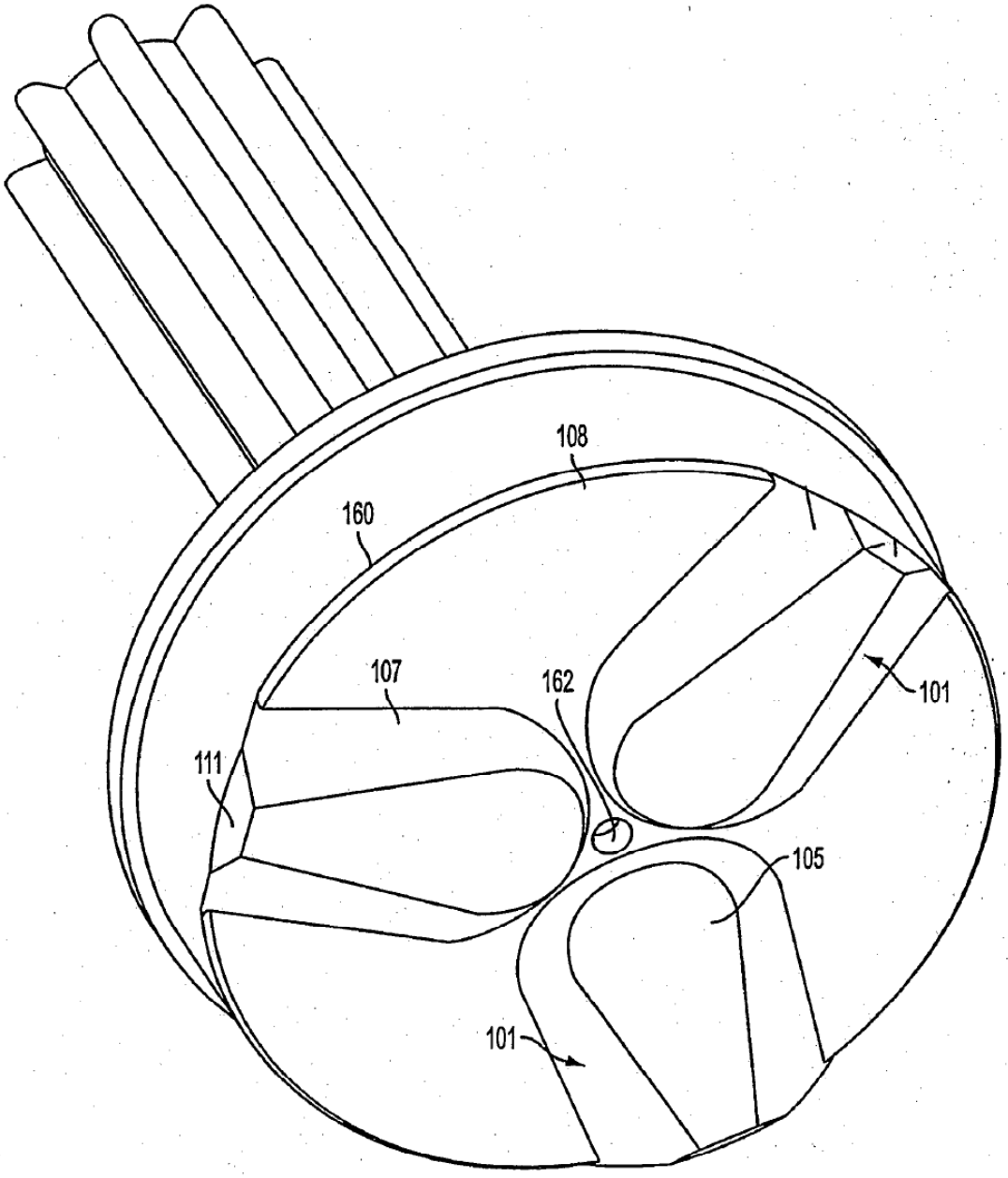


FIG. 7

Fig. 8

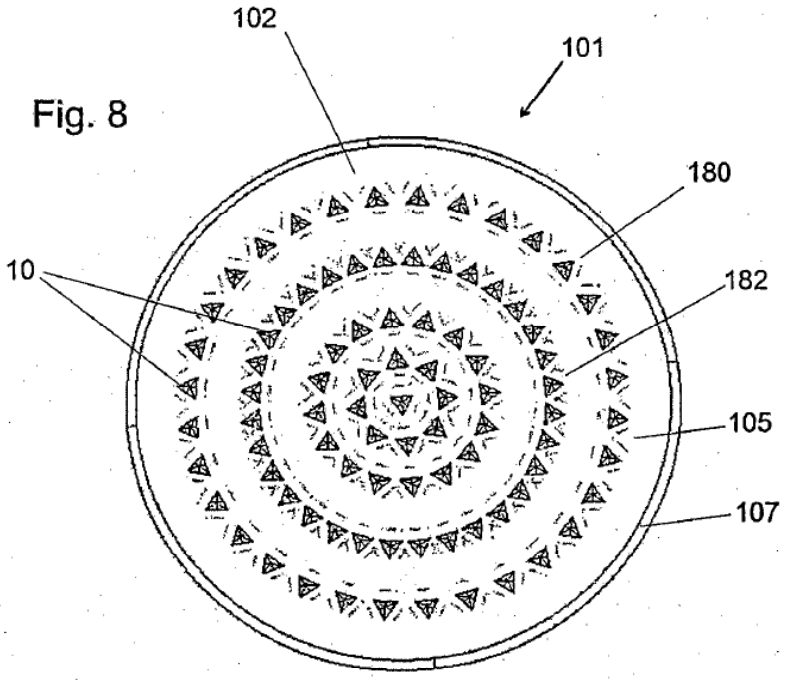
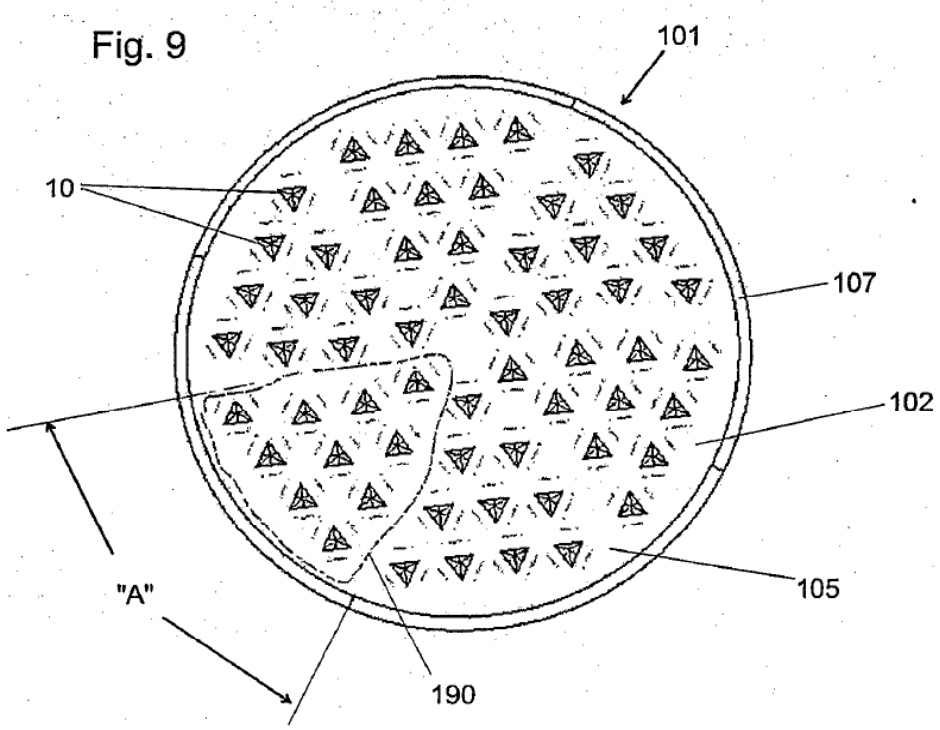


Fig. 9



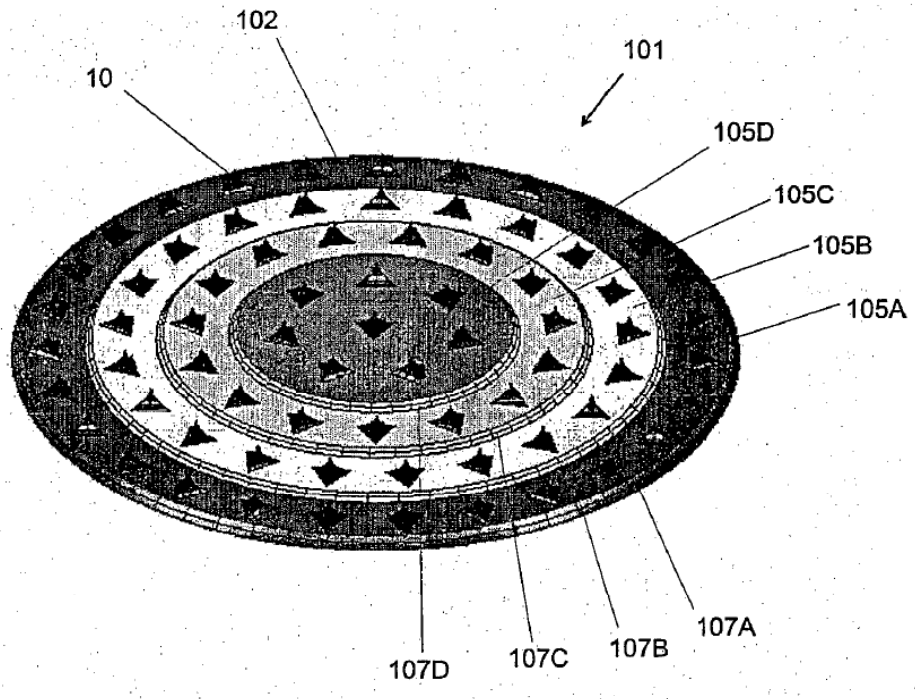


Fig. 10

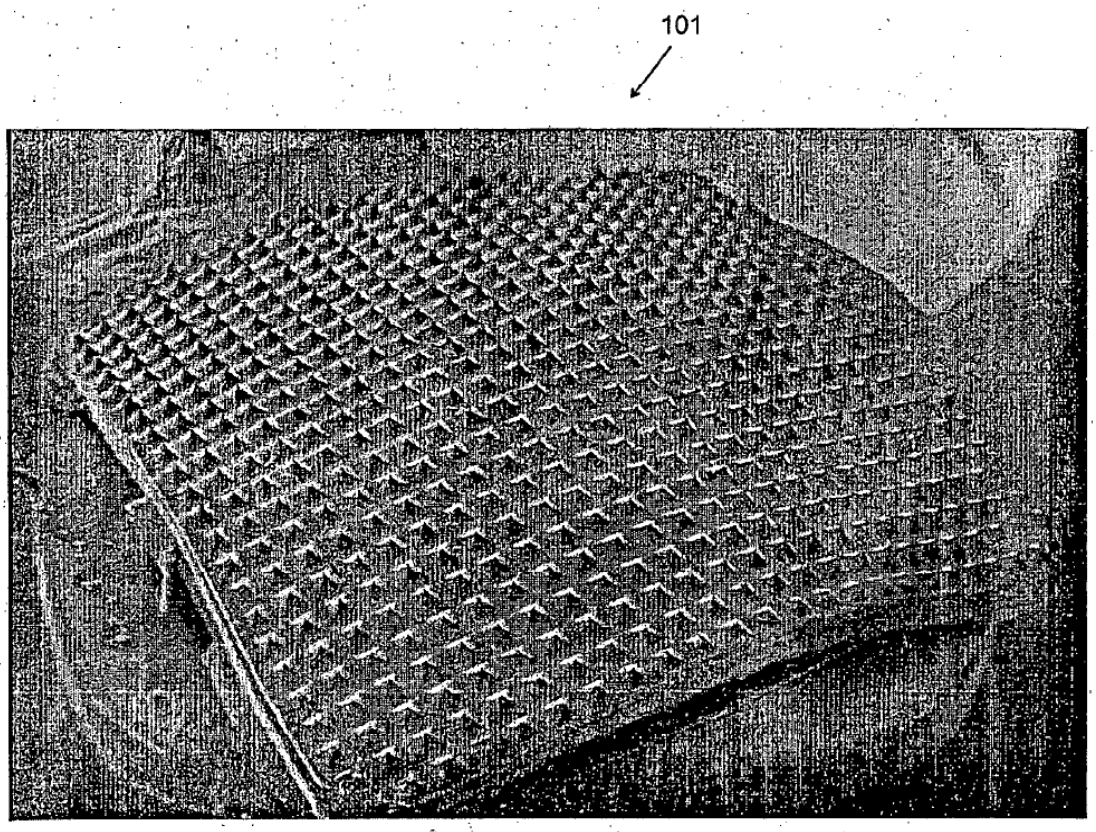


Fig. 11

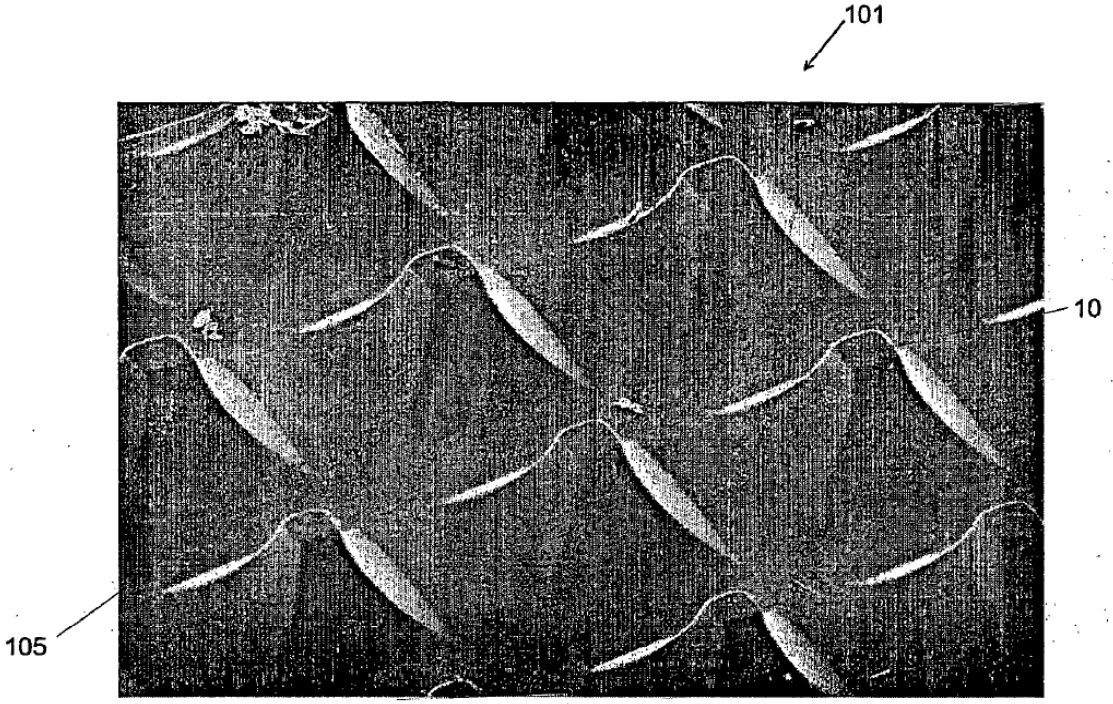


Fig. 12A

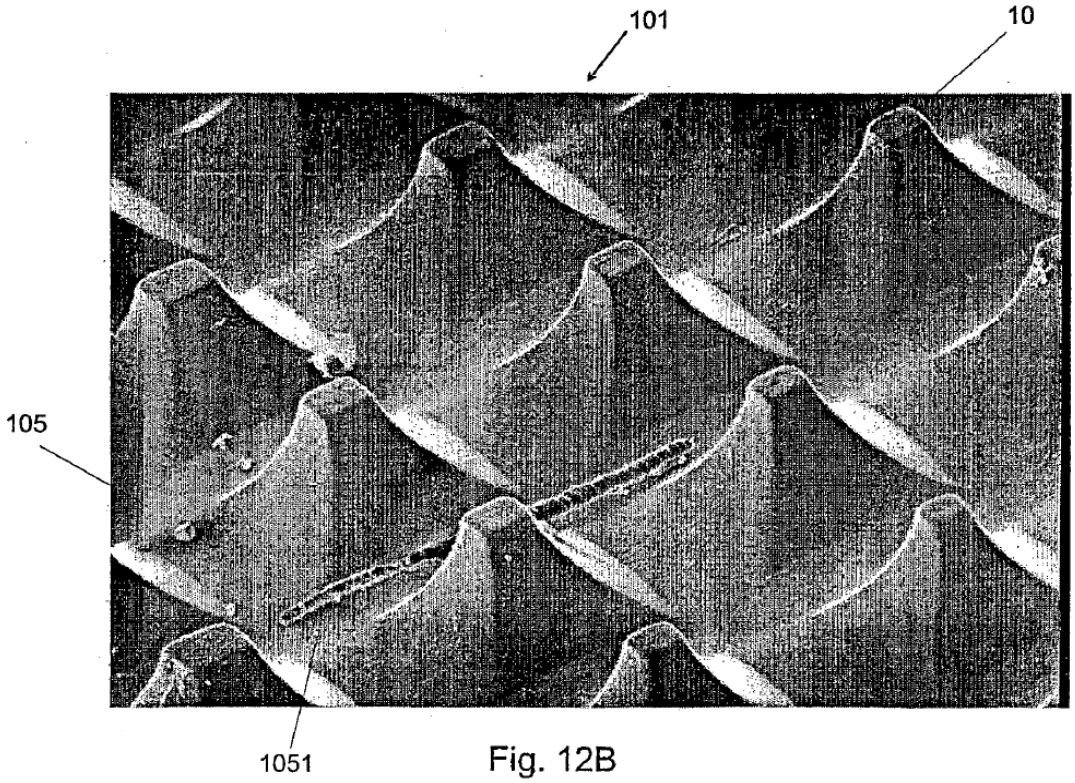


Fig. 12B

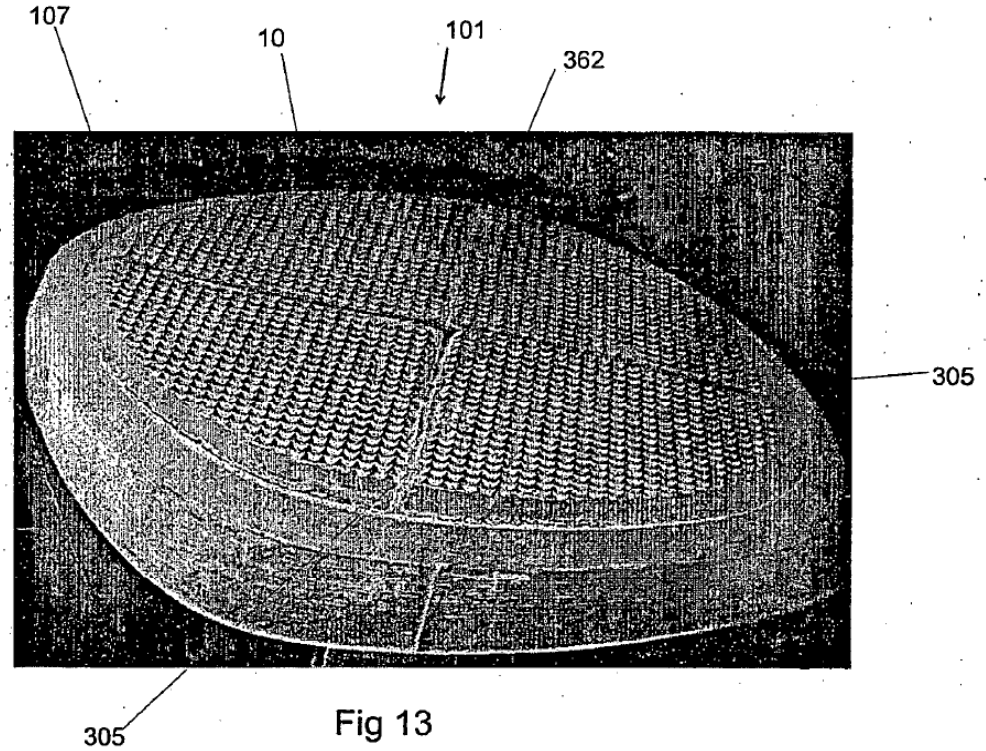


Fig 13