

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 261**

51 Int. Cl.:

B29C 33/40 (2006.01)
B29C 43/02 (2006.01)
B29C 33/42 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
B29L 31/00 (2006.01)
B29C 59/02 (2006.01)
B29K 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2020** **PCT/EP2020/073039**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2021** **WO21032701**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2020** **E 20761166 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 4017696**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para la fabricación de microestructuras**

30 Prioridad:

22.08.2019 DE 102019122648

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2025

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.00%)
Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

KULIK, MICHAEL y
TISSIN, NIKOLAJ

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 015 261 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 y procedimiento para la fabricación de microestructuras

La invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento para fabricar microestructuras, en particular microagujas.

Las microestructuras que se van a fabricar son preferentemente microagujas, dispuestas especialmente en una matriz de microagujas. Las microagujas se utilizan para administrar principios activos directamente en la piel, procedimiento también conocido como administración transdérmica. Para ello, las microagujas poseen una longitud tal que permite únicamente penetrar en las capas externas de la piel, evitando preferentemente alcanzar nervios o vasos sanguíneos y, por consiguiente, dejándolos intactos. No obstante, las microagujas generan pequeñas perforaciones en las capas superficiales de la piel, lo que aumenta considerablemente la absorción del principio activo respecto a una aplicación exclusivamente tópica sobre la piel.

Las matrices de microagujas, que comprenden una pluralidad de microagujas dispuestas por ejemplo sobre una superficie de soporte, pueden emplearse tanto para una administración puntual como para aplicaciones prolongadas. Una modalidad preferente para la administración del principio activo desde las microagujas hacia la piel consiste en que áreas de las microagujas que contienen el principio activo o incluso la microaguja completa se desprendan o disuelvan, siendo absorbidas por el cuerpo a través de la piel. Para ello, las microagujas están fabricadas, al menos parcialmente, a partir de sustancias o materiales hidrosolubles. Además de la administración directa del principio activo mediante las propias microagujas, también es posible que estas presenten poros o cavidades, o que estén configuradas como agujas huecas, permitiendo así la liberación del principio activo en la piel. Asimismo, las microagujas pueden estar exentas de principio activo. En este caso, por ejemplo, podría aplicarse externamente el principio activo sobre la superficie exterior de las microagujas, o bien aplicar una sustancia que contenga el principio activo sobre la zona correspondiente de la piel tras retirar las microagujas, posibilitando así la administración de principios activos mediante el uso de microagujas.

Las microagujas pueden fabricarse, entre otros materiales, a partir de cerámica, metal o polímeros. Es preferible que a estos materiales se añadan uno o varios componentes con principio activo, obteniéndose así una formulación específica para las microagujas.

Los procedimientos conocidos hasta ahora para la fabricación de microagujas o matrices de microagujas destinadas a aplicaciones terapéuticas o diagnósticas no son adecuados o presentan limitaciones en cuanto a calidad o cantidad producida.

Un procedimiento habitual para fabricar microagujas consiste en el moldeo de las microagujas o de matrices completas de microagujas, por ejemplo, mediante moldes de silicona. Debido especialmente a las propiedades hidrófobas del molde frente a la formulación aplicada, generalmente líquida, surgen numerosos problemas en estos procedimientos de fabricación. En particular, existe la dificultad añadida de que las tolerancias que deben cumplirse en la fabricación de microagujas son extremadamente reducidas. Por lo tanto, deben garantizarse tolerancias muy estrictas tanto en los moldes, especialmente en los de silicona, como en los procesos de fabricación correspondientes.

La fabricación de microagujas requiere un procesamiento aséptico, ya que el principio activo queda expuesto durante el proceso de producción. Una esterilización posterior no es posible con numerosos principios activos, lo que implica la necesidad de una fabricación aséptica con productos estériles de un solo uso. El uso de productos estériles de un solo uso evita el riesgo de contaminación.

De la patente EP 2 090 331 se conoce un dispositivo y un procedimiento para la fabricación de matrices de microagujas. Dicho dispositivo posee un molde con cavidades en forma de aguja. Para fabricar la matriz de microagujas, se prensa material dentro de las cavidades y posteriormente se cubre la cara posterior con una capa de PMMA mediante presión. En la superficie superior opuesta a las agujas se aplica el principio activo, que difunde hacia ellas.

La invención tiene por objetivo proporcionar un dispositivo y un procedimiento para fabricar microestructuras, en particular microagujas, con tolerancias muy reducidas.

El objetivo se logra mediante un dispositivo según la reivindicación 1 y un procedimiento según la reivindicación 11.

El dispositivo según la invención está especialmente diseñado para fabricar microestructuras preferentemente solubles, como microagujas, y particularmente para la fabricación de matrices de microagujas. El dispositivo comprende un molde que presenta en su superficie superior al menos una cavidad, preferentemente cónica. Dicha cavidad está destinada a fabricar la microestructura mediante moldeo, es decir, aplicando y distribuyendo sobre la superficie superior del molde una formulación generalmente líquida que posteriormente se solidifica para formar la microestructura.

Además, el dispositivo presenta un cilindro hueco. Este cilindro hueco forma parte preferentemente de un elemento base o constituye por sí mismo un elemento base. Según la invención, el molde presenta o está conectado a un elemento de sujeción que permite fijarlo o sujetarlo al cilindro hueco.

El molde cubre o tapa una abertura del cilindro hueco. En particular, en un estado inicial o en reposo antes de utilizar o rellenar el molde con una formulación, este se apoya sobre el borde de la abertura del cilindro hueco. Dicho cilindro hueco presenta preferentemente una sección transversal circular.

5 En el interior del cilindro hueco se dispone un émbolo que puede desplazarse en dirección longitudinal dentro del cilindro. En concreto, partiendo de una posición inicial o posición de reposo, el émbolo puede introducirse en el cilindro hasta una posición insertada o superior, de manera que una cara superior del émbolo haga contacto con una cara inferior del molde, estando dicha cara inferior orientada hacia el interior del cilindro hueco. Es particularmente preferible que el émbolo pueda insertarse en el cilindro hueco hasta el punto en que el molde deje de estar en contacto con el borde de la abertura del cilindro, separándose así de este. De este modo es posible obtener tolerancias muy reducidas.

10 Independientemente de si el molde se apoya en la posición inicial o en reposo sobre la abertura del cilindro hueco, la invención presenta la ventaja fundamental de que, al introducir el émbolo en el cilindro hueco de manera que el molde solo esté en contacto con la superficie superior del émbolo, se puedan reducir las tolerancias acumulativas. En la posición insertada o superior, únicamente resulta relevante la tolerancia correspondiente al grosor del molde, quedando excluidas las tolerancias que podrían generarse por el cilindro hueco. Esto permite utilizar cilindros huecos y elementos de sujeción con menor calidad en términos de tolerancia, ya que la tolerancia del proceso viene determinada por el émbolo. Al levantar el molde se interrumpe la cadena de tolerancias, limitándose exclusivamente al grosor del molde.

20 En una forma de realización particularmente preferida, el elemento de sujeción unido al molde incluye un elemento intermedio extensible, especialmente elástico. Esto permite separar fácilmente el molde del borde de la abertura del cilindro hueco cuando se introduce el émbolo. Al retraer el émbolo, el elemento intermedio se acorta automáticamente, haciendo que el molde vuelva a apoyarse sobre el borde de la abertura del cilindro hueco. En esta posición, la formulación introducida en la cavidad del molde puede solidificarse.

Además, es preferible que el elemento de sujeción disponga de un elemento de conexión para unirse al cilindro hueco. Esta unión puede realizarse mediante ajuste por fricción, aunque se prefiere una conexión por encastre.

25 Para ello, el elemento de conexión está configurado preferentemente como un elemento de enclavamiento. Por ejemplo, el elemento de sujeción posee salientes que encajan en ranuras previstas en el cilindro hueco. Asimismo, el cilindro hueco puede presentar salientes que encajen en ranuras correspondientes del elemento de sujeción. Esto permite una colocación precisa del molde sobre el cilindro hueco. En una variante especialmente preferida, los moldes unidos a los cilindros huecos se utilizan como unidades estériles o se suministran esterilizados al lugar de producción.

30 Tras la fabricación de la microestructura, preferentemente se desecha esta unidad (sin émbolo) o se esteriliza antes de un nuevo uso.

35 En una realización particularmente preferida, el elemento intermedio está unido al elemento de conexión y al molde. Es especialmente preferible que el molde, el elemento intermedio y, en particular, el molde junto con el elemento intermedio y el elemento de conexión, se fabriquen como una sola pieza. Un material especialmente adecuado es la silicona. Es preferible que el elemento de sujeción rodee el cilindro hueco en dirección circunferencial, preferentemente de forma completa. En particular, cuando el molde, el elemento de sujeción y opcionalmente el elemento intermedio junto con el elemento de conexión estén realizados en una sola pieza, esta pieza tendrá preferentemente forma de capuchón y podrá colocarse sobre el cilindro hueco o insertarse en él.

40 En una configuración especialmente preferida, el elemento de sujeción rodea el cilindro hueco por su exterior, preferentemente de forma completa en dirección circunferencial, o bien se apoya completamente en la cara interior del cilindro hueco, preferentemente también en dirección circunferencial.

45 En una realización especialmente preferida de la invención, están previstos varios cilindros huecos conectados, por ejemplo, mediante un elemento base común. Los cilindros huecos están dispuestos especialmente en filas y columnas, fabricados preferentemente en una sola pieza mediante moldeo por inyección de plástico. Cada cilindro hueco está unido a un molde que, como ya se ha descrito anteriormente, puede estar configurado como un capuchón de silicona colocado o insertado en el cilindro hueco. Además, preferentemente se disponen varios émbolos, que también pueden estar conectados en grupo y desplazarse conjuntamente.

50 En este caso, el número de émbolos puede coincidir con el número de cilindros huecos, de modo que, al introducir todos los émbolos en los cilindros huecos, todos los moldes se apoyen sobre las superficies superiores de los émbolos, separándose en particular del borde de cada cilindro hueco. Sin embargo, el grupo de émbolos puede tener también un número inferior al de cilindros huecos, produciendo así microagujas por grupos. Por ejemplo, un grupo de cuatro émbolos puede introducirse en los cilindros huecos, haciendo que los moldes correspondientes se apoyen sobre las superficies superiores de los émbolos, separándose en particular del borde de los cilindros huecos. Seguidamente se rellenan las cavidades de los moldes con una formulación, aplicada preferentemente mediante boquillas. En el siguiente paso, los émbolos se retiran para que los moldes vuelvan a apoyarse sobre los bordes de los cilindros huecos. A continuación, el grupo de émbolos o el grupo de cilindros huecos se desplaza para que los émbolos queden colocados debajo del siguiente grupo de moldes, repitiéndose así el proceso.

55

La invención también se refiere a un procedimiento para fabricar microestructuras, en particular microagujas y preferentemente matrices de microagujas. El proceso se lleva a cabo preferentemente utilizando el dispositivo descrito anteriormente.

5 En una primera etapa, se introduce al menos un émbolo en el cilindro hueco correspondiente, de modo que la cara superior del émbolo quede en contacto con la cara inferior del molde. A continuación, se llenan las cavidades del molde con una formulación adecuada, especialmente PVP, PLGA, polímeros o azúcar. Seguidamente se retira al menos un émbolo y, particularmente tras el endurecimiento de la formulación, se extrae la microestructura del molde.

Preferentemente, el émbolo se introduce en el cilindro hueco hasta levantar el molde del borde que rodea la abertura del cilindro, garantizando así las reducidas tolerancias buscadas.

10 Preferentemente, al retirar el émbolo, el elemento intermedio unido al molde—en especial fabricado en una sola pieza junto al elemento de sujeción—se acorta automáticamente, provocando que la cara inferior de la matriz vuelva a apoyarse sobre el borde que rodea la abertura del cilindro hueco. En esta posición, la formulación introducida en las cavidades puede solidificarse.

15 Es preferible disponer de varios moldes que se llenan de formulación de forma individual, sucesiva o en grupos, aplicándose en cada caso el procedimiento de fabricación descrito con el dispositivo de la invención.

A continuación, la invención se describe en detalle mediante una forma de realización preferida, con referencia a los dibujos adjuntos.

Se muestran:

Fig. 1

20 una vista esquemática en sección de una primera forma de realización preferida del dispositivo.

Fig. 2

una vista esquemática en sección de una segunda forma de realización preferida del dispositivo.

Figs. 3 y 4

25 vistas esquemáticas en perspectiva de otra forma de realización del dispositivo según la invención, en la que se combinan múltiples dispositivos individuales como los representados en las Fig. 1 o 2.

La primera forma de realización preferida de la invención, representada esquemáticamente en la Fig. 1, presenta un capuchón (10) fabricado especialmente en silicona y diseñado de forma rotacionalmente simétrica respecto a un eje central (12). El capuchón (10) está dispuesto sobre un cilindro hueco (14) unido a un elemento base (16). En el ejemplo mostrado, el cilindro hueco (14) presenta forma cilíndrica circular y simetría rotacional respecto al eje longitudinal (12).

30 En el interior del cilindro hueco (14) se encuentra un émbolo (18), desplazable en la dirección indicada por la flecha (20). El émbolo (18) presenta igualmente una forma cilíndrica circular y simetría rotacional respecto al eje longitudinal.

En el ejemplo de realización mostrado, el capuchón (10) está fabricado en una sola pieza e incluye un molde (22) cuya superficie superior (24) presenta especialmente una pluralidad de cavidades preferentemente de forma troncocónica.

35 Al rellenarse estas cavidades con una formulación, se obtiene una matriz de microagujas. En el ejemplo mostrado, el molde (22) está rodeado por un elemento rigidizador anular (26), que refuerza el borde del molde. Dicho elemento está unido a un elemento intermedio (28), también de forma anular, que conecta con un elemento de sujeción (30). El elemento de sujeción (30) está unido, en este ejemplo, mediante elementos de conexión por encastre (32, 34) con la superficie exterior (36) del cilindro hueco (14). Los elementos de conexión están configurados, por ejemplo, como un nervio anular (32) situado en la superficie exterior del cilindro hueco (14), que encaja mediante una unión por enclavamiento con una ranura anular correspondiente (34).

40 Puesto que en este ejemplo todo el capuchón (10) está fabricado en silicona y el elemento intermedio (28) presenta un grosor de pared más reducido, dicho elemento intermedio (28) es extensible y posee propiedades especialmente elásticas. Entre el elemento intermedio (28) y el cilindro hueco (14) se forma una ranura (48).

45 Al desplazar el émbolo (18) hacia arriba en la Fig. 1, la superficie plana superior (38) del émbolo entra en contacto con la cara interna (40) del molde (22). De este modo, el molde (22) se separa del borde (42) del cilindro hueco, que rodea la abertura (44) del mismo.

50 En una realización alternativa, la cara interna del molde (22) no está apoyada sobre el borde (42) del cilindro hueco. Sin embargo, al elevar el molde (22) mediante el émbolo (18), también se interrumpe la cadena de tolerancias, haciendo que únicamente sea relevante la tolerancia del grosor del molde (22), quedando excluidas las tolerancias

del cilindro hueco (14). De este modo, dichas tolerancias ya no afectan negativamente a la calidad de la microestructura fabricada.

5 En este estado elevado del molde (22) puede aplicarse sobre su superficie superior una formulación, especialmente por pulverización o inyección, permitiendo así que el material aplicado penetre en las cavidades. A continuación, el émbolo (18) se retira, haciendo que la cara interna (40) del molde (22) vuelva a apoyarse sobre el borde (42) del cilindro hueco (14), permitiendo así el endurecimiento en esta posición.

En la forma de realización alternativa mostrada en la Fig. 2, las piezas similares o idénticas están indicadas con las mismas referencias.

10 La diferencia esencial entre las formas de realización mostradas en las Figuras 1 y 2 radica en que, en la forma de realización de la Figura 1, el capuchón de silicona (10) rodea o puede colocarse externamente sobre el cilindro hueco (14), mientras que en la Figura 2 está dispuesto en el interior del cilindro hueco (14). En consecuencia, el elemento de sujeción (30) del capuchón, así como los elementos de conexión (32, 34), están situados dentro del cilindro hueco (14). En esta variante, el molde (22) no se apoya sobre el borde del cilindro hueco (14). Por lo demás, la función es idéntica.

15 Las Figuras 3 y 4 muestran vistas esquemáticas en perspectiva de una matriz o conjunto formado por múltiples dispositivos como los descritos en las Figuras 1 o 2. En este caso, varios cilindros huecos (14) están conectados entre sí mediante el elemento base (16). Un número correspondiente de émbolos (18), en este ejemplo, están unidos entre sí mediante un elemento de conexión (26), preferentemente en forma de placa. En lugar del conjunto esquemático de 3x3 cilindros huecos y émbolos representado en las Figuras 3 y 4, es posible disponer conjuntos considerablemente
20 más grandes, por ejemplo, matrices de 10x10, 15x15 o 20x20 cilindros huecos y émbolos.

En lugar de prever un molde con un número correspondiente de émbolos (18), también es posible disponer grupos más pequeños, por ejemplo, de 4, 8 o 16 émbolos. De este modo, en cada etapa solo una parte de las matrices se eleva mediante los émbolos y se rellena con material; posteriormente, los émbolos se retiran nuevamente. A continuación, se desplaza la matriz de moldes o el grupo de émbolos para continuar con el proceso.

25

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la fabricación de microestructuras, en particular microagujas, que comprende:
un molde (22) que presenta en su cara superior (24) al menos una cavidad, preferentemente cónica, destinada a fabricar una microestructura,
- 5 un elemento base (16) que presenta un cilindro hueco (14),
un elemento de sujeción (30), unido al molde (22), para fijar el molde (22) al cilindro hueco (14), de modo que el molde (22) cubra una abertura (44) del cilindro hueco (14), y
un émbolo (18) dispuesto dentro del cilindro hueco (14) y desplazable en la dirección longitudinal (20) del mismo, de tal manera que una superficie superior (38) del émbolo (18) entre en contacto con una cara inferior (40) del molde (22).
- 10 2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el elemento de sujeción (30) comprende o está unido a un elemento intermedio (28) extensible, preferentemente elástico.
3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el elemento de sujeción (30) comprende o está unido a un elemento de conexión (32, 34), especialmente de tipo encastre, para conectarse con el cilindro hueco (14).
- 15 4. Dispositivo según la reivindicación 3, **caracterizado porque** el elemento intermedio (28) está unido al elemento de conexión (32, 34) y al molde (22), estando preferentemente formado en una sola pieza.
5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el elemento de sujeción (32) rodea preferentemente de forma completa al cilindro hueco (14) en dirección circunferencial.
- 20 6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el elemento de sujeción (32, 34) se apoya preferentemente de forma completa sobre una cara interior del cilindro hueco (14) en dirección circunferencial.
7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado porque** está prevista una ranura (48) entre el elemento de conexión (28) y el cilindro hueco (14).
- 25 8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** el émbolo (18) presenta una superficie superior plana (38) que, en posición insertada, se apoya sobre la cara inferior (40) del molde (22).
9. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** el elemento base (16) comprende varios cilindros huecos (14), preferentemente conectados entre sí.
10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** están previstos varios émbolos (18), preferentemente conectados entre sí mediante una placa de conexión (46).
- 30 11. Procedimiento para fabricar microestructuras, en particular microagujas, con un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las siguientes etapas:
insertar al menos un émbolo (18) en al menos un cilindro hueco (14), de modo que una superficie superior (38) del émbolo (18) se apoye sobre una cara inferior (40) de la matriz (22), rellenar al menos una cavidad del molde (22) con una formulación,
- 35 retirar el émbolo (18), y
extraer la microestructura, preferentemente después de su endurecimiento.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque al menos un émbolo (18) se introduce de tal modo que el elemento intermedio (28) se extiende, provocando preferentemente que el molde (22) se separe del borde (42) que rodea la abertura (44) del cilindro hueco (14).
- 40 13. Procedimiento según la reivindicación 11 o 12, **caracterizado porque**, al retirar al menos un émbolo (18), el elemento intermedio (28) se acorta o contrae, haciendo que la cara inferior (40) del molde (22) vuelva a apoyarse sobre el borde (42) que rodea la abertura (44) del cilindro hueco (14).
- 45 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado porque**, en caso de existir varios moldes (22), estos se elevan individualmente de forma sucesiva, todos a la vez, o en grupos mediante al menos un émbolo (18), y posteriormente se rellenan.
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque al menos un molde (22) se rellena con una formulación mediante un dispositivo de boquillas.

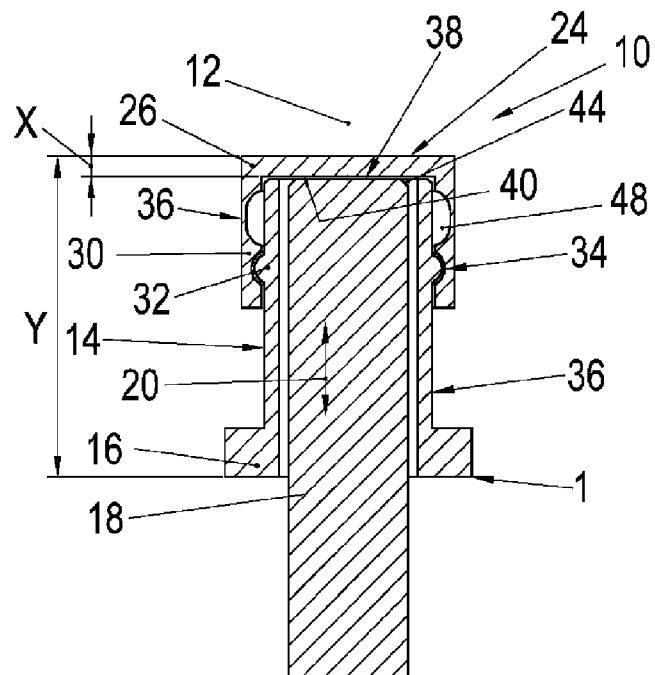


Fig. 1

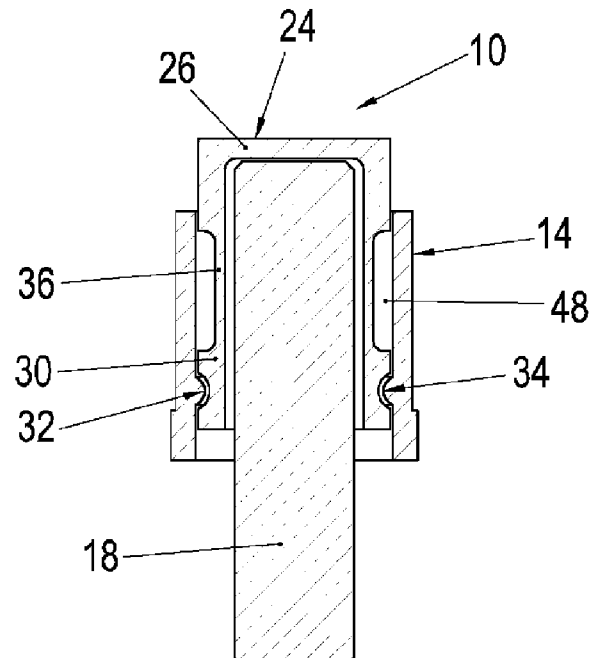


Fig. 2

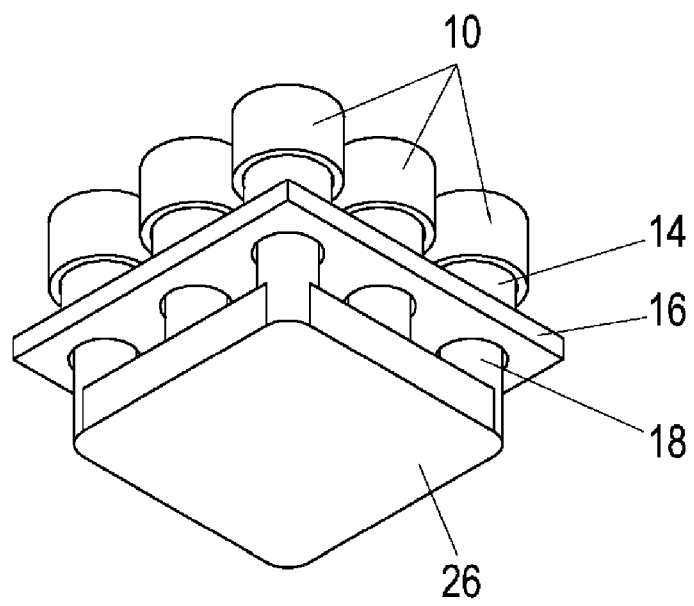


Fig. 3

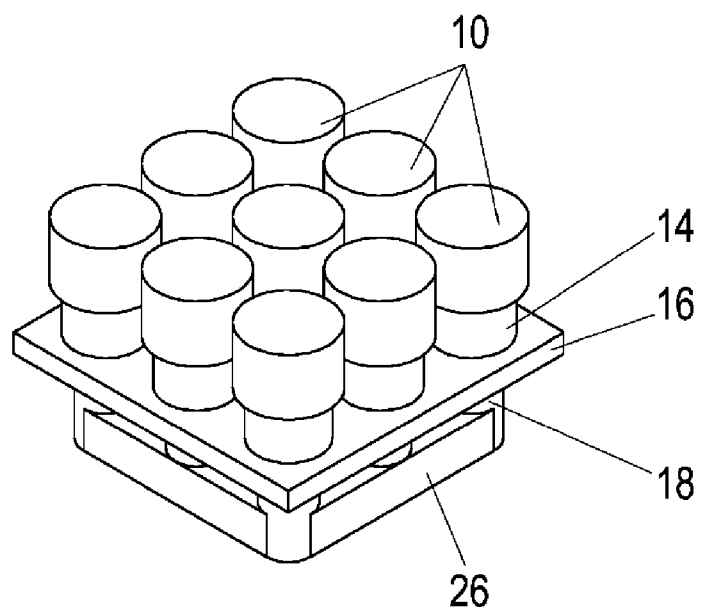


Fig. 4