

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 307**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00	(2006.01)	B29C 39/10	(2006.01)	B29L 31/00	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)	B29C 39/26	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)	B29C 39/42	(2006.01)		
B29C 33/38	(2006.01)	B29C 41/20	(2006.01)		
B29C 35/08	(2006.01)	B29C 41/38	(2006.01)		
B29C 37/00	(2006.01)	B29C 41/50	(2006.01)		
B29C 41/10	(2006.01)	B29C 39/24	(2006.01)		
B29C 33/40	(2006.01)	B29C 41/12	(2006.01)		
B29C 33/42	(2006.01)	B29C 41/36	(2006.01)		
B29C 39/02	(2006.01)	B29K 105/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2018** **PCT/KR2018/005739**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2019** **WO19221319**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2018** **E 18918953 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 3795205**

54 Título: **Método para fabricar un parche de administración transdérmica de fármaco**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2024

73 Titular/es:

POSTECH ACADEMY-INDUSTRY FOUNDATION
(50.0%)

77, Cheongam-ro, Nam-gu, Pohang-si
Gyeongsangbuk-do, 37673, KR y
SHILLA INDUSTRIAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

LIM, GEUNBAE;
LEE, JUNGHO;
CHOI, BYOUNGSUN y
WOO, HYEONSU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 967 307 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

Método para fabricar un parche de administración transdérmica de fármaco

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método de fabricación de un parche de administración transdérmica de fármacos para una expansión del área superficial de una microaguja.

Antecedentes de la técnica

Un parche de administración transdérmica de fármaco (en lo sucesivo, denominado "parche" por conveniencia) incluye una microaguja hecha de un polímero biodegradable cargada con un fármaco.

10 La microaguja penetra en el estrato córneo de la piel, penetra en la epidermis o dermis de la piel y permanece en la piel durante varios minutos a varias horas para permitir que los fluidos corporales descompongan el fármaco y sea absorbido en el cuerpo. A diferencia de una jeringa convencional, estos parches causan poco sangrado y dolor en el proceso de administración del fármaco.

15 Cuando el área de la microaguja es más ancha que el volumen, el área en contacto con el fluido corporal de la piel es aumentada y el polímero biodegradable se disuelve rápidamente, aumentando así la eficiencia de absorción del fármaco. Sin embargo, por conveniencia de fabricación, el parche convencional tiene principalmente microagujas que tienen una forma simple como un cono o una pirámide cuadrangular y tienen un área pequeña en comparación con el volumen, por lo que existe una limitación a la hora de mejorar la eficiencia de absorción del fármaco.

20 Los dispositivos de microagujas, los métodos para fabricarlos, las composiciones farmacéuticas que los comprenden y los métodos para tratar una enfermedad que comprenden la administración de los mismos se describen en el documento US 2018/064920 A1. Los dispositivos de microagujas comprenden una pluralidad de microagujas biocompatibles que tienen uno o más de: (i) una pared lateral curva, discontinua, socavada y/o perforada; (ii) una pared lateral que comprende un soporte rompible; y (iii) una sección transversal que no es circular ni poligonal. Las microagujas también pueden estar escalonadas.

25 El documento EP 2 921 203 A1 describe una lámina de absorción transdérmica y un método de fabricación para la lámina de absorción transdérmica que incluye una etapa de estratificación para formar una película multicapa con una diferencia de viscosidad formando, sobre un soporte, una capa inferior que contiene un primer material de absorción transdérmica y una capa superior que contiene un fármaco y un segundo material de absorción transdérmica y que tiene una viscosidad menor que la capa inferior, una etapa de llenado para llenar porciones vaciadas en forma de
30 aguja correspondientes a porciones sobresalientes en forma de aguja invertidas con una solución del material de absorción transdérmica presionando un molde en el que las porciones vaciadas en forma de agujas están dispuestas en una matriz bidimensional, contra una superficie de la película multicapa soportada por el soporte para permitir que la película multicapa fluya, una etapa de solidificación para solidificar la película multicapa con el molde presionado contra la superficie de la película multicapa, y una etapa de despegado para despegar la película multicapa solidificada del molde.

Descripción

35 Problema técnico

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método de fabricación de un parche de administración transdérmica de fármacos que pueda aumentar la eficiencia de absorción de fármaco proporcionando una microaguja con una gran área en comparación con el volumen manteniendo al mismo tiempo una alta relación de aspecto.

Solución técnica

40 Un parche de administración transdérmica de fármaco incluye una capa base flexible y una pluralidad de microagujas dispuestas en una superficie de la capa base y que incluyen un polímero biodegradable y un fármaco. Cada una de una pluralidad de microagujas está formada como una pirámide en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias que se extienden en una dirección radial, y se forma una forma cóncava entre dos protuberancias
45 adyacentes a lo largo de una dirección circunferencial entre una pluralidad de protuberancias.

En cada una de una pluralidad de microagujas, cada longitud saliente de una pluralidad de protuberancias según la dirección radial puede ser la misma, y una distancia entre dos protuberancias adyacentes a lo largo de la dirección circunferencial de una pluralidad de protuberancias puede ser la misma. La pluralidad de protuberancias puede ser de 3 o más a 20 o menos. Un método de fabricación de un parche de administración transdérmica de fármaco según la
50 presente invención incluye: (1) fabricar un molde maestro que incluye una placa transparente y una pluralidad de porciones sobresalientes dispuestas en una superficie de la placa transparente y hechas como una pirámide en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias que se extienden en una dirección radial; (2) fabricar un molde que incluye una pluralidad de porciones vaciadas que tienen una forma correspondiente a una pluralidad de porciones

sobresalientes utilizando el molde maestro; y (3) fabricar un parche de administración transdérmica de fármaco que incluye una capa base y una pluralidad de microagujas dispuestas en una superficie de la capa base y que tiene una forma correspondiente a una pluralidad de porciones vaciadas mediante el uso del molde, un fármaco y una solución de polímero biodegradable.

- 5 La fabricación del molde maestro incluye, además: formar una capa de polímero fotocurable sobre una placa transparente; disponer una máscara de escala de grises entre una fuente de luz y la placa transparente; e irradiar luz a la capa de polímero fotocurable a través de la máscara de escala de grises para curar una parte de la capa de polímero fotocurable.

- 10 La máscara en escala de grises incluye una parte de transmisión de luz en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias que se extienden en una dirección radial y una parte de bloqueo de luz distinta de la parte de transmisión de luz. Una tasa de transmisión de luz de la parte de transmisión de luz disminuye al alejarse del centro de la parte de transmisión de luz.

- 15 La parte de transmisión de luz puede estar compuesta por una pluralidad de puntos, y la pluralidad de puntos puede tener un tamaño más pequeño al alejarse del centro de la parte de transmisión de luz. Por otro lado, la parte de transmisión de luz puede estar compuesta por una pluralidad de puntos que tienen el mismo tamaño, y la distancia entre la pluralidad de puntos puede aumentar al alejarse del centro de la parte de transmisión de luz.

La fabricación del molde puede incluir recubrir el molde maestro con una solución de polímero para formar una capa de polímero, y aplicar luz a la capa de polímero que para curarla. Antes de curar la capa de polímero, se puede aplicar una presión negativa a la capa de polímero para eliminar las microburbujas incluidas en la capa de polímero.

- 20 La fabricación del parche de administración transdérmica de fármaco puede incluir: llenar una solución de material en donde se mezclan una solución de polímero biodegradable y un fármaco en una pluralidad de porciones vaciadas incluidas en el molde; recubrir el molde con una solución de polímero biodegradable; secar la solución de polímero biodegradable y la solución de material para fabricar la capa base y una pluralidad de microagujas; y separar la capa base y la pluralidad de microagujas del molde.

- 25 Antes de secar la solución de polímero biodegradable y la solución de material, se puede disponer un filtro de vacío y una cámara de vacío en la superficie posterior del molde, se puede hacer funcionar una bomba de vacío conectada a la cámara de vacío y se puede aplicar una presión negativa en una sola dirección a la solución de polímero biodegradable y a la solución de material a través del molde y del filtro de vacío para eliminar las microburbujas incluidas en la solución de polímero biodegradable y la solución de material.

- 30 Efectos ventajosos

Según la presente invención, la microaguja compuesta como una pirámide en forma de estrella tiene un área ampliada por la forma sobresaliente de las protuberancias y la forma cóncava entre las protuberancias. Cuanto más amplia sea el área, más rápida será la velocidad de absorción de los fluidos corporales, ya que la microaguja que penetra en la epidermis o la dermis de la piel está en amplio contacto con los fluidos corporales. Por tanto, el polímero biodegradable que constituye la microaguja puede disolverse rápidamente y liberar el fármaco rápidamente.

- 35

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un parche de administración transdérmica de fármaco.

La FIG. 2 es una vista en perspectiva ampliada de una microaguja entre un parche de administración transdérmica de fármaco de la FIG. 1.

- 40 La FIG. 3 es una vista en planta superior de una microaguja mostrada en la FIG. 2.

La FIG. 4 es una vista en perspectiva de una microaguja realizada con forma de pirámide cuadrangular según un ejemplo comparativo.

La FIG. 5 es una vista en perspectiva que muestra una microaguja según variaciones ejemplares que pueden realizarse.

- 45 La FIG. 6 es un diagrama de flujo de proceso que muestra un método de fabricación de un parche según una realización ejemplar de la presente invención.

La FIG. 7A a la FIG. 7D son vistas que muestran un proceso de fabricación de un molde maestro de una primera etapa mostrada en la FIG. 6.

- 50 La FIG. 8 a la FIG. 10 son vistas que muestran una parte de transmisión de luz mostrada en la FIG. 7A y una protuberancia mostrada en la FIG. 7D según una variación ejemplar.

La FIG. 11A a la FIG. 11C son vistas que muestran un proceso de fabricación de un molde de una segunda etapa mostrada en la FIG. 6.

La FIG. 12A a la FIG. 12D son vistas que muestran un proceso de fabricación de un parche de una tercera etapa mostrada en la FIG. 6.

5 Modo de invención

La presente invención se describirá más completamente a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, en donde se muestran realizaciones ejemplares de la invención. Como se darán cuenta los expertos en la técnica, las realizaciones descritas se pueden modificar de varias maneras diferentes, todo ello sin apartarse del alcance de la presente invención.

10 La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un parche de administración transdérmica de fármaco, la FIG. 2 es una vista en perspectiva ampliada de una microaguja entre un parche de administración transdérmica de fármaco de la FIG. 1, y la FIG. 3 es una vista en planta superior de una microaguja mostrada en la FIG. 2.

Haciendo referencia a la FIG. 1 a la FIG. 3, un parche 100 consiste de una capa base 10 y una pluralidad de microagujas 20 dispuestas en una superficie de la capa base 10. La capa base 10 es un soporte flexible que soporta
15 una pluralidad de microagujas 20, y puede estar compuesta de una película de polímero biodegradable que tiene un grosor predeterminado que se curva fácilmente para adaptarse a la curvatura de la piel.

Una pluralidad de microagujas 20 pueden tener el mismo tamaño y la misma forma y pueden estar alineadas una al lado de la otra a una distancia entre sí en una superficie de la capa base 20.

20 La microaguja 20 está hecha de un polímero biodegradable dispersado con el fármaco en forma de polvo o líquido, y penetra en un estrato córneo de la piel y penetra en una epidermis o dermis de la piel.

El polímero biodegradable que constituye el parche 100 puede incluir al menos uno de entre ácido hialurónico, carboximetilcelulosa y alcohol polivinílico, pero no se limita a este ejemplo. La microaguja 20 se descompone mediante un fluido corporal mientras permanece en la epidermis o dermis de la piel durante varios minutos a varias horas para absorber el fármaco en el cuerpo.

25 En el parche 100, la microaguja 20 está hecha como una pirámide en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias 21 que se extienden en la dirección radial. En toda la memoria descriptiva, "la dirección radial" se refiere a la dirección que se extiende desde el centro de la microaguja 20 en todas las direcciones cuando se mira la microaguja 20 desde la parte superior (es decir, en el plano de la microaguja 20).

30 En la FIG. 2 y la FIG. 3 se muestra a modo de ejemplo la microaguja 20 formada por una pirámide octogonal en forma de estrella.

La pluralidad de protuberancias 21 se extiende paralela a la dirección radial desde el centro de la microaguja 10, y el tamaño de la protuberancia 12 disminuye gradualmente a medida que aumenta la distancia desde la capa base 10. Además, entre una pluralidad de protuberancias 21, se forma una forma cóncava entre dos protuberancias 21 adyacentes a lo largo de la dirección circunferencial. En toda la memoria descriptiva, "la dirección circunferencial" significa la dirección que rodea la microaguja 20 una vez.
35

El hecho de que una pluralidad de protuberancias 21 se extiendan en la dirección radial y dos protuberancias 21 adyacentes a lo largo de la dirección circunferencial formen la forma cóncava es una característica de forma importante que se distingue de una microaguja que tiene una forma de pirámide poligonal tal como una pirámide cuadrangular.

40 La FIG. 4 es una vista en perspectiva de una microaguja realizada con forma de pirámide cuadrangular según un ejemplo comparativo. Haciendo referencia a la FIG. 4, la microaguja 30 con forma de pirámide cuadrangular tiene cuatro esquinas 31 cuando se ve desde arriba, y se forma una línea recta entre dos esquinas 31 adyacentes entre sí entre cuatro esquinas 31.

De nuevo haciendo referencia a la FIG. 2 y a la FIG. 3, en el parche 100, cuando se supone una línea imaginaria L1 que conecta dos protuberancias 21 adyacentes a lo largo de la dirección circunferencial por una distancia más corta entre una pluralidad de protuberancias 21 incluidas en la microaguja 20, el espacio entre las dos protuberancias 21 está dispuesto más hacia adentro hacia el centro de la microaguja 10 que esta línea imaginaria L1.
45

Específicamente, cada una de una pluralidad de protuberancias 21 está compuesta por una porción extrema puntiaguda 22 y una porción 23 de raíz conectada a la protuberancia contigua 21, y la porción 23 de raíz está dispuesta más hacia adentro, hacia el centro de la microaguja 20 que la línea imaginaria L1 que conecta dos porciones extremas 22 adyacentes entre sí a lo largo de la dirección circunferencial con la distancia más corta.
50

Cada longitud sobresaliente de una pluralidad de protuberancias 21 según la dirección radial puede ser la misma, y la distancia entre dos porciones extremas 22 adyacentes entre sí en la dirección circunferencial entre la pluralidad de protuberancias 21 puede ser la misma. Es decir, las microagujas 20 pueden lograr simetría rotacional. Las microagujas

20, que tienen una forma rotacionalmente simétrica, pueden estar en contacto uniforme con un fluido corporal en toda la superficie para aumentar la eficiencia de descomposición del polímero biodegradable.

5 Como tal, la microaguja 20 compuesta por la pirámide en forma de estrella tiene un área que se agranda por la forma cóncava entre la forma sobresaliente de las protuberancias 21 y de las protuberancias 21. Es decir, la microaguja 20 compuesta por la pirámide en forma de estrella tiene el área ampliada en comparación con la de la microaguja de forma piramidal cónica y cuadrangular tiene el mismo ancho y alto.

Cuanto más amplia sea el área, más rápida será la velocidad de absorción del fluido corporal, ya que la microaguja 20 que ha penetrado en la epidermis o dermis de la piel está en amplio contacto con el fluido corporal. Por lo tanto, el polímero biodegradable que constituye la microaguja 20 puede disolverse rápidamente y liberar el fármaco.

10 El número de protuberancias 21 que constituyen la microaguja 20 en el parche 100 de la presente realización ejemplar no se limita a ocho y puede cambiarse de diversas formas. Específicamente, el número de protuberancias 21 que constituyen la microaguja 20 es 3 o más, y preferiblemente puede pertenecer a un intervalo de 3 a 20.

15 Cuando el número de protuberancias 21 es 3 o más, la microaguja 20 puede implementar una pirámide en forma de estrella. Si el número de protuberancias 21 excede de 20, el proceso de fabricación del parche 100 es complicado y el efecto de expandir el área es menor en comparación con el de un cono.

La FIG. 5 es una vista en perspectiva que muestra una microaguja según variaciones ejemplares que pueden realizarse. En la FIG. 5, se muestran como ejemplos una microaguja 20a con forma de estrella cuadrangular de una pirámide para cada cuadrado, una microaguja 20b con forma de estrella pentagonal de una pirámide y una microaguja 20c con forma hexagonal de una pirámide.

20 De nuevo haciendo referencia a la FIG. 1 a la FIG. 3, el parche 100 puede aumentar eficazmente el área de la microaguja 20 manteniendo al mismo tiempo la alta relación de aspecto de la microaguja 20, lo que da como resultado un aumento de la eficiencia de absorción del fármaco y el fármaco puede ser absorbido en el cuerpo en un tiempo más corto.

25 A continuación, se describe un método de fabricación del parche según la presente realización ejemplar. La FIG. 6 es un diagrama de flujo de proceso que muestra un método de fabricación de un parche según una realización ejemplar de la presente invención.

30 Haciendo referencia a la FIG. 6, el método de fabricación del parche incluye una primera etapa (S10) de fabricación de un molde maestro que incluye una pluralidad de porciones sobresalientes hechas de una pirámide en forma de estrella, una segunda etapa (S20) de fabricación de un molde usando el molde maestro, y una tercera etapa (S30) de fabricación de un parche que incluye una capa base y una pluralidad de microagujas usando el molde.

La FIG. 7A a la FIG. 7D son vistas que muestran un proceso de fabricación de un molde maestro de una primera etapa mostrado en la FIG. 6.

35 Haciendo referencia a la FIG. 7A a la FIG. 7C, una capa 42 de polímero fotocurable está dispuesta sobre una placa transparente 41 tal como una placa de vidrio, y una máscara 44 de escala de grises está dispuesta entre una fuente 43 de luz y la placa transparente 41. La fuente 43 de luz puede estar compuesta de un dispositivo de exposición de luz colimado de rayos ultravioleta, y la capa 42 de polímero fotocurable puede incluir un polímero curable con rayos ultravioleta.

40 La máscara 44 de escala de grises es una máscara de exposición que incluye una pluralidad de regiones que tienen diferentes tasas de transmisión de luz. En la presente realización ejemplar, la máscara 44 de escala de grises incluye una parte 45 de transmisión de luz en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias que se extienden en una dirección radial y una parte 46 de bloqueo de luz distinta de la parte 45 de transmisión de luz.

La parte 46 de bloqueo de luz puede ser una capa metálica que bloquea los rayos ultravioleta, y la parte 45 de transmisión de luz puede ser un área abierta sin una capa metálica. En la Fig. 7A a la FIG. 7C, las partes 45 de transmisión de luz en forma de estrella octogonal se ilustran como ejemplos.

45 En la máscara 44 de escala de grises, la parte 45 de transmisión de luz tiene una tasa de transmisión de luz que resulta más pequeña al alejarse del centro. Con este fin, la parte 45 de transmisión de luz puede estar compuesta por una pluralidad de puntos, y una pluralidad de puntos puede tener un tamaño más pequeño al alejarse del centro de la parte 45 de transmisión de luz (con referencia a la FIG. 7B). Por otro lado, la parte 45 de transmisión de luz puede estar compuesta por una pluralidad de puntos que tienen el mismo tamaño, y la distancia entre los puntos puede aumentar al alejarse del centro de la parte 45 de transmisión de luz (con referencia a la FIG. 7C).

50 Cuando se hace funcionar la fuente 43 de luz y se irradia luz a la capa 42 de polímero fotocurable a través de la máscara 44 de escala de grises, la capa 42 de polímero fotocurable en una posición correspondiente a la parte 45 de transmisión de luz se cura mediante luz. En este momento, la forma de la estructura curada 47 corresponde a la forma

plana de la parte 45 de transmisión de luz, y la altura de la estructura curada 47 es proporcional a la intensidad de la luz de la fuente 43 de luz y a la tasa de transmisión de la luz de la parte 45 de transmisión de luz.

Como se muestra en la FIG. 7B y en la FIG. 7C, cuando la máscara 44 de escala de grises tiene la parte octogonal 45 de transmisión de luz en forma de estrella, la estructura curada 47 es conformada en forma de una pirámide octogonal en forma de estrella cuya altura disminuye al alejarse del centro.

La capa 42 de polímero fotocurable sobre la placa transparente 41 se divide en una parte curada y una parte no curada, y la parte no curada se elimina mediante revelado. Luego, como se muestra en la FIG. 7D, se completa el molde maestro 40 que consiste de la placa transparente 41 y una pluralidad de porciones sobresalientes 48 dispuestas en una superficie de la placa transparente 41. Una pluralidad de porciones sobresalientes 48 está realizada como pirámides octogonales en forma de estrella.

La FIG. 8 a la FIG. 10 son vistas que muestran partes de transmisión de luz mostradas en la FIG. 7A y protuberancias mostradas en la FIG. 7D según variaciones ejemplares.

Haciendo referencia a la FIG. 8, una parte 45a de transmisión de luz incluye cuatro protuberancias que se extienden en dirección radial y tiene una tasa de transmisión de luz que disminuye al alejarse del centro. Una porción sobresaliente 48a del molde maestro fabricado usando esta máscara 44a de escala de grises está hecha como una pirámide cuadrada en forma de estrella.

Haciendo referencia a la FIG. 9, una parte 45b de transmisión de luz incluye cinco protuberancias que se extienden en dirección radial y tiene una tasa de transmisión de luz que disminuye al alejarse del centro. Una porción sobresaliente 48b del molde maestro fabricado usando esta máscara 44b de escala de grises está hecha como una pirámide pentagonal en forma de estrella.

Haciendo referencia a la FIG. 10, una parte 45c de transmisión de luz incluye seis protuberancias que se extienden en una dirección radial y tiene una tasa de transmisión de luz que disminuye al alejarse del centro. Una porción sobresaliente 48c del molde maestro fabricado usando esta máscara 44c de escala de grises está hecha de una pirámide hexagonal en forma de estrella.

En la FIG. 8 a la FIG. 10, las partes 45a, 45b y 45c de transmisión de luz compuestas por una pluralidad de puntos que tienen un tamaño más pequeño al alejarse del centro se ilustran como ejemplos, pero las partes 45a, 45b y 45c de transmisión de luz pueden estar compuestas por una pluralidad de puntos que tienen todos el mismo tamaño con distancias crecientes entre ellos al alejarse del centro como se muestra en la FIG. 7C.

Cambiando la forma de la parte 45 de transmisión de luz de esta manera, se puede fabricar la porción sobresaliente 48 de pirámide en forma de estrella que tiene un número de protuberancias en el intervalo de 3 o más, preferiblemente de 3 a 20.

La FIG. 11A a la FIG. 11C son vistas que muestran un proceso de fabricación de un molde de una segunda etapa mostrada en la FIG. 6.

Haciendo referencia a la FIG. 11A a la FIG. 11C, se reviste una solución de polímero sobre un molde maestro 40 para formar una capa 51 de polímero. La capa 51 de polímero puede incluir una resina termoendurecible. La capa 51 de polímero puede incluir, por ejemplo, polidimetilsiloxano, pero no se limita a este ejemplo.

En este momento, las microburbujas se pueden posicionar alrededor de la superficie de la capa 51 de polímero en contacto con el molde maestro 40, y las microburbujas se pueden eliminar aplicando una presión negativa a la capa 51 de polímero utilizando un dispositivo de vacío (aunque no se muestra).

Posteriormente, se aplica calor a la capa 51 de polímero que se ha de curar, y el molde maestro 40 se separa del molde curado 52 para completar el molde 52 que tiene una pluralidad de porciones vaciadas 53. El molde 52 puede tener una estructura de placa con un grosor predeterminado, y una pluralidad de porciones vaciadas 53 que tienen una forma correspondiente a la porción sobresaliente 48 del molde maestro 40 están dispuestas sobre una superficie del molde 52.

La FIG. 12A a la FIG. 12D son vistas que muestran un proceso de fabricación de un parche de una tercera etapa mostrado en la FIG. 6.

Haciendo referencia a la FIG. 12A, se prepara una solución 61 de material dispersando el fármaco en forma de polvo o líquido en una solución de polímero biodegradable, y la solución 61 de material se reviste sobre la superficie del molde 52 donde están dispuestas la pluralidad de porciones vaciadas 53. La solución 61 de material revestido fluye hacia la pluralidad de porciones vaciadas 53 y llena la pluralidad de porciones vaciadas 53.

Posteriormente, se recubre nuevamente el molde 52 con una solución 62 de polímero biodegradable para cubrir la superficie del molde 52 y la solución 61 de material se rellena en la pluralidad de porciones vaciadas 53. En este

momento, las microburbujas pueden existir en la superficie o en el interior de la solución 61 de material y la solución 62 de polímero biodegradable 62.

5 Haciendo referencia a la FIG. 12B, un filtro 71 de vacío y una cámara 72 de vacío están dispuestos en la superficie trasera del molde 52. El filtro 71 de vacío está compuesto por una placa porosa en donde se forman una pluralidad de orificios, y la cámara 72 de vacío incluye un espacio interno conectado a la bomba 73 de vacío. El molde 52 es una estructura de ultramicroporos que está endurecida pero contiene numerosos microporos en su interior.

10 Cuando se pone en marcha una bomba 73 de vacío, se aplica una presión negativa a la solución 61 de material y a la solución 62 de polímero biodegradable a través del filtro 71 de vacío y del molde 52. La presión negativa en este momento no es una presión aplicada en todas direcciones, sino es una presión de una sola dirección desde la solución 61 de material y la solución 62 de polímero biodegradable hacia el molde 52.

15 Suponiendo que la presión negativa se aplica en todas direcciones, cuando la viscosidad de la solución 61 de material y de la solución 62 de polímero biodegradable es alta, las burbujas pueden no escapar suavemente, lo que da como resultado una distorsión de la forma. En otras palabras, se forma una película superficial sobre la superficie expuesta al aire mientras las burbujas de aire no han escapado al exterior de la superficie, y las burbujas de aire están contenidas en ella y endurecidas.

Sin embargo, si se aplica presión negativa en una dirección desde el lado posterior del molde 52, las microburbujas contenidas en la solución 61 de material y en la solución 62 de polímero biodegradable se pueden eliminar fácilmente sin deformarse. En particular, las microburbujas contenidas en la solución 61 de material rellena en la porción vaciada 53 del molde 52 pueden escapar fácilmente a través del molde 52 y del filtro 71 de vacío.

20 Haciendo referencia a la FIG. 12C y a la FIG. 12D, la solución 61 de material rellena la pluralidad de porciones vaciadas 53 y la solución 62 de polímero biodegradable sobre la superficie del molde 52 se seca y se endurece en un parche 100 de tipo sólido, y luego el parche 100 se separa del molde 52. El parche 100 incluye una capa base 10 curada con la solución 62 de polímero biodegradable y una pluralidad de microagujas 20 curadas con la solución 61 de material rellenas en una pluralidad de porciones vaciadas 53.

25 Según el método descrito anteriormente, se puede producir en masa una pluralidad de moldes 52 fabricando un molde maestro 40, y el parche 100 se puede fabricar fácilmente usando una pluralidad de moldes 52. Además, es posible fabricar una pluralidad de microagujas 20 que tienen una excelente precisión de formación sin burbujas de aire en la superficie o en el interior.

30 Una pluralidad de microagujas 20 incluidas en el parche 100, están formadas como la misma pirámide en forma de estrella que la porción sobresaliente 48 del molde maestro 40, y la eficiencia de absorción del fármaco puede ser incrementada por el área de superficie ampliada.

35 La presente invención se refiere a un método de fabricación según la reivindicación 1 de un parche de administración transdérmica de fármaco para una expansión del área de una microaguja. Aunque esta invención se ha descrito en relación con lo que actualmente se consideran realizaciones ejemplares prácticas, debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones descritas. Por el contrario, pretende cubrir diversas modificaciones y disposiciones equivalentes incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de un parche (100) de administración transdérmica de fármaco, que comprende:
5 fabricar un molde maestro (40) que incluye una pluralidad de porciones sobresalientes (48) hechas como una pirámide en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias que se extienden en una dirección radial;

 fabricar un molde (52) que incluye una pluralidad de porciones vaciadas (53) que tienen una forma correspondiente a una pluralidad de porciones sobresalientes (48) utilizando el molde maestro (40); y

10 fabricar un parche (100) de administración transdérmica de fármaco que incluye una capa base (10) y una pluralidad de microagujas (20) dispuestas en una superficie de la capa base (10) y que tienen una forma correspondiente a una pluralidad de porciones vaciadas (53) utilizando el molde (52), un fármaco y una solución (62) de polímero biodegradable, caracterizado por que

 el molde maestro (40) que incluye una placa transparente (41) y la pluralidad de porciones sobresalientes (48) está dispuesto sobre una superficie de la placa transparente (41), en donde

 la fabricación del molde maestro (40) incluye:

15 formar una capa (42) de polímero fotocurable sobre una placa transparente (41);

 disponer una máscara (44) de escala de grises entre una fuente (43) de luz y la placa transparente (41); e

 irradiar luz a la capa (42) de polímero fotocurable a través de la máscara (44) de escala de grises para curar una parte de la capa (42) de polímero fotocurable, en donde

20 la máscara (44) de escala de grises incluye una parte (45) de transmisión de luz en forma de estrella que incluye una pluralidad de protuberancias que se extienden en una dirección radial y una parte (46) de bloqueo de luz distinta de la parte (45) de transmisión de luz, y

 una tasa de transmisión de luz de la parte (45) de transmisión de luz que disminuye al alejarse del centro de la parte (45) de transmisión de luz.
2. El método de fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco de la reivindicación 1, en donde
25 la parte (45) de transmisión de luz está compuesta por una pluralidad de puntos, y

 la pluralidad de puntos tiene un tamaño menor al alejarse del centro de la parte (45) de transmisión de luz.
3. El método de fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco de la reivindicación 1, en donde
30 la parte (45) de transmisión de luz está compuesta por una pluralidad de puntos que tienen el mismo tamaño, y

 la distancia entre la pluralidad de puntos aumenta al alejarse del centro de la parte (45) de transmisión de luz.
4. El método de fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco de la reivindicación 1, en donde
35 la fabricación del molde (52) incluye

 recubrir el molde maestro (40) con una solución (62) de polímero para formar una capa (42) de polímero, y

 aplicar luz a la capa (42) de polímero para curarla.
5. El método de fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco de la reivindicación 4, en donde antes de curar la capa (42) de polímero, se aplica una presión negativa a la capa (42) de polímero para eliminar las microburbujas incluidas en la capa (42) de polímero.
6. El método de fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco de la reivindicación 1, en donde la fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco incluye:
40 llenar, con una solución (61) de material en la que se mezclan una solución (62) de polímero biodegradable y un fármaco, una pluralidad de porciones vaciadas (53) incluidas en el molde (52);

 recubrir el molde (52) con una solución (62) de polímero biodegradable;

secar la solución (62) de polímero biodegradable y la solución (61) de material para fabricar la capa base (10) y una pluralidad de microagujas (20); y

separar la capa base (10) y la pluralidad de microagujas (20) del molde (52).

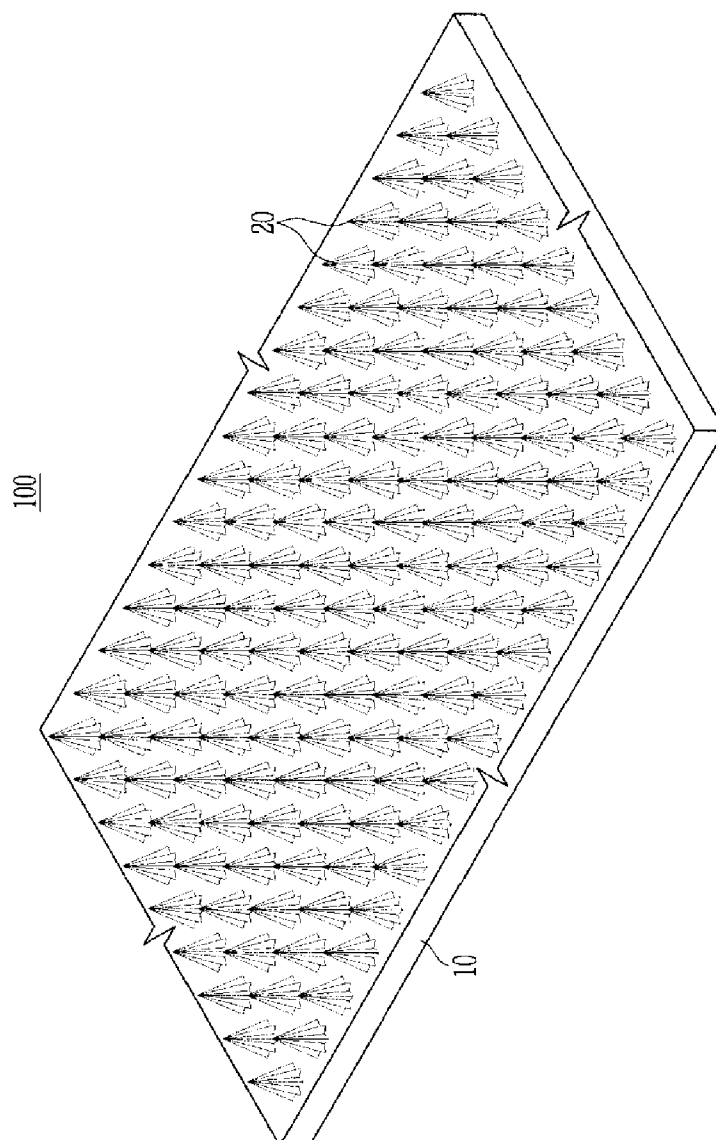
5 7. El método de fabricación del parche (100) de administración transdérmica de fármaco de la reivindicación 6, en donde

antes de secar la solución (62) de polímero biodegradable y la solución (61) de material,

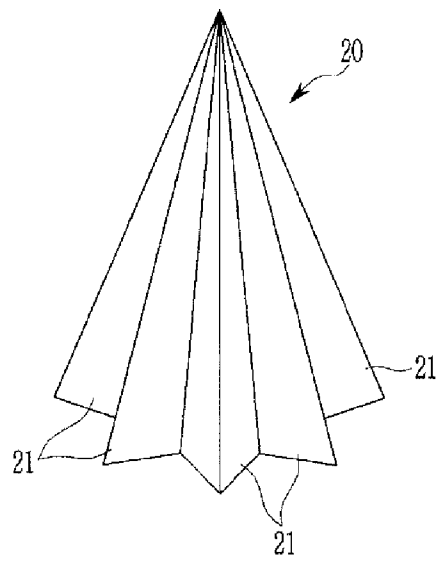
un filtro (71) de vacío y una cámara (72) de vacío están dispuestos sobre la superficie trasera del molde (52), se acciona una bomba (73) de vacío conectada a la cámara (72) de vacío, y

10 se aplica una presión negativa en una sola dirección a la solución (62) de polímero biodegradable y a la solución (61) de material a través del molde (52) y del filtro (71) de vacío para eliminar las microburbujas incluidas en la solución (62) de polímero biodegradable y en la solución (61) de material.

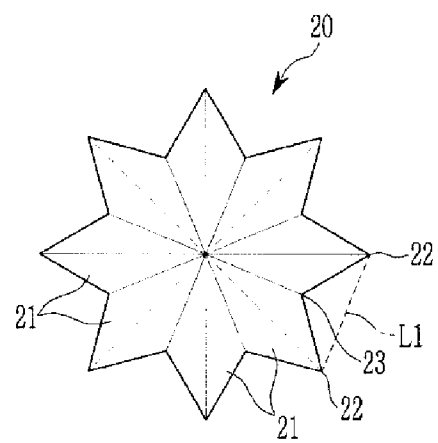
【FIG.1】



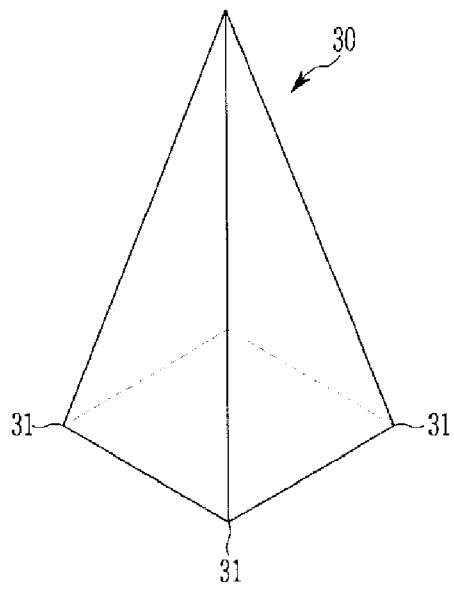
【FIG.2】



【FIG.3】



【FIG.4】



【FIG.5】

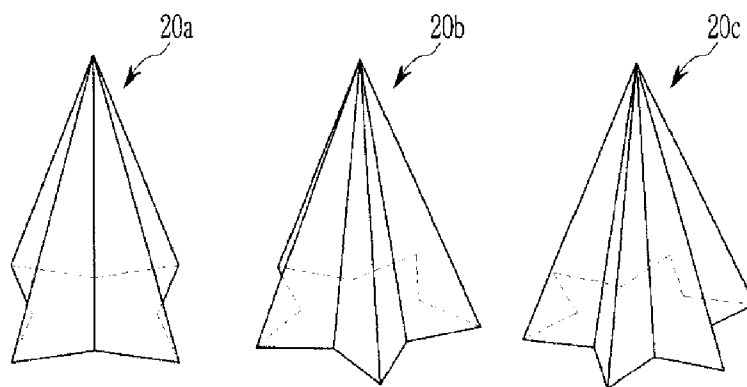
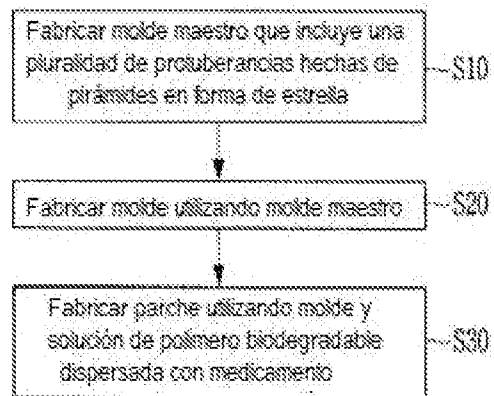
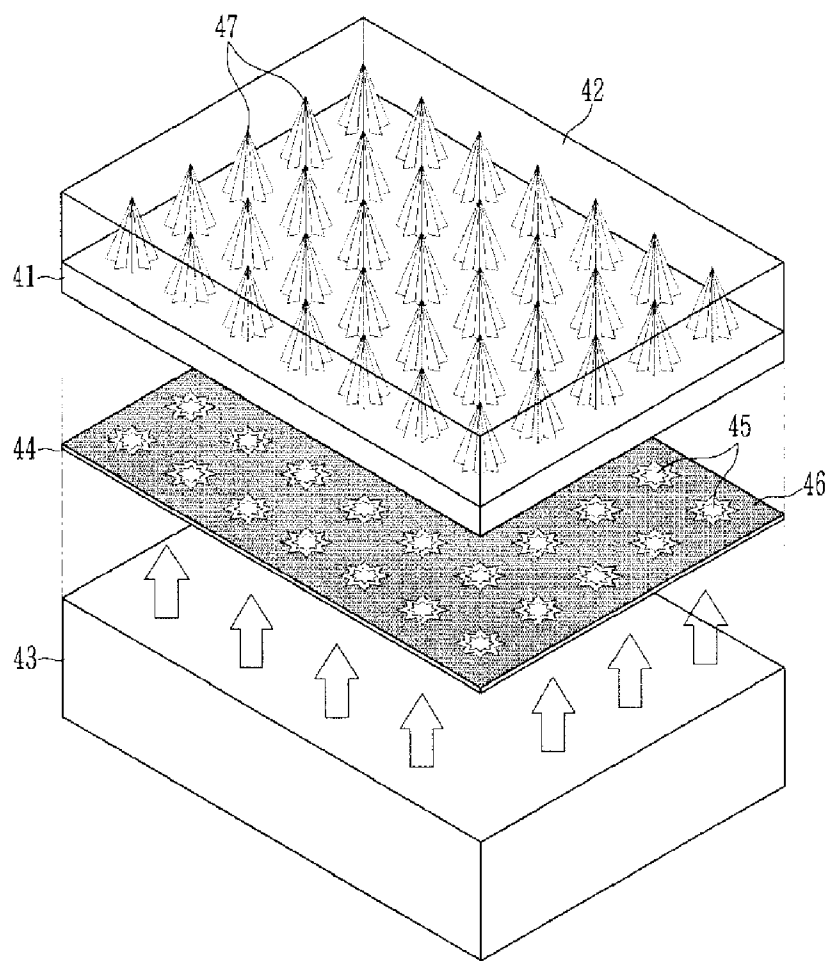


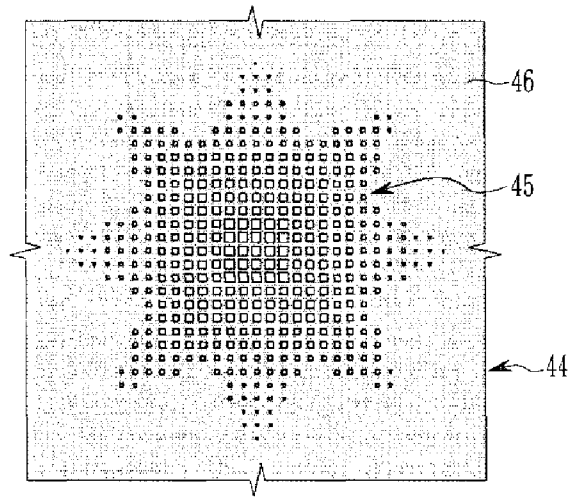
FIG. 6



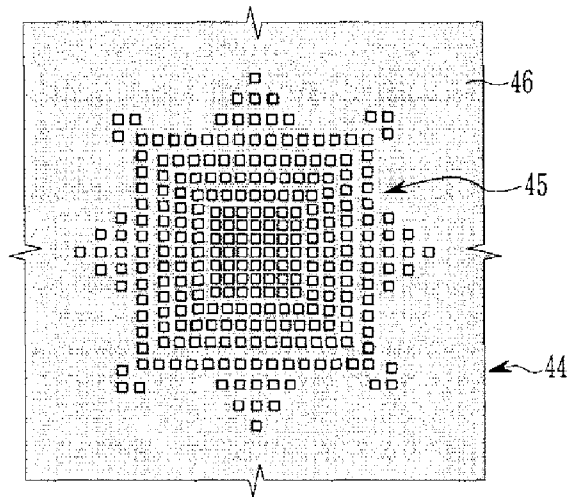
【FIG. 7A】



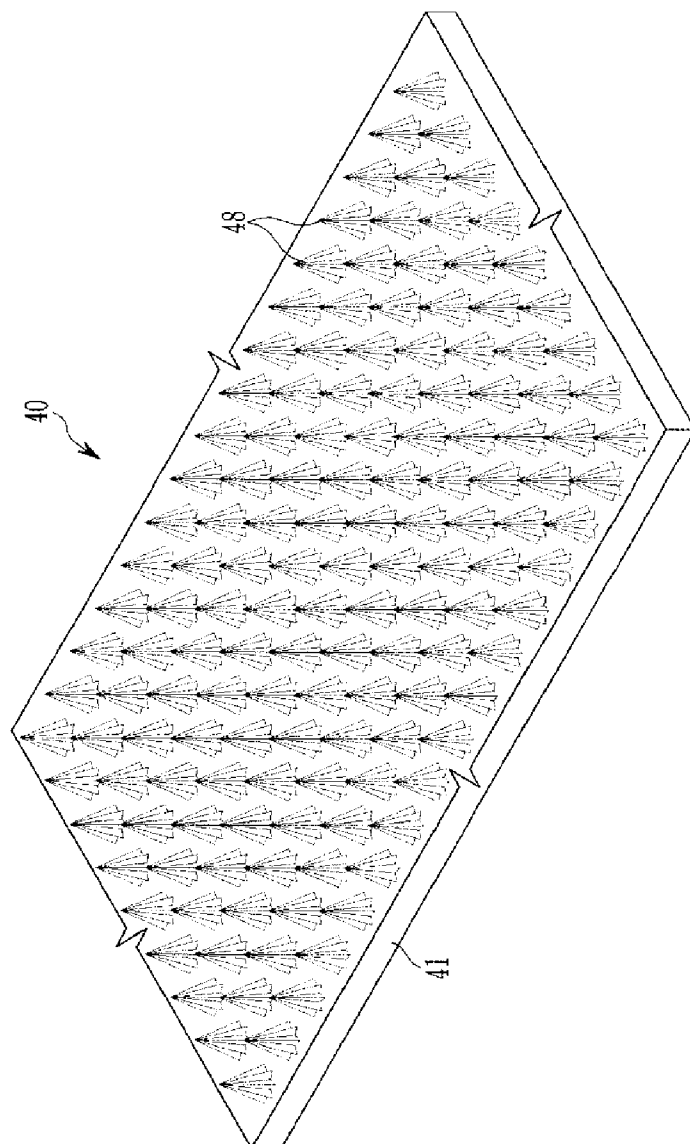
【FIG. 7B】



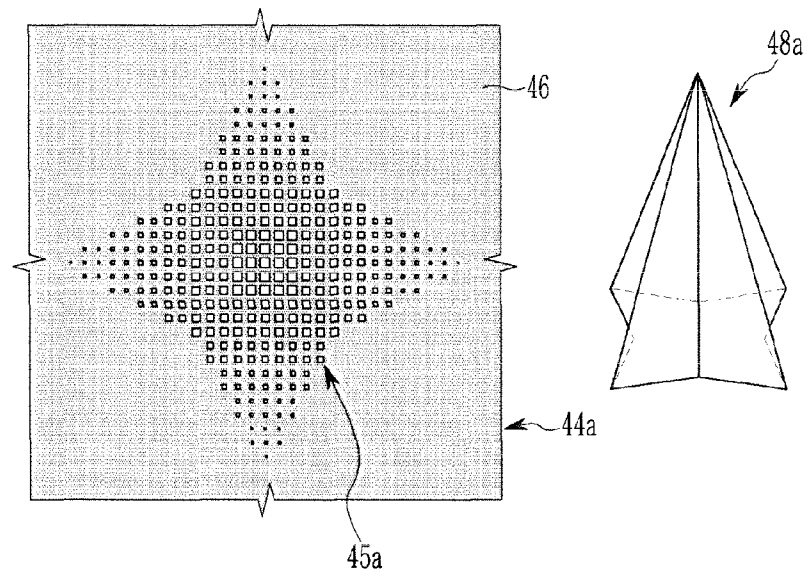
【FIG. 7C】



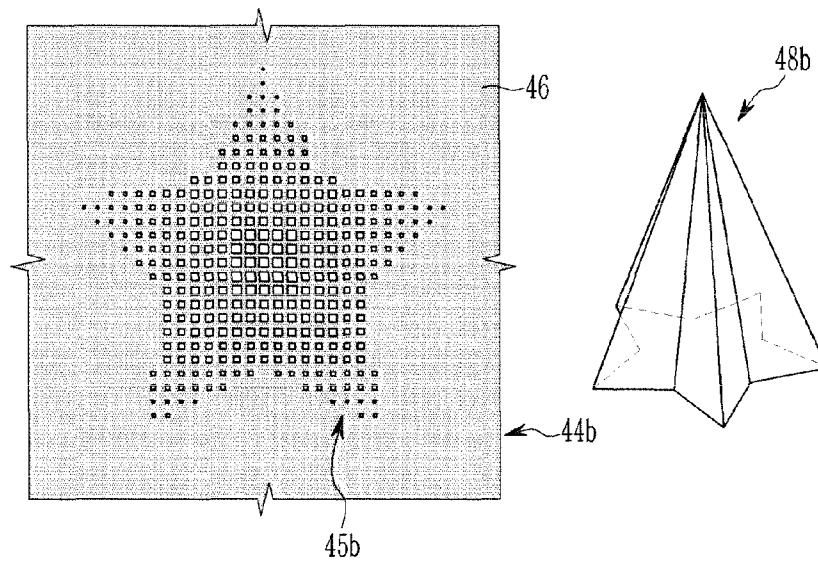
【FIG. 7D】



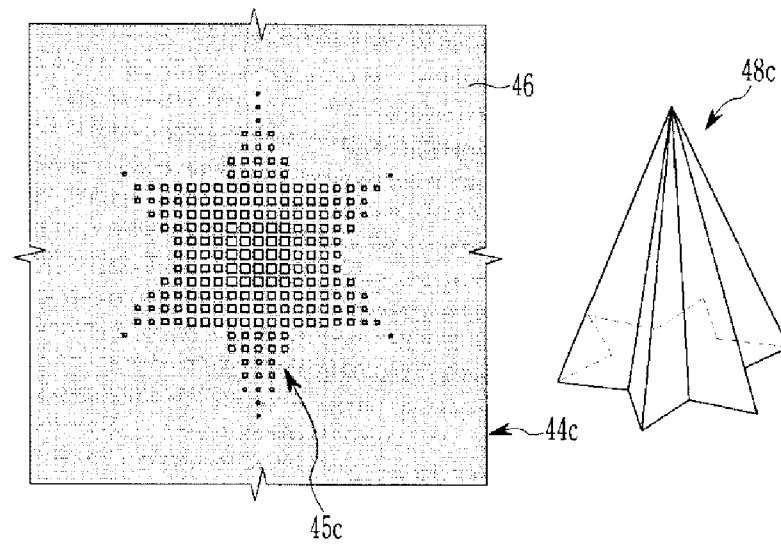
【FIG.8】



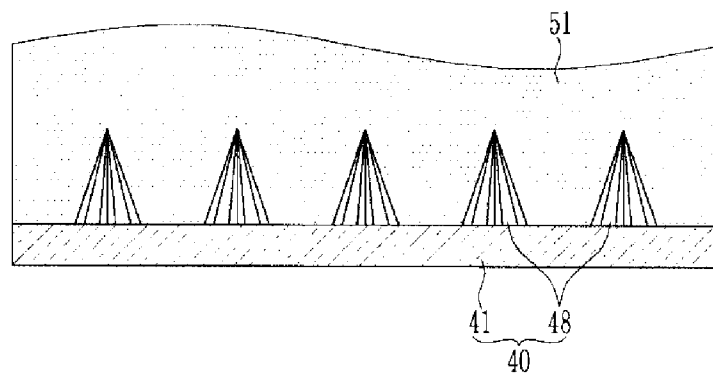
【FIG.9】



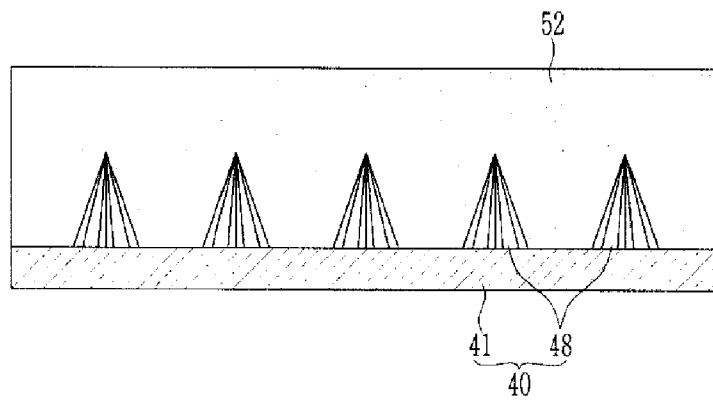
【FIG. 10】



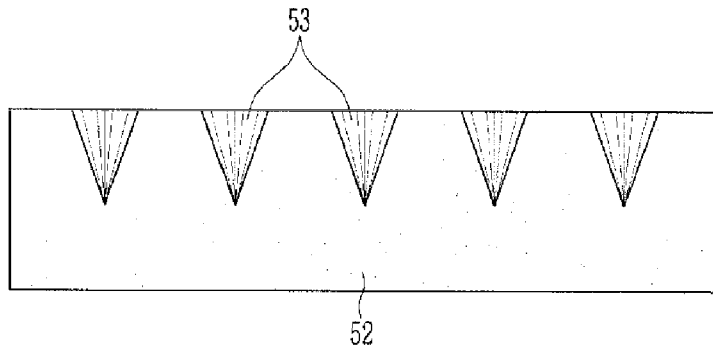
【FIG. 11A】



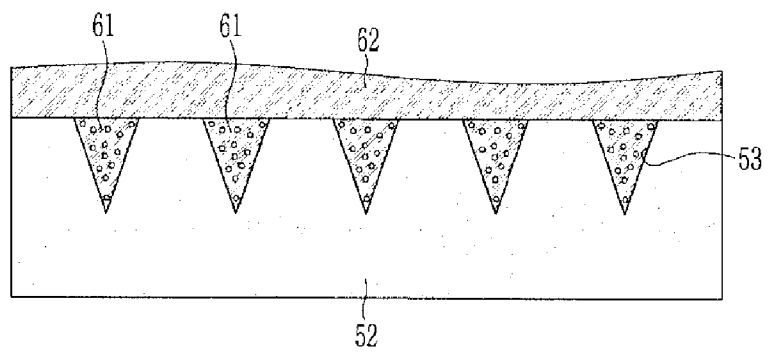
【FIG. 11B】



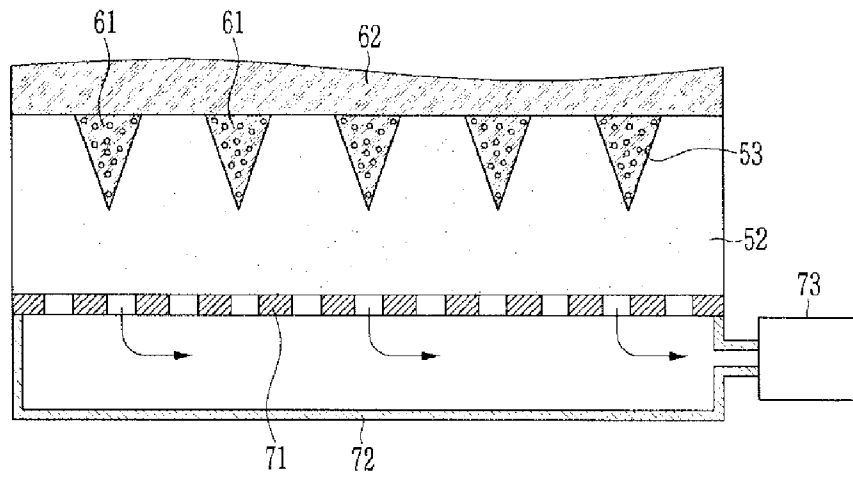
【FIG. 11C】



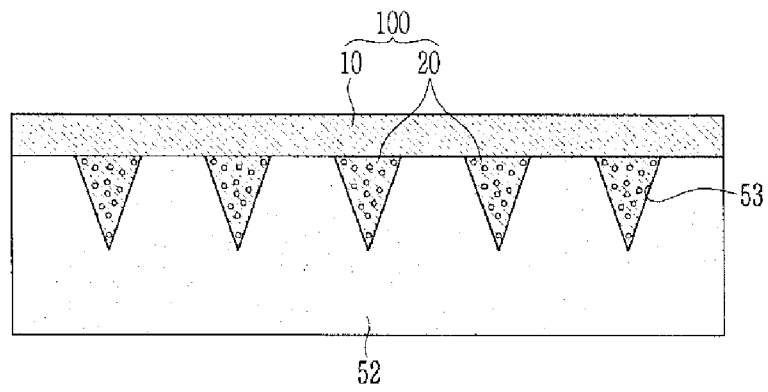
【FIG. 12A】



【FIG. 12B】



【FIG. 12C】



【FIG. 12D】

