

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 735**

51 Int. Cl.:

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/JP2013/062735**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13162053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13782340 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2842595**

54 Título: **Microaguja y matriz de microagujas**

30 Prioridad:

**25.04.2012 JP 2012099489**

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

**12.11.2019**

73 Titular/es:

**MEDRX CO., LTD. (100.0%)  
431-7 Nishiyama, Higashikagawa-shi  
Kagawa 769-2712, JP**

72 Inventor/es:

**TOYOHARA, KIYOTSUNA;  
TANAKA, TAISHI;  
KOHNO, KAZUTERU;  
ODA, TAKASHI;  
MASAOKA, KOICHI;  
KOBAYASHI, KATSUNORI;  
ISHIBASHI, MASAKI y  
HAMAMOTO, HIDETOSHI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 730 735 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**

Microaguja y matriz de microagujas

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una microaguja y a una matriz de microagujas. Más específicamente, se refiere a una microaguja y una matriz de microagujas capaz de inyectar un fármaco en la capa superficial o capa córnea de la piel de forma fácil, segura y eficaz.

**Antecedentes de la técnica**

10 Hasta el momento, para administrar un fármaco o similar en la superficie biológica de un paciente, es decir, la superficie de la piel o membrana mucosa, se ha empleado en la mayoría de los casos un procedimiento de aplicación de una sustancia líquida o una sustancia en polvo. Sin embargo, puesto que el área a la cual se puede aplicar un fármaco está limitada a la superficie de la piel, el paciente experimenta diariamente la atenuación del fármaco aplicado por la sudoración o por el contacto con materia extraña, haciendo complicado, de este modo, administrar una cantidad adecuada de un fármaco eficazmente.

15 Como alternativa a la aplicación de un fármaco en la superficie biológica, se ha propuesto la administración de un fármaco en un organismo vivo mediante una microaguja. Asimismo, se han realizado propuestas para mejorar las propiedades de punción de la microaguja.

Por ejemplo, en los procedimientos del Documento de Patente 1 y el Documento de Patente 2, se proponen una microaguja y una matriz de microagujas las cuales difícilmente se rompen y doblan. Sin embargo, las propiedades de punción de la microaguja y la matriz de microagujas no son satisfactorias.

20 El Documento de Patente 3 propone un procedimiento de facilitar la punción curvando una superficie cónica o una superficie piramidal hacia el interior de una microaguja. Sin embargo, puesto que el procedimiento desvelado por el Documento de Patente 3 hace uso de la pérdida de volumen cuando se aplica una solución polimérica a una estampadora para que se gelifique y seque, no es adecuado para resina termoplástica.

25 El Documento de Patente 4 desvela una microaguja que se forma a partir de una resina soluble en agua o hinchable en agua, conformada como un husillo, una pirámide truncada o una pirámide cónica y revestida con un componente lubricante.

30 El Documento de Patente 5 desvela un procedimiento de administración de un fármaco por debajo de la epidermis cargando una microaguja con un fármaco eficazmente. Esta es una tecnología que se puede aplicar a un fármaco líquido pero no resulta satisfactoria como tecnología que pueda conseguir propiedades de punción, la cantidad del fármaco cargado y las propiedades de medicación para un fármaco sólido.

(Documento de Patente 1) JP-A 2007-130030

(Documento de Patente 2) JP-A 2007-190112

(Documento de Patente 3) JP-A 2008-142183

(Documento de Patente 4) JP-A 2010-029634

35 (Documento de Patente 5) JP-A 2007-260351

**Divulgación de la invención**

40 Es un objeto de la presente invención proporcionar una microaguja y una matriz de microagujas que pueda introducirse en la capa epidérmica de un paciente suavemente, que tenga seguridad y simplicidad y sea capaz de administrar un fármaco predeterminado sin dolor. Es otro objeto de la presente invención proporcionar una microaguja y una matriz de microagujas que pueda soportar no solo un fármaco sino también un estabilizante o un espesante en grandes cantidades y tenga excelentes propiedades de punción. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un dispositivo de microagujas que incluye una matriz de microagujas.

La presente invención es una microaguja para administrar un fármaco transdérmicamente, que comprende una sección superior, una sección de varilla y una sección de base, en la que

- 45 (i) el ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) es de 15 a 60°;  
 (ii) el diámetro de la punta ( $D_0$ ) es de 1 a 20  $\mu\text{m}$ ;  
 (iii) el área ( $A_3$ ) de la superficie superior de la sección de base es más grande que el área ( $A_2$ ) de la superficie inferior de la sección de la varilla;  
 (iv) las siguientes expresiones (1) y (2) se cumplen;

50 
$$H/D_4 \geq 3 \quad (1)$$

(H es la altura total y  $D_4$  es el diámetro de la superficie inferior de la sección de base).

$$\beta \geq 90 - 0,5\alpha \quad (2)$$

( $\beta$  es el ángulo entre la superficie lateral de la sección del árbol y la superficie superior de la sección de base y  $\alpha$  es el ángulo de ápice de la punta.); y

5 (v) una composición sólida que contiene el fármaco se fija en la superficie lateral de la sección de varilla y se cumple la siguiente expresión (5).

$$10^\circ \leq \gamma \leq 60^\circ \quad (5)$$

( $\gamma$  es el ángulo formado por líneas tangenciales que conectan el ápice de la sección superior y la superficie de la composición sólida fijada en la superficie lateral de la sección de la varilla).

La presente invención también es una matriz de microagujas que incluye una pluralidad de las microagujas anteriores.

## 10 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama esquemático de la microaguja de la presente invención;

La Fig. 2 es un diagrama esquemático de la sección superior de la microaguja de la presente invención;

La Fig. 3 es un diagrama esquemático de la microaguja que soporta un fármaco;

La Fig. 4 muestra una microaguja antes de su inmersión en el Ejemplo 4;

15 La Fig. 5 muestra la microaguja después de la primera vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

La Fig. 6 muestra la microaguja después de la segunda vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

La Fig. 7 muestra la microaguja después de la tercera vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

La Fig. 8 muestra la microaguja después de la cuarta vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

La Fig. 9 muestra la microaguja después de la quinta vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

20 La Fig. 10 muestra la microaguja después de la sexta vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

La Fig. 11 muestra la microaguja después de la séptima vez de su inmersión en el Ejemplo 4;

La Fig. 12 es un diagrama esquemático que muestra un procedimiento de evaluación del rendimiento de punción en los Ejemplos 5 a 7 y Ejemplos comparativos 1 a 3;

La Fig. 13 muestra los resultados de evaluación de los Ejemplos 5 a 7 y los Ejemplos Comparativos 1 a 3;

25 La Fig. 14 es un diagrama esquemático que muestra un procedimiento de evaluación del rendimiento de punción en los Ejemplos 8 y 9 y Ejemplos comparativos 4 a 6; y

La Fig. 15 muestra los resultados de evaluación de los Ejemplos 8 y 9 y los Ejemplos Comparativos 4 a 6.

### Explicación de símbolos

$D_0$ : diámetro de la punta

30  $D_1$ : diámetro de la superficie inferior de la sección superior

$D_2$ : diámetro de la superficie inferior de la sección de la varilla

$D_3$ : diámetro de la superficie superior de la sección de base

$D_4$ : diámetro de la superficie inferior de la sección de base

H: altura total

35  $H_1$ : altura de la sección superior

$H_2$ : altura de la sección de la varilla

$H_3$ : altura de la sección de base

$\alpha$ : ángulo de ápice de la punta

$\beta$ : ángulos entre la superficie lateral de la sección de la varilla y la superficie superior de la sección de base

40  $\gamma$ : ángulo formado mediante ápice de la sección superior y la capa superior de la composición sólida fijada a la superficie lateral de la sección de la varilla

$\delta$ : ángulo formado por líneas que conectan el ápice de la sección superior y la superficie de la composición sólida fijada a la sección superior

### MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

45 La microaguja de la presente invención es una microaguja que soporta un fármaco en la que una composición sólida que comprende un fármaco se fija en la superficie lateral de la sección de la varilla. La microaguja que soporta un fármaco puede denominarse como "microaguja de soporte". La microaguja antes de soportar un fármaco puede denominarse simplemente "microaguja". Lo mismo se puede decir de la matriz de microagujas.

<microaguja>

50 Se explicará la microaguja haciendo referencia a la Fig. 1. La Fig. 1 es una visión completa de la microaguja. La microaguja tiene una sección de base, una sección de varilla para soportar un fármaco, que se forma sobre la sección de base y una sección superior para pinchar la piel, que se forma sobre la sección de la varilla y todas las tres secciones están unificadas.

(sección de base)

5 La sección de base puede conformarse como una pirámide truncada poligonal tal como una pirámide truncada triangular, cuadrangular o hexagonal, o una pirámide truncada cónica. El diámetro ( $D_4$ ) de la superficie inferior de la sección de base es preferentemente de 30 a 500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 100 a 250  $\mu\text{m}$ . El diámetro ( $D_3$ ) de la superficie superior de la sección de base es preferentemente de 30 a 500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 90 a 240  $\mu\text{m}$ . La altura ( $H_3$ ) de la sección de base es preferentemente de 35 a 600  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 100 a 500  $\mu\text{m}$ . El diámetro ( $D_4$ ) de la superficie inferior de la sección de base es un diámetro de cuando la superficie inferior de la sección de base se aproxima a la superficie circular. El diámetro ( $D_3$ ) de la superficie superior de la sección de base es un diámetro de cuando la superficie superior de la sección de base se aproxima a una superficie circular.

(sección de la varilla)

10 La sección de varilla puede conformarse como una pirámide truncada poligonal tal como una pirámide truncada triangular, cuadrangular o hexagonal, o una pirámide truncada cónica. La sección de varilla tiene una forma de pedestal de modo que la sección superior puede montarse sobre la parte superior de la misma. El diámetro ( $D_2$ ) de la superficie inferior de la sección de varilla es preferentemente de 25 a 450  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 25 a 235  $\mu\text{m}$ . El diámetro ( $D_2$ ) de la superficie inferior de la sección de varilla es un diámetro de cuando la superficie inferior de la sección de varilla se aproxima a la superficie circular. El diámetro ( $D_1$ ) de la superficie superior de la sección de varilla es el mismo que el diámetro ( $D_1$ ) de la superficie inferior de la sección superior. La altura ( $H_2$ ) de la sección de varilla es preferentemente de 50 a 600  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 50 a 500  $\mu\text{m}$ , mucho más preferentemente de 50 a 240  $\mu\text{m}$ . La sección de varilla tiene la función de fijar un fármaco a la pared de la misma y portar el fármaco a una posición de administración predeterminada.

20 (sección superior)

25 La sección superior puede conformarse como una pirámide truncada poligonal tal como una pirámide truncada triangular, cuadrangular o hexagonal, o una pirámide truncada cónica. El diámetro ( $D_1$ ) de la superficie inferior de la sección superior es preferentemente de 1 a 170  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 80  $\mu\text{m}$ . El diámetro ( $D_1$ ) de la superficie inferior de la sección superior es un diámetro de cuando la superficie inferior de la sección superior se aproxima a la superficie circular. La altura ( $H_1$ ) de la sección superior es preferentemente de 1 a 640  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 150  $\mu\text{m}$ .

30 El diámetro de la punta ( $D_0$ ) es de 1 a 20  $\mu\text{m}$ . Desde el punto de vista de potenciar el efecto de punción de la capa epidérmica de un paciente suavemente, el diámetro de la punta ( $D_0$ ) es preferentemente de 1 a 10  $\mu\text{m}$ . Cuando el diámetro de la punta ( $D_0$ ) es más grande de 20  $\mu\text{m}$ , la resistencia en el momento de la punción de la piel se vuelve grande, por lo cual resulta complicado pinchar la piel y la punta tiende a deformarse de forma desventajosa.

35 El ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) es de 15 a 60°, preferentemente de 30 a 60°. Cuando el ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) entra dentro del intervalo de 30 a 45°, se obtiene un efecto más excelente. Cuando el ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) se encuentra fuera del intervalo de 15 a 60°, la resistencia en el momento de la punción de la piel se vuelve grande, por lo cual resulta complicado pinchar la piel y la punta tiende a deformarse de forma desventajosa.

(altura total)

40 La altura total ( $H$ ) es la suma del grosor ( $X$ ) de la piel cuando se desarrolla eficazmente el efecto de un fármaco y la longitud ( $Y$ ) de espacio en consideración de la piel flácida cuando se inserta lentamente la aguja en la piel sin ningún dolor.  $X$  es preferentemente de 15 a 800  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 100 a 500  $\mu\text{m}$ .  $Y$  es preferentemente de 30 a 500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 50 a 300  $\mu\text{m}$ . La altura total ( $H$ ) es preferentemente de 120 a 800  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 150 a 500  $\mu\text{m}$ .

(expresiones (1) y (2))

La microaguja cumple la siguiente expresión (1).

$$H/D_4 \geq 3 \quad (1)$$

( $H$ : altura total,  $D_4$ : diámetro de la superficie inferior de la sección de base)

45 El límite superior de  $H/D_4$  es preferentemente no más de 20 desde los puntos de vista del objeto de la presente invención y moldeabilidad. Cuando  $H/D_4$  es menos de 3, la resistencia en el momento de la punción de la piel se vuelve grande, por lo cual resulta complicado pinchar la piel y la punta de la microaguja tiende a deformarse, lo que resulta inconveniente en términos de finalidad y efecto.  $H/D_4$  es preferentemente de 3 a 10, más preferentemente de 3 a 6.

La microaguja cumple la siguiente expresión (2).

50 
$$\beta \geq 90 - 0,5\alpha \quad (2)$$

En la expresión (2),  $\beta$  es el ángulo entre la superficie lateral de la sección del árbol y la superficie superior de la sección de base como se muestra en l Fig. 1 y  $\alpha$  es el ángulo de ápice de la punta. En la microaguja, el área ( $A_3$ ) de la superficie superior de la sección de base es más grande que el área ( $A_2$ ) de la superficie inferior de la sección de la varilla.

( $A_3/A_2$ )

Como se describe anteriormente, la microaguja tiene la sección de base, la sección de varilla para soportar gran parte de un fármaco, que se monta sobre la sección de base y la sección superior para pinchar la piel, que se forma sobre la sección de la varilla y todas las tres secciones están unificadas.

5 La microaguja cumple preferentemente la siguiente expresión (6).

$$1,2 \leq A_3/A_2 \leq 10 \quad (6)$$

( $A_3$ : área de la superficie superior de la sección de base,  $A_2$ : área de la superficie inferior de la sección de la varilla)

10 Puesto que el área ( $A_3$ ) de la superficie superior de la sección de base es más grande que el área ( $A_2$ ) de la superficie inferior de la sección de la varilla, cuando se carga un fármaco, se puede adherir estrechamente a la superficie superior de la sección de base a la que va a fijarse, haciendo posible, de este modo, la reducción de la cantidad de fármaco fijado cerca de la sección superior. Por lo tanto, la cantidad del fármaco a cargar se puede aumentar sin alterar la propiedad de punción.  $A_3/A_2$  es más preferentemente de 1,2 a 3. Cuando este valor es demasiado pequeño, no se puede asegurar una suficiente cantidad del fármaco fijada en la sección de base y cuando el valor es demasiado grande, la cantidad del fármaco cargado en la sección de la varilla se ve reducida, mediante lo cual, incluso cuando se pincha la microaguja, se ve reducida la cantidad del fármaco capaz de inyectarse directamente en el organismo.

(microaguja de soporte)

20 La presente invención es una microaguja en la que una composición sólida que comprende un fármaco se fija en la superficie lateral de la sección de la varilla. El contenido del fármaco en la composición sólida es preferentemente de 5 a 90 partes en peso, más preferentemente de 10 a 80 partes en peso basándose en 100 partes en peso de la composición sólida.

La composición sólida comprende preferentemente un polímero soluble en agua como componente aglutinante. Aunque el polímero soluble en agua no queda particularmente limitado, se usa preferentemente un polímero soluble en agua que tiene poca irritación dérmica.

25 Cuando se fija el fármaco a la microaguja, la microaguja tiene una forma externa de acuerdo con el estado fijado del fármaco. La microaguja de la presente invención puede tomar la forma que se muestra en la Fig. 3. Cuando el fármaco se fija a la sección de varilla y raramente a la sección superior, la microaguja puede asegurar casi el mismo nivel de propiedad de punción superficial que la de una microaguja soportada sin fármaco. Después de soportar el fármaco, de forma deseable, el fármaco fijado no se proyecta desde el ángulo de la sección superior después del revestimiento.

30 La microaguja que soporta un fármaco de la presente invención cumple la siguiente expresión (5), preferentemente la siguiente expresión (5-i), más preferentemente la siguiente expresión (5-ii). Cuando el ángulo de la microaguja que soporta un fármaco de la presente invención entre dentro del intervalo de la siguiente expresión (5), se puede cargar el fármaco sin alterar la propiedad de punción

35 La microaguja que soporta un fármaco de la presente invención cumple, preferentemente, la siguiente expresión (6) desde el punto de vista de propiedad de punción y la cantidad de fármaco cargado. Adicionalmente, la microaguja que soporta un fármaco de la presente invención cumple, preferentemente la siguiente expresión (7) desde el punto de vista de propiedad de punción y la cantidad de fármaco cargado.

$$10^\circ \leq \gamma \leq 60^\circ \quad (5)$$

$\gamma$  es el ángulo formado por líneas tangenciales que conectan el ápice de la sección superior y la superficie de la composición sólida fijada en la superficie lateral de la sección de la varilla.

40  $10^\circ \leq \gamma \leq 50^\circ \quad (5-i)$

$$10^\circ \leq \gamma \leq 45^\circ \quad (5-ii)$$

$$\alpha \leq \delta \leq 60^\circ \quad (6)$$

$\delta$  es el ángulo formado por líneas que conectan el ápice de la sección superior y la superficie de la composición sólida fijada en la sección superior.

45  $\gamma \geq \delta \quad (7)$

(fármaco)

Se usan como fármaco agentes biológicamente activos tales como hormonas y vacunas. Ejemplos específicos del fármaco incluyen hormona de liberación de hormona del crecimiento (GHRH), factor liberador de hormona del crecimiento (GHRF), insulina, insultropina, calcitonina, octreótido, endorfina, TRN, NT-36 (nombre químico: N-[[[s)-4-

oxo-2-azetidil]carbonil]-L-histidil-L-prolinamida), liprecina, hormonas pituitarias (por ejemplo, HGH, HMG, acetato de desmopresina, etc.), luteoides de folículos, aANF, factores de crecimiento tales como factor liberador del factor del crecimiento (GFRF), bMSH, GH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, asparaginasa, sulfato de bleomicina, quimiopapaina, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, eritropoyetina, epoprostenol (inhibidor de la agregación de plaquetas), glucagón, HCG, hirulog, hialuronidasa, interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ , interleucinas, interleucina-10 (IL-10), eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), glucagón, hormona de liberación de hormona leutinizante (LHRH), análogos de LHRH (tales como goserelina, leuprolida, buserelina, triptorelina, gonadorelina y nafarelina, menotropinas (urofolitropina (FSH) y LH)), oxitocina, estreptoquinasa, activador del plasminógeno tisular, uroquinasa, vasopresina, deamino [Val4, D-Arg8] arginina vasopresina, desmopresina, corticotropina (ACTH), análogos de ACTH tales como ACTH (1-24), ANP, inhibidores de la desaparición de ANP, antagonistas de angiotensina II, agonistas de hormona antidiurética, antagonistas de bradiquina, ceredasa, CSI's, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), encefalinas, fragmentos de FAB, inhibidores de péptidos de IgE, IGF-1, factores neurotróficos, factores de estimulación de colonias, hormona paratiroidea y agonistas, antagonistas de hormona paratiroidea, hormona paratiroidea (PTH), análogos de PTH tales como PTH (1-34), antagonistas de prostaglandina, pentigetida, proteína C, proteína S, inhibidores de renina, timosina  $\alpha$ -1, trombolíticos, TNF, análogos de antagonistas de vasopresina,  $\alpha$ -1 antitripsina (recombinante) y TGF- $\beta$ .

El fármaco también se selecciona del grupo que consiste en antígenos en la forma de proteínas, conjugados de polisacáridos, oligosacáridos y lipoproteínas. Estas vacunas de subunidades incluyen Bordetella pertussis (vacuna de PT recombinante - acelular), Clostridium tetani (purificada, recombinante), Corynebacterium diphtheriae (purificada, recombinante), Citomegalovirus (subunidad de glicoproteína), estreptococos del grupo A (subunidad de glicoproteína, polisacárido del Grupo A glicoconjugado con toxoide del tétanos, proteína/péptidos M que unidos a vehículos de subunidades de toxina, proteína M, epítomos específicos de tipo multivalente, cisteína proteasa, peptidasa C5a), virus de la Hepatitis B (Pre S1 recombinante, Pre-S2, S, proteína núcleo recombinante), virus de la Hepatitis C (proteínas y epítomos de superficie expresados recombinantes), virus del Papiloma humano (proteína de la cápsida, proteína L2 recombinante TA-GN y E7 [de HPV-6], MEDI-501 L1 VLP recombinante de HPV-11, L1 BLP recombinante tetravalente [de HPV-6], HPV-11, HPV-16 y HPV-18, LAMP-E7 [de HPV-16]), Legionella pneumophila (proteína de la superficie bacteriana purificada), Neisseria meningitidis (glicoconjugado con el toxoide del tétanos), Pseudomonas aeruginosa (péptidos sintéticos), virus de la Rubéola (péptido sintético), Streptococcus pneumoniae (glicoconjugado [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F] conjugado con OMP B meningocócica, glicoconjugado [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] conjugado con CRM197, glicoconjugado [1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] conjugado con CRM1970, Treponema pallidum (lipoproteínas de la superficie), virus de la Varicela zoster (subunidad, glicoproteínas), y Vibrio cholerae (producto conjugado de lipopolisacárido).

También se incluye adrenalina, nicotina, bisfosfonatos y fentanilo como fármaco.

(Rugosidad de la superficie)

La rugosidad de la superficie de la sección de la varilla de la microaguja cumple preferentemente 5 nm % Rz % 10  $\mu$ m, más preferentemente 50 nm % Rz % 5  $\mu$ m. Cuando la rugosidad de la superficie de la sección de la varilla es elevada en el momento de soportar una solución de fármaco, la cantidad del fármaco a soportar aumenta ventajosamente. Cuando la rugosidad de la superficie es alta, la sección de la varilla tiene el efecto de evitar esferoidizarse por la tensión de la superficie de la solución de fármaco en el momento de soportar el fármaco. El límite de rugosidad de superficie es un valor justo antes de la aparición de deformación, rotura y la reducción de rendimiento según se vuelve resistente a la liberación en el momento del moldeado. Se pueden realizar irregularidades usando marcas de mecanizado intencionadamente. Rz es el valor medido según JIS B0601-2001.

(resina termoplástica)

La microaguja y la matriz de microagujas contiene preferentemente una resina termoplástica como componente principal. El contenido de la resina termoplástica en la microaguja y la matriz de microagujas es preferentemente no inferior al 50 % en peso, más preferentemente no inferior al 90 % en peso, mucho más preferentemente el 100 % en peso.

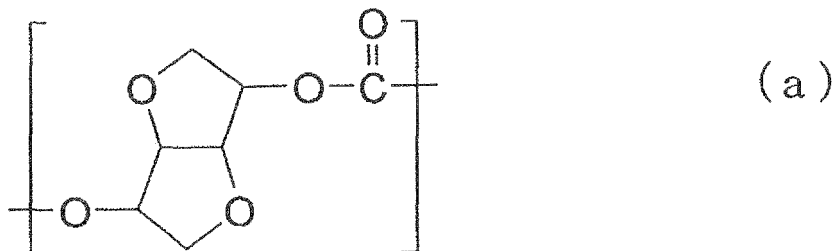
La resina termoplástica es preferentemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en policarbonatos, polipropileno, polímeros de cicloolefina, copolímeros de cicloolefina, tereftalato de polietileno, resina acrílica, sulfuro de polifenileno, poliéter éter cetona, tereftalato de polibutileno, naftalato de polibutileno y naftalato de polietileno.

La microaguja y la matriz de microagujas contiene preferentemente una resina biodegradable como componente principal.

La resina biodegradable es preferentemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido poliláctico, estereocomplejo de ácido poliláctico, resina de policarbonato de origen vegetal y succinato de polibutileno.

La resina de policarbonato de origen vegetal es una resina que comprende una materia prima de origen vegetal como componente principal, preferentemente, una resina de policarbonato que contiene una unidad constituyente de

carbonato representada por la siguiente fórmula (a).



La resina de ácido poliglicólico usada en la presente invención es, preferentemente, un homopolímero de ácido glicólico que consiste en una unidad recurrente de ácido glicólico, es decir, un homopolímero de ácido glicólico (PGA, que incluye un polímero de apertura de anillo de glicolida (GL) que es un éster cíclico bimolecular de ácido glicólico). Más específicamente, puede ser un copolímero de otro comonómero, es decir, un copolímero de ácido glicólico siempre y cuando no contenga menos del 90 % en peso de la anterior unidad recurrente. El ácido poliglicólico tiene un peso molecular (mw (peso molecular ponderado medio) en términos de polimetil metacrilato) medido mediante GPC usando un disolvente de hexafluoroisopropanol de preferentemente 100.000 a 800.000, particularmente, preferentemente de 130.000 a 750.000. Cuando el peso molecular es demasiado bajo, el producto moldeado obtenido tiende a volverse insatisfactorio en términos de resistencia. Cuando el peso molecular es demasiado alto, la extrusión o moldeado por fusión puede volverse complicado.

La resina termoplástica usada en la presente invención puede contener aditivos tal como un estabilizante, agente reforzante y plastificante. Ejemplos del estabilizante incluyen un antioxidante, estabilizante de calor, agente resistente a la hidrólisis, estabilizante de haz de electrones y estabilizante ultravioleta. Ejemplos de agente reforzante incluyen cargas inorgánicas y cargas orgánicas. Se usan preferentemente aditivos que no dañan un organismo vivo.

<procedimiento de producción de microaguja>

La microaguja y la matriz de microagujas puede fabricarse mediante las siguientes etapas. Se puede usar un aparato descrito en el documento JP-A 2008-49646 como la máquina de moldeado.

(etapa de fusión)

Esta es la etapa de calentar la resina a una temperatura de 200 a 300 °C para fundirla.

(etapa de revestimiento)

Esta es la etapa de aplicación de resina fundida a un molde mantenido a de 100 a 250 °C.

La temperatura del molde se eleva preferentemente a una velocidad de 5 °C/s a 10 °C/s. En el procedimiento de la presente invención, después de que se haya aplicado la resina al molde mantenido a de 100 a 250 °C y se haya moldeado, la temperatura del molde se reduce para desmoldar un producto moldeado. Es decir, cuando se lleva a cabo el moldeado continuamente, la temperatura del molde se aumenta y disminuye repetidamente. Por lo tanto, como la velocidad de elevación de temperatura y la velocidad de reducción de temperatura son altas, el tiempo de ciclo se acorta ventajosamente. Para conseguir el anterior tiempo de elevación de temperatura, se emplea preferentemente calentamiento por inducción electromagnética. Puesto que el calentamiento por inducción electromagnética no aumenta la temperatura del molde completo sino que permite la elevación de temperatura local, la energía requerida para el moldeado se puede reducir.

(etapa de moldeado)

Esta es la etapa de moldeado aplicando una presión de 0,1 a 30 MPa durante de 5 a 200 segundos.

(etapa de desmoldeado)

Se extrae el producto moldeado del molde reduciendo la temperatura a de 50 a 100 °C a una velocidad de 5 °C/s a 10 °C/s.

En el procedimiento anterior, el tiempo de elevación de temperatura de resina se acorta y el tiempo de moldeado es corto usando la resina fundida en comparación con un procedimiento en el que se impronta una película. La temperatura interior de la resina es uniforme y predeterminada, haciendo posible, de este modo, una transferencia de alta precisión. Por ejemplo, en lo que respecta a la producción de un molde para el moldeado, se emplea un procedimiento de fabricación de un molde cortando un metal para producir una pieza maestra e invirtiéndola mediante electrofundido. El procedimiento de fabricación de un molde no queda limitado a este.

(etapa de soportar un fármaco)

La composición sólida que contiene un fármaco puede fijarse a la superficie lateral de la sección de la varilla sumergiendo la microaguja o la matriz de microagujas en una solución que contiene el fármaco, tirando de ella y secándola. Por lo tanto, la inmersión y el secado se repiten preferentemente para conseguir una cantidad deseada del fármaco deseado.

5 <matriz de microagujas>

En la presente invención, se puede usar una matriz de microagujas que incluye una pluralidad de las anteriores microagujas. La matriz de microagujas tiene tanto seguridad como sencillez y una densidad de microaguja de preferentemente 1 a 1.000 agujas/cm<sup>2</sup>, más preferentemente de 100 a 1.000 agujas/cm<sup>2</sup> puesto que puede administrar un fármaco predeterminado sin dolor. Aunque la cantidad del fármaco a soportar se puede aumentar según la densidad se vuelve más alta, se requiere una gran fuerza para empujar la microaguja y la matriz de microagujas según la densidad de vuelve más alta. La densidad es preferentemente un valor en el que obtiene una fuerza de presión indolora.

La fuerza de presión es fuerza requerida para pinchar la piel con la microaguja y la matriz de microagujas. Si es demasiado grande, el paciente siente dolor en el momento de presionarla. Por lo tanto, la fuerza de presión es preferentemente de 1 a 10 N, más preferentemente de 1 a 5 N. Puesto que la fuerza de presión es limitada, se requiere una microaguja que se pinche suavemente con una pequeña carga.

La matriz de microagujas tiene, preferentemente, una relación de punción de no menos del 80 % cuando se presiona a una profundidad de 10 mm desde la superficie de la piel. Cuando se presiona la matriz de microagujas contra la piel con fuerza de 5 newton (N) aplicada a un sustrato que tiene un diámetro de 10 mm, tiene preferentemente una relación de punción de no menos del 80 %.

20 <dispositivo de microaguja>

La presente invención incluye un dispositivo de microaguja que contiene una microaguja o una matriz de microagujas que soporta un fármaco y un aplicador para administra el fármaco a un organismo vivo. Como aplicador, se puede usar un aplicador conocido que empuja la matriz de microagujas manualmente o mecánicamente.

25 <procedimiento de administración de un fármaco>

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de administración de un fármaco pinchando la superficie de la piel con la microaguja o la matriz de microagujas que soporta el fármaco. El fármaco se selecciona de agentes biológicamente activos, vacunas y similar tal como se ha descrito anteriormente. El procedimiento de administración de la presente invención puede aplicarse a organismos vivos tales como mamíferos incluidas vacas, cerdos y seres humanos. De acuerdo con el procedimiento de administración de la presente invención, la microaguja o la matriz de microagujas puede introducirse en un organismo vivo sin dolor haciendo poca fuerza.

**Ejemplos**

Ejemplos de la presente invención se proporcionarán a continuación.

**Ejemplo 1** (aguja de dos etapas: PGA, fijación normal)

35 El microaguja se fabricó de la siguiente manera. Se fabricó un molde cortando un metal para producir una pieza maestra que es la base del molde e invirtiendo la pieza maestra mediante electrofundido de níquel. En lo que respecta a la forma de la microaguja, el diámetro de la punta (D<sub>0</sub>) era de 7 μm, el diámetro (D<sub>1</sub>) de la superficie inferior de la sección superior era de 60 μm, el diámetro (D<sub>2</sub>) de la superficie inferior de la sección de varilla era de 100 μm, el diámetro (D<sub>4</sub>) de la superficie inferior de la sección de base era de 150 μm, la altura total (H) era 600 μm, la altura (H<sub>1</sub>) de la sección superior era de 65 μm, la altura (H<sub>2</sub>) de la sección de varilla era de 240 μm, el ángulo de ápice de la punta (α) era de 45° y se usaron 120 agujas.

45 Para el moldeado de la microaguja, Se usó una máquina de moldeado de transcripción de micro-nano fusión (nombre comercial registrado) de The Japan Steel Works, Ltd. Se usó ácido poliglicólico (PGA) como la resina, fundida a 260 °C y se aplicó a un molde de 200 °C. A continuación, se prensó la resina a una presión de 20 MPa durante aproximadamente 30 segundos, el molde obtenido se enfrió a 80 °C y se extrajo una matriz de microagujas del molde. La matriz de microagujas obtenida se observó a través de un microscopio láser para confirmar que la forma del molde se transfería de forma precisa sin la rotura y deformación de la matriz de microagujas.

(soporte de fármaco)

50 Se disolvieron 1,5 g de polivinilpirrolidona (K20) y 0,1 de azul n.º 1 como fármaco en 8,4 g de agua. La solución resultante se aplicó a una placa de metal para formar una película líquida. La microaguja moldeada se fijó a una etapa XYZ, la sección superior de la microaguja se sumergió en la anterior película líquida a una altura de la sección de base o a una profundidad de aproximadamente 0,3 mm mientras que se observó a través de un microscopio y la microaguja se tiró de ella inmediatamente y secó durante 1 minuto. Esta operación se repitió 5 veces para fijar el fármaco.



(evaluación)

En lo que respecta a la matriz de microagujas obtenida, se evaluó (1) la cantidad del fármaco fijado, (2) el ángulo ( $\gamma$ ) entre el material fijado y la punta, (3) la rugosidad de la superficie y (4) la propiedad de punción. En lo que respecta a la medición de  $\gamma$ , cuando el fármaco adherido se proyectaba por encima de la línea de extensión inclinada de la sección superior de la microaguja, se midió el ángulo formado mediante línea tangenciales que conecta el ápice de la sección superior y el material fijado. Cuando la cantidad del fármaco adherido era pequeña y el material fijado del fármaco era existente por debajo de la línea de extensión inclinada de la sección superior de la microaguja, se midió el ángulo formado por líneas que conecta la sección superior y la mayoría de la parte que se proyecta del material fijado.

La evaluación del ángulo ( $\gamma$ ) entre el material fijado y la punta es de  $45^\circ$  o inferior como se muestra en la Tabla 1 y no difiere del valor ( $45^\circ$ ) del ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) antes de su revestimiento. Esto aclara que una parte excepto para la sección superior de la microaguja puede llevar el fármaco adherido a la sección superior basándose en la forma de cada una de las agujas de dos etapas de la matriz de microagujas de la presente invención cuando la microaguja se sumerge en la solución de fármaco y se tira de ella, por lo cual el fármaco apenas se fija a la sección superior con el resultado de que la punta de la microaguja se expone y la sección superior punzante puede mantenerse uniforme después de la aplicación de la solución de fármaco.

Después de presionar la microaguja contra el abdomen de una rata cullo pelo se había afeitado durante 10 segundos, se observó la aguja para evaluar si se pelaba o no un pigmento para evaluar la propiedad de punción basándose en los siguientes criterios.

- : se observa descamación de pigmento en el 70 % o más de las agujas
- △: se observa descamación de pigmento en el 20 % o más de las agujas
- ×: se observa descamación de pigmento en menos del 20 % de las agujas

#### **Ejemplo 2** (aguja de dos etapas: SUS, fijación normal)

Se fabricó una microaguja que tenía la misma forma que la del Ejemplo 1 cortando acero inoxidable y se fijó un fármaco a la microaguja mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 para realizar las anteriores evaluaciones del mismo modo que en el Ejemplo 1.

#### **Ejemplo 3** (aguja de dos etapas: PGA, fijación de una pequeña cantidad)

La microaguja fabricada en el Ejemplo 1 se usó para fijar un fármaco mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 pero el número de veces de inmersión fueron 3. Las anteriores evaluaciones se realizaron de la misma forma que en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. En la tabla 1, se emplea un procedimiento de descripción para especificar la forma de la aguja de dos etapas de la presente invención y no coincide con un procedimiento de una aguja de una etapa. Por ejemplo, cuando se describe la aguja de una etapa mediante el procedimiento para la aguja de dos etapas,  $D_2=D_3$ . En el caso de la aguja de dos etapas,  $D_2<D_3$ .

#### **Ejemplo 4**

El microaguja se fabricó de la siguiente manera.

Se fabricó un molde cortando un metal para producir una pieza maestra que es la base del molde e invirtiendo la pieza maestra mediante electrofundido de níquel. En lo que respecta a la forma de la microaguja, el diámetro de la punta ( $D_0$ ) era de  $7\ \mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_1$ ) de la superficie inferior de la sección superior era de  $60\ \mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_2$ ) de la superficie inferior de la sección de varilla era de  $75\ \mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_4$ ) de la superficie inferior de la sección de base era de  $150\ \mu\text{m}$ , la altura total ( $H$ ) era  $600\ \mu\text{m}$ , la altura ( $H_1$ ) de la sección superior era de  $65\ \mu\text{m}$ , la altura ( $H_2$ ) de la sección de varilla era de  $235\ \mu\text{m}$ , el ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) era de  $45^\circ$  y se usaron 120 agujas.

Para el moldeado de la microaguja, Se usó una máquina de moldeado de transcripción de micro-nano fusión (nombre comercial registrado) de The Japan Steel Works, Ltd. Se usó ácido poliglicólico (PGA) como la resina, fundida a  $260^\circ\text{C}$  y se aplicó a un molde de  $200^\circ\text{C}$ . A continuación, se presó la resina a una presión de 20 MPa durante aproximadamente 30 segundos, el molde se enfrió a  $80^\circ\text{C}$  y se extrajo una matriz de microagujas del molde. La matriz de microagujas obtenida se observó a través de un microscopio láser para confirmar que la forma del molde se transfería de forma precisa sin la rotura y deformación de la matriz de microagujas.

15 g de polivinilpirrolidona (K90), Se disolvió 1 g de Azul n.º 1 y 10 g de clorhidrato de lidocaína en 74 g de agua purificada para preparar una solución de muestra.

La solución de muestra preparada se cargó en una hendidura que tenía una profundidad de  $400\ \mu\text{m}$  y una anchura de  $400\ \mu\text{m}$  y la microaguja fabricada tal como se ha descrito anteriormente se sumergió en la solución de muestra hasta que la solución de fármaco se fijó a la sección de base y se secó durante 1 minuto. La inmersión y el secado se repitieron 7 veces para observar la microaguja después de la fijación del fármaco a través de un microscopio (Fig. 4 a 11). El ángulo ( $\gamma$ ) entre el material fijado y la punta se evaluó del mismo modo que en el Ejemplo 1.

## ES 2 730 735 T3

La cantidad de clorhidrato de lidocaína se determinó a partir de la microaguja después de 7 veces de inmersión.

Se confirmó a partir de la forma de la microaguja después de la fijación del fármaco que la mayoría del fármaco se soportó, en primer lugar, por la sección de base y, a continuación, por la sección de la varilla según se repetía la inmersión múltiples veces.

- 5 Puesto que el fármaco tiene a ser soportado por una parte ahusada y raramente soportado por la sección superior de la aguja, se entiende que la parte ahusada se puede usar como un sitio para el almacenamiento del fármaco y su diseño apenas altera la forma de la punta de la aguja.

Tabla 1

	unidad	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Determinación de cantidad de fármaco fijado	µg/aguja	1,14	1,14	0,56	118
Ángulo de ápice de la punta: $\alpha$	°	45	45	45	45
ángulo entre superficie lateral de sección de varilla y superficie superior de sección de base: $\beta$	°	85	85	85	88
ángulo entre material fijado y punta: $\gamma$	°	45	45	30	26-44
altura total: H	µm	600	600	600	600
altura de la sección superior: $H_1$	µm	65	65	65	65
altura de la sección de la varilla: $H_2$	µm	240	240	240	235
diámetro de la punta: $D_0$	µm	7	7	7	7
diámetro de la superficie inferior de la sección superior: $D_1$	µm	60	60	60	60
diámetro de la superficie inferior de la sección de la varilla: $D_2$	µm	100	100	100	75
diámetro de la superficie superior de la sección de base: $D_3$	µm	125	125	125	125
diámetro de la superficie inferior de la sección de base: $D_4$	µm	150	150	150	150
$H/D_4$	-	4	4	4	4
$A_3/A_2$	-	1,6	1,6	1,6	2,8
rugosidad de la superficie (nm)	nm	300	300	300	-
propiedad de punción	-	○	○	○	-
materia prima	-	PGA	SUS	PGA	PGA

Tabla 2

Número de veces de inmersión	1	2	3	4	5	6	7
Ángulo entre material fijado y punta: $\gamma$ (°)	26	28	33	34	38	41	44
Cantidad de clorhidrato de lidocaína (µg)	-	-	-	-	-	-	118

10 **Ejemplos 5 a 7, Ejemplos comparativos 1 a 3**

20 g de polivinilpirrolidona (K90), Se disolvió 1 g de Azul n.º 1 y 10 g de clorhidrato de lidocaína en 69 g de agua purificada para preparar una solución de muestra.

- 15 La solución de muestra preparada se cargó en una hendidura que tenía una profundidad de 500 µm y una anchura de 400 µm y una microaguja de acero inoxidable que se muestra en Tabla 3 se sumergió en la solución de muestra en la hendidura hasta su sección de base o a una profundidad de aproximadamente 0,3 mm y se secó durante 2 minutos. La inmersión y el secado se repitieron varias veces (4 veces en el Ejemplo 5, 4 veces en el Ejemplo 6, 4 veces en el Ejemplo 7, 10 veces en el Ejemplo comparativo 1 y 5 veces en los Ejemplos comparativos 2 y 3). En el Ejemplo comparativo 3, se usó una hendidura que tiene una profundidad de 500 µm y una anchura de 700 µm para aplicar el fármaco.

20

Tabla 3

	unidad	Ej.comp.1	Ej.5	Ej.6	Ej.7	Ej.comp. 2	Ej.comp. 3
Ángulo de ápice de la punta: $\alpha$	°	45	45	45	45	45	45

ángulo entre superficie lateral de sección de varilla y superficie superior de sección de base: $\beta$	°		88	88	88	88	88
altura total: H	$\mu\text{m}$	600	600	600	600	600	600
altura de la sección superior: $H_1$	$\mu\text{m}$	65	65	65	25	65	65
altura de la sección de la varilla: $H_2$	$\mu\text{m}$	535	235	235	275	235	235
diámetro de la punta: $D_0$	$\mu\text{m}$	7	7	7	7	7	7
diámetro de la superficie inferior de la sección superior: $D_1$	$\mu\text{m}$	60	60	60	25	60	60
diámetro de la superficie inferior de la sección de la varilla: $D_2$	$\mu\text{m}$	-	75	75	50	75	75
diámetro de la superficie superior de la sección de base: $D_3$	$\mu\text{m}$	-	125	100	55	235	410
diámetro de la superficie inferior de la sección de base: $D_4$	$\mu\text{m}$	-	150	120	80	260	435
$H/D_4$	-	-	4	5	7,5	2,3	1,4
$A_3/A_2$	-	1	2,8	1,8	1,2	9,8	29,9
Ej.: Ejemplo, Ej.comp.: Ejemplo comparativo							

La microaguja después de la fijación del fármaco se observó a través de un microscopio para evaluar el ángulo ( $\gamma$ (°)) entre el material fijado y la punta del mismo modo que en el Ejemplo 1. La cantidad del fármaco soportado se midió a partir de la aguja.

5 Adicionalmente, el rendimiento de punción de la microaguja se evaluó mediante el siguiente procedimiento (véase, Fig. 12).

1. La piel abdominal de Wistar de 5 semanas ♂ se colocó y fijó sobre una lámina de silicona (grosor de 5 mm, dureza de 50 °).
2. La microaguja se insertó en la piel a una velocidad de 1mm/min y se detuvo cuando la resistencia se volvió de 0,05 N.
3. Se retiró la microaguja y se goteó un 2 % de violeta de genciana sobre el sitio pinchado.
4. El fármaco se dejó reposar durante unos pocos minutos.
5. El sitio pinchado se limpió con etanol.
6. La existencia o ausencia de una marca de punción se evaluó mediante un microscopio estereoscópico. ○ indica que el sitio pinchado se tiñó y × indica que el sitio pinchado no se tiñó.

15 Los resultados de la evaluación anterior se muestran en la Fig. 13. Es decir, tal como se muestra en la Fig. 13, la propiedad de punción es satisfactoria hasta que el valor de  $\gamma$  es de hasta 60°. Se halló que la cantidad del fármaco capaz de ser soportado difiere por la forma de la microaguja incluso cuando el número de veces de aplicación es el mismo. Es decir, cuando  $H/D_4$  es de 3 a 5, aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  del fármaco se puede soportar mientras que cuando  $H/D_4$  es 7,5, la cantidad del fármaco se ve reducida en gran medida a aproximadamente 0,1  $\mu\text{g}$ .

20 **Ejemplo 8 y 9** (aguja de dos etapas)

Se usó una matriz de microagujas moldeada por el mismo procedimiento de moldeado que en el Ejemplo 1 excepto en que el diámetro de la punta ( $D_0$ ) era de 7  $\mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_1$ ) de la superficie inferior de la sección superior era de 60  $\mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_2$ ) de la superficie inferior de la sección de varilla era de 75  $\mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_4$ ) de la superficie inferior de la sección de base era de 150  $\mu\text{m}$ , la altura total (H) era 600  $\mu\text{m}$ , la altura ( $H_1$ ) de la sección superior era de 65  $\mu\text{m}$ , la altura ( $H_2$ ) de la sección de varilla era de 235  $\mu\text{m}$ , el ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) era de 45° y se dispusieron 120 microagujas en una matriz de 12 × 10 en intervalos de 800  $\mu\text{m}$  según la forma de la matriz de microagujas. La forma de la microaguja se muestra en la Tabla 4.

Se llevó a cabo el revestimiento mediante el siguiente procedimiento.

30 Se disolvió 1,0 g de polivinilpirrolidona (K90), 1,0 g de OVA y 0,1 g de Azul n.º 1 en 7,9 g de agua purificada para preparar una solución de muestra. La solución de muestra preparada se cargó en una hendidura que tenía una profundidad de 400  $\mu\text{m}$  y una anchura de 400  $\mu\text{m}$  y la microaguja se sumergió en la solución de muestra en la hendidura hasta su sección de base o a una profundidad de aproximadamente 0,3 mm y se secó durante 1 minuto. La inmersión y el secado se repitieron un número de veces que se muestra en la Tabla 4 para fabricar microagujas que diferían en la cantidad de fármaco soportado.

35 Adicionalmente, se evaluó el rendimiento de punción mediante el siguiente procedimiento (Fig. 14).

1. La piel abdominal de Wistar de 5 semanas ♂ se colocó y fijó sobre una lámina de silicona (grosor de 5 mm, dureza de 50 °).

2. La microaguja se insertó en la piel a una velocidad de 1 mm/min y se detuvo cuando la resistencia se volvió de 0,03 N/aguja.
3. Se retiró la microaguja y se goteó un 2 % de violeta de genciana sobre el sitio pinchado.
4. El fármaco se dejó reposar durante unos pocos minutos.
5. El sitio pinchado se limpió con etanol.
6. La existencia o ausencia de una marca de punción se evaluó mediante un microscopio estereoscópico. ○ indica que el sitio pinchado se tiñó y × indica que el sitio pinchado no se tiñó.

Ejemplos comparativos 4, 5 y 6 (aguja de una etapa)

Se fabricaron microagujas del mismo modo que se describe en el Ejemplo 1. En lo que respecta a la forma de cada una de las microagujas, el diámetro de la punta ( $D_0$ ) era de 7  $\mu\text{m}$ , el diámetro ( $D_4$ ) de la superficie inferior de la sección de base era de 150  $\mu\text{m}$ , la altura total (H) era 600  $\mu\text{m}$ , la altura ( $H_1$ ) de la sección superior era de 65  $\mu\text{m}$ , el ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) era de 45° y se usaron 97 agujas. La forma de la microaguja se muestra en la Tabla 4.

El fármaco se fijó mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 y se evaluó del mismo modo que en el Ejemplo 1. La evaluación de la aplicación y propiedad de punción se llevó a cabo del mismo modo que en los Ejemplos 8 y 9.

Los resultados de la evaluación anterior se muestran en la Tabla 5 y Fig. 15. Como se muestra por estos resultados, incluso cuando se soportan 230  $\mu\text{g}$  del fármaco por la matriz de microagujas, como se muestra en la Fig. 13 y Fig. 15, y tiende a volverse grande con una aguja de una etapa y apenas se vuelve grande con una aguja de dos etapas.  $\delta$  (ángulos formados por líneas que conectan el ápice de la sección superior y la superficie de una composición sólida a la sección superior) tiende a volverse grande con una aguja de una etapa y apenas se vuelve grande con una aguja de dos etapas del mismo modo. Cuando  $\delta$  es 60° o más, resulta complicado clavar la microaguja cuando  $\gamma$  es 70°, la propiedad de punción se rebaja. Cuando  $\delta$  es 60°, la propiedad de punción es satisfactoria mientras que cuando  $\delta$  es 70°, la propiedad de punción se rebaja. Es decir, cuando el fármaco está soportado por la microaguja, tanto  $\gamma$  como  $\delta$  tienden a volverse grandes con una aguja de una única etapa mientras que la forma puntiaguda de la sección superior de una microaguja tiende a mantenerse y la propiedad de punción es satisfactoria con una aguja de dos etapas incluso cuando la cantidad del fármaco soportado es la misma.

Por lo tanto, se halló que incluso cuando la cantidad del fármaco aplicado es grande, el ángulo de la punta se mantiene fácilmente en la aguja de dos etapas. Como resultado, se demostró que, cuando el ángulo de la punta entra dentro de un intervalo predeterminado, si se carga una cantidad suficiente de un fármaco, la propiedad de punción no se ve alterada.

Tabla 4

	unidad	Ejemplos 8 y 9	Ejemplos Comparativos 4, 5 y 6
Ángulo de ápice de la punta: $\alpha$	°	45	45
ángulo entre superficie lateral de sección de varilla y superficie superior de sección de base: $\beta$	°	87,5	-
altura total: H	$\mu\text{m}$	600	600
altura de la sección superior: $H_1$	$\mu\text{m}$	65	65
altura de la sección de la varilla: $H_2$	$\mu\text{m}$	235	-
diámetro de la punta: $D_0$	$\mu\text{m}$	7	7
diámetro de la superficie inferior de la sección superior: $D_1$	$\mu\text{m}$	60	-
diámetro de la superficie inferior de la sección de la varilla: $D_2$	$\mu\text{m}$	75	-
diámetro de la superficie superior de la sección de base: $D_3$	$\mu\text{m}$	125	-
diámetro de la superficie inferior de la sección de base: $D_4$	$\mu\text{m}$	150	150

(continuación)

	unidad	Ejemplos 8 y 9	Ejemplos Comparativos 4, 5 y 6
H/D <sub>4</sub>	-	4	4
A <sub>3</sub> /A <sub>2</sub>	-	2,8	1

Tabla 5

	Tipo de aguja	número de veces de inmersión	cantidad de revestimiento	relación de punción
Ej.8	dos etapas	1	pequeña (20 µg)	> 90 %
Ej.9	dos etapas	7	mediana (230 µg)	> 90 %
Ej.comp.4	una etapa	2	pequeña (20 µg)	> 90 %
Ej.comp.5	una etapa	10	mediana (220 µg)	30 %
Ej.comp.6	una etapa	20	Grande (1.200 µg)	0 %

## Efecto de la invención

5 Puesto que la microaguja y la matriz de microagujas que constituye la presente invención tienen una forma de aguja de dos etapas, cuando se sumerge la microaguja en una solución de fármaco y se tira de ella, una parte ahusada puede llevar la solución de fármaco adherida en la sección superior. Como resultado, la parte ahusada se puede usar como sitio para el almacenamiento del fármaco e incluso cuando se soporta una gran cantidad del fármaco, la punta de la microaguja puede estar expuesta y una sección superior punzante puede mantenerse después de la aplicación de la solución de fármaco.

10 La forma de dos etapas de la microaguja que se muestra en la Fig. 1 es una forma de aguja que hace complicado fijar el fármaco en la sección superior de la microaguja. Como resultado, la microaguja y la matriz de microagujas de la presente invención puede insertarse en la capa epidérmica de un paciente suavemente ya que se mantiene una sección superior punzante, tiene tanto seguridad como sencillez y puede administrar un fármaco predeterminado sin dolor. Puesto que la microaguja y la matriz de microagujas que constituyen la presente invención son excelentes en la capacidad de soporte de un fármaco, puede administrar el fármaco eficazmente.

15 **Aplicabilidad industrial**

La microaguja y la matriz de microagujas de la presente invención se pueden usar no solo para fines médicos sino también en dispositivos MEMS que requieren una estructura de aguja fina, el descubrimiento de fármacos y en la cosmética.

## REIVINDICACIONES

5 1. Una microaguja para administrar un fármaco transdérmicamente, que comprende una sección de base en la forma de una pirámide truncada poligonal o cónica, una sección de varilla formada en la sección de base y que tiene una forma de una pirámide truncada poligonal o cónica y una sección superior formada en la sección de la varilla, en la que

- (i) un ángulo de ápice de la punta ( $\alpha$ ) en la sección superior es de 15 a 60°;  
 (ii) un diámetro de la punta ( $D_0$ ) es de 1 a 20  $\mu\text{m}$ ;  
 (iii) el área ( $A_3$ ) de la superficie superior de la sección de base es más grande que el área ( $A_2$ ) de la superficie inferior de la sección de la varilla;  
 10 (iv) las siguientes expresiones (1) y (2) se cumplen;

$$H/D_4 \geq 3 \quad (1)$$

en la que H es la altura total y  $D_4$  es el diámetro de la superficie inferior de la sección de base,

$$\beta \geq 90 - 0,5\alpha \quad (2)$$

- 15 en la que  $\beta$  es el ángulo entre la superficie lateral de la sección de varilla y la superficie superior de la sección de base y  $\alpha$  es el ángulo de ápice de la punta; y  
 (v) una composición sólida que contiene el fármaco se fija en la superficie lateral externa de la sección de varilla y se cumple la siguiente expresión (5),

$$10^\circ \leq \gamma \leq 60^\circ \quad (5)$$

20 en la que  $\gamma$  es el ángulo formado por líneas tangenciales que conectan el ápice de la sección superior y la superficie externa de la composición sólida fijada en la superficie lateral externa de la sección de varilla.

2. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición sólida contiene un polímero soluble en agua como componente aglutinante.

3. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una altura total (H) de 120 a 800  $\mu\text{m}$ .

4. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 1 que cumple preferentemente la siguiente expresión (6).

25 
$$1,2 \leq A_3/A_2 \leq 10 \quad (6)$$

$A_3$  es el área de la superficie superior de la sección de base y  $A_2$  es el área de la superficie inferior de la sección de varilla.

5. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la altura ( $H_3$ ) de la sección de base es de 100 a 500  $\mu\text{m}$ .

6. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene una resina termoplástica como componente principal.

30 7. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la resina termoplástica es al menos una seleccionada del grupo que consiste en policarbonatos, polipropileno, polímeros de cicloolefina, copolímeros de cicloolefina, tereftalato de polietileno, resina acrílica, sulfuro de polifenileno, poliéter éter cetona, tereftalato de polibutileno, naftalato de polibutileno y naftalato de polietileno.

35 8. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene una resina biodegradable como componente principal.

9. La microaguja de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la resina biodegradable es al menos una seleccionada del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido poliláctico, ácido poliláctico estereocomplejo, resina de policarbonato de origen vegetal y succinato de polibutileno.

40 10. Una matriz de microagujas que incluye las microagujas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a una densidad de 100 a 1.000 agujas/ $\text{cm}^2$ .

11. Un dispositivo de microagujas que incluye la matriz de microagujas de la reivindicación 10 y un aplicador para su administración a un organismo vivo.

Fig. 1

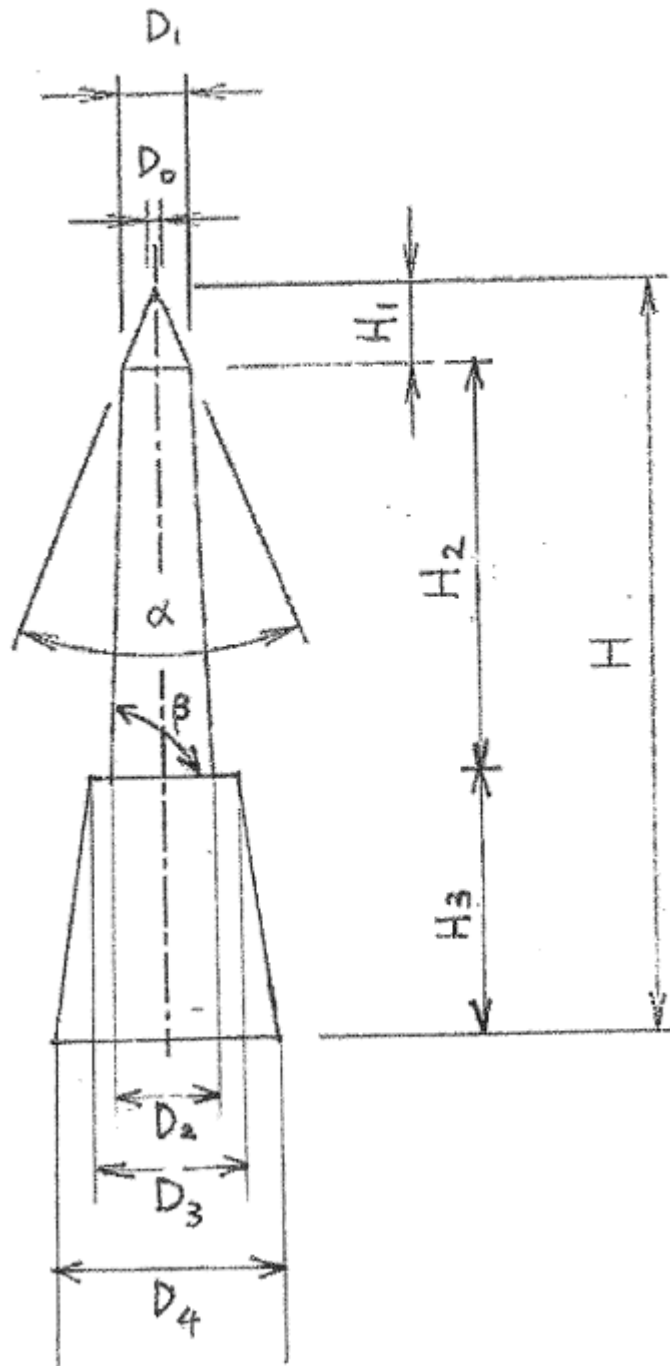


Fig. 2

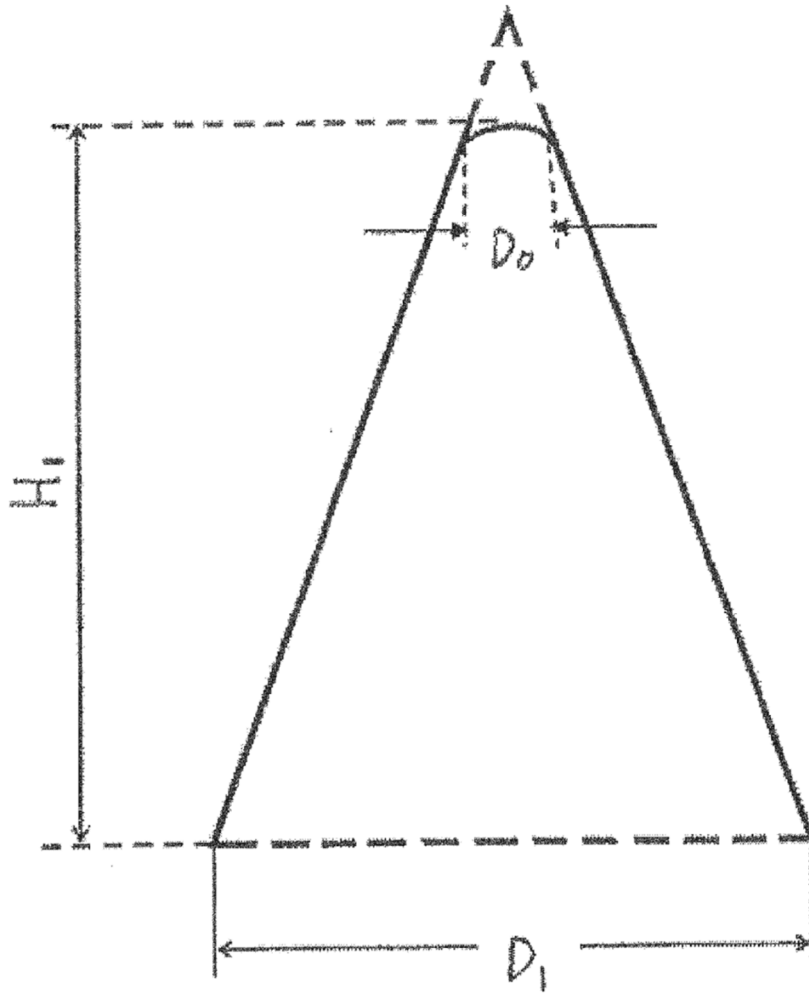




Fig. 3

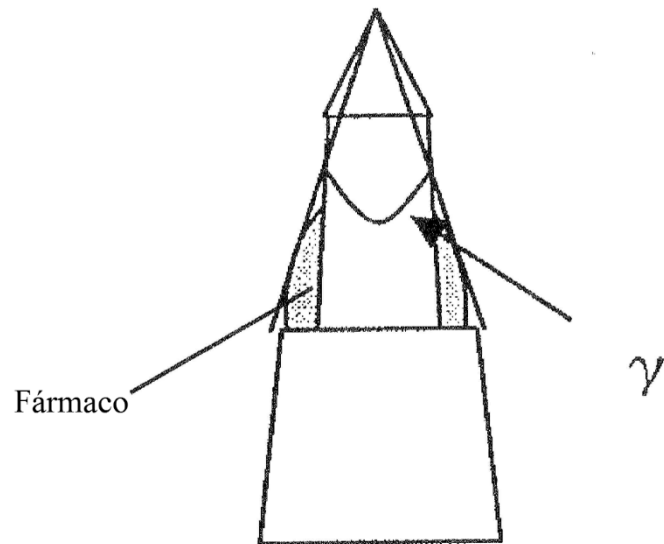


Fig. 4

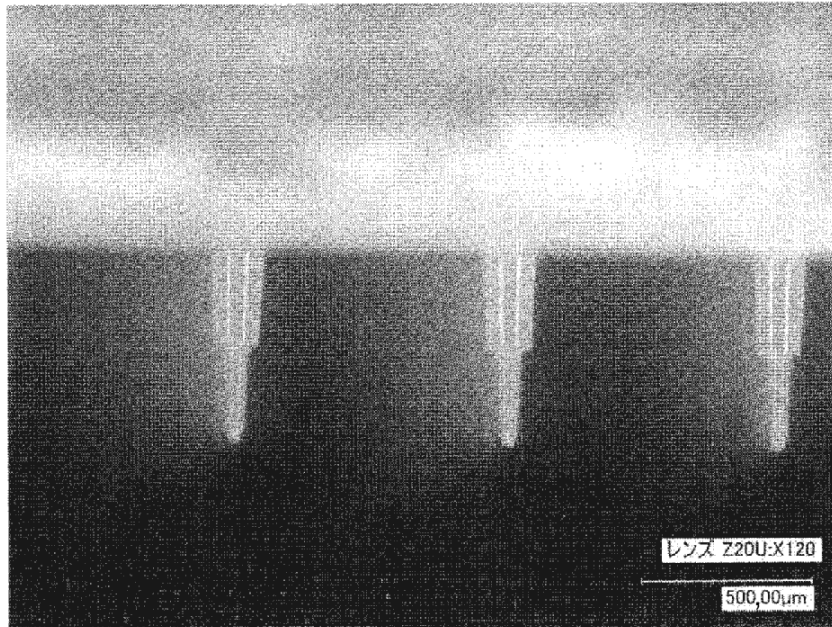


Fig. 5

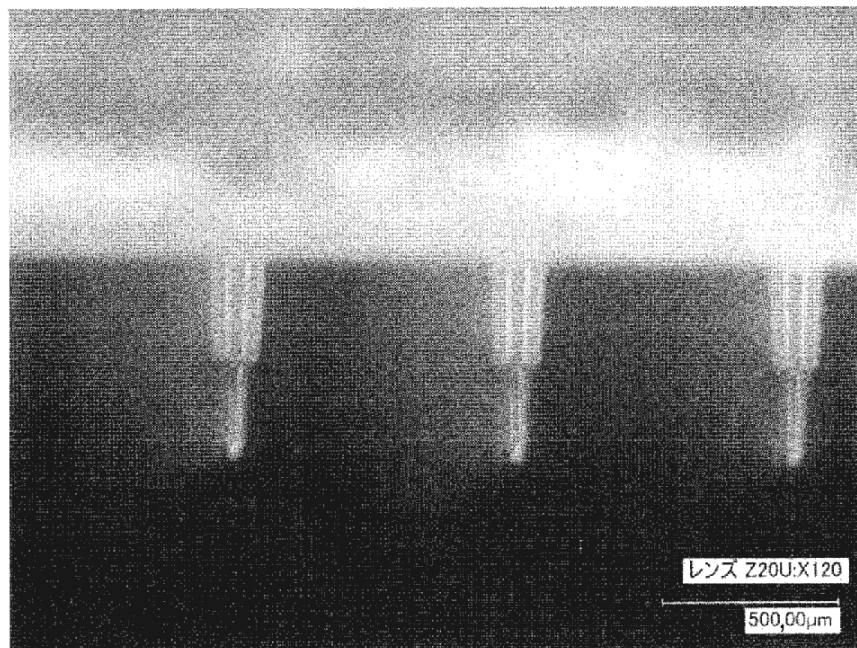


Fig. 6

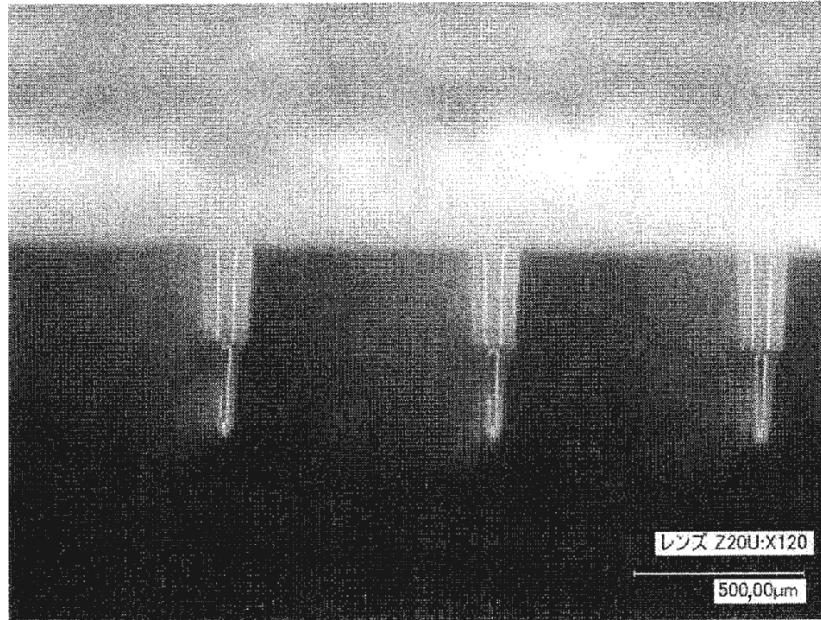


Fig. 7

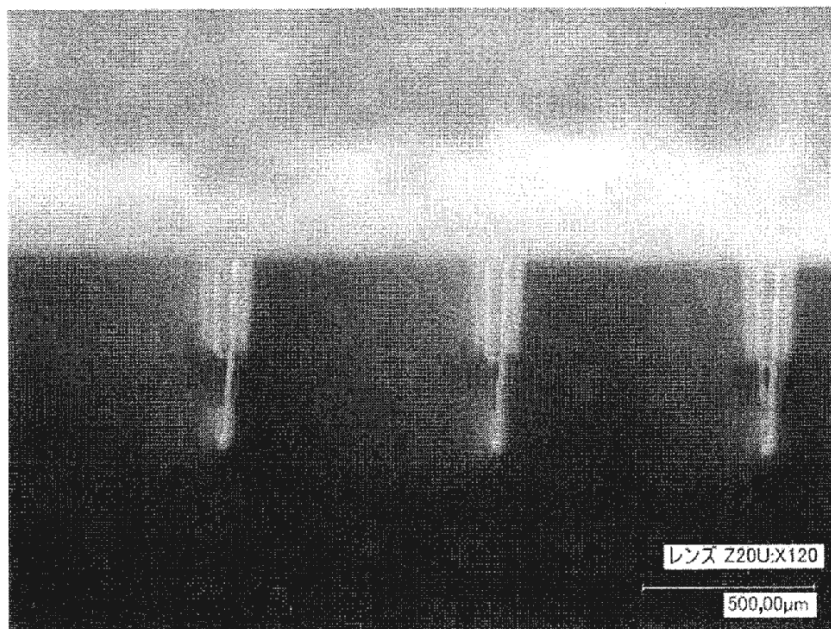


Fig. 8

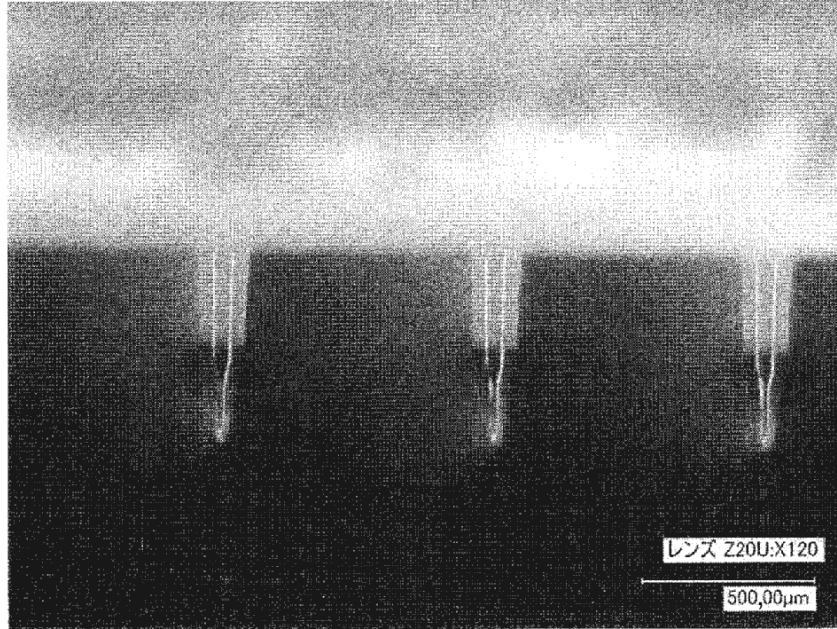


Fig. 9

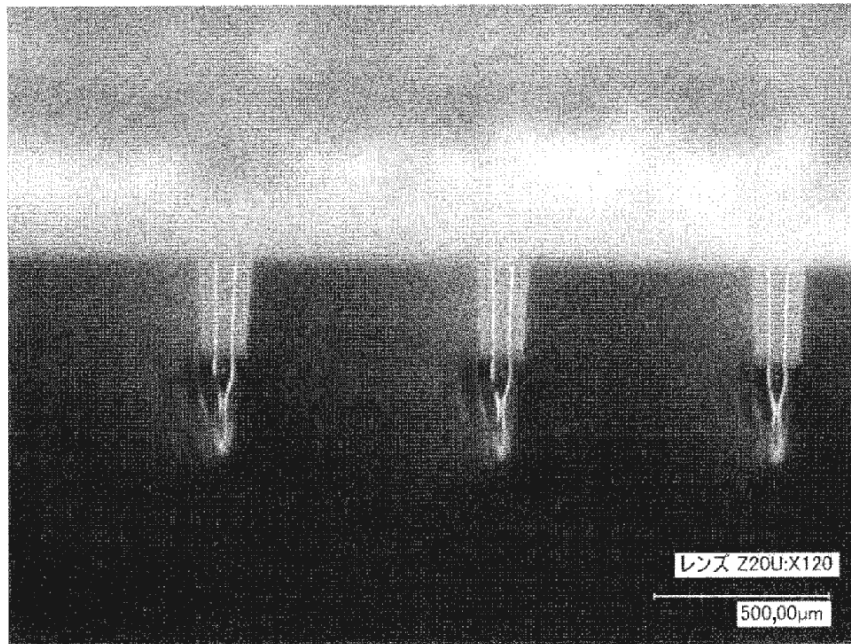


Fig. 10

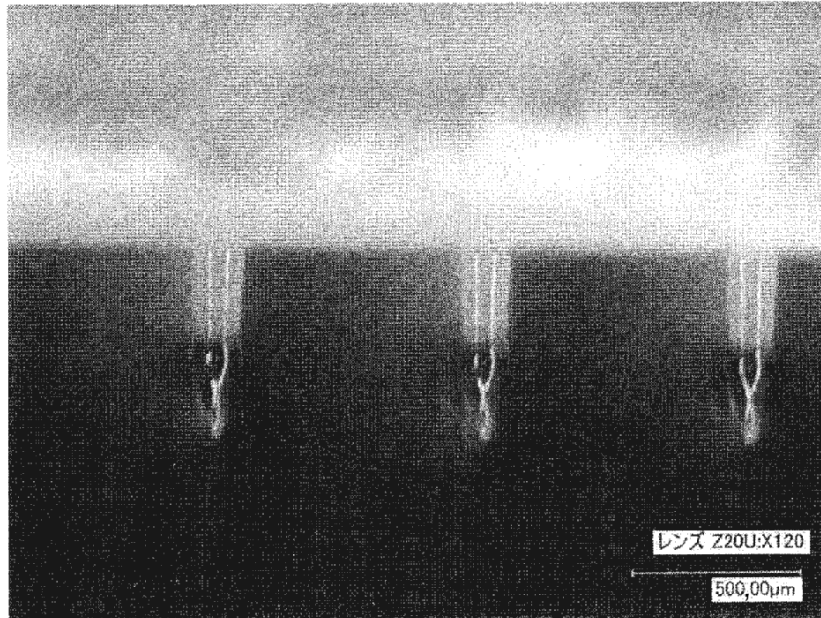


Fig. 11

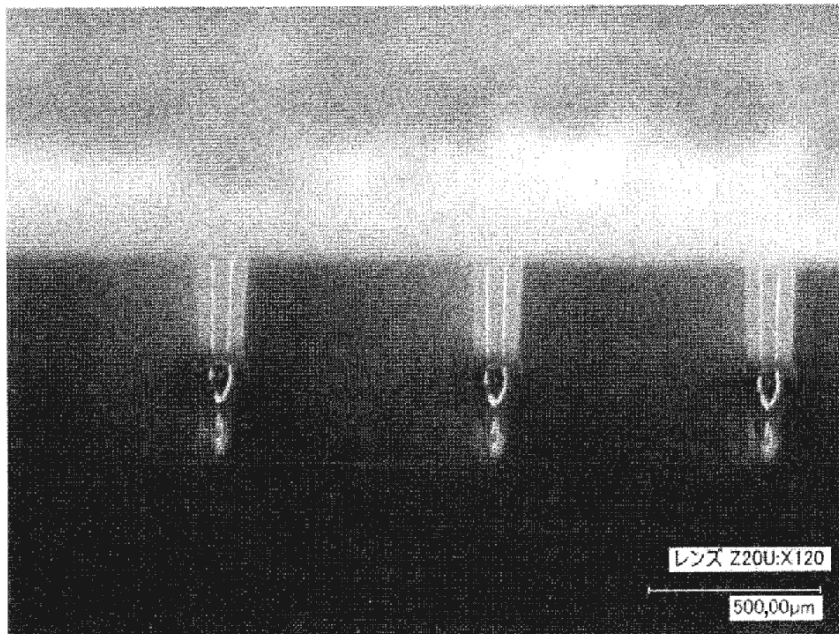


Fig. 12

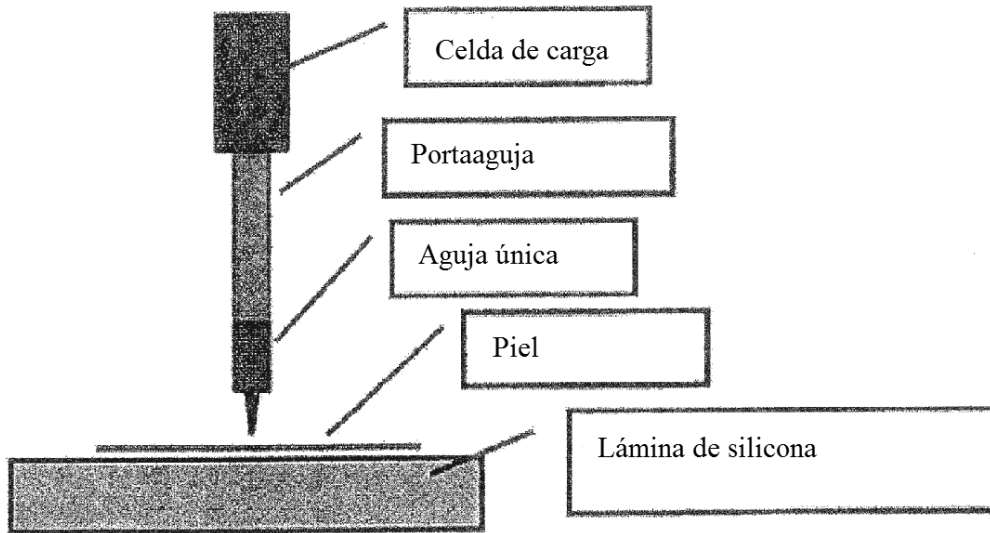


Fig. 13

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 8
Propiedad de punción	×	○	○	○	×	×
Cantidad de fármaco soportado	1,150µg	1,072µg	0,880µg	0,103µg		
Foto después del soporte						
$\gamma$	73	24	35	12	95	140
$\delta$	73	50	53	60	95	140
Número de veces de aplicación	10	4	4	4	5	5

Fig. 14

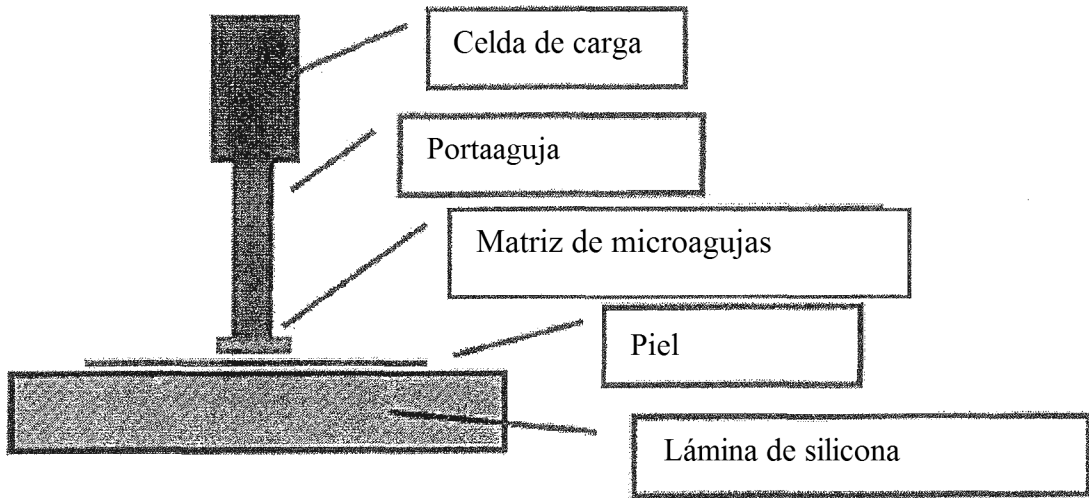
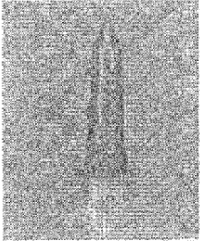
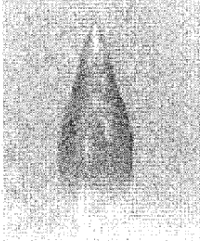
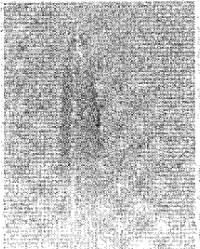
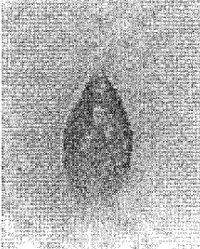
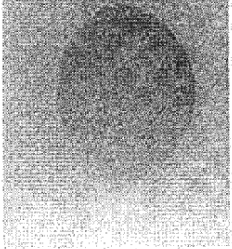


Fig. 15

	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Cantidad de revestimiento	pequeña (20µg)	mediana (230µg)
Aguja de dos etapas		
0,03 N/aguja	Relación de punción: >90%	Relación de punción: >90%
$\gamma$	16	36
$\delta$	46	49

	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6
Cantidad de revestimiento	pequeña (20µg)	mediana (220µg)	grande (1200µg)
Aguja de dos etapas			
0,03 N/aguja	Relación de punción: >90%	Relación de punción: 30%	Relación de punción: 0%
$\gamma$	24	64	144
$\delta$	54	64	144