

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 996 842**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2016** **PCT/EP2016/057675**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016** **WO16162449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2016** **E 16720725 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3280484**

54 Título: **Sistema de microagujas para la aplicación de formulaciones líquidas**

30 Prioridad:

07.04.2015 EP 15162636

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

13.02.2025

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG

(100.00%)

Lohmannstrasse 2

56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

HEUSER, KARSTEN y

SPILGIES, HEIKO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 996 842 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

Sistema de microagujas para la aplicación de formulaciones líquidas

5 La presente invención se refiere a un sistema de microagujas (abreviado: MNS) para la aplicación intradérmica de soluciones o formulaciones. La invención se refiere a un sistema de microagujas que comprende un elemento de cubierta (1), un contenedor de sustancia activa (2), un marco (3), un conjunto de microagujas (abreviado: MNA) (4) y una placa de base (5), y en el que el conjunto de microagujas (MNA) (4) está unido al marco (3), y la placa de base (5) presenta una abertura para recibir el conjunto de microagujas (4), y el elemento de cubierta (1) y la placa de base (5) están unidos entre sí de forma móvil a través de una rosca, y la placa de base (5) está unida a un parche de fijación (6), y el marco (3) y la placa de base (5) son desplazables linealmente entre sí, y la placa de base (5) presenta al menos un elemento de apertura (8) para abrir el contenedor de sustancia activa (2).

15 El MNS según la invención es adecuado para la administración intradérmica de fármacos, sustancias activas, composiciones farmacéuticas o cosméticas u otras sustancias a un individuo, preferiblemente a un paciente durante un periodo de tiempo prolongado.

Antecedentes de la invención

20 Los sistemas y dispositivos de microagujas en los que se utilizan conjuntos de microagujas para la administración intradérmica indolora de fármacos son conocidos en el estado de la técnica.

25 La piel se compone de varias capas. La capa más externa de la piel, el *estrato córneo*, tiene propiedades de barrera conocidas para impedir la entrada de sustancias extrañas en el organismo y la salida de sustancias propias. El estrato córneo, que es una estructura compleja de restos celulares queratósicos compactados con un grosor de unos 10 a 30 micrómetros, forma para ello una membrana impermeable para proteger al cuerpo. La impermeabilidad natural del estrato córneo impide la administración de la mayoría de los productos farmacéuticos y otras sustancias a través de la piel en el marco de una aplicación intradérmica.

30 Por lo tanto, la administración de diversas sustancias se realiza, por ejemplo, creando microporos o incisiones en el estrato córneo y administrando o aplicando un fármaco en o bajo el estrato córneo. De este modo, numerosos fármacos también pueden administrarse, por ejemplo, por vía subcutánea, intradérmica o intracutánea.

35 Los sistemas de microagujas (MNS) que se componen de un conjunto de microagujas (MNA) y, dado el caso, otros componentes, requieren para su uso un elemento que presiona las microagujas (también: elementos de penetración cutánea) del conjunto (MNA) contra el punto de aplicación en la piel para atravesar el estrato córneo y, de esta manera, crear un canal de fluido entre el depósito de fármaco externo (por ejemplo, el contenedor) y la piel, a través del MNA. Si para el fármaco se elige una formulación líquida, se requiere un elemento en el MNS que abra el envase del fármaco y, dependiendo de la variante, también presione el fármaco hacia fuera del contenedor de sustancia activa. Para la realización del primer elemento mencionado se conocen varias formas de realización que generalmente utilizan un acumulador de energía mecánica para abrir el contenedor de sustancia activa. La expulsión de la sustancia activa del envase es realizada por una jeringa o una bomba miniaturizada integrada en el MNS.

45 Un sistema de microagujas correspondientemente sencillo se describe en el documento WO02/05889A1. Este dispositivo comprende una carcasa con un contenedor de sustancia activa interno en forma de burbuja flexible. La burbuja flexible está posicionada en una cavidad de la carcasa. La cavidad está cubierta por una pieza de cubierta que puede ser presionada hacia abajo para presionar la vejiga flexible contra un conjunto de microagujas situado en la parte inferior de la carcasa. De este modo se abre el contenedor de sustancia activa y el líquido contenido en la burbuja flexible fluye hacia varias microagujas.

50 El documento DE60305901T2 divulga un dispositivo que está constituido por una carcasa y un cartucho. El cartucho contiene el contenedor para la solución que contiene una sustancia activa y presenta, además de la pared de fondo, una pared exterior inferior, situada a una distancia de la pared de fondo, con un conjunto de agujas integrado. La carcasa comprende una pieza de base, una pared lateral circunferencial y una pieza de cubierta que puede hacerse pivotar entre una posición abierta y otra cerrada, y está unida a la pieza de base a través de una bisagra, un asiento por encaje elástico, por presión o por fricción. El sistema de microagujas se ensambla posicionando el cartucho dentro de la carcasa, estando el cartucho orientado en una posición definida en la carcasa mediante una ranura. El sistema de microagujas se posiciona sobre la superficie de la piel del paciente de forma que el conjunto de agujas perfora la superficie de la piel antes de que la pieza de cubierta de la carcasa es pivotada hasta la posición cerrada. Durante el cierre de la pieza de cubierta es perforado el contenedor de sustancia activa. La pieza de cubierta de la carcasa presenta un muelle para ejercer una presión sobre el cartucho y hace que la solución que contiene una sustancia activa se dispense cuando estando cerrada la pieza de cubierta. Además, para la fijación se requiere un brazalete.

65 El documento WO2014/059104A1 se refiere genéricamente a un MNS con un elemento de cubierta, una placa de base, un marco y un parche de fijación, pero no es posible pasar con la ayuda de una rosca, a través de la abertura de la placa de base, de la posición de almacenamiento a la posición de aplicación con unión forzada.

Los dispositivos y procedimientos conocidos en el estado de la técnica para la aplicación intradérmica de sustancias activas sólo tienen éxito en medida limitada.

5 Los sistemas de microagujas conocidos tienen la desventaja de que sólo ejercen una fuerza sobre el MNA durante la breve aplicación (unos segundos o menos) y el MNA tiende a volver a soltarse de la piel en la fase de aplicación posterior (entre unos minutos a unos días). Para muchas aplicaciones, sin embargo, es necesario garantizar una unión forzada permanente a la piel durante la aplicación o durante un periodo de tiempo prolongado.

10 Muchos sistemas de microagujas conocidos también tienen la desventaja de que se requieren aplicadores que no son parte integrante del sistema de microagujas, sino que deben proporcionarse como unidad adicional separada. Para la aplicación intradérmica es deseable una realización que combine el MNS y el sistema de aplicación en una sola unidad, sin que la forma de construcción del sistema total, en particular, la altura y el diámetro, influya en la comodidad de aplicación o de uso del MNS.

15 Todos los dispositivos conocidos con un contenedor de sustancia activa líquida consisten además en una combinación de un conjunto de microagujas con una jeringa, una bomba o un resorte para dispensar la solución que contiene la sustancia activa. Debido a su forma de construcción, estos dispositivos son de aplicación incómoda y de fabricación compleja. Existe una necesidad de dispositivos que sean fáciles de fabricar y de aplicar.

20 Por lo tanto, el objetivo consiste en proporcionar un MNS con una unión forzada mejorada.

Este objetivo se consigue según la invención mediante un sistema de microagujas (MNS) según la reivindicación 1 y las reivindicaciones subordinadas.

25 En el MNS según la invención, el conjunto de microagujas (4) está unido al marco (3), preferiblemente en el lado inferior del marco (3), y la placa de base (5) tiene una abertura para recibir el conjunto de microagujas (4).

30 El marco (3) también puede considerarse como un soporte para el conjunto de microagujas (4), y sirve para fijar el conjunto de microagujas (4), así como para recibir un contenedor de sustancia activa (2).

35 El elemento de cubierta (1) y la placa de base (5) están unidos entre sí de forma móvil a través de una rosca. La placa de base (5) además está total o parcialmente unida a o provista de un parche de fijación (6) y el marco (3) y la placa de base (5) son desplazables linealmente uno respecto a la otra.

El MNS está preferentemente protegido hasta su aplicación mediante una lámina de protección (7), en particular sobre el parche de fijación (6).

40 A diferencia de los sistemas de microagujas conocidos en el estado de la técnica, el MNS según la invención se compone por tanto sustancialmente de un contenedor de sustancia activa que puede unirse a la piel en una sola unidad mediante un parche de fijación. El MNS según la invención no requiere un aplicador adicional, bomba, jeringa o muelle. Puede fabricarse de manera sencilla y económica. El MNS puede, pero no tiene por qué, complementarse con componentes adicionales. Es adecuado para la administración intradérmica de fármacos, sustancias activas, composiciones farmacéuticas o cosméticas u otras sustancias a un individuo, preferiblemente un paciente, durante un periodo de tiempo prolongado. La manipulación del MNS según la invención es sencilla y puede ser llevada a cabo por el paciente, por ejemplo en el marco de la automedicación, así como para uso cosmético por el propio individuo en casa o en el punto de atención. En particular, la inserción de microagujas en la piel es un procedimiento rutinario y no requiere control médico ni supervisión por personal especializado. Esto es especialmente ventajoso para aplicaciones prolongadas o repetidas, ya que el paciente o individuo no tiene que ser atendido por personal especializado repetidamente o durante un periodo de tiempo prolongado. Esto es posible porque las agujas del MNA pueden introducirse fácilmente en el estrato córneo y permanecer allí durante un periodo de tiempo prolongado, incluso sin presionar, de modo que queda garantizada la aplicación de la cantidad deseada de medicamento, sustancia activa, composición farmacéutica u otras sustancias, también por parte del paciente o del propio individuo, por medio del MNA según la invención.

55 El objeto de la invención es por tanto un sistema de microagujas para la aplicación intradérmica, que comprende

- (i) un elemento de cubierta (1) sobre un contenedor de sustancia activa (2), estando el contenedor de sustancia activa (2) alojado en un marco (3) que presenta un conjunto de microagujas (4), y
- 60 (ii) una placa de base (5), teniendo la placa de base (5) una abertura para recibir el conjunto de microagujas (4), y estando unidos el elemento de cubierta (1) y la placa de base (5) entre sí de forma móvil a través de una rosca,
- (iii) estando la placa de base (5) total o parcialmente unida a un parche de fijación (6), y
- (iv) estando el marco (3) y la placa de base (5) unidos entre sí de forma móvil, pudiendo el marco (3) que presenta un conjunto de microagujas (4) ser movido linealmente en dirección hacia la abertura de la placa de base (5), y

comprendiendo la placa de base **(5)** al menos un elemento de abertura **(8)** para abrir el contenedor de sustancia activa **(2)**.

Además, el elemento de cubierta **(1)** está unido de forma móvil a la placa de base **(5)** a través de una rosca.

El término "aplicación intradérmica" (sinónimo: "aplicación intracutánea") describe la administración de sustancias en la piel a través del MNA según la invención y requiere el pinchazo de las microagujas en la piel.

De acuerdo con la invención, tras la fijación a la piel mediante un parche de fijación **(6)** del sistema de microagujas, en un primer paso, el elemento de cubierta **(1)** de la placa de base **(5)** se hace girar a través de la rosca y, de este modo, el marco **(3)** que presenta un conjunto de microagujas **(4)** se desplaza en dirección hacia la abertura de la placa de base **(5)**.

En el curso de este movimiento o carrera, el marco **(3)** que presenta un conjunto de microagujas **(4)** alcanza el plano de la abertura de la placa de base **(5)**, y las microagujas salientes penetran en la piel. Al mismo tiempo, el contenedor de sustancia activa **(2)** alcanza uno o varios elementos de apertura **(8)** (mandril, etc.), de modo que el contenedor se abre y se dispensa la solución o formulación, concretamente al MNA previsto. Los elementos de apertura **(8)** están dispuestos de tal forma que los elementos de apertura **(8)** tocan el contenedor de sustancia activa **(2)** y lo abren en cuanto el conjunto de microagujas **(4)** alcanza el plano de la abertura de la placa de base **(5)** (la denominada posición de aplicación).

En una forma de realización preferible de la invención, el marco **(3)** del sistema de microagujas presenta al menos uno o varios ganchos de retención **(9)**, que preferiblemente sobresalen y pueden engranar en la placa de base **(5)**. La placa de base **(5)** puede presentar escotaduras **(10)** correspondientes. Además, los ganchos de retención **(9)** sirven como puntos de ataque para la carrera del mencionado movimiento giratorio del elemento de cubierta **(1)** a la placa de base **(5)**.

Los ganchos de retención **(9)** dan al marco **(3)** una posición definida con respecto a la placa de base **(5)** y también impiden la rotación (completa) del marco **(3)** o sobre la placa de base **(5)**. Al mismo tiempo, los ganchos de retención del marco **(3)** y las escotaduras **(10)** de la placa de base **(5)** están configurados de tal manera que el marco **(3)** está montado de forma móvil en la placa de base **(5)**.

Cuando el marco **(3)** se encuentra situado en el plano de la placa de base **(5)** o del parche de fijación **(6)**, entonces el MNA **(4)** está situado en la abertura de la placa de base **(5)**.

El marco **(3)** y la placa de base **(5)** están unidos de forma móvil entre sí, pero son desplazables linealmente uno respecto a la otra, estando el o los ganchos de retención **(9)** destinados a impedir un movimiento de rotación o giro del marco **(3)** sobre la placa de base **(5)**.

Como ya se ha descrito con relación al sistema de microagujas, el elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** están unidos entre sí de forma móvil a través de una rosca. En una forma de realización preferible del sistema de microagujas, el contenedor de sustancia activa se abre mediante un cuarto de vuelta de la rosca. El ángulo de giro preferible es de 90°. En función de la realización, el ángulo de giro puede oscilar entre 10° y 350°. El alcance del ángulo de giro máximo puede indicarse al usuario, en el caso más sencillo, por ejemplo, mediante una marca de posición en el tope.

En otra forma de realización preferible del sistema de microagujas, el parche de fijación **(6)** está protegido por una lámina de protección **(7)**.

En otra forma de realización preferible del sistema de microagujas, el diámetro del sistema de microagujas es de al menos 10 mm, preferiblemente de al menos 25 mm, de forma particularmente preferible de al menos 50 mm.

En otra forma de realización preferible del sistema de microagujas, la altura del sistema de microagujas es de 30 mm como máximo, preferiblemente de 20 mm como máximo, particularmente preferiblemente de 10 mm como máximo.

En otra forma de realización preferible del sistema de microagujas, el contenedor de sustancia activa **(2)** es un contenedor de cierre por soplado-llenado-sellado o un contenedor desechable.

En otra forma de realización preferible del sistema de microagujas, el contenedor de sustancia activa **(2)** comprende una o varias sustancias, fármacos, sustancias activas, soluciones o formulaciones (líquidas), en particular sustancias activas farmacéuticas o composiciones farmacéuticas, en particular antibióticos, agentes antivirales, analgésicos, anestésicos, anorexígenos, antiartríticos, antidepresivos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, vacunas, incluidas las vacunas de ADN, y similares, proteínas, péptidos o fragmentos de los mismos, ácidos nucleicos o partes de los mismos, así como cosméticos, complementos alimenticios, protectores solares, repelentes de insectos, eliminadores de radicales libres, agentes hidratantes, colorantes.

Preferiblemente, el contenedor de sustancia activa **(2)** contiene soluciones o formulaciones (líquidas) que comprenden sustancias activas y excipientes.

5 El término "solución" o "formulación (líquida)" significa que se trata de una o varias sustancias que tienen al menos un estado de agregación tal que puede aplicarse por el MNA **(4)** intradérmicamente a temperatura ambiente en un tiempo de aplicación predeterminado. Las viscosidades adecuadas son valores comprendidos entre 0 y 200 mPa*s.

10 También es objeto de la invención un procedimiento para la fabricación de un sistema de microagujas según la invención, que comprende los pasos de

- a) proporcionar un contenedor de sustancia activa **(2)**, preferentemente mediante la fabricación en procedimiento de soplado y sellado,
- b) proporcionar un conjunto de microagujas **(4)**, y
- 15 c) el contenedor de sustancia activa **(2)** y el conjunto de microagujas **(4)** se unen al marco **(3)**, la placa de base **(5)** y el parche de fijación **(6)**, formando el sistema de microagujas, en el que el elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** están unidos entre sí de forma móvil a través de una rosca y, girando el elemento de cubierta **(1)** hacia la placa de base **(5)**, el contenedor de sustancia activa **(2)** es abierto por un elemento de apertura **(8)**.

20 También es objeto de la invención la preparación de una o varias sustancias, medicamentos, sustancias activas, soluciones o formulaciones (líquidas) para la aplicación intradérmica en un sistema de microagujas según la invención.

25 El MNS según la invención puede comprender uno o varios MNA **(4)** y uno o varios contenedores de sustancia activa **(2)**. El MNS según la invención permite la perforación indolora del estrato córneo y la penetración de las microagujas en la piel con poco esfuerzo. El MNS según la invención permite de forma particularmente ventajosa una unión forzada constante con la piel y el mantenimiento de una unión forzada constante y permanente entre la piel y el MNA **(4)** durante la aplicación. El MNS según la invención está configurado de tal manera que, al ser aplicado, primero se aplica y se fija a la piel. El MNA **(4)** se encuentra en una primera posición, la posición de almacenamiento. Al girar el elemento de cubierta **(1)** alrededor de la placa de base **(5)**, el marco **(3)** se desplaza linealmente hacia la placa de base **(5)** (mecanismo de aplicación). Durante ello, el MNA **(4)** se hace pasar de la posición de almacenamiento a la posición de aplicación y, al mismo tiempo, el contenedor de sustancia activa **(2)** es abierto por un elemento de apertura **(8)**. La solución contenida en el contenedor de sustancia activa **(2)** fluye desde el contenedor de sustancia activa **(2)** hacia el MNA o las microagujas. En la posición de aplicación, las microagujas han perforado el estrato córneo y han penetrado en la piel. El líquido es aplicado intradérmicamente a través de las microagujas. Al accionar el mecanismo de aplicación, se genera y se mantiene una tensión constante entre la piel y el MNS. De esta manera, existe una unión forzada permanente entre el MNS y la piel durante toda la aplicación intradérmica, de modo que la solución también puede administrarse durante un periodo de tiempo prolongado. El MNA **(4)** permanece en la piel durante toda la aplicación sin que las agujas del MNA **(4)** se suelten de la piel.

40 El elemento de cubierta **(1)** tiene una forma y unas dimensiones complementarias a las de la placa de base **(5)**. El elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** forman una carcasa. Preferiblemente, el elemento de cubierta **(1)** tiene una rosca para bloquear el elemento de cubierta **(1)** en una posición cerrada y para transferir el MNA de la posición de almacenamiento a la posición de aplicación.

45 El elemento de cubierta **(1)** tiene un lado superior y un lado de fondo, y el lado de fondo está orientado hacia dentro hacia la placa de base **(5)** y está preferiblemente en contacto con los ganchos de retención **(9)**. El elemento de cubierta **(1)** tiene, por ejemplo, la forma de una tapa arqueada. Preferiblemente, el elemento de cubierta **(1)** tiene en el lado superior una estructura que facilita la transferencia desde la posición de almacenamiento a la posición de aplicación. Por ejemplo, el elemento de cubierta **(1)** tiene en el lado superior una o varias ranuras que evitan que resbale. Además, el elemento de cubierta **(1)** puede tener una o varias marcas que especifiquen cómo puede transferirse el MNS de la posición de almacenamiento a la posición de aplicación. El lado de fondo presenta una rosca circunferencial que es complementaria a la rosca de la placa de base **(5)**, de modo que el elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** pueden unirse girando la rosca. Al mismo tiempo, el giro de la rosca entre el elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** hace que el MNA sea transferido de la posición de almacenamiento a la posición de aplicación.

55 El elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** forman una carcasa con una cavidad interior adecuada para alojar el marco **(3)**, el MNA **(4)** y el contenedor de sustancia activa **(2)**.

60 La placa de base **(5)** presenta un saliente circunferencial, incluyendo una abertura, que está desplazado hacia dentro, hacia el borde de la placa de base. Este saliente sirve de espaciador para crear la cavidad. En el lado exterior del borde se encuentra una rosca complementaria a la rosca del elemento de cubierta **(1)**. Para crear la cavidad, el elemento de cubierta **(1)** se coloca sobre la placa de base **(5)** y no se realiza ninguna vuelta de la rosca. Mediante una vuelta parcial o completa de la rosca o mediante varias vueltas de la rosca se reduce la cavidad definida por el elemento

de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)**.

En la posición de almacenamiento, el MNA **(4)** está situado por encima de la piel, las microagujas no han penetrado en el estrato córneo. Durante la transición a la posición de aplicación, la cavidad se reduce y el MNA **(4)** desciende. Durante ello, las microagujas penetran en la piel, preferiblemente en el estrato córneo o a través del estrato córneo, y permanecen en esta posición mientras dura la aplicación o el uso del MNS.

El marco **(3)** está dimensionado de tal manera que puede alojar el contenedor de sustancia activa **(2)**. Preferiblemente, el contenedor de sustancia activa **(2)** se inserta o fija en el marco **(3)**, de tal manera que también se desplaza linealmente con respecto a la placa de base **(5)** al girar la rosca.

El contenedor de sustancia activa **(2)** se compone de un material que puede abrirse mediante al menos un elemento de apertura **(8)**. En formas de realización preferibles de la invención, el contenedor de sustancia activa **(2)** se fabrica mediante el proceso de soplado-llenado-sellado. Los procedimientos correspondientes son conocidos en el estado de la técnica y se describen, por ejemplo, en Andrew. W. Goll (ISPE (2012) Knowledge Brief, KB-0025-Jun12). Las formas de realización especialmente preferibles del MNS según la invención se refieren a aquellas en las que se utiliza un contenedor de soplado-llenado-sellado.

El MNS según la invención comprende además un parche de fijación **(6)** para fijar el MNS a la piel. El término parche de fijación **(6)** comprende cualquier dispositivo de fijación que sea adecuado para fijar el MNS a la superficie de la piel. El parche de fijación **(6)** puede comprender, por ejemplo, un soporte sólido y una sustancia química o biológica, preferentemente un adhesivo. El parche de fijación **(6)** también puede comprender o componerse de tan sólo una o varias sustancias químicas y/o biológicas, siendo aplicadas la o las sustancias químicas y/o biológicas directamente en el lado inferior de la placa de base **(5)** siendo adecuadas para fijar el MNS a la superficie de la piel. El parche de fijación **(6)** también puede presentar o componerse de una superficie estructurada, por ejemplo, una nanoestructura, que es adecuada para fijar el MNS a la superficie de la piel. Lo decisivo es que por el parche de fijación **(6)** se cree una sujeción y fijación correspondientemente fuertes en la superficie de la piel, de modo que se establece una unión forzada constante entre la piel y el MNA **(4)** y que esta unión forzada entre la piel y el MNA **(4)** se mantiene durante la aplicación. La elección del parche de fijación **(6)** adecuado depende de la tensión de la piel en la zona en cuestión (por ejemplo, abdomen o espalda), la cantidad de tejido graso en y bajo el estrato córneo en la zona en cuestión, el índice de masa corporal del individuo, la edad del individuo, los hábitos alimentarios del individuo (por ejemplo, ingesta de líquidos), los hábitos de vida del individuo (por ejemplo, exposición al sol de la región cutánea en cuestión) y, dado el caso, otros factores. Por consiguiente, el experto puede elegir respectivamente parches de fijación **(6)** adecuados para diferentes individuos o pacientes y/o regiones cutáneas. Además, la elección del parche de fijación **(6)** depende del tamaño del MNS y de los materiales utilizados en el MNS o el peso de éstos. Ejemplos de parches de fijación **(6)** adecuados son adhesivos (sensibles a la presión) estándar disponibles en el mercado sobre un soporte, dado el caso, también recubiertos por ambas caras.

El parche de fijación **(6)** está fijamente unido a la placa de base **(5)**. En una forma de realización particular, el parche de fijación **(6)** forma parte de la placa de base **(5)**. El parche de fijación **(6)** presenta una o varias escotaduras, a través de las cuales se hacen pasar microagujas del MNA **(4)** durante el ajuste de la posición de aplicación y a través de los cuales sobresalen durante la aplicación. La región escotada del parche de fijación **(6)** puede estar protegida con una lámina de protección **(7)** o similar hasta que se aplique o fije a la piel.

El conjunto de microagujas (MNA) **(4)** (sinónimo: parche de microagujas o almohadilla de microagujas) lleva uno o varios elementos de penetración de piel según la invención. En algunas formas de realización, los elementos de penetración de piel están dispuestos en un conjunto de filas y columnas que están separadas por una distancia sustancialmente uniforme. La longitud y el espaciado reales de los elementos de penetración en la piel pueden depender de la solución que se vaya a administrar y del lugar de administración en el cuerpo del individuo o paciente. Normalmente, los elementos de penetración de piel son agujas, preferiblemente agujas huecas, que se fijan sobre o a un portador y sobresalen de este portador. Los elementos de penetración cutánea están dispuestos en un conjunto configurado para suministrar una cantidad efectiva de una solución a través de la piel de un individuo / paciente durante un periodo de tiempo definido. Normalmente, el conjunto de microagujas **(4)** tiene un área de aproximadamente 1 cm² a aproximadamente 10 cm² y preferiblemente de aproximadamente 2 a 5 cm².

Preferiblemente, los elementos de perforación de la piel son agujas huecas que tienen respectivamente un paso axial y una punta exterior biselada y puntiaguda para perforar la piel del individuo/paciente. Los elementos de penetración cutánea están montados en orificios en un soporte fijo de tal manera que la solución del contenedor de sustancia activa **(2)** puede fluir a través de los pasos axiales de las agujas huecas. Los elementos de penetración cutánea pueden fijarse en las aberturas del soporte fijo mediante un adhesivo adecuado o un ajuste a presión. En una forma de realización alternativa, los microelementos de penetración cutánea pueden estar configurados en una sola pieza con el soporte fijo. Preferentemente, los elementos de penetración cutánea presentan respectivamente una punta biselada y puntiaguda y un paso axial para establecer una comunicación fluidica entre el contenedor de sustancia activa **(2)** y un punto intradérmico en la piel del paciente. Los elementos de penetración cutánea tienen preferiblemente una longitud adecuada para alcanzar la profundidad de penetración deseada de la piel. La longitud y el grosor de los elementos de penetración cutánea se eligen en función de la solución que se vaya a administrar y del grosor de la piel

y de la zona de destino en la que se fija la MNS. En algunas formas de realización de la invención, los elementos de penetración cutánea pueden ser microagujas, microtubos, agujas macizas o huecas, lancetas y similares. En una forma de realización preferible, los elementos de penetración cutánea son agujas huecas o cánulas de acero inoxidable. Las agujas son aproximadamente de calibre 24 a calibre 50 y preferentemente aproximadamente calibre 30 a aproximadamente calibre 36 y en la forma de realización más preferible de aproximadamente calibre 34. Las agujas más pequeñas penetran en la superficie de la piel con más facilidad que las agujas más grandes y, por lo general, son las preferibles. Las agujas se encuentran en el MNS en el lado inferior del marco (3) para proporcionar una longitud efectiva de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 5000 micrómetros. En otra forma de realización, las agujas tienen una longitud efectiva de aproximadamente 500 micrómetros a aproximadamente 3000 micrómetros. En otras formas de realización, las agujas pueden tener una longitud efectiva comprendida entre aproximadamente 1000 micrómetros y 2000 micrómetros. Normalmente, las agujas tienen una longitud efectiva de unos 500 micrómetros a unos 1000 micrómetros.

Los componentes del MNS, en particular el elemento de cubierta (1), el marco (3), la placa de base (5), dado el caso, el material de soporte del MNA (4) y/o, dado el caso, el material de soporte del parche de fijación (6) pueden estar hechos de un material de materia sintética adecuado. Normalmente, se utiliza para este fin, por ejemplo, un material de materia sintética no reactivo, inerte, bien tolerado y biocompatible, por ejemplo, dermatológicamente probado. Entre los materiales de materia sintética adecuados se incluyen el polietileno, el polipropileno, el poliéster, las poliamidas, los policarbonatos y sus copolímeros.

En el MNA (4), los elementos de penetración cutánea forman un conjunto (es decir, una disposición), por ejemplo en forma de filas y columnas espaciadas. En el MNA (4) pueden estar previstos uno, al menos 2, varios o muchos elementos de penetración cutánea, por ejemplo de 10 a 1.000.000, preferiblemente de 50 a 100.000, de manera particularmente preferible de 100 a 10.000 elementos de penetración cutánea. El MNA (4) puede fabricarse, por ejemplo, a partir de una oblea de silicio que se mecaniza y graba para formar las agujas individuales. En formas de realización alternativas, el MNA (4) puede estar hecho de acero inoxidable, acero de tungsteno y aleaciones de níquel, molibdeno, cromo, cobalto y titanio. En otras formas de realización, el MNA (4) puede estar hecho de materiales cerámicos, vidrio, polímeros y otros materiales no reactivos.

El conjunto de elementos de penetración cutánea está normalmente dispuesto en filas y columnas, aunque los elementos de penetración cutánea pueden estar dispuestos en otros patrones adecuados. Preferiblemente, los elementos de penetración cutánea están suficientemente espaciados entre sí para que puedan penetrar en la piel a una profundidad sustancialmente uniforme en todo el conjunto sin interferir unos en otros. La profundidad de penetración preferible de las agujas viene dada por el estrato córneo, que se perfora preferentemente por completo o casi por completo. En formas de realización preferibles, los elementos de penetración cutánea penetran en la piel a una profundidad uniforme y/o perforan la piel para administrar la solución a la profundidad de piel elegida y reducir el riesgo de fugas al administrar la sustancia. El número de elementos de penetración cutánea en el conjunto puede variar en función de las dimensiones de los elementos de penetración cutánea, la sustancia que ha de ser administrada y la profundidad de penetración.

El MNS según la invención puede comprender uno o varios contenedores de sustancia activa (2). Los contenedores de sustancia activa (2) pueden tener diferentes volúmenes o estar concebidos para llenarse con diferentes volúmenes de solución. La elección del volumen depende de la sustancia (activa) que ha de ser administrada, la formulación elegida, la dosis, el esquema terapéutico y otros factores. El tiempo de aplicación depende del volumen del contenedor de sustancia activa (2), la sustancia (activa) que ha de ser administrada, la formulación elegida, la dosis, el régimen terapéutico, el MNA (4) elegido (por ejemplo, el diámetro interior de los elementos de penetración cutánea), el estado de la piel en la zona en cuestión y otros factores. Por ejemplo, el MNS es adecuado para aplicaciones de 0,5 min a 10 días, preferiblemente de 5 min a 1 día, de manera preferible de 1 a 5 horas, de manera particularmente preferible de aproximadamente 2 horas. Durante este tiempo, por el MNS según la invención queda garantizada una unión forzada constante entre la piel y el MNA (4) sin que las agujas tengan que ser reapretadas.

A modo de ejemplo, una forma realización del MNS según la invención se ilustra mediante las siguientes figuras y ejemplos.

La figura 1: Muestra una vista en despiece ordenado de los componentes del MNS según la invención. En la realización representada a modo de ejemplo, el sistema en su conjunto tiene un diámetro máximo de 50 mm en los componentes parche de fijación (6) y lámina de protección (7) y una altura total de aprox. 7 mm.
La figura 2: Muestra la vista en sección del MNS en la posición de almacenamiento.
La figura 3: Muestra la vista en sección del MNS en la posición de aplicación.

Ejemplo 1: Estructura de un MNS según la figura 1:

La solución de sustancia activa se encuentra en un contenedor de soplado-llenado-sellado (2) que está situado en un marco (3). El MNA (4) está unido al lado inferior del marco (3). El marco (3) está montado de forma móvil en una placa de base (5), y el marco (3) y la placa de base (5) son desplazables linealmente entre sí, definiendo los ganchos de retención del marco (3) la carrera impidiendo un movimiento de rotación. La placa de

base **(5)** está fijamente unida a el parche de fijación **(6)** y protegida por una lámina de protección **(7)** hasta su aplicación. La caperuza **(3)** y la placa de base **(5)** están unidas de forma móvil a través de una rosca.

Ejemplo 2: Aplicación del mecanismo de aplicación:

- 5 Partiendo de la vista en sección del MNS en la posición de almacenamiento según la figura 2, en primer lugar, se retira la lámina de protección **(7)** y se fija el MNS a la piel mediante el parche de fijación **(6)**. Mediante un cuarto de vuelta de la caperuza **(3)** alrededor de la placa de base **(5)**, el contenedor de soplado-llenado-sellado, el marco **(3)** y el MNA **(4)** son desplazados linealmente hacia la placa de base **(5)** y el contenedor de sustancia
- 10 activa **(2)** es abierto por un mandril (elemento de apertura **(8)**) en la placa de base **(5)**.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de microagujas para aplicación intradérmica, que comprende

- 5 (i) un elemento de cubierta **(1)** sobre un contenedor de sustancia activa **(2)**, estando el contenedor de sustancia activa **(2)** alojado en un marco **(3)** que presenta un conjunto de microagujas **(4)**, y
 (ii) una placa de base **(5)**, teniendo la placa de base **(5)** una abertura para recibir el conjunto de microagujas **(4)**, y estando unidos el elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** entre sí de forma móvil a través de una rosca,
 10 (iii) estando la placa de base **(5)** total o parcialmente unida a un parche de fijación **(6)**, y
 (iv) estando el marco **(3)** y la placa de base **(5)** unidos entre sí de forma móvil, pudiendo el marco **(3)** que presenta un conjunto de microagujas **(4)** ser movido linealmente en dirección hacia la abertura de la placa de base **(5)**, y comprendiendo la placa de base **(5)** al menos un elemento de abertura **(8)** para abrir el contenedor de sustancia activa **(2)**.
- 15 2. Sistema de microagujas según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el marco **(3)** presenta uno o varios ganchos de retención **(9)** que pueden engranar en la placa de base **(5)**.
3. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la placa de base **(5)** presenta un saliente circunferencial, incluyendo una abertura, que está desplazado hacia dentro, hacia el
 20 borde de la placa de base, y presenta en el lado exterior una rosca complementaria a la rosca del elemento de cubierta **(1)**.
4. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el elemento de cubierta **(1)** presenta en el lado de fondo una rosca circunferencial que es complementaria a la rosca de la placa de base **(5)**.
- 25 5. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el elemento de cubierta **(1)** presenta una o varias marcas que definen cómo se puede transferir el sistema de microagujas desde la posición de almacenamiento a la posición de aplicación.
- 30 6. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el parche de fijación **(6)** está protegido por una lámina de protección **(7)**.
7. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el diámetro del sistema de microagujas es de al menos 10 mm, preferentemente de al menos 25 mm, de manera particularmente preferible de al menos 50 mm.
- 35 8. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la altura del sistema de microagujas es de 30 mm como máximo, preferentemente de 20 mm como máximo, de manera particularmente preferible de 10 mm como máximo.
- 40 9. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el contenedor de sustancia activa **(2)** es un contenedor de soplado-llenado-sellado o un contenedor desechable.
- 45 10. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el contenedor de sustancia activa **(2)** comprende una o varias sustancias, medicamentos, sustancias activas, soluciones o formulaciones (líquidas).
- 50 11. Procedimiento para la fabricación de un sistema de microagujas según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que
 a) se proporciona un contenedor de sustancia activa **(2)**,
 b) se proporciona un conjunto de microagujas **(4)**, y
 c) el contenedor de sustancia activa **(2)** y el conjunto de microagujas **(4)** se unen al marco **(3)**, la placa de base **(5)** y el parche de fijación **(6)**, formando el sistema de microagujas, **caracterizado porque** el elemento de cubierta **(1)** y la placa de base **(5)** están unidos entre sí de forma móvil a través de una rosca y, girando el
 55 elemento de cubierta **(1)** hacia la placa de base **(5)**, el contenedor de sustancia activa **(2)** es abierto por un elemento de apertura **(8)**.
- 60 12. Sistema de microagujas según una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende un contenedor de sustancia activa **(2)** que contiene sustancias activas en una formulación líquida para su uso en la aplicación intradérmica.

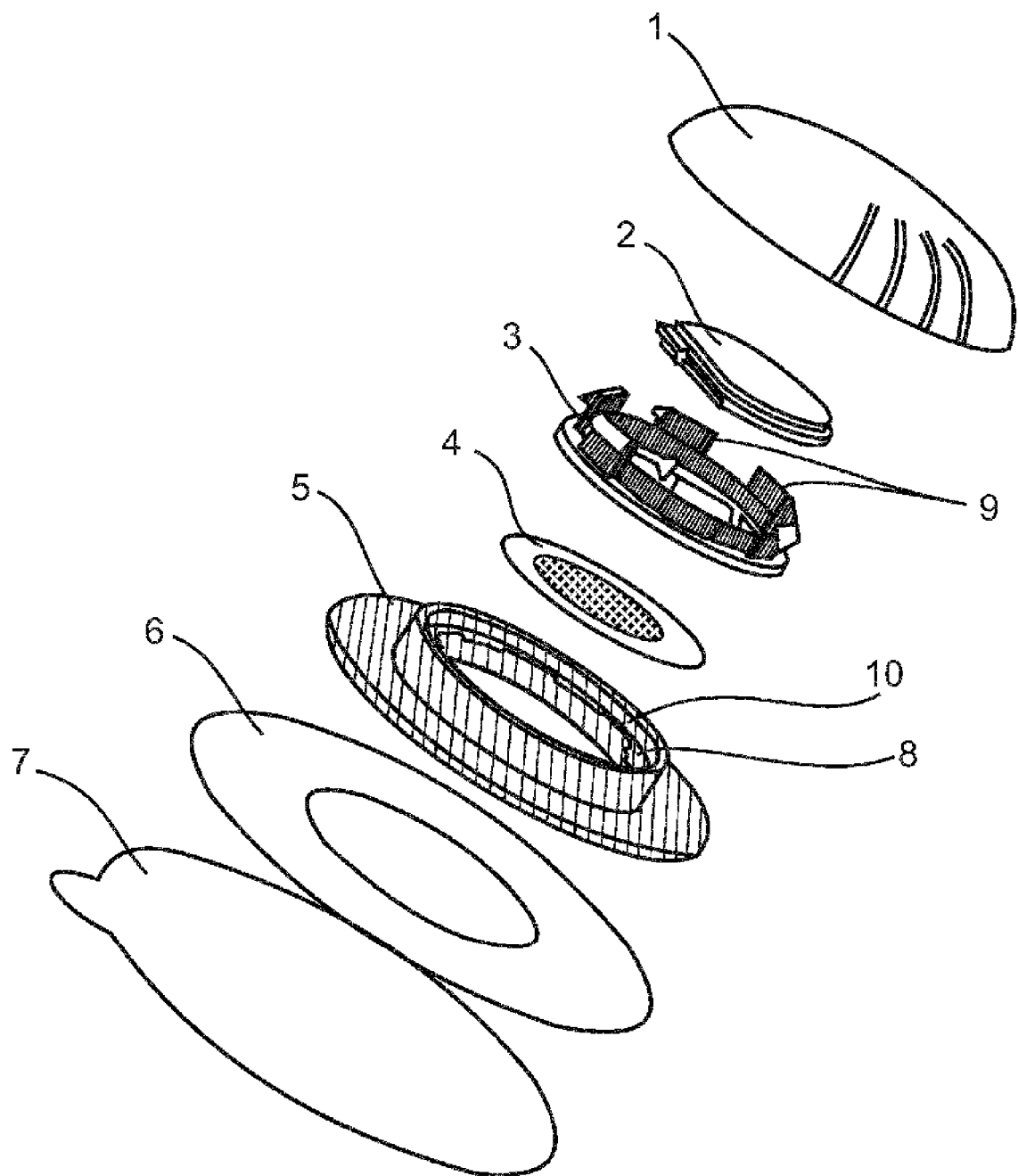


Fig. 1

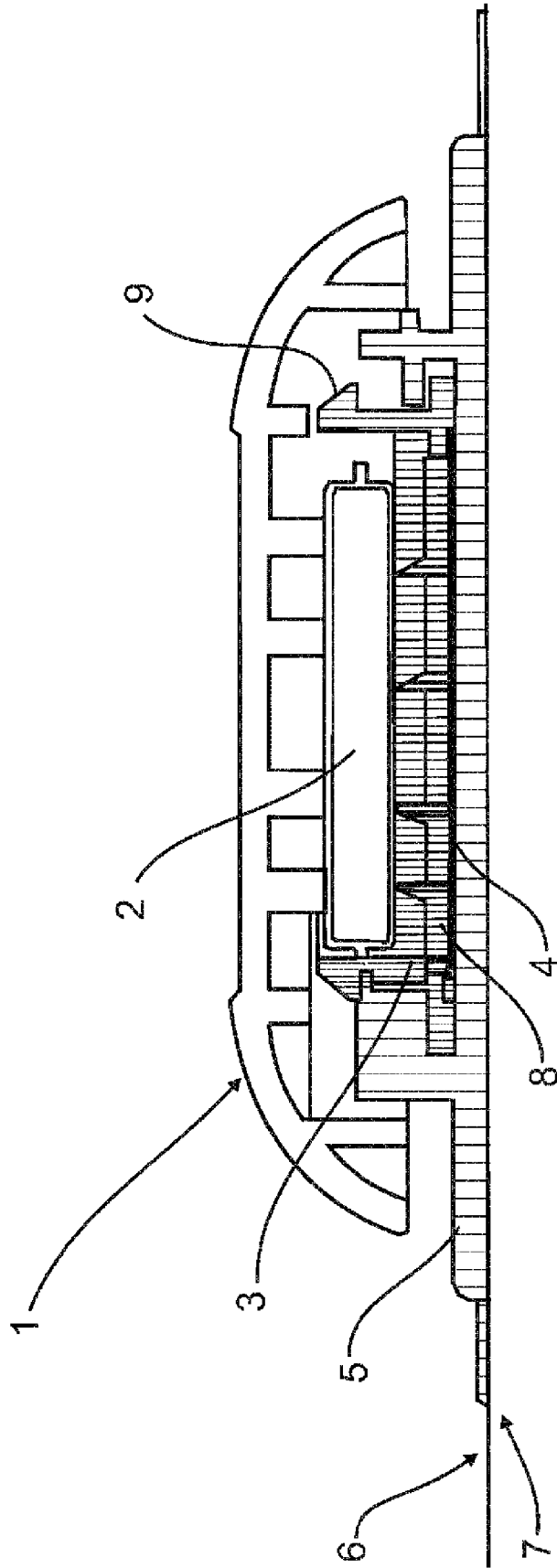


Fig. 2

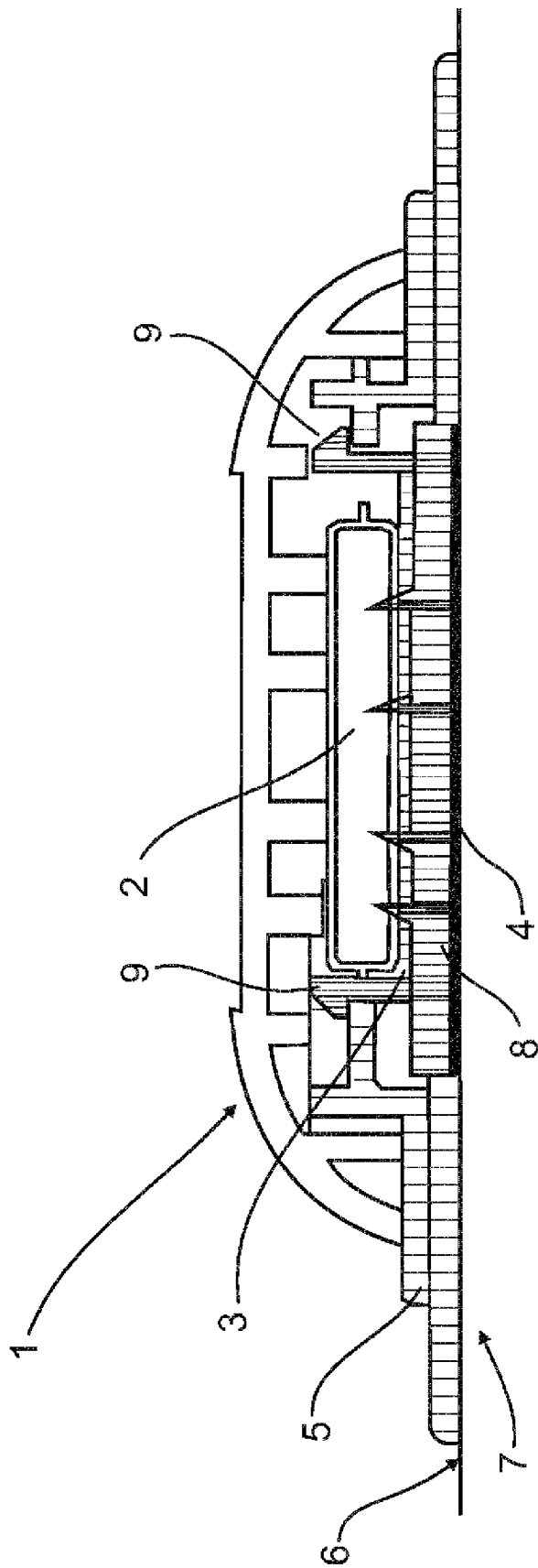


Fig. 3