

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 623**

51 Int. Cl.:

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2006 E 06802990 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1940459**

54 Título: **Perforador de solución sólido que contiene partículas de medicamentos y/o partículas adsorbentes de medicamentos**

30 Prioridad:

**06.09.2005 US 714469 P**

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

**22.07.2014**

73 Titular/es:

**THERAJECT, INC. (50.0%)  
39270 Paseo Padre, Suite 112  
Fremont, CA 94538, US y  
KWON, SUNG-YUN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KWON, SUNG-YUN**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 478 623 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

Perforador de solución sólido que contiene partículas de medicamentos y/o partículas adsorbentes de medicamentos

La presente invención se refiere a la administración controlada de uno o más fármacos y el diagnóstico de fluidos en el cuerpo de un paciente.

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han desarrollado numerosos medicamentos biofarmacéuticos que incluyen proteínas, péptidos, nucleótidos y constituyentes de ADN y genes para un tratamiento mejor y más eficaz de enfermedades. Particularmente debido a los recientes avances en la biología molecular y biotecnología, existen ahora proteínas terapéuticas derivadas de biotecnológicamente, como la insulina humana recombinante, hormonas de crecimiento y eritropoyetina, por citar algunas. Sin embargo, una gran limitación del uso de estos nuevos medicamentos es la falta de un sistema eficaz para su administración; un medicamento debe ser transportado a través de una o más barreras biológicas del cuerpo en proporciones y cantidades terapéuticamente efectivas.

10

La mayoría de los medicamentos son de administración oral. Sin embargo, ciertos medicamentos, en particular aquellos proteínicos y peptídicos, no pueden ser absorbidos eficazmente en esta forma debido a su gran degradación en el tracto gastrointestinal, a una escasa adsorción en la membrana intestinal y/o a una disgregación a su primer paso por el hígado.

15

Otra técnica de administración es la inyección parental, que utiliza jeringas o catéteres estándar. En muchos pacientes la inyección con agujas provoca fobias, un dolor considerable, daños locales en la piel. La extracción de fluidos corporales, como la sangre, para propósitos diagnósticos provoca molestias similares. Por otro lado, la inyección con agujas no es ideal para la administración continua de un fármaco o para el diagnóstico continuo.

20

Otra técnica de administración de medicamentos es la vía transdérmica, que normalmente se basa en la difusión del medicamento a través de la piel. Este método no puede aplicarse de forma amplia debido a la escasa permeabilidad de la piel para muchos medicamentos. La capa exterior de la piel, el *stratum corneum*, representa una gran barrera para la penetración transdérmica del medicamento. Una vez que el medicamento alcanza la profundidad dérmica (por debajo de la capa epidérmica), éste se difunde rápidamente por las capas profundas de los tejidos y de otras partes del sistema vía la circulación sanguínea.

25

En un intento de mejorar la velocidad de administración de los medicamentos proteínicos a través de la piel, se utilizan intensificadores químicos, iontoforesis, electroporación, ultrasonido y elementos térmicos para completar la administración. Sin embargo, estas técnicas no son adecuadas para ciertos tipos de fármacos y con frecuencia no se alcanza un nivel de administración terapéutico. A veces, estas técnicas provocan reacciones no deseadas de la piel y/o no pueden aplicarse para una administración controlada continua durante un periodo de horas o días.

30

Con el fin de diseñar técnicas alternativas para la transferencia transdérmica de medicamentos se han desarrollado otros intentos, como la inyección de partículas o de líquidos. Una ventaja principal de estas técnicas es que no usan agujas y reducen incidencias debidas a la contaminación. Sin embargo, con frecuencia las inyecciones de líquido causan dolor y/o hemorragias subdérmicas. La técnica de inyección balística de partículas es difícil de administrar con precisión y de modo continuo y puede provocar micro-hemorragias.

35

En otros casos se utilizan microagujas (de diámetro inferior a 1 mm) para la administración percutánea de medicamentos. Se han utilizado microagujas para administrar un medicamento a través de un lumen de las agujas con el fin de suministrar tal medicamento a lo largo de la cara exterior del cuerpo de la aguja o como perforadores de la piel para la administración subsiguiente de un medicamento en un parche. Por ejemplo, se han desarrollado agujas de silicio mediante procedimientos de fabricación de la industria de los semiconductores. En los documentos US 6334856, Allen y col. (enero de 2001), US 6256533, Yuzhakow y col. (julio de 2001), US 6312612, Sherman y col. (noviembre de 2001) y US 6379324, Garstein y col. (abril del 2002) se describen ejemplos de ello. Lamentablemente, las agujas de silicio no se pueden disolver en la piel y, si se rompen durante el uso, pueden producir una considerable irritación e incluso una infección.

40

45

Los documentos WO02/064193, WO03/002069 y WO2007012114 describen composiciones de microagujas y sus correspondientes métodos de fabricación.

Así, sigue existiendo la necesidad de soluciones que reduzcan o controlen las barreras de la piel y que permitan la introducción controlada de uno, dos o más fármacos de forma simultánea o secuencial así como proporcionen un suministro inmediato, con una fabricación no costosa y diferentes diseños de parches incluyendo microagujas solubles.

50

## SUMARIO DE LA INVENCION

- Estas necesidades se solucionan con la invención, que prevé una penetración mecánica en la piel mediante el uso de un sistema perforador de solución sólida soluble ("SSPP") que contiene partículas de medicamentos o partículas absorbentes de medicamentos y que se disuelve o muestra una biodegradación con relativa rapidez, por ejemplo entre 1 minuto a 24 horas, preferentemente entre 5 minutos a 10 horas, entre 10 minutos a 5 horas o cualquier tiempo dentro de estos rangos. Un "dispositivo SSPP" incluye opcionalmente un recipiente para un segundo medicamento contenido en un parche, situado adyacente al conjunto perforador, y que contiene bien el mismo medicamento que los perforadores del sistema SSPP o bien otro diferente. Creando un canal o una entrada en la piel para conducir el medicamento, especialmente en la capa exterior de la piel, el uso de un perforador (sistema) SSPP puede reducir o controlar las características barrera de la piel para la administración de medicamentos y para proporcionar un acceso a los fluidos corporales a controlar. Opcionalmente, un parche incluye un anillo de adhesivo que se une al SSPP y lo mantiene contra la piel del paciente al lado de la zona perforada de la piel. El sistema de parche se activa por separado para suministrar un segundo medicamento a través del/de los canal(es) de la piel formados por el/los perforador(es) del SSPP.
- A diferencia de las tecnologías convencionales de agujas huecas, el sistema SSPP incluye una matriz sólida de material soluble (incluyendo material fundible) que soporta una o más partículas seleccionadas del medicamento y/o cargadas con el medicamento y que se conforma como uno o más perforadores. La matriz puede estar compuesta de materiales rápidamente solubles y/o hinchables. La solución sólida puede ser homogénea o una fase no homogénea, como una solución en suspensión.
- La solución sólida de la suspensión medicamentosa puede consistir en partículas de medicamento hidrófobas en una matriz hidrófila. El medicamento puede ser, sin limitarse a, una molécula orgánica o una macromolécula tal como una vacuna o un fármaco proteínico. El medicamento puede ser adsorbido por una partícula inerte embebida en la matriz soluble. Se puede conseguir la adsorción del medicamento por la partícula inerte gracias a la gran energía superficial de la partícula (por ejemplo, el área superficial del hidróxido de aluminio es de 500 m<sup>2</sup>/g) o mediante unión física, por ejemplo por interacción hidrófoba y/o electrostática. Un área superficial de 510 m<sup>2</sup>/g es inusual para un material cristalino y se acerca a los valores para el área superficial declarados de los minerales de arcilla expandible, que oscilan entre 600 y 800 m<sup>2</sup>/g.
- El experto en la materia puede determinar rápidamente la cantidad de proteína que puede ser adsorbida por una partícula particular. A modo de ejemplo, la adsorción de proteínas en hidróxido de aluminio son 1,6-3,1 mg de seroalbúmina bovina/mg; 2,6 mg de ovoalbúmina/mg; 1,9 mg de  $\alpha$ -lactoalbúmina/mg; 1,1 mg de mioglobina/mg.
- Una ventaja particular del uso con el SSPP de una suspensión medicamentosa, una partícula de medicamento o una partícula cargada con un medicamento es que el medicamento puede concentrarse en la punta o en la superficie de la microaguja mediante diferentes métodos y parámetros de fabricación, por ejemplo por centrifugación. La "punta de la microaguja" se refiere al extremo cónico de la misma. Normalmente, el medicamento se concentra en la mitad o el tercio inferior de la microaguja, preferentemente en el cuarto inferior o menos, de la parte de la microaguja que forma la punta cónica. La partícula cargada de medicamento y la microaguja concentrada en la punta son especialmente ventajosas para un suministro intensivo de un fármaco proteínico, por ejemplo en terapias proteínicas y vacunas, ya que este diseño permite la conservación del medicamento y proporciona, por tanto, un método eficaz y económico de administración de medicamentos.
- Así, en una realización, la invención se refiere a un método para producir una microaguja con un medicamento determinado concentrado en la punta o en la superficie de la punta. El método comprende:
- proporcionar un componente particulado seleccionado de entre el grupo consistente en partículas de medicamentos y una partícula inerte con un medicamento adsorbido en la misma;
  - combinar el componente particulado con un material de matriz soluble para formar una solución en suspensión que incluye el componente particulado;
  - moldear la solución en suspensión en un molde de microagujas;
  - centrifugar el molde de microagujas bajo condiciones tales que el componente particulado se desplaza hasta la punta de la microaguja o a la superficie de la misma; y
  - secar y separar del molde la microaguja moldeada.
- En otra realización, la invención se refiere a un método para producir una microaguja con un medicamento seleccionado concentrado en la punta o en la superficie de la punta. El método comprende:
- combinar un medicamento seleccionado, un material de matriz soluble y una partícula inerte en solución para obtener una solución en suspensión que comprende la partícula inerte con el medicamento y la matriz adsorbidas en la misma;
  - moldear la solución en suspensión en un molde de microagujas;
  - centrifugar el molde de microagujas bajo condiciones tales que desplazan la partícula inerte con el medicamento adsorbido a la punta de la microaguja o a la superficie de la microaguja; y

- d) secar y separar del molde la microaguja moldeada.

Todavía en otra realización, la invención se refiere a un método para producir una microaguja con un medicamento seleccionado en la punta o en la superficie de la punta. El método comprende:

- 5 a) proporcionar un componente particulado seleccionado del grupo consistente en un medicamento particulado seco y una partícula inerte seca con un medicamento adsorbido en ella;  
 b) añadir el componente particulado a la parte de la punta de un molde de microagujas;  
 c) disponer una matriz en polvo por encima del componente particulado para rellenar el molde de microagujas;  
 d) aplicar una fuerza compresiva a molde cargado de microagujas para solidificar la microaguja; y  
 e) secar y separar del molde la microaguja moldeada.

- 10 En determinadas realizaciones de todos los métodos arriba mencionados, el medicamento es una vacuna y la partícula inerte es ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) o hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio (alum). En realizaciones alternativas, el medicamento es una proteína.

Todavía en otras realizaciones, el material de matriz es un hidrogel. En determinadas realizaciones, el material de matriz comprende carboximetilcelulosa de sodio. En otras realizaciones, el material de matriz comprende además vitamina C.

- 15 El experto en la materia apreciará estas y otras realizaciones de la invención a la vista de lo aquí descrito.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1: sección transversal esquemática de la piel de un paciente.

FIG. 2: un ejemplo de un procedimiento de fabricación de un perforador sólido que contiene partículas con una solución en suspensión.

- 20 FIG. 3: un ejemplo de procedimiento de fabricación para compactar polvo para un perforador sólido.

FIG. 4A-4E: diagramas esquemáticos del procedimiento de preparación de una microaguja que contiene partículas de un medicamento o partículas con un medicamento adsorbido.

FIG. 5A-5B: muestran partículas de  $ZnO_2$  (FIG. 5A) y una microaguja cargada de partículas (FIG. 5B).

- 25 FIG. 6: una sección transversal de un sistema representativo de un parche de medicamento que incluye un depósito de medicamento.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A no ser que se indique lo contrario, en la puesta en práctica de la presente invención se utilizan métodos químicos, bioquímicos, farmacológicos y de administración de medicamentos convencionales en el campo técnico. Estas técnicas están bien explicadas en la literatura.

- 30 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente aquí mencionadas, tanto anteriormente como en lo que sigue se consideran incorporadas en su totalidad por referencia.

Es de señalar que, tal como se utilizan en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un" y "el/la" incluyen los correspondientes plurales a no ser que el contenido indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "una proteína" incluye una mezcla de dos o más polipéptidos y similares.

- 35 La FIG. 1 es una vista en sección transversal de las capas superiores de la piel 11, incluyendo la capa córnea 13, una capa epidérmica o epidermis 15 y una capa dérmica o dermis 17. La capa exterior de la piel, es decir la capa córnea 13, es una capa de células muertas con un espesor habitualmente entre 10 y 20 micras ( $\mu m$ ). La capa córnea 13 contiene queratinocitos hidrófilos rodeados por una matriz extracelular lipídica hidrófoba, principalmente de ceramidas. Debido a la homogeneidad estructural y a su composición, la capa córnea 13 representa la principal barrera para el flujo  
 40 transdérmico de medicamentos u otras moléculas al interior del cuerpo y de los fluidos corporales y a otras muestras analíticas del cuerpo. La capa córnea 13 se renueva continuamente debido al desprendimiento de las células corneales, siendo el tiempo medio de renovación de 2-3 semanas.

- Por debajo de la capa córnea 13 se encuentra la epidermis o capa epidérmica viable 15, con un espesor de entre 50 y 100  $\mu m$ . La epidermis no contiene vasos sanguíneos e intercambia libremente los metabolitos por difusión hacia y desde  
 45 la dermis 17 situada directamente por debajo de la epidermis 15. La dermis tiene un espesor de entre 1 y 3 mm y contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Una vez que un medicamento ha alcanzado la capa dérmica, se produce una perfusión del mismo a través del sistema circulatorio.

Las partículas inertes para la adsorción de medicamentos pueden ser ZnO<sub>2</sub>, ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) y otras partículas biopolímeras, partículas de oro, alumbre (hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio), nanopartículas, fosfato cálcico, otras partículas arcillosas tal como, sin limitarse a, bentonita sódica, bentonita cálcica, cloisite sódica y caolín. En determinadas realizaciones, las partículas son en sí mismas partículas de medicamento que precipitan a partir de una matriz sobresaturada. El medicamento particulado puede tener diferentes tasas de disolución a partir del medicamento en la matriz. La tasa de disolución del medicamento puede ser efectiva gracias a la combinación de las partículas del medicamento y al fármaco en la matriz.

Opcionalmente se puede proporcionar en la microaguja un gradiente de concentración del medicamento. En esta realización, la suspensión se concentra en la microaguja, por ejemplo por centrifugado, que desplaza las partículas hasta la punta del micromolde, dependiendo el desplazamiento de la velocidad de rotación y de la diferencia de densidad entre la matriz y las partículas. A continuación se seca la microaguja y se separa del molde para utilizarla como componente de un parche. Este método de fabricación único puede utilizarse, por tanto, para concentrar el medicamento en la punta y/o superficie de la microaguja. La microaguja concentrada en la punta es especialmente útil para la administración de vacunas o medicamentos proteínicos potentes. El medicamento concentrado en la punta puede ser más económico, ya que permite utilizar menos cantidad del mismo y puede proporcionar una mayor eficacia en el suministro. Las partículas cargadas de medicamento en la punta o en la superficie de la microaguja pueden permanecer en el tejido para un suministro continuado incluso después de retirar el parche. El medicamento adsorbido en la partícula sólida es considerablemente más estable que su forma libre.

Otros métodos de fabricación para la aplicación en la presente invención incluyen compactación y compresión. En aquellos casos donde se utilizan partículas con medicamentos adsorbidos y matrices en forma de polvo para el material SSPP, se pulveriza una mezcla de polvo por encima del molde. El polvo se puede calentar adecuadamente, según sus características químicas y físicas, con el fin de fundir o extender diferentes materiales viscosos o disolventes dentro del molde. El polvo se puede compactar mediante presión y/o aplicando calor, con o sin el uso de ligantes. Cuando se han formado los perforadores SSP en un conjunto, éste se enfría, se separa del molde y se incorpora en un sistema SSP.

La FIG. 2 muestra un método representativo de fabricación de una microaguja de partículas cargadas de medicamento. La vacuna o proteína se mezcla con la partícula y es adsorbida en su superficie. Se añaden los materiales de matriz solubles a la solución y se vierte en el molde la solución de gel en suspensión de partículas con el medicamento adsorbido y se centrifuga. Durante el proceso de centrifugado para introducir la solución en la microaguja, las partículas con el medicamento adsorbido tienden a moverse hacia la punta o la superficie de la aguja debido a la mayor densidad de las partículas en comparación con el gel de la matriz (la densidad relativa de la mayoría de partículas en esta solicitud es de 1,5-2,5 y para una partícula de metal puede ser de 15-25). Debido a esta diferencia, se sitúan más partículas en la punta o sobre la superficie. La alta concentración en la punta es útil, efectiva y económica para el suministro de medicamentos potentes y caros. Después del centrifugado, se seca la microaguja, se separa del molde y se corta para formar parte de un parche. Un método alternativo consiste en mezclar primero los medicamentos y los materiales solubles de la matriz y a continuación añadir las partículas. De esta forma es posible controlar la cantidad de medicamento adsorbido sobre la superficie de las partículas. Las dimensiones finales de la microaguja se pueden ajustar modificando el tiempo de separación del molde. En el proceso de moldeado se puede utilizar gel de silicona para hacer réplicas del molde. Con ello se consigue una producción en serie efectiva.

La FIG. 3 ilustra un método alternativo para la fabricación de una microaguja cargada de partículas con un medicamento. En esta realización, se mezcla la vacuna o la proteína con las partículas en cuestión y se adsorben sobre la superficie de las partículas. A continuación se rellena el molde de microaguja con una dosis predeterminada de las partículas con el medicamento adsorbido. En este proceso es preferente un tamaño de partícula pequeño, pudiéndose utilizar un proceso de "sangrado" para rellenar fácilmente el molde. Preferentemente, las partículas con el medicamento adsorbido se aplican a la parte de la punta del molde de microagujas. Por "parte de la punta" se quiere indicar aproximadamente de la mitad hasta un tercio del fondo del molde de microagujas que se estrecha formando una punta. A continuación se introduce el polvo de la matriz en el molde, opcionalmente con un disolvente o ligante adicional para solidificar la microaguja. Se aplica una fuerza compresiva para solidificar la microaguja. En este proceso puede incrementarse la temperatura para una solidificación efectiva. El control de la temperatura es crítico en caso de que se aplique calor. La temperatura aplicada y la duración deben ser lo suficientemente baja y corta, respectivamente, para evitar cualquier degradación o reacción química entre los excipientes. Con este proceso se puede incorporar en la microaguja un gradiente de concentración del medicamento. Por razones económicas puede ser preferible una alta concentración de medicamento en la punta, particularmente cuando se trata de fármacos fuertes y caros. La microaguja se seca y enfría y se separa del molde para cortarla como un componente del parche.

Las FIG. 4A-4E muestran un método de fabricación para una microaguja 400 de partículas cargadas con un medicamento. La mezcla de matriz de hidrogel 401 con partículas 402 cargadas con el medicamento o un precipitante del mismo se vierten dentro del molde 403 de la microaguja. Con la referencia 404 en la FIG. 4B y la referencia 407 en la FIG. 4C se muestra una imagen ampliada de la partícula con el medicamento adsorbido y del precipitante. Las partículas con el medicamento adsorbido, por ejemplo una proteína de alto peso molecular o una vacuna, llevan la referencia 405 y la partícula la 406. En la FIG. 4D se ilustra un gel de suspensión de partículas bajo centrifugado con la referencia 410. El gel de la mezcla 411 se introduce en el micromolde 413 y la partícula 412 cargada con el

medicamento tiende a desplazarse durante el centrifugado hacia la punta, donde se concentra, o hacia la superficie de la microaguja de la FIG. 4D. Después del secado, se separa la microaguja del molde 420 según la FIG. 4D.

5 Las FIG. 5A-5B son imágenes reales de una partícula de  $ZnO_2$  (FIG. 5A) y de la microaguja con la partícula embebida (FIG. 5B). En este ejemplo, el tamaño medio de partícula es de aproximadamente de  $1\ \mu m$  y la longitud de la microaguja de  $900\ \mu m$ . En el proceso de fabricación de centrifugado a 3.500 rpm durante 5 minutos, la partícula de  $ZnO_2$  se concentra ampliamente en la punta de la microaguja debido a la alta densidad en comparación con los materiales de matriz.

10 Opcionalmente, un sistema de parche medicamentoso 600 mostrado en la FIG. 6 incluye un depósito para medicamentos 601 que contiene un segundo medicamento, que puede ser igual o diferente al primero, situado por encima del y adyacente al conjunto perforador SSPP 602 y que tiene un sistema de administración de medicamento 603 de depósito controlado independiente. Preferentemente, el sistema de parche medicamentoso 600 incluye una película protectora 604 que rodea el depósito 601 e incluye una zona adhesiva anular 605 que rodea y sella la zona de perforación SSPP de la piel 606. Antes de perforar la piel se retira un protector de plástico 607 que protege el sistema SSPP hasta que se retira.

15 Los perforadores SSPP pueden tener cuerpos rectos o cónicos o con forma piramidal o de cuña o cuchilla. En una realización preferente, el diámetro exterior de un perforador SSPP es mayor en la base o segundo extremo, aproximadamente  $1-2.000\ \mu m$  y el diámetro exterior del perforador cerca del primer extremo es preferentemente de  $1-100\ \mu m$ . La longitud de un perforador SSPP típicamente oscila en el rango de  $10-5.000\ \mu m$ , preferentemente en el rango de  $100-3.000\ \mu m$ . El tamaño medio de partícula puede ser de  $0,01-100\ \mu m$ , con una amplia distribución del tamaño de partícula. La superficie de la piel no es lisa sino más bien rugosa y microscópicamente presenta diferentes profundidades. Además, el espesor de la capa córnea y la elasticidad de la piel varían de persona a persona y de sitio a sitio en el cuerpo de cualquier persona. La profundidad de penetración deseable es considerada más bien un rango que un único valor para una administración efectiva del medicamento y una penetración relativamente indolora y sin sangre. La profundidad de penetración de un perforador SSPP puede afectar al dolor y a la eficacia de la administración. En lagunas realizaciones, el perforador penetra hasta una profundidad en el rango de  $10-1.000\ \mu m$ . En el caso de aplicaciones transdérmicas, la "profundidad de penetración" del perforador SSPP es preferentemente inferior a  $100\ \mu m$ , de modo que un perforador insertado en la piel a través de la capa córnea no penetra más allá de la epidermis. Esto es una solución óptima para evitar el contacto con los nervios y los vasos sanguíneos. En estas aplicaciones, la longitud efectiva del perforador SSPP puede ser mayor, ya que la capa basal asociada al sistema SSPP puede no estar completamente introducida en la piel debido a la elasticidad y a la superficie rugosa de la misma.

Según las necesidades médicas, en algunos casos puede ser necesario que el perforador penetre en la capa dérmica. En estos casos, el uso de un sistema SSPP para atender situaciones de administración de medicamentos instantánea puede ser una opción práctica. La parte penetrante de un perforador SSPP puede optimizarse ajustando las variables del perforador (longitud, dimensiones, características mecánicas de la capa basal o sustrato del SSPP, así como el recorrido la y velocidad de inserción de un perforador SSPP); asimismo hay que tener en cuenta la elasticidad, dureza y rugosidad de la piel de interés. La velocidad de inserción se puede aumentar con un inyector de microaguja que funciona mediante un muelle, a gas, por fuerza mecánica o electrónica.

40 Las funciones primarias de un perforador SSPP son perforar la capa córnea para facilitar un inicio rápido de la administración del medicamento desde la matriz o de la partícula con el medicamento adsorbido y, opcionalmente, ayudar a mantener los canales abiertos para una administración subsiguiente del medicamento o para el control de fluidos corporales. Para un perforador SSPP se puede utilizar cualquier material biocompatible, siempre que este se disuelva de modo razonablemente rápido y proporcione partículas cargadas del medicamento y sea lo suficientemente fuerte para perforar la capa córnea.

45 Para la realización de un perforador SSPP, se prepara un molde utilizando un mecanizado de precisión, micromecanizado o un mecanizado láser o de descarga eléctrica. Se puede preparar fácil y económicamente una réplica de silicona con este molde endureciendo la silicona. Una vez el molde está preparado, se vierte en el mismo una solución líquida que incluye el material de matriz y el/los medicamento/s seleccionado/s o partículas cargadas de medicamento y se seca. Dependiendo de la viscosidad y de otras características físicas y químicas, puede ser necesaria una fuerza adicional para rellenar el molde, tal como una fuerza centrífuga o compresiva. Opcionalmente se pueden aplicar temperaturas altas. Para obtener una solución sólida, se seca el disolvente mediante cualquiera de los métodos conocidos, como pueden ser, sin limitación, secado por aire, secado al vacío o liofilización. Una vez se ha formado la solución sólida, se separa un perforador SSPP del molde y se corta para obtener un perfil y un tamaño adecuados como componente de un parche. En cuanto a una descripción de perfiles y tamaños adecuados para estos perforadores véase, por ejemplo, la publicación internacional n° WO 2004/000389, publicada el 31 de diciembre del 2003 y que se incorpora en su totalidad en la presente por referencia.

55 Materiales matriz apropiados para un perforador SSPP incluyen polímeros, incluyendo, sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), polivinilpirolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol de polivinilo (PVA), óxido de polietileno (PEO), maltodextrina, ácido poliacrílico, sulfonato de poliestileno, polipéptidos, celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), dextrinas, dextrano, mono- y

polisacáridos, polialcohol, gelatina, goma arábiga, alginato, quitosano, ciclodextrina y otros polímeros naturales y sintéticos solubles en agua o sus combinaciones.

5 Se pueden utilizar derivados de carbohidratos como derivados de azúcares (trehalosa, glucosa, maltosa, lactosa, maltulosa, isomaltulosa, lactulosa, fructosa, turanosa, melitosa, manosa, melicitosa, dextrano, maltolol, sorbitol, xilitol, inositol, palatinita y manitol). También se pueden utilizar como material matriz ingredientes solubles en agua, solos o en mezcla con un polímero de matriz, por ejemplo cristales de fosfato, nitrato y carboxilato, cloruro de magnesio, cloruro de potasio y cloruro de calcio.

La matriz también puede incluir vitamina C o derivados de la misma. La vitamina C puede reducir potenciales reacciones de la piel. Además, la vitamina C reduce la viscosidad de la matriz para un mejor centrifugado.

10 Según se ha explicado anteriormente, los materiales particulados inertes para la absorción del medicamento pueden ser cualesquiera de varias partículas bien conocidas en la técnica, incluyendo, sin limitación, ZnO<sub>2</sub>, partículas de PLGA, otras partículas bioplásticas, hidróxido de aluminio, alumbre, fosfato de aluminio, fosfato de calcio, nanopartículas, partículas de arcilla como bentonita sódica, bentonita cálcica, cloisite sódico, caolina, hidroxiapatita, partículas metálicas inertes como oro, titanio y partículas de aleaciones metálicas. Además se puede utilizar para la adsorción del medicamento y como vehículo de suministro cualquier partícula soluble en agua o precipitantes en una matriz acuosa y cualquier partícula no soluble o precipitante en una matriz no acuosa. Las partículas de alumbre o de PLGA, por ejemplo, son beneficiosas para formulaciones de vacunas y su administración, ya que estas partículas actúan como adyuvantes para impulsar la respuesta inmune, estabilizar los medicamentos adsorbidos así como proporcionar un efecto depósito para una desorción sostenida. Debido a que el tamaño de partícula es pequeño, proporcionando una alta energía superficial, así como a que es hidrófoba, permitiendo una unión hidrófoba con la parte hidrófoba de un medicamento proteínico, y, opcionalmente de unión electrostática, el medicamento proteínico es fácilmente adsorbido sobre la superficie de la partícula y no se separa fácilmente de dicha superficie durante el proceso de fabricación. Para fines diagnósticos, se puede adsorber o inmovilizar sobre la partícula o partícula sensor una enzima o proteína sensor (por ejemplo glucosa-oxidasa para el control de la glucosa). Opcionalmente se pueden modificar las características superficiales mediante diferentes técnicas, por ejemplo silanización, tratamiento por plasma, recubrimiento superficial, injerto de superficie polímera, etc., con el fin de controlar la unión al medicamento proteínico.

En algunos casos, las partículas pueden ser partículas precipitadas del medicamento desde una matriz saturada y los precipitantes actúan como adsorbentes adicionales del medicamento o de otro medicamento.

30 Un sistema de parche SSPP incluye opcionalmente un depósito que contiene un segundo medicamento en forma de líquido o gel y uno o más perforadores que se extienden desde al menos una parte de la superficie del depósito. Los perforadores SSPP asociados al sistema de parche penetran en la capa de la piel para aumentar la administración percutánea del medicamento y proporcionar un suministro inmediato del mismo y/o un corte inmediato de su suministro. El perforador SSPP y el depósito pueden estar realizados en el sistema de parche como una sola unidad o como unidades separadas.

35 Un sistema de parche SSPP se aplica en la piel de modo que uno o más perforadores SSPP penetren a través de la capa córnea hasta la epidermis o entrando en la dermis, según la aplicación. En una realización preferente, las partículas cargadas con el medicamento en la punta o en la superficie de la microaguja de la matriz soluble se disuelven en la epidermis o dermis. Para la vacunación, las partículas adyuvantes cargadas o recubiertas con la vacuna pueden maximizar la vacunación. Las moléculas de la vacuna o antígenos se desprenden de la superficie de la partícula y se distribuyen en o migran hacia la epidermis, por ejemplo a las células de Langerhans.

45 Un sistema SSPP puede conducir agentes terapéuticos y/o profilácticos, incluyendo fármacos y vacunas y otras moléculas bioactivas, a través de la piel y otros tejidos. Un dispositivo SSPP permite suministrar el medicamento y acceder a los fluidos corporales a través de la piel u otras barreras de tejido provocando un daño, dolor y/o irritación mínimos en el tejido. En el suministro de medicamentos, un perforador SSPP se compone principalmente de una partícula activa cargada con el medicamento (o partícula del medicamento mismo) y una matriz sólida que se disuelve según un perfil deseado para el medicamento. El sistema SSPP puede actuar como una fuente de liberación inmediata del medicamento y como un creador de canales para una administración subsiguiente a través de la piel. Dependiendo de la aplicación, un compuesto de actividad osmótica o anti-irritante, como son las vitaminas, puede tener un efecto beneficioso. Con fines diagnósticos, el perforador de SSPP puede incluir o consistir en partículas cargadas o integradas con materiales sensores que reaccionan frente a la presencia de analitos específicos.

En determinadas situaciones puede ser útil tener una protección antivírica y/o antibacteriana en la capa basal para prevenir infecciones. Para variar o controlar la tasa de suministro, se puede proporcionar con la capa superpuesta un sistema físico externo de refuerzo utilizando iontoforesis o sonoforesis, respuesta piezoeléctrica, un elemento calentador o similar.

55 Se puede suministrar cualquier medicamento u agente bioactivo mediante el uso del sistema SSPP con partículas cargadas de medicamento o recubiertas del mismo. Los medicamentos suministrados pueden ser proteínas, péptidos, nucleótidos, ADN, genes, polisacáridos y compuestos sintéticos orgánicos e inorgánicos. Agentes representativos

incluyen, sin limitarse a, agentes anti- infecciosos, hormonas, reguladores del crecimiento, medicamentos reguladores de la actividad cardiaca o la circulación sanguínea y para controlar el dolor. El medicamento puede estar destinado a la vacunación o al tratamiento local o para una terapia regional o sistémica. A continuación se indican medicamentos proteínicos representativos y ejemplos de dosis útiles para inyección:

- 5    -interferón 11-100 µg;  
-interferón para esclerosis múltiple 22-44 µg;  
Eritropoyetina (EPO) para la anemia 10-30 µg;  
Hormona de estimulación folicular (FSH) 5-30 µg;  
Hormona paratiroidea (PTH) 20-40 µg;
- 10    Factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) 9-15 µg;  
Factor de estimulación de colonias macrófagas de granulocitos (GM-CSF) 250 µg;  
Gonadotropina coriónica humana 30-300 µg;  
Hormona luteinizante 2-30 µg;  
Calcitonina de salmón 25-50 µg;
- 15    Glucagón 1 mg;  
Antagonista GNRH 2 mg;  
Insulina 0,75-1,5 mg;  
Hormona de crecimiento humano (GHD) 0,25-1,5 mg;  
Hormona de crecimiento humano (AIDS) 6 mg;
- 20    Testosterona 5-10 mg;  
Lidocaína 2-5 %;  
Diclofenaco de sodio 100-200 mg;  
Oxibutinina 5-15 mg;  
Ketoprofeno 75-200 mg;
- 25    Alendronato 10 mg;  
Maleato de enalapril 10-40 mg;  
Fenilpropanolamina HCl 75 mg;  
Cromolina de sodio 3,2-10 mg;  
Isotretinoína 0,5-2 mg/kg;
- 30    Oxitocina 1-2 unidades/min/iv;  
Paroxetina HCl 20 mg;  
Flurbiprofeno 100 mg;  
Sertalina 50 mg;  
Venlafaxina 75 mg;
- 35    Leuprolide 0,125-0,25 mg;  
Risperidona 4-6 mg;  
Bromhidrato de galantamina 16-24 mg;

- 40    Anticoagulante enoxaprina, etanercept para artritis reumatoide, fentanilo para dolores crónicos y postoperatorios, filgrastina para nivel bajo glóbulos blancos debido a quimioterapia, anticoagulante heparina, hormona paratiroidea (PTH), somatropina, hormona de crecimiento sumatriptano, migrañas opiato de morfina anti-artritis.

- 45    Se pueden administrar numerosos fármacos en múltiples dosis terapéuticas, controlados por la variación de diversos factores de diseño, incluyendo: las dimensiones del SSPP, la tasa de desorción del fármaco desde la partícula, la cantidad o el tamaño de las partículas por unidad de volumen, la tasa de solución de la matriz, la cantidad de perforadores SSPP, el tamaño del parche SSPP, el tamaño y la composición del depósito y la frecuencia de utilización del dispositivo, etc. La mayoría de las aplicaciones SSPP de suministro transdérmico de medicamentos van dirigidas a la epidermis, aunque es posible la administración directa a la corriente sanguínea mediante extensión de la longitud de penetración de un parche SSPP.

- 50    Los sistemas de parche SSPP aquí descritos también son útiles para controlar el transporte a través de otros tejidos que no sean la piel. Por ejemplo, un parche SSPP puede insertarse en un ojo del paciente para controlar o corregir problemas de la conjuntiva, esclerótica y/o córnea, facilitando el suministro de medicamentos al ojo con un actuador de movimiento lento. La partícula cargada con el medicamento permanece en el tejido para la liberación sostenida del medicamento incluso después de retirar el parche. De modo similar, un sistema SSPP insertado en el ojo puede facilitar la extracción de un fluido ocular, lo que puede ser beneficioso para el tratamiento del glaucoma. Un parche SSPP también puede insertarse en la zona bucal (cavidad oral, por ejemplo para el tratamiento del dolor recurrente), nasal o vaginal o dentro de un tejido con ayuda de un laparoscopio o dentro de otras capas de mucosa accesibles para permitir el transporte dentro o a través de estos tejidos. El medicamento puede suministrarse, por ejemplo, a través de la mucosa bucal para el tratamiento local en la boca o la encía, o para actuar como relajante muscular para aplicaciones de ortodoncia. Como otro ejemplo, los sistemas SSPP pueden utilizarse internamente dentro del cuerpo en, por ejemplo, el recubrimiento del tracto gastrointestinal para facilitar la retención de medicamentos ingeridos vía oral o el recubrimiento de los vasos sanguíneos para permitir la penetración de medicamentos a la pared del vaso. En caso de
- 60    aplicación en tejidos internos, utilizar un material SSPP bioadhesivo puede ser una ventaja adicional.

Otra aplicación importante es la vacunación. La piel es el lugar ideal para la administración efectiva de vacunas, ya que contiene una red de células inmunes, tales como las células Langerhans. La tecnología SSPP con partículas cargadas con vacunas tiene varias ventajas, partículas que también pueden servir como adyuvantes cuando se suministran compuestos inmunogénicos a la epidermis. La epidermis tiene una alta densidad de células inmunes, por lo que activa con mayor eficacia el sistema inmune. Un sistema SSPP con partículas cargadas de una vacuna puede reducir la dosis de carga e inducir un rápido suministro a las células Langerhans y puede proporcionar un efecto depósito. En una aplicación de vacuna, la partícula puede ser una partícula de alumbre para reforzar la eficacia de la vacuna. El sistema SSPP puede diseñarse con facilidad para vacunas multivalentes y se espera que proporcione una mayor estabilidad que el uso de un líquido para el transporte y almacenamiento de medicamentos. La siguiente lista muestra ejemplos no limitativos de vacunas que se pueden administrar mediante estos sistemas.

- Hepatitis A, B y C;
- Vacuna VIH
- Gripe;
- Difteria;
- 15 Tétanos;
- Tosferina;
- Enfermedad de Lyme;
- Rabia;
- Neumococo;
- 20 Fiebre amarilla;
- Cólera;
- Vaccinia;
- Tuberculosis;
- Rubeola;
- 25 Sarampión;
- Paperas;
- Rotavirus;
- Toxina botulínica;
- Virus del herpes;
- 30 Otras vacunas de ADN.

Otro sector de aplicación es el cosmético. Un sistema SSPP con partículas se puede utilizar de modo eficiente y seguro para eliminar o reducir la formación de arrugas, la hiperhidrosis de envejecimiento de la piel. Se pueden administrar con los sistemas aquí descritos toxinas botulínicas, hidroxiácidos, vitaminas y derivados de vitaminas y similares. Los sistemas también pueden ser útiles para el tratamiento de lesiones o características anormales de la piel, como pústulas, acné, granos, verrugas, callos, juanetes, queratosis actínica y piel dura hiperqueratótica, que con frecuencia aparecen en la cara, brazos, piernas o pies. Un sistema SSPP también es útil como parche para la realización de un tatuaje para aplicación cosmética y como parche alimentario para el suministro de aminoácidos esenciales, grasas y vitaminas. Con frecuencia se emplean parches alimentarios en casos de emergencia.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para producir una microaguja con un medicamento determinado concentrado en la punta o en la superficie de la punta, comprendiendo dicho método:
  - a) proporcionar un componente particulado seleccionado del grupo consistente en medicamentos particulados y una partícula inerte con un medicamento adsorbido en la misma;
  - b) combinar de dicho componente particulado con un material de matriz soluble para formar una solución en suspensión que comprende dicho componente particulado;
  - c) cargar dicha solución en suspensión en un molde de microaguja;
  - d) centrifugar el molde de dicha microaguja moldeada bajo condiciones tales que el componente particulado se desplaza dentro de la punta de la microaguja o a la superficie de la punta; y
  - e) secar y separar la microaguja moldeada desde el molde.
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el componente particulado es un medicamento particulado.
3. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el componente particulado es una partícula inerte con un medicamento adsorbido en la misma.
4. Método según la reivindicación 3, caracterizado porque el medicamento es una vacuna.
5. Método según la reivindicación 4, caracterizado porque la partícula inerte es ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) o hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio (alumbre).
6. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento es una proteína.
7. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de matriz es un hidrogel.
8. Método según la reivindicación 7, caracterizado porque el material de matriz comprende carboximetilcelulosa de sodio.
9. Método de producción de una microaguja con un medicamento determinado concentrado en la punta o sobre la superficie de la punta, comprendiendo dicho método.
  - a) combinar un medicamento seleccionado, un material de matriz soluble y una partícula inerte en solución para formar una solución en suspensión que comprende la partícula inerte con dicho medicamento y dicha matriz adsorbida en la misma;
  - b) moldear dicha solución en suspensión en un molde de microaguja.
  - c) centrifugar dicho molde de la microaguja moldeada bajo condiciones tales que la partícula inerte con el medicamento adsorbido se mueve hacia el interior de la punta de la microaguja o hacia la superficie de la microaguja; y
  - d) secar la microaguja moldeada y retirarla del molde.
10. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque el medicamento es una vacuna.
11. Método según la reivindicación 10, caracterizado porque la partícula inerte es ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) o hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio (alumbre).
12. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque el medicamento es una proteína.
13. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque el material de matriz es un hidrogel.
14. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque el material de matriz comprende carboximetilcelulosa de sodio.
15. Método para la producción de una microaguja con un medicamento determinado concentrado en la punta o la superficie de la punta, comprendiendo dicho método:
  - a) proporcionar un componente particulado seleccionado de entre el grupo consistente en un medicamento particulado seco y una partícula inerte seca con un medicamento adsorbido en la misma;
  - b) añadir dicho componente particulado en la parte de la punta de un molde de microagujas;
  - c) disponer una matriz en polvo sobre el componente particulado para llenar el molde de microagujas.
  - d) aplicar una fuerza compresiva sobre el molde de microagujas relleno para solidificar la microaguja; y
  - e) secar la microaguja moldeada y separarla del molde.

- 16. Método según la reivindicación 15, caracterizado porque componente particulado es un medicamento particulado.
- 17. Método según la reivindicación 15, caracterizado porque el componente particulado es una partícula inerte con un medicamento adsorbido en la misma.
- 5 18. Método según la reivindicación 17, caracterizado porque el medicamento es una vacuna.
- 19. Método según la reivindicación 18, caracterizado porque la partícula inerte es ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) o hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio (alumbre).
- 20. El método según la reivindicación 15, caracterizado porque el medicamento es una proteína.
- 21. Método según la reivindicación 15, caracterizado porque el material de matriz es un hidrogel.
- 10 22. Método según la reivindicación 21, caracterizado porque el material de matriz comprende carboximetilcelulosa de sodio.

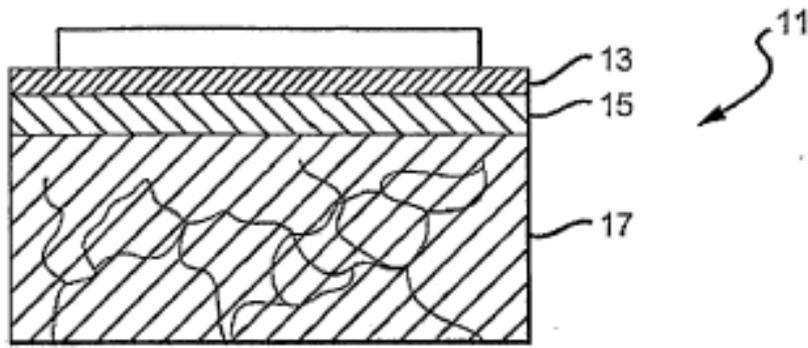


FIG. 1

FIG. 2

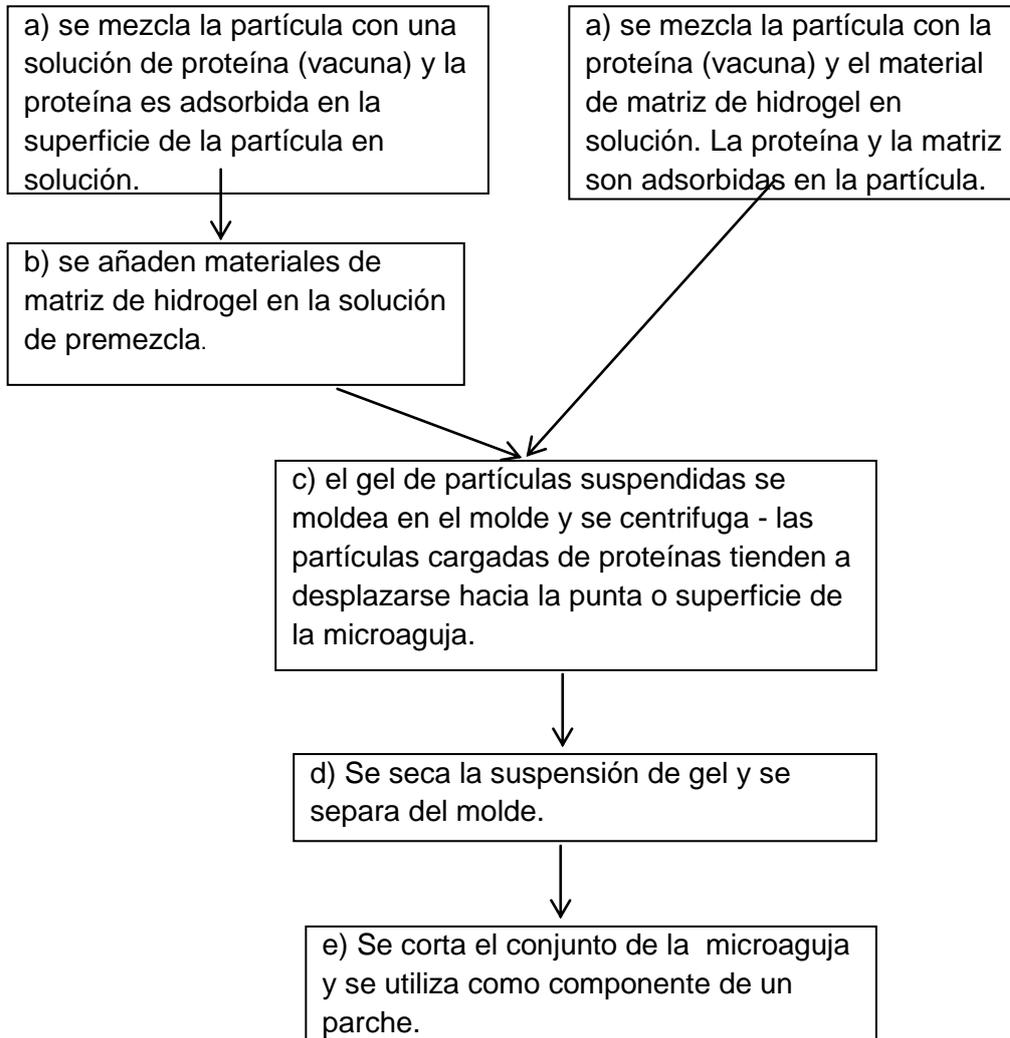
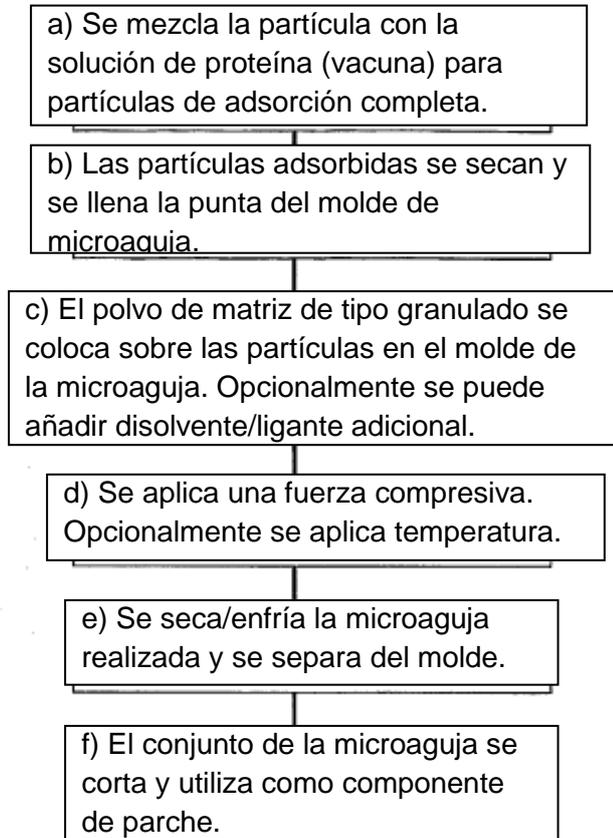


FIG. 3



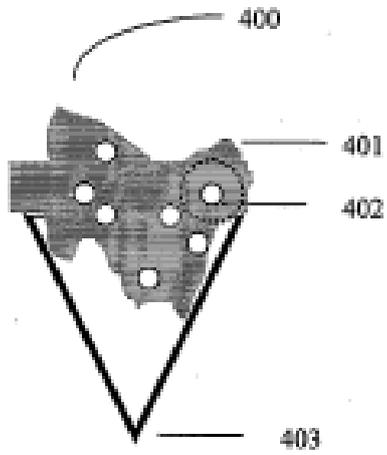


FIG. 4A

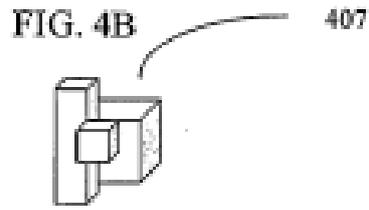
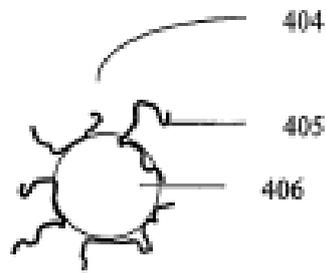


FIG. 4C

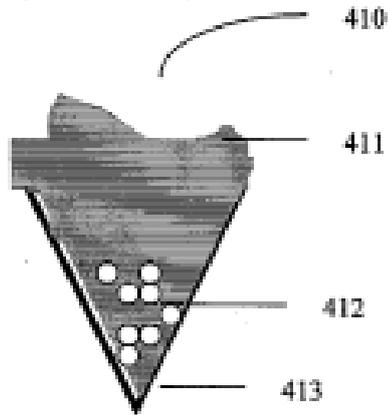


FIG. 4D

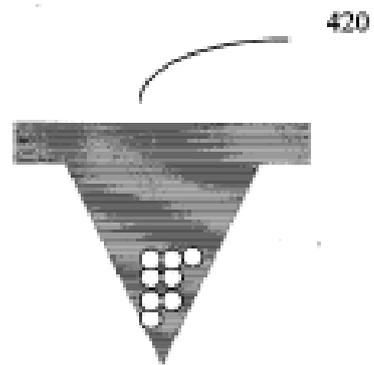


FIG. 4E

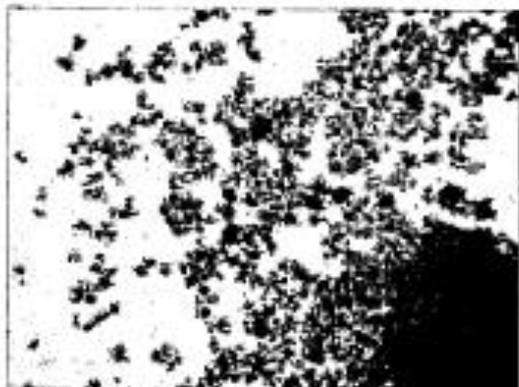


FIG. 5A

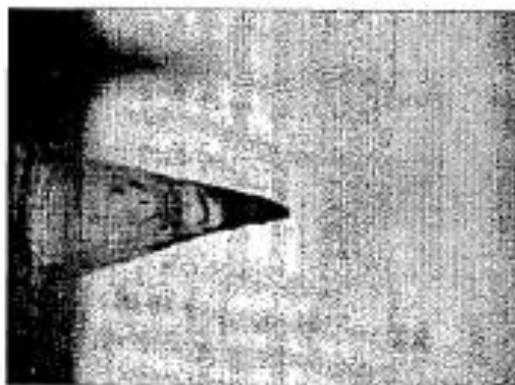


FIG. 5B

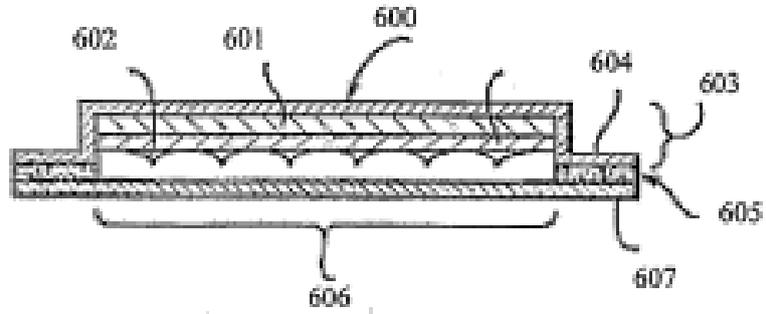


FIG. 6