

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 249**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61K 38/29** (2006.01)

**A61K 38/38** (2006.01)

**A61M 5/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008** **E 13163822 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020** **EP 2664323**

54 Título: **Matrices de microagujas obtenidas mediante disolución y colada que contienen un principio activo**

30 Prioridad:

**16.04.2007 US 923861 P**

**18.04.2007 US 925262 P**

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

**06.04.2021**

73 Titular/es:

**CORIUM, INC. (100.0%)**  
**235 Constitution Drive**  
**Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**SINGH, PARMINDER;**  
**WORSHAM, ROBERT WADE;**  
**TRAUTMAN, JOSEPH, C.;**  
**KELMM, STEVEN, RICHARD;**  
**BAYRAMOV, DANIR, F.;**  
**CHEN, GUOHUA;**  
**BOWERS, DANNY, LEE y**  
**KELMM, ANDY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 817 249 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

Matrices de microagujas obtenidas mediante disolución y colada que contienen un principio activo

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere en general a la administración de fármacos empleando microagujas u otras microproyecciones.

## 10 Antecedentes

Las matrices de microagujas se propusieron como un modo de administración de fármacos a través de la piel en los años 70, por ejemplo en la patente de Estados Unidos con n.º 3 964 482, ya expirada. Las matrices de microagujas pueden facilitar el paso de los fármacos a la piel humana u otras membranas biológicas, o a través de ellas, en circunstancias en las que no es adecuada la administración transdérmica habitual. Las matrices de microagujas se pueden usar también para tomar muestras de fluidos que se encuentran en las proximidades de una membrana biológica, tal como el fluido intersticial, que después se analiza para determinar la presencia de biomarcadores.

En los últimos años ha llegado a ser más factible la fabricación de matrices de microagujas de una manera que hace económicamente posible su uso generalizado. La patente de Estados Unidos con n.º 6 451 240 divulga algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas. Si las matrices son suficientemente económicas, por ejemplo, se pueden comercializar como dispositivos desechables. Puede ser preferible un dispositivo desechable a uno reutilizable a fin de evitar la cuestión de la integridad del dispositivo comprometida por el uso previo y para evitar la posible necesidad de esterilizar de nuevo el dispositivo después de cada uso y de mantenerlo en almacenamiento controlado.

A pesar del enorme esfuerzo inicial en la fabricación de matrices de microagujas de silicio o metales, hay ventajas significativas para las matrices de polímeros. La patente de Estados Unidos con n.º 6 451 240 divulga algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas poliméricas. Las matrices producidas fundamentalmente a partir de polímeros biodegradables presentan ciertas ventajas. La patente de Estados Unidos con n.º 6 945 952 y las solicitudes de patente publicadas en Estados Unidos con n.ºs 2002/0082543 y 2005/0197308 incluyen alguna discusión sobre matrices de microagujas preparadas a partir de polímeros biodegradables. Se puede encontrar una descripción detallada de la fabricación de una matriz de microagujas de ácido poliglicólico en el documento Jung-Hwan Park *et al.* "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery," *J. of Controlled Release*, 104: 51-66 (2005). El documento WO 2004 000389 (A2) divulga un sistema que comprende una fuente de disolvente y una matriz que tiene una pluralidad de microperforadores que se disuelve rápidamente en contacto con el disolvente. El documento WO 2004 024224 (A1) divulga microperforadores porosos, preferentemente en una matriz de múltiples perforadores empleada para la administración de un fármaco, en la que los microperforadores se pueden disolver *in situ*.

A pesar de estos esfuerzos, sigue existiendo la necesidad de encontrar métodos más simples y mejores para la fabricación de matrices poliméricas y, particularmente, matrices hechas de polímeros biodegradables. En particular, se desea un método que trabaje a una temperatura relativamente baja de modo que se puedan administrar principios activos sensibles a la temperatura por medio de dichas matrices.

## 45 Sumario de la invención

La invención proporciona un método para formar una matriz de microprotusiones, que comprende: (a) dispensar en un molde que tiene una matriz de cavidades correspondientes al negativo de las microprotusiones una solución que comprende: (i) un polímero, (ii) un principio activo y (iii) un disolvente, dicha solución dispensada en una cantidad suficiente para llenar las cavidades de las microprotusiones, dicha dispensación efectuada en una atmósfera que comprende un gas que pasa más fácilmente a través de la solución que el aire; (b) secar la solución para eliminar el disolvente; y (c) desmoldar una matriz de microprotusiones del molde.

## 55 Figuras

La figura 1 es un gráfico ilustrativo de la eficacia de la penetración en la piel de las matrices descritas en el ejemplo 11.

La figura 2 es una micrografía de barrido electrónico de una microaguja producida mediante procedimientos descritos en el presente documento.

La figura 3 muestra esquemáticamente una cavidad de un molde que se llena por medio de gotitas. La figura no es a escala y, en particular, la cavidad y las gotitas se muestran con una escala muy diferente con respecto al cabezal dispensador y al aparato que mueve el cabezal dispensador.

La figura 4 muestra esquemáticamente en una sección transversal una microproyección en la que el diámetro de la microproyección disminuye más rápidamente con la distancia desde el plano más próximo a la base en comparación con el más alejado de la base.

Las figuras 5A-5C muestran esquemáticamente en una sección transversal cinco tipo ilustrativos de matrices de microproyecciones.

La figura 6 muestra esquemáticamente posibles formas de la capa que comprende las puntas de las microagujas después de la colada.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Antes de describir con detalle la presente invención, se ha de entender que la terminología usada en el presente documento tiene como fin describir realizaciones particulares solamente y no pretende ser limitante.

Tal como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen tanto los referentes en singular como en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así pues, por ejemplo, la referencia a "un principio activo" incluye una pluralidad de principios activos así como un único principio activo, y la referencia a "una temperatura" incluye una pluralidad de temperaturas así como una única temperatura.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite inferior y el superior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido esté incluido en la presente descripción. Por ejemplo, si se establece un intervalo de 1  $\mu\text{m}$  a 8  $\mu\text{m}$ , se pretende divulgar también 2  $\mu\text{m}$ , 3  $\mu\text{m}$ , 4  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 6  $\mu\text{m}$  y 7  $\mu\text{m}$ , así como el intervalo de valores superiores a o iguales a 1  $\mu\text{m}$  y el intervalo de valores menores o iguales a 8  $\mu\text{m}$ .

En esta solicitud, con frecuencia se hace referencia a "la piel" como la membrana biológica a través de la cual se administra el principio activo. Los expertos en la técnica entenderán que, en la mayoría o en la totalidad de los casos, se aplican los mismos principios inventivos a la administración a través de otras membranas biológicas tales como las que recubren el interior de la boca, el tracto gastrointestinal o la barrera hematoencefálica, u otros tejidos corporales u órganos o membranas biológicas que están expuestos o son accesibles durante la cirugía o durante procesos como una laparoscopia o una endoscopia.

En la presente solicitud también se hace referencia a "las microagujas" como el tipo de microprotusión o microproyección que se está empleando. Los expertos en la técnica entenderán que, en muchos casos, se aplican los mismos principios inventivos al uso de otras microprotusiones o microproyecciones para penetrar en la piel o en otras membranas biológicas. Otras microprotusiones o microproyecciones pueden incluir, por ejemplo, microcuchillas como las descritas en la patente de Estados Unidos con n.º 6,219,574 y la solicitud de patente en Canadá con n.º 2,226,718, y microagujas con filo como las descritas en la patente de Estados Unidos con n.º 6 652 478.

En general, es preferente que las microproyecciones tengan una altura de al menos aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , al menos aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , al menos aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , al menos aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  o al menos aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ . En general, también es preferente que las microproyecciones tengan una altura de no más de aproximadamente 1 mm, no más de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , no más de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  o, en algunos casos, no más de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  o 150  $\mu\text{m}$ . Las microproyecciones pueden tener una relación de aspecto de al menos 3:1 (la altura con respecto al diámetro en la base), al menos aproximadamente 2:1 o al menos aproximadamente 1:1. Una forma particularmente preferente para las microproyecciones es un cono con un fondo poligonal, por ejemplo hexagonal o en forma de rombo. Otras posibles formas de las microproyecciones se muestran, por ejemplo, en la solicitud de patente publicada en Estados Unidos con n.º 2004/0087992. En algunos casos, las microproyecciones pueden tener una forma que es más gruesa hacia la base, por ejemplo microproyecciones que tienen más o menos el aspecto de un embudo o, más en general, en las que el diámetro de la microproyección crece más rápido que linealmente con la distancia al extremo distal de la microproyección. Tal forma puede, por ejemplo, facilitar el desmoldeo. La figura 4 muestra esquemáticamente en una sección transversal una microproyección 40 de este tipo. Como se puede observar en esta figura, el diámetro D de la intersección de la microproyección con un plano paralelo a la base 46 disminuye a medida que el plano se aleja de la base 46. Además, este diámetro disminuye más rápidamente cerca de la base, en la zona 44, que más lejos de la base, en la zona 42.

Cuando las microproyecciones son más gruesas hacia la base, una porción de la microproyección adyacente a la base, que se puede denominar "soporte", se puede diseñar para que no penetre en la piel.

El número de microprotusiones en la matriz es preferentemente de al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 1400, al menos aproximadamente 1600 o al menos aproximadamente 2000. La densidad superficial de las microprotusiones, dado su pequeño tamaño, puede no ser particularmente elevada, pero, por ejemplo, el número de microprotusiones por  $\text{cm}^2$  puede ser de al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 250, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 750, al menos aproximadamente 1000, o al menos aproximadamente 1500.

En un aspecto de la invención, se forma una matriz de microprotusiones mediante (a) dispensación en un molde que tiene una matriz de cavidades correspondientes al negativo de las microprotusiones una solución que comprende: (i)

un polímero, (ii) un principio activo y (iii) un disolvente, dicha solución dispensada en una cantidad suficiente para las cavidades de las microprotusiones, dicha dispensación efectuada en una atmósfera que comprende un gas que pasa más fácilmente a través de la solución que el aire; (b) secado de la solución para eliminar el disolvente; y (d) desmoldeo de una matriz de microprotusiones del molde.

Los moldes utilizados para formar las microagujas en los métodos de la invención se pueden fabricar utilizando una variedad de métodos y materiales. A diferencia de otros métodos de fabricación de matrices de microagujas, para los métodos descritos en el presente documento no se requiere necesariamente que el molde tenga un grado particularmente elevado de resistencia al calor.

El molde puede comprender, por ejemplo, convenientemente un material cerámico. Como alternativa, por ejemplo, el molde puede comprender un caucho de silicona o un poliuretano. El molde puede comprender, como alternativa, una cera. Un sistema de caucho de silicona particular que se puede utilizar es el sistema Sylgard® de Dow Corning (Midland, MI), por ejemplo Sylgard 184. El Nusil MED 6215 es un sistema alternativo disponible en NuSil Technology (Carpinteria, CA). El molde puede estar hecho convenientemente de un material poroso o puede comprenderlo.

Existen varias formas de fabricar los moldes. Los moldes se pueden fabricar, por ejemplo, vertiendo el material del molde líquido sobre una matriz maestra de microagujas y dejando que el material se seque y se endurezca. En algunos casos, el curado del material puede tener lugar durante el proceso de secado. Para algunos materiales, se pueden añadir agentes de curado. Los cauchos de silicona y el poliuretano son dos tipos de materiales que se pueden utilizar para producir moldes de esta forma.

Los moldes se pueden preparar mediante calentamiento del material del molde hasta su fusión. Después, se procede a la colada del líquido sobre la matriz maestra de microagujas y el material se deja enfriar y endurecer. Las ceras y los termoplásticos son dos clases de materiales que se pueden usar para preparar moldes de este modo.

Los moldes se pueden preparar mediante presión de la matriz maestra de microagujas en el material del molde. Para esta técnica de fabricación, el material del molde es preferentemente mucho más blando que la matriz de microagujas. El material del molde se puede calentar para ablandarlo. Las ceras y los termoplásticos son dos tipos de materiales que se pueden usar para preparar moldes de este modo.

Los moldes se pueden preparar mediante chapado de un metal (tal como níquel, cobre u oro) sobre una matriz maestra de microagujas.

Los moldes se pueden preparar mediante mecanizado de las cavidades en el material del molde. Se puede usar el mecanizado por descarga electrostática (EDM) para producir cavidades en metales. El grabado de iones reactivos (RIE) se puede usar para crear las cavidades, por ejemplo, en silicio y otros semiconductores.

La etapa de dispensación (colada) se puede realizar mediante una serie de métodos conocidos por los expertos en la técnica. El ejemplo 1 describe brevemente una forma de realización de la etapa de colada. Los fines de la colada incluyen un revestimiento aproximadamente uniforme de la superficie del molde en el que se espera formar la matriz de microagujas.

La solución que es colada comprende uno o más polímeros en un disolvente y un principio activo. Preferentemente, los polímeros deben ser biocompatibles. Más preferentemente, los polímeros son biodegradables. Con este término se indica un polímero que se degradará en las condiciones esperadas de uso *in vivo* (por ejemplo, inserción en la piel), independientemente del mecanismo de biodegradación. Mecanismos ilustrativos de biodegradación incluyen desintegración, dispersión, disolución, erosión, hidrólisis y degradación enzimática.

Por ejemplo, polímeros biocompatibles, biodegradables o bioerosionables adecuados incluyen poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), varios poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, polieterésteres, policaprolactonas (PCL), poliesteramidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA), polietilenglicol (PEG), copolímeros de bloques de PEG-PLA, PEG-PLA-PEG, PLA-PEG-PLA, PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG, PCL-PEG-PCL, copolímeros de etilenglicol-propilenglicol-etilenglicol (PEG-PPG-PEG, nombre comercial: Pluronic® o Poloxamer®), dextrano, hetaalmidón, tetraalmidón, pentaalmidón, hidroxietilalmidones, celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) termosensible, polifosfaceno, hidroxietilcelulosa (HEC), otros polisacáridos, polialcoholes, gelatina, alginato, quitosano, ácido hialurónico y sus derivados, colágeno y sus derivados, poliuretanos y copolímeros y mezclas de estos polímeros. Un hidroxietilalmidón preferente puede tener un grado de sustitución en el intervalo de 0-0,9.

Los polímeros usados en la invención pueden tener una variedad de pesos moleculares. Los polímeros pueden tener, por ejemplo, pesos moleculares de al menos aproximadamente 5 kD, al menos aproximadamente 10 kD, al menos aproximadamente 20 kD, al menos aproximadamente 22 kD, al menos aproximadamente 30 kD, al menos aproximadamente 50 kD, o al menos aproximadamente 100 kD.

Disolventes preferentes para la colada incluyen agua, alcoholes (por ejemplo, alcoholes C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub> tales como propanol y butanol) y ésteres de alcohol, o mezclas de estos. Otros posibles disolventes no acuosos incluyen ésteres, éteres, cetonas, nitritos, lactonas, amidas, hidrocarburos y sus derivados, así como mezclas de los mismos.

- 5 En la etapa de colada de la solución sobre el molde, normalmente se desea evitar la presencia de burbujas de aire entre la solución y el molde cuando se procede a la colada. Esto se comenta con más detalle más adelante.

10 El propio molde, o porciones de este, se pueden someter a tratamientos de superficie que faciliten la humectación de la superficie del molde por parte de la solución. Por ejemplo, la superficie del molde se puede recubrir con un tensioactivo tal como Jet Dry, polisorbato, sal de docusato de sodio, cloruro de bencetonio, bromuro de alquiltrimetilamonio o bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB). La humectabilidad de las superficies de los moldes de silicona se puede mejorar mediante revestimiento de estas con una solución de hidroxipropilcelulosa (HPC) en un disolvente orgánico.

15 La superficie del molde se puede recubrir con una sal tal como el carbonato de calcio. El carbonato de calcio se puede formar convenientemente *in situ* a partir de bicarbonato de calcio. La superficie del molde se recubre mediante revestimiento con una solución que contiene cantidades equivalentes de cloruro de calcio y bicarbonato de sodio a fin de formar una solución de bicarbonato de calcio *in situ*. A continuación se aplica energía de ultrasonidos para precipitar la sal de carbonato de calcio que se forma como un producto de descomposición del bicarbonato de calcio en estas condiciones.

20 La humectabilidad de la superficie del molde también se puede mejorar mediante radiofrecuencia (RF) o tratamiento con plasma. Como alternativa, es posible unir a la superficie moléculas pequeñas apropiadas, por ejemplo en una reacción que es desencadenada por la luz ultravioleta. Ejemplos de moléculas pequeñas son monómeros de vinilo que comprenden grupos carboxilo, amino primario o secundario o terciario y/o hidroxilo, por ejemplo ácido acrílico, ácido metacrílico, alilamina o metilacrilato de hidroxietilo (HEMA).

25 Tratamientos de superficie adecuados para inducir hidrofiliidad se describen también en la solicitud de patente publicada en Estados Unidos con n.º 20060097361.

30 Se puede añadir un agente humectante, por ejemplo Q2-5211 de Dow Corning, al propio molde a medida que este se forma. El Q2-5211 es descrito por Dow Corning como un tensioactivo de poliéter de silicona no iónico de bajo peso molecular. Cuando se mezcla con el molde a medida que este se forma, el agente humectante pasa a formar parte del molde.

35 Se puede añadir a la solución un tensioactivo tal como bromuro de alquiltrimetilamonio (Cetrimida), bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB), cloruro de bencetonio, sal de docusato de sodio, un tensioactivo tipo SPAN, polisorbato (Tween), dodecil sulfato de sodio (SDS), cloruro de benzalconio u oleato de glicerilo.

40 Se puede añadir a la solución un agente antiespumante. Agentes antiespumantes ilustrativos incluyen Antifoam Emulsion FG-10, Antifoam Emulsion C, 190 Fluid y 193C Fluid de Dow Corning.

45 Las cavidades se pueden llenar con un líquido humectante que fluye fácilmente en las cavidades y que será absorbido por el molde. El líquido humectante podría ser acetato de etilo o fluido de silicona cuando el molde está hecho de caucho de silicona. Se procede a la colada de la solución de fármaco sobre el líquido humectante y esta se introduce en las cavidades a medida que es absorbido el líquido humectante.

50 Se puede proceder a la colada de la solución de fármaco en el molde mientras se aplica vacío en las cavidades. En las cavidades se puede formar una burbuja de baja presión recubierta con una película líquida de la solución de fármaco. Cuando se deja de aplicar vacío, la presión más elevada sobre la película líquida contraerá la burbuja en la cavidad e introducirá la solución de fármaco tras ella.

55 Como alternativa, el molde se puede diseñar de modo que posea una porosidad suficiente como para permitir que el aire escape de las burbujas que pueden encontrarse entre la solución y el molde, aunque no suficiente como para que la propia solución entre en los poros del molde.

60 Otra técnica que se puede emplear para evitar burbujas de aire es someter el molde a compresión antes de la colada. La compresión puede ser, por ejemplo, desde dos lados opuestos. La compresión tenderá a reducir el volumen de las cavidades en las que debe entrar la solución. A continuación, se procede a la colada de la solución sobre el molde comprimido. Después se libera la compresión. Al liberar la compresión, la solución se introduce en las cavidades a medida que estas se expanden a su volumen normal. Este proceso se puede realizar en todo el molde simultáneamente o se puede efectuar sobre secciones del molde.

65 En métodos de la invención, la etapa de dispensación se lleva a cabo en una atmósfera que comprende un gas que pasa más fácilmente a través de la solución que el aire, por ejemplo dióxido de carbono u otro gas cuya solubilidad es mayor que la del nitrógeno o el oxígeno, los constituyentes principales del aire.

Si no se puede evitar la formación de una burbuja en una cavidad, se pueden utilizar varios métodos para eliminar esta burbuja. Por ejemplo, la burbuja se puede desprender haciendo vibrar el molde con la solución de fármaco en este.

- 5 La presurización de la solución colada y del molde puede ayudar a eliminar las burbujas. En general, se espera que el gas de una burbuja se difunda en el líquido durante un periodo de tiempo. Cuando esto sucede, se espera que la solución de fármaco fluya en la cavidad debido a la atracción gravitacional y la presión hidrostática. Los procesos de llenado y difusión se pueden acelerar mediante presurización. Preferentemente el secado del líquido se ralentiza durante este período de modo que el líquido pueda fluir en la cavidad a medida que el gas de la burbuja se difunde en el líquido. La presurización se puede conseguir colocando el molde con la solución de fármaco en un recipiente a presión. La presurización puede implicar una presión de al menos aproximadamente 20,68 kPa (3 psi), aproximadamente 34,47 kPa (5 psi), aproximadamente 68,95 kPa (10 psi), aproximadamente 101,35 kPa (14,7 psi) o aproximadamente 137,89 kPa (20 psi) por encima de la presión atmosférica.
- 10
- 15 La ecuación de Epstein-Plesset para el tiempo hasta la disolución de una burbuja en un líquido proporciona al menos una comprensión cualitativa de la disolución de la burbuja que tiene lugar cuando se presurizan el molde y la solución colada. Las burbujas en las cavidades del molde tendrán por lo general una forma más o menos cónica y, sin embargo, las burbujas propuestas por Epstein y Plesset eran esféricas.
- 20 Así, por ejemplo, un método ilustrativo de colada dispensa la solución en el molde sobre las cavidades. Se aplica vacío, lo que hace que el aire atrapado en las cavidades se expanda. Las burbujas de aire fluyen hacia la superficie de la solución que, a su vez, fluye a las cavidades. Cuando la presión vuelve a la presión atmosférica, el aire expandido que queda en las cavidades se comprime.
- 25 Otro método ilustrativo de colada dispensa la solución en el molde sobre las cavidades. Se aplica una sobrepresión, por ejemplo, de aproximadamente 50,66 kPa (0,5 atm), aproximadamente 101,32 kPa (1 atm) o aproximadamente 151,99 kPa (1,5 atm), lo que hace que las burbujas de aire atrapadas en las cavidades se contraigan. La presión más alta hace que el aire atrapado en las burbujas se disuelva en el líquido y haga que las burbujas finalmente desaparezcan. Después de un tiempo adecuado, se puede eliminar la sobrepresión. Para evitar que la formulación se seque durante este proceso, se puede humedecer el entorno que rodea al molde.
- 30

Se puede aplicar un vacío después de colar la solución de fármaco sobre las cavidades para hacer que las burbujas se expandan, lo que aumenta la fuerza que las empuja hacia arriba a través de la solución de fármaco. Por tanto, las burbujas suben a la superficie del líquido y el líquido llena las cavidades. Preferentemente el secado del líquido se ralentiza durante este período de modo que el líquido pueda fluir en la cavidad a medida que sube la burbuja.

35

Es posible combinar muchos de estos métodos de prevención o eliminación de burbujas que se han enumerado anteriormente.

- 40 Durante el proceso de eliminación del disolvente, el volumen de la solución colada disminuirá naturalmente. Con una selección adecuada de disolventes, es posible que los extremos distales de las microproyecciones, los más alejados de la base, lleguen a ser más finos como resultado de la eliminación del disolvente. La finura de estas puntas puede ser favorable, siendo todo lo demás igual, para una penetración más fácil de la piel y, por tanto, puede ser deseable. Es deseable un diámetro de la punta inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$  o 2  $\mu\text{m}$ . Es deseable un diámetro de la punta inferior a aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$ , tal como un diámetro de la punta inferior a aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .
- 45

La eliminación del disolvente se puede efectuar, por ejemplo, mediante calor, vacío o convección. La eliminación del disolvente se puede facilitar cubriendo la solución colada con un material absorbente.

- 50 En particular, cuando el principio activo es macromolecular, es deseable evitar el uso exhaustivo de calor en la etapa de eliminación del disolvente debido a la posibilidad de una desnaturalización irreversible del principio activo. Por ejemplo, es preferente no usar una temperatura superior a aproximadamente 100 °C (excepto quizás durante un breve período), más preferentemente una temperatura superior a aproximadamente 90 °C, y más preferentemente una temperatura superior a aproximadamente 85 °C o 80 °C. Más preferentemente, no se usa una temperatura superior a aproximadamente 50 °C, 40 °C o 37 °C.
- 55

Las matrices de microproyección coladas se pueden retirar del molde utilizando una herramienta de desmoldeo que tiene un ángulo de inclinación de aproximadamente 1-90 grados desde el plano. Se coloca un adhesivo de doble cara en la parte posterior de la matriz de microproyecciones con una cara para adherirse a la matriz y la otra cara para adherirse a la herramienta de desmoldeo. La matriz se retira del molde haciendo rodar suavemente la herramienta de desmoldeo sobre el adhesivo en la parte posterior de la matriz con un ligero ángulo de inclinación, tal como de aproximadamente 1-90 grados, preferentemente de aproximadamente 5-75 grados, más preferentemente de aproximadamente 10-45 grados. Seguidamente la matriz de microproyecciones se despega suavemente de la herramienta de desmoldeo.

60

65

En el presente documento se describe igualmente una matriz de microprotrusiones que comprende una base

aproximadamente plana y una pluralidad de microproyecciones, comprendiendo la matriz una pluralidad de capas dispuestas aproximadamente paralelas al plano de la base, al menos dos de la pluralidad de capas comprenden diferentes polímeros y, opcionalmente, al menos una capa de la pluralidad de capas comprende un principio activo.

- 5 Se pueden diseñar las matrices, por ejemplo, de modo que al menos una capa de la matriz se adhiera a la piel humana.

Hay varias razones por las que pueden ser deseables las matrices con varias capas. Por ejemplo, a menudo es deseable que, en comparación con el volumen total de la matriz de microproyecciones, las propias microproyecciones tengan una mayor concentración de principio activo. Esto es así, por ejemplo, porque se puede esperar que las microproyecciones en muchos casos se disuelvan más rápidamente al estar más hidratadas que la base de la matriz. Además, en algunos protocolos para la aplicación de la matriz, la matriz se puede dejar un corto periodo de tiempo durante el cual esencialmente solo las microproyecciones pueden disolverse en una extensión sustancial. La conveniencia de colocar una mayor concentración de principio activo en las propias proyecciones es particularmente crucial cuando el principio activo es caro. Una forma de conseguir una mayor concentración de principio activo en las propias proyecciones es tener una primera capa que incluya las microproyecciones o una proporción sustancial de las microproyecciones, y una segunda capa que incluya la base o una proporción sustancial de la base.

20 La figura 5A muestra esquemáticamente en una sección transversal dos ejemplos de matrices de microproyecciones. En la matriz de microproyecciones 50, hay una base 58 y una pluralidad de microproyecciones tales como la 56. La matriz de microproyecciones comprende dos capas: la 52 y la 54 (sombreada). Como se puede observar, las propias microproyecciones se encuentran totalmente dentro de la capa 52, de modo que la capa 54 no contiene ninguna microproyección. En la segunda matriz de microproyecciones 60, hay también una pluralidad de microproyecciones tales como la 66. La matriz de microproyecciones comprende dos capas: la 62 y la 64 (sombreada). Sin embargo, en la matriz 60 la capa 62 incluye solamente una porción de las microproyecciones que comprende sus puntas o extremos distales. La capa 64 incluye la porción de las microproyecciones no contenida en la capa 62 e incluye también la totalidad de la base 68.

30 La figura 5B muestra dos tipos adicionales de matrices de microproyecciones de forma esquemática en una sección transversal. En la matriz de microproyecciones 70, hay también una pluralidad de microproyecciones tales como la 76. La matriz de microproyecciones comprende tres capas: la 72, la 74 y la 78. Sin embargo, en la matriz 70 la capa 72 incluye solamente una porción de las microproyecciones que comprende sus puntas o extremos distales. La capa 72 puede tener una mayor concentración de principio activo que la capa 74. La capa 74 incluye solamente una porción de las microproyecciones. La capa 78 incluye la porción de las microproyecciones no contenida en las capas 72 o 74. Esta incluye la totalidad de la base. En este tipo de matriz de microproyecciones, la penetración del principio activo administrado mediante la matriz de microproyecciones se puede controlar ajustando la longitud de la porción de la punta 72.

40 En otro tipo adicional de matriz de microproyecciones 80 mostrada de forma esquemática en una sección transversal en la figura 5B, también hay una pluralidad de microproyecciones tales como la 88. La matriz de microproyecciones comprende una capa 82 que incluye los extremos distales de las microproyecciones. Esa capa, sin embargo, encierra unos depósitos, tales como el 84, que contienen el principio activo. La capa 82 puede estar hecha de un material que sirve para controlar la velocidad a la que se libera el principio activo desde los depósitos 84. Hay dos capas adicionales: la 86 y la 90. La capa 86 puede estar hecha de un material que se erosiona más rápidamente que las otras capas, por ejemplo para permitir la separación de las microproyecciones 88 en uso. La capa 90 incluye la base de la matriz.

50 El ejemplo 8 divulga procedimientos de fabricación mediante los cuales se pueden preparar matrices de microproyecciones del tipo de la matriz 80. Los materiales para la capa 82 se han de seleccionar de modo que se consiga el confinamiento de los depósitos 84. Polímeros ilustrativos adecuados para su uso en la capa 82 incluyen poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), poli(caprolactona), polianhídridos, poliaminas, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, polifosfoésteres, poliortocarbonatos, polifosfacenos, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), hidroxixelulosa, polifosfoésteres, polisacáridos, quitina y copolímeros, terpolímeros y mezclas de estos.

60 Un tipo adicional de la matriz de microproyecciones de tres capas 100 se muestra de forma esquemática en una sección transversal de la figura 5C. En la matriz de microproyecciones 100 hay también una pluralidad de microproyecciones tales como la 106. La matriz de microproyecciones comprende tres capas: la 102, la 104 y la 108. En la matriz 100, la capa media 104 puede estar hecha de un material que se erosiona más rápidamente que las otras capas, por ejemplo para permitir la separación de las microproyecciones 106 en uso. En ese caso, el principio activo está contenido preferentemente en la capa 102.

65 Si bien las figuras 5A-5C representan interfaces planas entre las capas que constituyen las matrices de microproyecciones, estas interfaces, en realidad, pueden tener una curvatura. La figura 6 muestra determinadas formas posibles 110 y 112 que puede adoptar la parte superior de la capa más inferior 114 de una matriz. Cada una

de estas formas se puede denominar "menisco" de forma general, si bien algunas personas, estrictamente hablando, pueden que limiten ese término a la forma de un líquido que llena parcialmente una cavidad y no lo extiendan a la forma de una composición de colada en una cavidad tras la eliminación del disolvente. Se sabe que la forma del menisco de un líquido se ve afectada por su densidad y por los parámetros de tensión superficial y se puede modificar mediante el uso de agentes tensioactivos. Para la superficie de una formulación de disolución y colada en una cavidad, es posible además influir en la forma de la superficie por medio de condiciones de secado diferenciales, por ejemplo haciendo que tenga una curvatura mayor o menor o que quede más abajo o más arriba en la cavidad. El ejemplo 10 proporciona algunas ilustraciones de regímenes de secado que pueden influir en la forma de la superficie de la película obtenida mediante disolución y colada después de la eliminación del disolvente.

En un método de la invención, la solución que comprende el principio activo se puede colar de modo que no llene más que las cavidades. Esta solución se seca. A continuación, se procede a la colada de una solución adicional con una concentración menor o nula de principio activo, que constituye una segunda capa, sobre la solución que comprende el principio activo. Los polímeros usados en la primera capa son preferentemente no solubles en el disolvente usado para la segunda capa. La segunda capa usa preferentemente un polímero o polímeros diferentes a los usados en la primera capa. Este procedimiento puede producir una matriz que tiene dos capas y en la que las microproyecciones están enriquecidas en principio activo. En tal matriz, no se esperaría que el principio activo se difundiera sustancialmente en la primera capa.

La segunda capa puede comprender, por ejemplo, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etilcelulosa, nitrocelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poliestireno, poliácridatos (tales como copolímeros de acrilato/octilacrilamida, Dennacryl 97), polimetacrilatos (tales como Eudragits E, RL, RS, L100, S100, L100-55) o poli(alcanoatos de hidroxilo). Preferentemente, la segunda capa puede comprender un polímero o polímeros biocompatibles, biodegradables tales como PLA, PGA, PLGA, policaprolactona y copolímeros de estos. Preferentemente, cuando se procede a la colada de la primera capa en un disolvente de agua, se procede a la colada de la segunda capa en un disolvente orgánico. Disolventes preferentes para la segunda capa incluyen alcoholes, por ejemplo alcohol isopropílico y etanol, y ésteres, por ejemplo acetato de etilo, heptano o acetato de propilo u otros disolventes tales como acetonitrilo, dimetilsulfona (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) o glicofurol.

En una matriz de microproyecciones multicapa, la primera capa, en lugar de colocarla en el molde mediante un método como la colada a granel, se puede transportar de forma alternativa a cada cavidad individual del molde como una gota individual. En las últimas décadas se han desarrollado sistemas para depositar automáticamente muchas gotas pequeñas sobre sustratos en un patrón regular. Tales sistemas pueden operar, por ejemplo, según un principio piezoeléctrico o de chorro de burbujas. Una de las primeras aplicaciones de estas capacidades fue la impresión por chorro de tinta en la que la tinta se impulsaba hacia un sustrato, tal como una hoja de papel, según un patrón controlado por ordenador. También se han depositado mediante tales técnicas una variedad de otros tipos de líquidos, incluidos líquidos que contienen biomoléculas. Patentes ilustrativas que discuten este tipo de tecnología incluyen las patentes de Estados Unidos con n.ºs 6 713 021, 6 521 187, 6 063 339, 5 807 522 y 5 505 777. Los productos comerciales para tales aplicaciones están disponibles, por ejemplo, en BioDot, Inc. (Irvine, California), MicroFab Technologies, Inc. (Piano, Tejas), y Litrex Corporation (Pleasanton, California).

Una disposición de dispensación normal (véase la figura 3) usa un cabezal dispensador 10 que se puede mover en un plano X-Y por medio de un aparato 20 adecuado. El cabezal dispensador comprende habitualmente un depósito de líquido, una zona de dispensación previa y una abertura en la zona de dispensación previa. El líquido en la zona de dispensación previa no pasa a través de la abertura debido a la tensión superficial. Un transductor, normalmente piezoeléctrico, está conectado operativamente a la zona de dispensación previa. En funcionamiento, una pulsación del transductor reduce el volumen de la zona de dispensación previa y, por tanto, imparte suficiente energía al líquido en la zona de dispensación previa como para superar la tensión superficial y dispensar una gota.

Además de los transductores piezoeléctricos, en la bibliografía se han discutido otras formas de impulsar el líquido desde un cabezal dispensador. Por ejemplo, se puede usar un gas o el movimiento de un elemento impulsado por un campo magnético.

Una consideración importante que favorece la colocación de la primera capa en forma de gotitas en la cavidad del molde es el ahorro potencial de principio activo que puede conllevar si la primera capa es la única capa que contiene fármaco. Esto puede ser de particular valor si el fármaco es caro.

Una consideración en la colocación de la primera capa en forma de gotitas es la variabilidad del tamaño de las gotitas que se colocan en cada cavidad. Es preferente que los volúmenes de las gotitas tengan un coeficiente de variación no superior a aproximadamente un 25 %, no superior a aproximadamente un 15 %, no superior a aproximadamente un 10 %, no superior a aproximadamente un 5 % o no superior a aproximadamente un 2 %.

También es deseable que las gotitas lleguen con bastante precisión a los centros de las cavidades del molde de modo que, siguiendo el proceso de llenado, se sitúen cerca del fondo de las cavidades. Las aberturas de las cavidades pueden tener normalmente diámetros del orden de aproximadamente 100 µm. Por tanto, puede ser deseable, por ejemplo, que el centro de la gotita se encuentre dentro de un radio de aproximadamente 15, 25 o

35 µm alrededor del centro de la abertura de la cavidad. Como podrá ver el experto en la técnica, entran en juego diversos factores para determinar si este grado de precisión se puede lograr de forma habitual. Por ejemplo, los moldes deben tener una estabilidad dimensional que permita alcanzar este grado de precisión. Su alineación con respecto al dispositivo dispensador también se debe poder controlar con el grado de precisión requerido.

Preferentemente, las gotitas desplazarían el aire en las cavidades del molde de modo que el aire no quede atrapado dentro de las cavidades del molde debajo de la formulación. Cada gotita entra preferentemente en la cavidad a la que es transportada sin salpicar ni rebotar (es decir, permanece en la cavidad después de haber sido transportada a ella). Para conseguir esto, puede ser deseable controlar la energía o la velocidad o el momento de las gotitas en el momento en el que tocan la cavidad. Se pueden añadir gotas adicionales de formulación a las cavidades antes o después de que se haya secado la formulación que se había dispensado previamente. La figura 3 muestra tres gotitas, 22, 24, 26, en sucesión que son transportadas a una cavidad 30 que ya contiene líquido 32.

El diámetro de las gotitas es preferentemente menor que la abertura de la cavidad de la microaguja en el molde. Por ejemplo, una microaguja normal puede tener 200 µm de longitud con una base hexagonal y un sesgo lateral de 10° en cada cara. La base de esta microaguja tendría entonces 71 µm de cara a cara. El volumen de esta microaguja es de aproximadamente 280 pl. La cavidad en el molde para producir esta microaguja tiene aproximadamente las mismas dimensiones. Una gota de fluido usada para llenar la cavidad tiene preferentemente un diámetro menor que la abertura de la cavidad. Para cumplir esta limitación, la gota debe tener, por tanto, un diámetro inferior a 71 µm. Una esfera de 71 µm de diámetro tiene un volumen de 187 pl. Así pues, puede ser deseable dispensar gotitas en el intervalo de aproximadamente 50 pl a aproximadamente 100 pl, aproximadamente 150 pl, aproximadamente 200 pl, aproximadamente 250 pl, aproximadamente 300 pl o aproximadamente 500 pl o aproximadamente 1 nl.

La biodegradabilidad de una matriz de microagujas también se puede facilitar mediante la inclusión de azúcares. Ejemplos de azúcares que se pueden incluir en una matriz de microagujas incluyen dextrosa, fructosa, galactosa, maltosa, maltulosa, iso-maltulosa, manosa, lactosa, lactulosa, sacarosa y trehalosa. También se pueden emplear alcoholes de azúcar, por ejemplo lactitol, maltitol, sorbitol y manitol. Se pueden usar también ciclodextrinas de forma ventajosa en matrices de microagujas, por ejemplo, α-, β- y γ-ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxipropil-β-ciclodextrina y metil-p-ciclodextrina. Los azúcares y alcoholes de azúcar también pueden ser útiles en la estabilización de determinados principios activos (por ejemplo, proteínas) y en la modificación de las propiedades mecánicas de las microproyecciones mediante un efecto de tipo plastificante.

La biodegradabilidad de una matriz de microagujas se puede facilitar mediante la inclusión de polímeros hinchables en agua tales como PVP reticulado, glicolato de almidón sódico, celulosas, gomas naturales y sintéticas o alginatos.

En una matriz multicapa, los azúcares y otros polímeros que facilitan la biodegradabilidad pueden estar situados solo en una capa o capas que incluyen las microproyecciones.

Las matrices de microagujas formadas mediante el método de la invención son adecuadas para una amplia variedad de principios activos. Principios activos adecuados que se pueden administrar incluyen amplias clases de compuestos tales como, a modo de ilustración y no de limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerígenos, incluidos fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigraña; fármacos antináuseas; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno por déficit de atención y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, agentes antianginosos, agentes del sistema nervioso central, betabloqueantes y agentes antiarrítmicos; agentes cáusticos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos descongestionantes; citoquinas; diuréticos; materiales genéticos; remedios de herbolario; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes analgésicos tales como agentes anestésicos; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluidos agentes antiasmáticos; sedantes; esteroides, incluidos progestágenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y agentes anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpaticomiméticos; agentes potenciadores de la cicatrización de tejidos; tranquilizantes; vasodilatadores, incluidos coronarios generales, periféricos y cerebrales; vesicantes; y combinaciones de estos.

En general, determinados principios activos (por ejemplo, la nitroglicerina) serán transportados fácilmente a través de la piel, sin requisitos especiales de formulación. Otros principios activos serán transportados a través de la piel con mayor dificultad y, con un sistema de aplicación de tamaño práctico, solo con la ayuda de potenciadores. Otros principios no son adecuados para la administración transdérmica incluso con potenciadores disponibles y, por tanto, se benefician particularmente de los canales que pueden producir las microagujas. Tales principios incluyen, por

ejemplo, péptidos u otras sustancias de molécula grande para las que la administración oral no es tampoco una opción.

Ejemplos de péptidos y proteínas que se pueden usar con matrices de microagujas son: oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona folículo-estimulante, luterina u hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, quiotorfina, taftina, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor tímico humoral, factor tímico sérico, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, bradisinina, uroquinasa, calicreína, análogos y antagonistas de la sustancia P, angiotensina II, factor de crecimiento nervioso, factores de coagulación sanguínea VII y IX, cloruro de lisozima, renina, bradiquinina, tirocidina, gramicidinas, hormonas de crecimiento, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de hormonas tiroideas, hormona estimulante de la tiroides, hormona paratiroidea, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de liberación de la hormona del crecimiento, proteína morfogénica ósea y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de estos. Los fármacos peptídicos también incluyen análogos sintéticos de la LHRH, por ejemplo, buserelina, deslorelina, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida (leuprorelina), lutrelina, nafarelina, triptorelina y sales farmacológicamente activas de éstas.

Los principios activos macromoleculares adecuados para la administración de matrices de microagujas también pueden incluir biomoléculas tales como anticuerpos, ADN, ARN, oligonucleótidos antisentido, ribosomas y cofactores enzimáticos tales como biotina, oligonucleótidos, plásmidos y polisacáridos. Los oligonucleótidos incluyen ADN y ARN, otros oligonucleótidos de origen natural, oligonucleótidos no naturales y cualquier combinación y/o fragmentos de estos. Los anticuerpos terapéuticos incluyen Orthoclone OKT3 (muromonab CD3), ReoPro (abciximab), Rituxan (rituximab), Zenapax (daclizumab), Remicade (infliximab), Simulect (basiliximab), Synagis (palivizumab), Hercepin (trastuzumab), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina), CroFab, DigiFab, Campath (alemtuzumab) y Zevalin (ibritumomab tiuxetán).

Los principios activos macromoleculares adecuados para la administración de matrices de microagujas también pueden incluir vacunas como, por ejemplo, las aprobadas en Estados Unidos para su uso contra el ántrax, difteria/tétanos/tosferina, hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, virus del papiloma humano, gripe, encefalitis japonesa, sarampión/paperas/rubéola, enfermedades meningocócicas (por ejemplo, vacuna antimeningocócica polisacárida y vacuna antimeningocócica conjugada), enfermedades neumocócicas (por ejemplo, vacuna antineumocócica polisacárida y vacuna antimeningocócica conjugada), poliomieltis, rabia, rotavirus, herpes zóster, viruela, tétanos/difteria, tétanos/difteria/tosferina, tifoidea, varicela y fiebre amarilla.

Puede ser deseable que las microproyecciones de la matriz se desprendan de la matriz después de la inserción de la matriz en la piel.

Una de las principales ventajas de separar y disolver microproyecciones es la eliminación de los requisitos para residuos afilados. Otra ventaja de separar y disolver las microproyecciones es la eliminación de la herida causada por el pinchazo de la aguja. Otra ventaja de separar y disolver las microproyecciones es la eliminación de un mal uso, por ejemplo el compartir agujas, ya que el sustrato sin microproyecciones o con microproyecciones cuyas puntas hayan quedado romas por biodegradación no penetrará en la piel. Otra ventaja de separar y disolver las microproyecciones es que se evita el uso indebido del fármaco ya que las puntas enriquecidas con fármaco se disuelven en la piel y no queda nada o queda una mínima cantidad de fármaco en la matriz.

Las microproyecciones separables se pueden lograr mediante una serie de planteamientos. Se puede usar un planteamiento en capas, por ejemplo, en el que la matriz está compuesta de múltiples capas y una capa que comprende las áreas de unión de las microproyecciones a la matriz es más fácilmente degradable que otras capas. Por ejemplo, la capa que comprende las áreas de unión de las microproyecciones a la matriz puede ser una capa que se hidrate más rápidamente que las otras capas.

Como alternativa, se puede emplear una matriz hecha de un material homogéneo, en la que el material se degrada más fácilmente a valores de pH más bajos. Las matrices hechas de tal material tenderán a degradarse más fácilmente cerca de los puntos de unión porque estos, al estar más cerca de la superficie de la piel, tienen un valor de pH más bajo que los extremos distales de las microproyecciones. (El valor del pH de la superficie de la piel es generalmente más bajo que el de la piel en capas más profundas, siendo el valor del pH, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 en la superficie y de aproximadamente 6,5 a 7,5 en capas más profundas).

Los materiales cuya solubilidad depende del pH pueden ser, por ejemplo, insolubles en agua pura pero pueden disolverse en un medio de pH ácido o básico. Usando tales materiales o una combinación de materiales, se pueden preparar matrices para que se biodegraden diferencialmente en la superficie de la piel (pH de aproximadamente 4,5) o dentro de la piel. En el primer caso, se puede biodegradar la matriz completa, mientras que en el segundo caso se biodegradará la porción de microaguja de la matriz al tiempo que se puede retirar el sustrato.

Los materiales cuya degradabilidad en un medio acuoso depende del pH se pueden fabricar, por ejemplo, utilizando los copolímeros de acrilato comercializados por Rohm Pharma con el nombre comercial Eudragit, que se utilizan ampliamente en la formulación farmacéutica. Otro ejemplo de un material cuya solubilidad varía con el pH es el ftalato de hidroxipropilcelulosa.

Las matrices de microagujas hechas de materiales cuya solubilidad depende del pH pueden tener ventajas adicionales además de facilitar el desprendimiento y la absorción diferencial. Por ejemplo, pueden simplificar el envasado y la manipulación debido a su resistencia a la humedad y su rápida hidratación y bioadhesión en el medio ácido o básico tamponado de la piel.

También se pueden preparar matrices de microproyecciones en las que las microproyecciones tienen una biodegradabilidad que varía con la temperatura en el intervalo de condiciones de uso esperadas, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante el uso de polímeros termosensibles o que responden a la temperatura. Por ejemplo, el PLGA se biodegrada más lentamente a temperaturas más altas. Ciertos polímeros Pluronic pueden solidificarse con el aumento de la temperatura. Un uso de la variación de la degradabilidad con la temperatura se debe, por ejemplo, al hecho de que las microproyecciones cuando se insertan en la piel tenderán a tener sus extremos distales a una temperatura más elevada que las porciones más próximas a la base, incluidas las porciones (si las hay) que no se insertan en la piel y que, por tanto, se encuentran a una temperatura más próxima a la temperatura ambiente. El uso de una biodegradabilidad dependiente de la temperatura ofrece, por tanto, una forma adicional de adaptar la biodegradabilidad a lo largo de la longitud de las microproyecciones.

Adicionalmente, puede ser deseable que la matriz de microagujas, o una capa de la matriz, comprenda un polímero o una mezcla de polímeros con determinadas características bioadhesivas que, dentro de un cierto intervalo de humedad, tendrán mayor fuerza adhesiva cuanto mayor sea la humedad. Es particularmente preferente en una matriz multicapa que la capa o capas en las que se encuentran principalmente las microagujas posean características bioadhesivas.

Si bien las microagujas utilizables pueden estar hechas de una serie de polímeros biodegradables, tal como se indica en las patentes y solicitudes de patente citadas en la sección de los antecedentes, un polímero que tiene un carácter bioadhesivo tiene la ventaja de que puede no requerir ningún mecanismo adicional de fijación de la matriz, por ejemplo un adhesivo adicional dispuesto a lo largo del perímetro exterior de la matriz de microagujas. El uso de un polímero bioadhesivo también puede facilitar el desprendimiento de las microagujas o microproyecciones ya que tendrán una mayor adhesión al interior de la piel donde hay mayor humedad.

Los polímeros bioadhesivos que se pueden usar en los métodos de la invención pueden, por ejemplo, aumentar su adhesividad desde un contenido de humedad de aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 5 % o aproximadamente un 10 % hasta cierto límite superior de contenido de humedad. El límite superior del contenido de humedad más allá del cual deja de aumentar la adhesividad es preferentemente al menos aproximadamente un 20 %, más preferentemente al menos aproximadamente un 30 %, un 40 %, un 50 % o un 60 % de contenido de humedad.

Ejemplos de polímeros con características bioadhesivas incluyen el poli(alcohol vinílico) plastificado adecuadamente y la polivinilpirrolidona. Una discusión exhaustiva de una clase de mezclas de polímeros bioadhesivos se encuentra en la patente de Estados Unidos con n.º 6 576 712 y en las solicitudes de patente publicadas en Estados Unidos con n.ºs 2003/0170308 y 2005/0215727. Polímeros bioadhesivos preferentes son aquellos que poseen reticulaciones con enlaces de hidrógeno entre las cadenas de los polímeros primarios. Estas reticulaciones pueden comprender una molécula comparativamente pequeña que forma enlaces de hidrógeno con dos cadenas de polímero primarias. Se cree que ciertos azúcares pueden actuar como un reticulante de molécula pequeña de este modo con polímeros primarios particulares tales como el poli(alcohol vinílico).

El carácter bioadhesivo de un polímero o mezcla se puede determinar ensayando la adhesión del material a granel (por ejemplo, mediante una prueba de pelado) a diferentes niveles de hidratación. Como alternativa, el carácter bioadhesivo se puede ver también si una matriz de microagujas aplicada a la piel llega a ser más difícil de eliminar en unos minutos o en unas decenas de minutos después de su aplicación, ya que se puede suponer que la matriz se hidrata más durante ese período de tiempo.

La naturaleza bioadhesiva del polímero puede permitir que el polímero forme un canal o tapón en la piel a fin de mantener los poros abiertos durante un período de tiempo prolongado para la difusión del fármaco. Esto es particularmente útil si el sustrato de la matriz se usa como depósito del fármaco que contiene el mismo principio activo o un principio activo diferente del contenido en las microagujas. La matriz bioadhesiva también se puede utilizar para pretratar la piel y dejar microagujas bioadhesivas dentro de la piel. Esto puede ir seguido de la aplicación de un depósito sólido o líquido. Debido a la formación de canales, el fármaco puede difundirse libremente a través de los canales bioadhesivos creados y ubicados en la piel.

Una matriz bioadhesiva insertada en la piel o en otra membrana se puede usar también como biosensor. Puede

responder, por ejemplo, a biomarcadores, al pH, a la hidratación o a la temperatura por sí sola. Como alternativa, esta puede facilitar el flujo de materia desde el interior de la piel a través del canal bioadhesivo y sobre la base o un depósito colocado en la piel adyacente a la matriz. Por ejemplo, si la velocidad de disolución de las microproyecciones en la piel está correlacionada con alguna propiedad de la piel (por ejemplo, el pH) esa propiedad se puede medir insertando las microproyecciones en la piel durante un período de tiempo medido y observando después el grado en el que se han disuelto.

Debido a que las matrices de microproyecciones penetran en la piel humana, puede ser deseable tomar medidas que tiendan a eliminar la presencia de microorganismos en la matriz. Tales etapas incluyen, por ejemplo, el uso de una formulación con alta concentración de azúcar que actuará como agente osmótico para deshidratar los microorganismos en la formulación. Una técnica alternativa es el uso de un pH no fisiológico (por ejemplo, por debajo de 6 y por encima de 8) para retrasar el crecimiento y destruir la viabilidad microbiana. La formulación se puede preparar con disolventes orgánicos que luego se secan para deshidratar los microorganismos. Aparte del efecto de deshidratación, el uso de disolventes orgánicos es también inherentemente bactericida, ya que alteran las membranas celulares bacterianas. Además, las matrices de microproyecciones se pueden envasar en un entorno sellado, con poco oxígeno, a fin de retardar los microorganismos aeróbicos y destruir finalmente su viabilidad. Las matrices también se pueden envasar en un entorno de baja humedad para deshidratar los microorganismos.

Una técnica adicional para hacer frente a los microorganismos es incluir un agente antibacteriano farmacéuticamente aceptable en la formulación o el envase. Ejemplos de tales agentes son: cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, clorobutanol, metacresol, ésteres del ácido hidroxilbenzoico, fenol y timerosal.

Como alternativa adicional, se puede añadir un tensioactivo o detergente a la formulación para romper la membrana celular de cualquier microorganismo a fin de eliminarlo. Se podría añadir un desecante al envase para deshidratar los microorganismos y eliminarlos.

Se pueden añadir antioxidantes a la formulación, por ejemplo, para proteger al principio activo de la oxidación. Ejemplos de antioxidantes incluyen: metionina, cisteína, acetato de D-alfa-tocoferol, DL-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxycumarina, hidroxitolueno butilado, cefalina, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, hidroxibenzoato de propilo, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, di-*tert*-butilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina.

En la evaluación de matrices de microagujas obtenidas mediante disolución y colada u otras matrices de microagujas, se pueden emplear varios factores de calidad. Un simple factor de calidad visual es la integridad de la matriz en un examen microscópico: ¿Alguna de las microagujas tiene una forma no adecuada, por ejemplo, rota o con extremos excesivamente romos o finos? Es deseable que no más de aproximadamente un 20 %, no más de aproximadamente un 10 %, preferentemente no más de aproximadamente un 5 % y, más preferentemente, no más de aproximadamente un 2 % de las microagujas tengan una forma no adecuada al desmoldarlas.

Se puede obtener un factor de calidad alternativo estableciendo un ensayo consistente para determinar la eficacia de la penetración en la piel. Un ejemplo de ensayo requiere colocar la matriz de microagujas sobre una muestra de ensayo de piel de cadáver, insertar la matriz con una fuerza reproducible o estandarizada y retirar la matriz después de un período de tiempo. En ese momento, el porcentaje de aberturas en la muestra de piel que se considere que permiten un transporte adecuado de material se puede tomar como un factor de calidad. Un material que se puede utilizar para ensayar la idoneidad del transporte es la tinta china. Es deseable que al menos aproximadamente un 80 %, preferentemente al menos aproximadamente un 90 % y más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % de las aberturas en la piel permitan un transporte adecuado de material.

Un factor de calidad adicional para las matrices de microagujas es la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) después de la aplicación de la matriz, que se expresa convenientemente en unidades de masa por unidad de área y tiempo. La medición de la TEWL tiene una serie de aplicaciones dermatológicas. Existen instrumentos disponibles en el mercado para la medición de la TEWL, por ejemplo de Delfin Technologies Ltd., Kuopio, Finlandia. La TEWL se mide convenientemente antes y después de la aplicación de una matriz de microagujas a un sujeto de ensayo humano, siendo la proporción de los dos valores medidos una indicación del grado en el que la matriz de microagujas altera la función de barrera de la piel.

Para matrices de microagujas, puede ser deseable que la proporción entre la TEWL después de la aplicación y la TEWL antes de la aplicación de las microagujas sea al menos de aproximadamente 1,5, de al menos aproximadamente 2,0, más preferentemente de al menos aproximadamente 2,5.

En la práctica, a menudo puede ser útil que las microagujas producidas por los procesos de la invención se apliquen a la piel por medio de algún mecanismo que ayude a asegurar una mayor uniformidad en la eficacia de la penetración en la piel. Dichos mecanismos pueden incluir, por ejemplo, los aplicadores divulgados en la solicitud de patente provisional en Estados Unidos con n.º 60/881 905.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y

descripción completas de cómo realizar la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) aunque se deben suponer algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C y la presión es la presión atmosférica o próxima a esta.

#### Ejemplo 1

#### PROCESO GENERAL PARA LA COLADA DE MATRICES

El molde que se va a utilizar para formar una matriz de microagujas se limpia con agua u otro disolvente adecuado y se seca en una incubadora. Después el molde se coloca en una placa de Petri. Se dispensa en el molde una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo, 20 µl. La formulación puede contener, por ejemplo, un 25 % de albúmina de suero bovino (BSA), un 20 % de poli(alcohol vinílico), un 27 % de trehalosa y un 28 % de maltitol en disolvente de agua, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 20 % de contenido de sólidos cuando se aplique. La formulación se extiende manualmente sobre el molde con una pipeta de transferencia con punta cortada. A continuación, la formulación se agita con vórtex, por ejemplo, durante cinco segundos, utilizando un instrumento vibratorio comercial para nivelar la formulación. El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a 101,32 kPa (1 atm) durante aproximadamente 10 minutos. Después se elimina la presión. El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C, durante aproximadamente 1 h. Seguidamente la matriz se puede desmoldar, por ejemplo, usando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, unirla a un refuerzo.

#### Ejemplo 2

#### PROCESO GENERAL PARA LA COLADA DE MATRICES DE DOS CAPAS

Después de la etapa de secado del ejemplo 1, se procede a la colada de una capa adicional sobre el molde usando procedimientos similares. La capa adicional puede consistir, por ejemplo, en 75 µl de Eudragit EPO al 20 % en peso en una mezcla 3:1 de etanol y alcohol isopropílico. La capa adicional se puede extender, por ejemplo, usando un portaobjetos de vidrio. El molde se coloca en un recipiente a presión y se presuriza a 101,32 kPa (1 atm) durante 2 minutos. Se libera la presión y se deja secar el molde en el recipiente a presión durante cinco minutos adicionales, sin alterarlo. El molde se seca de nuevo en la incubadora durante 1 hora a 32 °C y luego se desmolda.

#### Ejemplo 3

#### MATRICES DE MICROAGUJAS OBTENIDAS MEDIANTE DISOLUCIÓN Y COLADA QUE COMPRENDEN POLI(ALCOHOL VINÍLICO)

Se moldearon matrices de microagujas a partir de poli(alcohol vinílico) (PVA) usando albúmina de suero bovino (BSA) como fármaco modelo, agua como disolvente y proporciones de PVA, BSA y otros principios tal como se indica a continuación. Se siguió el procedimiento general del ejemplo 1 con algunas variaciones. Cada matriz se evaluó mediante examen microscópico. Los detalles de las matrices y sus evaluaciones se dan en la tabla siguiente.

| Ej. # | BSA % | FVA USP, % | Tetrahalsa % | Otros principios | Sólidos en la solución de colada % | BSA en la solución de colada % | Evaluación          |
|-------|-------|------------|--------------|------------------|------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| A1    | 0     | 100        |              |                  | 10                                 | 0                              | transparente, buena |
| A2    | 25    | 75         |              |                  | 8,0                                | 2,0                            | buena               |
| A3    | 25    |            |              | 75 % PVA 22 kD   | 13,3                               | 3,3                            | buena               |
| A4    | 25    | 25         |              | 50 % manitol     | 15,8                               | 3,9                            | blanca, buena       |
| A5    | 25    | 25         |              | 50 % HP-β-CD     | 15,8                               | 3,9                            | transparente, buena |
| A6    | 25    | 25         | 50           |                  | 16,1                               | 3,9                            | transparente, buena |
| A7    | 5     | 25         |              | 70 % manitol     | 22,0                               | 1,1                            | blanca, aceptable   |
| A8    | 5     | 32,2       |              | 62,8 % manitol   | 15,4                               | 0,8                            | blanca, aceptable   |
| A9    | 5     | 32,2       | 62,8         |                  | 15,4                               | 0,8                            | transparente, buena |

(continuación)

| Ej. # | BSA % | FVA USP, % | Tetrahalsosa % | Otros principios              | Sólidos en la solución de colada % | BSA en la solución de colada % | Evaluación          |
|-------|-------|------------|----------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| A10   | 5,4   | 29,9       | 44,8           | 19,9 % HP-β-CD                | 15,9                               | 0,9                            | transparente, buena |
| A11   | 5     | 24,8       | 49,6           | 20,7 % HP-β-CD                | 18,4                               | 0,9                            | transparente, buena |
| A12   | 5     | 24,8       | 49,5           | 20,7 % PVP K30                | 20,6                               | 1                              | transparente, buena |
| A13   | 5     | 20         | 50             | 25 % HP-β-CD                  | 20,3                               | 1                              | transparente, buena |
| A14   | 5     | 20         | 30             | 15 % HP-β-CD, 30 % maltitol   | 20,3                               | 1                              | transparente, buena |
| A15   | 5     | 20         | 25             | 10 % HP-β-CD, 40 % manitol    | 20,3                               | 1,0                            | blanca, buena       |
| A16   | 5,1   |            | 25,6           | 9,9 % HP-β-CD, 39,6 % manitol | 28,9                               | 1,5                            | blanca, buena       |
| A17   | 5     | 20,1       | 34,9           | 30 % manitol, 10 % Lutrol 68  | 21,8                               | 1,1                            | blanca, buena       |
| A18   | 21    | -          | -              | 52 % PVA 22K, 26 % sacarosa   | 22,8                               | 4,8                            | blanca, buena       |

En esta tabla los porcentajes son en peso, el manitol es siempre D-manitol y HP-β-CD significa hidroxipropil-β-cilcodextrina.

5

La tabla siguiente da la evaluación de otro conjunto de matrices de microagujas.

| Ej. # | BSA % | PVA USP, % | Tetrahalsosa % | Otros principios | Sólidos en la solución de colada % | BSA en la solución de colada % | Evaluación          |
|-------|-------|------------|----------------|------------------|------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| A19   | 40    | 20         | 120            | 20 % maltitol    | 15,6                               | 6,3                            | transparente, buena |
| A20   | 30    | 20         | 25             | 25 % maltitol    | 18,2                               | 5,5                            | transparente, buena |
| A21   | 125   | 20         | 27             | 28 % maltitol    | 16,3                               | 4,07                           | transparente, buena |

En las tablas anteriores se observa que una amplia variedad de composiciones puede dar como resultado matrices de microagujas aceptables.

10

Ejemplo 4

#### COLADA DE MATRICES DE DOS CAPAS

15

Una matriz de microagujas con dos capas se puede preparar mediante las etapas siguientes:

- 1) Colada de una solución que comprende un principio activo, polímero y posiblemente otros componentes en un molde. El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Se dispensa una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo 75 µl, como una gotita sobre el molde, colocando un cubreobjetos encima de la gotita para ayudar a extender el líquido sobre toda la superficie del molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 15 % de fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana (hPTH1-34), un 65 % de dextrano 70, un 20 % de sorbitol en un disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique. El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254 µm (1-10 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora.
- 2) Colada de una capa adicional sobre la primera capa en el molde. El molde con la capa que contiene el fármaco colada se retira del horno de secado, cualquier residuo de formulación seca que quede en la base del molde se elimina mediante una tira de cinta adhesiva usando un adhesivo de una cara 1516 de 3M. A continuación, se colocan en el molde aproximadamente 150 µl de solución de "base" que comprende poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo (encima de la primera solución).

20

25

30

Se procede a la colada de una película fina usando una escobilla con un espacio libre entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 254-508  $\mu\text{m}$  (10-20 mil). A continuación, el molde se coloca en un recipiente a presión a 68,95-297,84 kPa (10-30 psi) con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Seguidamente, la matriz se puede desmoldar, por ejemplo, usando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, se puede unir a una película de poli(tereftalato de etileno) como refuerzo.

#### Ejemplo 5

#### MATRICES DE MICROAGUJAS OBTENIDAS MEDIANTE DISOLUCIÓN Y COLADA QUE COMPRENDEN POLI(ALCOHOL VINÍLICO), DEXTRANO, TETRAALMIDÓN Y OTROS EXCIPIENTES

Se procedió a la colada de matrices de microagujas de PVA con sacarosa como excipiente de azúcar, o dextrano con sorbitol como excipiente de azúcar, o tetraalmidón con sorbitol como excipiente de azúcar, albúmina de suero bovino (BSA) como fármaco modelo y tampón de histidina, pH 5-6, como disolvente. Las proporciones de polímero, azúcar y fármaco se indican a continuación. Se siguió el procedimiento general del ejemplo 4 con algunas variaciones. Los detalles de las formulaciones usadas para formar las matrices se dan en la tabla siguiente.

| Ej. # | Polímero     |           | Azúcar   |           | BSA       | Sólidos en la solución de colada |
|-------|--------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------------------------------|
|       | Tipo         | % en peso | Tipo     | % en peso | % en peso | % en peso                        |
| B1    | PVA          | 54,5      | Sacarosa | 27,2      | 18,2      | 22                               |
| B2    | PVA          | 54,5      | Sacarosa | 18,2      | 27,2      | 22                               |
| B3    | Dextrano 70  | 71        | Sorbitol | 14        | 14        | 28                               |
| B4    | Dextrano 70  | 67        | Sorbitol | 20        | 13        | 30                               |
| B5    | Dextrano 40  | 75        | Sorbitol | 12        | 13        | 28                               |
| B6    | Dextrano 40  | 65        | Sorbitol | 23        | 12        | 30                               |
| B7    | Tetraalmidón | 67        | Sorbitol | 20        | 13        | 30                               |
| B8    | Tetraalmidón | 75        | Sorbitol | 13        | 12        | 25                               |

La siguiente tabla proporciona los detalles de las formulaciones para formar matrices de microagujas con hPTH (1-34) como principio activo.

| Ej. # | Polímero     |           | Azúcar   |           | hPTH (1-34) | Sólidos en la solución de colada |
|-------|--------------|-----------|----------|-----------|-------------|----------------------------------|
|       | Tipo         | % en peso | Tipo     | % en peso | % en peso   | % en peso                        |
| B9    | PVA          | 52,6      | Sacarosa | 26,3      | 21,1        | 22,8                             |
| B10   | PVA          | 46,2      | Sacarosa | 23,1      | 30,7        | 26                               |
| B11   | Dextrano 70  | 67,5      | Sorbitol | 14        | 18,5        | 33                               |
| B12   | Dextrano 70  | 64,9      | Sorbitol | 19,5      | 15,6        | 30,8                             |
| B13   | Dextrano 40  | 67,5      | Sorbitol | 14        | 18,5        | 33                               |
| B14   | Dextrano 40  | 64,9      | Sorbitol | 19,5      | 15,6        | 30,8                             |
| B15   | Tetraalmidón | 67,5      | Sorbitol | 14        | 18,5        | 33                               |
| B16   | Tetraalmidón | 64,9      | Sorbitol | 19,5      | 15,6        | 30,8                             |
| B17*  | Dextrano 70  | 64,8      | Sorbitol | 19,3      | 15,5        | 31,2                             |

\* Se añade aprox. un 0,4 % en peso de metionina a la solución como agente antioxidante.

En las tablas anteriores se observa que se puede usar una amplia variedad de composiciones para formar matrices de microagujas de acuerdo con la presente invención.

#### Ejemplo 6

#### SOLUCIONES POLIMÉRICAS PARA LA COLADA DE CAPAS "DE BASE" DE MATRICES DE MICROAGUJAS

Se pueden usar diferentes soluciones poliméricas para la colada de la capa de base para las matrices de microagujas. Las soluciones de polímero se preparan disolviendo los polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes a temperatura ambiente con una concentración de polímero de aproximadamente un 15-30 % en peso. Los detalles de la composición de determinadas soluciones poliméricas usadas para la colada de la base de las matrices de microagujas se resumen en la tabla siguiente.

| Ej. # | Polímero                   |           | Disolvente       |           |
|-------|----------------------------|-----------|------------------|-----------|
|       | Tipo                       | % en peso | Tipo             | % en peso |
| C1    | Eudragit EPO 100           | 20        | Etanol/IPA 3/1   | 80        |
| C2    | Eudragit EPO 100           | 30        | Etanol/IPA 3/1   | 70        |
| C3    | Eudragit EPO 100/PVP (1:1) | 20        | Etanol/IPA 3/1   | 80        |
| C4    | PLGA (75/25)               | 10        | Acetato de etilo | 90        |
| C5    | PLGA (75/25)               | 15        | Acetato de etilo | 85        |
| C6    | PLGA (75/25)               | 15        | Acetonitrilo     | 85        |
| C7    | PLGA (75/25)               | 20        | Acetonitrilo     | 80        |
| C8    | PLGA (75/25)               | 30        | Acetonitrilo     | 70        |
| C9    | PLGA (65/35)               | 20        | Acetonitrilo     | 80        |
| C10   | PLA                        | 20        | Acetonitrilo     | 80        |
| C11   | Policaprolactona           | 20        | Acetonitrilo     | 80        |

En esta tabla se utilizan las abreviaturas siguientes: Polivinilpirrolidona (PVP); poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) (relación L/G 75/25, 65/35); poli(ácido láctico) (PLA); y alcohol isopropílico (IPA).

Ejemplo 7 (fuera del alcance de la invención)

#### COLADA DE MATRICES DE MICROAGUJAS DE TRES CAPAS

Una matriz de microagujas con tres capas se puede preparar mediante las etapas siguientes:

1) Colada de una capa de punta que no contiene fármaco en el molde. El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Se dispensa una pequeña cantidad (20 µl) de solución de formulación sin fármaco como una gotita sobre el molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 70 % de dextrano 70, un 30 % de sorbitol en disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique. El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254 µm (1-10 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora.

2) Colada de la capa que contiene fármaco en el molde Después de la etapa 1) anterior, se dispensa una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo 75 µl, como una gotita sobre el molde y se coloca un cubreobjetos encima de la gotita para ayudar a extender el líquido sobre toda la superficie del molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 15 % de fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana (hPTH(1-34)), un 65 % de dextrano 70, un 20 % de sorbitol en un disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique (por ejemplo, B12 en el ejemplo 5 anterior). El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254 µm (1-10 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora.

3) Colada de la capa base sobre la capa que contiene fármaco en el molde. Después de la etapa 2) anterior, se colocan en el molde aproximadamente 150 µl de solución de base que comprende poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo (encima de la capa que contiene fármaco). Se procede a la colada de una película fina usando una escobilla con un espacio libre entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 254-508 µm (10-20 mil). A continuación, el molde se coloca en un recipiente a presión a 68,95-297,84 kPa (10-30 psi) con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Seguidamente, la matriz se puede desmoldar, por ejemplo, usando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, se puede unir a una película de poli(tereftalato de etileno) como refuerzo.

Ejemplo 8 (fuera del alcance de la invención)

#### COLADA DE MATRICES CON UNA CAPA DE CONTROL DE LA VELOCIDAD

Una matriz de microagujas con una capa de control de la velocidad se puede preparar mediante las etapas siguientes:

1) Colada de una película fina de PLGA en el fondo de cada cavidad del molde. El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Se dispensa una pequeña cantidad (por ejemplo 20 µl) de solución de PLGA (por ejemplo, la solución C4 del ejemplo 4) como una gotita sobre el molde. Se procede a la colada de una película fina usando

una escobilla con un espacio libre entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-127  $\mu\text{m}$  (1-5 mil). A continuación, el molde se coloca en un recipiente a presión a 68,95-297,84 kPa (10-30 psi) durante aproximadamente 30 s. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254  $\mu\text{m}$  (1-10 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora. Se pueden efectuar etapas adicionales para asegurar que la película fina de PLGA se extienda por los lados de la cavidad del molde.

2) Colada de una solución que contiene fármaco. Después de la etapa 1) anterior, se dispensa una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo 75  $\mu\text{l}$ , como una gotita sobre el molde, colocando un cubreobjetos encima de la gotita para ayudar a extender el líquido sobre toda la superficie del molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 15 % de fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana (hPTH(1-34)), un 65 % de dextrano 70, un 20 % de sorbitol en un disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique (por ejemplo, B12 en el ejemplo 5 anterior). El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254  $\mu\text{m}$  (1-10 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora.

3) Colada de una capa fina de PLGA sobre la capa que contiene fármaco en el molde. El molde con la capa que contiene fármaco se retira del horno de secado. Cualquier residuo de formulación seca que quede en la base del molde se elimina mediante una cinta adhesiva con un adhesivo de una cara 1516 de 3M. Se colocan en el molde, sobre la capa que contiene fármaco, aproximadamente 10  $\mu\text{l}$  de solución polimérica que comprende poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo. Se procede a la colada de una película fina usando una escobilla con un espacio libre entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-127  $\mu\text{m}$  (1-5 mil). A continuación, el molde se coloca en un recipiente a presión a 68,95-297,84 kPa (10-30 psi) con ventilación controlada durante aproximadamente 30 segundos. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min.

4) Colada de una capa soluble sobre la capa fina de PLGA. Después de la etapa 3) anterior, se dispensa una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo 25  $\mu\text{l}$ , como una gotita sobre el molde, y se coloca un cubreobjetos encima de la gotita para ayudar a extender el líquido sobre toda la superficie del molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 70 % de dextrano 70, un 30 % de sorbitol en disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique. El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-203,2  $\mu\text{m}$  (1-8 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora.

5) Colada de una capa base sobre la capa soluble en el molde. Después de la etapa 4) anterior, se colocan en el molde aproximadamente 150  $\mu\text{l}$  de solución de base que comprende poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo (encima de la solución que contiene fármaco). Se procede a la colada de una película fina usando una escobilla con un espacio libre entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 254-508  $\mu\text{m}$  (10-20 mil). A continuación, el molde se coloca en un recipiente a presión a 68,95-297,84 kPa (10-30 psi) con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. Se cree que este tratamiento de presión ayuda a adaptar la profundidad a la que se administra el ingrediente farmacéutico activo (principio activo). El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Seguidamente, la matriz se puede desmoldar, por ejemplo, usando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, se puede unir a una película de poli(tereftalato de etileno) como refuerzo.

#### Ejemplo 9

#### COLADA DE MATRICES PARA LA LIBERACIÓN PROLONGADA DEL PRINCIPIO ACTIVO DESDE LA MATRIZ

Una matriz de microagujas para la liberación prolongada de un principio activo desde la matriz se puede preparar mediante las etapas siguientes:

1) Colada de una capa que contiene fármaco para la liberación prolongada del principio activo. El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Se dispensa una pequeña cantidad (por ejemplo, 75  $\mu\text{l}$ ) de una solución acuosa que comprende hPTH(1-34), una matriz de polímero tal como un copolímero de polietilenglicol-co-poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PEG-PLGA) y excipientes tales como sacarosa o sorbitol. La matriz polimérica es por lo general de naturaleza anfifílica. El segmento o segmentos hidrófobos del polímero pueden ayudar a controlar la liberación del principio activo. En la tabla siguiente se describen ejemplos de tales formulaciones. La formulación líquida se extiende manualmente sobre la superficie del molde con un cubreobjetos de vidrio. El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254  $\mu\text{m}$  (1-10 mil). El molde se coloca en una incubadora a temperatura ambiente durante aproximadamente media hora.

La siguiente tabla proporciona los detalles de las soluciones acuosas para formar matrices de microagujas, que

comprenden el principio activo hPTH, la matriz polimérica y los excipientes.

| Ej. # | Polímero                 |           | Excipientes |           | hPTH (1-34) | Sólidos en la solución de colada |
|-------|--------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------------------------------|
|       | Tipo                     | % en peso | Tipo        | % en peso | % en peso   | % en peso                        |
| D1    | PEG-PLGA (50/50 (65/35)) | 50        | Sacarosa    | 35        | 15          | 10                               |
| D2    | PEG-PLGA (50/50 (65/35)) | 45        | Sacarosa    | 40        | 15          | 10                               |
| D3    | PEG-PLGA (50/50 (65/35)) | 45        | Sacarosa    | 40        | 15          | 20                               |
| D4    | PEG-PLGA (50/30 (65/35)) | 55        | Sacarosa    | 35        | 10          | 10                               |
| D5    | PEG-PLGA (50/50 (65/35)) | 55        | Sacarosa    | 35        | 10          | 10                               |
| D6    | PEG-PLGA (50/30 (65/35)) | 55        | Sorbitol    | 35        | 10          | 10                               |
| D7    | PEG-PLGA (50/50 (65/35)) | 45        | Sorbitol    | 40        | 15          | 10                               |
| D8    | Pluronic F68             | 50        | Sacarosa    | 35        | 15          | 25                               |
| D9    | Pluronic F127            | 50        | Sacarosa    | 35        | 15          | 15                               |
| D10   | Pluronic P68             | 50        | Sorbitol    | 35        | 15          | 25                               |
| D11   | Pluronic F127            | 50        | Sorbitol    | 35        | 15          | 15                               |

En la tabla anterior, PEG-PLGA indica una mezcla de polietilenglicol y poli(ácido láctico-co-ácido glicólico).

- 5 2) Colada de una capa soluble sobre la capa que contiene fármaco en el molde. Después de la etapa 1) anterior, se dispensa una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo 25 µl, como una gotita sobre el molde y se coloca un cubreobjetos encima de la gotita para ayudar a extender el líquido sobre toda la superficie del molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 70 % de dextrano 70, un 30 % de sorbitol en disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique. El molde con la
- 10 formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-203,2 µm (1-8 mil). El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente media hora.
- 15 3) Colada de una capa base sobre la capa soluble en el molde. Después de la etapa 2) anterior, se colocan en el molde aproximadamente 150 µl de solución de base que comprende poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo (encima de la capa soluble) y se procede a la colada de una película fina usando una escobilla con un espacio libre entre el borde de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 254-508 µm (10-20 mil). A continuación, el molde se coloca en un recipiente a presión a 68,95-297,84 kPa (10-30 psi) con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Seguidamente, la matriz se puede desmoldar, por ejemplo, usando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, se puede unir a una película de poli(tereftalato de
- 20 etileno) como refuerzo.

#### 25 Ejemplo 10

#### COLADA DE MATRICES CON MENISCO CONTROLADO

- 30 Puede ser necesario controlar el menisco de la capa que contiene fármaco en un proceso de fabricación de un matriz de microagujas mediante disolución y colada, por ejemplo para mejorar la consistencia de la penetración en la piel o mejorar la eficacia. El menisco se puede controlar durante el proceso de colada tal como se describe a continuación durante el proceso de secado:

- 35 El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Se dispensa una pequeña cantidad (20 µl) de solución de formulación sin fármaco como una gotita sobre el molde. La formulación puede contener, por ejemplo, un 70 % de dextrano 70, un 30 % de sorbitol en disolvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tenga, por ejemplo, un 30 % de contenido de sólidos cuando se aplique. El molde con la formulación que lo cubre se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 344,74 kPa (50 psi) durante aproximadamente 30 segundos. Después se elimina la presión. El exceso de formulación se limpia con una escobilla de silicona con la interferencia entre el borde
- 40 de la escobilla y la superficie del molde de aproximadamente 25,4-254 µm (1-10 mil).

- Un ejemplo de control del menisco de la capa que contiene fármaco es la gestión del secado inicial de la capa que contiene fármaco tal como sigue: se coloca de nuevo el molde en el recipiente a presión a aproximadamente 297,84 kPa (30 psi) con ventilación controlada durante 5-10 min, como secado inicial. Después se elimina la presión.
- 45 El molde se seca adicionalmente en la incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente 20-30 min.

- Otro ejemplo de control del menisco de la capa que contiene fármaco es la gestión del secado inicial de la capa que contiene fármaco tal como sigue: se coloca de nuevo el molde en una cámara de humedad controlada con un 50-75 % de HR durante 5-10 min, como secado inicial. Después se elimina la presión. El molde se seca adicionalmente
- 50 en la incubadora a una temperatura de 32 °C durante aproximadamente 20-30 min.

## Ejemplo 11

EFICACIA DE LA PENETRACIÓN EN LA PIEL DE MATRICES CON ~ 50 % DE CONTENIDO DE AZÚCAR

Se prepararon dos conjuntos de matrices, E1 y E2, tal como se ha descrito anteriormente. Se procedió a la colada de matrices de tipo E1 a partir de una solución acuosa con un 25 % en peso de albúmina de suero bovino (BSA), un 25 % de poli(alcohol vinílico) USP y un 50 % de trehalosa. La solución acuosa contenía aproximadamente un 16,1 % de contenido de sólidos. Se procedió (i) a la colada de matrices de tipo E2 a partir de una solución de agua que contenía aproximadamente un 16,3 % de contenido de sólidos, que consistía en un 25 % de BSA, un 20 % de poli(alcohol vinílico) USP, un 27 % de trehalosa y un 28 % de maltitol, con lo que se produjo una capa que comprendía las microagujas y un porción de la base, y después se procedió (ii) a la colada de un 20 % en peso de Eudragit EPO en etanol: alcohol isopropílico 3:1, con lo que se produjo una segunda capa que comprendía una porción de la base. Ambos tipos de matrices tenían microagujas con una altura de 200 µm y con un espaciado de 400 µm entre las microagujas. Las matrices tenían un diámetro de 10 mm. Se ensayaron tres matrices de cada tipo.

Se ensayó la eficacia de la penetración en la piel usando piel de cadáver. La donante era una mujer blanca de 77 años. La piel se montó sobre una base de espuma-corcho y se secó sobre la cara del estrato córneo para eliminar el exceso de humedad y para comprobar la existencia de agujeros.

Las matrices de microagujas se colocaron con el lado de la aguja hacia abajo directamente sobre la piel, estando las matrices en contacto con la piel durante menos de quince segundos. Se utilizó un impactador de resorte portátil con una punta de 10 mm para introducir las microagujas en la piel mediante la carga de impacto. El impactador se utilizó para mantener las matrices en la piel durante un minuto. A continuación, se extrajeron las matrices de la piel. Se requirió cierto esfuerzo para sacar las matrices de la piel, lo que confirma que las matrices poseían propiedades bioadhesivas. Se utilizó tinta china para teñir los sitios y confirmar la penetración.

La figura 1 muestra la medición de la eficacia de la penetración en la piel para la matriz E2. Se usan pequeños cuadrados (dos en la figura) para marcar los sitios donde se considera que la penetración ha sido insuficiente. La eficiencia de la penetración en la piel se valoró en un 99,6 %. La eficacia de la penetración en la piel se estima contando el número de áreas teñidas relativamente oscuras (orificios) en la región de la piel tratada con las microagujas con respecto al número de microagujas en la matriz utilizada para tratar la piel.

## Ejemplo 12

ENSAYOS DE TEWL, SPE Y DISOLUCIÓN DE LAS MATRICES

Los siguientes datos pertenecen a matrices de microagujas de tipo E3, coladas a partir de una solución acuosa (con aproximadamente un 20,3 % de contenido de sólidos) que comprende un 5 % en peso de BSA, un 20 % en peso de PVA USP, un 15 % en peso de hidroxipropil-β-ciclodextrina, un 30 % en peso de trehalosa y un 30 % en peso de maltitol. También se proporcionan datos para las matrices de tipo E2 del ejemplo 11 y para matrices de polisulfona (PSF), que no se disuelven.

| Tipo de matriz | Tiempo de aplicación | TEWL previa | TEWL posterior | Proporción TEWL | SPE    | Disolución de las agujas |            |
|----------------|----------------------|-------------|----------------|-----------------|--------|--------------------------|------------|
|                |                      |             |                |                 |        | % matriz                 | % longitud |
| E3             | 2 min                | 10,9        | 16,9           | 1,6             | > 90 % | 100 %                    | 80 %       |
| E3             | 2 min                | 5,8         | 16,9           | 2,9             | > 90 % | 90 %                     | 80 %       |
| E3             | 2 min                | 4,6         | 18,3           | 4,0             | > 90 % | 190 %                    | 80 %       |
| E3             | 2 min                | 3,7         | 22,9           | 16,2            | > 90 % | 90 %                     | 80 %       |
| E3             | 2 min                | 8,5         | 20,4           | 2,4             | > 90 % | 90 %                     | 70 %       |
| E2             | 2 min                | 8,9         | 26,9           | 3,0             | > 90 % | 90 %                     | 80 %       |
| E2             | 2 min                | 6,4         | 25,2           | 3,9             | > 90 % | 90 %                     | 80 %       |
| E2             | 2 min                | 5,5         | 23,1           | 4,2             | > 90 % | 90 %                     | 80 %       |
| E2             | 2 min                | 4,7         | 17,2           | 3,7             | > 90 % | 90 %                     | 60 %       |
| E2             | 2 min                | 7,4         | 18,3           | 2,5             | > 90 % | 90 %                     | 70 %       |
| PSF            | 2 min                | 6,0         | 26,8           | 4,5             | > 90 % | ND                       | ND         |
| PSF            | 2 min                | 6,3         | 18,5           | 3,0             | > 90 % | ND                       | ND         |
| PSF            | 2 min                | 4,9         | 15,1           | 3,1             | > 90 % | ND                       | ND         |

En esta tabla, los datos de la TEWL se obtuvieron utilizando ratas de laboratorio anestesiadas. La SPE (eficacia de la penetración en la piel) se mide utilizando tinta china. El valor del porcentaje de disolución de las agujas de la matriz (“% matriz”) indica el porcentaje de microagujas de la matriz que mostró cierta disolución, mientras que el porcentaje de longitud (“% longitud”) indica el porcentaje de la longitud total de las microagujas que se disolvieron. La disolución se estimó observando las agujas bajo el microscopio después de su uso.

Ejemplo 13

#### TRATAMIENTO DE LA SUPERFICIE PARA MEJORAR LA HUMECTACIÓN

El elastómero de silicona Sylgard 184 de Dow Corning (Midland, Michigan) recibió un tratamiento de superficie para mejorar la humectación tal como sigue. Se colocó un anillo de vidrio de cuarzo rodeado por un anillo de poliuretano sobre una hoja de Sylgard 184 de 5 mm de espesor. Estos formaron una cubeta en la que se colocó una solución de monómero. Se colocaron en la cubeta 1,58 g de ácido metacrílico, 14,42 g de agua, 0,14 g de alcohol bencílico y 0,0022 g de  $\text{NaIO}_4$ . Se aplicó una dosis total de 9,98 J/cm<sup>2</sup> de radiación ultravioleta utilizando una bombilla ultravioleta tipo H a 7,62 cm (tres pulgadas) por encima del sustrato. Se usó un transportador para mover el sustrato por debajo de la bombilla ultravioleta a una velocidad de 121,92 cm/min (4 pies/minuto) durante cuatro pases. Se utilizó el modelo P300M de UV Fusion Systems para la exposición ultravioleta.

La humectación se midió colocando gotas de 10 µl de líquidos particulares sobre el elastómero de silicona tratado y sin tratar. Los resultados se dan en la tabla siguiente (entre paréntesis, las desviaciones típicas, N = 3):

| Líquido            | Tamaño de la gota en superficie sin tratar (mm <sup>2</sup> ) | Tamaño de la gota en superficie tratada (mm <sup>2</sup> ) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| n-propanol         | 27,8 (2,2)                                                    | 30,5 (2,4)                                                 |
| n-propanol al 50 % | 18,8 (1,7)                                                    | 25,8 (1,2)                                                 |
| agua               | 9,3 (0,5)                                                     | 13,2 (2,1)                                                 |

Se llevó a cabo un experimento similar en el que el Sylgard 184 se trató previamente con una solución al 1 % de benzofenona en heptano y se secó durante 15 minutos a 32 °C. Se aplicó una solución que contenía 5 g de ácido acrílico, 0,35 g de alcohol bencílico, 0,035 g de  $\text{NaIO}_4$  y 45 g de agua al Sylgard 184 previamente tratado. En ambos casos se aplicaron dosis de 9,6 J/cm<sup>2</sup> de radiación ultravioleta de manera similar al experimento anterior. Los resultados se dan en la tabla siguiente:

| Líquido            | Tamaño de la gota con solución de ácido metacrílico (mm <sup>2</sup> ) | Tamaño de la gota con solución de ácido acrílico (mm <sup>2</sup> ) |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| n-propanol         | 52,2 (2,0)                                                             | 56,7 (8,7)                                                          |
| n-propanol al 50 % | 250,0 (20,0)                                                           | 150,0 (10,5)                                                        |
| agua               | 37,5 (4,0)                                                             | 31,7 (6,3)                                                          |

Ejemplo 14

#### ENSAYO DEL AGENTE SUPERHUMECTANTE

Se preparó una mezcla de 10 g de base de Sylgard, 1 g de catalizador de Sylgard y 0,55 g de Q2-5211, mezclando primero la base y el catalizador y añadiendo posteriormente el Q2-5211. Esta mezcla se extendió luego sobre un revestimiento de PET de 0,60 mm de espesor. La mezcla se curó durante un período de varias horas a 73,89 °C (165 °F). Se estimó la humectación de la muestra de Q2-5211 grabando en vídeo la difusión de una sola gota de solución de colada de BSA (albúmina de suero bovino). Se encontró que había un aumento de aproximadamente un 260 % en el área de la gota en comparación con un control. La solución de colada tenía la composición del ejemplo 3, fila A14.

Ejemplo 15

#### FABRICACIÓN DE MATRICES DE MICROAGUJAS USANDO UN AGENTE SUPERHUMECTANTE

Para probar el valor de un “agente superhumectante”, el Q2-5211 de Dow Corning, con moldes de Sylgard 184, se llevaron a cabo los siguientes ensayos. Se preparó una mezcla de 10 g de base de Sylgard, 1 g de catalizador de Sylgard y 0,55 g de Q2-5211, mezclando primero la base y el catalizador y añadiendo posteriormente el Q2-5211. Esta mezcla se extendió luego sobre una matriz maestra de microagujas para preparar un molde. Esta mezcla sobre la matriz madre se colocó al vacío durante 20 minutos y luego se curó durante varias horas a 68,33 °C (155 °F). Se mezcló colorante alimentario rojo con una solución de colada de BSA (albúmina de suero bovino) usada en el ejemplo 3. Se pipetearon 10 µl de esta solución sobre el molde de matriz. Se usó una pieza de poliestireno de alto

impacto (HIPS) de 1,27 cm (0,5 in) de ancho y 762 µm (30 mil) de grosor como escobilla de goma y la formulación se extendió sobre la matriz varias veces.

La muestra se colocó sobre una pequeña pieza de Lexan® y se agitó en un vórtex durante 5 segundos para homogeneizar la capa líquida y mover el aire atrapado. La muestra se colocó en un recipiente a presión y se presurizó a 103,42 kPa (15 psi) durante 10 minutos. A continuación se extrajo la muestra y se colocó en una cámara de secado durante una hora. Después se extrajo la muestra y se extendieron 75 µl de una segunda capa que no contenía BSA sobre la parte posterior de la matriz utilizando la escobilla de goma. La muestra se colocó en un recipiente a presión y se presurizó a 103,42 kPa (15 psi) durante 2 minutos. A continuación se extrajo la muestra y se colocó de nuevo en una cámara de secado durante una hora.

La matriz se retiró del molde usando un botón de 17 mm de HIPS de 762 µm (30 mil) con adhesivo de doble cara en ambos lados del botón. Un lado del botón estaba adherido a una varilla magnética de 17 mm de diámetro. El botón se bajó hasta la matriz, se comprimió suavemente y luego se retiró lentamente mientras se sujetaba el molde de silicona. A continuación, se retiró el botón de la barra magnética usando la hoja de un cuchillo y la muestra se adhirió a un portaobjetos de vidrio para una mejor manipulación.

El examen microscópico de la matriz mostró que la porción coloreada de la matriz estaba confinada mayoritariamente en las puntas de las microproyecciones. Esto se atribuye a una humectación superior de las soluciones coladas en el molde debido a la inclusión de un agente superhumectante en el molde

Ejemplo 16

#### DISOLUCIÓN Y COLADA DE MICROAGUJAS DE POLISULFONA

Se prepararon matrices de microagujas a partir de polisulfona disuelta en dimetilformamida (DMF). Se extendieron volúmenes de 150 y 200 µl sobre un molde de silicona al que se había unido un borde de PET con adhesivo PVP-PEG. El porcentaje de sólidos en las soluciones de colada era del 15 o del 20 %. El molde con solución de colada se presurizó a 100 kPa (1 bar) durante 5 minutos. A continuación, el conjunto se colocó en una estufa a 60 °C durante períodos que variaban desde 1 hora hasta toda la noche. La polisulfona se desmoldó después y se inspeccionaron microscópicamente las agujas. Se observaron burbujas de aire en algunos casos, pero aparte de las burbujas de aire, las microagujas parecían adecuadas.

Ejemplo 17

#### DISOLUCIÓN Y COLADA DE MICROAGUJAS DE POLIESTIRENO

Se prepararon matrices de microagujas a partir de poliestireno disuelto en tolueno. Se extendieron volúmenes de 75 a 125 µl sobre un molde de silicona al que se había unido un borde de PET con adhesivo PVP-PEG. El porcentaje de sólidos en las soluciones de colada era del 15 %. El molde con solución de colada se presurizó a 100 kPa (1 bar) durante 5 minutos. A continuación, el conjunto se colocó en una estufa a 60 °C durante períodos que variaban de 2 a 3 h. El poliestireno se desmoldó después y se inspeccionaron microscópicamente las agujas. En un caso se observó una pequeña burbuja de aire, pero aparte de la burbuja de aire, las microagujas parecían adecuadas.

Ejemplo 18

#### ESTABILIDAD DE LA HPTH (1-34) EN PELÍCULAS SECAS PREPARADAS CON FORMULACIONES DE COLADA DE MICROAGUJAS

Se prepararon películas secas de formulaciones de colada de microagujas usando condiciones de proceso similares a las de las matrices de microagujas de colada para evaluar la estabilidad de la hPTH (fragmento 1-34) en forma seca. Se colocan aproximadamente 20 µl de formulación líquida en un tubo Eppendorf. La formulación se extiende en una película fina en la pared interior del tubo, después se seca a 32 °C durante 30 min y luego se seca adicionalmente al vacío a temperatura ambiente durante la noche. Las películas secas dentro del tubo Eppendorf se envasaron en una bolsa de Polyfoil y se almacenaron a diferentes temperaturas durante periodos diferentes. La pureza de la hPTH (1-34) se analizó mediante HPLC de fase inversa (rp-HPLC) y HPLC de exclusión molecular (sec-HPLC). Los detalles de las formulaciones se indican en la tabla siguiente.

La siguiente tabla proporciona los detalles de las formulaciones usadas para formar películas secas con hPTH como fármaco.

| Ej. # | Polímero    |           | Azúcar   |           | hPTH (1-34) | Sólidos en la solución de colada |
|-------|-------------|-----------|----------|-----------|-------------|----------------------------------|
|       | Tipo        | % en peso | Tipo     | % en peso | % en peso   | % en peso                        |
| F1    | PVA         | 52,6      | Sacarosa | 26,3      | 21,1        | 22,8                             |
| F2    | Dextrano 70 | 64,9      | Sorbitol | 19,5      | 15,6        | 30,8                             |

(continuación)

| Ej. # | Polímero     |           | Azúcar   |           | hPTH (1-34) | Sólidos en la solución de colada |
|-------|--------------|-----------|----------|-----------|-------------|----------------------------------|
|       | Tipo         | % en peso | Tipo     | % en peso | Tipo        | % en peso                        |
| F3    | Tetraalmidón | 64,9      | Sorbitol | 19,5      | 15,6        | 30,8                             |
| F4*   | Dextrano 70  | 64,1      | Sorbitol | 19,4      | 15,4        | 31,2                             |

\* Se añade aprox. un 0,4 % en peso de metionina a la solución como agente antioxidante.

La tabla A que sigue ilustra la pureza química determinada mediante rp-HPLC de la hPTH (1-34) en diferentes formulaciones en función del tiempo de almacenamiento a tres temperaturas diferentes. La tabla B que sigue ilustra el contenido de monómero determinado mediante sec-HPLC de la hPTH (1-34) en diferentes formulaciones como una función del tiempo de almacenamiento a tres temperaturas diferentes. Parece que la hPTH (1-34) es estable durante el almacenamiento durante un periodo de hasta un mes incluso a temperatura elevada en todas las formulaciones dadas en este ejemplo. (No se tomaron muestras de la formulación F3 en el momento t = 1 semana a temperatura ambiente o a 40 °C).

Tabla A

|                | F1     | F2     | F3     | F4     |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 4 °C           |        |        |        |        |
| t = 0          | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| t = 1 semana   | 99,77  | 99,87  | 99,78  | 100,00 |
| t = 2 semanas  | 99,76  | 99,71  | 99,65  | 99,74  |
| t = 1 mes      | 99,78  | 99,69  | 99,66  | 99,73  |
| Temp. ambiente |        |        |        |        |
| t = 0          | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| t = 1 semana   | 99,75  | 100,00 |        | 100,00 |
| t = 2 semanas  | 99,72  | 99,63  | 99,49  | 99,70  |
| t = 1 mes      | 99,72  | 99,59  | 99,52  | 99,67  |
| 40 °C          |        |        |        |        |
| t = 0          | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| t = 1 semana   | 99,72  | 99,79  |        | 99,88  |
| t = 1 mes      | 99,56  | 99,14  | 98,64  | 99,39  |

Tabla B

|                | F1     | F2     | F3     | F4     |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 4 °C           |        |        |        |        |
| t = 0          | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| t = 1 semana   | 99,77  | 99,87  | 99,78  | 100,00 |
| t = 2 semanas  | 99,76  | 99,71  | 99,65  | 99,74  |
| t = 1 mes      | 99,78  | 99,69  | 99,66  | 99,73  |
| Temp. ambiente |        |        |        |        |
| t = 0          | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| t = 1 semana   | 99,75  | 100,00 |        | 100,00 |
| t = 2 semanas  | 99,72  | 99,63  | 99,49  | 99,70  |
| t = 1 mes      | 99,72  | 99,59  | 99,52  | 99,67  |
| 40 °C          |        |        |        |        |
| t = 0          | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| t = 1 semana   | 99,72  | 99,79  |        | 99,88  |
| t = 1 mes      | 99,56  | 99,14  | 98,64  | 99,39  |

## REIVINDICACIONES

1. Un método para formar una matriz de microprotusiones, que comprende:

(a) dispensar en un molde que tiene una matriz de cavidades correspondientes al negativo de las microprotusiones una solución que comprende:

- (i) un polímero,
- (ii) un principio activo, y
- (iii) un disolvente,

dicha solución dispensada en una cantidad suficiente para llenar las cavidades de las microprotusiones, dicha dispensación efectuada en una atmósfera que comprende un gas que pasa más fácilmente a través de la solución que el aire;

- (b) secar la solución para eliminar el disolvente; y
- (c) desmoldar una matriz de microprotusiones del molde.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el gas comprende dióxido de carbono.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el gas es más soluble en la solución que el oxígeno.

4. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además:

dispensar una segunda solución sobre la superficie del molde para formar una segunda capa; y secar la segunda capa.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además:

fijar un refuerzo a la segunda capa.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el refuerzo comprende poli(tereftalato de etileno).

7. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que dicha dispensación se lleva a cabo a presión atmosférica.

8. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que dicha dispensación se lleva a cabo a una presión superior a la presión atmosférica.

9. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el principio activo se selecciona entre un fármaco, un péptido o proteína, o una vacuna.

10. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además:

antes de dicha dispensación, disolver el principio activo y el polímero en un disolvente para formar la solución.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en agua, un alcohol, un éster de alcohol, o una mezcla de estos.

12. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la solución comprende además al menos un azúcar.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el azúcar se selecciona entre el grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, fructosa y dextrosa.

14. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la solución comprende además un tensioactivo.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el tensioactivo se selecciona entre el grupo que consiste en bromuro de alquiltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de bencetonio, sal de docusato de sodio, un tensioactivo tipo SPAN, polisorbato, dodecil sulfato de sodio, cloruro de benzalconio y oleato de glicerilo.

16. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la solución comprende además un antioxidante.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el antioxidante se selecciona entre el grupo que

consiste en metionina, cisteína, acetato de D-alfa-tocoferol, EDTA y vitamina E.

18. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que antes de dicha dispensación el molde se somete a un tratamiento de superficie sobre al menos una porción de su superficie.

5 19. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que dicha eliminación del disolvente se efectúa mediante calor, vacío o convección.

20. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el polímero es un polímero bioadhesivo.

10 21. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha dispensación comprende dispensar una pluralidad de gotitas de la solución en la abertura de la cavidad de al menos algunas de las cavidades de las microprotusiones suficientes para llenar las cavidades de las microprotusiones.

15 22. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la eliminación del disolvente se efectúa, al menos en parte, en una atmósfera que comprende una sustancia gaseosa que pasa más fácilmente a través del disolvente o a través del molde.

20 23. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la solución comprende además al menos un alcohol de azúcar.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el alcohol de azúcar se selecciona entre el grupo que consiste en lactitol, maltitol, sorbitol y manitol.

25

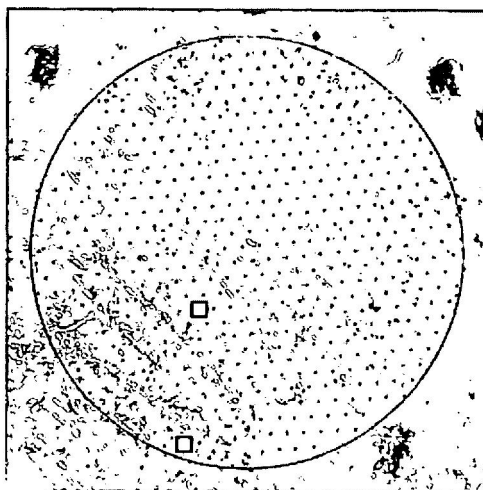


FIG. 1

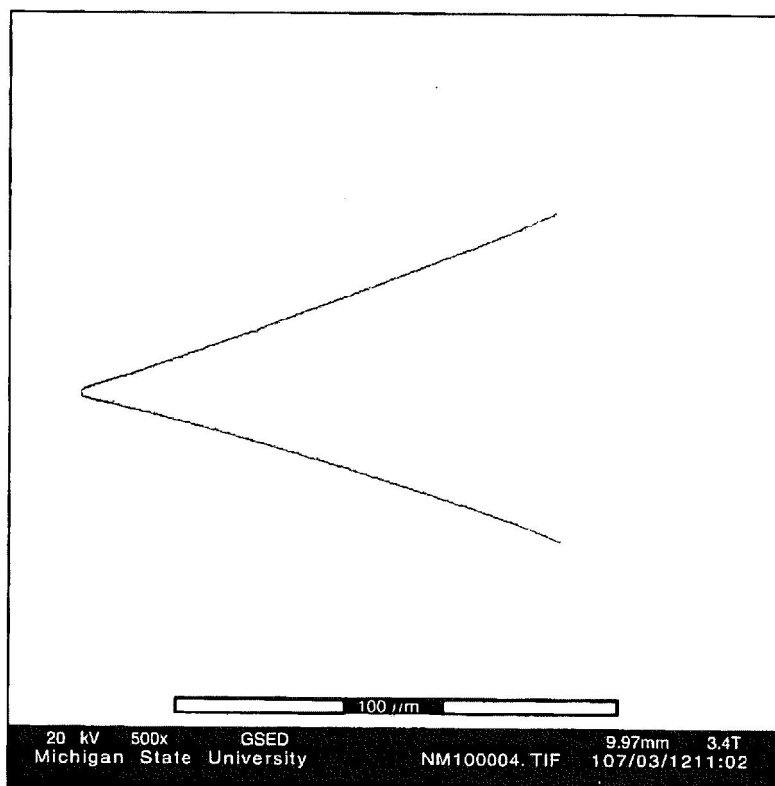


FIG. 2

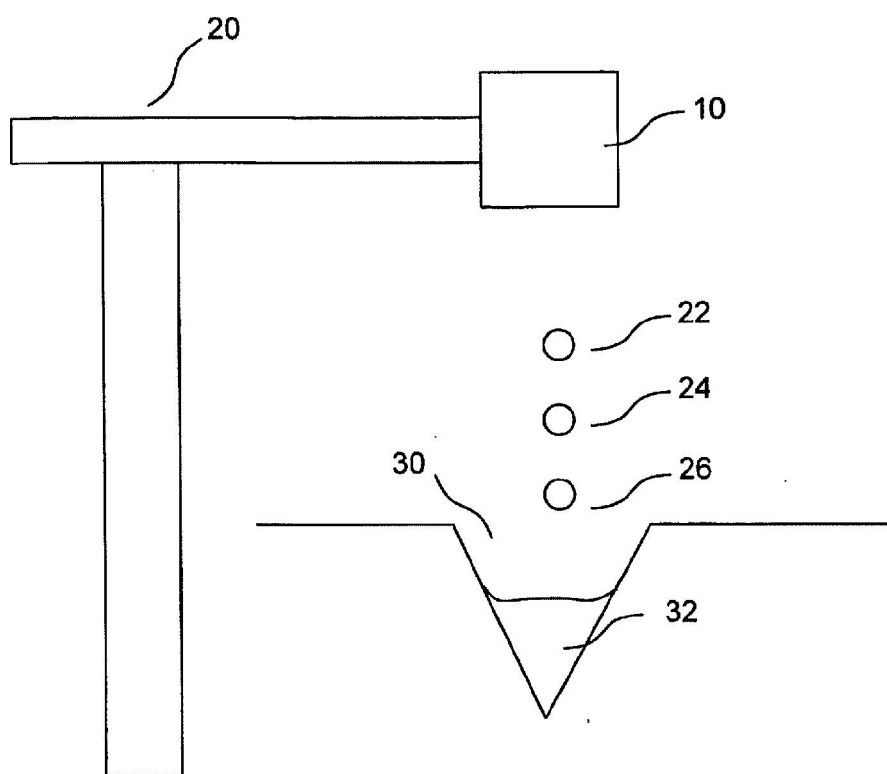


FIG. 3

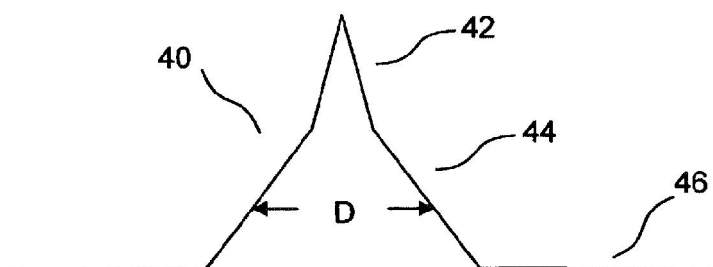


FIG. 4

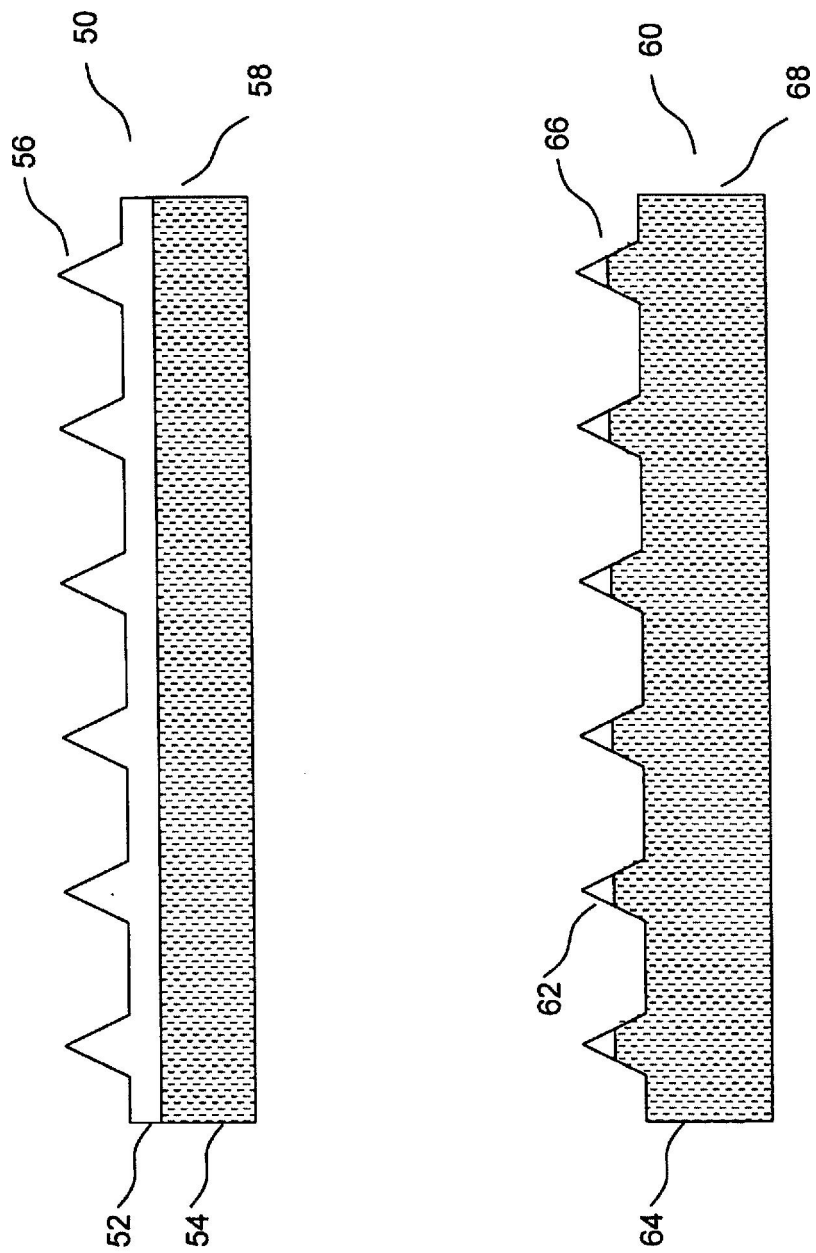


FIG. 5A

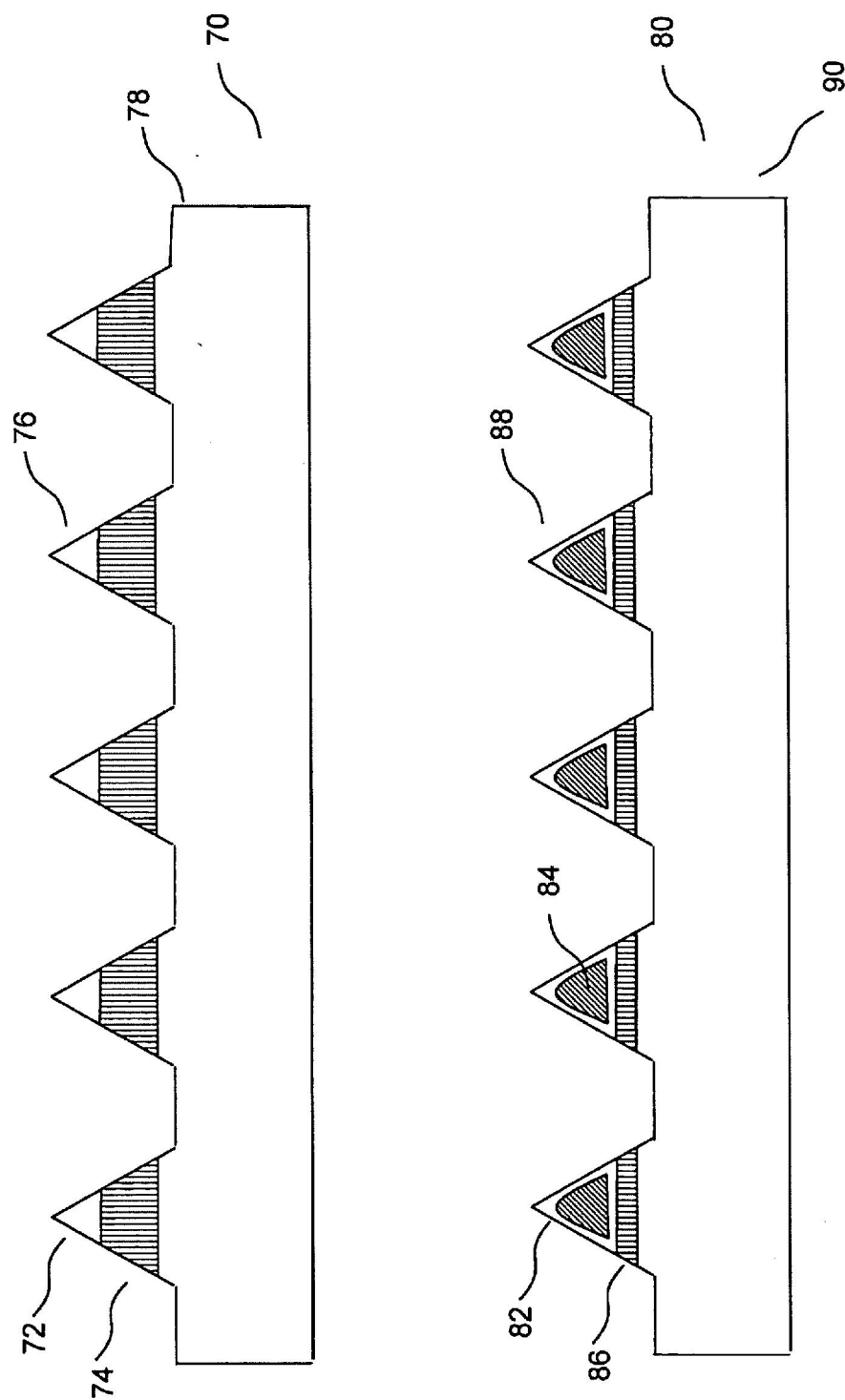


FIG. 5B

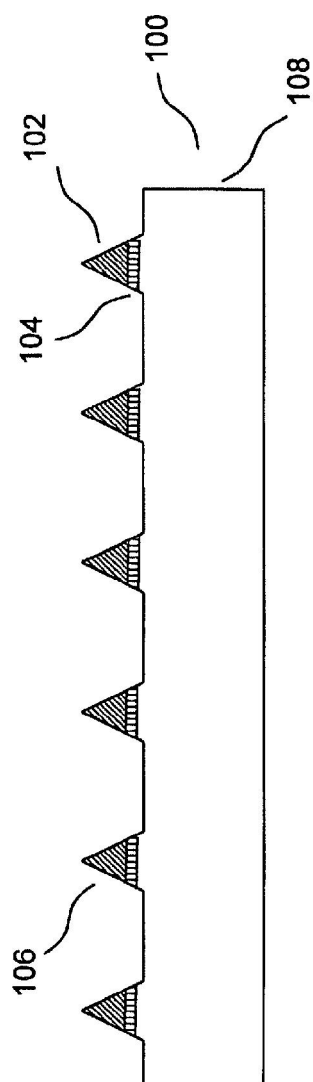


FIG. 5C

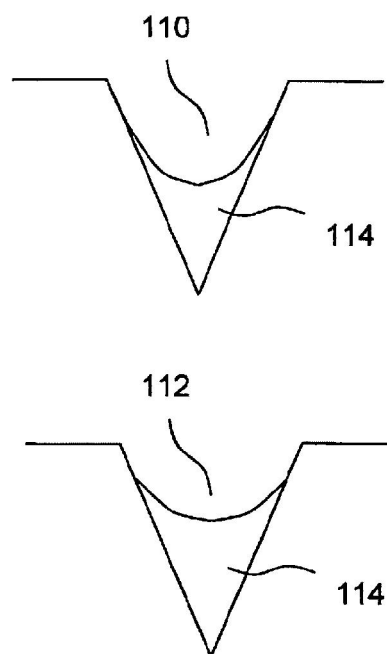


FIG. 6