

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 255**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/JP2013/060078**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13151044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13771861 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2835147**

54 Título: **Dispositivo de punción**

30 Prioridad:

05.04.2012 JP 2012086415

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

19.05.2020

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

(100.0%)

408, Tashirodaikan-machi

Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

ARAMI, SHUNSUKE;

OGURA, MAKOTO y

TOKUMOTO, SEIJI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 761 255 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 punción

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo de punción para transferir un ingrediente activo a un cuerpo, a través de una piel.

10 Técnica antecedente

Se han conocido convencionalmente dispositivos de punción en los que un miembro de microagujas, equipado con varias microagujas que tienen sus puntas recubiertas con un medicamento, y similares, está sujeto por un mecanismo de cierre y similares (véanse las Literaturas de Patentes 1 a 5). El miembro de microagujas sujeto por el dispositivo de punción se libera, para que incida con la piel, de modo que un ingrediente activo contenido en el medicamento y similares se transfiera al cuerpo de un animal (p. ej., un cuerpo humano).

Lista de citas**20 Literatura de Patentes**

Literatura de Patentes 1: JP 4659332 B
 Literatura de Patentes 2: JP 2007-516781 A
 Literatura de Patentes 3: WO 2009/107806
 Literatura de Patentes 4: WO 00/009184
 Literatura de Patentes 5: US 2011/276027

El documento WO 2004/009172 A1 está considerado como representativo de la técnica antecedente más cercana, y da a conocer un dispositivo de punción a utilizar para administrar fármacos para la dmg a través de la piel, en donde comprende un miembro de microagujas, un pistón deslizante en una carcasa tubular y un resorte helicoidal que acciona el pistón.

Sumario de la invención**35 Problema técnico**

Sin embargo, los dispositivos de punción convencionales han sido de gran tamaño. Dependiendo del medicamento y similares, puede ser necesario mantener las microagujas montadas sobre la piel durante diez minutos tras ponerlas en contacto con la piel, para transferir el ingrediente activo al cuerpo adecuadamente. Por lo tanto, se ha tratado de fabricar dispositivos de punción con un menor tamaño y más livianos para facilitar su uso o transporte.

Por lo tanto, un objeto de un aspecto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de punción que pueda fabricarse con un tamaño más pequeño y que sea más liviano, así como mejorar la durabilidad del intervalo de velocidad de contacto con la piel.

45 Solución al problema

El dispositivo de punción de acuerdo con la presente invención está definido por las características de la reivindicación 1.

El dispositivo de punción de acuerdo con la presente invención usa un resorte helicoidal cónico para proporcionar una fuerza de empuje a un pistón. Cuando está comprimido, el resorte helicoidal cónico tiene una altura mucho menor que la de los resortes helicoidales cilíndricos habituales. Por lo tanto, puede reducirse la altura del dispositivo de punción y lograrse un peso más ligero del mismo.

Dependiendo del tipo de medicamentos, y similares, los dispositivos de punción deben mantenerse durante mucho tiempo en la piel tras incidir sobre la misma. Incluso en tal caso, el dispositivo de punción de acuerdo con este modo de la presente invención, fabricado con un menor tamaño y más ligero, permite a su usuario utilizar ropa y moverse sin limitación mientras mantiene el dispositivo de punción sujeto a la piel. El dispositivo de punción de acuerdo con la presente invención es de tamaño pequeño y, por lo tanto, es muy poco probable que choque con otros objetos (obstáculos) y que las microagujas se desprendan de la piel o se rompan, permaneciendo en la piel incluso cuando el usuario actúe libremente.

Los dispositivos de punción grandes convencionales pueden precisar de un mayor tiempo de manipulación, o pueden intimidar a los usuarios debido a su gran tamaño exterior. Por el contrario, el dispositivo de punción de acuerdo con este modo de la presente invención, fabricado con un tamaño más pequeño y más ligero, puede manejarse fácilmente

y reduce en gran medida el temor que puedan experimentar los usuarios.

5 El pistón puede tener un cuerpo de pistón formado con una ranura y un miembro de microagujas 30, provisto de una pieza de acoplamiento adaptada para enganchar con la ranura, mientras que el miembro de microagujas puede incluir una superficie que constituye la superficie principal del pistón, sobresaliendo la pluralidad de microagujas desde la superficie. Cuando se sujeta el miembro de microagujas al cuerpo del pistón con un adhesivo o similar, para integrarlos entre sí, los compuestos orgánicos contenidos en el adhesivo pueden afectar al medicamento y similares aplicados en las puntas de las microagujas. Sin embargo, el miembro de microagujas sujeto mecánicamente al cuerpo del pistón con la pieza de acoplamiento, para la integración con el cuerpo del pistón, no afecta en este caso al medicamento y similares y les permite ofrecer sus efectos intrínsecos.

10 El resorte helicoidal cónico puede estar formado por un alambre de acero inoxidable, un alambre de piano, plástico o un alambre de cobre.

15 El resorte helicoidal cónico presenta una altura comprimida que es más pequeña, lo que permite reducir adicionalmente el tamaño y peso del dispositivo de punción.

20 El resorte helicoidal cónico puede tener una altura libre de al menos tres veces el diámetro de su alambre. Esto permite que el resorte helicoidal cónico proporcione al pistón una energía suficiente cuando está comprimido.

25 El resorte helicoidal cónico puede tener una altura libre de 1 mm a 100 mm. Cuando la altura libre del resorte helicoidal cónico es inferior a 1 mm, es menos probable que el dispositivo de punción proporcione un rendimiento de punción suficiente. Cuando la altura libre del resorte helicoidal cónico supera los 100 mm, esto dificulta el comportamiento de los usuarios mientras llevan el dispositivo de punción fijado.

30 Un alambre de metal que constituye el resorte helicoidal cónico puede estar libre de partes superpuestas, según se mira en una dirección que se extiende desde una línea central del resorte helicoidal cónico. En este caso, cuando se aplica una carga al resorte helicoidal cónico a lo largo de la dirección de extensión de la línea central, la altura del resorte helicoidal comprimido coincide sustancialmente con el diámetro de su alambre. Esto permite reducir adicionalmente el tamaño y peso del dispositivo de punción.

35 El resorte helicoidal cónico puede tener sus dos partes terminales recortadas de manera plana a lo largo de un plano virtual ortogonal a la línea central del resorte helicoidal cónico. Esto aumenta las áreas de contacto entre el resorte helicoidal cónico y los miembros que constituyen el dispositivo de punción, tales como el pistón, ya que ambas partes terminales del resorte helicoidal cónico entran en contacto con estos miembros. Por lo tanto, el resorte helicoidal cónico puede colocarse de manera estable dentro del dispositivo de punción. El resorte helicoidal cónico con ambas partes terminales recortadas en forma plana presenta áreas de contacto más grandes con los miembros, tales como el pistón, que aquellos sin dicho aplanamiento y, por lo tanto, permite que los miembros tales como el pistón incidan contra la piel sin tener que inclinarlos sustancialmente con respecto a su dirección de avance. De este modo, la piel puede perforarse de manera más apropiada.

45 El resorte helicoidal cónico puede tener un diámetro máximo de 1 mm a 100 mm. Cuando la altura libre del resorte helicoidal cónico es inferior a 1 mm, es menos probable que el dispositivo de punción proporcione un rendimiento de punción suficiente. Dado que las áreas que pueden considerarse planas en las pieles de animales son limitadas, se hace más difícil sujetar el dispositivo de punción de manera estable a las pieles cuando el diámetro máximo del resorte helicoidal cónico supera los 100 mm.

50 El resorte helicoidal cónico puede tener un diámetro mínimo de al menos 1/1000 pero inferior a 1 vez el diámetro máximo del mismo.

El resorte helicoidal cónico puede tener un diámetro de alambre de 0,1 mm a 2 mm.

El resorte helicoidal cónico puede tener una carga de 10,8 N (1100 gf) a 49 N (5000 gf) cuando está comprimido.

55 **Efectos ventajosos de la invención**

60 Un aspecto de la presente invención puede proporcionar un dispositivo de punción que puede fabricarse con un menor tamaño y un peso más ligero. Otro aspecto de la presente invención es que la tasa de velocidad de incisión con la piel se ve menos afectada también tras un largo periodo de almacenamiento del dispositivo, y a una mayor temperatura. Las referencias a realizaciones a lo largo de la descripción que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas simplemente representan posibles ejecuciones ejemplares y, por lo tanto, no forman parte de la presente invención.

65 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de acuerdo con una realización, visto desde arriba;

La Fig. 2 es una vista en perspectiva del dispositivo de acuerdo con la realización, visto desde abajo;

La Fig. 3 es una vista en perspectiva que ilustra un pistón y un miembro de microagujas;

La Fig. 4 es una vista en perspectiva que ilustra una tapa;

Las Figs. 5(a) y 5(b) son vistas en sección tomadas por la línea V-V de la Fig. 2 cuando el pistón está desviado y después de accionar el pistón, respectivamente;

La Fig. 6 es una vista en perspectiva que ilustra parcialmente el miembro de microagujas;

La Fig. 7 es una vista en sección tomada por la línea VII-VII de la Fig. 7;

La Fig. 8 es un conjunto de diagramas para explicar un ejemplo de métodos para recubrir microagujas;

La Fig. 9 es un conjunto de vistas en sección que ilustran resortes helicoidales cónicos;

La Fig. 10 es un conjunto de vistas en sección que ilustran ejemplos de resortes helicoidales no lineales;

La Fig. 11 es una tabla que enumera las condiciones para llevar a cabo los Ejemplos 1 a 27 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2, y los resultados de sus evaluaciones;

La Fig. 12 es un gráfico que ilustra la relación entre la altura libre y la velocidad;

La Fig. 13 es un gráfico que ilustra la relación entre la altura libre y la carga bajo compresión; y

La Fig. 14 es una tabla que enumera las condiciones para llevar a cabo los Ejemplos 28 a 30 y los resultados de sus evaluaciones.

Descripción de las realizaciones

[Estructura del Dispositivo de Punción]

Con referencia a las Figs. 1 a 10 se explicará un dispositivo de punción 1 de acuerdo con una realización. En la explicación, se usarán los mismos signos para los mismos componentes o aquellos que tengan las mismas funciones, al tiempo que se omitirán sus descripciones superpuestas.

El dispositivo de punción 1 es un dispositivo para transferir un ingrediente activo, tal como un medicamento, al cuerpo de un animal tal como un humano, a través de la piel del mismo. El dispositivo de punción 1 comprende una carcasa H que tiene una forma cilíndrica, un pistón P que tiene un cuerpo de pistón 20 y un miembro de microagujas 30, un resorte helicoidal cónico 40 y una tapa 50.

Tal como se ilustra en las Figs. 1 y 2, la carcasa H tiene un cuerpo tubular 10 de forma cilíndrica y unos miembros de anillo 11, 12 unidos a ambos extremos de la carcasa H, respectivamente. La carcasa H tiene una resistencia tal que pueda mantener una fuerza de empuje del resorte helicoidal cónico 40 (que se explicará más adelante en detalle). Algunos ejemplos de materiales para la carcasa H incluyen no solo materiales de resina sintética y natural, tales como resinas ABS, poliestireno, polipropileno y poliacetal (POM), sino también silicona, dióxido de silicio, cerámica y metales (acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo, cobalto y similares).

Resulta preferente que el dispositivo de punción 1 tenga una forma que sea fácil de sostener y con la que sea fácil aplicar (pegar) microagujas 32 a la piel de un animal (incluyendo un ser humano). Por lo tanto, el cuerpo tubular 10 puede tener una forma externa poligonal o redondeada. La superficie del cuerpo tubular 10 puede estar dentada o escalonada. La superficie del cuerpo tubular 10 puede hacerse rugosa formando surcos finos o una capa de recubrimiento antideslizante sobre la misma. Pueden formarse orificios pasantes en el cuerpo tubular 10 para reducir su resistencia al aire y su peso.

El miembro de anillo 11, que es un cuerpo separado del cuerpo tubular 10, puede montarse y desmontarse con respecto al cuerpo tubular 10. Tal como se ilustra en las Figs. 2 y 5, el miembro de anillo 11 tiene una parte de pared lateral cilíndrica 11a y una parte de pared inferior 11b, que se extiende hacia dentro desde una parte terminal de la parte de pared lateral 11a. La parte de pared inferior 11b está formada con un orificio pasante circular 11c. El orificio pasante 11c tiene un diámetro más pequeño que el diámetro interno del cuerpo tubular 10.

Tal como se ilustra en las Figs. 2 y 5, un miembro amortiguador anular 13 está unido a la cara lateral interna de la parte de pared inferior 11b. El miembro amortiguador 13 está construido con un material elástico. Ejemplos de material elástico incluyen caucho y silicona; en particular, puede usarse silicona resistente al deterioro con el tiempo.

5 El miembro de anillo 12, que es un cuerpo separado del cuerpo tubular 10, puede montarse y desmontarse con respecto al cuerpo tubular 10. Tal y como se ilustra en la Fig. 1, el miembro de anillo 12 tiene una parte de pared lateral cilíndrica 12a y una parte de pared superior 12b, que se extiende hacia dentro desde una parte terminal de la parte de pared lateral 12a. La parte de pared superior 12b está formada con un orificio pasante circular 12c. El orificio pasante 12c tiene un diámetro más pequeño que el diámetro interno del cuerpo tubular 10.

10 Tal y como se ilustra en la Fig. 5, en el lado de miembro de anillo 12 se proporciona una pared divisoria 10a para dividir el interior del cuerpo tubular 10. Esto divide el interior del cuerpo tubular 10 en un espacio V1, más cercano al miembro de anillo 11 que la pared divisoria 10a, y un espacio V2 más cercano al miembro de anillo 12 que la pared divisoria 10a.

15 En una parte central de la pared divisoria 10a está formado un orificio pasante 10b, que se extiende a lo largo de la dirección en la que se extiende la carcasa H (cuerpo tubular 10). El orificio pasante 10b tiene una superficie cilíndrica y comunica los espacios V1, V2 entre sí. Dentro del orificio pasante 10b se proporciona una proyección 10c que sobresale hacia dentro, en forma de anillo. La proyección 10c reduce su diámetro desde el lado de miembro de anillo 11 hasta el lado de miembro de anillo 12.

20 Tal y como se ilustra en la Fig. 2, el pistón P está dispuesto de forma deslizante dentro del espacio V1 de la carcasa H (cuerpo tubular 10). Específicamente, el pistón P se mueve entre los miembros de anillo 11, 12 dentro del espacio V1 a lo largo de la dirección de extensión de la carcasa H (cuerpo tubular 10).

25 En la presente realización, el pistón P está construido por el cuerpo de pistón 20 y el miembro de microagujas 30 como se ilustra en la Fig. 3. El cuerpo de pistón 20 tiene una placa de pistón 21, tres vástagos de pistón 22 y un miembro amortiguador 23. Pueden formarse orificios pasantes en el cuerpo de pistón 20 para reducir su resistencia al aire y su peso. El cuerpo de pistón 20 puede fabricarse con el mismo material que una base 31 y las microagujas 32, lo que se explicará más adelante.

30 La placa de pistón 21 está formada como un disco y tiene un par de superficies principales. En un estado en el que el cuerpo de pistón 20 está dispuesto dentro de la carcasa H (cuerpo tubular 10), el par de superficies principales de la placa de pistón 21 intersecan (son sustancialmente ortogonales a) la dirección de deslizamiento del cuerpo de pistón 20 (la dirección de extensión de la carcasa 10).

35 La periferia exterior de la placa de pistón 21 está provista de tres proyecciones planas 21a que sobresalen hacia afuera. Las proyecciones 21a están dispuestas a intervalos sustancialmente equidistantes a lo largo de la periferia exterior de la placa de pistón 21. Una superficie principal de cada proyección 21a es la misma que una superficie principal de la placa de pistón 21, mientras que la otra superficie principal de la proyección 21a está orientada hacia la otra superficie de la placa de pistón 21.

40 La cara lateral de la placa de pistón 21 está formada con tres ranuras 21b (véanse las Figs. 3 y 5). Las ranuras 21b están dispuestas a intervalos sustancialmente iguales entre sí a lo largo de la periferia exterior de la placa de pistón 21.

45 Tres vástagos de pistón 22 están montados cerca del centro de una superficie principal de la placa de pistón 21. Los tres vástagos de pistón 22 están dispuestos sobre la mencionada superficie principal, al tiempo que están separados entre sí a intervalos igualmente espaciados alrededor del centro de la placa de pistón 21.

50 Cada vástago de pistón 22 tiene una punta 22a que sobresale hacia la periferia exterior de la placa de pistón 21, y que funciona como un gancho para enganchar la proyección 10c dentro del orificio pasante 10b. La punta 22a se estrecha hacia su punta.

El miembro amortiguador 23 está unido a la otra superficie principal de la proyección 21a. El miembro amortiguador 23 está constituido por el mismo material que el miembro amortiguador 13.

55 Tal como se ilustra en las Figs. 5 y 6, el miembro de microagujas 30 tiene una base 31 en forma de disco y una pluralidad de microagujas 32. La base 31 es un asiento para soportar las microagujas 32. La base 31 puede tener un área de 0,5 cm² a 300 cm², 1 cm² a 100 cm², o 1 cm² a 50 cm². Pueden unirse entre sí una pluralidad de bases 31, para construir una base que tenga un tamaño deseado.

60 La periferia exterior de la base 31 está provista de tres proyecciones 31b, que se extienden a lo largo de una dirección en la que un par de superficies principales de la base 31 se oponen entre sí (véanse las Figs. 3 y 5). Las proyecciones 31b están situadas a intervalos sustancialmente equidistantes a lo largo de la periferia exterior de la base 31. Cada proyección 31b tiene una porción de punta que sobresale hacia el centro de la base 31 y funciona como un gancho para enganchar la ranura 21b, formada en la cara lateral de la placa de pistón 21. Cuando las proyecciones 31b enganchan con sus correspondientes ranuras 21b, el miembro de microagujas 30 queda unido integralmente a la otra superficie principal del cuerpo de pistón 20.

Tal y como se ilustra en la Fig. 6, las microagujas 32 sobresalen desde una superficie de la base 31. En la presente realización, la superficie de la base 31 desde la cual sobresalen las microagujas 32 constituye una superficie principal del pistón P. Las microagujas 32 están dispuestas a intervalos sustancialmente iguales, en un patrón en zigzag (escalonado), sobre la superficie de la base 31.

Las microagujas 32 pueden tener una altura (longitud) de 20 μm a 700 μm , o de 50 μm a 700 μm . La altura de las microagujas 32 es de al menos 20 μm , para transferir un medicamento o similar de forma segura al interior del cuerpo. La altura de las microagujas 32 es de 700 μm o menos, para que las microagujas 32 perforen solo la cutícula de la piel sin llegar a la dermis.

Cada microaguja 32 es una estructura achafianada que se estrecha desde su parte de base, que está conectada a la base 31, hacia su parte de punta. Es decir, la microaguja 32 es una estructura que tiene forma de aguja o que contiene una forma de aguja. La microaguja 32 puede estar formada con una punta puntiaguda, como un cono circular o una pirámide poligonal, o sin una punta puntiaguda como un cono circular truncado o una pirámide poligonal truncada. Cuando la microaguja 32 tiene una forma cónica, como se ilustra en la Fig. 6, el diámetro en su parte base puede ser de 5 μm a 250 μm , o de 10 μm a 200 μm .

Cuando la punta de la microaguja 32 es redondeada, el radio de curvatura de la parte de punta puede ser de 2 μm a 100 μm , o de 5 μm a 30 μm . Cuando la punta de la microaguja 32 es plana, la parte plana puede tener un área de 20 μm^2 a 600 μm^2 , o 50 μm^2 a 250 μm^2 .

En cuanto a la densidad de las microagujas 32 sobre la base 31, habitualmente están dispuestas de 1 a 10 microagujas 32 por cada 1 mm, en cada línea. En general, las líneas laterales adyacentes entre sí están mutuamente separadas por una distancia sustancialmente igual al espacio de las microagujas 32 dentro de la línea lateral. Consecuentemente, la densidad de las microagujas 32 es de 100 a 10000 por cada 1 cm^2 , pero también puede ser de 200 a 5000 por cada 1 cm^2 , de 300 a 2000 por cada 1 cm^2 , o de 400 a 850 por cada 1 cm^2 .

La base 31 y las microagujas 32 pueden estar fabricadas con el mismo material o con materiales diferentes. Todas las microagujas 32 pueden estar fabricadas con el mismo material, o pueden mezclarse entre sí microagujas fabricadas con diferentes materiales. Algunos ejemplos de materiales para la base 31 y las microagujas 32 incluyen silicona, dióxido de silicio, cerámicas, metales (acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo, cobalto y similares) y materiales de resina sintética y natural. Cuando se tiene en cuenta la antigenicidad de la base 31 y las microagujas 32, y el costo unitario de los materiales, algunos ejemplos de materiales de resina incluyen polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, poliglicólido, ácido poli(láctico-co-glicólico), pululano, caprolactona, poliuretano y polianhídridos, y polímeros no biodegradables tales como policarbonatos, ácido polimetacrílico, etileno acetato de vinilo, politetrafluoroetileno y polioximetileno. También se pueden usar polisacáridos tales como ácido hialurónico, hialuronato de sodio, pululano, dextrano y dextrina, sulfato de condroitina y derivados de celulosa. En otras realizaciones, también puede utilizarse como materiales para la base 31 y/o las microagujas 32 productos formados combinando ingredientes activos en las resinas biodegradables mencionadas anteriormente.

El material para las microagujas 32 también puede ser una resina biodegradable, tal como ácido poliláctico, en caso de rotura en la piel. Aunque el ácido poliláctico abarca homopolímeros de ácido poliláctico, tales como poli-L-lactida y poli-D-lactida, copolímeros de poli-L/D-lactida, sus mezclas y similares, puede usarse cualquiera de los mismos. El ácido poliláctico aumenta la resistencia con su peso molecular promedio; pudiendo usarse uno que tenga un peso molecular promedio de 40000 a 100000.

Algunos ejemplos de métodos para fabricar la base 31 y las microagujas 32 incluyen grabado en húmedo o grabado en seco usando un sustrato de silicio, mecanizado de precisión con un metal o resina (por ejemplo, mecanizado por descarga eléctrica, mecanizado por láser, corte en dados, estampado en caliente y moldeo por inyección), y corte a máquina. Tal mecanizado forma integralmente la base 31 y la microaguja 32. Un ejemplo de métodos para ahuecar las microagujas 32 es el procesamiento secundario de las microagujas 32 mediante mecanizado por láser, y similares, después de fabricar las mismas.

Tal y como se ilustra en la Fig. 7, puede aplicarse un recubrimiento C de un ingrediente activo sobre la base 31 y/o las microagujas 32. En la presente realización, el recubrimiento C es uno en el que se ancla un líquido de recubrimiento, que incluye un portador polimérico compatible con el ingrediente activo, parcial o totalmente con la base 31 y/o las microagujas 32. Algunos ejemplos del portador polimérico incluyen polímeros de carboxivinilo, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y derivados de celulosa. Por "anclado" se entiende que se mantiene un estado en el que el líquido de recubrimiento está fijado de manera sustancialmente uniforme a un objeto. El líquido de recubrimiento se ancla en estado seco mediante un método de secado conocido, tal como secado al aire, secado al vacío, liofilización, o combinaciones de los mismos, inmediatamente después del recubrimiento, pero no siempre está anclado en estado seco tras la administración transdérmica, dado que puede incluir contenidos húmedos que estén en equilibrio con la atmósfera colindante, disolventes orgánicos y similares.

Con referencia a la Fig. 8 se explicará un ejemplo de métodos para recubrir las microagujas 32. En primer lugar, como

se ilustra en la Fig. 8(a), se barre un líquido de recubrimiento 100 en la dirección de la flecha A sobre una lámina de enmascarado 101 con una espátula 102, para llenar las aberturas 103 de la lámina de enmascarado 101 con el líquido de recubrimiento 100. Posteriormente, como se ilustra en la Fig. 8(b), se insertan las microagujas 32 en las aberturas 103 de la lámina de enmascarado 101. Posteriormente, como se ilustra en la Fig. 8(c), se retiran las microagujas 32 de las aberturas 103 de la lámina de enmascarado 101. Esto aplica el recubrimiento C sobre las superficies de las microagujas 32. El recubrimiento C queda anclado a las microagujas 32 cuando se seca.

Un intervalo R del recubrimiento C sobre las microagujas 32 se ajusta mediante un espacio G (véase la Fig. 8(b)) o el espesor de la lámina de enmascarado 101. El espacio G, que se define por la distancia desde las partes de base de las microagujas 32 hasta la cara inferior de la lámina de enmascarado 101 (sin importar el grosor del sustrato), se ajusta de acuerdo con la tensión de la lámina de enmascarado 101 y la altura de las microagujas 32. El intervalo de la distancia del espacio G puede ser de 0 μm a 500 μm . Cuando la distancia del espacio G es 0 μm , las microagujas 32 están totalmente recubiertas. El intervalo R del recubrimiento C varía dependiendo de la altura de las microagujas 32 y puede ser superior a 0 μm , pero no superior a 500 μm , habitualmente de 10 μm a 500 μm , o del orden de 30 μm a 300 μm .

El espesor del recubrimiento C sobre la base 31 y/o la microaguja 32 puede ser inferior a 50 μm , inferior a 25 μm , o de 1 μm a 10 μm . En general, el espesor del recubrimiento C es un promedio de espesores medidos a lo largo de las superficies de las microagujas 32 tras el secado. Habitualmente, el espesor del revestimiento C puede aumentarse empleando una pluralidad de películas de portadores de recubrimiento, es decir, repitiendo la etapa de revestimiento después de anclar el portador de recubrimiento.

Cuando se recubre la base 31 y/o la microaguja 32, pueden mantenerse constantes la temperatura y la humedad de un entorno en el que esté instalado el dispositivo para minimizar los cambios en la concentración y las propiedades físicas del medicamento, causados por la evaporación del disolvente desde el agente de recubrimiento. Para evitar que el disolvente se evapore, puede controlarse una caída de temperatura, un aumento de la humedad, o ambos. La humedad a temperatura ambiente sin control de temperatura puede ser de un 50 % de HR a un 100 % de HR, de un 70 % de HR a un 100 % de HR, o de un 90 % de HR a un 100 % de HR, en términos de humedad relativa. Al 50 % de HR o menos, el disolvente se evapora notablemente, cambiando de este modo las propiedades físicas de la solución de recubrimiento. Los esquemas de humidificación, cuyos ejemplos incluyen vaporización, empañamiento y rociado con agua, no están limitados en particular siempre que pueda asegurarse el estado de humedad deseado. Para minimizar la volatilidad del disolvente, se pueden mezclar polímeros solubles en agua altamente humectables y humectantes con la solución de recubrimiento.

El agente de recubrimiento incluye un ingrediente activo y agua destilada y/o un portador de recubrimiento. Algunos ejemplos del portador de recubrimiento incluyen óxido de polietileno, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carmelosa de sodio, dextrano, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, pululano, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, dextrina, goma árabe, 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.

También pueden usarse como el portador de recubrimiento portadores solubles en agua compatibles (uniformemente miscibles) con el ingrediente activo. Sus ejemplos específicos incluyen polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros de carboxivinilo, ácido poliacrílico, poliacrilato de sodio, polioxietileno-polioxipropilenglicol, plurónico, óxido de polietileno, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol, polivinilacetamida, hidroxipropilcelulosa y pululano. Ejemplos específicos entre ellos incluyen polímeros de carboxivinilo, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, pululano, propilenglicol, glicerina y butilenglicol.

El contenido del portador de recubrimiento en el agente de recubrimiento puede ser del 0,1 % en peso al 70 % en peso, del 0,1 % en peso al 60 % en peso, o del 1 % en peso al 40 % en peso. Puede ser necesario que el portador de recubrimiento sea viscoso hasta cierto punto para evitar que gotee, es decir, que tenga una viscosidad del orden de 100 cps a 100000 cps. La viscosidad también puede ser de 500 cps a 60000 cps. Cuando la viscosidad cae dentro de este intervalo, puede aplicarse una cantidad deseada de la solución de recubrimiento de una vez, independientemente del material de las microagujas 32. En general, la cantidad de la solución de recubrimiento tiende a aumentar a medida que la viscosidad es mayor.

La composición líquida utilizada para recubrir la base 31 y/o las microagujas 32 se prepara mezclando un portador biocompatible, un ingrediente activo útil a administrar y, si es necesario, cualquier adyuvante de recubrimiento con un líquido volátil. El líquido volátil puede ser cualquiera de agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etanol, alcohol isopropílico y mezclas de los mismos. Entre ellos, puede usarse agua en particular. La solución o suspensión líquida de recubrimiento puede tener habitualmente una concentración útil de ingrediente bioactivo del 0,1 % en peso al 65 % en peso, que también puede ser de 1 % en peso al 40 % en peso o del 10 % en peso al 30 % en peso. El recubrimiento puede alcanzar un estado anclado. Puede usarse un tensioactivo zwitteriónico, anfótero, catiónico, aniónico o no iónico. Por ejemplo, Pueden utilizarse Tween 20 y Tween 80, otros derivados de sorbitán tales como laurato de sorbitán, y alcoholes alcoxilados tales como Laureth-4. Por ejemplo, agregar el tensioactivo también resulta efectivo

para disolver una mayor cantidad del ingrediente activo en el portador de recubrimiento.

Pueden agregarse otros adyuvantes farmacéuticos conocidos al recubrimiento siempre que no afecten perjudicialmente a las características de solubilidad y viscosidad requeridas para el recubrimiento, y a las características y propiedades físicas del recubrimiento seco.

El ingrediente activo que puede usarse en la presente realización no está limitado en particular, sino que puede incluir todos los ingredientes utilizados en los campos médico y cosmético, por ejemplo. Algunos ejemplos de ingredientes activos que pueden usarse en el campo médico incluyen medicamentos antiinfecciosos, tales como medicamentos preventivos (antígenos), antibióticos y antivirales; analgésicos; medicamentos combinados analgésicos; anestésicos; anorécticos; antiartríticos; antiestáticos; anticonvulsivos; antidepresivos; antidiuréticos; antidiarreicos; fármacos antihistamínicos; fármacos antiinflamatorios; fármacos antimigrañas; fármacos para el mareo por movimiento; antieméticos; antineoplásticos; fármacos antiparkinsonianos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos gastrointestinales y urinarios; anticolinérgicos; simpaticomiméticos; derivados de xantina; fármacos cardiovasculares, incluyendo bloqueadores de los canales de calcio; beta-bloqueantes; beta-agonistas; fármacos antiarrítmicos; antihipertensivos; inhibidores de la ECA; diuréticos; vasodilatadores vasculares generales, coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; medicinas para la tos y el resfriado; descongestionantes; fármacos de diagnóstico; hormonas; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; bloqueadores parasimpolíticos; agonistas parasimpolíticos; prostaglandinas; proteínas; péptidos; polipéptidos; psicoestimulantes; sedantes; y tranquilizantes.

Los antígenos mencionados anteriormente como agente activo que puede utilizarse en la presente realización no están limitados en particular, y pueden ser polinucleótidos (vacunas de ADN y ARN), antígenos peptídicos y vacunas basadas en proteínas. Sus ejemplos específicos incluyen aquellos en forma de polisacáridos, oligosacáridos, lipoproteínas, virus atenuados o muertos tales como citomegalovirus, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de la rubéola y virus varicela-zoster; bacterias atenuadas o muertas tales como la bacteria pertussis, Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheriae, Streptococcus del Grupo A, Legionella pneumophila, Neisseria meningitidis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum y Vibrio cholerae; y sus mezclas. Los antígenos incluyen diversas vacunas disponibles comercialmente que contienen sustancias antigénicas, ejemplos de los cuales incluyen la vacuna contra la influenza, la vacuna contra la enfermedad de Lyme, la vacuna contra la rabia, la vacuna contra el sarampión, la vacuna contra la parotitis epidémica, la vacuna contra la varicela, la vacuna contra la viruela, la vacuna contra la hepatitis, la vacuna contra la tos ferina y la vacuna contra la difteria, así como los antígenos utilizados en las terapias de vacunas, tales como aquellas contra el cáncer, arteriosclerosis, enfermedades nerviosas y enfermedad de Alzheimer. Así mismo, los antígenos pueden ser sustancias alergénicas que tengan antigenicidad (propiedades sensibilizantes), que incluyan diversos metales y sustancias químicas. Por ejemplo, en pruebas de alergia y tratamientos para aclarar antígenos de dermatitis atópica, se puede usar polvo, polvo doméstico tal como ácaros inactivados, varios tipos de polen y similares. También se incluyen los antígenos reconocidos por las células T inflamatorias relacionadas con enfermedades o síntomas autoinmunes mediados por células T.

El ingrediente activo usado en la presente realización puede incluir preparaciones de plantas tales como extractos o tinturas para tratar enfermedades locales de la piel. Algunos ejemplos de extractos o tinturas incluyen extractos de corteza de roble, extractos de nuez, tinturas de árnica, extractos de hamamelis, extractos de Plantago lanceolata, extractos de pensamiento, extractos de tomillo o salvia; tinturas de hierba de San Juan, extractos de rubequia, extractos de flor de manzanilla o tinturas de caléndula; y, por ejemplo, extractos de hojas de abedul, extractos de ortiga, extractos de tusilago, tinturas de consuelda, extractos de cola de caballo, extractos de aloe, extractos de Aesculus turbinata y Ruscus aculeatus, y extractos de árnica, caléndula y chile, para cuidar las pieles muy cansadas y dañadas.

El ingrediente activo que puede usarse fuera del campo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en antioxidantes, captadores de radicales libres, humectantes, agentes despigmentantes, controladores de grasa, agentes reflectantes de UV, agentes humectantes, agentes antimicrobianos, medicamentos antialérgicos, medicamentos contra el acné, medicamentos rejuvenecedores, antiarrugas, bactericidas, medicamentos contra la calvicie, promotores del crecimiento capilar, inhibidores del crecimiento capilar, agentes anticasca, queratolíticos, refrescos, péptidos, polipéptidos, proteínas, desodorantes, anti-transpirantes, suavizantes para la piel, soluciones hidratantes para la piel, agentes suavizantes, acondicionadores para el cabello, suavizantes para el cabello, humectantes para el cabello, agentes bronceadores, agentes para blanquear la piel, agentes antifúngicos, depilatorios, analgésicos para uso externo, contrairritantes, medicamentos para las hemorroides, insecticidas, medicamentos para el sarpullido por hiedra venenosa, medicamentos terapéuticos para el sarpullido por zumaque venenoso, medicamentos terapéuticos para quemaduras, medicamentos para el sarpullido por pañales, medicamentos para el sarpullido por calor, lociones para la piel, vitaminas, aminoácidos, derivados de aminoácidos, extractos de hierbas, retinoides, flavonoides, marcadores sensoriales, acondicionadores de la piel, aclaradores para el cabello, agentes quelantes, potenciadores del recambio celular, agentes colorantes, protectores solares, revitalizadores, absorbentes de agua, absorbentes de sebo y mezclas de los mismos.

Como ingrediente activo que puede utilizarse en la presente realización, los aminoácidos incluyen no solo sales,

- ésteres y derivados de acilo de los mismos, sino también aminoácidos obtenidos por hidrólisis de diversas proteínas. Algunos ejemplos de tales fármacos de aminoácidos incluyen aminoácidos anfóteros tales como alquilamidoalquilaminas, estearil acetil glutamato, aminoácidos de capriloil seda y aminoácidos de capriloil colágeno; aminoácidos de capriloil queratina; aminoácidos de capriloil guisante; aminoácidos de seda de cocodimnio
- 5 hidroxipropilo; aminoácidos de gluten de maíz; cisteína; ácido glutámico; glicina; aminoácidos de queratina capilar; aminoácidos del cabello tales como ácido aspártico, treonina, serina, ácido glutámico, prolina, glicina, alanina, media cistina, valina, metionina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, ácido cisteico, lisina, histidina, arginina, cisteína, triptófano, y citrulina; lisina; aminoácidos de seda; aminoácidos de trigo; y sus mezclas.
- 10 Como el ingrediente activo que puede utilizarse en la presente realización, cada uno de los péptidos, polipéptidos y proteínas incluye un polímero que tiene una cadena larga compuesta de al menos aproximadamente 10 átomos de carbono y un alto peso molecular de al menos 1000, por ejemplo, que se forma por autocondensación de aminoácidos. Ejemplos de tales proteínas incluyen colágeno; desoxirribonucleasas; proteínas de maíz yodadas; queratina; proteínas de la leche; proteasas; proteínas séricas; seda; proteínas de almendras dulces; proteínas de germen de trigo; proteínas
- 15 de trigo; hélices alfa y beta de proteínas de trigo o proteínas de queratina; y proteínas capilares tales como proteínas de filamentos intermedios, proteínas con alto contenido de azufre, proteínas con alto contenido de sulfuro, proteínas asociadas a filamentos intermedios, proteínas de alto tirosina, proteínas de alto glicina/tirosina, tricohialina y mezclas de los mismos.
- 20 Algunos ejemplos de ingredientes antiarrugas que pueden usarse en la presente realización incluyen ácido hialurónico, hialuronato de sodio, retinol (vitamina A), péptidos de silibina (colágeno HTC, palmitoil penta, péptido 3 y argirelina), aminoácidos, hidroxiprolina, tocopheril retinoato, ácido ursólico, derivados de vitamina C, coenzima Q10, astaxantina, fullereno, polifenoles, ácido alfa lipoico, extractos de soja, pululano, isoflavona activa, azúcares, polisacáridos, glicerina y derivados de glicerina. Sin embargo, los ingredientes antiarrugas no se limitan a lo anterior, sino que pueden
- 25 mezclarse.
- El hialuronato de sodio es prometedor como portador de recubrimiento y como ingrediente antiarrugas. En particular, el hialuronato de sodio de bajo peso molecular, con un peso molecular del orden de 50000 a 110000, es altamente adherente al miembro de microagujas 30, más que el hialuronato de sodio de alto peso molecular.
- 30 Algunos ejemplos preferidos de vitaminas que pueden utilizarse en la presente realización incluyen complejos de vitamina B; vitaminas A, C, D, E y K, y sus derivados, por ejemplo, palmitato de vitamina A, incluyendo tiamina, ácido nicotínico, biotina, ácido pantoténico, colina, riboflavina, vitamina B6, vitamina B12, piridoxina, inositol y carnitina; provitaminas tales como pantenol (provitamina B5) y triacetato de pantenol; y mezclas de los mismos.
- 35 Algunos ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden usarse en la presente realización incluyen bacitracina, eritromicina, neomicina, tetraciclina, clortetraciclina, cloruro de bencetonio, fenol y mezclas de los mismos.
- 40 Algunos ejemplos de suavizantes de la piel y humectantes de la piel que pueden usarse en la presente realización incluyen aceites minerales, lanolina, aceites vegetales, isoestearato de isoestearilo, laurato de glicerilo, metil gluceth-10, metil gluceth-20, quitosano y mezclas de los mismos.
- 45 Algunos ejemplos de acondicionadores para el cabello que pueden usarse en la presente realización incluyen no solo compuestos lipofílicos, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, polideceno hidrogenado y mezclas de los mismos, sino también compuestos cuaternarios tales como cloruro de behenamidopropil PG-dimonio, cloruro de tricetil amonio, metosulfato hidroxietilamonio seboamidoetil dihidrogenado, y mezclas de los mismos.
- 50 Algunos ejemplos de protectores solares que pueden usarse en la presente realización incluyen metoxidibenzoilmetano de butilo, metoxicinamato de octilo, oxibenzona, octocrileno, salicilato de octilo, ácido fenilbencimidazolsulfónico, acetato de hidroxipropil aminobenzoato, antranilato de mentilo, ácido aminobenzoico, cinoxato, dietanolamina ácido metoxicinámico, aminobenzoato de glicerina, dióxido de titanio, óxido de zinc, oxibenzona, Padimate O, vaselina roja, y mezclas de los mismos. Un agente de bronceado preferido que se puede usar en la presente realización es la dihidroxiacetona.
- 55 Algunos ejemplos de agentes para blanquear la piel que se pueden usar en la presente realización incluyen hidroquinona y sus derivados, catecol y sus derivados, ácido ascórbico y sus derivados, ácido elálgico y sus derivados, ácido kójico y sus derivados, ácido tranexámico y sus derivados, derivados de resorcinol, extractos de placenta, arbutina, extractos de regaliz solubles en aceite, y mezclas de los mismos.
- 60 Algunos ejemplos de analgésicos antiinflamatorios que se pueden usar en la presente realización incluyen acetaminofeno, salicilato de metilo, salicilato de monoglicol, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, alclofenaco, diclofenaco sódico, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeno, sulindaco, fenclofenaco, clidanac, flurbiprofeno, fentiazac, bufexamac, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, mepirizol y clorhidrato de tiaramida. Algunos ejemplos de analgésicos antiinflamatorios esteroideos que pueden usarse en la presente realización incluyen hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, acetato de hidrocortisona, acetato de
- 65

prednisolona, metilprednisolona, acetato de dexametasona, betametasona, valerato de betametasona, flumetasona, fluorometolona, y dipropionato de beclometasona.

5 Algunos ejemplos de fármacos antihistamínicos que se pueden usar en la presente realización incluyen clorhidrato de difenhidramina, salicilato de difenhidramina, difenhidramina, clorhidrato de clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de tripelenamina, clorhidrato de prometazina y clorhidrato de metilamina. Algunos ejemplos de anestésicos locales que se pueden usar en la presente realización incluyen clorhidrato de dibucaína, dibucaína, clorhidrato de lidocaína, lidocaína, benzocaína, clorhidrato éster etilo 2-(dietilamino) de ácido p-
10 butilaminobenzoico, clorhidrato de procaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de clorprocaína, clorhidrato de oxiprocaína, mepivacaína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de piperocaína, diclonina y clorhidrato de diclonina.

15 Algunos ejemplos de bactericidas y desinfectantes que pueden usarse en la presente realización incluyen timerosal, fenol, timol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorhexidina, povidona yodada, cloruro de cetilpiridino, eugenol y bromuro de trimetilamonio. Algunos ejemplos de vasoconstrictores que pueden usarse en la presente realización incluyen nitrato de nafazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina y clorhidrato de tramazolina. Algunos ejemplos de vasoconstrictores que pueden usarse en la presente
20 realización incluyen trombina, fitonadiona, sulfato de protamina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, carbazocromo, carbazocromo sulfonato sódico, rutina y hesperidina.

Algunos ejemplos de fármacos de quimioterapia que se pueden usar en la presente realización incluyen sulfamina, sulfatiazol, sulfadiazina, homosulfamina, sulfisoxazol, sulfisomidina, sulfametizol y nitrofurazona. Algunos ejemplos de
25 antibióticos que pueden usarse en la presente realización incluyen penicilina, meticilina, oxacilina, cefalotina, cefalodina, eritromicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, cloranfenicol, kanamicina, estreptomina, gentamicina, bacitracina, y cicloserina.

Algunos ejemplos de fármacos antivirales que se pueden usar en la presente realización incluyen inhibidores de
30 proteasa, inhibidores de timidina quinasa, inhibidores de síntesis de azúcar o glucoproteína, inhibidores de síntesis de proteínas constituyentes, inhibidores de adherencia y adsorción, y análogos de nucleósidos tales como aciclovir, penciclovir, valaciclovir y ganciclovir.

Algunos ejemplos de estimulantes del crecimiento del cabello o restauradores del cabello que se pueden usar en la
35 presente realización incluyen minoxidil, cloruro de carpronio, glicéridos de ácido pentadecanoico, acetato de tocoferol, piroctona olamina, ácido glicirricico, isopropilmetilfenol, hinokitol, extractos de Swertia japonica, ceramidas y sus precursores, amida de ácido nicotínico y tinturas de chile.

Algunos ejemplos de ingredientes cosméticamente activos que se pueden usar en la presente realización incluyen D-
40 alfa tocoferol, DL-alfa tocoferol, D-alfa-tocoferil acetato, DL-alfa-tocoferil acetato, palmitato de ascorbilo, vitamina F y glicéridos de vitamina F, vitamina D, vitamina D2, vitamina D3, retinol, ésteres de retinol, palmitato de retinilo, propionato de retinilo, betacaroteno, coenzima Q10, D-pantenol, farnesol, acetato de farnesilo; aceite de jojoba y aceite de grosella negra abundantemente contenidos en ácidos grasos esenciales; ácido 5-n-octanoil salicílico y sus ésteres, ácido salicílico y sus ésteres; ésteres de alquilo de alfa hidroxiácidos tales como ácido cítrico, ácido láctico y ácido
45 glicólico; ácido asiático, ácido madecásico, asiaticosido, extractos totales de Centella asiática, ácido beta glicirretínico, alfa bisabolol, ceramidas tales como 2-oleoilamino-1,3-octadecano; fitantriol, fosfolípidos de origen marino contenidos abundantemente en ácidos grasos esenciales poliinsaturados, etoxiquina; extractos de romero, extractos de bálsamo, quercetina, extractos secos de microalgas, medicamentos antiinflamatorios tales como esteroides antiinflamatorios, y
50 estimulantes bioquímicos tales como hormonas o grasas y/o compuestos atribuidos a la síntesis de proteínas.

La vitamina C que puede usarse en la presente realización promueve la síntesis de colágeno (tejido conectivo), los
55 metabolismos de lípidos (grasas) y carbohidratos, y la síntesis de neurotransmisores. La vitamina C también es esencial para mantener de manera óptima el sistema inmunitario. La vitamina C es tóxica para una amplia gama de células cancerosas, tales como el melanoma en particular. La tirosina oxidasa, que cataliza las actividades aeróbicas del cambio de tirosina a melanina y otros pigmentos, se ve inhibida para actuar en presencia de la vitamina C. Se ha observado que la vitamina C es eficaz a la hora de catalizar respuestas inmunes a infecciones con muchos virus y
60 bacterias. Además de las muchas aplicaciones mencionadas anteriormente, la vitamina C es esencial para sintetizar colágeno y tratar heridas externas. Esta realización puede incluir no solo vitaminas C y E, sino también combinaciones de otros ingredientes tales como humectantes, promotores de la síntesis del colágeno, y exfoliantes faciales.

Algunos ejemplos de ingredientes acondicionadores de la piel en la presente realización incluyen aceites minerales,
65 vaselina, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soja y aceite de soja maleado), dimeticona, copoliol de dimeticona, monómeros catiónicos y polímeros (por ejemplo, cloruro de hidroxipropiltrimonio guar y cloruro de diestearildimetilamonio), y las mezclas de los mismos. Algunos ejemplos de humectantes incluyen polioles tales como sorbitol, glicerina, propilenglicol, etilenglicol, poli(etilenglicol), polipropilenglicol, 1,3-butanodiol, hexilenglicol, isopreno glicol, xilitol, fructosa y mezclas de los mismos.

Estos ingredientes activos se pueden usar solos o en combinación de dos o más, y en cualquier forma de sales

inorgánicas y orgánicas, siempre que sean farmacéuticamente aceptables. Los ingredientes activos se incorporan básicamente en el portador de recubrimiento, pero se pueden suministrar más tarde a través de orificios pasantes formados en la base 31 sin tener que incluir los ingredientes activos en el portador de recubrimiento. Los ingredientes activos pueden aplicarse directamente en la piel antes de colocar el miembro de microagujas 30 sobre la misma parte de la piel. En este caso, el efecto de estiramiento de la piel y el efecto ODT (terapia de vendaje oclusivo) en la piel pueden promover la infiltración de los ingredientes activos en la piel.

El resorte helicoidal cónico 40 está dispuesto entre una superficie principal de la placa de pistón 21 y la pared divisoria 10a, con los vástagos de pistón 22 insertados en el centro del resorte helicoidal cónico 40. Como se ilustra en las Figs. 5 y 9(a), el resorte helicoidal cónico 40 se forma enrollando en espiral un alambre de metal que tiene una sección transversal circular, de modo que parezca un cono cuando se mire desde un lado. En la presente realización, el resorte helicoidal cónico 40 no tiene una parte superpuesta cuando se mira el mismo en la dirección de su línea central. Algunos ejemplos del alambre de metal incluyen alambres de acero inoxidable, alambres de piano (alambres de hierro) y alambres de cobre. Entre ellos, los alambres de acero inoxidable resultan especialmente difíciles de corroer en particular.

En la presente realización, los lados de diámetro más pequeño y más grande del resorte helicoidal cónico 40 hacen tope contra la pared divisoria 10a y el lado de placa de pistón 21, respectivamente. El diámetro mínimo del resorte helicoidal cónico 40 es mayor que el diámetro del orificio pasante 10b. Esto evita que el resorte helicoidal cónico 40 se desplace hacia el espacio V2 a través del orificio pasante 10b. El diámetro máximo del resorte helicoidal cónico 40 es menor que el diámetro de la placa de pistón 21. Por lo tanto, el resorte helicoidal cónico 40 puede empujar de manera segura la placa de pistón 21.

Los parámetros para la energía del pistón P accionado por la fuerza de empuje del resorte helicoidal cónico 40 incluyen el módulo de elasticidad transversal, el diámetro del alambre (d en la Fig. 9(a)), el diámetro máximo (D1 en la Fig. 9(a)), el diámetro mínimo (D2 en la Fig. 9(a)), el número total de vueltas, el peso del resorte helicoidal cónico 40, el peso del pistón P (cuerpo de pistón 20 y miembro de microagujas 30), la altura libre (h en la Fig. 9(a)), la altura sólida, el ángulo de inclinación y la inclinación.

El módulo de elasticidad transversal está determinado por el material del resorte helicoidal cónico 40. El módulo de elasticidad transversal es de 68500 N/mm² en un alambre de acero inoxidable, de 78500 N/mm² en un alambre de piano (alambre de hierro), y de $3,9 \times 10^4$ N/mm² a $4,4 \times 10^4$ N/mm² en un alambre de cobre. El diámetro d del alambre del resorte helicoidal cónico puede ser de 0,01 mm a 2 mm, de 0,1 mm a 1,5 mm, o de 0,3 mm a 1,3 mm. El diámetro d del alambre del alambre metálico que constituye el resorte helicoidal cónico 40 puede ser fijo, o variar como un resorte helicoidal achaflanado de un extremo al otro.

Resulta suficiente que el diámetro máximo D1 sea al menos 4 veces el diámetro del alambre. El diámetro máximo D1 puede ser de 1 mm a 100 mm, de 1 mm a 50 mm, o de 5 mm a 30 mm. Cuando el diámetro máximo D1 es inferior a 1 mm, es menos probable que el dispositivo de punción 1 proporcione un rendimiento de punción suficiente. Dado que las áreas que pueden considerarse planas en las pieles de animales son limitadas, se hace más difícil unir el dispositivo de punción 1 de manera estable a las pieles cuando el diámetro máximo D1 excede los 100 mm.

El diámetro mínimo D2 puede ser al menos 1/1000, pero menos de 1 vez, de 1/100 a 2/3 veces, o de 1/10 a 1/2 veces el diámetro máximo D1. Por ejemplo, el diámetro mínimo D2 puede ser de 1 mm a 100 mm, de 1 mm a 50 mm, de 1 mm a 20 mm o de 1 mm a 10 mm. En particular, el diámetro mínimo D2 puede ser de 0,33 a 0,38 veces, o de 0,34 a 0,37 veces el diámetro máximo D1.

El número total de vueltas puede ser de 1 a 100, de 1 a 10 o de 2 a 5. El peso del resorte helicoidal cónico 40 puede ser de 0,01 g a 10 g, de 0,1 g a 5 g, o de 0,1 g a 3 g. El peso del pistón P (cuerpo 20 de pistón y miembro 30 de microagujas) puede ser de 0,1 g a 20,0 g, de 0,2 g a 10,0 g, o de 0,3 g a 0,6 g.

La altura libre es preferentemente al menos 3 veces el diámetro del alambre. Por ejemplo, la altura libre puede ser de 1 mm a 100 mm, de 2 mm a 20 mm, o de 2 mm a 10 mm. Cuando la altura libre es inferior a 1 mm, es menos probable que el dispositivo de punción 1 proporcione un rendimiento de punción suficiente. Cuando la altura libre excede los 100 mm, esto tiende a dificultar el comportamiento de los usuarios mientras llevan el dispositivo de punción 1 fijado.

El resorte helicoidal cónico 40 puede tratarse térmicamente antes de usarse en el dispositivo de punción 1. Esto puede mejorar la vida útil del resorte helicoidal cónico 40. Es decir, el tratamiento térmico puede evitar que el resorte helicoidal cónico 40 sufra fatiga (empeorando sus propiedades mecánicas) cuando está comprimido. El tiempo de tratamiento térmico puede ser al menos 1 minuto, al menos 10 minutos, o al menos 20 minutos, por ejemplo.

El resorte helicoidal cónico 40 puede tener una carga de 10,8 N (1100 gf) a 49 N (5000 gf) cuando está comprimido.

Tal y como se ilustra en la Fig. 4, la tapa 50 está formada como un disco. El diámetro de la tapa 50 es sustancialmente igual o ligeramente menor que el diámetro interno de la carcasa 11. Por lo tanto, la tapa 50 está contenida en el espacio V2 de la carcasa H (cuerpo tubular 10) y el miembro 12 de anillo sujeto al cuerpo tubular 10 impide que se salga del

espacio V2. La tapa 50 puede fabricarse con el mismo material que la carcasa H. Pueden formarse orificios pasantes en la tapa 50 para reducir su resistencia al aire y su peso.

5 En una parte central de una superficie principal de la tapa 50 se proporciona una proyección cilíndrica 51. El diámetro de la proyección 51 es sustancialmente igual o ligeramente menor que el del orificio pasante 10b. Por lo tanto, la proyección 51 se ve guiada a lo largo del orificio pasante 10b. La proyección 51 está formada con una depresión 52 en forma de mortero, que reduce su diámetro hacia la tapa 50.

10 [Método para Fabricar un Dispositivo de Punción]

Ahora se explicará un método para fabricar el dispositivo de punción 1. En primer lugar, se preparan los componentes anteriormente mencionados (cuerpo tubular 10, miembros de anillo 11, 12, cuerpo de pistón 20, miembro de microagujas 30, resorte helicoidal cónico 40 y tapa 50) del dispositivo de punción 1. Las microagujas 32 del miembro de microagujas 30 preparado se han recubierto previamente con el recubrimiento C.

15 A continuación, se sujeta el resorte helicoidal cónico 40 al pistón P. Específicamente, se coloca el pistón P de tal manera que el miembro de microagujas 30 y el cuerpo de pistón 20 queden ubicados en los lados inferior y superior, respectivamente. Entonces, se monta el resorte helicoidal cónico 40 sobre una superficie principal del cuerpo de pistón 20 con los lados de mayor y menor diámetro ubicados en los lados inferior y superior, respectivamente, mientras que se insertan los vástagos de pistón 22 a través del mismo. Esto permite que el resorte helicoidal cónico 40 quede erigido de manera estable mientras se sujeta al pistón P, de modo que sea más fácil de fabricar el dispositivo de punción 1.

20 Posteriormente, se empuja el pistón P, que tiene el resorte helicoidal cónico 40 unido al mismo, hacia dentro del cuerpo tubular 10 desde el lado de espacio V1. Allí, dado que se produce una fuerza de empuje en el resorte helicoidal cónico 40 comprimido, el pistón P se ve empujado bajo una carga que supera la fuerza de empuje. Las puntas 22a de los vástagos de pistón 22 pasan a través del orificio pasante 10b mientras son desviadas hacia el centro del orificio pasante 10b (el centro de la placa de pistón 21) por la proyección 10c del cuerpo tubular 10. Posteriormente, las puntas 22a de los vástagos de pistón 22 alcanzan el espacio V1 más allá de la proyección 10c.

30 A continuación, se une el miembro de microagujas 30 al cuerpo de pistón 20. Específicamente, se enganchan las proyecciones 31b del miembro de microagujas 30 con las ranuras 21b del cuerpo de pistón 20, para integrar el miembro de microagujas 30 y el cuerpo de pistón 20 entre sí, construyendo de este modo el pistón P.

35 Al llegar al espacio V1, las puntas 22a de los vástagos de pistón 22 recuperan sus formas originales y, por lo tanto, enganchan con (atrapan) la proyección 10c del cuerpo tubular 10. En consecuencia, como se ilustra en la Fig. 5(a), el pistón P queda asegurado al cuerpo tubular 10 contra la fuerza de empuje del resorte helicoidal cónico 40. Por lo tanto, la proyección 10c del cuerpo tubular 10 y las puntas 22a de los vástagos de pistón 22 pueden considerarse como medios de fijación para asegurar el pistón P al cuerpo tubular 10. Asegurar el pistón P al cuerpo tubular 10 también se conoce como amortillado. En la presente realización, el alambre metálico que constituye el resorte helicoidal cónico 40 no tiene una parte superpuesta según se mira en la dirección de la línea central del resorte helicoidal cónico 40, de modo que el resorte helicoidal cónico 40 sujeto entre la placa de pistón 21 y la pared divisoria 10a, en el estado en el que el pistón P está asegurado (amortillado) al cuerpo tubular 10, tendrá una altura a la par con el diámetro de su alambre (véase la Fig. 5(a)).

45 Cuando se lleva a cabo el amortillado en un estado en el que el resorte helicoidal cónico 40 está completamente comprimido y se almacena el dispositivo de punción 1 en este estado, el resorte helicoidal cónico 40 tiene más probabilidades de sufrir fatiga (empeorar sus propiedades mecánicas) que cuando el amortillado se lleva a cabo en un estado en el que el resorte helicoidal cónico 40 no está completamente comprimido y se almacena el dispositivo de punción 1 en este estado. Por lo tanto, resulta preferente almacenar el resorte helicoidal cónico 40 en el dispositivo de punción 1 sin que esté completamente comprimido. De este modo, en vista de la aparición de fatiga, el amortillado puede llevarse a cabo en un estado en el que no se comprima por completo el resorte helicoidal cónico 40, que tiene una mayor resistencia, de modo que el pistón P obtenga una velocidad deseable cuando se libere el amortillado.

50 A continuación, se asegura el miembro de anillo 11 a una parte terminal en el lado de espacio V1 del cuerpo tubular 10. En consecuencia, cuando se ve liberado de la fijación (amortillado) al cuerpo tubular 10, el pistón P hace tope a contra la parte de pared inferior 11b del miembro de anillo 11 y, de este modo, se evita que salte fuera del cuerpo tubular 10.

60 Posteriormente, se dispone la tapa 50 dentro del espacio V2 del cuerpo tubular 10 de modo que la proyección 51 y la depresión 52 queden orientadas hacia el orificio pasante 10b. Entonces, se asegura el miembro de anillo 12 a una parte terminal en el lado de espacio V2 del cuerpo tubular 10. La parte 12b de pared superior del miembro de anillo 12 evita que la tapa 50 salte fuera del cuerpo tubular 10.

65 Dado que la posición de la tapa 50 no está fija dentro del espacio V2, la tapa 50 puede moverse libremente a lo largo de la dirección de extensión de la carcasa H (cuerpo tubular 10) dentro del espacio V2. Por lo tanto, la depresión 52 de la tapa 50 entra en contacto con las puntas 22a de los vástagos 22 de pistón. Así, la presente realización no

necesita un resorte de presión o similar para presionar la tapa 50, de modo que puede reducirse el número de componentes.

5 El dispositivo de punción 1 se fabrica mediante los pasos anteriores. De este modo, el resorte helicoidal cónico 40 mantiene su estado comprimido hasta que el usuario utiliza el dispositivo de punción 1, tras su envío posterior a la fabricación.

[Método para Usar el Dispositivo de Punción]

10 Ahora se explicará un método para usar el dispositivo de punción 1. En primer lugar, se coloca el dispositivo de punción 1 en una ubicación donde ha de aplicarse un medicamento o similar sobre la piel, de tal manera que las microagujas 32 queden orientadas hacia la piel. Mientras se sujeta el dispositivo de punción 1 en este estado, se empuja la tapa 50.

15 Cuando se empuja la tapa 50, la depresión 52 en forma de mortero hace tope contra las puntas 22a de los vástagos de pistón 22 y desvía las puntas 22a hacia el centro de la placa 21 de pistón. Cuando las puntas 22a se desvían para poder pasar a través del orificio pasante 10b, se libera el acoplamiento entre las puntas 22a y la proyección 10c del cuerpo tubular 10. Como resultado, se libera el pistón P de la fijación (amartillado) al cuerpo tubular 10, y se mueve el mismo hacia el exterior del cuerpo tubular 10 (hacia la piel) bajo la fuerza de empuje del resorte helicoidal cónico 40, de modo el miembro de microagujas 30 incida contra la piel.

25 Cuando el miembro de microagujas 30 incide contra la piel, las microagujas 32 perforan la piel. La velocidad de las microagujas 32 (pistón P) puede ser en este momento de 4 m/s a 30 m/s, de 4 m/s a 15 m/s, o de 7 m/s a 15 m/s. Cuando las microagujas 32 están configuradas de modo que incidan contra la piel a una velocidad de 4 m/s a 30 m/s, las microagujas 32 pueden perforar adecuadamente la piel, permitiendo de este modo que se transfiera el medicamento o similar de manera suficiente al interior del cuerpo del animal.

30 Como en lo anterior, el dispositivo de punción 1 perfora la piel cuando el usuario simplemente empuja la tapa 50. Por lo tanto, no importa quién use el dispositivo de punción 1, la fuerza de empuje del resorte helicoidal cónico 40 se transmite a las microagujas 32 a través del pistón P, de modo que las microagujas 32 perforen la piel con una fuerza de impulso fija, de modo que pueda perforarse la piel de forma segura (mejorándose la reproducibilidad de la punción). Cuando las microagujas 32 perforan la piel, se administra al cuerpo el ingrediente activo del recubrimiento C fijado a las microagujas 32, para transferirlo a través de la piel.

35 Cuando el miembro de microagujas 30 incide contra la piel, el miembro amortiguador 23 fijado a la placa 21 de pistón entra en contacto con el miembro amortiguador 13 fijado al miembro 11 de anillo. Esto puede reducir el sonido de colisión que se produce cuando el pistón P accionado se detiene en el miembro 11 de anillo.

[Operaciones y Efectos]

40 La realización anterior usa el resorte helicoidal cónico 40 para aplicar una fuerza de empuje en el pistón P. Cuando está comprimido, el resorte helicoidal cónico 40 tiene una altura mucho más corta que los resortes helicoidales cilíndricos habituales. Esto puede reducir la altura del propio dispositivo de punción 1, haciéndolo más ligero. Por lo tanto, diseñar apropiadamente el resorte helicoidal cónico 40 puede mejorar la portabilidad del dispositivo de punción 1 al tiempo que se logra una relación de transferencia deseable (relación de la cantidad del medicamento o similar transferido al cuerpo del animal con respecto a la cantidad del recubrimiento C aplicado sobre la base 31 y/o las microagujas 32).

50 Dependiendo del tipo de medicamentos, y similares, el dispositivo de punción deberá mantenerse durante mucho tiempo sobre la piel tras la incisión con la misma. Incluso en tal caso, el dispositivo de punción 1 de acuerdo con la presente realización, fabricado con un tamaño más pequeño y un peso más ligero, permite a su usuario llevar puesta ropa y moverse sin limitación al tiempo que mantiene el dispositivo de punción 1 fijado a la piel. El dispositivo de punción 1 de acuerdo con la presente realización es de tamaño pequeño y, por lo tanto, es muy poco probable que choque con otros objetos (obstáculos) y que las microagujas 32 se desprendan de la piel o se rompan, permaneciendo en la piel incluso cuando el usuario actúe libremente.

60 Los dispositivos de punción grandes convencionales pueden precisar de un mayor tiempo de manipulación, o pueden intimidar a los usuarios debido a su gran tamaño exterior. Por el contrario, el dispositivo de punción de acuerdo con la presente invención, fabricado con un tamaño más pequeño y un peso más ligero, puede manejarse fácilmente y reduce en gran medida el temor que puedan experimentar los usuarios.

65 Para perforar la piel con las microagujas cuando el cuerpo de pistón y el miembro de microagujas están separados entre sí, se coloca inicialmente el miembro de microagujas sobre la piel, y luego se coloca el dispositivo de punción sobre el miembro de microagujas, para dejar que el cuerpo de pistón incida con el miembro de microagujas. A menos que tanto el miembro de microagujas como el dispositivo de punción estén dispuestos adecuadamente en este caso, puede producirse una desviación posicional entre los mismos, impidiendo que las microagujas perforen la piel de

manera adecuada, de modo que no se transferirá el medicamento o similar al cuerpo del animal. En el dispositivo de punción 1 de acuerdo con la presente realización, por el contrario, una pluralidad de microagujas 32 sobresalen desde una superficie principal del pistón P (superficie de la base 31). Esto permite transferir el medicamento o similar de forma segura al cuerpo del animal sin temor alguno, de modo que el dispositivo de punción 1 pueda proporcionar el rendimiento previsto por su fabricante. Así mismo, el simple hecho de colocar el dispositivo de punción 1 sobre la piel completa su ajuste en la misma, por lo que el tiempo de ajuste es muy corto.

Si el miembro de microagujas se une al cuerpo de pistón con un adhesivo o similar para integrarlos entre sí, los compuestos orgánicos contenidos en el adhesivo pueden afectar al medicamento o similar aplicado en las puntas de las microagujas. En la presente realización, por el contrario, el pistón P comprende el cuerpo de pistón 20 que tiene la placa 21 de pistón formada con las ranuras 21b y el miembro de microagujas 30 que tiene la base 31, provista de las proyecciones 31b adaptadas para enganchar con las ranuras 21b, y las proyecciones 31b enganchan con las ranuras 21b para integrar entre sí el miembro de microagujas 30 y el cuerpo de pistón 20. Esto no afecta al medicamento o similar, y le permite proporcionar sus efectos intrínsecos.

En la presente realización, el alambre de metal que constituye el resorte helicoidal cónico 40 no tiene una parte superpuesta según se mira en la dirección de extensión de la línea central del resorte helicoidal cónico 40. Por lo tanto, cuando se aplica una carga en el resorte helicoidal cónico 40 a lo largo de la dirección de extensión de la línea central, la altura del resorte helicoidal cónico 40 comprimido coincide sustancialmente con el diámetro de su alambre. Esto hace que el dispositivo de punción 1 tenga un tamaño más pequeño y un peso más ligero.

[Otras realizaciones]

Aunque la realización preferida de la presente invención se ha explicado en detalle anteriormente, la presente invención no se limita a la realización anteriormente mencionada. Por ejemplo, en la realización mencionada anteriormente el miembro de microagujas 30 y el cuerpo de pistón 20 están integrados entre sí mediante el acoplamiento entre las proyecciones 31b y las ranuras 21b, pero también pueden integrarse entre sí uniendo el miembro de microagujas 30 a la otra superficie principal del cuerpo de pistón 20 con un adhesivo o una lámina de unión, o la otra superficie principal del cuerpo de pistón 20 puede formarse integralmente con las microagujas 32.

Las microagujas 32, que en la presente realización están dispuestas a intervalos sustancialmente iguales en un patrón en zigzag (escalonado) sobre la superficie de la base 31, pueden tener diferentes alturas sobre la base 31. Por ejemplo, las microagujas 32 pueden tener una densidad más alta cerca del centro de la base 31 que en el lado de la periferia, o viceversa.

Las microagujas 32 pueden tener la misma altura o diferentes alturas. Cuando las microagujas 32 tienen diferentes alturas, pueden ser más altas cerca del centro de la base que en el lado de la periferia, o viceversa.

Como se ilustra en la Fig. 9(b), puede usarse un resorte helicoidal cónico 41 que tenga ambas partes terminales recortadas de manera plana para que se extiendan a lo largo de un plano virtual ortogonal a la línea central. Las partes terminales en los lados de diámetro más pequeño y más grande del resorte helicoidal cónico 41 hacen tope contra la pared divisoria 10a y la placa 21 de pistón, respectivamente. Por lo tanto, este tipo de construcción del resorte helicoidal cónico 41 aumenta las áreas de contacto entre el resorte helicoidal cónico 41, la pared divisoria 10a y la placa 21 de pistón. De este modo, el resorte helicoidal cónico 41 puede quedar dispuesto de manera estable dentro del cuerpo tubular 10.

Aunque en la presente realización se usa el resorte helicoidal cónico 40 para aplicar una fuerza de empuje sobre el pistón P, también se pueden usar resortes helicoidales no lineales con otras formas. Algunos ejemplos de resortes helicoidales no lineales con otras formas incluyen un resorte helicoidal 42 en forma de reloj de arena (véase la Fig. 10(a)) y un resorte helicoidal 43 en forma de barril (véase la Fig. 10(b)).

Aunque, en la presente realización, el alambre de metal que constituye el resorte helicoidal cónico 40 no tiene una parte superpuesta según se mira en la dirección de extensión de la línea central del resorte helicoidal cónico 40, puede usarse un resorte helicoidal cónico 40 cuyo alambre metálico esté enrollado de tal manera que tenga una parte superpuesta según se mira en la dirección de extensión de la línea central. En cualquier caso, la altura libre h del resorte helicoidal cónico 40 puede establecerse de manera que sea más pequeña que un valor obtenido al multiplicar el diámetro d del alambre por el número total de vueltas.

El cuerpo de pistón 20 y el miembro de microagujas 30, que en la presente realización están integrados entre sí, pueden estar separados entre sí. Cuando están separados entre sí, se coloca el miembro de microagujas (matriz de microagujas) sobre la piel, se monta el dispositivo de punción 1 sobre la piel de manera que quede orientado hacia el miembro de microagujas, y luego se acciona el dispositivo de punción 1, de modo que el cuerpo de pistón 20 incida sobre la piel con el miembro de microagujas, perforando así la piel.

Aunque en la realización anteriormente mencionada el miembro de microagujas 30 está integrado con el cuerpo de pistón 20, la cara inferior del cuerpo de pistón 20 puede estar formada integralmente con las microagujas 32. En este

caso, el cuerpo de pistón 20 puede tratarse como el sustrato del miembro de microagujas. Es decir, podría decirse que el miembro de microagujas actúa como la placa 20 de pistón.

Ejemplos

5 La presente invención se explicará ahora más específicamente con referencia a los Ejemplos 1 a 21 y a los Ejemplos Comparativos y la Fig. 11, pero no está limitada a los siguientes Ejemplos.

(Ejemplos 1 a 27)

10 Se prepararon dispositivos de punción de acuerdo con los Ejemplos 1 a 27, en los que diversos parámetros (diámetro de alambre, diámetro máximo, diámetro mínimo, número total de vueltas, altura libre, altura sólida, material y peso) de resortes helicoidales cónicos y peso del pistón (peso del cuerpo de pistón y peso del miembro de microagujas) fueron diseñados de acuerdo con la Fig. 11. Para cada uno de los dispositivos de punción de acuerdo con los Ejemplos 1 a 27, se presionó la tapa para liberar el pistón de su retención, se midió tres veces la velocidad de las microagujas en el momento de incidir con la piel, y se obtuvo una velocidad promedio. Se ejerció una carga sobre cada uno de los resortes helicoidales cónicos utilizados en los dispositivos de punción de acuerdo con los ejemplos 1 a 27, y la magnitud de la carga en el momento en que el resorte helicoidal cónico quedó plano (es decir, en el momento en que la altura del resorte helicoidal cónico era sustancialmente igual que el diámetro del alambre) se midió como la carga bajo compresión.

(Ejemplo Comparativo 1)

25 En el Ejemplo Comparativo 1, los parámetros (diámetro de alambre, número total de vueltas, altura sólida y material) de una espira cilíndrica se hicieron idénticos a los del resorte helicoidal cónico del Ejemplo 21, el peso del pistón se hizo idéntico al del Ejemplo 21, el diámetro del resorte helicoidal cilíndrico se ajustó a 18 mm, y luego se calculó de la siguiente manera la altura libre h del resorte helicoidal cilíndrico con la misma velocidad que en el Ejemplo 21:

30 En primer lugar, la constante k de resorte del resorte helicoidal cilíndrico se calculó como $k = 869,8 \text{ N/m}$ de acuerdo con la siguiente expresión (1):
[Matemáticas 1]

$$k = \frac{Gd^4}{8nD^3} \dots (1)$$

35 donde

G [N/m] es el módulo de elasticidad transversal (68500 N/mm² en el caso de SUS-304);
d [m] es el diámetro del alambre (el mismo que en el Ejemplo 21 y, por lo tanto, es de 1,2 mm);
n es el número total de vueltas (igual que en el Ejemplo 21 y, por lo tanto, es 3,5); y
40 D es el diámetro (establecido en 18 mm en el Ejemplo Comparativo 1).

Posteriormente, el peso m de resorte del resorte helicoidal cilíndrico se calculó como $m = 1,78 \text{ g}$ de acuerdo con la siguiente expresión (2):
[Matemáticas 2]

$$m = \frac{p\pi Ld^2}{4} \dots (2)$$

donde

50 p [kg/m³] es la densidad (7,93 g/cm³ en el caso de SUS-304); y
L [m] es la longitud del resorte helicoidal cilíndrico cuando se estira en una línea, que se determina por el diámetro D x pi x número total de vueltas n.

Entonces, la energía E del resorte helicoidal cilíndrico se calculó como $E = 0,35 \text{ kg} \cdot \text{m}^2/\text{s}^2$ de acuerdo con la siguiente expresión (3):
[Matemáticas 3]

$$E = \frac{1}{2} M_{total} \cdot V^2 \dots (3)$$

60 donde

M_{total} [kg] es el total del peso del pistón y el peso del resorte; y
V [m/s] es la velocidad en el momento en que las microagujas inciden contra la piel (igual que en el Ejemplo 21 y, por

lo tanto, es 17,8 m/s).

A continuación, la cantidad de deflexión x del resorte helicoidal cilíndrico se calculó como $x = 28,4$ mm de acuerdo con la siguiente expresión (4):

5 [Matemáticas 4]

$$x = \sqrt{\frac{2E}{k}} \dots (4)$$

10 Entonces, la longitud total comprimida del resorte cilíndrico helicoidal (= diámetro d del alambre \times número total de vueltas n) se agregó al valor obtenido x , de modo que la altura libre h se calculó como $h = 32,6$ mm.

(Ejemplo Comparativo 2)

15 En el Ejemplo Comparativo 2, los parámetros (diámetro de alambre, número total de vueltas, altura sólida y material) de una espira cilíndrica se hicieron idénticos a los del resorte helicoidal cónico del Ejemplo 21, el peso del pistón se hizo idéntico al del Ejemplo 21, el diámetro del resorte helicoidal cilíndrico se ajustó a 6 mm, y luego la altura libre h del resorte helicoidal cilíndrico con la misma velocidad que la del Ejemplo 21 se calculó en el mismo procedimiento que con el Ejemplo comparativo 1. Como resultado, la altura libre h se calculó como $h = 7,9$ mm en el Ejemplo Comparativo 2.

20 (Resultados de Evaluación)

25 Si bien las microagujas pueden perforar adecuadamente la piel, y por lo tanto transferir completamente el medicamento o similar al cuerpo del animal, cuando se construyen de manera que incidan con la piel a una velocidad de 4 m/s a 30 m/s, todos los Ejemplos 1 a 27 se consideran dentro de este intervalo. Cuando se compara el Ejemplo 21 con los Ejemplos Comparativos 1 y 2, se observa que, para alcanzar la misma velocidad, el Ejemplo Comparativo 1 aumenta la altura libre, la altura sólida y el peso del resorte, mientras que el Ejemplo Comparativo 2 aumenta la altura sólida. De este modo, se observa que el ejemplo 21 logra un tamaño más pequeño y un peso más ligero que los Ejemplos Comparativos 1 y 2.

30 Para la carga bajo compresión, cuando se comparan entre sí los resortes helicoidales cónicos que tienen el mismo diámetro de alambre, se observa que la velocidad tiende a aumentar con la carga bajo compresión, de modo que existe una relación sustancialmente proporcional entre la carga bajo compresión y la velocidad. Cuando los resortes helicoidales cónicos con diferentes diámetros de alambre se comparan entre sí con la misma carga bajo compresión, se observa que la velocidad tiende a aumentar con el diámetro del alambre.

35 Para los ejemplos 4 a 8, 22, 23, 24, 25, 26 y 27, la Fig. 12 ilustra la relación entre la altura libre y la velocidad promedio, mientras que la Fig. 13 ilustra la relación entre la altura libre y la carga bajo compresión. Cuando la altura libre es mayor de cierto nivel, como se ilustra en las Figs. 12 y 13, la velocidad de incisión con la piel aumenta en proporción a la altura libre, mientras que la tasa de aumento de la carga bajo compresión se reduce en una región donde la altura libre es elevada. Es decir, se observa que puede aumentarse la velocidad de incidencia con un menor aumento de la carga bajo compresión cuando la altura libre del resorte helicoidal cónico es de 7,4 mm o mayor. Cuando la carga bajo compresión es elevada, mayores cargas actúan sobre el pistón y la carcasa, de modo que es necesario que el pistón y la carcasa mejoren su resistencia mecánica, lo que puede aumentar el tamaño y el peso del dispositivo en su conjunto. Sin embargo, se observa que hacer que el resorte helicoidal cónico 40 tenga cierta altura libre, o superior, suprime la carga bajo compresión y reduce las cargas en el pistón y la carcasa al tiempo que aumenta la velocidad.

(Ejemplos 28 a 30)

40 Se prepararon dispositivos de punción de acuerdo con los Ejemplos 28 a 30, en los que diversos parámetros (diámetro de alambre, diámetro máximo, diámetro mínimo, número total de vueltas, altura libre, altura sólida, material, peso, y tiempo de tratamiento térmico durante la fabricación) de resortes helicoidales cónicos y el peso del pistón (peso del cuerpo de pistón y peso del miembro de microagujas) fueron diseñados de acuerdo con la Fig. 14. En los Ejemplos 28 a 30, la velocidad y la carga bajo compresión se midieron en cada uno de los resortes helicoidales cónicos antes (como inicial) y después del almacenamiento durante 2 semanas, en un ambiente a 60 °C en un estado plano (estando el resorte helicoidal cónico comprimido de tal manera que su altura fuera sustancialmente la misma que el diámetro del alambre), para evaluar la durabilidad del resorte helicoidal cónico cuando el calor y la carga actuaban sobre el mismo. Específicamente, para cada uno de los dispositivos de punción de acuerdo con los Ejemplos 28 a 30, se presionó la tapa para liberar el pistón de su retención, se midió tres veces la velocidad de las microagujas en el momento de incidir con la piel, y se obtuvo una velocidad promedio. Se ejerció una carga sobre cada uno de los resortes helicoidales cónicos utilizados en los dispositivos de punción de acuerdo con los ejemplos 28 a 30, y la magnitud de la carga en el momento en que el resorte helicoidal cónico quedó plano (es decir, en el momento en que la altura del resorte helicoidal cónico era sustancialmente igual que el diámetro del alambre) se midió como la carga bajo compresión.

(Resultados de Evaluación)

5 Como puede comprenderse a partir de los Ejemplos 28 y 29, la velocidad y la carga bajo compresión son menos propensas al deterioro a medida que aumenta el tiempo de tratamiento térmico del resorte helicoidal cónico, de modo que se observa una mejora en la durabilidad del resorte helicoidal cónico.

10 Como puede comprenderse a partir de los Ejemplos 28 y 30, al reducir el peso del cuerpo del pistón, se observa que la velocidad es menos propensa al deterioro en los resortes helicoidales cónicos con la misma carga bajo compresión. Es decir, se observa que puede mejorarse la durabilidad de la velocidad de incisión en el resorte helicoidal cónico cuando se disminuye la relación entre el peso del cuerpo de pistón y el peso total del cuerpo de pistón, el miembro de microagujas y el resorte helicoidal cónico. En lo referente a este descubrimiento y de acuerdo con la invención reivindicada, la relación entre el peso del cuerpo de pistón y el peso total del cuerpo de pistón, el miembro de microagujas y el resorte helicoidal cónico es inferior al 50 %.

15 **Lista de Signos de Referencia**

1: dispositivo de punción; 10: carcasa; 20: cuerpo de pistón; 21: placa de pistón; 21b: ranura; 30: miembro de microagujas; 31: base; 31b: proyección; 32: microagujas; 40: resorte helicoidal cónico; 50: tapa; P: pistón

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de punción (1) para transferir un ingrediente activo a un cuerpo a través de la piel, perforando la piel con una microaguja (32), comprendiendo el dispositivo de punción:
- 5 una carcasa tubular (H);
 un pistón (P) que tiene un cuerpo de pistón (20) dispuesto de manera deslizante dentro de la carcasa, y que tiene una superficie principal que interseca en una dirección de deslizamiento, y una pluralidad de microagujas que están dispuestas en el lado de superficie principal; y
- 10 un resorte helicoidal cónico (40) dispuesto dentro de la carcasa y que proporciona al pistón una fuerza de empuje, en donde la relación entre el peso del cuerpo de pistón y el peso total del cuerpo de pistón, la pluralidad de microagujas y el resorte helicoidal cónico es inferior al 50 %.
2. Un dispositivo de punción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pistón tiene un cuerpo de pistón formado con una ranura (21b) y un miembro de microagujas (30) provisto de una pieza de acoplamiento (31b), adaptada para enganchar con la ranura; y
- 15 en donde el miembro de microagujas incluye una superficie que constituye la superficie principal del pistón, sobresaliendo la pluralidad de microagujas desde la superficie.
3. Un dispositivo de punción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el resorte helicoidal cónico está formado por un alambre de acero inoxidable, un alambre de piano o un alambre de cobre.
- 20 4. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el resorte helicoidal cónico tiene una altura libre (h) de al menos tres veces el diámetro (d) de alambre del mismo.
- 25 5. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el resorte helicoidal cónico tiene una altura libre de al menos 1 mm a 100 mm.
6. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde un alambre de metal que constituye el resorte helicoidal cónico no tiene una parte superpuesta según se mira en una dirección de extensión de una línea central del resorte helicoidal cónico.
- 30 7. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el resorte helicoidal cónico tiene ambas partes terminales recortadas de manera plana a lo largo de un plano virtual ortogonal a la línea central del resorte helicoidal cónico.
- 35 8. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el resorte helicoidal cónico tiene un diámetro máximo (D1) de 1 mm a 100 mm.
9. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el resorte helicoidal cónico tiene un diámetro mínimo (D2) de al menos 1/1000, pero inferior a 1 vez el diámetro máximo del mismo.
- 40 10. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el resorte helicoidal cónico tiene un diámetro (d) de alambre de 0,01 mm a 2 mm.
- 45 11. Un dispositivo de punción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el resorte helicoidal cónico tiene una carga de 10,8 N (1100 gf) a 49 N (5000 gf) bajo compresión.

Fig.1

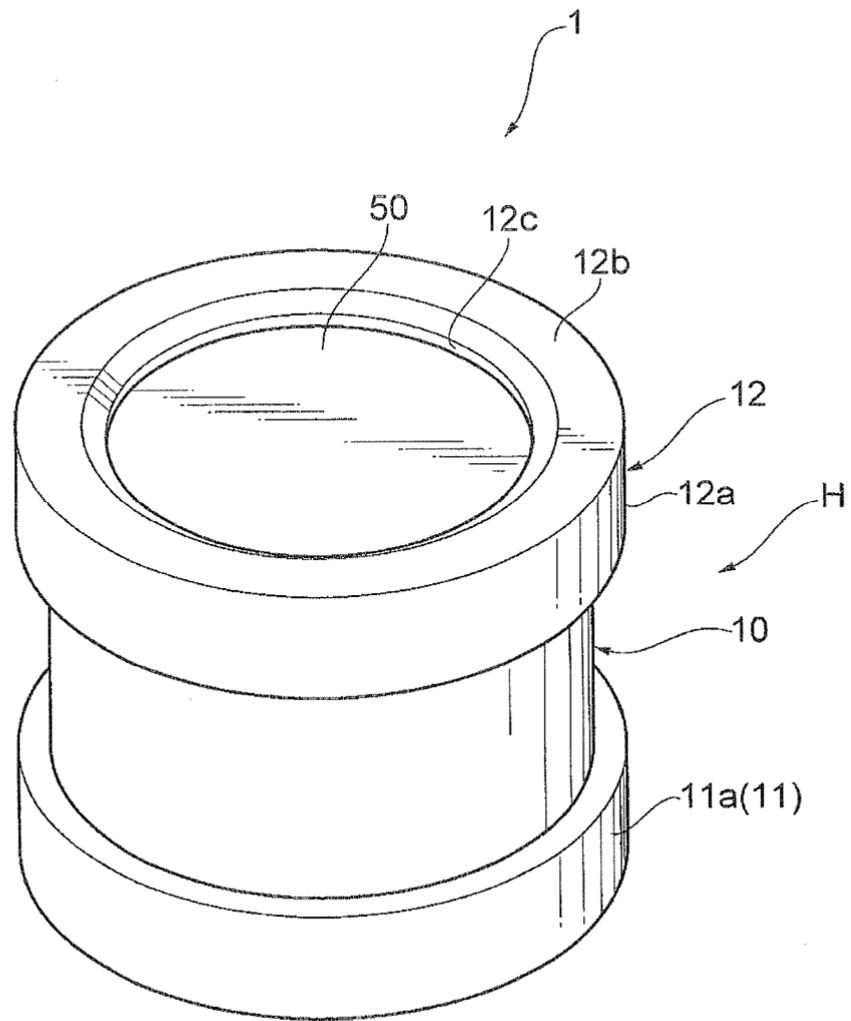


Fig.2

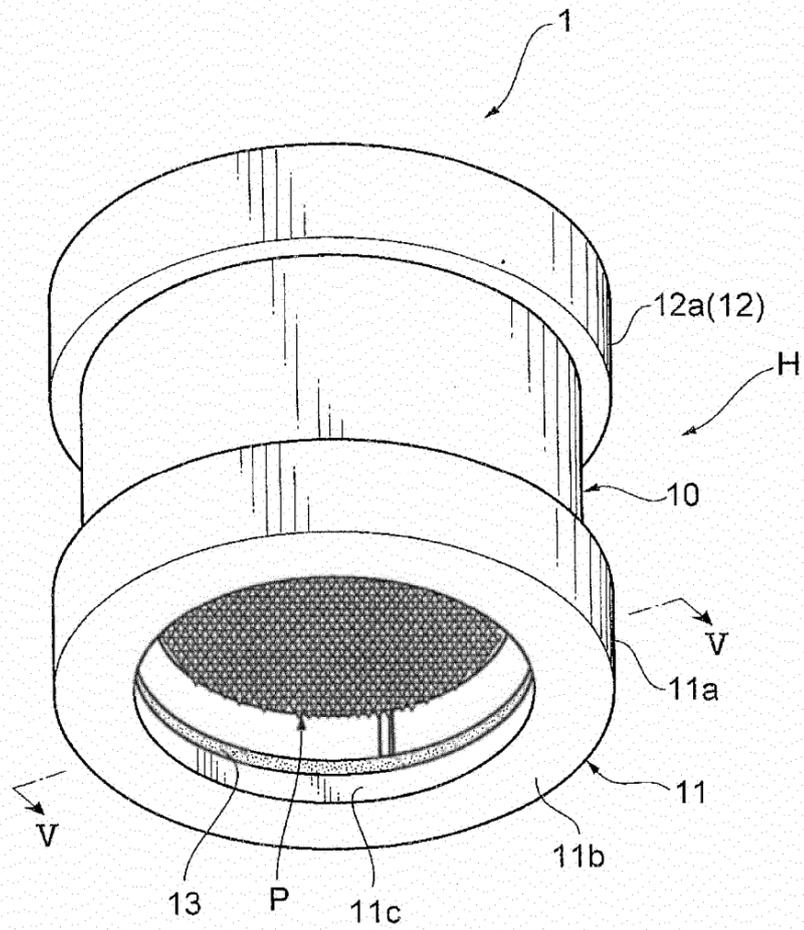


Fig.3

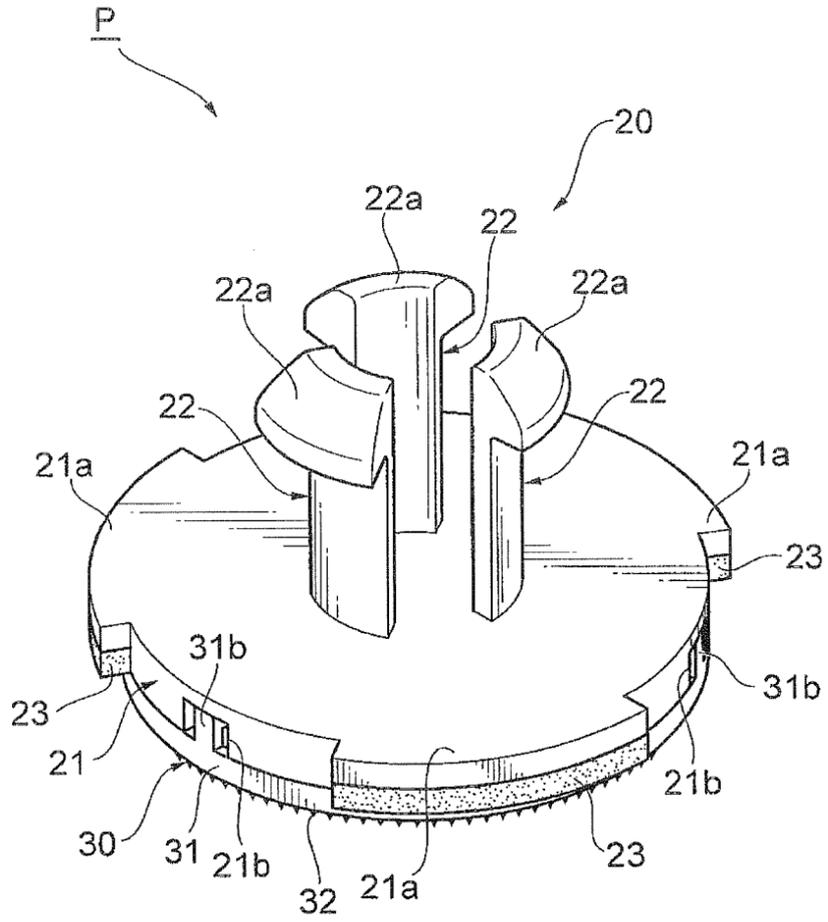


Fig.4

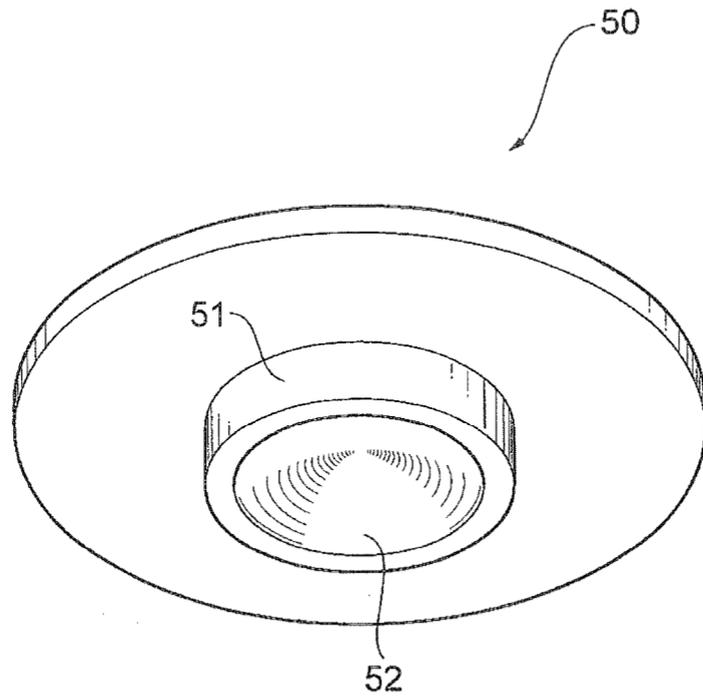
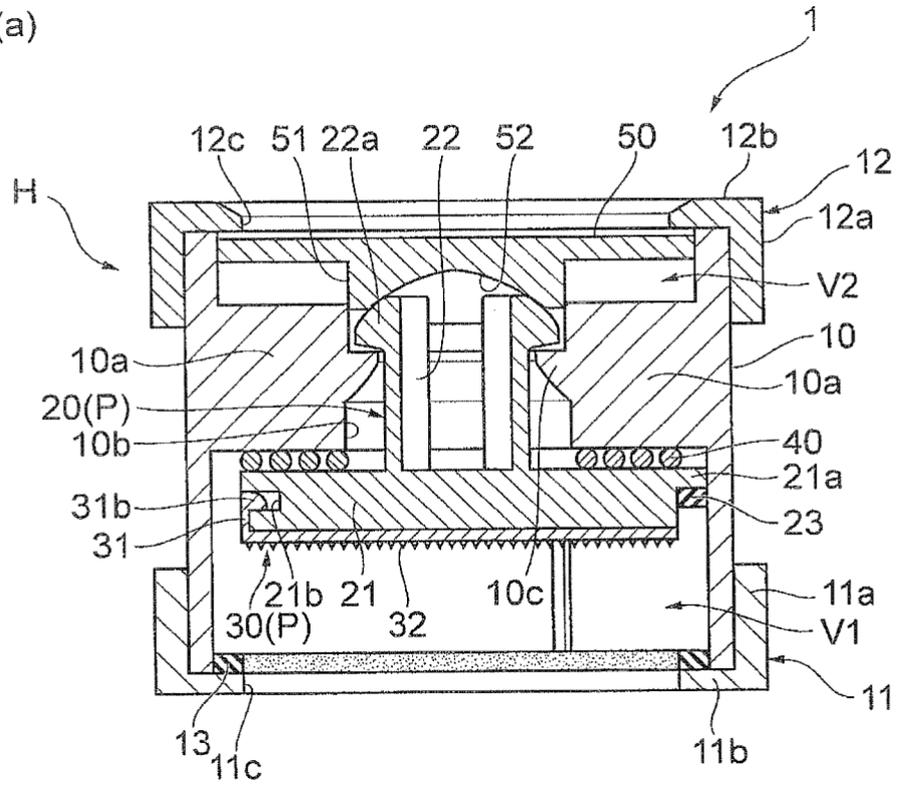


Fig.5

(a)



(b)

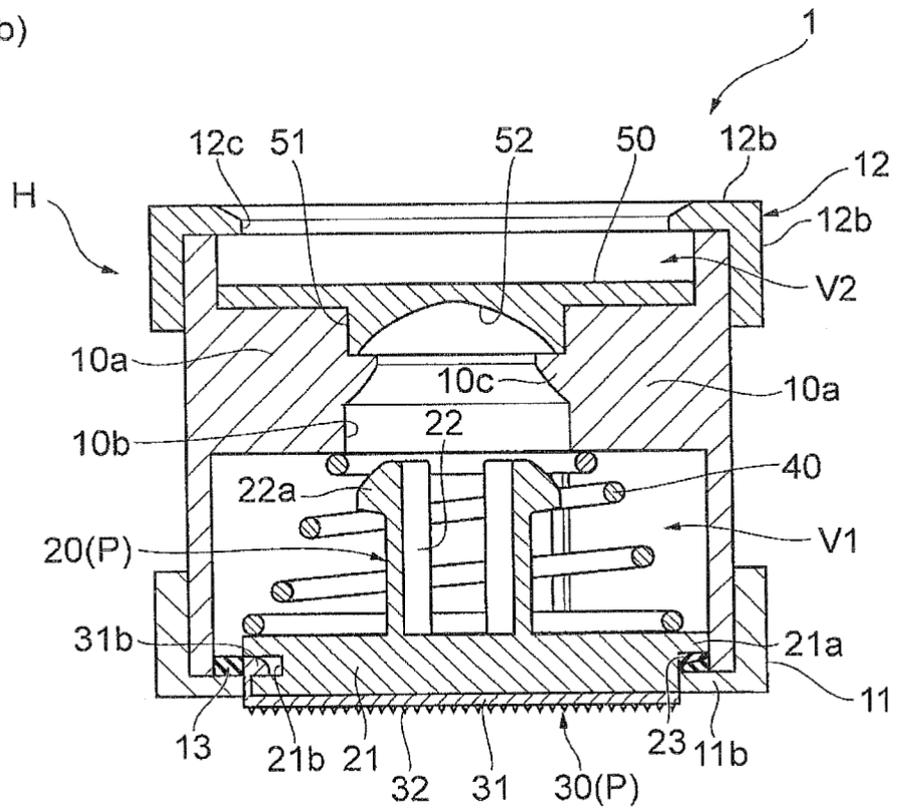


Fig. 6

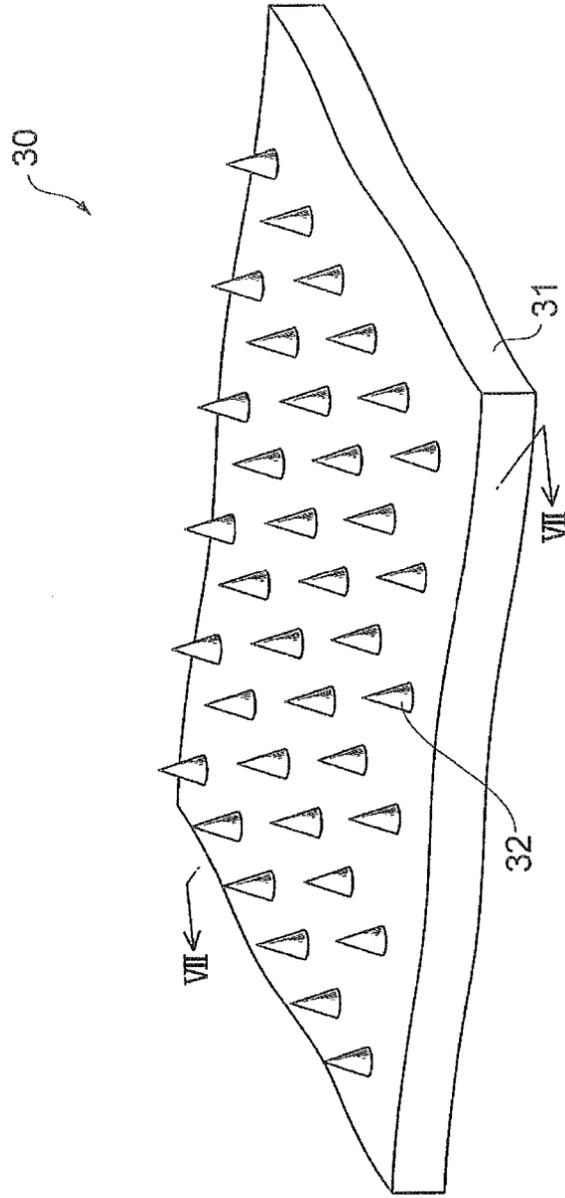


Fig.7

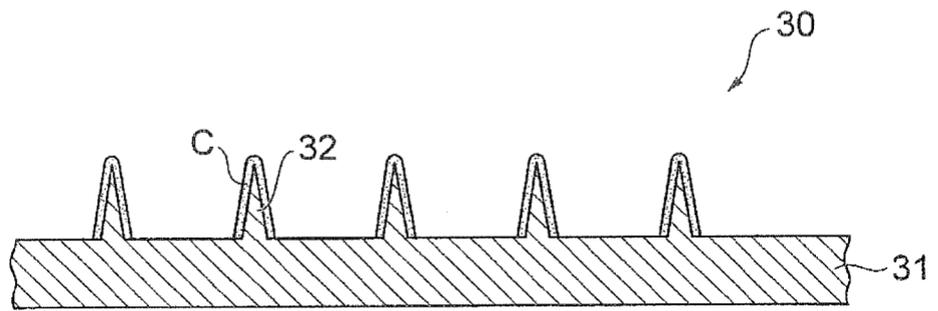


Fig.9

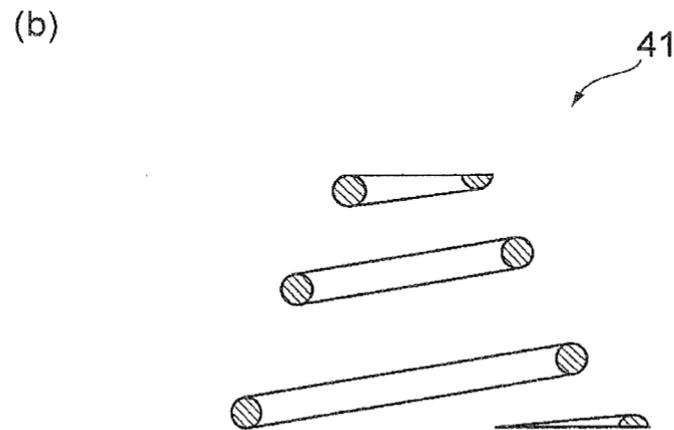
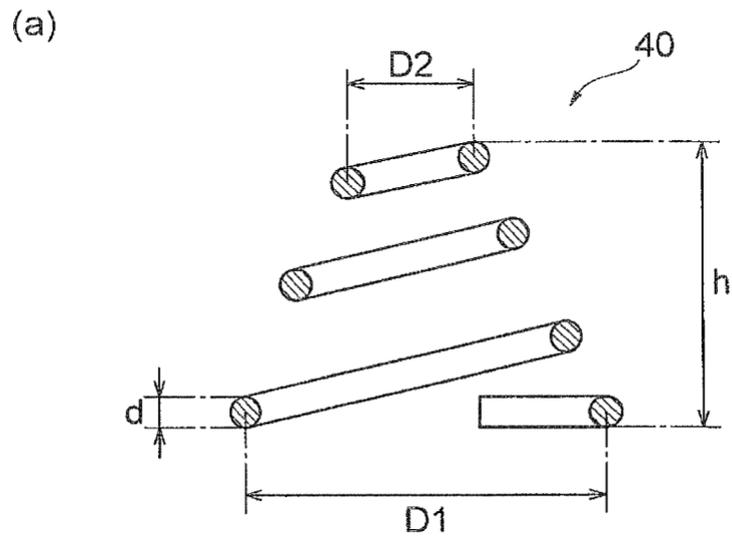
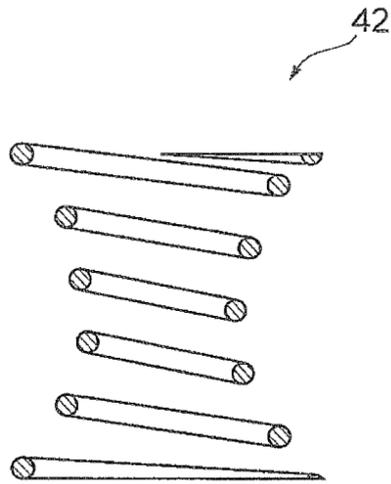


Fig. 10

(a)



(b)

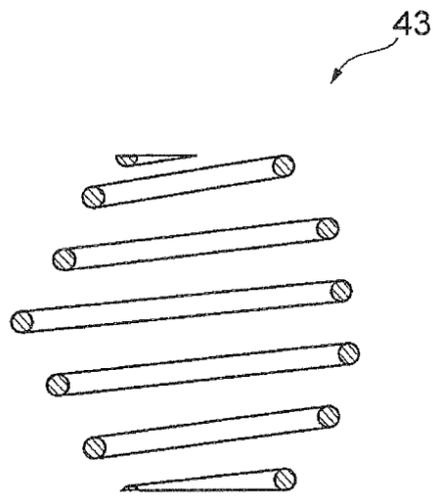


Fig.11

	Diámetro de alambre d [mm]	Diámetro de mínimo de espira D1 [mm]	Diámetro máximo de espira D2 [mm]	Número total de vueltas [vueltas]	Altura libre h [mm]	Altura sólida [mm]	Material	Peso del pistón		Peso del resorte [g]	Carga bajo compresión [gf]	Velocidad promedio [m/s]
								Peso del cuerpo de pistón [g]	Peso del miembro de microagujas [g]			
Ejemplo 1	0,6	7,8	3,0	3,5	3,85	0,6	SUS-304	0,43	0,1	0,133	1418	7,47
Ejemplo 2	0,7	10,7	3,9	2,75	4,0	0,7	SUS-304	0,34	0,1	0,200	1197	4,3
Ejemplo 3	0,7	10,7	3,9	2,75	5,0	0,7	SUS-304	0,34	0,1	0,200	1422	6,6
Ejemplo 4	0,9	12,1	4,1	3,5	4,0	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	1824	5,8
Ejemplo 5	0,9	12,1	4,1	3,5	5,0	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	2470	7,9
Ejemplo 6	0,9	12,1	4,1	3,5	6,9	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	3369	12,8
Ejemplo 7	0,9	12,1	4,1	3,5	7,4	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	3903	13,8
Ejemplo 8	0,9	12,1	4,1	3,5	7,9	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	3942	14,8
Ejemplo 9	1,1	16,1	5,5	3,5	4,0	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	1688	5,2
Ejemplo 10	1,1	16,1	5,5	3,5	5,0	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	2454	7,2
Ejemplo 11	1,1	16,1	5,5	3,5	7,1	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	3782	11,7
Ejemplo 12	1,1	16,1	5,5	3,5	7,6	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	3664	12,9
Ejemplo 13	1,1	16,1	5,5	3,5	8,1	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	3923	13,1
Ejemplo 14	1,1	16,1	5,5	3,5	8,6	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	4151	13,8
Ejemplo 15	1,1	16,1	5,5	3,5	9,1	1,1	SUS-304	0,34	0,1	0,737	4520	15,9
Ejemplo 16	1,2	18,0	6,0	3,5	7,2	1,2	SUS-304	0,34	0,1	1,179	4265	10,6
Ejemplo 17	1,2	18,0	6,0	3,5	7,7	1,2	SUS-304	0,34	0,1	1,179	4388	11,9
Ejemplo 18	1,2	18,0	6,0	3,5	8,2	1,2	SUS-304	0,34	0,1	1,179	4412	12,0
Ejemplo 19	1,2	18,0	6,0	3,5	8,7	1,2	SUS-304	0,34	0,1	1,179	4309	13,4
Ejemplo 20	1,2	18,0	6,0	3,5	9,2	1,2	SUS-304	0,34	0,1	1,179	4668	16,3
Ejemplo 21	1,2	18,0	6,0	3,5	9,7	1,2	SUS-304	0,34	0,1	1,179	4848	17,8
Ejemplo 22	0,9	12,1	4,1	3,5	9,0	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	4205	17,9
Ejemplo 23	0,9	12,1	4,1	3,5	9,0	0,9	SUS-304	0,74	0,1	0,450	4205	12,8
Ejemplo 24	0,9	12,1	4,1	3,5	10,0	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	4519	19,0
Ejemplo 25	0,9	12,1	4,1	3,5	10,0	0,9	SUS-304	0,74	0,1	0,450	4519	13,8
Ejemplo 26	0,9	12,1	4,1	3,5	11,0	0,9	SUS-304	0,34	0,1	0,450	4664	20,5
Ejemplo 27	0,9	12,1	4,1	3,5	11,0	0,9	SUS-304	0,74	0,1	0,450	4664	15,0
Ejemplo comparativo 1	1,2	18,0	18,0	3,5	32,6	4,2	SUS-304	0,34	0,1	1,78	2520	17,8
Ejemplo comparativo 2	1,2	6,0	6,0	3,5	7,9	4,2	SUS-304	0,34	0,1	0,59	8934	17,8

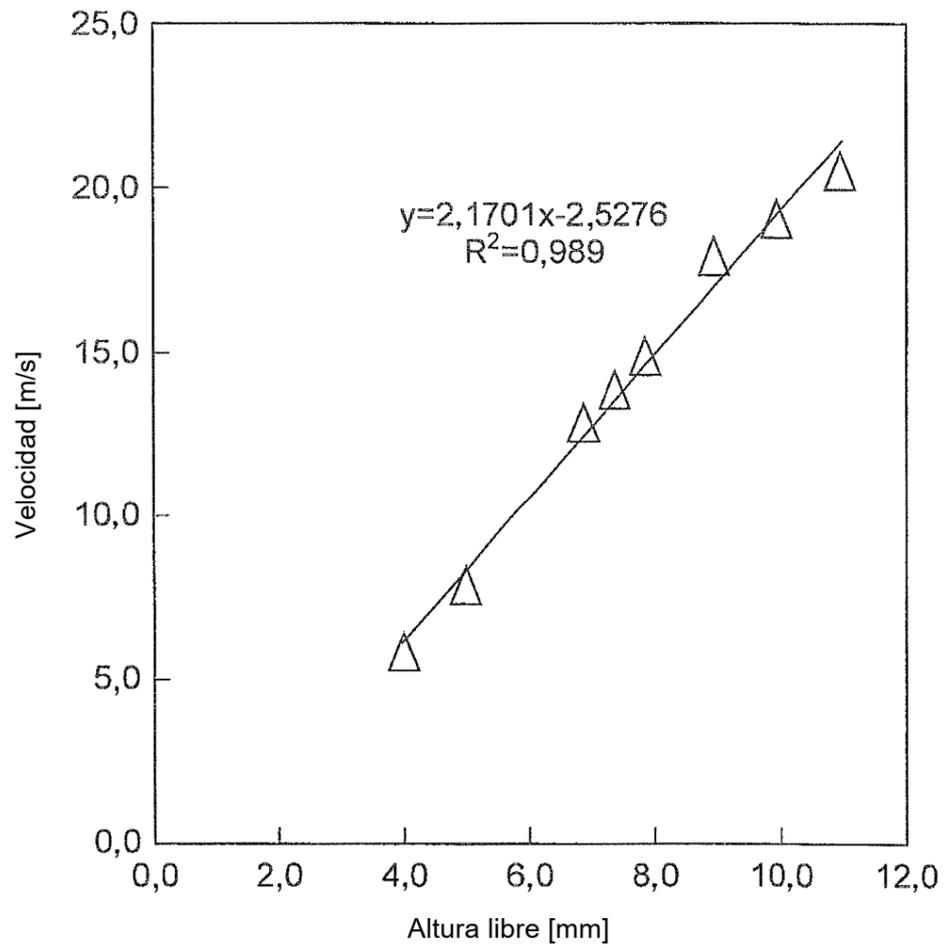
Fig.12

Fig.13

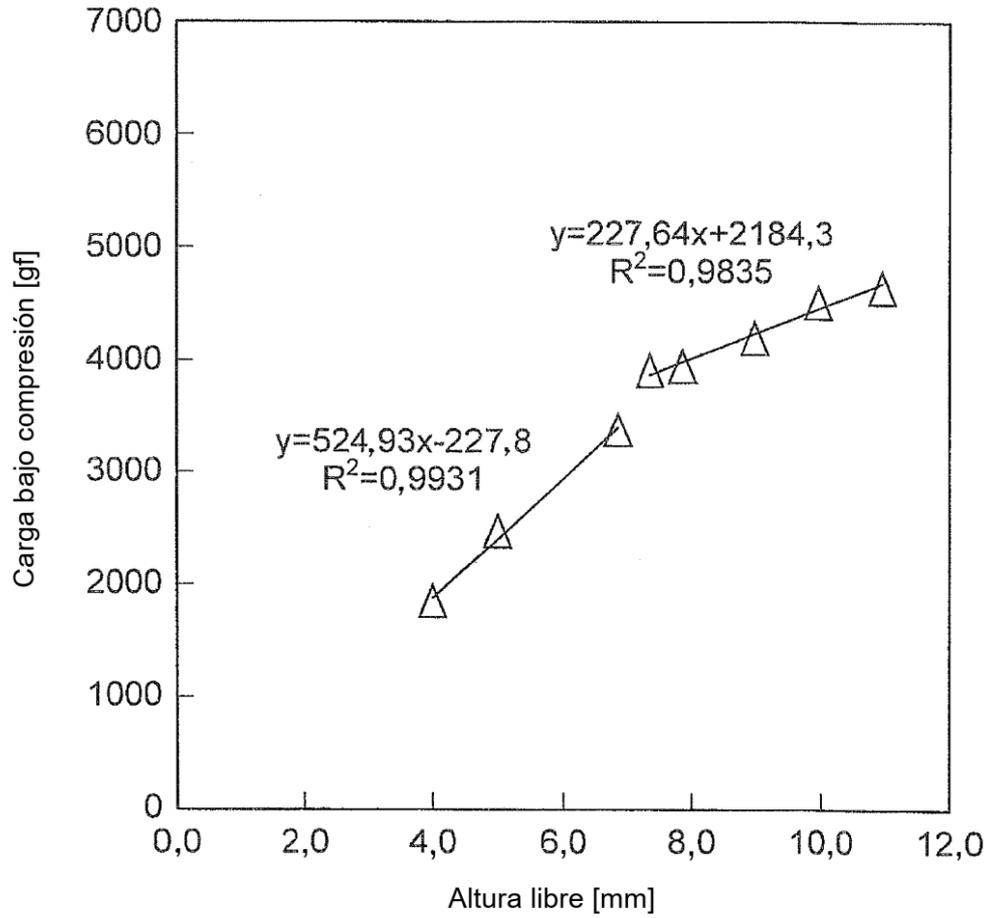


Fig.14

	Diámetro de alambre d [mm]	Diámetro máximo de espira D1 [mm]	Diámetro mínimo de espira D2 [mm]	Número total de vueltas [vueltas]	Altura libre h [mm]	Altura sólida [mm]	Material	Peso del pistón		Peso del resorte [g]	Tiempo de tratamiento térmico [min]	Carga bajo compresión vs. Inicial [%]		Velocidad promedio [m/s]			
								Peso del cuerpo de pistón [g]	Peso del miembro de microaguas [g]			Inicial	60 °C	[m/s]	vs. Inicial [%]	Inicial	60 °C
Ejemplo 28	0,9	12,1	4,1	3,5	7,9	0,9	SUS-304	0,74	0,1	0,450	10	100	91,7	12,0	10,9	100	90,9
Ejemplo 29	0,9	12,1	4,1	3,5	7,9	0,9	SUS-304	0,74	0,1	0,450	20	100	93,4	11,8	11,6	100	98,4
Ejemplo 30	0,9	12,1	4,1	3,5	7,9	0,9	SUS-304	0,25	0,1	0,450	10	100	91,7	16,4	16,4	100	99,7