

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 259**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61M 37/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/JP2010/059848**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10143689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10786220 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2441437**

54 Título: **Dispositivo de microagujas**

30 Prioridad:

10.06.2009 JP 2009139582

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

26.11.2018

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**TERAHARA TAKAAKI y
TOKUMOTO SEIJI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 691 259 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

Dispositivo de microagujas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de microagujas que incluye una matriz de microagujas dotada de una o más microagujas que pueden perforar la piel sobre una base para la administración de fármacos para un cuerpo vivo, o la extracción de sangre por aspiración de un cuerpo vivo.

Técnica anterior

10 De manera convencional, se ha conocido un dispositivo de microagujas como un dispositivo para mejorar la absorción transdérmica de fármacos. Un dispositivo de microagujas incluye una matriz de microagujas, y se pretende que las microagujas proporcionadas sobre una base de la matriz de microagujas perforen el estrato córneo, que es la capa de la piel más externa, y se han propuesto diversos tamaños y formas de las mismas. Se espera que un dispositivo de microagujas sea un método de administración no invasivo (por ejemplo, véase el documento de patente 1).

15 Además, también se han propuesto diversos métodos con respecto a un método de aplicación de fármacos mediante el uso de una matriz de microagujas. Se conoce el recubrimiento de la superficie de las microagujas con fármacos, formando una hendidura o una parte hueca en las microagujas a través de la cual se permite que penetren fármacos o componentes corporales, mezclando fármacos en las propias microagujas, y similares (documento de patente 2).

20 El documento de patente 3 expone que en una base de almohadilla transdérmica con fármaco, en un caso en el que agujas finas proporcionadas sobre una superficie del lado de la piel de la misma están compuestas por una resina biodegradable, aunque la punta de una aguja fina se astille y permanezca en la piel, la aguja fina compuesta por la resina biodegradable se degrada dentro de un cuerpo vivo, produciendo de ese modo poco efecto adverso sobre el cuerpo vivo, y que como resina biodegradable, se recomiendan poli(ácido láctico), succinato de polietileno, succinato-adipato de polibutileno, succinato-carbonato de polibutileno, policaprolactona, poliéster amida, carbonato de poliéster, poli(alcohol vinílico), polihidroxibutilato, maltotriosa, celulosa, acetato de celulosa, colágeno y mezclas de los mismos, y es particularmente preferible poli(ácido láctico) o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico.

25 Además, el documento de patente 3 expone que en el caso del poli(ácido láctico), cuando su peso molecular promedio en peso es de 100.000 a 500.000, una cantidad del mismo depositada sobre el hilo fino de metal mencionado anteriormente es adecuada en vista de la producción, la propiedad de extracción del hilo fino de metal tras el endurecimiento de la resina es buena y la calidad de la película fina (un objeto tubular) también es excelente. Sin embargo, el documento de patente 3 no describe nada sobre el peso molecular y la resistencia.

30 El documento de patente 4 da a conocer que en un sistema de liberación de fármaco que puede seleccionarse y realizar cualquiera de liberación bifásica controlada, liberación sostenida y liberación retardada, se usa poli(ácido láctico) pulverizado que tiene un peso molecular promedio en peso de 3000 a 40.000, pero no describe nada en absoluto sobre una microaguja que puede perforar la piel. El documento de patente 5 da a conocer un dispositivo de microagujas que comprende microagujas que perforan la piel o la mucosa y un sustrato de microagujas que soporta las agujas. Una pluralidad de microagujas están dispuestas sobre el sustrato. La microaguja es una microestructura, y la altura (longitud) h de la misma es preferiblemente de 50 a 500 μm . El documento de patente 6 da a conocer un dispositivo de microagujas que comprende una pluralidad de microagujas sobre un sustrato, que pueden perforar una piel, en el que una parte de o toda la superficie de las microagujas y/el sustrato tiene un recubrimiento que incluye un portador de recubrimiento en estado sólido, comprendiendo el portador de recubrimiento un compuesto farmacéutico de alto peso molecular y un polisacárido compatible con el compuesto farmacéutico de alto peso molecular. El documento de patente 7 da a conocer un dispositivo de microagujas para el diagnóstico de una alergia, que comprende un sustrato, microagujas formadas sobre el sustrato a una densidad de 100 a 10000 agujas por 45 1 cm^2 , que pueden perforar la piel a de 50 μm a 500 μm de profundidad, y medios de contención de alérgeno situados en las microagujas, que contienen al menos un alérgeno.

Lista de documentos citados**Bibliografía de patentes**

- 50 Documento de patente 1: Publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2001-506904
- Documento de patente 2: Publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2004-504120
- Documento de patente 3: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2005-021678
- Documento de patente 4: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 11-286439
- Documento de patente 5: Documento WO 2008/139648

Documento de patente 6: Documento WO 2009/051147

Documento de patente 7: Documento WO 2008/096732

Sumario de la invención

Problema técnico

5 Cuando se produce una matriz de microagujas a partir de una resina biodegradable, se requieren una etapa de deformar la resina biodegradable para dar una forma deseada calentándola hasta que se ablande y una operación de esterilización mediante por ejemplo un tratamiento con irradiación de haz de electrones. Sin embargo, esto produce un problema: la resistencia de la matriz de microagujas (especialmente, una parte de microagujas) disminuye durante tales etapas, dando como resultado de ese modo que las microagujas que se suponen
10 esencialmente que perforan la piel no pueden realizar su función, o que la base de la matriz de microagujas se rompe en el momento del uso y no puede realizar su función.

Además, otro problema es que cuando se administra un principio fisiológicamente activo mediante el uso de una matriz de microagujas de este tipo como un dispositivo de microagujas, la eficacia de la administración es escasa.

15 En vista de esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de microagujas en el que se mantiene eficazmente el rendimiento funcional en un dispositivo de microagujas.

Solución al problema

Dicho objeto se logra mediante un dispositivo de microagujas que comprende una matriz de microagujas dotada de microagujas compuestas por poli(ácido láctico) que tiene un peso molecular promedio en peso de 40.000 o más y de
20 500.000 o menos, en el que al menos una parte de la matriz de microagujas está recubierta con un portador que contiene principios fisiológicamente activos, en el que el peso molecular promedio en peso es un peso molecular promedio en peso después de la esterilización mediante irradiación de haz de electrones o rayos gamma, y en el que la altura del recubrimiento, después del recubrimiento y después del secado, es de 1 μm o más y de 500 μm o menos.

25 Es decir, un dispositivo de microagujas según la presente invención incluye una matriz de microagujas dotada de microagujas compuestas por poli(ácido láctico) que tiene un peso molecular promedio en peso de 40.000 o más y de 500.000 o menos, en el que al menos una parte de la matriz de microagujas está recubierta con un portador que contiene principios fisiológicamente activos, en el que el peso molecular promedio en peso es un peso molecular promedio en peso después de la esterilización mediante irradiación de haz de electrones o rayos gamma, y en el
30 que la altura del recubrimiento, después del recubrimiento y después del secado, es de 1 μm o más y de 500 μm o menos. Según esta configuración, es posible lograr características de migración excelentes de los principios fisiológicamente activos a un cuerpo vivo. Obsérvese que la matriz de microagujas según la presente invención indica una configuración que incluye al menos microagujas. Por otra parte, el dispositivo de microagujas indica un elemento que incluye además otros constituyentes además de la matriz de microagujas, y se distingue de una configuración que sólo incluye la matriz de microagujas.

35 Además, en este dispositivo de microagujas, es preferible que el portador sea pululano, propilenglicol, glicerina o un polímero de carboxivinilo.

Efectos ventajosos de la invención

40 Según el dispositivo de microagujas de la presente invención, recubriendo parcialmente las microagujas que tienen una resistencia predeterminada o más, con un portador que contiene principios fisiológicamente activos (un agente de recubrimiento), es posible lograr características de migración excelentes de los principios fisiológicamente activos a un cuerpo vivo.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es una vista en sección transversal ampliada que muestra esquemáticamente un dispositivo de microagujas según la presente invención.

45 [Figura 2] La figura 2 se refiere al ejemplo 3 y es un gráfico que muestra un resultado obtenido midiendo, mediante un dispositivo de medición de GM, el contenido de un fármaco que permanece sobre una base de microagujas después de perforar piel humana extraída con un dispositivo de microagujas recubierto mediante presión con el dedo durante 5 segundos.

50 [Figura 3] La figura 3 se refiere al ejemplo 4 y es un gráfico que muestra un resultado obtenido midiendo la disminución en el peso molecular promedio en peso de poli(ácido láctico) mediante el uso de muestras (productos no irradiados con haz de electrones) de una microaguja moldeada usando una resina de poli(ácido L-láctico).

[Figura 4] La figura 4 se refiere al ejemplo 4 y es un gráfico que muestra un resultado obtenido midiendo la

disminución en el peso molecular promedio en peso de poli(ácido láctico) en un caso en el que se irradian muestras de una microaguja moldeada usando una resina de poli(ácido L-láctico) con un haz de electrones (20 kGy) y los productos resultantes se termosellan con materiales de empaquetamiento de captación de humedad y luego se almacenan.

- 5 [Figura 5] La figura 5 se refiere al ejemplo 4 y es un gráfico que muestra un resultado obtenido midiendo la disminución en el peso molecular promedio en peso de poli(ácido láctico) en un caso en el que se irradian muestras de una microaguja moldeada usando una resina de poli(ácido L-láctico) con un haz de electrones (40 kGy) y los productos resultantes se termosellan con materiales de empaquetamiento de captación de humedad y luego se almacenan.
- 10 [Figura 6] La figura 6 se refiere al ejemplo 4 y es un gráfico que muestra cambios en la humedad en el material de empaquetamiento.

Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se describirá un dispositivo de microagujas que incluye una matriz de microagujas según una realización de la presente invención con referencia a los dibujos.

- 15 Tal como se muestra en la figura 1, un dispositivo de microagujas 1 incluye una matriz de microagujas 2. La matriz de microagujas 2 está constituida por microagujas (agujas) 3 para perforar la piel o una membrana mucosa y una base de microagujas 5 que las soporta, y por tanto, una pluralidad de microagujas 3 están dispuestas sobre la base de microagujas 5. La microaguja 3 tiene una estructura diminuta y la altura (longitud) h de la microaguja 3 es preferiblemente de 50 μm a 700 μm . En este caso, el motivo por el que la longitud h de la microaguja 3 se establece a 50 μm o más es realizar con seguridad la administración transdérmica de principios fisiológicamente activos y el motivo por el que la longitud h de la misma se establece a 700 μm o menos es evitar el contacto del sistema nervioso con la microaguja 3, haciendo de ese modo que sea posible reducir de manera segura las posibilidades de dolor, y evitar de manera segura las posibilidades de sangrado al mismo tiempo. Además, cuando la longitud h es de 700 μm o menos, es posible administrar eficazmente una cantidad de principios fisiológicamente activos que penetran en la piel.

- 20 En este punto, la microaguja 3 se refiere a una estructura que sobresale que incluye, en un sentido amplio, una forma de aguja o una estructura que contiene una forma de aguja, y cuando la microaguja 3 tiene una estructura de forma cónica, el diámetro d de la superficie basal de la misma es en general aproximadamente de 50 a 200 μm . Además, la microaguja 3 no se limita a una estructura que tiene una forma de aguja, en un sentido estricto, con una punta de sección decreciente, sino que también incluye una estructura sin una punta de sección decreciente, desde el punto de vista microscópico. Teniendo en cuenta los casos en los que la microaguja 3 se rompe en la piel, la microaguja 3 se produce de poli(ácido láctico), que es una resina biodegradable. En algunos casos, pueden mezclarse principios fisiológicamente activos en la resina de modo que los principios fisiológicamente activos pueden liberarse en un cuerpo al mismo tiempo que la microaguja 3 se disuelve en el cuerpo.

- 35 Obsérvese que los ejemplos del poli(ácido láctico) incluyen homopolímeros de poli(ácido láctico) tales como poli(ácido L-láctico) y poli(ácido D-láctico), un copolímero de poli(ácido L/D-láctico) y una mezcla de los mismos, pero puede usarse cualquiera de ellos. Además, pueden añadirse aditivos tales como un plastificante, un agente anti-bloqueo, un lubricante, un agente antiestático y un estabilizador frente al calor al poli(ácido láctico) según sea apropiado.

- 40 La resina de poli(ácido láctico) tiende a tener resistencia más alta a medida que su peso molecular promedio en peso es mayor. Por ejemplo, aunque el peso molecular promedio en peso disminuya hasta aproximadamente del 65 al 99% del peso molecular promedio en peso original del mismo debido a la irradiación de haz de electrones, con el fin de mantener la resistencia incluso después de la irradiación de haz de electrones, es necesario que la resina de poli(ácido láctico) tenga un peso molecular promedio en peso de 40.000 o más después de la irradiación de haz de electrones.

Puesto que el peso molecular promedio en peso después de la irradiación de haz de electrones es de 40.000 o más, la microaguja 3 puede usarse sin perder su rendimiento, pero preferiblemente el peso molecular promedio en peso después de la irradiación de haz de electrones es de 50.000 o más.

- 50 El límite superior del peso molecular promedio en peso de la resina de poli(ácido láctico) es de 500.000. Por encima de este límite el procesamiento de la microaguja 3 es difícil.

- El procedimiento de esterilización puede realizarse mediante irradiación de haz de electrones o irradiación de rayos gamma. La medición de la dosis de irradiación de haz de electrones se realiza en la parte superior o la parte inferior de una muestra de irradiación, o en un material de soporte (por ejemplo, un "cartón"), y por tanto es posible comprobar que la muestra está irradiada con una dosis de irradiación predeterminada (en un entorno de irradiación con una temperatura de 15°C y una humedad del 15%). Por otra parte, en el caso de la irradiación de rayos gamma, una muestra de irradiación puede irradiarse con rayos gamma de cobalto-60 según una dosis de irradiación designada de 5 a 100 kGy.

La base de microagujas 5 es un apoyo que soporta las microagujas 3. La configuración de la misma no está limitada y puede ser, por ejemplo, una base que tiene orificios que penetran a su través, lo que permite la administración de principios fisiológicamente activos desde la parte de atrás de la base. Los ejemplos de un material de las microagujas 3 o la base de microagujas 5 incluyen silicio, dióxido de silicio, materiales cerámicos, metales (tales como acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo y cobalto), y materiales de resina sintéticos o naturales, pero teniendo en cuenta la antigenicidad de las microagujas 3 y el precio unitario del material, son particularmente preferibles polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico), poliglicolida, poli(ácido láctico)-co-poliglicolida, pululano, caprolactona, poliuretano y polianhídrido, y materiales de resina sintéticos o naturales tales como policarbonato, poli(ácido metacrílico), acetato de etilenvinilo, politetrafluoroetileno y polioximetileno, que son polímeros no biodegradables. Además, la base puede estar integrada con las microagujas 3 en algunos casos, y, en esos casos, la base está compuesta por el mismo material que el material de resina mencionado anteriormente de las microagujas 3.

El área de la base de microagujas 5 es de 0,5 cm² a 10 cm², preferiblemente de 1 cm² a 5 cm², y más preferiblemente de 1 cm² a 3 cm². Obsérvese que pueden conectarse varias bases de microagujas 5 en combinación para tener un tamaño más favorito.

En cuanto a la densidad de las microagujas (agujas) 3, las filas de las microagujas 3 normalmente están separadas de modo que se proporciona una densidad de aproximadamente 1 a 10 agujas por milímetro (mm). Generalmente, las filas adyacentes están separadas entre sí una distancia sustancialmente igual al espacio entre las agujas en una fila, y la densidad de agujas es de 100 a 10000 agujas por 1 cm². Cuando hay una densidad de agujas de 100 agujas o más, las agujas pueden perforar eficazmente la piel. Mientras, una densidad de agujas de más de 10000 agujas dificulta dar a las microagujas 3 una resistencia que pueda perforar la piel. La densidad de las microagujas (agujas) 3 es preferiblemente de 200 a 5000 agujas, más preferiblemente de 300 a 2000 agujas por 1 cm².

Los ejemplos de un método de producción de la matriz de microagujas 2 incluyen un procedimiento de ataque químico en húmedo o un procedimiento de ataque químico en seco usando una base de silicio, mecanizado de precisión usando metales o resinas (tal como un método de descarga eléctrica, procesamiento con láser, procesamiento de troceado, un procedimiento de estampado en relieve en caliente y un procesamiento de molde de inyección) y corte con maquinaria. Mediante estos métodos de procesamiento, se moldean una parte de aguja y una parte de soporte para dar una unidad integrada. Los ejemplos de un método para hacer hueca la parte de aguja incluyen un método en el que, tras la producción de la parte de aguja, se realiza procesamiento secundario tal como procesamiento con láser.

Obsérvese que un producto obtenido mediante recubrimiento de la matriz de microagujas 2 con el recubrimiento 7 mencionado anteriormente es el dispositivo de microagujas 1. Además, la presente realización ejemplifica una forma en la que las microagujas 3, que son una parte de la matriz de microagujas 2, se recubren con el recubrimiento 7, pero tanto las microagujas 3 como la base de microagujas 5 pueden recubrirse con el recubrimiento 7.

Como método de almacenamiento del dispositivo de microagujas 1, teniendo en cuenta la disminución en el peso molecular promedio en peso debido al almacenamiento al largo plazo y la disminución en la resistencia junto con ella, es preferible almacenar el dispositivo de microagujas 1 a una humedad relativa del 20% o menos. Más preferiblemente, la humedad es del 10% o menos, además más preferiblemente la humedad es del 3% o menos.

En este caso, cuando se supone que la mayor cantidad de vapor de agua (kg·m⁻³: humedad saturada) que puede tener el aire en un volumen dado a 25°C es 100, la humedad relativa se refiere al porcentaje (%) de la cantidad de vapor de agua (kg·m⁻³) incluida realmente en el aire, en relación con la mayor cantidad de vapor de agua.

Con el fin de mantener la humedad relativa, es preferible que el dispositivo de microagujas 1 según la presente realización se almacene en un recipiente o una bolsa junto con un agente de secado encerrado en el mismo. Como agente de secado, son aplicables los compuestos por materiales bien conocidos y usados generalmente como agente de secado, y ejemplos de los mismos incluyen un agente de secado compuesto por una sustancia que tiene la capacidad de adsorber física o químicamente humedad. Especialmente, es preferible un agente de secado físico que puede adsorber físicamente humedad porque es fácil de manejar, y rara vez contamina el dispositivo de microagujas 1, y su capacidad de secado es alta.

Como agente de secado físico, es preferible una sustancia en polvo compuesta por una sustancia porosa. Más específicamente, los ejemplos de la sustancia porosa incluyen una sustancia porosa compuesta por un óxido de metal que es una sustancia porosa amorfa, una sustancia porosa compuesta por zeolita que es una sustancia porosa cristalina, o una sustancia porosa compuesta por un mineral de arcilla que es una sustancia porosa cristalina o no cristalina. Más específicamente, los ejemplos de la sustancia porosa de óxido de metal incluyen gel de sílice y alúmina, los ejemplos de la sustancia porosa de zeolita incluyen tamices moleculares, y los ejemplos de la sustancia porosa de mineral de arcilla incluye montmorillonita.

Entre ellos, es preferible que la sustancia que constituye el agente de secado sea gel de sílice, un tamiz molecular o montmorillonita. Obsérvese que estos pueden usarse exclusivamente, o que pueden usarse dos o más de ellos en combinación. Cuando se usan las sustancias porosas anteriores como agente de secado, el tamaño de los poros

finos de las mismas no está limitado en particular, y puede seleccionarse apropiadamente para su uso cualquier sustancia porosa que tenga mesoporos o microporos.

5 Cuando se realiza el recubrimiento sobre las microagujas 3, con el fin de minimizar los cambios en las concentraciones de fármaco y las propiedades físicas producidos por la volatilización de un disolvente de un agente de recubrimiento, es preferible controlar la temperatura y la humedad en un entorno de instalación de un aparato a nivel constante. Con el fin de impedir la evaporación de disolvente, es preferible o bien disminuir la temperatura o bien aumentar la humedad, o controlar ambas. La humedad a temperatura ambiente cuando la temperatura no está controlada, es como humedad relativa, del 50 al 100% de HR, preferiblemente del 70,0 al 100% de HR, y lo más preferiblemente del 90 al 100% de HR. Cuando la humedad es del 50% de HR o menos, se produce la evaporación significativa del disolvente, haciendo de ese modo que cambien las propiedades físicas de la disolución de recubrimiento. Aunque el método de humidificación no está limitado a ningún método particular siempre que pueda garantizarse un estado de humedad deseado, los ejemplos del mismo incluyen un sistema de gas, un sistema de vapor de agua y un sistema de pulverización de agua. Como agente espesante mezclado en el agente de recubrimiento, es preferible seleccionar un polímero soluble en agua que tenga altas propiedades de humectabilidad y retención de humedad que restrinja la volatilidad del disolvente lo máximo posible.

10 Además, el agente de recubrimiento puede contener principios fisiológicamente activos en agua purificada y/o un portador de recubrimiento, por lo que la microaguja 3 puede recubrirse con el agente de recubrimiento, y los ejemplos del portador de recubrimiento incluyen poli(óxido de etileno), hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextrano, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, pululano, carmelosa sódica, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, dextrina, goma arábiga, etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerina, N,N-dimetilformamida, polietilenglicol, benzoato de bencilo, aceite de sésamo, aceite de soja, ácido láctico, alcohol bencílico, polisorbato 80, alfa tioglicerina, etilendiamina, N,N-dimetilacetamida, ácido tioglicólico y fenoxietanol. Entre ellos, para las microagujas 3 que tienen una resistencia predeterminada, son preferibles pululano, propilenglicol, glicerina, y un polímero de carboxivinilo desde el punto de vista de las características de migración de los principios fisiológicamente activos.

15 El contenido del portador de recubrimiento en el agente de recubrimiento es del 0,1 al 70% en peso, preferiblemente del 1 al 60% en peso, y de manera particularmente preferible del 1 al 30% en peso. El portador de recubrimiento puede tener un grado de viscosidad determinado para no gotear, y es necesaria una viscosidad de aproximadamente 100 a 100000 cps. Una viscosidad más preferible es de 500 a 60000 cps. Para la viscosidad que está dentro del intervalo anterior, es posible aplicar una cantidad deseada del agente de recubrimiento de una vez sin depender del material de las microagujas. Además, generalmente, hay una tendencia a que cuanto más alta es la viscosidad, mayor es la cantidad del agente de recubrimiento.

20 El grosor t del recubrimiento 7 de las microagujas 3 es menor de 50 μm , preferiblemente menor de 25 μm , y más preferiblemente de 1 a 10 μm . Generalmente, el grosor t del recubrimiento 7 es un grosor promedio tal como se mide sobre la superficie de las microagujas 3 después del secado. El grosor t del recubrimiento 7 puede aumentarse generalmente aplicando múltiples películas del portador de recubrimiento, concretamente, repitiendo un procedimiento de recubrimiento después de la fijación del portador de recubrimiento.

25 El contenido del agente de recubrimiento que va a aplicarse a cada una de las microagujas 3 no está limitado especialmente, pero es preferiblemente de 10 a 300 μg , y más preferiblemente de 20 a 250 μg . Cuando el contenido es de 10 μg o menos, es difícil que el agente de recubrimiento contenga una cantidad suficiente de principios fisiológicamente activos, pero mientras tanto, aunque se apliquen 300 μg o más del agente de recubrimiento, la perforación no se realiza suficientemente, dando como resultado de ese modo que no puedan administrarse principios fisiológicamente activos, lo que tiende a producir una pérdida de los principios fisiológicamente activos.

30 Tal como ya se ha descrito anteriormente, la altura (longitud) h de la microaguja 3 es preferiblemente de 50 μm a 700 μm . Aunque la altura H del recubrimiento de la microaguja 3 varía dependiendo de la altura h de la microaguja 3, puede establecerse en un intervalo de 1 μm a 500 μm , de manera preferible aproximadamente de 30 μm a 300 μm , y más preferiblemente de 100 μm a 200 μm . La altura H del recubrimiento en este intervalo tiende a permitir una administración transdérmica de rendimiento más eficaz de los principios fisiológicamente activos contenidos en el recubrimiento cuando la microaguja 3 perfora la piel, en combinación con la dureza de la microaguja 3, es decir, el material de la microaguja 3, la forma de la microaguja y la resistencia de perforación de la misma. Además, es preferible que el agente de recubrimiento aplicado para el recubrimiento se fije mediante secado tras la aplicación.

35 Una composición líquida usada para recubrir las microagujas 3 se prepara mezclando portadores biocompatibles, principios fisiológicamente activos beneficiosos que van a administrarse, y en algunos casos, cualquiera de los adyuvantes de recubrimiento con un líquido volátil. El líquido volátil puede ser agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etanol, alcohol isopropílico o una mezcla de los mismos. Entre ellos, el agua es el más preferible. Un agente de recubrimiento en estado líquido o suspensión puede tener normalmente una concentración de los principios fisiológicamente activos beneficiosos del 0,1 al 65% en peso, preferiblemente del 1 al 30% en peso, más preferiblemente del 3 al 20% en peso. El recubrimiento está de manera particularmente preferible en estado fijado.

Pueden añadirse al recubrimiento otros adyuvantes farmacéuticos conocidos siempre que no afecten adversamente a la solubilidad necesaria y a las características de la viscosidad del recubrimiento así como a la naturaleza y las propiedades físicas del recubrimiento secado.

5 Como principio fisiológicamente activo (fármaco) usado en la presente realización, se consideran péptidos, proteínas, ADN y ARN, pero no se impone ninguna limitación particular. Los ejemplos de los mismos incluyen α -interferón, β -interferón para esclerosis múltiple, eritropoyetina, folitropina β , folitropina α , G-CSF, GM-CSF, gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante (leutinizante), calcitonina de salmón, glucagón, antagonista de GNRH, insulina, hormona de crecimiento humana, filgrastim, heparina, heparina de bajo peso molecular y somatropina. Además, los ejemplos de una vacuna incluyen vacuna contra la encefalitis japonesa, vacuna contra rotavirus, vacuna contra la enfermedad de Alzheimer, vacuna contra la arteriosclerosis, vacuna contra el cáncer, vacuna contra la nicotina, vacuna contra la difteria, vacuna contra el tétanos, vacuna contra la tosferina, vacuna contra la enfermedad de Lyme, vacuna contra la rabia, vacuna contra *Diplococcus pneumoniae*, vacuna contra la fiebre amarilla, vacuna contra el cólera, vacuna contra el virus vaccinia, vacuna contra la tuberculosis, vacuna contra la rubeola, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas, vacuna contra el botulismo, vacuna contra el herpes, otras vacunas ADN y vacuna contra la hepatitis B.

El método de administración del dispositivo de microagujas 1 no está limitado en particular, y puede usarse un dispositivo para administración y un dispositivo complementario para fijar el dispositivo de microagujas 1.

Además, el tiempo de administración según el método no es muy prolongado, y es desde segundos hasta varios minutos como mucho, y dependiendo del caso, también es posible la administración instantánea que tarda menos de un segundo. Sin embargo, es posible fijar el dispositivo de microagujas 1 sobre la piel después para la administración continua de principios activos.

Obsérvese que cuando se usa un dispositivo complementario, es preferible que se aplique una energía de colisión de 0,05 a 0,7 J/cm² al dispositivo de microagujas 1 desde el dispositivo complementario. Por otra parte, cuando se empuja el dispositivo de microagujas 1, se aplica una fuerza de 1,0 a 10 kg al dispositivo 1, y preferiblemente se aplica una fuerza de 1,0 a 7 kg, de manera adicionalmente preferible una fuerza de 1,0 a 4 kg al dispositivo 1. El tiempo de empuje no es muy prolongado y es desde varios segundos hasta varios minutos como mucho, y dependiendo del caso, también es posible la administración instantánea que tarda menos de un segundo. El tiempo de empuje es preferiblemente menor de cinco minutos, y de manera adicionalmente preferible menor de tres minutos. Obsérvese que, en lugar de empujar a mano, los principios fisiológicamente activos pueden administrarse aunque se aplique una carga predeterminada al dispositivo 1 fijando el dispositivo de microagujas 1 a la piel. Las microagujas 3 que tienen una resistencia predeterminada según la presente realización nunca resultan dañados ni siquiera si se aplica tal energía de colisión al dispositivo de microagujas 1, dando como resultado de ese modo que puedan administrarse eficazmente principios fisiológicamente activos en un cuerpo vivo, lo que logra características de migración excelentes de los principios fisiológicamente activos al cuerpo vivo.

Ha de observarse que estos principios fisiológicamente activos (fármacos) pueden usarse exclusivamente o que pueden usarse dos o más de ellos en combinación. Naturalmente, cualquier fármaco en forma de o bien una sal inorgánica o bien una sal orgánica está englobado siempre la sal sea farmacéuticamente aceptable. Además, aunque el fármaco está contenido básicamente en el portador de recubrimiento, también es posible preparar un portador de recubrimiento sin contener el fármaco y suministrar por separado el fármaco después a través de orificios (aberturas) formados en la base de microagujas 5.

Ejemplos

[Ejemplo 1]

En el ejemplo 1, se llevó a cabo un experimento en el que se irradiaron muestras de resinas de poli(ácido L-láctico) respectivas (peso molecular promedio en peso: aproximadamente de 15.000 a 140.000) que tenían diferentes pesos moleculares promedio en peso con un haz de electrones y se midieron las disminuciones en los pesos moleculares promedio en peso de los poli(ácidos lácticos) debido a la irradiación del haz de electrones. Obsérvese que el peso molecular promedio en peso inicial de una primera muestra (muestra 1) que es un dispositivo de microagujas realizado por Durect Corporation es de aproximadamente 130.000. Además, el peso molecular promedio en peso inicial de una segunda muestra (muestra 2) es de aproximadamente 90.000. Además, el peso molecular promedio en peso inicial de una tercera muestra (muestra 3) es de aproximadamente 130.000.

En este experimento, se midió el peso molecular promedio en peso de una resina de poli(ácido L-láctico) después de moldearse las microagujas y se irradió con un haz de electrones de 40 kGy. La medición del peso molecular promedio en peso se realizó antes del moldeo (para dar una forma de gránulo), después del moldeo de las microagujas, y después de la irradiación de haz de electrones, y se midió el peso molecular promedio en peso en cada fase mediante un método de cromatografía de filtración en gel (a continuación en el presente documento, denominado método de GPC). Obsérvese que, el peso molecular promedio en peso (Mw/promedio) a una dosis de irradiación de "0 kGy," mostrado en la tabla 1, indica un peso molecular promedio en peso medido después de una etapa de moldeo de microagujas pero antes de la irradiación de haz de electrones (durante la etapa de moldeo de

microagujas), y una tasa de disminución a una dosis de irradiación de “0 kGy” indica una tasa de disminución durante la etapa de formación de microagujas. Además, el peso molecular promedio en peso (Mw/promedio) a una dosis de irradiación de “40 kGy,” mostrado en la tabla 1, indica un peso molecular promedio en peso medido después de la irradiación de haz de electrones de 40 kGy, y una tasa de disminución a una dosis de irradiación de “40 kGy” indica en cuánto disminuye el peso molecular promedio en peso mediante la irradiación de haz de electrones donde el peso molecular promedio en peso antes de la irradiación de haz de electrones es de “100” como referencia.

Además, como método de esterilización, se usó tanto un método de esterilización con haz de electrones como un método de esterilización con rayos gamma para comparación, entre los métodos de esterilización por radiación (véase la tabla 2). Obsérvese que la tabla 2 muestra un resultado experimental sobre la muestra 1.

Tal como resulta evidente en la tabla 1 y la tabla 2, tal tendencia se mostró en la etapa (calentamiento y enfriamiento) de moldeo de polvo a granel en forma de gránulos para dar microagujas, el peso molecular promedio en peso disminuyó hasta aproximadamente del 60% al 90% del peso molecular promedio en peso antes del moldeo y luego el peso molecular promedio en peso disminuyó adicionalmente dependiendo de la dosis de irradiación realizando esterilización por radiación. Además, con respecto al método de esterilización con haz de electrones y el método de esterilización con rayos gamma, cuando se compararon a la misma dosis de irradiación, se mostró una tendencia tal que el método de irradiación de haz de electrones tenía una tasa de disminución menor del peso molecular promedio en peso. Las condiciones y el método de medición del peso molecular promedio en peso son las siguientes.

Obsérvese que la medición de una dosis de irradiación de haz de electrones se realizó en la parte superior o la parte inferior de una muestra de irradiación, o en un material de soporte (por ejemplo, un “cartón”), para comprobar que la muestra se irradiaba con una dosis de irradiación predeterminada (en un entorno de irradiación con una temperatura de 15°C y una humedad del 15%). Por otra parte, en el caso de la irradiación de rayos gamma, se irradió una muestra de irradiación con rayos gamma de cobalto-60 según una dosis de irradiación designada de 5 a 100 kGy, y se comprobó mediante un valor actual que se irradió a una dosis de irradiación designada.

(Condiciones de medición)

Columna: Shim-pack GPC-803C + GPC-805C (conectadas en serie)

Temperatura de la columna: 45°C

Disolución de elución: Cloroformo

30 Detector: RID (detector de refracción diferencial)

Concentración de la muestra: 2,5 g/l (disuelta en cloroformo)

[Tabla 1]

Dosis de irradiación	Muestra	Mw/Mn	Mw promedio	Velocidad de disminución de
0 kGy	Muestra 1	1,57	82114	63%
0 kGy	Muestra 2	1,43	78046	87%
0 kGy	Muestra 3	1,51	103815	80%
40 kGy	Muestra 1	1,55	61370	75%
40 kGy	Muestra 2	1,53	57099	73%
40 kGy	Muestra 3	1,60	70503	68%

[Tabla 2]

	Dosis de irradiación (kGy)	Peso molecular promedio en peso (MW)	Velocidad de disminución (%)
Irradiación de haz de electrones	0 (No irradiado)	73034	-
	10	63181	86,5
	20	68165	93,3
	40	59382	81,3
Irradiación de rayos gamma	0 (no irradiado)	77798	-
	5	67777	87,1
	10	70657	90,8
	25	58221	74,8
	50	53046	68,2
	100	37747	48,5

[Ejemplo 2]

Con el uso de una base de microagujas (peso molecular promedio en peso: 37.747) que se irradió con un rayo gamma de 100 kGy, se realizó una prueba de resistencia de microagujas compuestas por poli(ácido láctico) mediante el uso de una piel humana extraída. La prueba de resistencia se realizó tal como sigue: se ajustó una piel humana extraída para que tuviera un grosor de aproximadamente 700 μm mediante un dermatomo eléctrico, y se fijó en un tablero de corcho; y posteriormente, se fijó una base de microagujas sobre la piel y se presionó desde su parte trasera mediante un dedo durante 5 segundos a 3 kgf/parche. Como resultado de la prueba de resistencia, no se observó rotura de la propia base, y se observó rotura y curvado de partes de punta sólo de las microagujas proporcionadas en la periferia más exterior. En vista de esto, se demostró que incluso el dispositivo de microagujas de poli(ácido láctico) con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 40.000 fue suficiente en lo que se refiere a la resistencia de la base y la resistencia de la aguja.

[Ejemplo 3]

En el ejemplo 3, se realizó una prueba de administración (una prueba de perforación de piel humana extraída) de un fármaco con el uso de una piel humana extraída y en las configuraciones del mismo grupo que la prueba de resistencia a la rotura de la base de microagujas. Como fármaco, se usaron ^{14}C -OVA y OVA frío radiomarcados para preparar un líquido mixto con pululano. Se supuso la composición del líquido de recubrimiento (el 30% de pululano/el 20% de OVA), y se realizó el recubrimiento sobre partes de punta de las agujas de modo que el recubrimiento tenía una altura de 100 μm . Un método del recubrimiento específico fue tal que el recubrimiento se realizó sobre microagujas mediante el uso de una máscara de metal (patrón: el lado de una abertura es de 220 μm , el grosor es de 100 μm y la humedad es del 85% o más a temperatura ambiente), formando de ese modo un dispositivo de microagujas. Posteriormente, después de perforar una piel humana extraída con las microagujas así recubiertas mediante presión con el dedo (3 kg/parche) durante 5 segundos, se midió el contenido del fármaco que permanecía sobre la base de microagujas mediante un dispositivo de medición de GM ($n = 3$). Tal como se muestra en los resultados en la figura 2, cada grupo muestra una razón residual en el mismo nivel, y por tanto, se encontró que se mantenía el rendimiento de la microaguja.

[Ejemplo 4]

En el ejemplo 4, se realizó una prueba para medir la disminución en el peso molecular promedio en peso del poli(ácido láctico) debido al almacenamiento. Se realizó una evaluación de la estabilidad de la resina mediante el uso de muestras de productos no irradiados con haz de electrones (peso molecular promedio en peso tras el moldeo: aproximadamente 70.000) de microagujas moldeadas mediante el uso de una resina de poli(ácido L-láctico), y muestras de productos irradiados con haz de electrones (40 kGy) de la misma. Para obtener un índice de la estabilidad, se usó el peso molecular promedio en peso y se midió mediante el método de GPC mencionado anteriormente. Como forma de almacenamiento, se realizó termosellado mediante el uso de dos tipos de materiales de empaquetamiento, es decir, un material de empaquetamiento de aluminio habitual y un material de empaquetamiento de aluminio de alto rendimiento al que se le dio una función de absorción de humedad mediante una resina de zeolita de absorción de humedad. Las condiciones de almacenamiento fueron de manera que las muestras se almacenaron en baños a temperatura constante de 25°C y 40°C durante 3 meses, y se extrajeron de los mismos en algunos puntos de tiempo para medir los pesos moleculares promedio en peso de las mismas. Tal como resulta evidente a partir de la figura 3, se demostró que las muestras de microagujas que se almacenaron en materiales de empaquetamiento habituales mostraron una disminución en el peso molecular promedio en peso a lo largo del tiempo, y que la tendencia de las mismas era dependiente de la temperatura. Por otra parte, las muestras (grupo con humedad) almacenadas en materiales de empaquetamiento de alto rendimiento a los que se dio la función de absorción de humedad casi no mostraron disminución en el peso molecular promedio en peso y los valores de las mismas fueron constantes. Se mostraron tendencias similares acerca de muestras de microagujas que se irradiaron con un haz de electrones (véase la figura 4 y la figura 5), y aunque se observó una pequeña tendencia de disminución en una muestra almacenada a 40°C, casi no se observó cambio en una muestra almacenada a 20°C. Obsérvese que cuando se midió la humedad en un material de empaquetamiento con una función en seco usada en esta prueba, se mostró que la humedad disminuyó hasta una humedad relativa de aproximadamente el 3% durante aproximadamente 10 horas, e incluso tras esto, se mantuvo de manera estable una humedad baja (véase la figura 6).

[Ejemplo 5]

Composición de un portador (agente de recubrimiento) compuesto por principios fisiológicamente activos modelo (acetato de octreotida) y propilenglicol o glicerina, y relación entre la viscosidad y el contenido de principios fisiológicamente activos en el portador

55 <Condiciones de configuración>

(a) Microaguja

- Material: Poli(ácido láctico) que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 80.000, Altura: 500 μm , densidad: 625 agujas/ cm^2 , área de formulación de una base de microagujas: 1 cm^2 /parche

(b) Placa de máscara de metal

- Paso: 400 µm, grosor de máscara: 100 µm, abertura: forma cuadrada (un lado: 250 µm)

(c) Parámetros del entorno: temperatura ambiente (25°C)

<Medición de la viscosidad>

5 Se establecieron la concentración de acetato de octreotida y la concentración de propilenglicol o glicerina tal como se muestra en la tabla 3 y la tabla 4, y los materiales se introdujeron en una mezcladora rotatoria/giratoria para preparar un portador (un agente de recubrimiento). Se midió la viscosidad del portador obtenido (el agente de recubrimiento) 10 veces mediante el uso de un viscosímetro de muestra a nivel micrométrico (RHEOSENSE INC., viscosímetro de muestra a nivel micrométrico/reómetro en un chip, VROCTM); los valores promedio calculados se muestran en la tabla 3 y la tabla 4.

<Medición del contenido de acetato de octreotida en portador (agente de recubrimiento)>

15 Se establecieron la concentración de acetato de octreotida y la concentración de propilenglicol o glicerina tal como se muestra en la tabla 3 y la tabla 4, y los materiales se introdujeron en una mezcladora rotatoria/giratoria para preparar un portador (un agente de recubrimiento). La aplicación del portador (el agente de recubrimiento) a las microagujas se realizó mediante un método predeterminado. Más específicamente, el portador (el agente de recubrimiento) se barrió mediante una espátula para llenar las aberturas de una máscara de metal con el portador. Se insertaron microagujas (agujas) en las aberturas así llenadas y luego se extrajeron de las mismas, y posteriormente se extrajo el portador (el agente de recubrimiento) así aplicado sobre las microagujas mediante agua purificada. Mediante un método de BCA (un patrón de octreotida), se midió el contenido (una cantidad depositada) de acetato de octreotida por parche (lámina) de un dispositivo de microagujas 10 veces; los valores promedio calculados se muestran en la tabla 3 y la tabla 4.

[Tabla 3]

Acetato de octreotida (% en peso)	Propilenglicol (% en peso)	Viscosidad	Contenido
		Promedio (cps)	Promedio (µg/parche)
20	80	200	4
40	60	1600	36
50	50	5400	121
60	40	15000	243
70	30	45000	237
80	20	133000	97

[Tabla 4]

Acetato de octreotida (% en peso)	Glicerina (% en peso)	Viscosidad	Contenido
		Promedio (cps)	Promedio (µg/parche)
20	80	2900	6
30	70	9000	39
35	65	12000	53
40	60	15000	89
50	50	21000	169
60	40	27000	149

25 Tal como se muestra en la tabla 3 y la tabla 4, se encontró que la viscosidad del portador (el agente de recubrimiento) aumenta a medida que aumenta el contenido de acetato de octreotida (principios fisiológicamente activos) en el portador (el agente de recubrimiento), y que el contenido de acetato de octreotida en el portador (el agente de recubrimiento) aumenta a medida que aumenta la viscosidad hasta una viscosidad determinada, pero el contenido disminuye después de la que viscosidad supera la viscosidad determinada.

30 En cuanto al propilenglicol en la tabla 3, puesto que el contenido de acetato de octreotida disminuye entre una viscosidad de 15000 cps y una viscosidad de 45000 cps, la viscosidad más adecuada es de desde 200 cps hasta 45000 cps, y una viscosidad de más de ese valor es desfavorable desde el punto de vista de la eficacia de administración.

35 En cuanto a la glicerina en la tabla 4, puesto que el contenido de acetato de octreotida disminuye entre una viscosidad de 21000 cps y una viscosidad de 27000 cps, la viscosidad más adecuada es de desde 2000 cps hasta 25000 cps, y una viscosidad de más de ese valor es desfavorable desde el punto de vista de la eficacia de administración.

Como tal, se sugirió que la aplicación de un portador (un agente de recubrimiento) compuesto por materiales predeterminados a microagujas que tenían una resistencia predeterminada o más lograron una eficacia de administración más preferible.

[Ejemplo 6]

5 En el ejemplo 6, con el fin de evaluar la relación entre la altura de un recubrimiento para cubrir microagujas y la migración de un fármaco (principios fisiológicamente activos) al interior de la piel, se produjeron dispositivos de microagujas (material de microagujas: poli(ácido L-láctico) que tenían un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 80.000, altura de aguja: 480 μm , forma de aguja: pirámide cuadrada, densidad de agujas: 625 agujas/cm², composición de recubrimiento: 20% de OVA (ovoalbúmina)/20% de pululano/¹⁴C-OVA) que tenían diferentes alturas del recubrimiento como los ejemplos de referencia 1 a 5, y se calculó la migración del fármaco al interior de la piel (véase la tabla 5). Obsérvese que la altura del recubrimiento tal como se usa en el presente documento se refiere a la distancia desde la punta de una aguja, como origen, hasta la posición de límite más inferior de la aguja en la que se distribuye un líquido de recubrimiento.

15 La aplicación del dispositivo de microagujas y el cálculo de la migración de fármaco se realizaron tal como sigue. Es decir, después de haberse llevado las microagujas en contacto con la piel (piel extraída de rata sin pelo), se usó un aplicador para proporcionar un impacto de 0,4 J sobre el dispositivo para perforar la piel con las agujas, y 3 minutos después, se retiró el dispositivo de microagujas. Posteriormente, se calculó la cantidad de OVA que migró a la piel midiendo la ¹⁴C-OVA que quedaba sobre las microagujas.

20 Como resultado del cálculo, se encontró que en los casos en los que la altura del recubrimiento supera una altura determinada, no importa en cuánto se aumente la cantidad del recubrimiento, la migración del fármaco (principios fisiológicamente activos) a la piel tiende a no cambiar. Es decir, se sugirió que puede administrarse un fármaco más eficazmente si la altura del recubrimiento es de 100 a 200 μm .

[Tabla 5]

	Altura del recubrimiento	Cantidad de recubrimiento	Migración a la piel (tasa de migración)
Ejemplo de referencia 1	140-160 μm	34,3 μg	34,2 μg (91,0%)
Ejemplo de referencia 2	180-220 μm	59,3 μg	30,7 μg (51,8%)
Ejemplo de referencia 3	220-240 μm	91,2 μg	40,6 μg (44,5%)
Ejemplo de referencia 4	140-160 μm	106,8 μg	65,3 μg (61,1%)
Ejemplo de referencia 5	180-220 μm	97,1 mg	28,6 μg (29,5%)

Aplicabilidad industrial

25 Según la presente invención, una microaguja compuesta por poli(ácido láctico) mantiene su rendimiento incluso tras la esterilización por irradiación de haz de electrones, y el rendimiento puede mantenerse durante mucho tiempo almacenándola mientras se gestiona la humedad. Esto permite que la utilización de un dispositivo de microagujas aumente notablemente, y por tanto la presente invención tiene aplicabilidad industrial.

Lista de signos de referencia

30 1 ... dispositivo de microagujas, 2 ... matriz de microagujas, 3 ... microaguja y 7 ... recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de microagujas que comprende una matriz de microagujas dotada de microagujas compuestas por poli(ácido láctico) que tiene un peso molecular promedio en peso de 40.000 o más y de 500.000 o menos, en el que al menos una parte de la matriz de microagujas está recubierta con un portador que contiene principios fisiológicamente activos,
- 5 en el que el peso molecular promedio en peso es un peso molecular promedio en peso después de la esterilización mediante irradiación de haz de electrones o rayos gamma, y
- en el que la altura del recubrimiento, después del recubrimiento y después del secado, es de 1 μm o más y de 500 μm o menos.
- 10 2. Dispositivo de microagujas según la reivindicación 1, en el que el portador es pululano, propilenglicol, glicerina o un polímero de carboxivinilo.

Fig.1

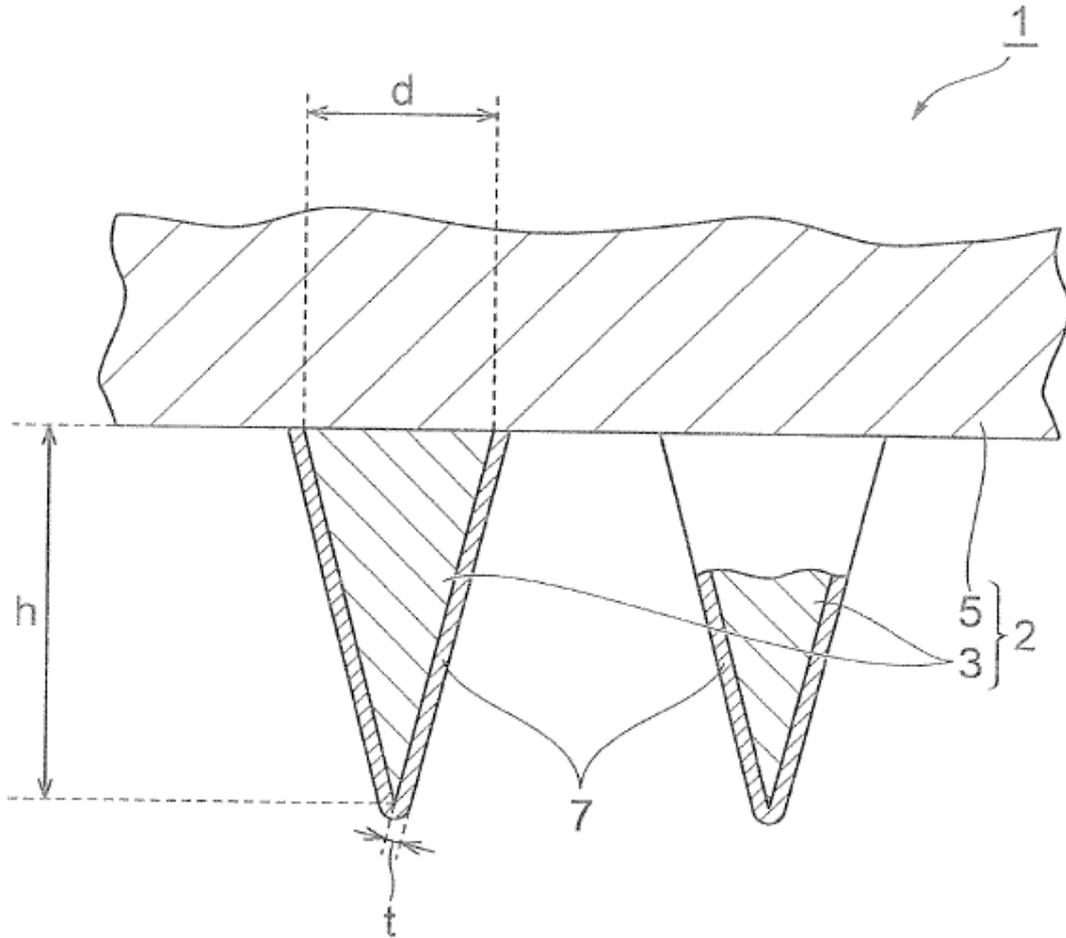


Fig.2

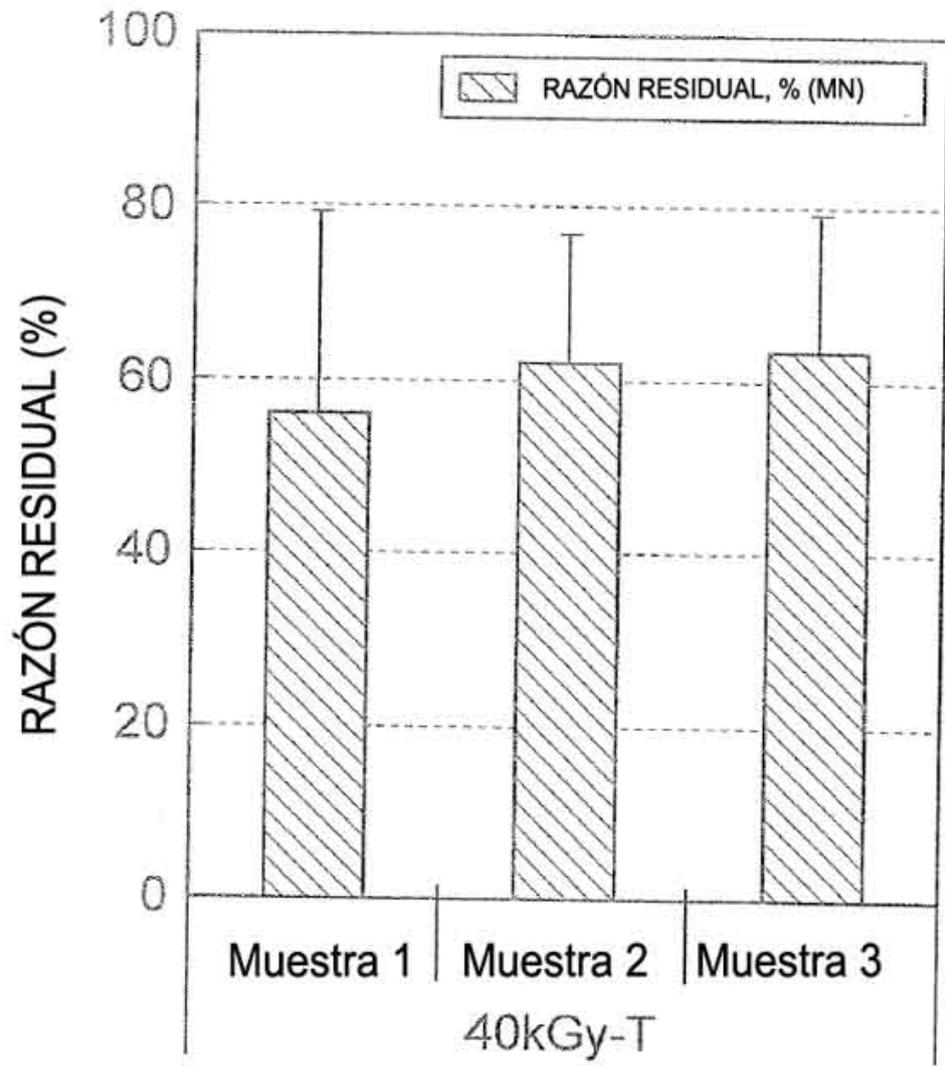


Fig.3

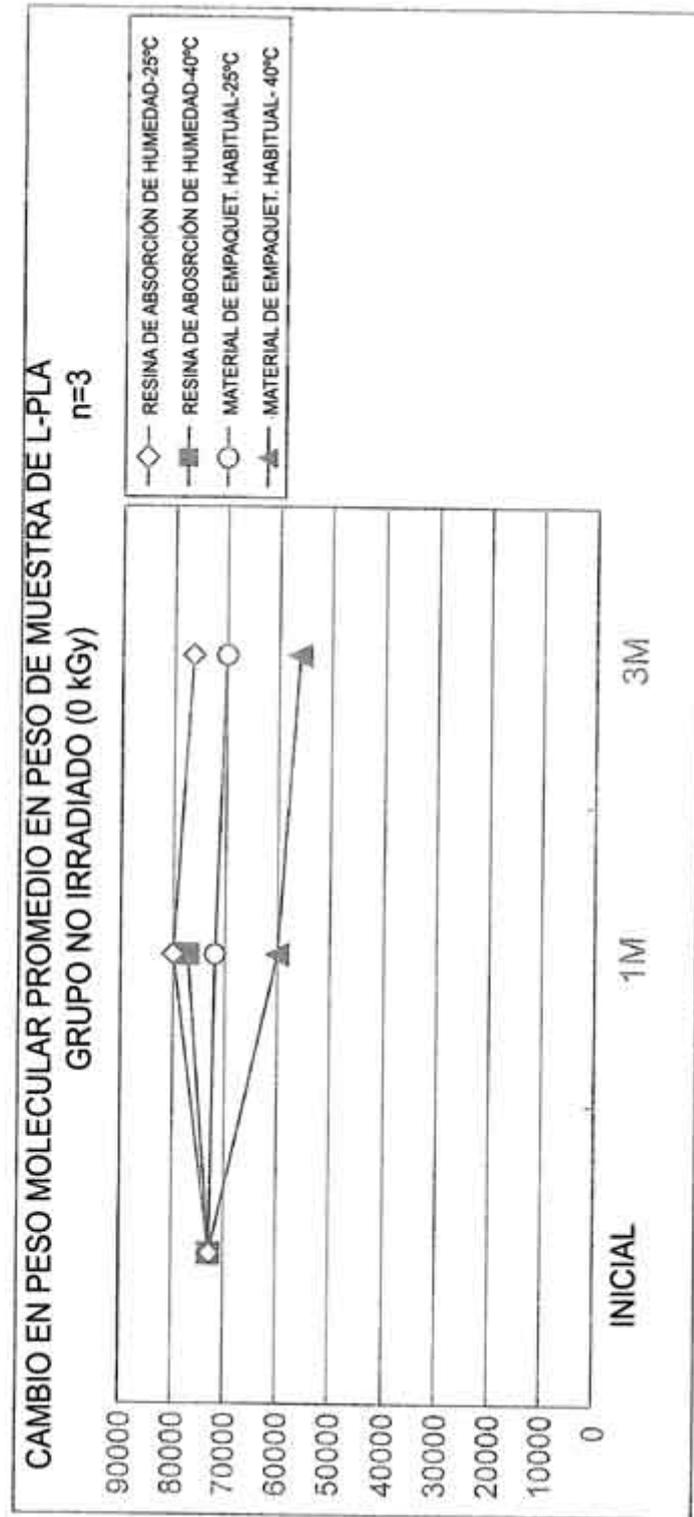


Fig.4

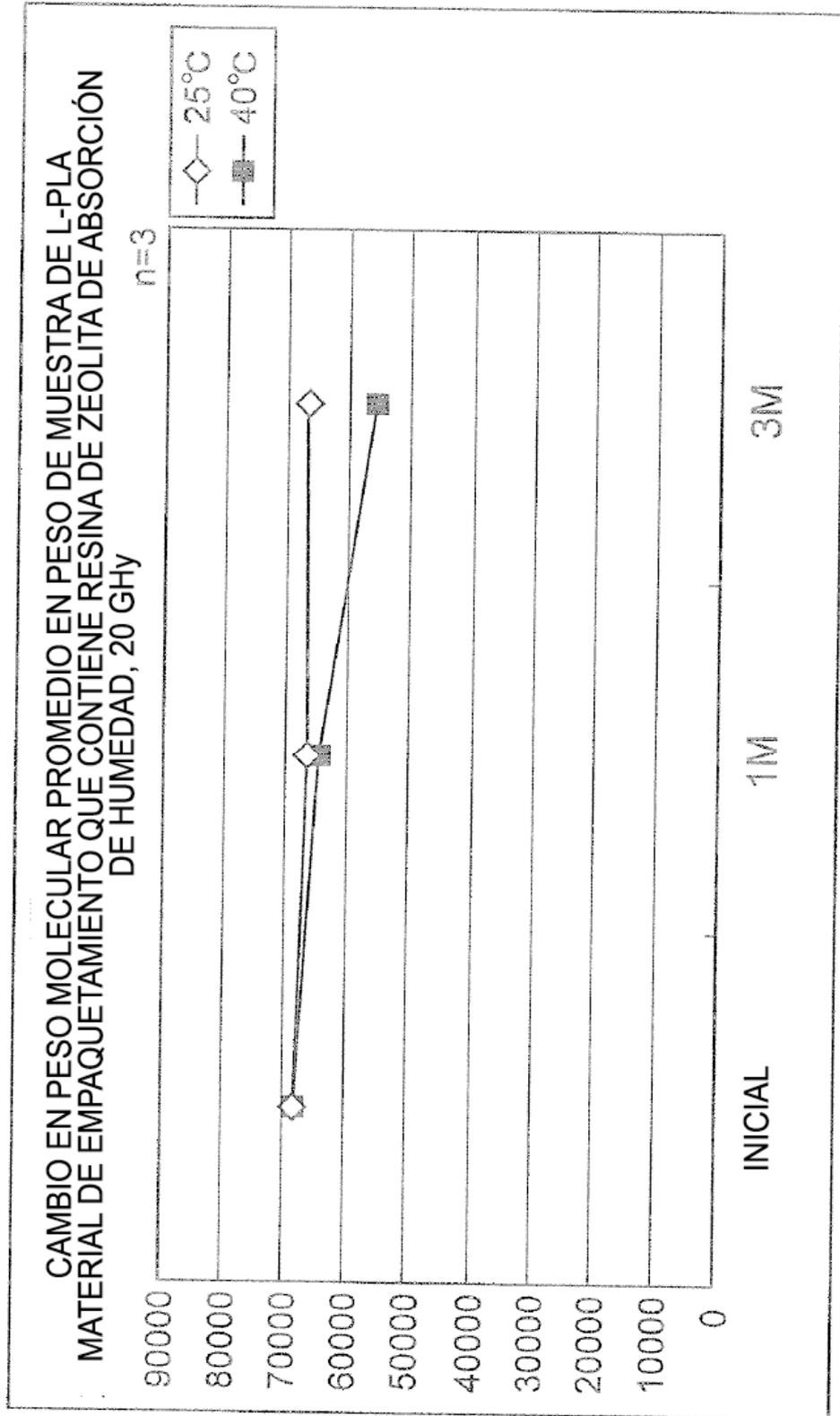


Fig.5

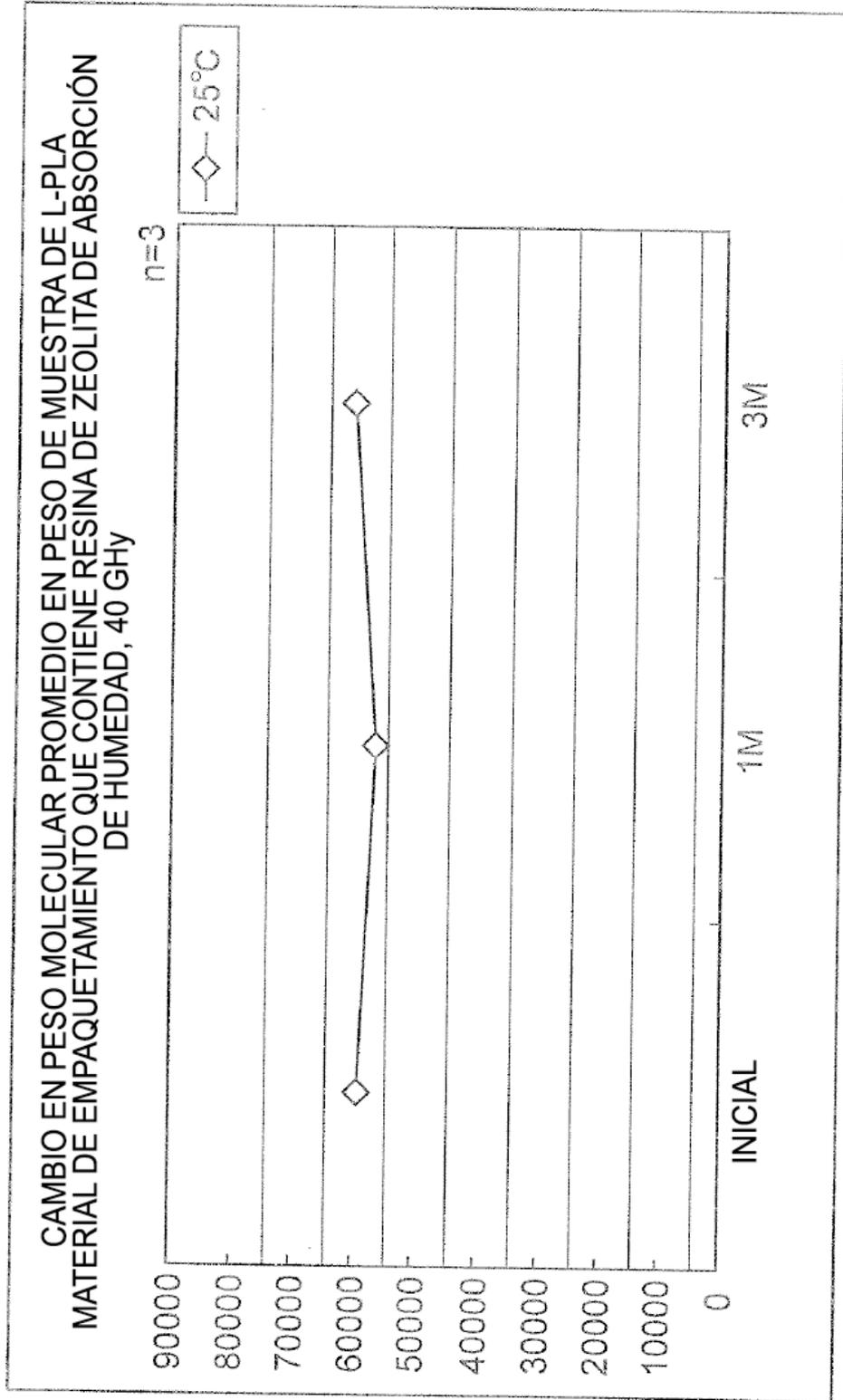


Fig.6

