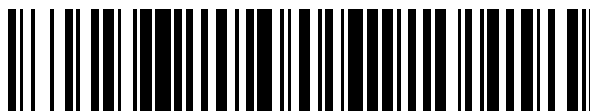


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 258**

51 Int. Cl.:

<b>A61B 17/20</b>	(2006.01)
<b>A61M 37/00</b>	(2006.01)
<b>B29C 33/00</b>	(2006.01)
<b>A61B 17/00</b>	(2006.01)
<b>B29C 33/30</b>	(2006.01)
<b>B29C 33/38</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2009 PCT/US2009/003145**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2009 WO09142741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09750972 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2296557**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de conjuntos de microagujas**

30 Prioridad:

**21.05.2008 US 128405 P**

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

**24.10.2018**

73 Titular/es:

**THERAJECT, INC. (100.0%)  
39270 Paseo Padre, Suite 112  
Fremont, CA 94538, US**

72 Inventor/es:

**OH, SEA-JIN y  
KWON, SUNG-YUN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 687 258 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

Procedimiento de fabricación de conjuntos de microagujas

### Campo técnico

5 La presente divulgación versa, en general, acerca de un procedimiento para la fabricación y la manufactura de perforadores de solución sólida (SSP), tales como microagujas solubles que utilizan agujas afiladas de metal o vidrio o un mecanizado de precisión y/o un moldeo subsiguiente. Más en particular, la divulgación versa acerca de un procedimiento para la creación de estructuras de micromolde fabricadas de materiales curables, a partir de alineamientos de conjuntos de agujas finas, y usos del mismo. Adicionalmente, la divulgación versa acerca de procedimientos para aumentar la resistencia mecánica de las microagujas, el diseño de parches flexibles de microagujas, y a la inyección/inserción de parches y usos de los mismos.

### Antecedentes de la invención

15 La administración transdérmica o intradérmica de fármacos, incluyendo la administración de proteínas y de vacunas, es un procedimiento muy eficaz para conseguir efectos farmacológicos sistémicos o localizados. Sin embargo, existen barreras implicadas en la facilitación de una penetración suficiente de los fármacos a través de la piel. La piel consiste en múltiples capas. El estrato córneo es la capa más externa, luego hay una capa epidérmica viable y finalmente una capa de tejido dérmico. La capa delgada de estrato córneo de 10-50  $\mu\text{m}$  representa una barrera importante para la administración de fármacos a través de la piel. El estrato córneo es responsable de un 50% - 90% de la propiedad de barrera de la piel contra una administración transdérmica de fármacos, dependiendo de las propiedades físicas y químicas del material del fármaco, en particular, la lipofiliencia y el peso molecular.

20 El uso de microagujas en una administración transdérmica e intradérmica es ventajoso dado que la administración intracutánea de fármacos o el muestreo de fármacos puede llevarse a cabo reduciendo la anterior barrera sin dolor ni sangrado. Según se utiliza en la presente memoria, el término "microagujas" hace referencia a una pluralidad de estructuras alargadas que son suficientemente largas para penetrar a través de la capa dérmica de estrato córneo en la capa epidérmica o dérmica o subcutánea. En general, las microagujas no son tan largas como para penetrar en la capa dérmica, aunque hay circunstancias en las que penetrar la capa dérmica sería necesario o deseable. El uso de microagujas como alternativa al uso de agujas hipodérmicas para la administración de fármacos mediante inyección se divulga en la patente U.S. nº 3.964.482, en la que se utiliza un conjunto de microagujas bien macizas o bien huecas para penetrar a través del estrato córneo y en la capa epidérmica. El fluido es dispensado bien a través de las microagujas huecas o bien a través de prolongaciones macizas permeables, o quizás en torno a prolongaciones macizas no permeables que están rodeadas por un material permeable o una abertura. Se utiliza un material de membrana para controlar la tasa de liberación del fármaco, y el mecanismo de transferencia del fármaco es la absorción.

35 En las publicaciones PCT nºs 98/00193, WO 97/48440, WO 97/48441, WO 97/48442 y WO 96/37256 se divulgan otros tipos de estructuras de microagujas y de microcuchillas. Las microagujas (con un diámetro inferior a 1 mm) han sido utilizadas para efectuar una administración percutánea de fármacos. También se han utilizado microagujas para administrar un fármaco a través de una luz en las agujas, para administrar un fármaco a lo largo del exterior de los ejes de las agujas, o como perforadores de la piel para una aplicación subsiguiente de fármaco en un parche. Las microagujas de silicona, por ejemplo, han sido desarrolladas utilizando el procedimiento de microfabricación o el procedimiento de fabricación de sistemas microelectromecánicos (MEMS). En las patentes U.S. nºs 6.334.856, 6.256.533, 6.312.612 y 6.379.324 se describen ejemplos. Por desgracia, las agujas de silicona no son solubles en la piel, pueden romperse durante su uso y permanecer en el tejido dérmico, produciendo una irritación considerable e incluso una infección. También se han desarrollado microagujas no de silicona. En las patentes U.S. nºs 6.334.856 y 6.091.975 se describen ejemplos. Sin embargo, las microagujas que están fabricadas de metal o de plástico son insolubles o se disuelven lentamente (es decir, en menos de varias horas) en la piel, y son utilizadas, por lo tanto, en general para proporcionar un microconducto para transportar fármaco desde un reservorio de fármaco, o para crear microporos.

50 Normalmente, las microagujas se fabrican mediante el procedimiento de fabricación MEMS. El uso de un molde de polidimetilsiloxano (PDMS) para colar microagujas poliméricas se divulga en las patentes U.S. nºs 6.663.820 y 6.334.856 en las que se fabrica la matriz positiva de microagujas utilizando tecnología MEMS. Sin embargo, la fabricación MEMS para el conjunto matriz de microagujas puede ser costoso y complicado. Además, las microagujas poliméricas pueden requerir una carga de fármaco o un recubrimiento del fármaco, haciendo los procedimientos de vertido inadecuados para una producción en masa.

### Sumario de la invención

55 La presente invención supera estos problemas y proporciona procedimientos económicos y simples para fabricar conjuntos de microagujas. En particular, la divulgación proporciona un procedimiento para construir moldes matriz positivos de microagujas fabricados de un conjunto de diversos tipos de agujas finas.

Las microagujas para su uso en la presente divulgación se fabrican creando un molde de un material de alambre de metal, polímero o vidrio (u otro material extensible). Para fabricar un molde maestro positivo a partir de una aguja de alineamiento, las agujas individuales para la matriz positiva se fabrican, por ejemplo, rectificando un extremo del alambre o traccionando un alambre y luego afilando. Se conocen y encontrarán uso en la presente memoria otros procedimientos adecuados para fabricar agujas afiladas. Las agujas pueden tener diversas formas, por ejemplo, una sección transversal redonda o una sección transversal cuadrada. Las agujas individuales creadas a partir de alambres son integradas o dispuestas en la estructura matricial de forma relativamente rápida y con mucho menos gasto que fabricar un molde negativo que se utiliza para colar las microagujas solubles finales.

A continuación, se presenta un procedimiento ejemplar para disponer las microagujas en un sustrato que tiene un conjunto de agujeros. La integración de agujas en las placas de agujeros incluye: (1) un alineamiento paralelo de las placas primera y segunda que tienen conjuntos de agujeros y (2) hacer pasar agujas a través de los agujeros de las placas primera y segunda hasta longitudes preseleccionadas deseadas de proyección encima de la segunda placa. El posicionamiento de la punta de las agujas puede realizarse (1) utilizando una pared de tope a la distancia deseada desde la segunda placa, (2) utilizando agujeros ahusados en la segunda placa, o (3) utilizando un conjunto de accionadores direccionables individualmente que mueven las agujas individuales.

Otro procedimiento para construir un molde maestro positivo es mediante un mecanizado de precisión, tal como un fresado, rectificado o perforación por control numérico por ordenador (CNC). Véase, por ejemplo, CNC Machining Handbook, James Madison, Industrial Press, Inc., 1991; y An Introduction to CNC Machining and Programming, Gibbs and Crandell, Industrial Press, Inc. 1996, para una exposición acerca de procedimientos de CNC. Por ejemplo, a partir de un bloque de acero, se pueden cortar dos conjuntos de canales en dos direcciones perpendiculares con ángulos predeterminados de las paredes laterales y se puede generar un conjunto de microagujas con forma de pirámide con ángulos laterales deseados.

Otro procedimiento para construir un molde maestro positivo es colar microagujas desde un molde negativo fabricado mediante el procedimiento de fabricación MEMS o el procedimiento de mecanizado de precisión por CNC, tal como mediante perforado o rectificado. A partir de la estructura matriz de conjunto de microagujas, se puede crear un molde, denominado "molde negativo" en la presente memoria, y ser utilizado para fabricar SSP solubles. El sistema soluble incluye una matriz maciza de material soluble (incluyendo uno fusible) que contiene, opcionalmente, uno o más fármacos seleccionados y se forma creando uno o más perforadores a partir del molde negativo. La matriz puede estar compuesta de materiales de disolución y/o hinchado rápidos. La solución maciza puede ser una solución de suspensión homogénea, no homogénea con una fase distinta de carga de fármaco. Para fabricar los SSP solubles, se fabrica en primer lugar un prototipo de matriz positiva con los procedimientos descritos anteriormente. Entonces, se fabrica un molde negativo de silicona o de materiales curables a partir de la matriz positiva. En particular, la fabricación del molde negativo secundario de silicona permite una producción rentable en masa y utiliza las propiedades inherentes de los materiales de silicona, tales como la tensión superficial, la flexibilidad y la permeación a los gases, y similares. En otro ejemplo, el molde negativo de silicona no se separa del conjunto de microagujas hasta que se utiliza el conjunto de microagujas. En este ejemplo, se utiliza el molde de silicona como material de embalaje para mantener intacto el conjunto de microagujas debido a que el material de silicona es razonablemente económico.

En otro ejemplo del molde negativo, la cavidad de las microagujas en el molde negativo tiene un extremo abierto en la esquina inferior de la cavidad para llenar con facilidad la cavidad con gel aplicando un vacío a través del agujero o incluso introduciendo gel a presión en la cavidad.

El conjunto de microagujas SSP que incluyen fármaco se fabrica vertiendo un hidrogel que contiene fármaco o material moldeable similar en el molde negativo de silicona. Al preparar la solución de sólidos, el fármaco puede concentrarse en la punta de la microaguja mediante un procedimiento de vertido y de centrifugación, tal como se describe en la publicación PCT nº WO 07/030477. Por "punta de la microaguja" se quiere decir el extremo ahusado de la microaguja. En general, se concentrará el fármaco en la mitad inferior hasta un tercio de la microaguja, preferentemente en el cuarto inferior o menor de la porción de la microaguja que forma la punta afilada. Se puede colar una capa adhesiva entre microagujas mediante un procedimiento de vertido/frotamiento múltiples del gel farmacológico y de la capa adhesiva. Con adhesivos (especialmente adhesivos a base de agua) como una capa basal, el conjunto de microagujas se vuelve pegajoso excepto la porción de la microaguja y el parche de SSP no necesita adhesivos pegajosos periféricos adicionales en la película de soporte. Se puede laminar una capa flexible sobre la capa pegajosa. La microaguja final será un conjunto flexible y autoadhesivo de microagujas. Al aplicar el parche de microagujas, se monta en un cartucho el parche cargado de fármaco. Se fija el cartucho a un inyector. La capa adhesiva entre las microagujas puede mantener el parche de microagujas sobre la piel tras la administración del parche de SSP con el inyector.

Se puede utilizar un cartucho en el dispositivo de inyección según se describe en las patentes U.S. nºs 6.945.952, 7.182.747 y 7.211.062. Se fija el parche de conjunto de microagujas con fármaco en el centro del cartucho para poner las puntas de las microagujas en contacto con la piel de la diana de inyección. El cartucho se monta en el extremo del inyector, tal como mediante bloqueo por rotación, encaje a presión, adhesivo desprendible, mediante fijación magnética o utilizando un mecanismo de bloqueo temporal del cartucho en el extremo del inyector. Se puede

- hacer que la profundidad de penetración de las microagujas sea constante golpeando las microagujas en el cartucho por medio del aplicador. Normalmente, el cartucho es plano y delgado, preferentemente no más grueso que aproximadamente 10 mm. El exterior del cartucho puede tener cualquiera de diversos tamaños y formas. El cartucho puede estar fabricado de plástico moldeable. El cartucho puede estar diseñado para un uso único y puede ser desechable. El cartucho puede fijarse en el pistón del inyector para ser movido con el pistón hasta la piel. En un ejemplo, se coloca el conjunto de microagujas cerca de la piel diana en vez de en el pistón del inyector. Este diseño es sencillo de utilizar y para una producción en masa sin perder la eficacia. Un procedimiento alternativo para aplicar el parche es insertar el parche con el pulgar o con un dedo y se pueden controlar la fuerza de inserción y la duración utilizando una película detectora de la presión o un dispositivo de inserción.
- Otro procedimiento para penetrar de forma eficaz en la piel es aumentar la resistencia mecánica de las microagujas mediante un procedimiento de formulación y el postsecado de las microagujas. En particular, al añadir un mono o disacárido al polímero matricial, carboximetilcelulosa, se puede mejorar la resistencia mecánica. Además, el uso de un procedimiento de postsecado (o de eliminar un contenido adicional de agua de la matriz de microagujas) tras su separación del molde mejora la resistencia mecánica de la microaguja.
- El documento WO 2006/128034 A1 da a conocer un procedimiento de fabricación de un conjunto de microagujas, en el que se fabricaron microagujas poliméricas creando, en primer lugar, un molde de polidimetilsiloxano a partir de un conjunto matriz de microagujas de vidrio y utilizando luego el molde para crear conjuntos duplicados de microagujas poliméricas mediante vertido con poliglicólido o polilactida-coglicólido. Se conoce un procedimiento alternativo por el documento US 2006/202385 A. La presente invención se define mediante la reivindicación 1.

#### **Breve descripción de las figuras**

- Las Figuras 1A, 1B y 1C son representaciones aumentadas de una matriz positiva según es fabricable mediante una realización de la invención.
- La Figura 1D es una imagen real de la matriz positiva para la integración y el revestimiento de agujas individuales.
- La Figura 1E muestra un procedimiento para fabricar microagujas piramidales mediante un rectificado de precisión.
- La Figura 1F muestra un conjunto de microagujas piramidales colado desde un molde negativo fabricado mediante un rectificado de precisión.
- La Figura 1G muestra un molde negativo fabricado mediante una perforación de precisión.
- La Figura 1H muestra un molde negativo de fabricación mediante un rectificado de precisión y laminación.
- Las Figuras 1F-1H muestran realizaciones no cubiertas por la invención.
- Las Figuras 2A y 2B son diagramas de flujo de procedimientos ejemplares de fabricación para un perforador macizo a partir de moldes positivo y negativo.
- La Figura 2C es un diagrama esquemático de una cavidad con un extremo abierto.
- La Figura 2D es un diagrama esquemático del procedimiento de llenado de cavidades utilizando un conjunto de cavidades de extremo abierto.
- La Figura 2E es un diagrama esquemático de un conjunto pegajoso y flexible de microagujas.
- La Figura 3A es un diagrama esquemático del uso de un inyector según los presentes procedimientos.
- Las Figuras 3B y 3C son diagramas de un inyector de estilo pulsador (Figura 3B) y de estilo ratón (Figura 3C), respectivamente.
- Las Figuras 3D y 3E son una vista en planta (Figura 3D) y una vista en sección transversal (Figura 3E), respectivamente, de un cartucho conectable a un inyector.
- La Figura 3F es una vista lateral de inserción con una película sensora de presión.
- La Figura 4 es un ejemplo de tratamiento dérmico antes y/o después de la administración del parche.
- Las Figuras 5A y 5B son imágenes reales de un SSP.
- La Figura 6 es la imagen real de tratamiento de acné con gel y un tratamiento de parche de SSP.

#### **Descripción detallada de la invención**

- La puesta en práctica de la presente invención empleará, a no ser que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de ingeniería, química, bioquímica, farmacología y de administración de fármacos, dentro del dominio de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

Se debe hacer notar que, según se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a no ser que el contenido dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a “una proteína” incluye una mezcla de dos o más polipéptidos, y similares.

#### **Fabricación del molde**

- Las Figuras 1A-1C muestran vistas en sección transversal de matrices positivas de conjuntos de microagujas para crear el molde **11**, incluyendo una placa **12** de definición de agujeros con superficies superior e inferior, placas opcionales **13** de soporte, una aguja afilada **14**, una pieza **15** de separación para determinar la longitud de las microagujas y una placa **16** de alineamiento de las puntas de las agujas.

Se puede afilar un alambre fino de vidrio o de metal para crear una aguja afilada **14**. El alambre fino puede ser cualquier material, incluyendo metal, plástico y/o cerámica, incluyendo vidrio. La agudeza se determina por la forma en que se prepara la aguja. Para una aguja metálica, normalmente se rectifica el alambre hasta la agudeza deseada. Para un material de vidrio o de plástico, se obtiene una aguja afilada extendiendo, normalmente, el alambre por encima de la temperatura de transición del estado vítreo. En una realización, se puede utilizar una aguja médica de acupuntura para crear la matriz positiva. Las agujas pueden tener cualquiera de diversas formas, tales como una sección transversal redonda, una sección transversal cuadrada, etc.

Los agujeros en las placas **12** y **13** pueden ser perforados, decapados químicamente o troquelados. Los agujeros pueden tener cualquiera de diversas formas que pueden ser creadas, por ejemplo, mediante fotolitografía y un decapado químico subsiguiente, según se utiliza en la fabricación MEMS. Los agujeros pueden estar dispuestos en cualquier forma de diseño, tal como cuadrada, aplanada o cualquier patrón.

A continuación se presenta un ejemplo para fabricar el molde maestro.

La integración de las microagujas **14** en las placas **12** y **13** incluye (1) un alineamiento paralelo de las dos placas **12** y **13**, teniendo ambas el mismo diseño de agujeros y (2) hacer pasar las agujas a través de los agujeros de la primera placa y de la segunda placa, hasta una longitud deseada de proyección más allá de la segunda placa **12**.

La longitud de proyección más allá de la placa **12** de definición es determinada por la pieza **15** de separación entre la placa **12** de definición y la placa **16** de alineamiento de las puntas de las agujas colocada en paralelo a la placa de definición a la longitud de proyección desde la placa de definición. La longitud de proyección diferirá, dependiendo en parte de la longitud deseada de la microaguja, y puede variar cualquier cantidad desde 0,1 hasta 5000  $\mu\text{m}$ , tal como desde 0,5 hasta 250  $\mu\text{m}$ , o desde 250 hasta 1500  $\mu\text{m}$ , o cualquier longitud entre estos intervalos. Se puede regular la longitud de la microaguja por encima de la placa **12** de definición cambiando el grosor de la pieza **15** de separación y, de nuevo, dependerá de la longitud deseada de la microaguja que ha de ser producida, y puede variar cualquier cantidad desde 1 hasta 5000  $\mu\text{m}$ , tal como desde 1 hasta 250  $\mu\text{m}$ , desde 250 hasta 1500  $\mu\text{m}$ , o cualquier longitud entre estos intervalos. A diferencia de las microagujas de matriz unitaria positiva fabricadas utilizando MEMS u otra tecnología de mecanizado de precisión por CNC, la longitud de la microaguja es simplemente regulable regulando el grosor de la pieza de separación y se pueden diseñar distintas longitudes de microagujas en el mismo SSP regulando las agujas individuales. Este diseño de combinar distintas longitudes de microagujas puede reducir, de forma ventajosa, el rozamiento cuando penetran en la piel. La placa **13** de soporte puede tener cualquier estructura para soportar las agujas, tal como un material esponjoso. Las agujas pueden estar fijadas a la placa **13** y/o a la placa **12** con cola u otros fijadores o adhesivos.

La distancia entre agujas variará, dependiendo del tamaño de la placa y del número de agujas presentes. Normalmente, se colocarán las agujas a una distancia desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 5000  $\mu\text{m}$  entre sí, tal como desde 100 hasta 3000  $\mu\text{m}$  separadas, desde 250 hasta 1000  $\mu\text{m}$  separadas, o cualquier distancia dentro de estos intervalos. La placa puede incluir cualquier número de microagujas, tal como 1 hasta 1.000.000, normalmente desde 10 hasta 100.000, tales como desde 50 hasta 10.000, desde 100 hasta 1000 o cualquier número dentro de estos intervalos.

En una realización alternativa, los agujeros en la placa **12** de definición están ahusados con la misma inclinación que la punta de la aguja (Figura 1B). La regulación individual puede tener la forma de un conjunto direccionable **18** de accionadores, moviendo cada accionador cada aguja individual (Figura 1C). Los mecanismos y los materiales de los accionadores pueden ser de accionamiento piezoeléctrico, polimérico electroactivo, térmico expansivo y electroquímico. En la Figura 1D se muestra la imagen real de una matriz positiva con agujeros en la placa **112** de definición y las puntas **114** de las agujas.

Se fabrica un molde negativo por colada a partir del molde maestro positivo. Se vierten gel curable o materiales poliméricos colables, tales como silicona no curada o poldimetilsiloxano (PDMS), en el molde maestro positivo para producir un molde negativo que tiene el mismo contorno superficial que el del molde maestro positivo. Otro procedimiento para preparar un molde negativo es sumergir el conjunto positivo de agujas en un gel curable o de materiales termoplásticos directamente sin componentes **12**, **15** y **16**. En este caso, la cavidad con forma de microagujas del molde negativo se determina por la profundidad de la penetración de las microagujas en el gel curable, que se control utilizando una pieza de separación o un accionador de movimiento lineal de precisión.

Otro procedimiento para fabricar el micromolde positivo, que no se encuentra dentro del ámbito de la invención, es un utillaje de precisión, tal como un rectificador formador de perfiles controlado numéricamente por ordenador (CNC). Por ejemplo, se puede fabricar un molde positivo cortando transversalmente un bloque en al menos dos direcciones distintas para proporcionar un molde que comprende una superficie base con una pluralidad de microagujas que sobresalen de la base. Véase, por ejemplo, la patente U.S. nº 7.497.980. Con referencia a la Figura 1E, la placa metálica o formable **221** de base puede ser rectificada reiteradamente en una dirección predeterminada, tal como **222** o **223** con un ángulo predeterminado **224** para definir la relación de aspecto y se puede retirar la placa de bloque para formar un conjunto de microagujas **225** de múltiples caras. La Figura 1F muestra un conjunto de microagujas piramidales solubles colado desde un molde secundario de silicona fabricado a partir del molde maestro positivo mecanizado mediante un rectificador formador de perfiles por CNC.

Otro procedimiento para fabricar el molde maestro positivo de microagujas, que no se encuentra dentro del ámbito de la invención, es colar un conjunto de microagujas desde un molde negativo. El microaguja de matriz positiva colada puede ser de cualquier material si el material es colable y tiene una integridad estructural adecuada para ser colado. El conjunto de microagujas colado puede ser insoluble en agua, tal como etilcelulosa, o soluble en agua, tal como carboximetilcelulosa de sodio (SCMC). El molde negativo puede fabricarse mediante perforación, fresado o rectificado de precisión por CNC. Por ejemplo, se perfora un conjunto **232** de microcavidades en la placa **231** de teflón en la Figura 1G y se utiliza para producir un conjunto matriz positivo de microagujas de etilcelulosa. Con referencia a la Figura 1H, con un instrumento de mecanizado similar de precisión como un rectificador formador de perfiles por CNC, se corta el borde de la placa **242** con un espacio predeterminado en forma y corte, los bordes de las placas cortadas **241** son alineados y laminados para formar el molde negativo. Otro procedimiento para crear un molde negativo es colar cualquier material curable tal como PDMS desde el molde maestro positivo, según se ha descrito anteriormente.

En las Figuras 2A y 2B se muestran diagramas de flujo para procedimientos representativos para preparar SSP utilizando las técnicas descritas en la presente memoria. Los materiales de duplicación incluyen policarbonato, metacrilato de polimetilo (PMMA), cloruro de polivinilo, polietileno (PE) y polidimetilsiloxano (PDMS), y cualquier material reticulante activado térmicamente o químicamente o por luz o materiales termoplásticos. PDMS es el material preferente del molde, los precursores del PDMS son, generalmente, una mezcla de dimetilsiloxano y un agente de polimerización. Un material preferente es la silicona de calidad médica. SYLGARD 184 (Dow Corning, Midland, Michigan, EE. UU.) disponible comercialmente, aunque no está autorizado como una silicona de calidad médica hasta la fecha, puede ser curada completamente a 65 °C.

Un molde de plástico que incluye PDMS de esta matriz positiva es beneficioso para fabricar SSP solubles dado que es económico, puede ser producido en masa y proporciona un medio sencillo para eliminar las microburbujas que podrían formarse en el hidrogel. Se puede utilizar un procedimiento de centrifugado para llenar el molde de PDMS con la solución de hidrogel. El hidrogel cabe con facilidad en la punta del molde sin una presión externa, especialmente cuando el molde de silicona se encuentra en un vacío. Sin estar ligado a teoría particular alguna, esto puede ser debido a las propiedades superficiales excepcionales del PDMS y su compatibilidad con el hidrogel. Otra explicación posible es que se genera un vacío en el interior del PDMS a baja presión y el vacío interno, en particular en la región de la pared de la cavidad de la microaguja, es una fuerza de tracción para llenar la cavidad de la microaguja con la solución o el gel. Para una producción en masa, se puede utilizar un centrifugado o vacío aplicado a la parte inferior del molde negativo, o una fuerza compresiva que empuja el gel al interior de la cavidad de la microaguja. Según se ha explicado anteriormente, si queda atrapada una microburbuja durante la producción en masa, la ventilación proporcionada en la parte inferior del agujero de la microaguja en el molde es beneficiosa. Opcionalmente, las placas porosas o de microagujeros en el interior de la cavidad de la microaguja pueden ser producidas para ventilar el molde y evitar la formación de microburbujas cuando se utiliza el molde negativo para fabricar SSP. Una vez se seca el hidrogel, se separa el SSP del molde y es cortado para un componente de un parche.

#### Fabricación de SSP

Una solución líquida, que incluye el material matricial y que incluye el o los fármacos seleccionados o las partículas cargadas de fármaco, es echada en el molde negativo, tal como el PDMS descrito anteriormente, y secada. Dependiendo de la viscosidad y de otras propiedades físicas y químicas de la solución líquida, se puede utilizar una fuerza adicional, tal como una fuerza centrífuga, una fuerza de vacío o una fuerza de compresión para llenar el molde con una temperatura opcionalmente elevada. Para formar una solución de sólidos, el disolvente puede ser secado al aire, secado al vacío, secado por congelación, secado en horno de convección o se puede utilizar cualquier otro procedimiento adecuado de secado. Para una producción en masa continua, se puede utilizar de forma eficaz el plástico flexible que incluye silicona de PDMS. Con referencia a la Figura 2C, la punta de la cavidad del molde negativo está abierta **206** y alineada para una producción continua. Dado que la punta está abierta, un vacío desde la parte inferior o la presión externa desde la parte superior puede llenar con facilidad la cavidad con la solución líquida. Según se muestra en la Fig. 2D, el gel es vertido **207**, colado, prensado **208**, o sometido opcionalmente al vacío **209**, luego secado **210**. Una vez secado por completo, se puede utilizar un molde económico de plástico o un molde de silicona como un material de embalaje. Tanto la microaguja como el molde pueden ser cortados y combinados hasta ser utilizados.

Parece que la dimensión del molde no determina la dimensión final del SSP debido a que el contenido de disolvente y de agua se evapora durante el procedimiento de secado. Por lo tanto, la dimensión final del SSP es menor que la dimensión del molde. Opcionalmente, se pueden fabricar múltiples capas distintas en la microaguja con un vertido/frotamiento reiterado de la misma concentración, o distinta, de una solución de sólidos. Cuando se echa una capa adhesiva después de que se forma la microaguja, se puede generar con facilidad un parche pegajoso de microagujas. Por ejemplo, con referencia a la Figura 2E, se echa y se seca **205** un material, tal como SCMC, luego se echa **206** una capa adhesiva y se echa **207** una capa blanda secada en caliente fabricada de silicona u otro hidrogel blando. Utilizando una técnica de vertido múltiple, se produce un parche pegajoso y flexible de microagujas. Se separa el SSP seco y es cortado con una forma y un tamaño apropiados para un componente de parche. Para una descripción de formas y de tamaños representativos de tales perforadores, véanse, por ejemplo, las patentes

U.S. n<sup>os</sup> 6.945.952, 7.182.747 y 7.211.062. Los materiales matriciales adecuados para un perforador SSP incluyen polímeros solubles, incluyendo, sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), hialuronato de sodio (HA), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol de polivinilo (PVA), óxido de polietileno (PEO), ácido poliacrílico, sulfonato de poliestireno, polipéptido, celulosa, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), dextrina, dextrano, mono y polisacáridos, polialcohol, gelatina, goma arábiga, alginato, ciclodextrina de quitosano, carbohidratos y otros polímeros naturales y sintéticos solubles en agua y combinaciones de los anteriores.

Los derivados de carbohidrato, tales como derivados de azúcares (por ejemplo, trehalosa, glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, maltulosa, iso-maltulosa, lactulosa, fructosa, turanosa, melitosa, manosa, melecitosa, dextrano, maltodextrina, icodextrina, ciclodextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, inositol, palatinit, manitol, estaquiosa y rafinosa) pueden ser utilizados o mezclados con los anteriores. Dependiendo de las propiedades físicas y químicas de cada componente, se pueden diseñar las propiedades mecánicas y la tasa de disolución utilizando una combinación de los anteriores. Se puede fundir el carbohidrato para formar microagujas a partir del molde o puede ser disueltas con un polímero soluble en agua, según se ha descrito anteriormente. Una vez secado y separado del molde, se puede utilizar un procedimiento adicional de secado (tratamiento de postsecado) o se puede eliminar el contenido de agua. De esta forma, se aumenta o regula la resistencia mecánica de las microagujas y se puede controlar la fuerza de compresión de las microagujas.

También se pueden utilizar ingredientes solubles en agua, tales como los vidrios de fosfato, de nitrato y de carboxilato, cloruro de magnesio, cloruro potásico y cloruro cálcico para un material matricial, solo o mezclado con un polímero matricial. Este componente puede ser utilizado para estabilizar o mejorar la administración de fármacos o el capacidad de vacunación. Para una vacunación, se pueden mezclar en la matriz partículas no disueltas, tales como adyuvantes de deposición. La matriz también puede incluir vitamina C o derivados de vitamina C. La vitamina C puede reducir las potenciales reacciones cutáneas. Se ha observado que la adición de vitamina C reduce la viscosidad de la matriz para conseguir un llenado mejorado del molde.

Opcionalmente, se pueden modificar las propiedades superficiales del molde mediante diversas técnicas, tales como la silanización, un tratamiento de corona, un tratamiento de plasma, un recubrimiento superficial, un injerto superficial polimérico, etc., para mejorar la compatibilidad del gel con el molde y para permitir una separación sencilla del gel cuando se seque. El presente inventor ha observado que el moldeo de PDMS es muy compatible con los hidrogeles de SCMC y no se forman microburbujas.

### Fabricación de cartucho de parche de SSP y aplicador

El parche fabricado utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria es aplicado a la piel utilizando, preferentemente, un dispositivo de inyección (aplicador). La Figura 3a muestra una aplicación de parche con un aplicador accionado por resorte. El cartucho **301** con el parche de solución de sólidos puede ser cargado en un aplicador con un resorte comprimido **300**, dando como resultado un aplicador cargado **302** de resorte comprimido que incluye un gatillo **303** accionado por resorte. En este ejemplo, el usuario puede administrar el parche de microagujas por sí solo sin ayuda. La forma plana oclusiva del cartucho tiene las ventajas de una reducción del volumen durante el almacenamiento y el transporte. En el cartucho de forma plana, el pistón del aplicador impacta en el parche colocado sobre la piel, lo que puede maximizar la fuerza de impacto o la energía del impacto para ayudar al SSP a penetrar sistemáticamente en la piel diana. El cartucho puede proteger al SSP tanto física como químicamente del entorno hasta que sea utilizado. Una película o membrana fácilmente rompible o rasgable puede proteger al SSP en el cartucho. En un ejemplo en el que se utiliza un cartucho plano, se ponen en contacto o colocan en proximidad estrecha microagujas con la piel y, luego, la parte de pistón del aplicador impacta en el conjunto de microagujas contra la piel. Este mecanismo de inserción de microagujas es equivalente o mejor que cuando se colocan las microagujas sobre la piel con una gran separación entre la microaguja y la piel diana.

Las Figuras 3B y 3C muestran ejemplos adicionales de aplicadores, de estilo pulsador **310** (Figura 3B) y de estilo ratón **313** (Figura 3C), respectivamente. El cartucho **312** de microagujas pueden fijarse al aplicador **310** y se activa el gatillo **311** cuando es pulsado. En el aplicador **313** de estilo ratón, el gatillo **314** se encuentra sobre el ratón. En las Figuras 3D y 3E se muestran una vista desde arriba y una lateral, respectivamente, de un cartucho. La microaguja **318** es mantenida sobre una membrana rompible **319** en el interior de una carcasa desechable **320** de plástico y está protegida por película oclusiva **322** en la superficie **321**. La Figura 3F muestra un modo de inserción utilizando una película sensora **323** de la presión.

### Administración de fármacos mediante SSP

La Figura 4 muestra otro ejemplo de aplicación de parche con gel formulado que incluye una crema y/o una loción. Este gel formulado puede contener uno o más ingredientes activos que son los mismos que los ingredientes activos, o distintos de los mismos, en el SSP, dependiendo de la aplicación. El gel formulado puede contener agentes beneficiosos para la piel, tal como un excipiente humectante o agentes antiirritantes o antibacterianos. En este ejemplo **40**, se aplica el gel formulado **42** sobre la piel diana **43** antes de la aplicación del parche. En **44** se muestra la aplicación del parche sobre piel tratada previamente. En **45** y **46**, se aplica el parche sobre la piel y, después de

que se disuelve los SSP, se aplica el gel formulado sobre los sitios **43**. En este caso, el ingrediente activo en el gel puede ser administrado a través de los poros creados por la inserción y la disolución del parche.

### SSP

5 Los perforadores SSP pueden tener cuerpos rectos o ahusados o pueden tener formas de mazorca, pirámides, cuñas o cuchillas, según se determina de antemano por la matriz positiva. En una realización preferente, el diámetro externo de un perforador SSP es máximo en la base o segundo extremo, aproximadamente 1 - 2000  $\mu\text{m}$ , y el diámetro externo del perforador cerca del primer extremo es, preferentemente, de 1-100  $\mu\text{m}$ . La longitud de un perforador SSP se encuentra, normalmente, en un intervalo de 10-5000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente en un intervalo de 100-2000  $\mu\text{m}$ . La piel no es una superficie lisa, sino que, más bien, tiene una superficie rugosa y tiene distintas profundidades microscópicamente. Además, la profundidad del estrato córneo y la elasticidad de la piel varían de persona a persona y de ubicación a ubicación en el cuerpo de cualquier persona dada. Una profundidad deseable de penetración tiene un intervalo, en vez de un único valor, para una administración eficaz de fármaco y una penetración relativamente indolora y sin sangrado. La profundidad de penetración de un perforador SSP puede afectar al dolor al igual que a la eficacia de la administración. En ciertas realizaciones, el perforador penetra hasta 10 una profundidad en el intervalo de 10-1000  $\mu\text{m}$ . En aplicaciones transdérmicas, la "profundidad penetrada" del perforador SSP es, preferentemente, inferior a 500  $\mu\text{m}$ , de forma que un perforador, insertado en la piel a través del estrato córneo, no penetre más allá de la epidermis. Este es un enfoque óptimo para evitar hacer contacto con los nervios y con los vasos sanguíneos. En tales aplicaciones, la longitud real del perforador SSP puede ser mayor debido a que la capa basal asociada con el sistema del SSP puede no ser insertada completamente en la piel debido a la elasticidad y a la superficie rugosa de la piel.

Dependiendo de las necesidades médicas, en algunas aplicaciones puede requerirse una penetración del perforador en la capa dérmica. En estos casos, el uso de un sistema de SSP puede ser una opción práctica para abordar situaciones de administración instantánea de fármacos. La porción de penetración de un perforador SSP puede optimizarse regulando las variables del perforador (longitud, dimensión del SSP, propiedades mecánicas de la capa basal o de sustrato al igual que la carrera y la velocidad de inserción de un perforador SSP), al igual que teniendo en cuenta la elasticidad de la piel diana, la dureza de la piel y la rugosidad superficial. Las funciones primarias de un perforador SSP son la perforación del estrato córneo, proporcionar un inicio instantáneo de la administración del fármaco desde la matriz y, opcionalmente, ayudar a mantener los canales abiertos para una aplicación subsiguiente de gel o crema o loción o desde un reservorio. Mientras que un perforador SSP se disuelva de forma razonablemente rápida y sea suficientemente resistente como para perforar el estrato córneo, cualquier material biocompatible puede servir de perforador SSP. En algunas aplicaciones, es útil una microaguja no soluble. En este caso, se puede utilizar un hidrogel soluble en agua, tal como etilcelulosa, en el procedimiento de fabricación descrito anteriormente.

En algunos casos, es deseable la concentración del fármaco en la porción de punta del SSP. Tal SSP puede estar diseñado mediante un procedimiento de múltiple vertido/frotamiento y/o procedimientos de concentración de partículas, según se ha descrito anteriormente. Las Figuras 5A y 5B muestran una imagen real de un SSP compuesto de metilcelulosa de sodio utilizando un molde negativo de silicona. En otra realización, la base flexible y pegajosa con el conjunto de microagujas puede fabricarse simplemente según se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el SCMC llena el molde de las microagujas y se echa una capa adhesiva y se echa secuencialmente una formulación de hidrogel. El parche resultante es un conjunto de microagujas duras y de microagujas basales pegajosas/blandas que no requiere otra capa superpuesta o película adhesiva de soporte.

### Sistemas de parche de SSP

Un sistema de parche de SSP incluye, opcionalmente, un reservorio que contiene una forma líquida o de gel del segundo fármaco y uno o más perforadores que se extienden desde al menos parte de la superficie del reservorio. Los perforadores SSP asociados con el sistema de parche penetran el estrato córneo de la piel para mejorar la administración percutánea del fármaco y para proporcionar una administración rápida del fármaco. Cuando se dispersa fármaco en la capa basal, se puede conseguir una administración del fármaco de la capa basal utilizando una película de soporte. En el sistema de parche, los perforadores SSP y el reservorio pueden construirse como una única unidad o como unidades separadas.

Se aplica un sistema de parche de SSP a la piel, de forma que uno o más perforadores SSP penetren a través del estrato córneo, en la epidermis o en la dermis, dependiendo de la aplicación. En un enfoque alternativo, se utilizan un SSP y gel, crema y/o loción. Por ejemplo, el gel puede incluir un fármaco y/o excipientes deseados y puede aplicarse o extenderse en los sitios deseados. Subsiguientemente, se inserta un parche de SSP. De forma alternativa, el gel puede aplicarse después del uso del parche.

Un sistema de SSP puede transportar agentes terapéuticos y/o profilácticos, incluyendo fármacos y vacunas y otras moléculas bioactivas, a través o dentro de la piel y otros tejidos. Un dispositivo de SSP permite la administración de fármacos y el acceso a fluidos corporales a través de la piel u otras barreras tisulares, con un daño, dolor y/o irritación mínimos en el tejido. En aplicaciones de administración de fármacos, un perforador SSP está compuesto



principalmente de un fármaco activo (o de la propia partícula del fármaco) y una composición de gel (incluyendo crema y loción) puede estar diseñada dependiendo del perfil deseado del fármaco. Dependiendo de la aplicación, un compuesto osmóticamente activo o antiirritante o agente antibacteriano, puede tener un efecto beneficioso. En aplicaciones de diagnóstico, el perforador SSP puede incluir o consistir en materiales sensores cargados que reaccionan a la presencia de analitos o metabolitos específicos. Para variar o controlar la tasa de liberación del fármaco, se puede proporcionar con la capa superpuesta un sistema externo de mejora física, utilizando iontoforesis, electroforesis, sonoforesis, una respuesta piezoeléctrica, un elemento de calentamiento, un elemento magnético o una respuesta similar o una combinación de los anteriores.

#### Fármacos que han de ser administrados por el sistema de SSP

10 Los fármacos administrados pueden ser proteínas, péptidos, nucleótidos, ADN, ARN, ARNip, genes, polisacáridos y compuestos sintéticos orgánicos e inorgánicos. Los agentes representativos incluyen, sin limitación, antiinfecciosos, hormonas, reguladores del crecimiento, fármacos que regulan la acción cardíaca o el flujo sanguíneo y fármacos para el control del dolor. El fármaco puede ser para la vacunación o para un tratamiento local o para una terapia regional o sistémica.

15 Se pueden administrar muchos fármacos a una variedad de tasas terapéuticas, controladas al variar un número de factores de diseño incluyendo: las dimensiones del SSP, la carga de fármaco en el SSP, la tasa de disolución de la matriz, el número de perforadores SSP, el tamaño del parche de SSP, el tamaño y la composición del gel (incluyendo cremas y lociones), y la frecuencia de uso del dispositivo, etc. La mayoría de aplicaciones de la administración transdérmica del fármaco por SSP tienen como diana a la epidermis, aunque la administración directamente en el torrente sanguíneo está disponible extendiendo la longitud de penetración de un parche de SSP.

Los sistemas de parche de SSP divulgados en la presente memoria también son útiles para controlar el transporte a través de tejidos distintos de la piel. Otros tejidos no dérmicos para la administración incluyen las regiones nasal o vaginal, bucal, ocular, dental o en el interior de un tejido con la ayuda de un laparoscopio o en el interior de otras capas mucosas accesibles para facilitar el transporte al interior de esos tejidos, o a través de los mismos. Por ejemplo, se puede insertar un parche de SSP en un ojo de un paciente para controlar o corregir problemas de conjuntiva, esclerótica y/o córnea, para facilitar la administración de fármacos en el interior del ojo con un accionador de movimiento lento. El fármaco formulado permanece en el tejido para una administración sostenida del fármaco, incluso después de que se ha retirado el parche. También se puede insertar un parche de SSP en la cavidad oral, incluyendo la membrana bucal, para una administración sistémica rápida de fármacos o una duración reducida de la administración, por ejemplo, en aplicaciones de gestión del brotes de dolor y de tratamiento dental. Se puede administrar un fármaco a través de la mucosa bucal para un tratamiento local en la boca o la encía para accionar como un relajante muscular para aplicaciones ortodóncicas. Como otro ejemplo, se pueden utilizar los sistemas de SSP internamente en el cuerpo, por ejemplo, en el revestimiento del tracto gastrointestinal para facilitar la captación de fármacos ingeridos oralmente o en el revestimiento de los vasos sanguíneos para facilitar la penetración de fármacos en la pared de los vasos. En el caso de una aplicación de tejido interno, el uso de un material bioadhesivo de SSP puede ayudar al SSP a mantenerse en su lugar durante más tiempo. Se puede utilizar un parche alimentario que incluye aminoácidos esenciales, grasas y vitaminas, tal como en emergencias.

#### Aplicaciones de administración intradérmica de fármacos

Otra aplicación importante es la vacunación y para tratar y evitar alergias. La piel es un sitio ideal para una administración eficaz de vacunas debido a que contiene una red de células que presentan antígenos, tales como Langerhans y células dendríticas dérmicas. Un sistema de SSP para una vacunación cutánea puede reducir la dosis de la vacuna e incluir una administración rápida a la célula dendrítica cutánea y puede proporcionar un efecto de deposición para una mejor vacunación. El sistema de SSP puede estar diseñado fácilmente para vacunas polivalentes y se espera que proporcione más estabilidad que la vacuna de forma líquida durante un transporte y almacenamiento.

Otro uso importante de la presente invención es para aplicaciones cosmeceúticas. Se puede utilizar un sistema de SSP con partículas de forma eficaz y segura para eliminar o reducir la formación de arrugas, la hiperhidrosis por envejecimiento de la piel y la pérdida de pelo. Por ejemplo, se pueden administrar toxina botulínica (Botox), hidroxil ácido, vitaminas y derivados de vitaminas, factor de crecimiento epidérmico (EGF), adenosina, arbutina y similares, utilizando los sistemas descritos en la presente memoria. Los sistemas también son útiles para tratar lesiones o rasgos cutáneos anormales, tales como espinillas, acné, callos, verrugas, callosidades, juanetes, queratosis actínicas y piel hiperqueratósica dura, que se encentra a menudo en la cara, en los brazos, en las piernas o en los pies. Un sistema de SSP también es útil como un parche de creación/eliminación de tatuajes para una aplicación cosmética. También se pueden utilizar los sistemas activos o de simulacro de SSP para acupuntura.

#### Parte experimental

A continuación se ofrecen ejemplos con fines ilustrativos.

Se han realizado esfuerzos para garantizar una precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, las cantidades, las temperaturas, etc.), pero, por supuesto, se debería tener en cuenta algún error y desviación experimental.

#### Ejemplo 1: Fabricación de la matriz positiva y SSP a partir de un molde de silicona

- 5 Se practicaron agujeros en vidrio, según se muestra en la Figura 1D, al decapar químicamente agujeros pasantes en una película fotorresistente modelada mediante fotolitografía y se alinearon agujas de acupuntura a través de los agujeros 114. Se muestra la punta de las agujas a través de los agujeros. Se vertió PDMS en este lado y fue curado durante la noche. Se vertió hidrogel de metilcelulosa de sodio al 8% en este molde de silicona y fue centrifugado a 3.000 rpm durante 5 minutos. Después del centrifugado, se secó el hidrogel durante un día y fue separado del molde. La Figura 5 es una imagen de la microaguja soluble fabricada de celulosa. En la Figura 1F se muestra otro micromolde a partir de técnicas de rectificado de formación de perfiles por CNC.

#### Ejemplo 2: fuerza de rotura por compresión y tiempo de disolución con diversas composiciones

- 15 Se llevó a cabo un ensayo de compresión con un medidor de fuerzas (NexyGen serie DF) y se midió la fuerza de compresión cónica aplicada hasta que se rompieron las microagujas. Se prepararon las muestras de ensayo con diversos derivados del azúcar y carboximetilcelulosa de sodio (SCMC). Se mezcló la SCMC al 8% con agua desionizada. Se midió el tiempo de disolución hasta disolver por completo la SCMC en 10 ml de agua desionizada a 300 rpm. Dado que se añadieron derivados de azúcar al hidrogel de SCMC al 8% fijo, se normalizaron los resultados en peso. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

TABLA 1

Composición de la formulación (SCMC : lactosa)	Tiempo de disolución (min.)	Fuerza de compresión cónica (N)
SCMC = 100	10,81 ± 0,03	11,27 ± 0,75
SCMC : Trehalosa = 91 : 9	10,73 ± 0,63	17,13 ± 1,95
SCMC : Maltodextrina = 91 : 9	10,25 ± 0,39	15,23 ± 5,24
SCMC : Sacarosa = 91 : 9	11,00 ± 1,01	17,77 ± 1,08
SCMC : PVP = 91 : 9	11,21 ± 0,94	19,50 ± 6,66
SCMC : Glucosa = 91 : 9	10,59 ± 1,88	10,61 ± 0,23
SCMC : Manitol = 91 : 9	11,07 ± 0,86	16,15 ± 0,52
SCMC : Sorbitol = 91 : 9	11,09 ± 1,95	15,43 ± 0,62
SCMC : Lactosa = 91 : 9	10,55 ± 0,24	18,03 ± 2,50

20

#### Ejemplo 3: Propiedades mecánicas con distintas composiciones de lactosa

Se llevaron a cabo ensayos de compresión y de disolución sobre diversas composiciones de lactosa. Dado que se añadió lactosa, el artículo de ensayo se disolvió más rápido y aumentó la fuerza de compresión. Véase la Tabla 2.

TABLA 2

Composición de la formulación (SCMC : lactosa)	Tiempo de disolución (min.)	Fuerza de compresión cónica (N)
SCMC : Lactosa = 100 : 0	10,81 ± 0,03	11,27 ± 0,75
SCMC : Lactosa = 91 : 9	10,55 ± 0,24	18,03 ± 2,50
SCMC : Lactosa = 83 : 17	8,68 ± 0,13	23,25 ± 0,21
SCMC : Lactosa = 77 : 23	7,87 ± 0,45	21,87 ± 3,62
SCMC : Lactosa = 71 : 29	7,03 ± 0,14	29,93 ± 6,94
SCMC : Lactosa = 67 : 33	7,02 ± 0,61	23,90 ± 13,75
SCMC : Lactosa = 62 : 38	7,79 ± 0,05	39,57 ± 2,19
SCMC : Lactosa = 44 : 56	6,57 ± 0,03	24,47 ± 1,11
SCMC : Lactosa = 29 : 71	4,58 ± 0,75	45,56 ± 4,29
SCMC : Lactosa = 21 : 79	3,91 ± 0,65	75,25 ± 2,20

25

#### Ejemplo 4: Tratamiento de combinación de SSP y gel en un tratamiento contra el acné

- 30 Para tratar el acné, se aplicó un parche de microagujas de peróxido de benzoílo seguido de la aplicación de un gel contra el acné. La gravedad del acné se redujo de forma significativa y rápida tras el tratamiento del parche de microagujas y del gel. Según se muestra en la Figura 6, el tratamiento de combinación pareció más eficaz que el parche de microagujas. Los sitios tratados contra el acné se volvieron blandos y lisos después de todos los

tratamientos. El tratamiento de combinación es práctico. Por ejemplo, se puede aplicar el SSP durante la noche con una aplicación subsiguiente de gel durante el día.

**Ejemplo 5: Punta de microaguja con concentración de micropartículas**

- 5 Se llevaron a cabo dos etapas de vertido como sigue. En primer lugar, las micropartículas que contenían gel fueron centrifugadas en el molde, seguido inmediatamente por la eliminación del gel del exterior de las cavidades dejando mientras el gel en las cavidades. En el segundo recubrimiento, se añadió el gel fabricado de excipientes sin la micropartícula a la capa de vacuna. Se determinó la cantidad de micropartículas por sus concentraciones en el gel de la primera capa y el volumen de las cavidades totales en el parche.

**Ejemplo 6: Tratamiento con vacío del molde de silicona para llenar la cavidad con gel**

- 10 Se introdujeron los moldes de silicona en el vacío de 91,43 kPa para generar vacío en el interior de la silicona. Entonces, se recubre el gel de SCMC con un lactosa al 10% en el molde. Se retiró lentamente al interior del cuerpo de silicona el aire en las cavidades con forma de cono bajo la capa de gel, haciendo descender el gel de SCMC en el molde al interior de las cavidades, y llenándolas finalmente hasta la punta de la cavidad. Se utilizó agua desionizada en el mismo ensayo. A continuación se proporcionan los parámetros y los resultados experimentales.

- 15 1. materiales:  
molde de silicona con un grosor de 3 mm, cavidades con forma de cono con una profundidad de 1,5 mm y un diámetro de entrada de 0,67 mm  
2. gel de SCMC

Tiempo de vacío (min.)	Tiempo de llenado de la cavidad (min.)
1	No llenada hasta el min. 28
3	11
7	5

- 20 3. agua desionizada

Tiempo de vacío (min.)	Tiempo de llenado de la cavidad (min.)
1	No llenada hasta el min. 28
3	9
7	4

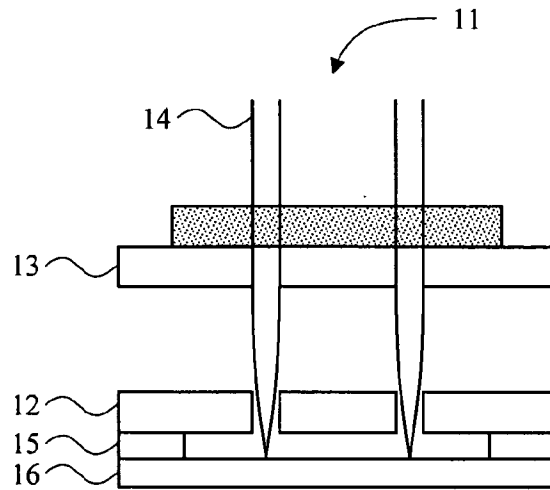
Por lo tanto, se han descrito sistemas de SSP que utilizan fármacos y geles cargados de fármaco y la fabricación y el uso de los mismos.

**REIVINDICACIONES**

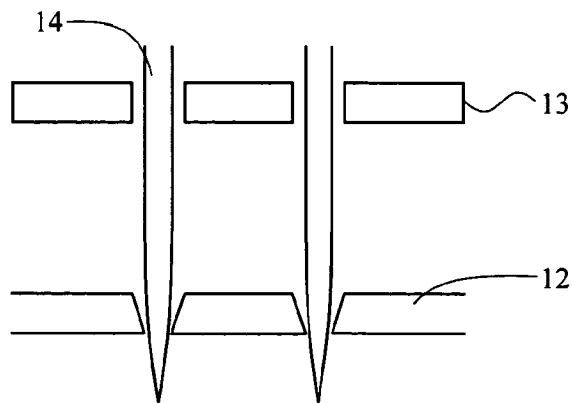
1. Un procedimiento de fabricación de un conjunto de microagujas que comprende:
  - (a) preparar un molde maestro positivo colocando las microagujas (14) en una placa (12) de definición que comprende una superficie superior y una inferior, en el que las microagujas (14) están colocadas a una distancia predeterminada una de otra, y en el que, adicionalmente, las puntas de las microagujas sobresalen de la parte inferior de la placa (12) de definición; y que comprende, además
  - (b) preparar un molde negativo bien vertiendo un material colable sobre el molde maestro positivo o bien sumergiendo el molde maestro positivo en un gel curable o material termoplástico, para producir un molde negativo que tiene el mismo contorno superficial que el molde maestro positivo;
  - (c) añadir un polímero soluble al molde negativo para formar un conjunto de microagujas; y
  - (d) secar el conjunto de microagujas.

en el que la punta de la microaguja se posiciona utilizando una pared de tope a una distancia deseada de la placa de definición, o utilizando agujeros ahusados en la placa de definición.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que todas las microagujas (14) posicionadas en la placa (12) de definición sobresalen la misma distancia desde la parte inferior de la placa (12) de definición.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que al menos una de las microagujas (14) posicionadas en la placa (12) de definición sobresale una distancia distinta desde la parte inferior de la placa (12) de definición que las otras microagujas.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el gel curable o material colable es silicona no curada, o polidimetilsiloxano (PDMS).
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el polímero soluble es un hidrogel, que comprende, preferentemente, carboximetilcelulosa de sodio (SCMC).
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se añade un fármaco seleccionado al molde negativo.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende, además, aplicar un vacío, centrifugación o una fuerza compresiva al molde negativo para llenar el molde con el polímero soluble y/o un fármaco seleccionado.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende, además, separar el conjunto de microagujas seco del molde negativo.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el procedimiento comprende, además, colar una capa adhesiva entre las microagujas del conjunto de microagujas, o colar una capa flexible y pegajosa sobre el conjunto de microagujas.
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el procedimiento comprende, además, la adición de vitamina C al molde negativo.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el procedimiento comprende, además, la creación de un microagujero en la punta de la microaguja del molde negativo.
12. Un procedimiento de fabricación de un sistema de conjunto de microagujas que comprende:
  - (a) fabricar un conjunto de microagujas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y
  - (b) montar el conjunto fabricado de microagujas en un cartucho para su administración a la piel,

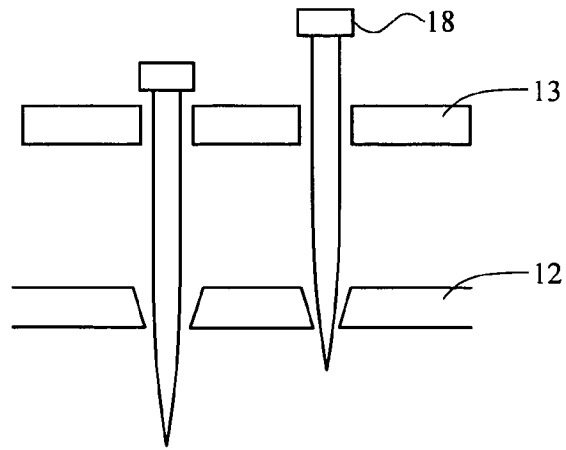
en el que el cartucho se encuentra, preferentemente, en asociación con un inyector.



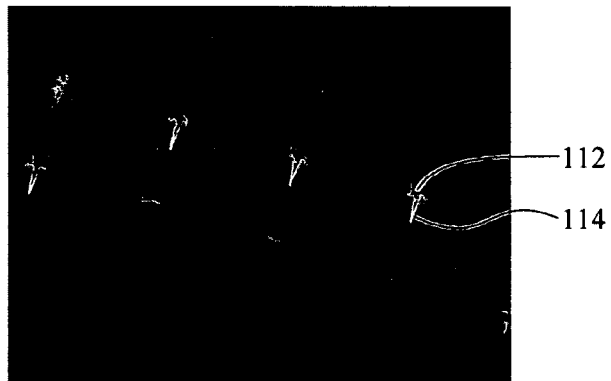
**Fig. 1A**



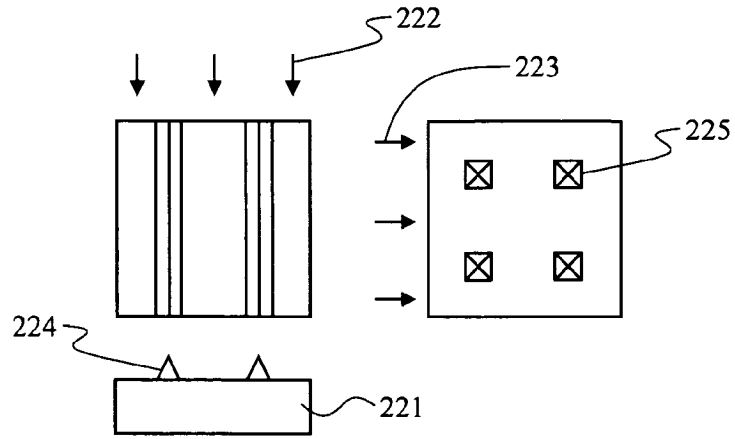
**Fig. 1B**



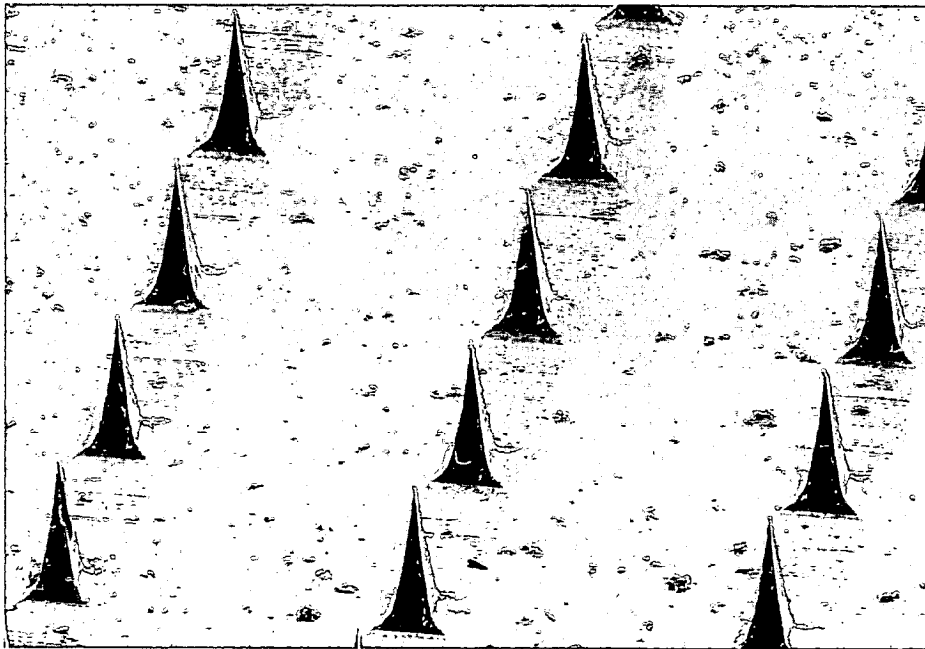
**Fig. 1C**



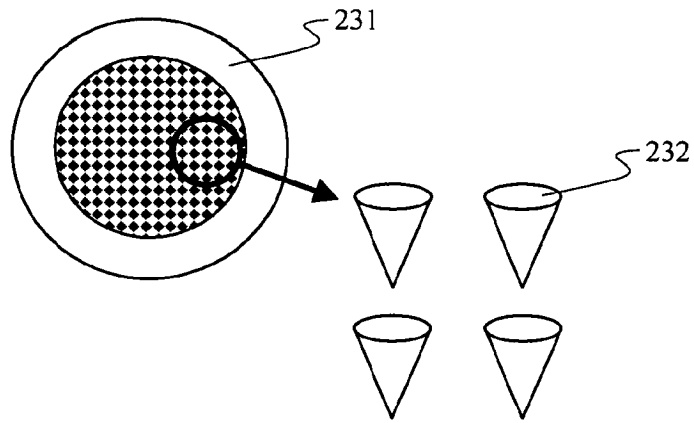
**Fig. 1D**



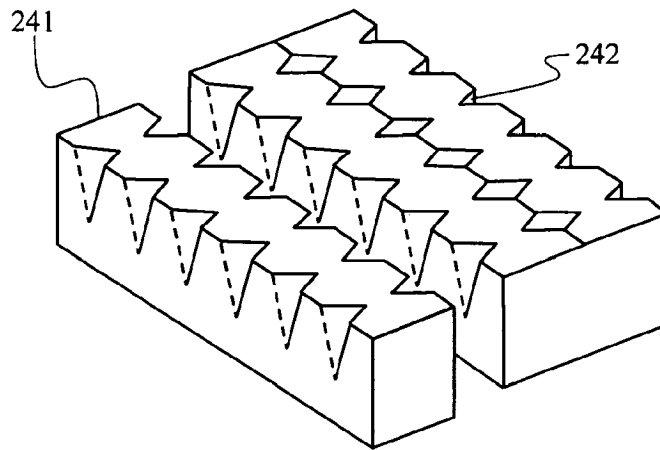
**Fig. 1E**



**Fig. 1F**

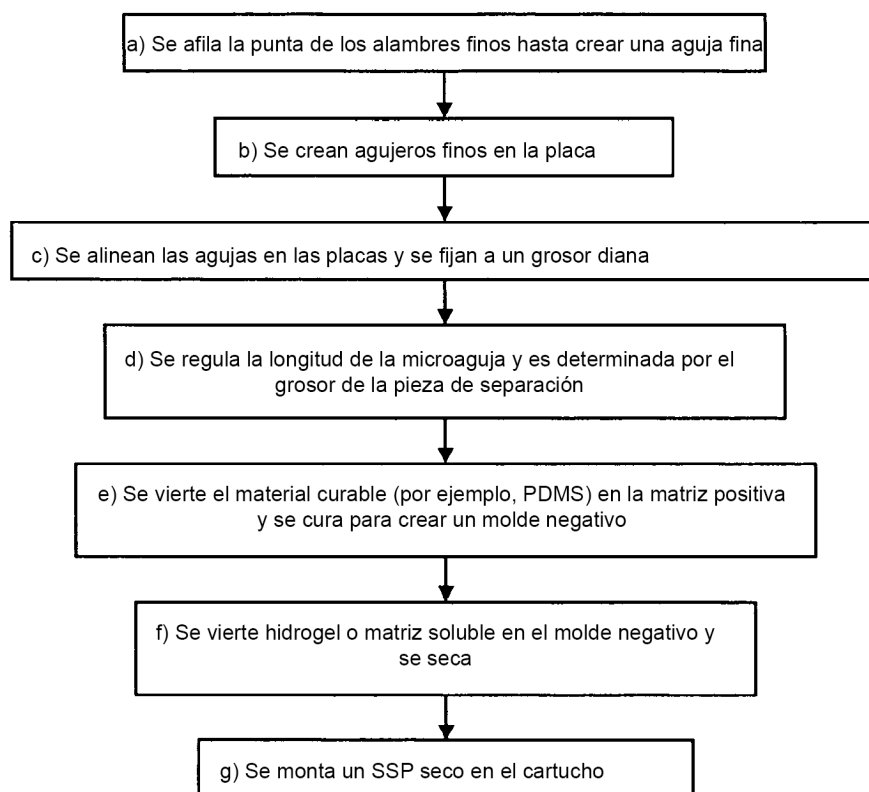


**Fig. 1G**

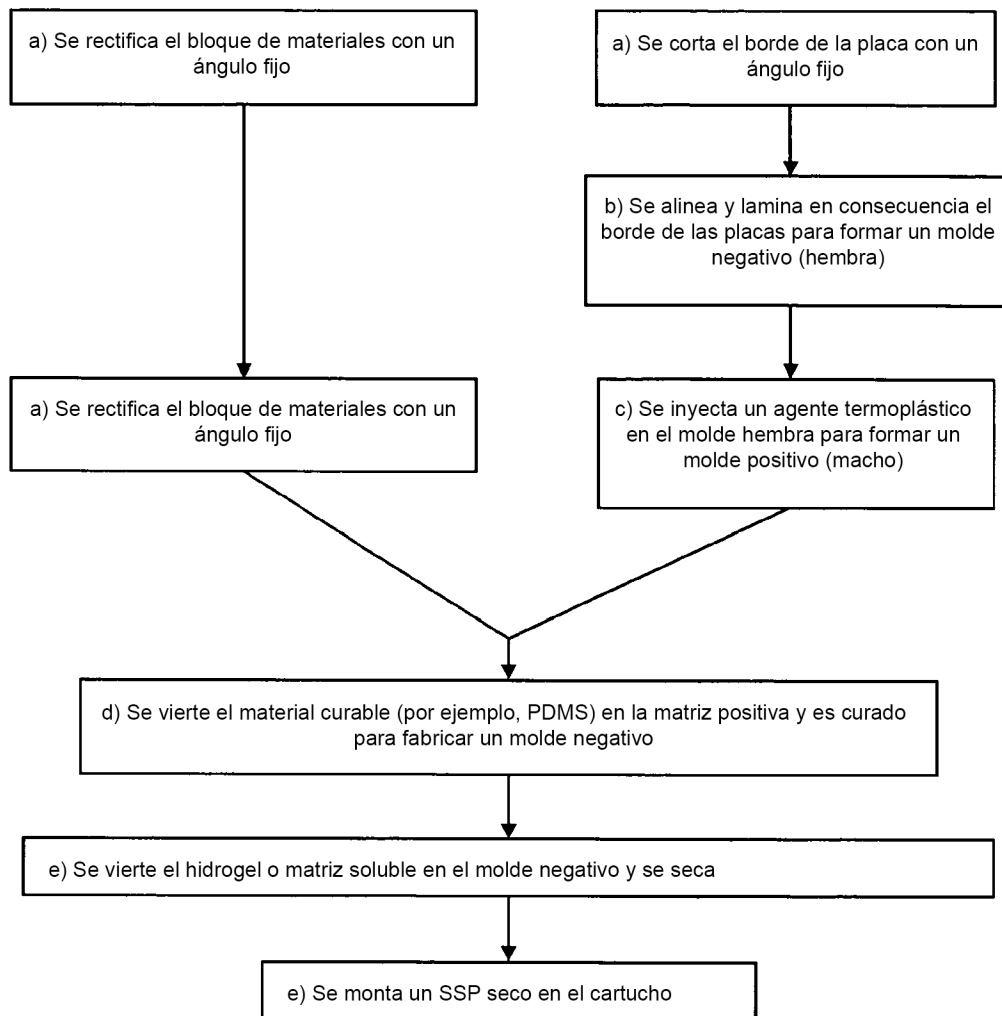


**Fig. 1H**

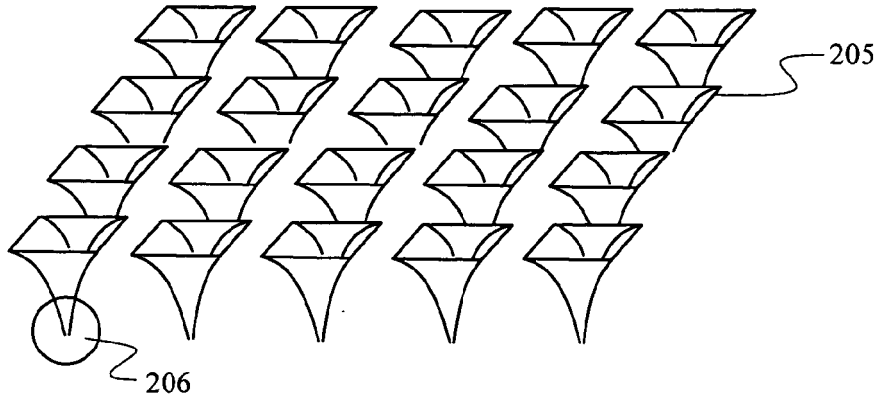




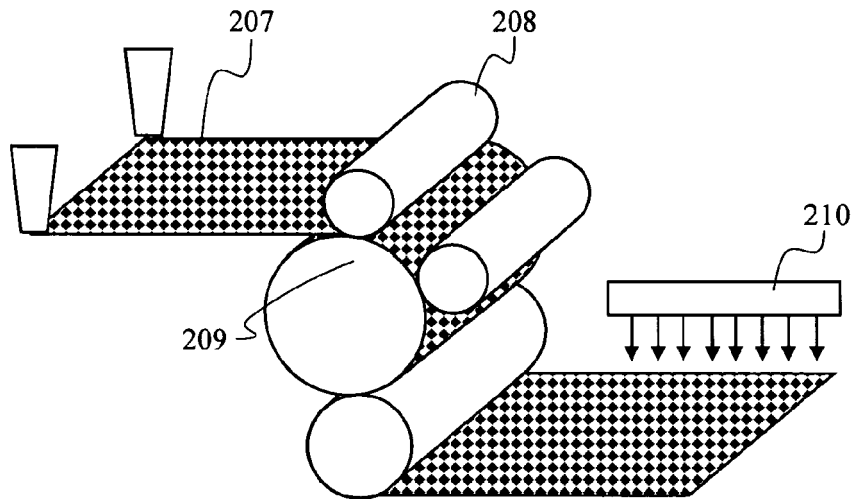
**Fig. 2A**



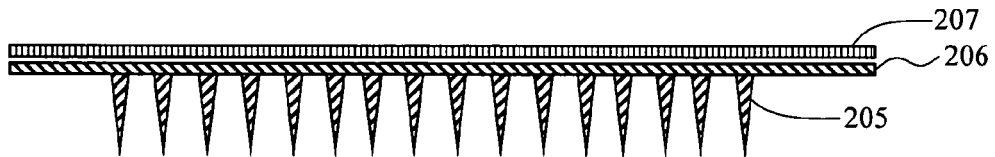
**Fig. 2B**



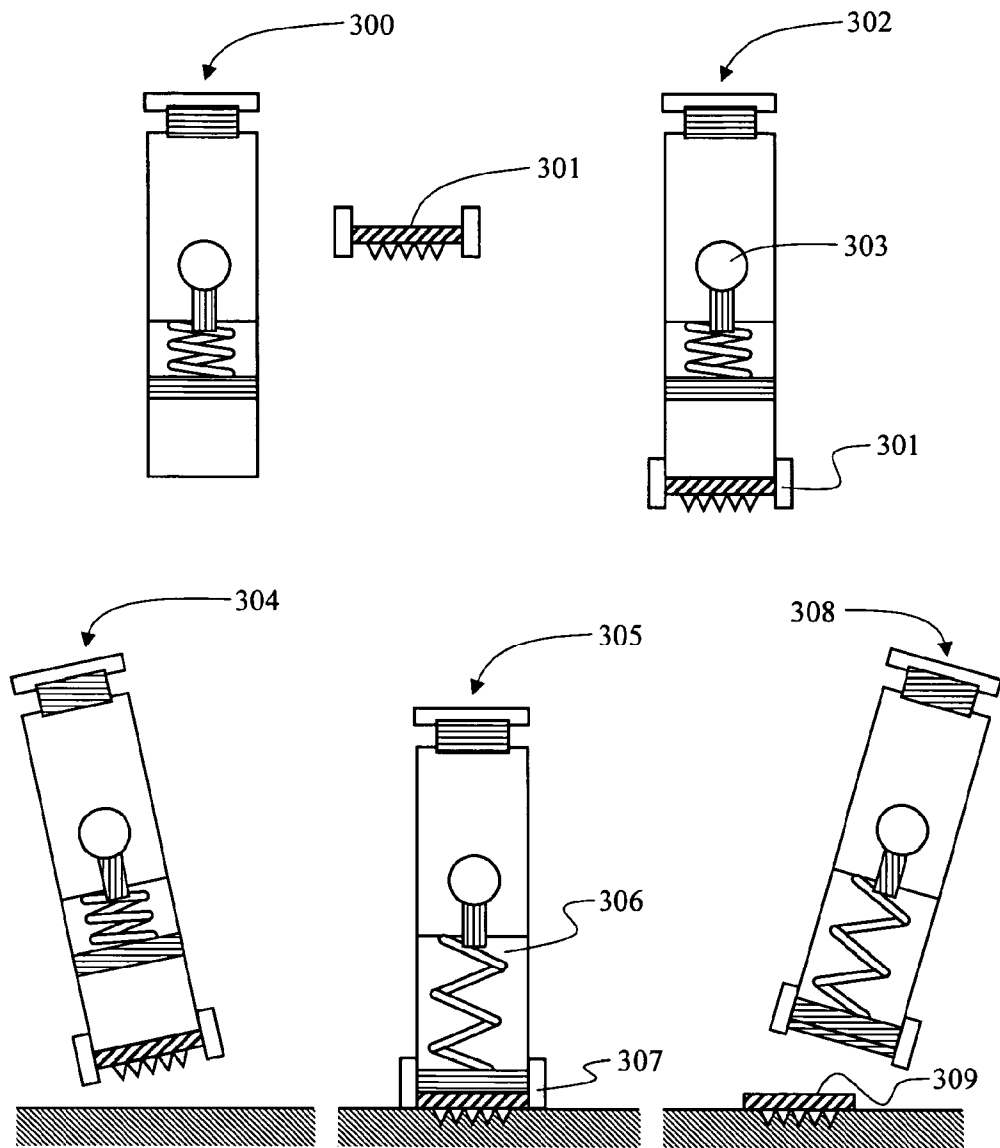
**Fig. 2C**



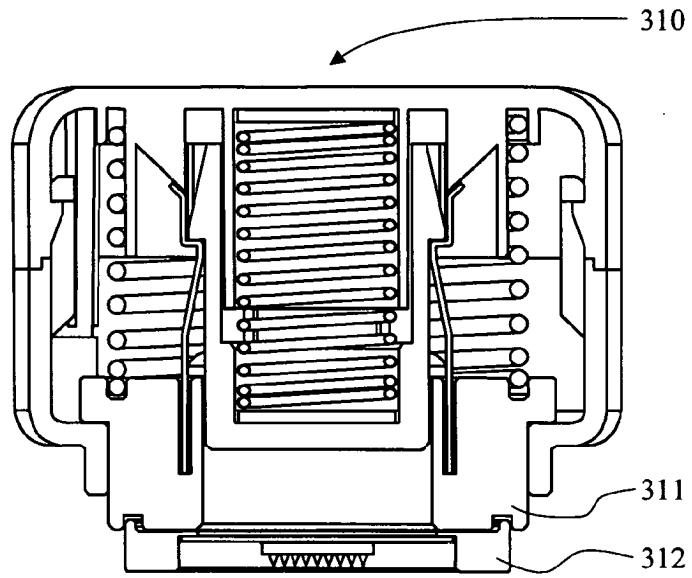
**Fig. 2D**



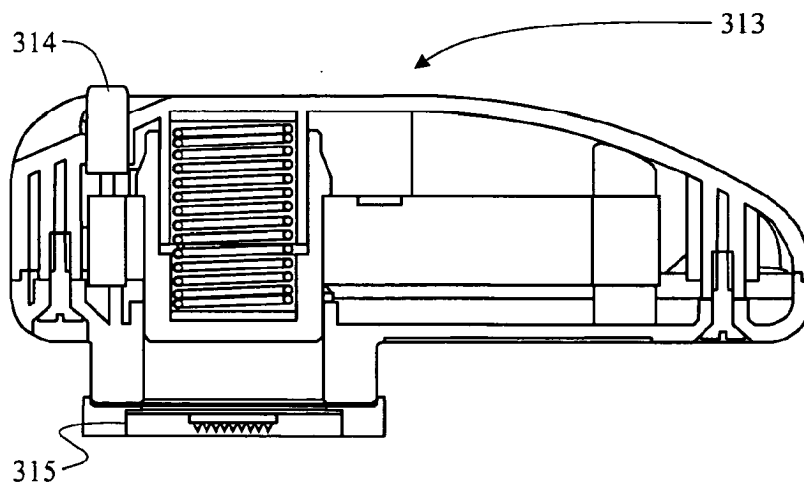
**Fig. 2E**



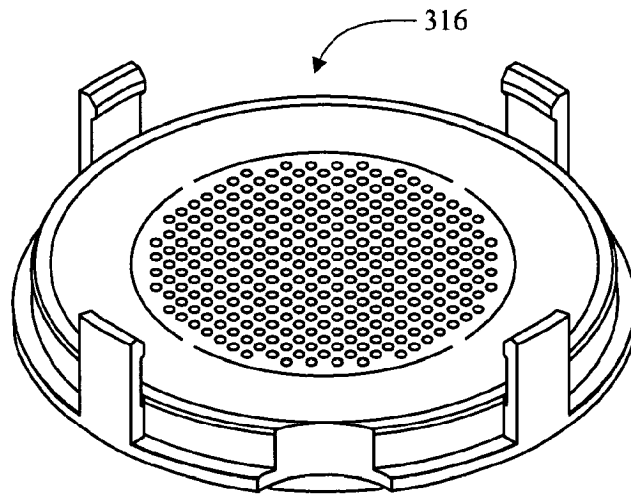
**Fig. 3A**



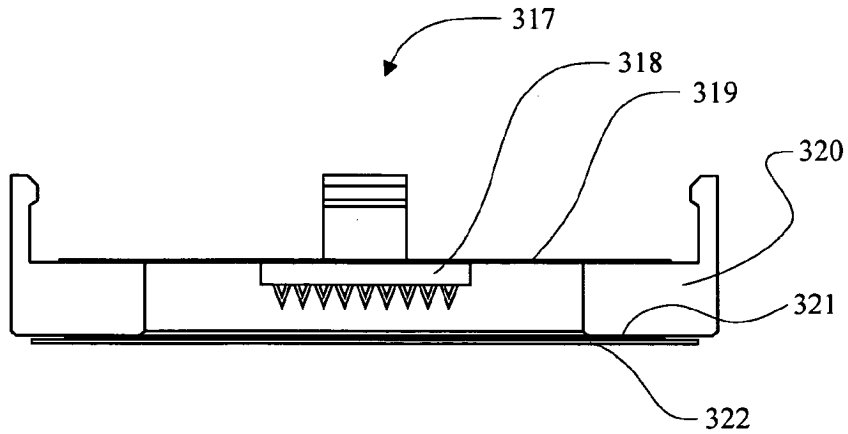
**Fig. 3B**



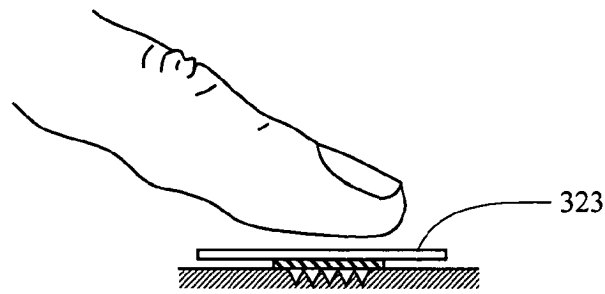
**Fig. 3C**



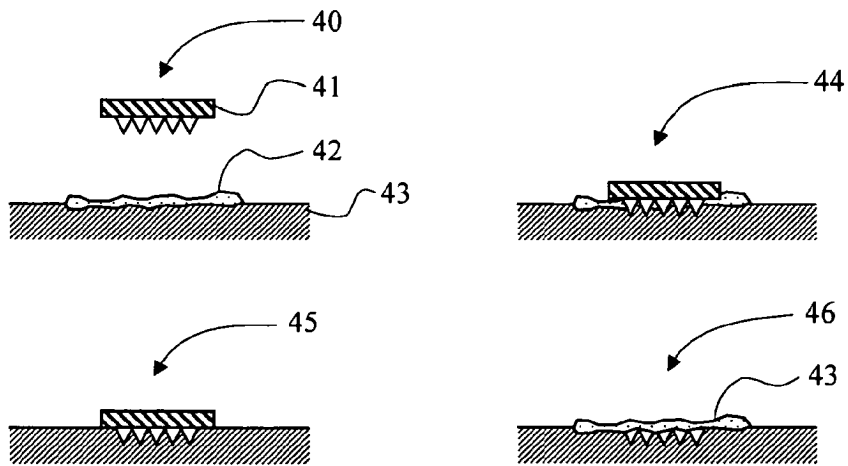
**Fig. 3D**



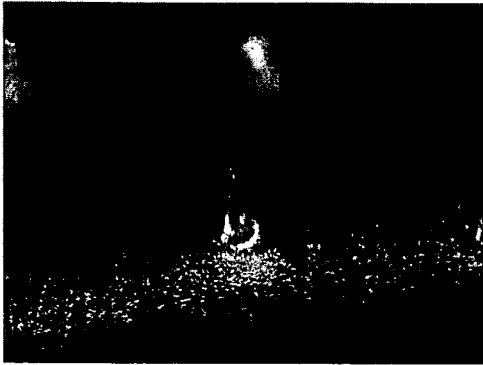
**Fig. 3E**



**Fig. 3F**



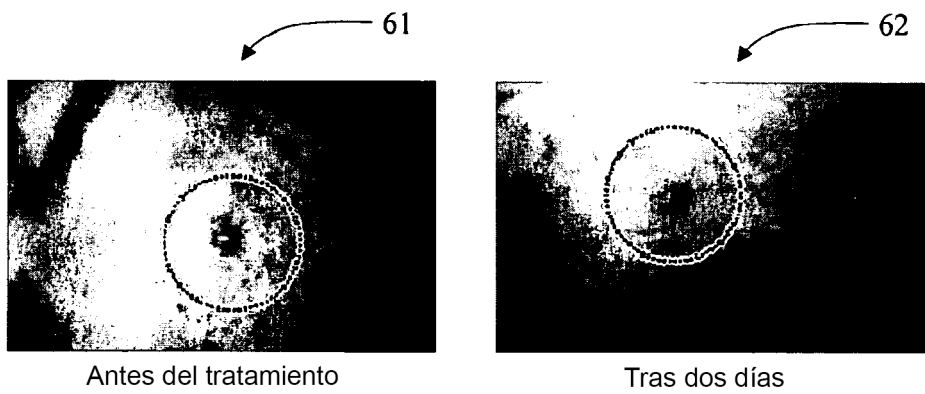
**Fig. 4**



**Fig. 5A**



**Fig. 5B**



**Fig. 6**