

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 508**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61N 2/00 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2013 PCT/JP2013/066039**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2013 E 13803698 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2859910**

54 Título: **Lámina de microagujas**

30 Prioridad:

12.06.2012 JP 2012133214

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

13.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOMINAMI KAZUYA;
NISHIMURA SHINPEI;
TOKUMOTO SEIJI;
OGURA MAKOTO;
MATSUDO TOSHIYUKI y
YAMAMOTO NAOKI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 786 508 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

Lámina de microagujas

5 Campo técnico

Se proporciona un método para preparar una lámina de microagujas con microagujas elevadas. El método contiene las características definidas en la reivindicación 1.

10 Antecedentes de la técnica

Se conocen microagujas a través de las cuales se administra un componente activo por la piel y aparatos que incluyen las microagujas. Por ejemplo, un aparato con microestructura giratoria divulgado en la literatura de patente 1 descrita a continuación incluye un material de base curvada y una estructura de rodillo con una pluralidad de microelementos fijados a una primera superficie del material de base. La pluralidad de microelementos tiene un tamaño predeterminado y una forma predeterminada con el fin de permitir que el aparato de microestructura penetre en el estrato córneo de la piel cuando el aparato de microestructura se coloca en la piel y rueda en una dirección predeterminada.

El documento US2007/161964 divulga un dispositivo de matriz de microagujas que incluye un sustrato sustancialmente plano que tiene una matriz de aperturas y una pluralidad de microagujas que sobresalen en un ángulo del sustrato plano. Las microagujas tienen una porción de base integralmente conectada al sustrato, una porción del extremo de punta distal a la porción de base y la porción del cuerpo entre ellas.

El documento WO2007/127811 divulga un sistema de administración transdérmica de fármacos con microproyecciones para alterar una superficie corporal a un individuo. Al menos algunas de las microproyecciones forman grupos en una matriz de microproyecciones.

El documento EP 1360935 A1 divulga una tira continua de muestras, que se disponen en una fila. Cada muestra tiene una aguja en el frente. Las muestras están expuestas cuando la tira con las muestras pasa entre los rodillos, mientras se flexionan lejos del rebaje, en el que se proporcionan en la tira.

Lista de referencias

Literatura de patente

Literatura de patente 1: JP 2005-503210 A

Sumario de la invención

40 Problema técnico

Sin embargo, en el aparato de microestructura descrito en la literatura de patente 1, los microelementos están expuestos en el rodillo, y así, las agujas pueden entrar en contacto con o quedar atrapadas en otro objeto (por ejemplo, la piel o la ropa del usuario) antes de que el componente activo se aplique a la piel a través de las microagujas. Así, ha habido una demanda para garantizar la seguridad en el manejo de las microagujas.

Solución al problema

Las referencias a "realizaciones" en lo sucesivo y a lo largo de la descripción que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas simplemente representan posibles ejecuciones a modo de ejemplo y, por lo tanto, no forman parte de la presente invención.

En particular, se proporciona un método para preparar una lámina de microagujas con microagujas elevadas. El método tiene las características definidas en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se definen realizaciones preferidas adicionales.

En lo sucesivo, algunas láminas de microagujas se describen como otras realizaciones. Las realizaciones se refieren a un método para preparar una lámina de microagujas con microagujas elevadas.

En dicha realización, las microagujas se mantienen sustancialmente a lo largo de la superficie principal de la lámina hasta que la lámina se dobla. Esto significa que las puntas de las microagujas no sobresalen de la superficie principal antes de que las microagujas se apliquen a la piel. Así, se evita que las microagujas entren en contacto con o queden atrapadas en otro objeto, a menos que la lámina de microagujas se aplique a la piel. Como resultado, la seguridad en el manejo de las microagujas puede ser garantizada.

En la lámina de microagujas según otra realización, la lámina puede doblarse cuando una parte de la lámina que no

está en contacto con la piel entra en contacto con la piel, y las microagujas situadas en la parte pueden levantarse desde la superficie principal. En este caso, las microagujas se levantan desde la superficie principal inmediatamente antes de que las microagujas perforen la piel. Por lo tanto, la seguridad en el manejo de las microagujas puede ser garantizada.

5 Además, en la lámina de microagujas según otra realización, las microagujas pueden formarse en líneas que se extienden a lo largo de una dirección ortogonal a una dirección en la que la lámina es guiada hacia la piel, y la lámina puede ser guiada hacia la piel para elevar las microagujas línea por línea. Elevar las microagujas línea por línea de esta manera permite que las microagujas de la lámina se eleven de forma fiable antes de que las microagujas perforen la piel.

10 En la lámina de microagujas según otra realización, un ángulo máximo entre la microaguja elevada de la superficie principal y una línea virtual desde un centro de curvatura de la lámina hasta una raíz de la microaguja puede ser superior a 90 grados. En este caso, la longitud de una parte de la microaguja que perfora la piel aumenta, mejorando así la permeabilidad cutánea del componente activo.

15 En la lámina de microagujas según otra realización, el ángulo máximo puede ser de 95 a 130 grados. En este caso, la longitud de una parte de la microaguja que perfora la piel aumenta, mejorando así la permeabilidad cutánea del componente activo.

20 En la lámina de microagujas según otra realización, una relación de una longitud de la microaguja al radio de curvatura de la lámina puede ser superior a 0,20. Establecer la relación entre el radio de curvatura de la lámina y la longitud de la microaguja de esta manera permite a las microagujas perforar la piel de forma fiable.

25 En la lámina de microagujas según otra realización, un ángulo de punción de la microaguja elevada a la piel puede ser de al menos 34 grados e inferior a 180 grados.

En la lámina de microagujas según otra realización, la lámina puede tener forma de una banda.

30 En la lámina de microagujas según otra realización, la lámina de microagujas puede utilizarse con otra técnica de promoción de la absorción percutánea, y la otra técnica de promoción de la absorción percutánea puede incluir al menos una entre electricidad, presión, campo magnético, y onda ultrasónica.

35 **Efectos ventajosos de la invención**

Según un aspecto de la presente invención, la seguridad en el manejo de las microagujas puede ser garantizada.

Breve descripción de los dibujos

40 [Figura 1] La Figura 1 es una vista en perspectiva de un aparato de punción según una primera realización vista desde atrás.

[Figura 2] La Figura 2 es una vista en perspectiva ampliada de una porción de flexión representada en la Figura 1.

45 [Figura 3] La Figura 3 es una vista en planta de una lámina de microagujas según la primera realización.

[Figura 4] La Figura 4 es una vista en perspectiva que representa un estado en el que la lámina de microagujas está instalada en el aparato de punción.

50 [Figura 5] La Figura 5 es un diagrama que representa una aplicación de la lámina de microagujas en la piel.

[Figura 6] La Figura 6 es una vista en perspectiva ampliada que representa un estado en el que las microagujas se han levantado de la superficie principal de la lámina.

55 [Figura 7] La Figura 7 es un diagrama que representa esquemáticamente la elevación y la punción de la microaguja.

[Figura 8] La Figura 8 es una vista en perspectiva de una lámina de microagujas según una segunda realización.

60 [Figura 9] La Figura 9 es un diagrama que representa una aplicación de la lámina de microagujas según la segunda realización en la que (a) es una vista en perspectiva, y (b) es una vista lateral.

[Figura 10] La Figura 10 es un diagrama que representa esquemáticamente una forma de punción en un ejemplo.

65 [Figura 11] La Figura 11 es un diagrama que representa esquemáticamente el estado de las microagujas después de la punción en el ejemplo.

[Figura 12] La Figura 12 es un gráfico que representa una relación entre el ángulo de elevación y la longitud de punción (Ejemplo 1).

5 [Figura 13] La Figura 13 es un gráfico que representa una relación entre una relación de longitud de aguja/radio de curvatura y la longitud de punción (Ejemplo 2).

[Figura 14] La Figura 14 es un gráfico que representa una relación entre la relación de longitud de aguja/radio de curvatura y el ángulo de punción (Ejemplo 2).

10 Descripción de las realizaciones

Se describirán en detalle a continuación realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos. En la descripción de los dibujos, los elementos idénticos o similares se denotan por referencia idéntica, y se omiten las descripciones duplicadas. En lo sucesivo, se describen algunas realizaciones de láminas de microagujas. La propia reivindicación se refiere a un método.

(Primera realización)

20 Las estructuras de un aparato de punción 10 y una lámina de microagujas 20 según una primera realización se describirán utilizando las Figuras 1 a 3. La lámina de microagujas 20 es un instrumento con un gran número de microagujas que perforan una piel. El aparato de punción 10 es un aparato auxiliar utilizado para aplicar la lámina de microagujas 20 a la piel.

25 En primer lugar, se describirá el aparato de punción 10. Como se representa en la Figura 1, el aparato de punción 10 se produce combinando tres placas delgadas, y generalmente tiene forma de J en su conjunto. Específicamente, el aparato de punción 10 comprende una primera placa (porción de accionamiento 11) que entra en contacto con la lámina de microagujas 20 durante su uso, una segunda placa (porción de agarre 12) agarrada por un usuario, y una tercera placa (porción intermedia 13) que conecta la primera placa y la segunda placa entre sí. En la primera realización, la porción de agarre 12 es aproximadamente el doble de la porción de accionamiento 11 y la porción intermedia 13 en longitud. Sin embargo, las longitudes de estas porciones pueden establecerse opcionalmente. Además, en la primera realización, el ángulo entre la porción de accionamiento 11 y la porción intermedia 13 y el ángulo entre la porción de agarre 12 y la porción intermedia 13 son ambos obtusos, pero también pueden establecerse opcionalmente. La porción de accionamiento 11, la porción de agarre 12, y la porción intermedia 13 pueden ser moldeadas integralmente. Un ejemplo de un material para las placas es el plástico, tal como un acrílico. Sin embargo, el material no está sujeto a ninguna limitación, y por ejemplo, se puede utilizar un metal u otro tipo de resina para producir el aparato de punción 10.

40 En la memoria descriptiva, un lado del aparato de punción 10 se orienta hacia arriba (el lado superior en la Figura 1) cuando el aparato de punción 10 se coloca de manera que la porción intermedia 13 se coloca por encima de la porción de accionamiento 11 y la porción de agarre 12 se define como un exterior del aparato de punción 10. Un lado del aparato de punción 10 orientado hacia abajo (el lado inferior en la Figura 1) en este caso se define como un interior del aparato de punción 10. Cuando se aplica un componente activo al cuerpo vivo utilizando el aparato de punción 10 y la lámina de microagujas 20, el interior del aparato de punción 10 se encuentra sobre la piel del cuerpo vivo.

45 Un extremo inicial de la porción de accionamiento 11 funciona como una porción de flexión 14 utilizada para doblar la lámina de microagujas 20. Como se representa en la Figura 2, la porción de flexión 14 tiene una forma tal que, hacia un extremo inicial de la porción de flexión 14, el interior de la misma (primera superficie) se estrecha hacia el exterior de la misma (una segunda superficie opuesta a la primera superficie) y de tal manera que el extremo inicial es redondo. Sin embargo, la forma de la porción de flexión 14 no se limita a esto. Por ejemplo, el valor del radio de curvatura r (véase la Figura 7) de la redondez del extremo inicial puede establecerse opcionalmente, una parte de la porción de flexión 14 no necesita ser necesariamente cónica, o el extremo inicial no necesita ser redondeado. Así, se puede adoptar una porción de flexión angulada similar al extremo inicial de la porción de agarre 12.

55 Una pluralidad de porciones de guía 15 se proporciona en el exterior de la porción de accionamiento 11, la porción de agarre 12, y la porción intermedia 13 para guiar la lámina de microagujas 20 a la porción de flexión 14 mientras se sostiene la lámina de microagujas 20 a lo largo de una superficie externa del aparato de punción 10. Las porciones de guía 15 están dispuestas a intervalos predeterminados a lo largo de una dirección longitudinal de la porción de accionamiento 11, la porción de agarre 12, y la porción intermedia 13. En la primera realización, cada una de las porciones de guía 15 se forma utilizando un par de miembros en forma de L invertida dispuestos uno frente al otro en una dirección de anchura del aparato de punción 10. Por supuesto, la estructura de las porciones de guía 15 no está sujeta a ninguna limitación, y las porciones de guía 15 pueden configurarse utilizando cualquier medio mecánico o de control.

65 A continuación, se describirá la lámina de microagujas 20. Como se representa en la Figura 3, la lámina de microagujas 20 tiene forma de banda, y tiene una pluralidad de microagujas 22 formadas en la lámina sustancialmente a lo largo de una superficie principal 21 de la lámina. Las microagujas 22 están dispuestas en línea en la dirección longitudinal

y en la dirección de anchura de la lámina. Las puntas de todas las microagujas 22 se orientan excepcionalmente hacia un extremo de la lámina (dirección izquierda en la Figura 3).

5 Los materiales para la lámina de microagujas 20 y las microagujas 22 no están limitados. Por ejemplo, la lámina de microagujas 20 y las microagujas 22 pueden ser producidas utilizando cualquiera de los materiales tales como acero inoxidable, polietileno-tereftalato (PET), otro metal, otra resina, un material biodegradable, un material cerámico, y un material bioabsorbible. Como alternativa, la lámina de microagujas 20 y las microagujas 22 pueden ser producidas utilizando una combinación de estos materiales.

10 Las microagujas 22 pueden formarse mediante grabado. Las microagujas 22 pueden formarse perforando una lámina con un producto químico cuando la lámina es metálica o perforando una lámina con un láser cuando la lámina no es metálica. En estos casos, se crea un vacío alrededor de cada una de las microagujas 22. Por supuesto, las microagujas 22 pueden formarse mediante una técnica distinta del grabado. Como se representa en la Figura 3, las microagujas 22 son triangulares según la primera realización. Sin embargo, la forma de la microaguja no está sujeta a ninguna limitación. En cualquier caso, las microagujas 22 no necesitan ser previamente elevadas de la superficie principal 21 de la lámina, permitiendo que la lámina de microagujas 20 sea fácil y barata de fabricar.

20 Las dimensiones de la lámina de microagujas 20 tampoco están limitadas. Específicamente, un límite inferior del espesor puede ser de 5 μm o 20 μm , y un límite superior del espesor puede ser de 1000 μm o 300 μm . Un límite inferior de longitud puede ser de 0,1 cm o 1 cm, y un límite superior de longitud puede ser de 50 cm o 20 cm. Un límite inferior de anchura puede ser de 0,1 cm o 1 cm, y un límite superior de anchura puede ser de 60 cm o 30 cm. Los límites inferiores de longitud y la anchura de la lámina de microagujas 20 se establecen teniendo en cuenta la cantidad de componente activo administrado. Los límites superiores de longitud y anchura se establecen teniendo en cuenta el tamaño del cuerpo vivo.

25 Los parámetros de las microagujas 22 tampoco están limitados. Específicamente, un límite inferior de altura de la aguja puede ser de 10 μm o 100 μm , y un límite superior de altura de la aguja puede ser de 10000 μm o 1000 μm . Un límite inferior de densidad de las agujas puede ser de 0,05/cm² o 1/cm², y un límite superior de densidad de las agujas puede ser de 10000/cm² o 5000/cm². El límite inferior de densidad resulta de la conversión del número y el área de las agujas a través de las cuales se puede administrar 1 mg de componente activo. El límite superior de densidad es un valor límite establecido teniendo en cuenta la forma de la aguja.

30 Las dimensiones del aparato de punción 10 pueden determinarse según las dimensiones de la lámina de microagujas 20. Por ejemplo, la longitud del aparato de punción 10 (la suma de las longitudes de la porción de accionamiento 11, la porción intermedia 13, y la porción de agarre 12) a lo largo de una superficie externa de la misma puede ser igual o inferior a la longitud de la lámina de microagujas 20.

35 Entre los posibles métodos para preparar un componente activo aplicado a la piel se incluye una técnica de recubrimiento previo del componente activo en la propia lámina de microagujas 20, una técnica para aplicar el componente activo sobre la piel antes de que las microagujas 22 perforen la piel, y una técnica para aplicar el componente activo sobre la piel después de que las microagujas 22 perforen la piel. Cuando el componente activo está precubierto en la lámina de microagujas 20, un líquido de recubrimiento con una viscosidad predeterminada se aplica preferentemente en toda la lámina con un espesor lo más uniforme posible. Ya que las microagujas 22 se encuentran a lo largo de la superficie principal 21, tal aplicación puede lograrse fácilmente. El recubrimiento puede realizarse mediante el principio de impresión por serigrafía o cualquier otro método. Cuando se utiliza una lámina biodegradable, el componente activo puede estar contenido en la propia lámina.

40 A continuación, utilizando las Figuras 4 a 7, se describirá un método para utilizar el aparato de punción 10 y la lámina de microagujas 20 según la primera realización. En primer lugar, como se representa en la Figura 4, el usuario pasa la lámina de microagujas 20 a través de la pluralidad de porciones de guía 15 y mueve un extremo de la lámina de microagujas 20 a la vecindad de la porción de flexión 14, para sostener la lámina de microagujas 20 a lo largo de la superficie externa del aparato de punción 10. En este momento, el usuario coloca la lámina de microagujas 20 en el aparato de punción 10 de modo que las puntas de las microagujas 22 se dirijan hacia la porción de flexión 14. Posteriormente, el usuario aplica el extremo de la lámina de microagujas 20 a la piel (más específicamente, a un borde de un sitio o cerca del mismo donde se aplicará el componente activo).

45 Posteriormente, como se representa en la Figura 5, el usuario mueve el aparato de punción 10 sobre la piel S para doblar la lámina de microagujas 20 en un ángulo agudo, moviendo así la porción de flexión 14 hacia adelante. Esta operación permite que la lámina de microagujas 20 sea guiada a la porción de flexión 14, y una parte de la lámina de microaguja 20 que ha alcanzado a la porción de flexión 14 se dobla a lo largo de la porción de flexión 14. Entonces, como se representa en la Figura 6, las microagujas 22 situadas en la porción de flexión se levantan de la superficie principal 21 de la lámina. Las microagujas 22 elevadas perforan la piel S como se muestra en la Figura 5.

60 A este respecto, las microagujas 22 que se levantan a la vez son una línea de microagujas 22 a lo largo de una dirección de anchura (ortogonal a una dirección en la que la lámina de microagujas 20 es guiada). El ángulo entre cada una de las microagujas 22 elevadas y la superficie principal 21 es obviamente superior a 0 grados e inferior a

180 grados.

5 Un ángulo de punción θ (el ángulo entre cada una de las microagujas 22 y la piel S) en el que las microagujas 22 con una altura h elevada de la superficie principal 21 como se representa en la Figura 7 perforan la piel es también superior a 0 grados e inferior a 180 grados. El límite inferior del ángulo de punción puede ser de 20 grados, 34 grados, o 40 grados. Un límite superior del ángulo de punción puede ser de 160 grados, 140 grados, o 100 grados. Inmediatamente después de perforar la piel, las microagujas 22 son empujadas aún más dentro del cuerpo por el aparato de punción 10.

10 El valor r de la Figura 7 es indicativo del radio de curvatura en el extremo inicial de la porción de flexión 14. El ángulo máximo ϕ entre la microaguja 22 elevada desde la superficie principal 21 al doblar la lámina de microagujas 20 y una línea virtual V desde el centro de la curvatura C hasta la raíz de la microaguja es superior a 90 grados. Por ejemplo, el ángulo máximo puede estar en un intervalo entre 95 y 130 grados o en un intervalo entre 95 y 120 grados.

15 Aumentando la relación (h/r) de la longitud de una aguja h al radio de curvatura r por encima de 0,20 permite que las microagujas 22 perforen de forma fiable la piel S.

20 Cuando el usuario mueve el aparato de punción 10 sobre la piel a una distancia deseada, la pluralidad de microagujas 22 dentro del intervalo de la distancia perfora la piel. Así, el usuario puede ajustar el área de aplicación de la lámina de microagujas 20 para administrar una cantidad deseada de componente activo.

25 Como se ha descrito anteriormente, según la primera realización, las microagujas 22 permanecen extendiéndose sustancialmente a lo largo de la superficie principal 21 de la lámina hasta que la lámina de microagujas 20 es doblada por la porción de flexión 14 del aparato de punción 10. Esto significa que las puntas de las microagujas 22 no sobresalen de la superficie principal 21. Así, a menos que se utilice el aparato de punción 10, se evita que las microagujas 22 puedan entrar en contacto con o quedar atrapadas en otro objeto (por ejemplo, la piel o la ropa del usuario). Como resultado, la seguridad en el manejo de las microagujas 22 puede ser garantizada. Por ejemplo, el usuario puede almacenar y transportar con seguridad la lámina de microagujas 20 y preparar la lámina de microagujas 20 antes de su uso.

30 A este respecto, la lámina de microagujas 20 es fina y flexible y por lo tanto se puede aplicar a la piel según la forma del cuerpo vivo. Como resultado, el componente activo puede ser administrado de manera eficaz.

35 Además, en lugar de ejercer un impacto sobre la lámina de microagujas 20, el aparato de punción 10 eleva y empuja las microagujas 22 dentro de la piel para permitir que las agujas 22 perforen la piel. Así, el componente activo puede ser administrado al paciente sin ofrecer una sensación de miedo al paciente.

40 En la primera realización, las porciones de guía 15 guían la lámina de microagujas 20 a la porción de flexión 14 para elevar gradualmente las microagujas 22, permitiendo así ajustar el espectro de aplicación de las microagujas 22 a la piel. Además, tal orientación de la lámina de microagujas 20 puede lograrse mediante una fácil operación que consiste en mover la porción de flexión 14 hacia adelante en la piel. Es más, ya que las microagujas 22 levantan una línea a la vez, cada una de las microagujas 22 de la lámina de microagujas 20 puede ser elevada de forma fiable y perforar la piel.

45 En la primera realización, el extremo inicial de la porción de flexión 14 es redondo. Así, cuando la lámina de microagujas 20 se dobla, la presión de la porción de flexión 14 no se concentra en una posición particular de la lámina 20. Por lo tanto, cuando se aplica, se puede evitar de manera más fiable que la lámina de microagujas sea dañada. Además, ya que la porción de flexión 14 se estrecha como se ha descrito anteriormente, el usuario puede mover sin dificultades la porción de flexión 14 hacia adelante en la piel. Como resultado, la lámina de microagujas 20 puede aplicarse fácilmente.

(Segunda realización)

55 Utilizando la Figura 8 y la Figura 9, se describirá una lámina de microagujas 20 según una realización. Como se representa en la Figura 8, la lámina de microagujas 20 según la segunda realización se fija a una superficie de fijación 31 de un material de base 30 que entra en contacto con la piel cuando se aplica la lámina de microagujas 20. La lámina de microaguja 20 está protegida por una película desprendible 40. En otras palabras, la lámina de microagujas 20 se encuentra intercalado entre el material de base 30 y la película desprendible 40. Cuando la lámina de microagujas 20 se aplica a la piel, la película desprendible 40 se desprende del material de base 30 y la lámina 20.

60 El material de base 30 y la película desprendible 40 tienen la misma forma y tamaño. La longitud y la anchura de estos dos miembros son superiores a la longitud y la anchura, respectivamente, de la lámina de microagujas 20. Por supuesto, las formas del material de base 30 y la película desprendible 40 pueden determinarse opcionalmente. Además, los tamaños del material de base 30 y la película desprendible 40 pueden determinarse opcionalmente. Por ejemplo, se puede utilizar el material de base 30 y la película desprendible 40, cada uno de los cuales tiene la misma longitud y anchura que la de la lámina de microagujas 20.

Utilizando la Figura 9, se describirá un método para utilizar la lámina de microagujas 20 según la segunda realización. En primer lugar, el usuario desprende un extremo de la película desprendible 40 para exponer una parte de la superficie de fijación 31 del material de base 30, y fija la parte expuesta a la piel S. Posteriormente, el usuario fija el material de base 30 con la lámina de microagujas 20 anclada a la piel S mientras desprende gradualmente la película desprendible 40, para doblar la lámina de microagujas 20 en un ángulo agudo.

Entonces, las microagujas 22 situadas en una porción de flexión 20 se levantan línea por línea de una superficie principal 21 de la lámina. Las microagujas levantadas 22 perforan la piel S una tras otra. El ángulo entre cada una de las microagujas levantadas 22 y la superficie principal 21 y el ángulo de punción en el que las microagujas 22 perforan la piel son similares a los ángulos correspondientes en la primera realización. En la segunda realización, el usuario puede ajustar el área de aplicación de la lámina de microagujas 20 para administrar una cantidad deseada de componente activo.

La segunda realización permite ejercer efectos similares a los de la primera realización. Específicamente, las microagujas 22 permanecen extendiéndose sustancialmente a lo largo de la superficie principal 21 de la lámina hasta que la lámina de microagujas 20 es doblada directamente por el usuario. Así, a menos que la lámina de microagujas 20 se aplique a la piel, se evita que las microagujas 22 puedan entrar en contacto con o quedar atrapadas en otro objeto. Como resultado, la seguridad en el manejo de las microagujas 22 puede ser garantizada. Además, la lámina de microagujas 20 puede aplicarse a la piel según la forma del cuerpo vivo, y las microagujas 22 pueden ser elevadas línea por línea para permitir una punción fiable, como es el caso con la primera realización.

Ejemplos

La presente invención se describirá específicamente a continuación en base a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los ejemplos.

(Ejemplo 1)

Se realizaron experimentos en los que se utilizó una lámina de gel como alternativa a la piel y en los que las microagujas de la lámina de microagujas perforan la lámina de gel. Específicamente, una varilla fina cilíndrica (en adelante denominada "varilla cilíndrica") R se colocó a lo largo de la dirección de anchura de la lámina de microagujas 20. La lámina de microagujas 20 se dobló hacia atrás utilizando la varilla cilíndrica R para levantar las microagujas triangulares 22. Es más, la varilla cilíndrica R se movió a lo largo de una superficie superior de la lámina de gel G para permitir que las microagujas 22 perforaran la lámina de gel G. La Figura 10 representa esquemáticamente esta forma de punción. Además, la Figura 11 representa esquemáticamente el estado de las microagujas 22 después de la punción.

En el Ejemplo 1, se observó la relación entre un ángulo de elevación y una longitud de punción. El ángulo de elevación se refiere al ángulo máximo entre la microaguja levantada de la superficie principal de la lámina de microagujas al doblar hacia atrás la lámina de microagujas y una línea virtual desde el centro de rotación de la varilla cilíndrica hasta una raíz de la microaguja. El ángulo de elevación es sinónimo de un ángulo ϕ en la Figura 7. En la Figura 10, el ángulo de elevación es denotado por α . Por otro lado, la longitud de punción es el valor medio de las longitudes de las microagujas que han entrado en la lámina de gel. La longitud de punción de cada microaguja se obtiene restando la longitud de la parte expuesta de la microaguja (una longitud representada por el número de referencia D en la Figura 11) de la longitud total de la microaguja.

Se prepararon tres tipos de láminas de microagujas que tenía 5 μm , 10 μm , y 20 μm , respectivamente, de espesor. Las longitudes de las tres láminas de microagujas eran todas de 500 μm . Por otro lado, se prepararon dos tipos de varillas cilíndricas de 1,2 mm y 2,0 mm, respectivamente, de diámetro. Así, la combinación de la lámina de microagujas y la varilla cilíndrica tenía seis patrones.

La Figura 12 representa la relación entre el ángulo de elevación y la longitud de punción resultante de los experimentos realizados en los seis patrones. La abscisa del gráfico indica el ángulo de elevación (grados), y la ordenada del gráfico indica la longitud de punción (μm). Como se representa en el gráfico, el ángulo de elevación superó los 95 grados en todos los casos. Además, el gráfico indica que, para los tres tipos de láminas de microagujas, tanto el ángulo de elevación como la longitud de punción son superiores a la varilla cilíndrica de 1,2 mm de diámetro (grupo G2 en la Figura 12) que con la varilla cilíndrica de 2,0 mm de diámetro (grupo G1 en la Figura 12). Dado que cada una de las microagujas es triangular, la longitud de una incisión en la superficie de la piel aumenta constantemente con la longitud de punción, con el resultado de un aumento de la permeabilidad cutánea del componente activo. Por lo tanto, es preferible un mayor ángulo de elevación.

(Ejemplo 2)

En este ejemplo, se observó la relación entre la relación de la longitud de la microaguja al radio de curvatura (denominada en lo sucesivo "relación de la longitud de la aguja/radio de curvatura") y el ángulo de punción y la longitud

de punción. Como es el caso con el Ejemplo 1, en este ejemplo, se realizaron experimentos utilizando una lámina de gel como alternativa a la piel. La forma de elevar las microagujas triangulares y el método de punción fueron similares a la forma y el método correspondientes del Ejemplo 1 (véanse las Figuras 10 y 11). El radio de curvatura es la mitad del diámetro del cilindro. En la Figura 10, el ángulo de punción es denotado por β .

5 Para la lámina de microagujas, se prepararon seis patrones que eran combinaciones de dos tipos de espesor (10 μm y 20 μm) y tres tipos de longitud de la aguja (200 μm , 250 μm , y 500 μm). Se prepararon dos tipos de varillas cilíndricas de 1,2 mm y 2,0 mm, respectivamente, de diámetro. La relación de longitud de aguja/radio de curvatura implica la
 10 combinación de tres tipos de longitud de aguja y dos tipos de radio de curvatura (0,6 mm y 1,0 mm) y, por lo tanto, tiene un total de seis patrones como se ilustra a continuación.

$$0,5/0,6 \approx 0,83$$

$$0,5/1,0 = 0,50$$

$$0,25/0,6 \approx 0,42$$

$$15 \quad 0,2/0,6 \approx 0,33$$

$$0,25/1,0 = 0,25$$

$$0,2/1,0 = 0,20$$

20 La Figura 13 representa la relación entre la relación de longitud de aguja/radio de curvatura y la longitud de la punción (μm) resultante de los experimentos realizados en todas las combinaciones (12 patrones) de la lámina de microagujas y la varilla cilíndrica. Además, La Figura 14 representa la relación entre la relación de longitud de aguja/radio de curvatura y el ángulo de punción (grados) obtenida para los 12 patrones. Es más, la Tabla 1 ilustrada a continuación también representa los resultados ilustrados en los dos gráficos.

[Tabla 1]

Diámetro de cilindro (mm)	Longitud de aguja (mm)	Radio de curvatura	Longitud de aguja/radio de curvatura	Longitud de punción (μm) (espesor: 10 μm)	Ángulo de punción (grados) (espesor: 10 μm)	Longitud de punción (μm) (espesor: 20 μm)	Ángulo de punción (grados) (espesor: 20 μm)
φ1,2	0,5	0,6	0,83	266,0	93,8	256,7	95,6
φ2	0,5	1	0,50	106,67	61,56	125,67	66,68
φ1,2	0,25	0,6	0,42	45,33	59,93	59,33	62,15
φ1,2	0,2	0,6	0,33	31,33	48,34	61,67	57,58
φ2	0,25	1	0,25	0,00	40,63	38,00	37,68
φ2	0,2	1	0,20	0,00	18,64	0,0	33,7

Los resultados representados en las Figuras 13 y 14 y en la Tabla 1 indican que la punción se habilita cuando la relación de longitud de aguja/radio de curvatura es superior a 0,20. El ángulo de punción era igual o superior a 34 grados cuando se habilitó la punción.

5 La presente invención ha sido descrita en detalle basándose en las realizaciones de la misma. Sin embargo, la presente invención no se limita a las realizaciones anteriormente mencionadas. Se pueden hacer muchas variaciones a la presente invención dentro de un ámbito que no se aleje del de las reivindicaciones anexas.

10 En relación con la primera realización descrita anteriormente, cuando se proporciona un elemento correspondiente a la porción de flexión 14, la forma y la estructura del aparato de punción no están sujetas a ninguna limitación. Por ejemplo, el aparato de punción puede tener la forma de una sola varilla lineal. Como alternativa, el aparato de punción puede incluir cualquier estructura mecánica, eléctrica o electrónica o medios de control.

15 La forma de la lámina de microagujas no se limita a una forma similar a una banda. Por ejemplo, la lámina de microagujas puede ser un rectángulo con una longitud y una anchura sustancialmente iguales, o un círculo o una elipse. En relación con la primera realización descrita anteriormente, medios con funciones similares a las de las porciones de guía 15, es decir, una estructura o medios de control que guían la lámina de microagujas a la porción de flexión, pueden ser omitidos dependiendo de la forma de la lámina de microagujas.

20 En relación con la segunda realización descrita anteriormente, la lámina de microagujas 20 puede ser utilizada independientemente, y así, el material de base 30 y la película desprendible 40 no son indispensables.

25 La lámina de microagujas según la presente divulgación puede utilizarse con otra técnica de promoción de la absorción percutánea tal como la electricidad (iontoforesis), presión, campo magnético, o ultrasonido (sonoforesis). El uso de la lámina de microagujas con esta otra técnica permite un mayor aumento de la cantidad de fármaco absorbido.

Lista de signos de referencia

30 10 ... aparato de punción, 11 ... porción de accionamiento, 12 ... porción de agarre, 13 ... porción intermedia, 14 ... porción de flexión, 15 ... porción de guía, 20 ... lámina de microagujas, 21 ... superficie principal, 22 ... microagujas, 30 ... material de base, 31 ... superficie de fijación, 40 ... película desprendible.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar una lámina de microagujas (20) con microagujas elevadas (22), que comprende las etapas que consisten en:
- 5 proporcionar una lámina de microagujas (20) que comprende una pluralidad de microagujas (22) formadas en una lámina (20) y que se extienden a lo largo de una superficie principal de la lámina (20), caracterizado por que
- 10 las microagujas (21) se levantan de la superficie principal (21) doblando la lámina (20), y la lámina (20) está configurada para doblarse cuando una parte de la lámina que no está en contacto con la piel entra en contacto con la piel, y las microagujas (22) situadas en la parte se levantan de la superficie principal (21).
2. El método según la reivindicación 1, caracterizado por que
- 15 la pluralidad de microagujas (22) están dispuestas en línea en la dirección longitudinal y en la dirección de anchura de la lámina, las microagujas (22) se forman en líneas que se extienden a lo largo de la dirección de anchura, y la lámina (20) está configurada para ser guiada hacia la piel para elevar las microagujas (21) línea por línea.
- 20 3. El método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que un ángulo de punción de la microaguja (22) elevada respecto a la piel es de al menos 34 grados e inferior a 180 grados.
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que un ángulo máximo entre la microaguja (22) elevada de la superficie principal (21) y una línea virtual desde un centro de curvatura de la lámina (20) hasta una raíz de la microaguja (22) es superior a 90 grados.
- 25 5. El método según la reivindicación 4, donde el ángulo máximo es de 95 a 130 grados.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde una relación de una longitud de la microaguja (22) al radio de curvatura de la lámina (20) es superior a 0,20.
- 30 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la lámina de microagujas (20) puede utilizarse con otra técnica de promoción de la absorción percutánea, y la otra técnica de promoción de la absorción percutánea incluye al menos uno entre electricidad, presión, campo magnético, y ultrasonido.
- 35

Fig.1

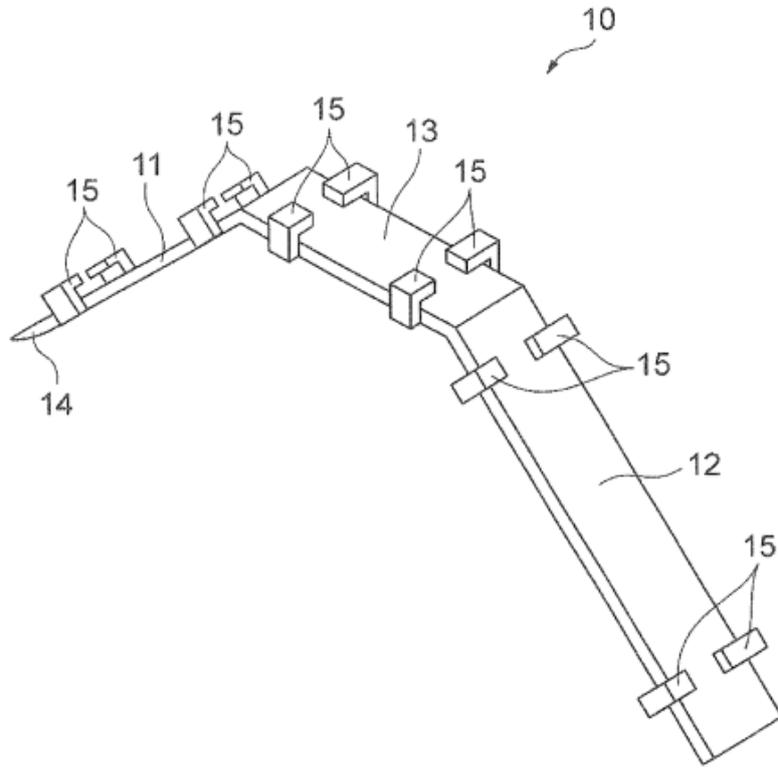


Fig.2

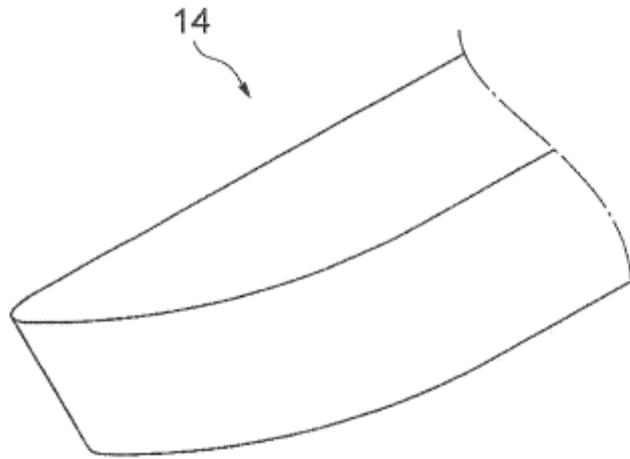


Fig.3

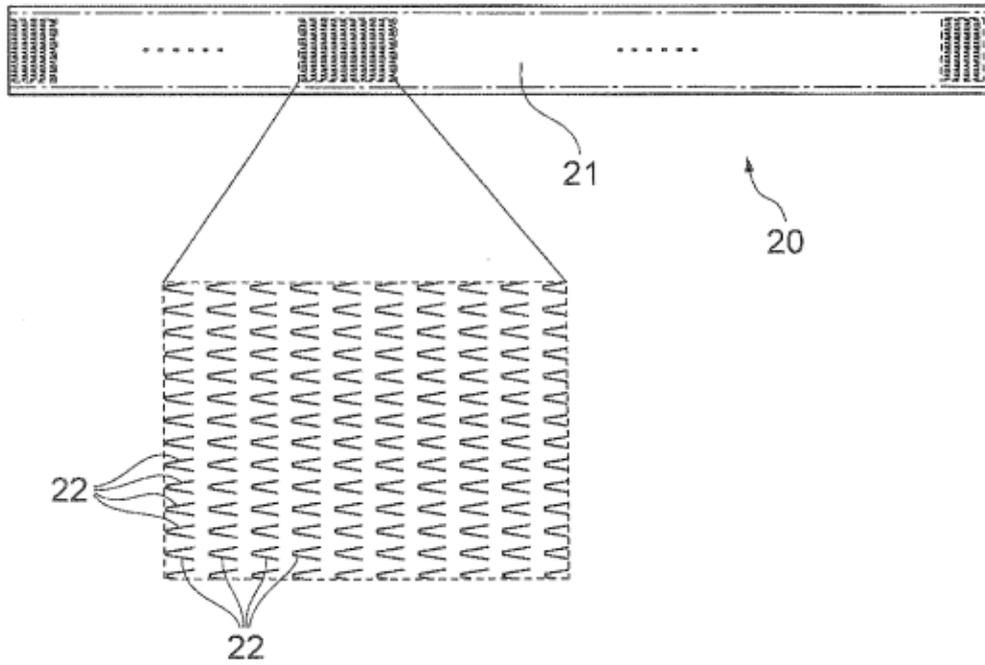


Fig.4

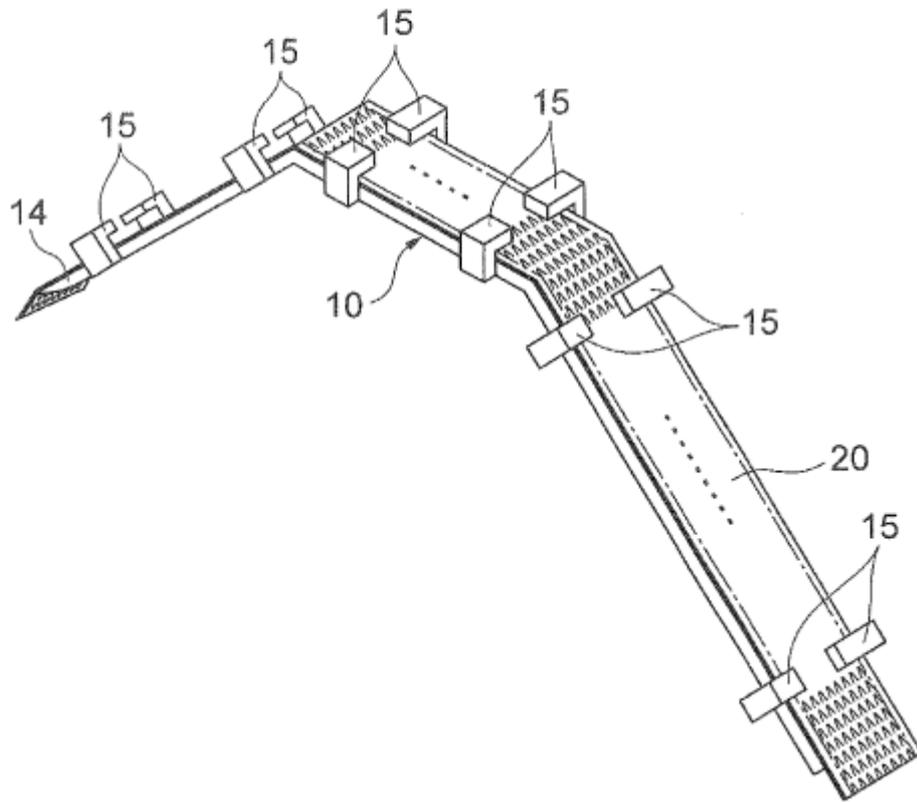


Fig.5

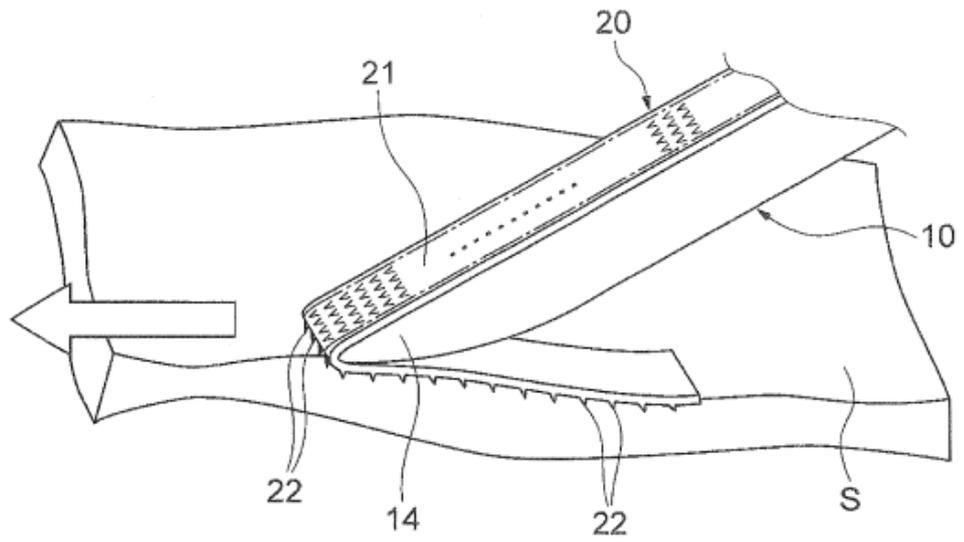


Fig.6

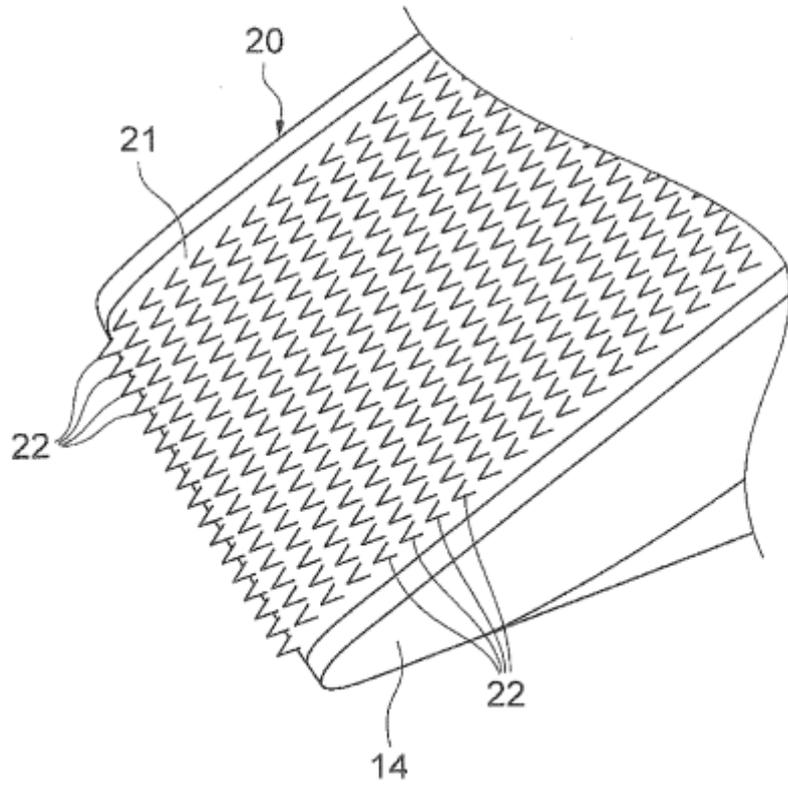
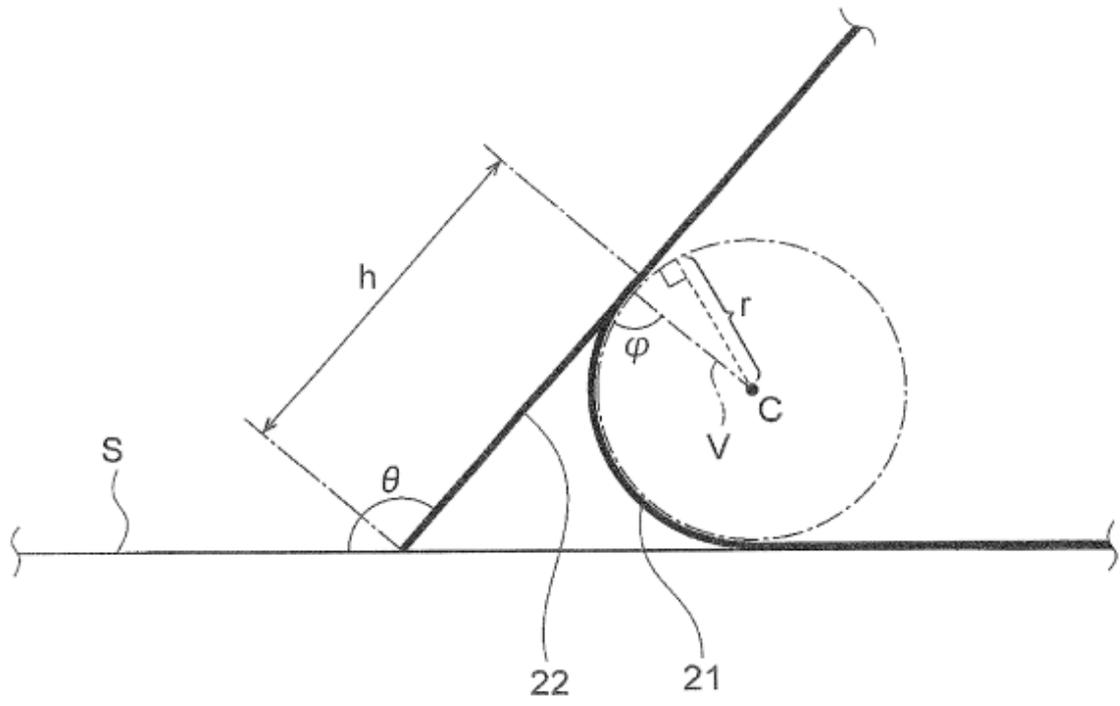


Fig.7



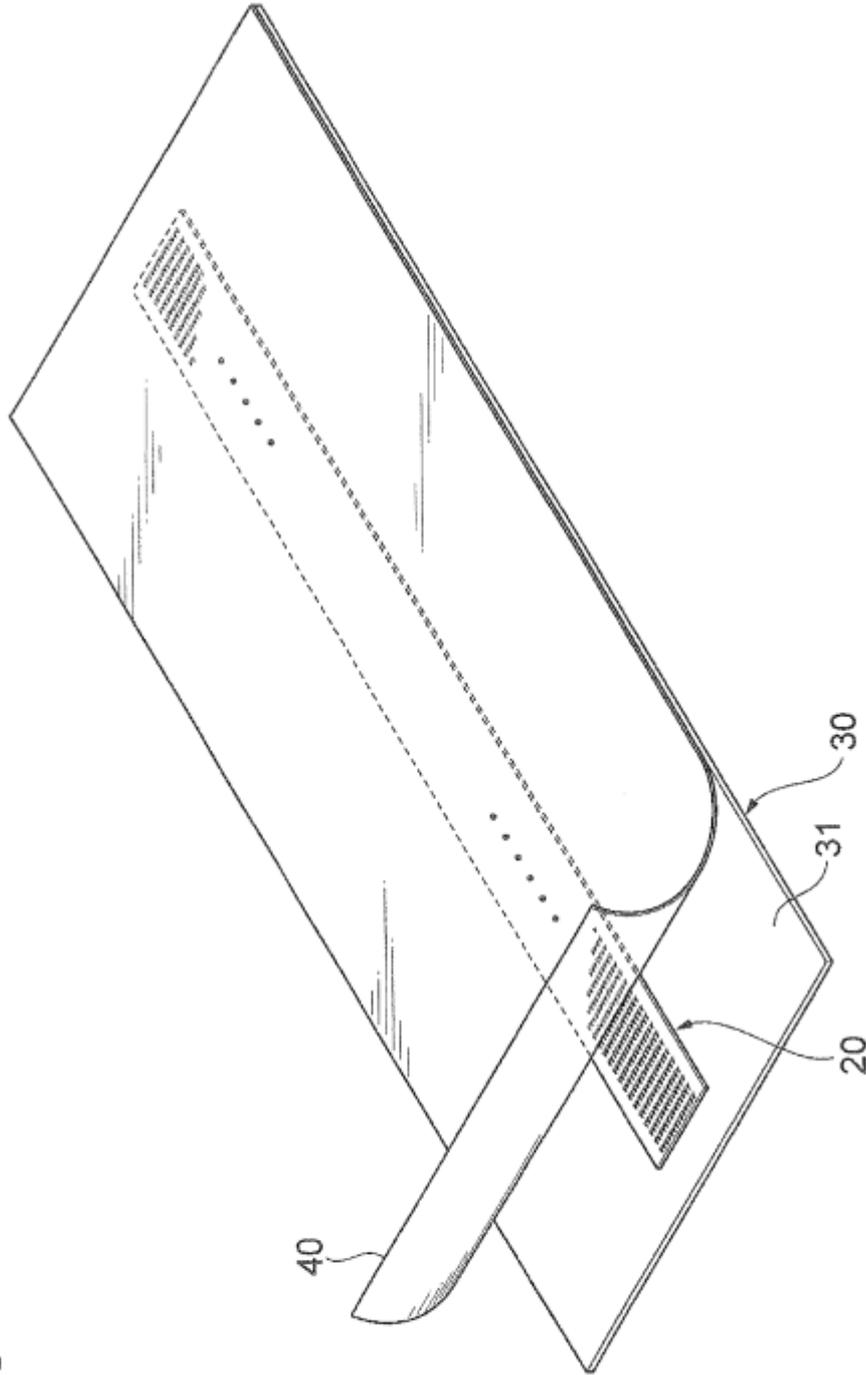
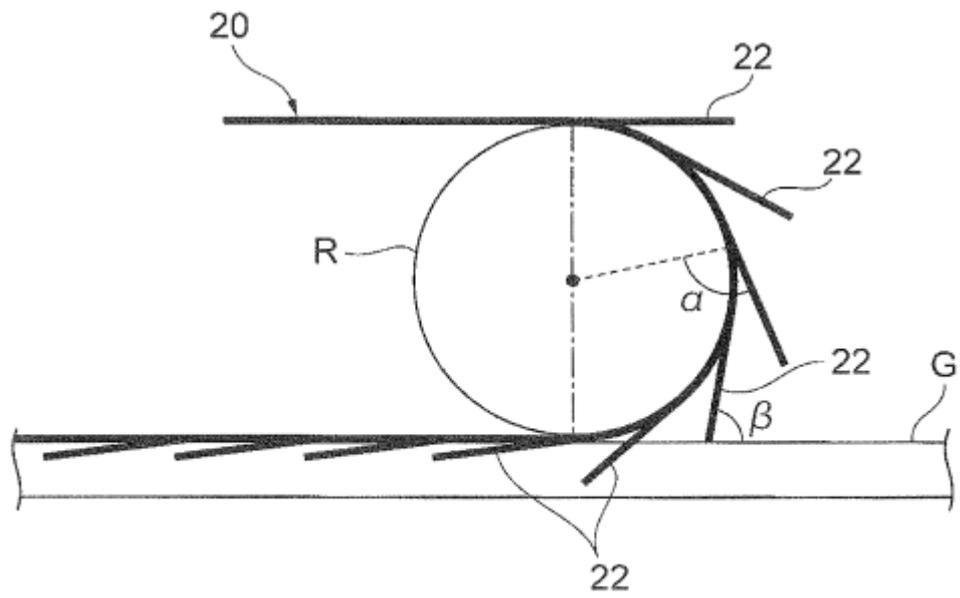


Fig.8

Fig.10



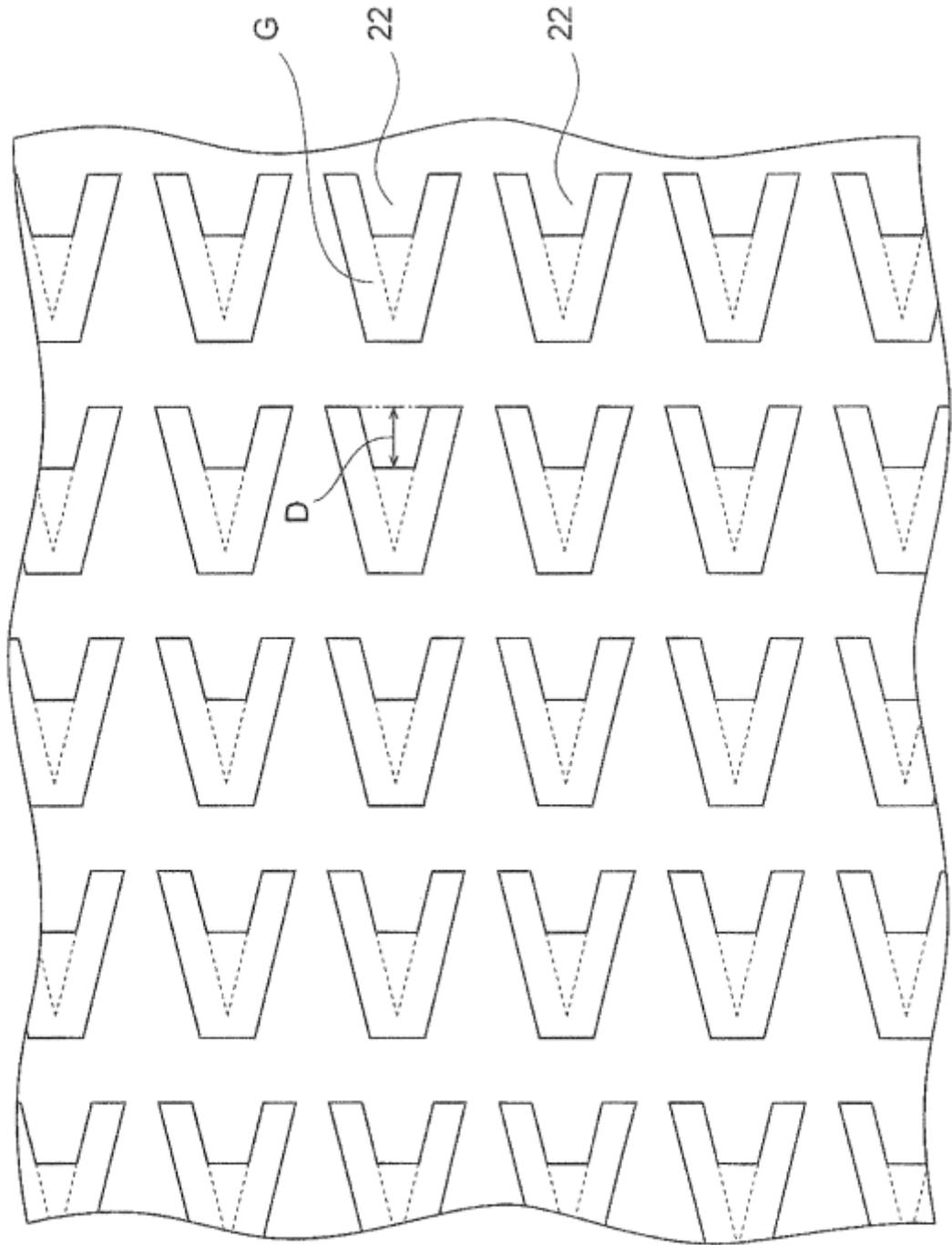


Fig.11

Fig.12

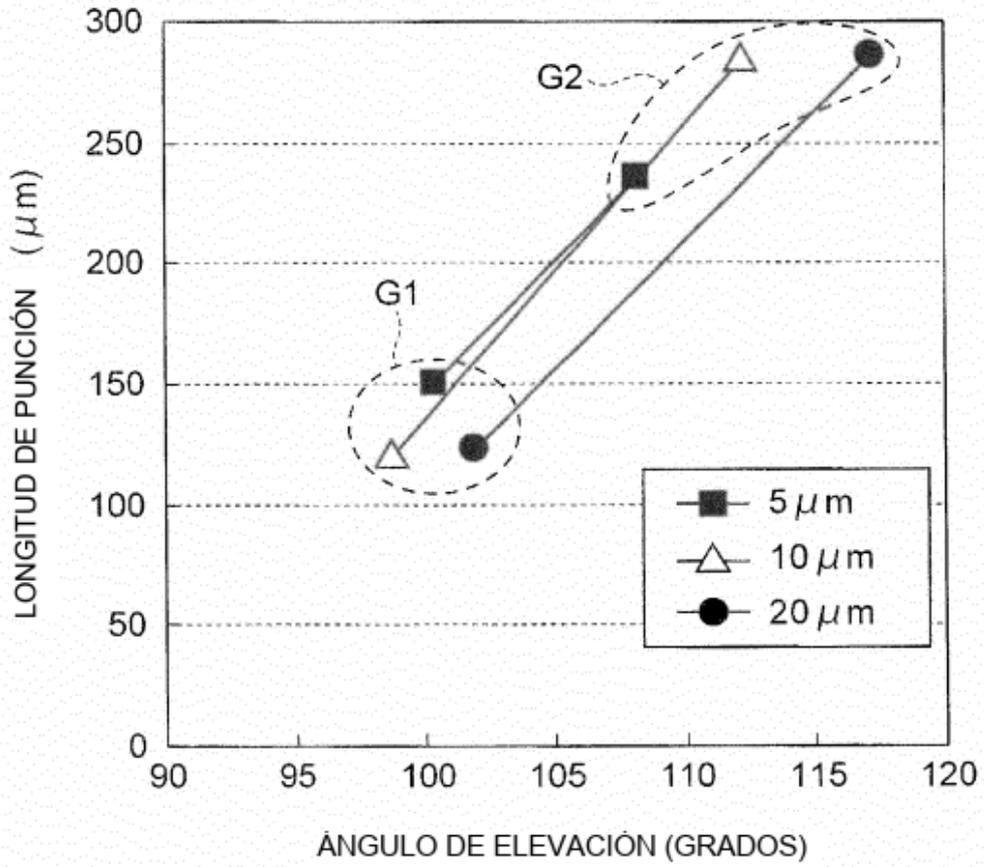


Fig.13

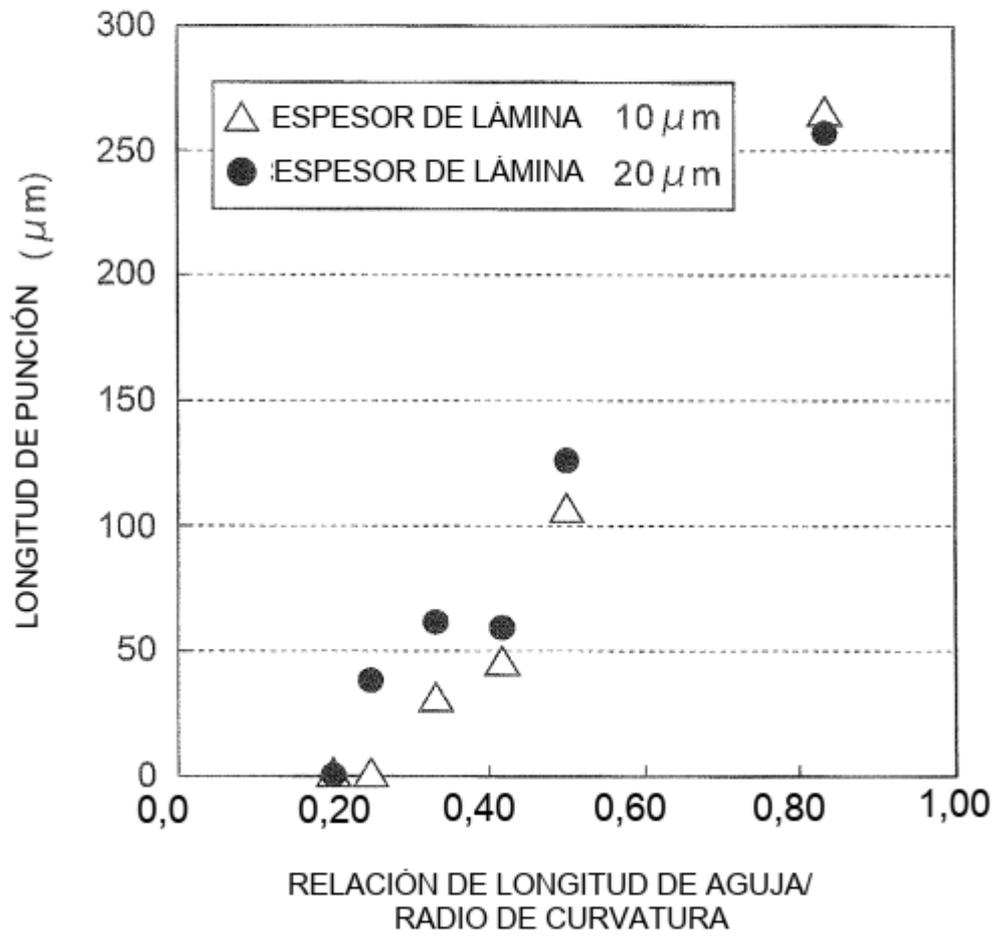


Fig.14

