

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 764**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.12.2017 PCT/JP2017/046456**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2018 WO18123982**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2017 E 17888272 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3560495**

54 Título: **Dispositivo de microagujas**

30 Prioridad:

26.12.2016 JP 2016250998

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

22.02.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HORI, RYOTA;
KOGURE, TOSHIHIRO;
TOKUMOTO, SEIJI y
NISHIMURA, SHINPEI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 895 764 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de microagujas

Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo de microagujas.

5 Técnica anterior

La dexmedetomidina actúa sobre los receptores adrenérgicos α_2 mostrando un efecto sedante. La dexmedetomidina se usa, por ejemplo, para la sedación durante la respiración artificial y después de la retirada de la respiración artificial en cuidados intensivos, o para la sedación durante una cirugía no intubada o un tratamiento con anestesia local. Para tales aplicaciones, la dexmedetomidina se proporciona en forma de clorhidrato como medicamento líquido para inyección intravenosa.

Por otro lado, la administración transdérmica usando un dispositivo de microagujas se conoce como una forma de administrar un agente (por ejemplo, Bibliografía de patente 1). Un dispositivo de microagujas permite que las microagujas hagan perforaciones en una capa de estrato córneo como la capa más externa de la piel para formar agujeros finos a través de los cuales pasa un agente, de modo que el agente se pueda administrar por vía transdérmica. La administración transdérmica de dexmedetomidina mediante un dispositivo de microagujas no se ha estudiado de forma convencional. Kivistö et al divulgan la farmacocinética y la farmacodinámica de la dexmedetomidina transdérmica (Bibliografía no de patente 1).

15
20

Lista de referencias**Bibliografía de patente**

25 Bibliografía de patente 1: Publicación de patente japonesa no examinada N.º 2001-506904. Bibliografía no de patente 1: Kivistö et al, Eur J Clin Pharmacol (1994) 46: 345-349

Sumario de la invención**30 Problema técnico**

Los presentes inventores han intentado administrar clorhidrato de dexmedetomidina usando un dispositivo de microagujas observando que la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma es extremadamente más lenta que en el caso de la inyección intravenosa. Un lento aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma dificulta la obtención del efecto terapéutico esperado en el momento esperado.

35

Solución al problema

40 Mediante estudios exhaustivos, los presentes inventores han descubierto que la combinación de isoproterenol con clorhidrato de dexmedetomidina mejora la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma y, por tanto, han logrado la presente invención.

La presente invención es un dispositivo de microagujas que comprende un sustrato, microagujas dispuestas sobre el sustrato y un recubrimiento formado sobre las microagujas, en donde el recubrimiento comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e isoproterenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

La cantidad total de isoproterenol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de 0,3 partes en masa o más basado en 100 partes en masa de una cantidad total de dexmedetomidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el recubrimiento.

50

El recubrimiento puede comprender además un estabilizador y el estabilizador puede ser L-cisteína o piro-sulfito de sodio.

55 Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con el dispositivo de microagujas de la presente invención, se logra una tasa de aumento rápido de la concentración de dexmedetomidina en plasma después de la administración de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra un dispositivo de microagujas en una realización.

La Figura 2 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea II-II de la Figura 1.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el cambio con el tiempo en la concentración de dexmedetomidina (DEX) en plasma en el Ejemplo de prueba 1.

5 La Figura 4 es un gráfico que muestra el cambio con el tiempo en la concentración de dexmedetomidina (DEX) en plasma en el Ejemplo de prueba 2.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el cambio con el tiempo en la concentración de dexmedetomidina (DEX) en plasma en el Ejemplo de prueba 3.

10 Descripción de las realizaciones

El dispositivo de microagujas de la presente invención comprende un sustrato, microagujas dispuestas sobre el sustrato y un recubrimiento formado sobre las microagujas. El dispositivo de microagujas de la presente invención en una realización se muestra en la Figura 1 y la Figura 2. Un dispositivo de microagujas 10 comprende un sustrato 2, una pluralidad de microagujas 4 dispuestas sobre la superficie del sustrato 2 y un recubrimiento 6 formado sobre las microagujas 4. En la presente memoria descriptiva, una estructura que tiene microagujas 4 formadas sobre el sustrato 2 se denomina matriz de microagujas. Como matriz de microagujas, se puede usar una matriz de microagujas conocida convencionalmente. Un ejemplo del detalle de la matriz de microagujas es el siguiente.

20 El sustrato 2 es una base para soportar las microagujas 4. La configuración y la forma del sustrato no están particularmente limitadas y son, por ejemplo, una configuración rectangular o una configuración circular y una configuración plana o una configuración curva. El área del sustrato 2 es, por ejemplo, de 0,5 cm² a 10 cm², o de 1 cm² a 3 cm².

25 La microaguja 4 es una estructura convexa, que denota una configuración de aguja en un sentido amplio o una estructura que comprende una configuración de aguja. La microaguja 4 no se limita a una estructura que tiene una configuración de aguja con un extremo puntiagudo, y puede tener una configuración sin un extremo puntiagudo. La microaguja 4 tiene, por ejemplo, una configuración de pirámide poligonal tal como una configuración de pirámide cuadrangular o una configuración cónica. La microaguja 4 es una microestructura que tiene una longitud (altura) de, por ejemplo, 300 μm a 500 μm.

30 Las microagujas 4 están dispuestas, por ejemplo, en una configuración de rejilla cuadrada, en una configuración de rejilla rectangular, en una configuración de rejilla ortorrómbica, en una configuración escalonada de 45 grados o en una configuración escalonada de 60 grados. Desde la perspectiva de introducir eficientemente dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el recubrimiento 6 en la piel, el número de microagujas 4 por 1 cm² de un sustrato 2 puede ser de 100 a 10000, y el número es preferentemente de 200 a 5000, más preferentemente de 400 a 850.

35 Los ejemplos del material del sustrato 2 o de la microaguja 4 incluyen silicio, dióxido de silicio, cerámicas, metales, polisacáridos y materiales de resina sintéticos o naturales. Más específicamente, se prefieren materiales de resina sintéticos o naturales incluyendo un polímero biodegradable tal como ácido poliláctico, poliglicólido, ácido poliláctico-co-poliglicólido, pululano, caprolactona, poliuretano y polianhídridos, o un polímero no degradable tal como policarbonato, polimetacrilato, etilvinilacetato, politetrafluoroetileno y polioximetileno.

45 El recubrimiento 6 puede formarse en toda la pluralidad de microagujas 4 que existen, o puede formarse en una parte de las microagujas 4 solamente. El recubrimiento 6 puede formarse en una parte de la punta solamente de la microaguja 4, o puede formarse para cubrir la totalidad de la microaguja 4. El espesor medio del recubrimiento 6 puede ser inferior a 50 μm o puede ser de 1 μm a 30 μm.

50 El recubrimiento comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato) e isoproterenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, clorhidrato). En lo sucesivo en este documento, en algunos casos "dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma" puede denominarse "dexmedetomidina" e "isoproterenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" puede denominarse "isoproterenol". Estos términos se utilizan con el mismo significado a menos que se haga una distinción particular.

55 La cantidad de recubrimiento por 1 cm² de un sustrato puede ser de 10 μg a 400 μg o de 20 μg a 300 μg. Aunque dependiendo del propósito del tratamiento, el contenido total de dexmedetomidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad total de recubrimiento puede ser del 10 % en masa al 90 % en masa, y es preferentemente del 40 % en masa al 85 % en masa, más preferentemente del 60 % en masa al 80 % en masa, con el fin de obtener un efecto sustancialmente terapéutico de la dexmedetomidina.

65 Desde la perspectiva de mejorar la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma, la cantidad total de isoproterenol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basada en 100 partes en masa de una cantidad total de dexmedetomidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el recubrimiento puede ser de 0,3 partes en masa o más, y preferentemente de 1,1 partes en masa o más, más preferentemente de 3,4

partes en masa o más, particularmente preferentemente de 6,9 partes en masa o más. Por tanto, la cantidad total de isoproterenol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad total de recubrimiento puede ser, por ejemplo, 0,2 % en masa o más, 0,8 % en masa o más, 2,4 % en masa o más o 4,8 % en masa o más. Desde la perspectiva de inhibir los efectos secundarios del isoproterenol (palpitaciones y parestesia de la cara o el cuero cabelludo), es preferible que la cantidad total de isoproterenol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el recubrimiento sea de 1 µg o menos. La cantidad total de isoproterenol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser, por ejemplo, 12 % en masa o menos, 9,5 % en masa o menos, 9,0 % en masa o menos, 5,5 % en masa o menos, 5,0 % en masa o menos o 4,8 % en masa o menos, basado en la cantidad total de recubrimiento y puede ser 18 partes en masa o menos, 8,5 partes en masa o menos, 8,0 partes en masa o menos, o 7,0 partes en masa o menos, basado en 100 partes en masa de una cantidad total de dexmedetomidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El recubrimiento puede también comprender componentes biológicamente inactivos. La cantidad total de los componentes biológicamente inactivos en la cantidad total de recubrimiento es, por ejemplo, de 0 % en masa a 70 % en masa. Los ejemplos de componentes biológicamente inactivos incluyen una base, un estabilizante, un ajustador de pH y otros componentes (por ejemplo, componentes para acelerar la transferencia de fármacos a la sangre, un tensioactivo, aceites y grasas o sustancias inorgánicas). También, el recubrimiento también comprender además componentes conocidos como vasodilatadores tales como amida de ácido nicotínico, además de isoproterenol.

La base tiene la función de retener un fármaco en las microagujas y también aumentar la viscosidad de una composición de recubrimiento usada para formar el recubrimiento para exhibir un efecto de aplicación más sencillo a la microaguja. Los ejemplos de la base incluyen polímeros solubles en agua tales como polisacáridos, derivados de celulosa, poliéster biodegradable, poliaminoácido biodegradable, óxido de polietileno, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, y moléculas de bajo peso molecular tales como azúcar, alcohol de azúcar y ácido ascórbico.

Los ejemplos del estabilizador incluyen L-cisteína, piro-sulfito de sodio, hidrógenosulfito de sodio, ácido ascórbico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) o sales del mismo y dibutilhidroxitolueno (BHT). Entre estos, la L-cisteína, el piro-sulfito de sodio y el hidrogenosulfito de sodio son más preferidos desde la perspectiva de estabilizar la dexmedetomidina y el isoproterenol. Estos estabilizadores se pueden usar solos o se pueden usar múltiples estabilizadores en combinación.

Como el ajustador del pH, se puede usar un ácido inorgánico o un ácido orgánico, un álcali, una sal, un aminoácido o una combinación de los mismos, los cuales se usan normalmente como ajustador de pH para agentes.

A continuación, se describirá un método para producir un dispositivo de microagujas. Se produce un dispositivo de microagujas aplicando una composición de recubrimiento que comprende dexmedetomidina e isoproterenol a microagujas de una matriz de microagujas y secando la composición para formar un recubrimiento sobre las microagujas. El recubrimiento se puede realizar, por ejemplo, llenando un depósito que tiene múltiples huecos con la composición de recubrimiento y sumergiendo las microagujas en el mismo.

La composición de recubrimiento puede comprender un disolvente (agua, alcoholes polihídricos, alcoholes inferiores, triacetina, etc.) para disolver la dexmedetomidina, el isoproterenol y otros componentes que forman un recubrimiento. Todo o una parte del disolvente se elimina en la etapa de secado de la composición de recubrimiento.

45 Ejemplos

(Preparación del dispositivo de microagujas)

En los siguientes ejemplos, los dispositivos de microagujas se prepararon mediante el siguiente método.

Cada uno de los componentes que forman un recubrimiento y una cantidad adecuada de agua purificada (y etanol, si se requiere) se mezclaron para producir una solución de una composición de recubrimiento. Posteriormente, las puntas de las microagujas se sumergieron en la solución y la solución se secó al aire para formar un recubrimiento sobre las microagujas. La inmersión se realizó de manera que la cantidad de clorhidrato de dexmedetomidina en el recubrimiento se controló a un nivel de aproximadamente 30 a 60 µg.

(Análisis de la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina)

En los siguientes ejemplos, la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina (Dex) en plasma se analizó como sigue.

- 1) Se aplicó un dispositivo de microagujas a la piel de un perro macho del cual se había eliminado el pelo de la región ventral y se recogió sangre después de 5, 10, 20, 30, 60 y 90 minutos.
- 2) La concentración de dexmedetomidina en plasma se obtuvo cuantificando la dexmedetomidina en plasma mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS).
- 3) A partir del cambio con el tiempo en el valor obtenido al dividir la concentración de dexmedetomidina por la

dosis de dexmedetomidina, se analizó la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina. La dosis de dexmedetomidina se calculó a partir de la cantidad de clorhidrato de dexmedetomidina mezclada en el recubrimiento.

5 (Medición de la cantidad de cada componente transferido a la piel)

En los siguientes ejemplos, cada uno de los componentes del recubrimiento que se había transferido a la piel se obtuvo como sigue.

- 10 1) Después de aplicar un dispositivo de microagujas durante 10 segundos, se recogió cada uno de los componentes que quedaban en la superficie de la piel y en el dispositivo de microagujas (por ejemplo, clorhidrato de dexmedetomidina o un vasodilatador) y se midió cada cantidad (cantidad residual) mediante el método de HPLC.
- 15 2) Por separado, se preparó otro dispositivo de microagujas con las mismas características para medir la cantidad de cada uno de los componentes en el recubrimiento (cantidad inicial).
- 3) A partir de la cantidad inicial y la cantidad residual así obtenida, se calculó la cantidad de cada uno de los componentes que se habían transferido a la piel.

20 (Análisis de la estabilidad durante el almacenamiento)

En los siguientes ejemplos, se determinó la estabilidad durante el almacenamiento del clorhidrato de dexmedetomidina o del clorhidrato de isoproterenol en el recubrimiento como sigue.

- 25 1) Un dispositivo de microagujas después de la preparación se selló con un material de envasado laminado de aluminio.
- 2) Después de 3 días desde la preparación del dispositivo de microagujas, se midió la cantidad (cantidad inicial) de clorhidrato de dexmedetomidina o clorhidrato de isoproterenol en el recubrimiento mediante el método de HPLC.
- 30 3) Por separado, se preparó una microaguja sellada en un material de envasado laminado de aluminio de la misma manera, y después de almacenamiento a 50 °C durante una semana, se midió la cantidad del clorhidrato de dexmedetomidina o clorhidrato de isoproterenol en el recubrimiento mediante el método de HPLC.

(Ejemplo de prueba 1)

35 Se preparó un dispositivo de microagujas que tiene un recubrimiento que comprende los componentes que se muestran en la Tabla 1. "Base" en la tabla es un componente biológicamente inactivo que comprende un polímero soluble en agua (se aplicará lo mismo a continuación). La especificación de la matriz de microagujas utilizada es la siguiente.

- 40 Material: ácido poliláctico
 Conformación de la microaguja: pirámide cuadrangular
 Longitud de la microaguja: 500 µm
 Disposición de las microagujas: forma de rejilla
 Número de microagujas: 640
- 45 Área del sustrato donde las microagujas están dispuestas: aproximadamente 1 cm²

[Tabla 1]

Componente	Ejemplo comparativo 1
Clorhidrato de dexmedetomidina	68
Base	18
L-cisteína	7,5
Total (parte en masa)	93,5

50 Se aplicó una microaguja a un perro macho y se analizó la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma mediante el método descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 3. Cuando se aplicó un dispositivo de microagujas que no contenía clorhidrato de isoproterenol, pasó un tiempo hasta que aumentó la concentración de dexmedetomidina en plasma. La cantidad de clorhidrato de dexmedetomidina transferida a la piel fue de 58,5 µg en 90 minutos.

55 (Ejemplo de prueba 2)

Se prepararon dispositivos de microagujas que tienen un recubrimiento que comprende los componentes que se muestran en la Tabla 2. La especificación de la matriz de microagujas utilizada es la siguiente.

- 60 Material: ácido poliláctico
 Conformación de la microaguja: pirámide cuadrangular

Longitud de la microaguja: 500 µm
 Disposición de las microagujas: forma de rejilla
 Número de microagujas: 156
 Área del sustrato donde las microagujas están dispuestas: aproximadamente 1 cm².

5

[Tabla 2]

Componente		Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Clorhidrato de dexmedetomidina		36,5	36,6	63,1	53,6
Vasodilatador	Clorhidrato de isoproterenol	6,4			
	Sulfato de terbutalina		7,8		
	Mononitrato de isosorbida			13,4	
	Amida de ácido nicotínico				8,5
Base		11,5	11,5	19,7	14,6
Total (parte en masa)		54,4	55,9	96,2	76,7
Cantidad de clorhidrato de isoproterenol basado en 100 partes en masa de clorhidrato de dexmedetomidina (parte en masa)		17,5	-	-	-

10

Se aplicó cada microaguja a un perro macho y se analizó la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma. Los resultados se muestran en la Figura 4. Cuando se aplicaba un dispositivo de microagujas que contenía clorhidrato de isoproterenol (Ejemplo 1), el aumento de la concentración de dexmedetomidina fue más rápido que en los casos en los que se aplicaron dispositivos de microagujas que comprenden un vasodilatador distinto del clorhidrato de isoproterenol y que no comprenden clorhidrato de isoproterenol (Ejemplos comparativos 2 a 4). Las cantidades de clorhidrato de dexmedetomidina y vasodilatadores que se transfirieron a la piel a los 10 segundos de aplicación se muestran en la Tabla 3.

15

[Tabla 3]

Componente	Cantidad transferida a la piel (µg)			
	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Clorhidrato de dexmedetomidina	34,1	32,8	54,1	43,9
Clorhidrato de isoproterenol	6,0			
Sulfato de terbutalina		7,0		
Mononitrato de isosorbida			11,5	
Amida de ácido nicotínico				7,0

(Ejemplo de prueba 3)

20

Se prepararon dispositivos de microagujas que tienen un recubrimiento que comprende los componentes que se muestran en la Tabla 4. Se utilizó una matriz de microagujas igual a la del Ejemplo de prueba 1.

[Tabla 4]

Componente		Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Clorhidrato de dexmedetomidina		56,4	58,5	53,9	61,6
Vasodilatador	Clorhidrato de isoproterenol	3,9	2,0	0,6	0,2
	Amida de ácido nicotínico	10,5	10,6	9,8	11,2
Base		11,1	11,3	11,1	12,6
Total (parte en masa)		81,9	82,4	75,4	85,6
Cantidad de clorhidrato de isoproterenol basado en 100 partes en masa de clorhidrato de dexmedetomidina (parte en masa)		6,9	3,4	1,1	0,3

25

Se aplicó cada microaguja a un perro macho y se analizó la tasa de aumento de la concentración de dexmedetomidina en plasma. Los resultados se muestran en la Figura 5. Cuando la cantidad de clorhidrato de isoproterenol mezclado fue de 0,6 partes en masa o más (Ejemplos 2 a 4), el aumento de la concentración de dexmedetomidina fue más rápido que en el caso en el que la cantidad de clorhidrato de isoproterenol mezclado fue inferior a 0,6 partes en masa (Ejemplo 5). Las cantidades de clorhidrato de dexmedetomidina y clorhidrato de isoproterenol que se transfirieron a la piel a los 10 segundos de aplicación se muestran en la Tabla 5.

30

[Tabla 5]

Componente	Cantidad transferida a la piel (μg)			
	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Clorhidrato de dexmedetomidina	49,1	52,1	46,9	51,2
Clorhidrato de isoproterenol	3,0	1,8	0,5	0,17

(Ejemplo de prueba 4)

- 5 Se prepararon dispositivos de microagujas que tienen un recubrimiento que comprende los componentes que se muestran en la Tabla 6. Se utilizó una matriz de microagujas igual a la del Ejemplo de prueba 1. Después de conservación a 50 °C durante una semana, la estabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina en el recubrimiento se analizó mediante el método descrito anteriormente. Además, también se analizó la estabilidad del clorhidrato de isoproterenol en los Ejemplos 7 y 8.

10

[Tabla 6]

		Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	
Componente	Clorhidrato de dexmedetomidina		52,6	48,1	51,8
	Vasodilatador	Clorhidrato de isoproterenol	4,4	4,0	4,0
		Amida de ácido nicotínico	8,6	7,8	8,4
	Base		14,7	13,4	14,5
	Estabilizador	Pirosulfito de sodio	1,2	0	0
		L-cisteína	0	3,4	0
Total (parte en masa)		81,5	76,7	78,7	
Resultado	Cantidad de clorhidrato de dexmedetomidina después de conservación a 50 °C (% basado en la cantidad inicial)		99,7	99,4	97,9
	Cantidad de clorhidrato de isoproterenol después de conservación a 50 °C (% basado en la cantidad inicial)		-	97,8	82,3

- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 6. La combinación de pirosulfito de sodio en el recubrimiento dio como resultado una mejora en la estabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina (Ejemplo 6). La combinación de L-cisteína en el recubrimiento dio como resultado una mejora en la estabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina y el clorhidrato de isoproterenol (Ejemplo 7).

Lista de signos de referencia

- 20 2: Sustrato, 4: Microaguja, 6: Recubrimiento, 10: Dispositivo de microagujas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de microagujas que comprende:

- 5 un sustrato;
microagujas dispuestas sobre el sustrato; y
un recubrimiento formado sobre las microagujas,

10 en donde el recubrimiento comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e isoproterenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. El dispositivo de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una cantidad total de isoproterenol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,3 partes en masa o más basado en 100 partes en masa de una cantidad total de dexmedetomidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el recubrimiento.

3. El dispositivo de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el recubrimiento comprende además un estabilizador.

20 4. El dispositivo de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el recubrimiento comprende además L-cisteína.

5. El dispositivo de microagujas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el recubrimiento comprende además piro-sulfito de sodio.

Fig.1

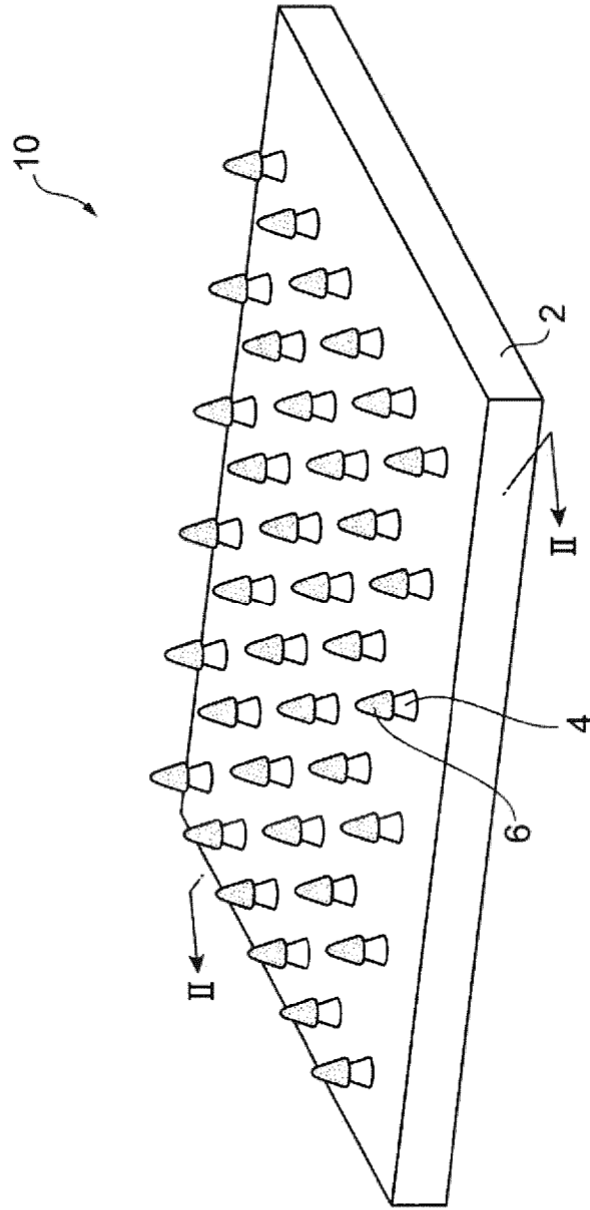


Fig.2

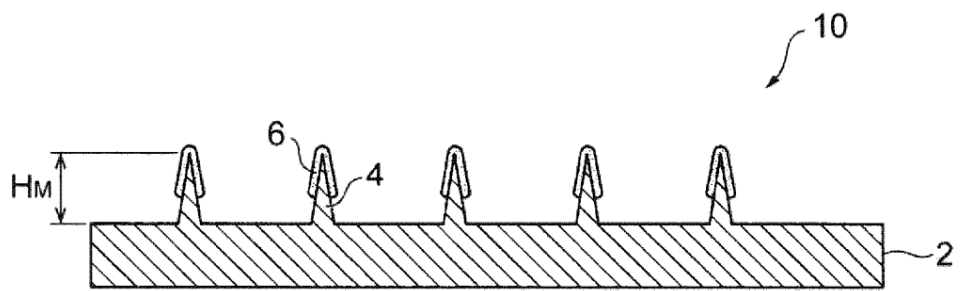


Fig.3

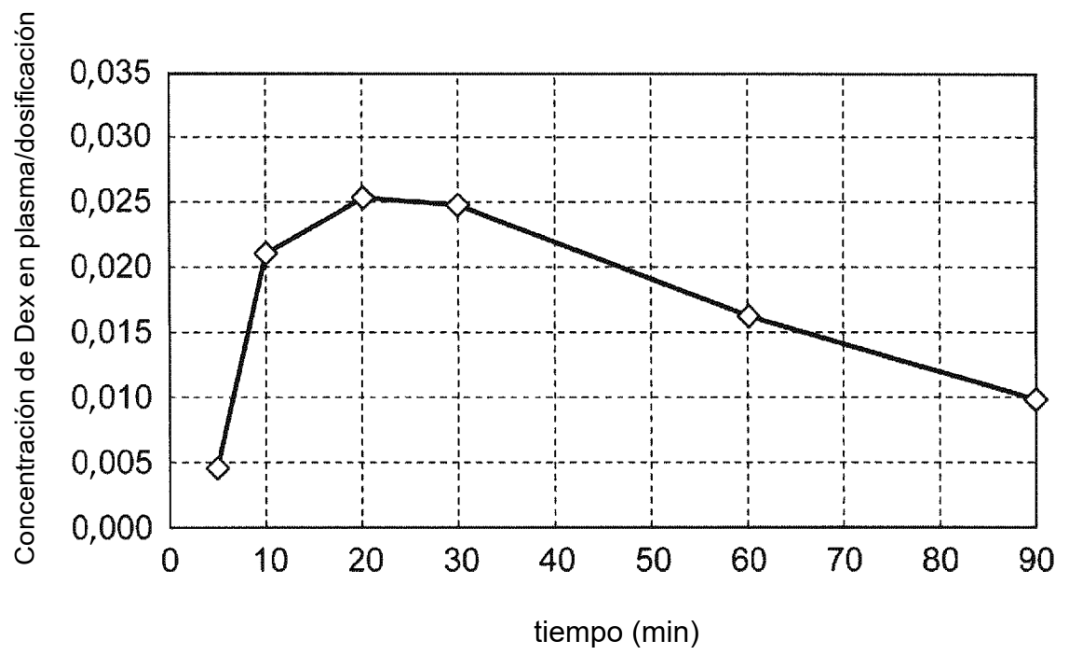


Fig.4

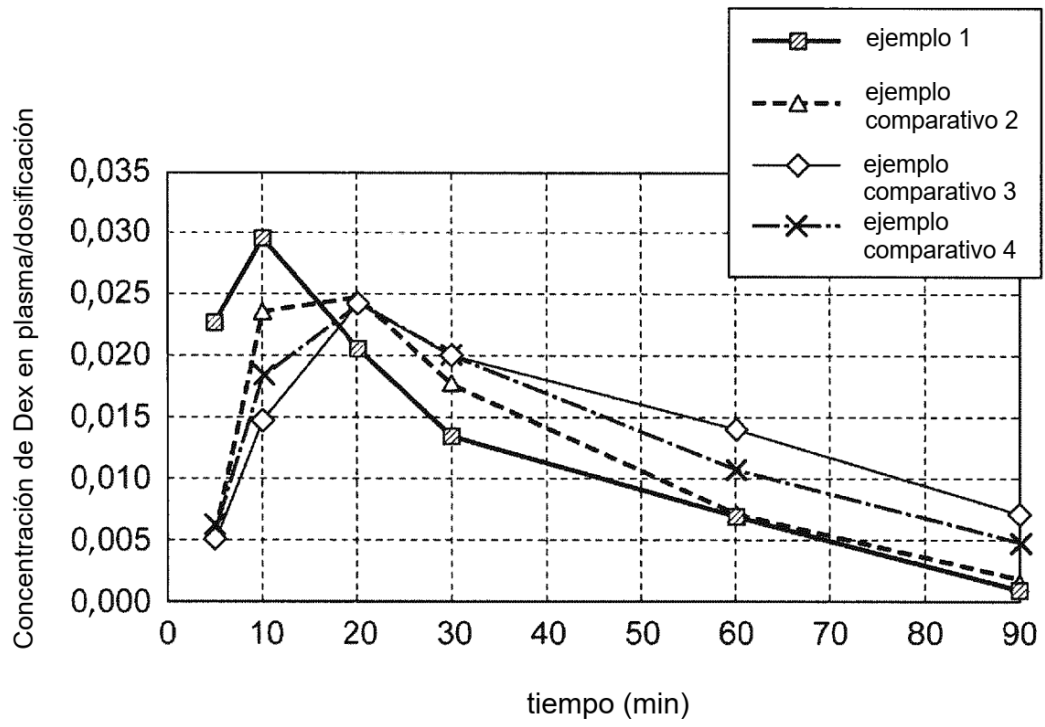


Fig.5

