

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 667**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010** **PCT/US2010/032299**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010** **WO10124255**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010** **E 10767862 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2429627**

54 Título: **Métodos para fabricar conjuntos de microproyección**

30 Prioridad:

24.04.2009 US 172419 P

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

28.09.2017

73 Titular/es:

Corium International, Inc. (100.0%)
235 Constitution Drive
Menlo Park, CA 94025, US

72 Inventor/es:

SAGI, APPALA;
TRAUTMAN, JOSEPH, C.;
CHEN, GUOHUA;
WORSHAM, ROBERT, WADE y
SINGH, PARMINDER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 634 667 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

Métodos para fabricar conjuntos de microproyección

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio del documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/172.419, presentado el 24 de abril de 2009.

10 Campo técnico

La materia objeto que se describe en el presente documento se refiere en términos generales a un proceso para la fabricación de un conjunto de microproyecciones para el suministro de un agente activo.

15 Antecedentes

Los conjuntos de microagujas se propusieron inicialmente como una forma de administrar fármacos a través de la piel en la década de 1970, por ejemplo en el documento de Patente de Estados Unidos expirado n.º 3.964.482. Los conjuntos de microagujas pueden facilitar el paso de los fármacos a través de o a la piel humana y otras membranas biológicas en circunstancias en las que es inadecuada la administración transdérmica convencional. Los conjuntos de microagujas también se pueden usar para tomar muestras de fluidos que se encuentran en la vecindad de una membrana biológica tales como fluido intersticial, que a continuación se someten a ensayo para la presencia de biomarcadores.

25 En los últimos años se vuelto más factible fabricar conjuntos de microagujas de una forma que hace su uso extendido financieramente factible. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.451.240, por ejemplo, desvela algunos métodos para fabricar conjuntos de microagujas. Si los conjuntos son suficientemente baratos se pueden comercializar como dispositivos desechables. Un dispositivo desechable puede ser preferente a uno reutilizable con el fin de evitar la cuestión de que se comprometa la integridad mediante el uso previo y evitar la necesidad potencial de reesterilización del dispositivo después de cada uso y mantenerlo en almacenamiento controlado.

Gran parte del trabajo inicial de la fabricación de conjuntos de microagujas se ha centrado en silicio o metales como los materiales de elección. Existen ventajas significativas en el uso de un polímero como el material para la fabricación de conjuntos poliméricos. Por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.451.240 desvela algunos métodos de fabricación de conjuntos de microagujas poliméricos. Los conjuntos hechos principalmente de polímeros biodegradables tienen algunas ventajas. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.945.952 y los documentos de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos con números 2002/0082543, 2005/0197308 y 2008/0269685 describen conjuntos de microagujas hechos de polímeros biodegradables. Se encuentra una descripción detallada de la fabricación de un conjunto de microagujas hecho de ácido poliglicólico en Jung-Hwan Park *et al.*, "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery," J. of Controlled Release, 104:51-66 (2005). El documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.578.954 desvela métodos de construcción de microestructuras que comprenden agujeros pasantes. El documento de Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0178760 describe métodos de preparación de una estructura de conjunto de microagujas que incluye microagujas huecas que tienen un pasaje que se extiende a través de las mismas. El documento de Publicación PCT n.º WO 2007/075806 describe un método de preparación de microestructuras que usa moderado por inyección. El documento de Publicación PCT n.º WO 2005/082596 describe un método de preparación de un conjunto de microagujas moldeado que usa una inserción de molde negativo en un aparato de moldeado por inyección.

50 A pesar de estos esfuerzos, aún existe la necesidad de encontrar métodos más sencillos y mejores para la fabricación de conjuntos de microagujas poliméricos y, en particular, conjuntos de microagujas fabricados a partir de polímeros biodegradables. Los deseos incluyen métodos que desperdicien un mínimo de ingrediente activo y métodos que sitúen cantidades similares de ingrediente activo en cada microaguja individual del conjunto. Un reto particular para solucionar el moldeado de conjuntos de microproyección usando un precursor de fármaco-polímero ha sido el proceso de llenado del molde con el precursor y evitar que quede atrapado al aire en las cavidades del molde que forman las microproyecciones. Si no se retira el aire, el precursor puede no llenar la cavidad que forma el conjunto o puede tardar un periodo prolongado de tiempo en llenar la cavidad.

Los ejemplos precedentes de la técnica relacionada y las limitaciones relacionadas con los mismos se pretende que sean ilustrativos y no exclusivos. Otras limitaciones de la técnica relacionada se convertirán en evidentes para el experto en la materia tras una lectura de la memoria descriptiva y un estudio de las figuras.

Breve resumen

65 En un aspecto, se proporciona un método de formación de un conjunto de microproyección. En el método, se proporciona un molde básicamente flexible que comprende una pluralidad de cavidades que definen

microproyecciones individuales en el conjunto. Se coloca una cantidad de formulación sobre un sustrato, y el molde se coloca en contacto con la formulación de un modo tal que la abertura de cada cavidad en la pluralidad de cavidades esté en contacto directo con la formulación. Se transfiere la totalidad o una parte de la formulación a la pluralidad de cavidades. A continuación, el molde se desacopla de la formulación, o la formulación se retira del contacto con el molde, de un modo tal que se retenga la formulación transferida a la pluralidad de cavidades.

En otro aspecto, se proporciona un método de formación de un conjunto de microproyección. Se proporciona un molde, comprendiendo el molde de una pluralidad de cavidades para la formación de las microproyecciones. El molde se sitúa en un elemento fijo que tiene un primer y un segundo miembros, y al menos un puerto. Se introduce una formulación a través del puerto al elemento fijo, por contacto con las aberturas de cada una de las cavidades en la pluralidad de cavidades en el molde. Se transfiere la formulación a la pluralidad de cavidades, y a continuación la formulación no transferida se retira del contacto con el molde a una velocidad mediante la que se retenga la formulación transferida a la pluralidad de cavidades.

El método, en una realización, comprende dispensar una cantidad de una formulación sobre un sustrato, poner en contacto un molde que tiene una pluralidad de cavidades para microproyecciones individuales en el conjunto con la formulación dispensada sobre el sustrato, en el que el molde y la formulación están en contacto de un modo tal que la pluralidad de cavidades está en comunicación fluida con la formulación, y a continuación transferir la formulación a la pluralidad de cavidades. El molde se desacopla a continuación de la formulación y el sustrato de una forma que retenga la formulación en cada una de la pluralidad de cavidades.

En una realización, la transferencia comprende transferir la formulación a la pluralidad de cavidades por aplicación de presión al molde cuando está en contacto con la formulación dispensada sobre el sustrato. En una realización, se aplica una presión en el intervalo de 0,1-1 atmósferas (10,1-101 kPa). En otra realización, la transferencia comprende aplicar un vacío al molde cuando está en contacto con la formulación.

En otra realización, el sustrato tiene un depósito o cavidad. En otra realización más, el sustrato comprende canales para purgar un gas.

En una realización, el desacoplamiento del molde de la formulación y el sustrato consigue una retención uniforme de la formulación en cada una de la pluralidad de cavidades, que se manifiesta mediante una desviación típica de la cantidad de formulación retenida en cada cavidad menor o igual que aproximadamente un 10 % de la cantidad media de formulación retenida en las cavidades.

En otra realización más, el desacoplamiento del molde de la formulación y el sustrato se consigue elevando un borde del molde y desprendiendo gradualmente el molde de la formulación y el sustrato a una velocidad controlada.

En una realización, la velocidad controlada de desacoplamiento se lleva a cabo mediante un miembro giratorio que se puede unir al molde.

En aún otra realización, el método comprende además recuperar la formulación que no está retenida en la pluralidad de cavidades. En una realización se recupera al menos aproximadamente un 90 % de la formulación no retenida en la pluralidad de las cavidades.

Las etapas de dispensar, poner en contacto, transferir y desacoplar, individual o colectivamente, se llevan a cabo a una temperatura de aproximadamente 23-25 °C.

En otra realización más, el desacoplamiento comprende desacoplar a una velocidad menor o igual que 5 mm/min.

El método comprende además, en algunas realizaciones, retirar el disolvente de la formulación que está retenida en la pluralidad de cavidades. En una realización, el disolvente se retira colocando el molde a una temperatura que evapore el disolvente. En algunas realizaciones, después de la retirada del disolvente, se aplica una segunda formulación sobre el molde.

El molde, en una realización, tiene una pluralidad de cavidades que se proyectan en el molde desde una superficie de molde aproximadamente plana.

En otra realización, para al menos una cavidad en la pluralidad de cavidades, el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye monótonamente en función de la distancia al plano desde la superficie del molde.

En aún otra realización, el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye más rápidamente cuando el plano está cerca de la superficie del molde que cuando el plano está más lejos de la superficie del molde.

En otra realización más, el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye linealmente en función de la distancia a la superficie del molde para un intervalo de distancias cercano a la superficie del molde y a continuación disminuye linealmente pero más lentamente para un segundo intervalo de distancias más alejado de la superficie del molde.

En otra realización, un método de fabricación de un conjunto de microproyección comprende situar un molde que comprende una pluralidad de cavidades para la formación de microproyecciones en un conjunto de microproyecciones en un elemento fijo, el elemento fijo está comprendido por un primer miembro y un segundo miembro y al menos un puerto, el molde se sitúa entre el primer y el segundo miembros. Se introduce una formulación al elemento fijo a través del al menos un puerto de un modo tal que la formulación ponga en contacto las aberturas con la pluralidad de cavidades en el molde. A continuación se transfiere la totalidad o una parte de la formulación introducida a la pluralidad de cavidades; y a continuación se retira cualquier cantidad de formulación no transferida del elemento fijo a una velocidad mediante la que se retenga la formulación transferida en la pluralidad de cavidades en cada cavidad en la pluralidad.

En una realización, la transferencia comprende presurizar la formulación dentro del elemento fijo.

En una realización, las etapas de transferencia y retirada consiguen una retención uniforme de la formulación en cada una de la pluralidad de cavidades, que se manifiesta mediante una desviación típica en la cantidad de formulación retenida en cada cavidad menor o igual que aproximadamente un 10 % de la cantidad media de la formulación retenida en las cavidades.

En otra realización más, un microprocesador controla las etapas de introducción y retirada de la formulación del elemento fijo.

En otra realización, el molde situado en el elemento fijo es un molde en el que la pluralidad de cavidades son cavidades alargadas con una dimensión más larga y una dimensión más corta, y el molde se mantiene en el elemento fijo de un modo tal que la dimensión más larga de cada cavidad en la pluralidad de cavidades es aproximadamente horizontal.

El método, en otra realización, comprende además retirar el molde con la formulación retenida del elemento fijo.

En otra realización, el método comprende además retirar el disolvente de la formulación retenida en cada una de la pluralidad de cavidades para producir una formulación seca de la que están compuestas las microproyecciones en el conjunto.

Además de los aspectos y las realizaciones a modo de ejemplo que se han descrito anteriormente, serán evidentes aspectos y realizaciones adicionales por referencia a las figuras y mediante el estudio de las siguientes descripciones.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A-1B representan esquemáticamente en vista lateral dos formas diferentes de una microproyección individual de un conjunto, donde en la Figura 1A, el diámetro de la microproyección disminuye más rápidamente con la distancia desde la base más cerca de la base en comparación a más lejos de la base.

Las Figuras 2A-2D representa esquemáticamente un método para llenar un molde de conjunto de microproyección con una formulación.

Las Figuras 3A-3B son micrografías generadas por ordenador de un conjunto de microproyección después del llenado con una formulación (Figura 3A) y después del secado de la formulación (Figura 3B).

La Figura 4 es una micrografía generada por ordenador de un microscopio óptico, donde la imagen es de microproyecciones en un conjunto producido usando el proceso de llenado de molde que se describe en el presente documento, en el que es visible el agente activo que está concentrado en la punta de cada microproyección.

La Figura 5 representa esquemáticamente una disposición para el desprendimiento de un molde de acuerdo con uno de los métodos que se describen en el presente documento.

La Figura 6A-6B representan esquemáticamente un elemento fijo para su uso en un método para llenar cavidades de microproyección en un molde para un conjunto de microagujas con una formulación líquida que después de secarse forma las microproyecciones del conjunto.

Descripción detallada

Antes de describir los métodos de fabricación con detalle, se ha de entender que los métodos no se limitan a disolventes, materiales, o estructuras de dispositivos específicos, y como tales pueden variar. También se ha de entender que la terminología que se usa en el presente documento es únicamente con el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "uno", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias tanto en singular como en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. De ese modo, por ejemplo, la referencia a "un ingrediente activo" incluye una pluralidad de ingredientes activos así como un ingrediente activo individual, la referencia a "una temperatura" incluye una pluralidad de temperaturas así como una temperatura individual, y similares.

Para la información con respecto a las palabras que tienen múltiples significados, se hace referencia al Oxford English Dictionary (2ª ed. 1989), McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms (6ª ed. 2002) y a Hawley's Condensed Chemical Dictionary (15ª ed. 2007). La inclusión de estas referencias no pretende implicar que cada definición de los mismos sea necesariamente aplicable aquí, ya que los expertos en la materia a menudo serían capaces de observar que una definición particular no sea aplicable de hecho en el presente contexto.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en el intervalo indicado esté comprendido dentro de la divulgación. Por ejemplo, si se indica un intervalo de 1 μm a 8 μm , se pretende que también estén incluidos 2 μm , 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm , y 7 μm , así como el intervalo de valores mayor igual que 1 μm y el intervalo de valores menor igual que 8 μm .

El molde, en una realización, tiene una pluralidad de cavidades que se proyectan en el molde desde una superficie de molde aproximadamente plana. En otra realización, para al menos una cavidad en la pluralidad de cavidades, el diámetro de la intersección de la menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye monótonamente en función de la distancia al plano desde la superficie del molde. En aún otra realización, el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye más rápidamente cuando el plano está cerca de la superficie del molde que cuando el plano está lejos de la superficie del molde. En otra realización más, el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye linealmente en función de la distancia a la superficie del molde para un intervalo de distancias cercano a la superficie del molde y a continuación disminuye linealmente pero más lentamente para un segundo intervalo de distancias alejado de la superficie del molde.

A. Conjuntos de microproyección

En la presente solicitud a menudo se hace referencia por conveniencia a "piel" como la membrana biológica a través de la cual se administra el compuesto activo. Los expertos en la materia entenderán que en la mayoría o la totalidad de los casos se aplican los mismos principios de la invención a la administración a través de otras membranas biológicas tales como las que revisten el interior de la boca, el tracto gastrointestinal, la barrera hematoencefálica, u otros tejidos u órganos o membranas biológicas corporales que están expuestas o son accesibles durante cirugía o durante procedimientos tales como laparoscopia o endoscopia.

En la presente solicitud también se hace referencia a "microagujas" como un tipo de microprotrusión o microproyección que se está empleando. Los expertos en la materia entenderán que en numerosos casos se aplican los mismos principios de la invención al uso de otras microprotrusiones o microproyecciones para penetrar la piel u otras membranas biológicas. Otras microprotrusiones o microproyecciones pueden incluir, por ejemplo, las microcuchillas que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.219.574 y el documento de Solicitud de Patente Canadiense n.º 2.226.718, y las microagujas con borde que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.652.478.

En general es preferente que las microproyecciones tengan una altura de al menos aproximadamente 50 μm , de al menos aproximadamente 100 μm , al menos aproximadamente 150 μm , al menos aproximadamente 200 μm , al menos aproximadamente 250 μm , o al menos aproximadamente 300 μm . En general también es preferente que las microproyecciones tengan una altura de no más de aproximadamente 1 mm, no más de aproximadamente 500 μm , no más de aproximadamente 300 μm o, en algunos casos, no más de aproximadamente 200 μm o 150 μm . Las microproyecciones pueden tener una relación de aspecto de al menos 3:1 (altura con respecto a diámetro en la base), al menos aproximadamente 2:1, o al menos aproximadamente 1:1. En una realización, una forma para las microproyecciones es un cono con una base poligonal, por ejemplo hexagonal o en forma de rombo. Otras posibles muestras de microproyección se muestran, por ejemplo, en el documento de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos 2004/0087992.

En algunos casos, las microproyecciones pueden tener una forma que se hace más gruesa hacia la base, por ejemplo microproyecciones que tienen aproximadamente el aspecto de un embudo, o más generalmente donde el diámetro de la microproyección crece más rápido que linealmente con el aumento de la distancia al extremo distal de la microproyección. Tal forma es beneficiosa, por ejemplo, para facilitar la retirada del molde. La Figura 1A representa esquemáticamente en vista lateral una microproyección individual 10 de este tipo. Como se puede observar en la figura, el diámetro D de la intersección de la microproyección con un plano paralelo a la base 12 disminuye a medida que el plano se aleja de la base 12 y se acerca a la punta 14 de la microproyección. Además, este diámetro disminuye más rápidamente cerca de la base 12, en la zona basal 16, de lo que lo hace más lejos de la base, en la zona 18 de la punta.

Cuando las microproyecciones son más gruesas hacia la base, una parte de la microproyección adyacente a la base, que se denomina en el presente documento región "basal" o una región de "cimienta", identificada aproximadamente por la zona 16 en la Figura 1A, se diseña para no penetrar la piel en virtud de su diámetro creciente. Como se ha indicado anteriormente, la microproyección de la Figura 1A es meramente a modo de ejemplo, y se ilustra otro ejemplo de una microproyección individual en un conjunto en la Figura 1B.

El número de microproyecciones en un conjunto es preferentemente 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 de área de microproyecciones, dado su pequeño tamaño, puede no ser particularmente alta, pero por ejemplo el número de microproyecciones por cm^2 puede ser 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.

B. Métodos de fabricación

En un primer aspecto, se proporciona un método de formación de un conjunto de microproyección, tal como los que se han descrito anteriormente. En una realización del método y por referencia a las Figuras, 2A-2D, se proporciona un molde 20 del conjunto de microproyección, comprendiendo el molde una pluralidad de cavidades que definen microproyecciones o microproyecciones individuales en el conjunto. Las microproyecciones no son visibles en las Figuras 2A-2D debido a su pequeño tamaño. Cada cavidad en la pluralidad de cavidades tiene una abertura y una superficie interna con dimensiones, por ejemplo, diámetro y altura, seleccionadas para proporcionar una configuración de microproyección deseada. Por ejemplo, las dimensiones internas de las cavidades tienen una cierta altura (o longitud) y diámetro, que pueden variar a lo largo de la altura como es evidente a partir de las microproyecciones a modo de ejemplo que se muestran en las Figuras 1A-1B. Las dimensiones de las cavidades de microproyección en el molde correlacionan exacta o aproximadamente, dependiendo de diversos factores en el proceso de fabricación, con las dimensiones de las microproyecciones acabadas en el conjunto. El experto en la materia entenderá que las cavidades en el molde pueden ser todas iguales o pueden diferir, para producir un conjunto de microproyección con las microproyecciones iguales o diferentes.

A continuación, y continuando la referencia a las Figuras 2A-2B, una cantidad de una formulación 22, que se describe con mayor detalle posteriormente, se coloca sobre un sustrato 24. Una capa de liberación opcional, tal como una lámina de silicona, se puede colocar sobre una superficie superior 26 del sustrato para facilitar la retirada del molde desde el sustrato. El sustrato puede incluir un hueco o depresión para retener la formulación (no se muestra en la Figura 2A). El sustrato también puede comprender opcionalmente canales para purgar un gas. El molde se coloca en contacto directo con la formulación 22, en el que el molde se orienta de un modo tal que la abertura de cada cavidad está en contacto con la formulación. Con respecto al dibujo de la Figura 2A, la abertura de cada cavidad está orientada hacia abajo. Es decir, el molde tiene una superficie superior 28 con lo cual se disponen las aberturas a cada cavidad en la pluralidad de cavidades que definen cada microproyección en el conjunto, y la superficie superior se coloca directamente en contacto con la formulación, de un modo tal que la formulación puede llenar cada cavidad. A continuación, la formulación se mueve o se transfiere a las cavidades mediante medios adecuados. En una realización, el medio adecuado es presión, indicada en la Figura 2C mediante flechas, tal como la flecha 30. El molde, la formulación, y el sustrato se colocan, por ejemplo, en una cámara de presión, con el fin de transferir la formulación a cada cavidad. El experto en la materia entenderá que son posibles y se contemplan alternativas a aplicar presión al molde. Por ejemplo, un molde diseñado con un puerto sobre la superficie opuesta a la superficie superior 28 o sobre una pared lateral puede proporcionar unión a un vacío para conseguir el movimiento de la formulación a la pluralidad de cavidades. Después del transporte de la formulación a las cavidades en la pluralidad, el molde se desprende fuera de la formulación de precursor y el sustrato de un modo tal que el precursor se retiene en las cavidades del molde, como se representa en la Figura 2D.

El molde se puede fabricar mediante una amplia diversidad de técnicas disponibles discutidas en la bibliografía. Por ejemplo, se puede fabricar mediante las técnicas que se discuten en el documento de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos n.º 2008/0269685. El molde puede estar hecho de materiales poliméricos sintéticos que tienen las propiedades mecánicas adecuadas. El molde debería tener unas propiedades mecánicas tales que la etapa de desprendimiento del molde se pueda llevar a cabo sin dificultad y sin dañar el molde. De ese modo, en una realización, el molde se fabrica a partir de un material flexible polimérico y en una realización es hidrófobo, y en otra realización es permeable a oxígeno, nitrógeno y/o dióxido de carbono.

El sustrato puede ser plano sobre la superficie orientada al molde. Alternativamente, y como se ha mencionado anteriormente, puede ser una depresión o cavidad adecuada para alojar la formulación de precursor de microproyección. El sustrato se puede hacer, por ejemplo, del mismo material del que está hecho el propio molde. El sustrato también se puede hacer de una resina de polímero, tal como politetrafluoroetileno, polietileno o polipropileno, o un metal, tal como acero inoxidable, titanio u oro. En una realización, se coloca un material en la depresión que retiene la formulación, particularmente en el caso en el que el molde y el sustrato son de naturaleza hidrófoba. Un material colocado en la cavidad ayuda a la distribución de la formulación en la depresión y la humectación de la interfase entre el sustrato y al molde. Un material a modo de ejemplo es un material no tejido o un

tejido enmallado no tejido, tal como una poliolefina no tejida disponible con el nombre comercial DELNET® (Delstar Technologies, Inc., Middletown, DE).

La colocación de la formulación de precursor se puede realizar por dispensación, por ejemplo con una pipeta, de una gota individual de la formulación de precursor sobre el sustrato. Alternativamente, se puede dispensar más de una gota sobre el sustrato, donde las múltiples gotas se pueden disponer en un patrón deseable. Si existe una depresión en el sustrato, la gota o gotas se pueden colocar en esa depresión.

La etapa de aplicar presión al molde, la formulación, y el sustrato se puede llevar a cabo, por ejemplo, colocando los componentes en una cámara de presión. Se pueden emplear presiones mayores de 0,2 atmósferas o mayores de 0,5 atmósferas o mayores de 1 atmósfera por encima de la presión atmosférica.

Un fin de la etapa de aplicar presión es reemplazar el aire en las cavidades de molde con formulación de precursor. Existen otras técnicas disponibles que ayudan a conseguir este objetivo, tales como las que se exponen en el documento de Solicitud de Patente Publicada n.º 2008/0269685. Puede ser deseable emplear una o más de estas técnicas alternativas y no llevar a cabo la etapa de aplicación de presión.

El Ejemplo 3 posterior proporciona detalles de la fabricación de los conjuntos de microproyección de acuerdo con los procesos que se describen en las Figuras 2A-2D. En el ejemplo de trabajo, se proporcionó un sustrato de metal con una lámina de liberación de silicona. Se aplicó una formulación de polímero y fluoresceína a la lámina de silicona, y el molde del conjunto de microproyección se colocó sobre la formulación, con las aberturas de cada cavidad en el molde en contacto directo con la formulación. El montaje sustrato-lámina de silicona-formulación-molde se colocó en una cámara de presión para transferir la formulación a las cavidades del molde. Después de la retirada de la presión, el molde se retiró del montaje por elevación de un borde del molde y elevación de un modo tal que el molde se desacoplara gradualmente del montaje. Los microconjuntos preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 se inspeccionaron ópticamente, y los resultados se muestran en las Figuras 3A-3B. En la Figura 3A, se observa una micrografía de la superficie superior del conjunto de microproyección, donde la formulación húmeda es visible en virtud del colorante de fluoresceína. Después del proceso de llenado de las cavidades de microproyección en el molde, la formulación está básica o completamente dispuesta dentro de las cavidades y básicamente no hay ninguna cantidad de formulación sobre la superficie del molde entre las aberturas de la cavidad. La Figura 3B muestra el microconjunto después del secado de la formulación y la pérdida del disolvente de la formulación, estando depositado el colorante de fluoresceína, representativo de un fármaco activo, en la región de la punta de cada microproyección.

La Figura 4 es una interpretación artística de una micrografía óptica de las microproyecciones en el conjunto, conjunto fabricado a partir del proceso que se detalla en las Figuras 2A-2D. Como se observa, el agente activo está dispuesto principalmente en la punta de cada microproyección, y la región basal de mayor diámetro de cada microproyección (zona basal 16 en la Figura 1A) está sustancialmente exenta de agente activo.

El experto en la materia entenderá que se puede invertir la orientación de los componentes en el proceso, y cambiarse el componente que se retira, o se "desprende". Por ejemplo, se puede colocar una cantidad de formulación sobre un molde que tenga las cavidades orientadas hacia arriba. Se coloca un sustrato o lámina flexible de material encima de la formulación. Se aplica presión a la lámina, la formulación de precursor, y al molde. El sustrato se desprende o se desacopla de la formulación y el molde de un modo tal que se retenga la formulación en las cavidades del molde.

Independientemente de si se desprende en molde o el sustrato, la etapa de desprendimientos se puede conseguir, por ejemplo, manualmente con los dedos o más habitualmente con una herramienta, tal como unas pinzas. Al llevar a cabo el desprendimiento manualmente, puede ser deseable observar que la formulación de precursor de microproyección esté entre el molde y el sustrato y ver que retrocede suavemente a medida que transcurre la operación de desprendimiento. También puede ser deseable intentar mantener una velocidad de desprendimiento más o menos constante. La velocidad se puede medir, por ejemplo, en milímetros por minuto. Se pueden emplear velocidades entre aproximadamente 1-10 mm/minuto, aproximadamente 3-7 mm/minuto, o aproximadamente 4-6 mm/minuto. También puede ser deseable intentar mantener un ángulo más o menos constante entre el molde a medida que se desprende y el sustrato. Es preferente que la velocidad de desprendimiento se controle de un modo tal que solo se deje formulación de microproyección en las cavidades del molde. Preferentemente, ninguna cantidad de la formulación debería formar un puente entre las cavidades o formar gotas en la superficie del molde fuera de las cavidades.

Alternativamente, se puede emplear un mecanismo para desprender el molde fuera de la disposición de componentes. Por ejemplo, el mecanismo puede ser un cilindro que se enrolla sobre el sustrato a una velocidad controlable, con el molde unido al cilindro con las cavidades del molde orientándose hacia el exterior. El molde puede estar unido, por ejemplo, con un adhesivo. Alternativamente, la unión puede tener lugar usando un modo de unión mecánico, por ejemplo protrusiones que se ajusten a través de orificios en el molde o un mecanismo que sujete sobre un extremo del molde.

La Figura 5 representa esquemáticamente un mecanismo para desprender un molde 30 de un sustrato 32 que tiene un depósito 34 poco profundo en el que se retiene el precursor de microproyección. Después de dispersar una formulación en el depósito, se coloca el molde de microaguja sobre el depósito llenado con formulación, de un modo tal que las aberturas de cada cavidad en el molde sean accesibles a la formulación. La totalidad o una parte de la formulación se transfieren a las cavidades del molde, por ejemplo, colocando el sustrato, la formulación y el molde en un vaso de presión. A continuación, y por referencia específica a la Figura 5 para esta parte del proceso, el sustrato, la formulación, y el molde se ponen en contacto con un cilindro 36. El cilindro se puede girar mediante un mecanismo 38 que se puede basar, por ejemplo, en una transmisión de rosca o un motor de pasos que acciona una polea (no se muestra) o mediante cualquier otro modo de producir un movimiento lineal del cilindro paralelo al sustrato, dejando que el cilindro gire libremente. A medida que el cilindro 36 y el molde 30 giran uno con respecto al otro, el molde se desprende del sustrato 32. A velocidades adecuadas y con cavidades de molde y propiedades de material de formulación adecuadas (por ejemplo, viscosidad, tensión superficial), las cavidades en el molde que definen cada microproyección en el conjunto retienen la formulación que, tras la retirada del disolvente de la formulación, produce un material sólido en cada cavidad que es una microproyección. Con respecto a los medios para transferir la formulación desde el depósito a las cavidades del molde, se ha de entender que la presión es meramente a modo de ejemplo. Otro enfoque es aplicar un vacío al cilindro de un modo tal que el molde se desprenda del sustrato, el fluido de formulación se extraiga en cada cavidad.

El mecanismo 38 puede operar bajo el control de un motor eléctrico, que a su vez puede operar bajo el control de un ordenador o microprocesador. El uso de motores eléctricos para producir movimiento controlado durante un intervalo corto se conoce bien en la técnica, así como el control por ordenador de motores eléctricos. Se puede hacer referencia, por ejemplo, a H. Wayne Beaty & James L. Kirtley, *Electric Motor Handbook* (McGraw-Hill 1998). El experto en la materia entenderá que alternativamente es posible mover el sustrato mientras el cilindro permanece estacionario, para conseguir el movimiento del molde fuera del depósito y su formulación.

Cuando se desprende el molde fuera de la formulación, la velocidad de desprendimiento tendrá influencia en si se retiene la formulación de precursor de microproyección en las cavidades del molde. Una mayor velocidad de desprendimiento, es decir, una mayor velocidad de retirada del molde de la formulación, tiende a dejar gotas de formulación residuales sobre la superficie del molde, mientras que una velocidad de retirada menor puede sacar toda la formulación de precursor de las cavidades en el molde. De ese modo, en una realización, la retirada del molde del contacto con la formulación se selecciona para conseguir la velocidad de retirada más rápida con una retención de formulación óptima y fiable en las cavidades del molde. De ese modo, por ejemplo, se podrían probar una diversidad de velocidades y ver las que producen una retención fiable para ese precursor particular y la geometría de la cavidad. La retención de la formulación en las cavidades de un molde se puede determinar, por ejemplo, examinando las cavidades al microscopio para ver si aparecen llenadas parcialmente, como se representa en la Figura 3B.

Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, se cree que el proceso de retención de la formulación de precursor de microproyección en las cavidades del molde se produce debido a que, dado que el molde se desprende del sustrato, se retiran gotas de precursor de la masa de la formulación de precursor y permanecen en las cavidades. Una hipótesis es que la retirada del precursor se produce debido a la tensión local creada por el desprendimiento. La tensión se crea mediante las fuerzas opuestas de cohesión del líquido a medida que se mueve fuera de la cavidad y la afinidad del líquido por la cavidad. El hecho de que se produzca esta retirada es inesperado, como lo es el hecho de que el proceso sea razonablemente reproducible y que las gotas que se retienen en cada una de las cavidades tengan aproximadamente el mismo volumen.

El Ejemplo 4 describe otro ejemplo de fabricación de un conjunto de microproyección de acuerdo con el proceso que se describe en las Figuras 2A-2D. En este ejemplo, un conjunto de microproyección fabricado a partir de una formulación de precursor de dextrano, sorbitol, el agente activo hormona paratiroidea humana, en tampón de histidina. Después de la transferencia de la formulación a las cavidades del molde, el molde se puso en contacto con un miembro móvil, tal como un cilindro como se representa en la Figura 5. El cilindro se hizo girar para desacoplar el molde del depósito, donde la etapa desacoplar el molde del sustrato se llevó a cabo en condiciones tales que la formulación transferida a las cavidades del molde se retuvo en las cavidades, y la cantidad de formulación a través de la pluralidad de cavidades fue básicamente uniforme. En este ejemplo, la uniformidad de la formulación retenida en las cavidades del molde se midió cuantificando la cantidad de agente activo (hormona paratiroidea humana) en cada microproyección. El coeficiente de variación en la cantidad de agente activo a través del conjunto de microproyecciones fue de un 10 %. En otras realizaciones, es preferente un coeficiente de variación de menos de un 10 %, más preferentemente de menos de un 7 %, y aún más preferentemente de menos de aproximadamente un 5 % o un 3 %.

Como se ha indicado anteriormente, las microproyecciones pueden tener, en algunos casos, una forma que se hace más gruesa hacia la base, por ejemplo microproyecciones que tienen aproximadamente el aspecto de un embudo, o más generalmente donde el diámetro de las microproyecciones crece más rápido que linealmente con el aumento de la distancia al extremo distal de la microproyección. Esta forma de microproyección se representa en la Figura 1A, donde la región basal 16 también se denomina "embudo" debido a su forma de tipo embudo. Para moldes diseñados para producir tales microproyecciones de tipo aproximadamente embudo, puede existir una tendencia del extremo

más delgado (distal) del embudo de retener precursor de microproyección mientras que el extremo más grueso (proximal) del embudo no lo retiene.

Generalmente, es deseable que la cantidad de formulación de precursor de microproyección retenida en las cavidades sea aproximadamente la misma de una cavidad a la siguiente. Por ejemplo, puede ser deseable que la desviación típica del volumen de la formulación de precursor sea menos de aproximadamente un 30 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 2 % del volumen medio de la formulación de precursor en las cavidades que retienen la formulación de precursor. Una forma alternativa de medir la variación en la cantidad de formulación de precursor de una cavidad a la siguiente en un conjunto es en términos de la cantidad de agente activo para las realizaciones donde la formulación de precursor de microproyección contiene un agente activo. Por ejemplo, puede ser deseable que la desviación típica de los volúmenes o pesos de agente activo en la pluralidad de las cavidades en el molde del conjunto de microproyección sea menos de aproximadamente un 30 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 2 % del volumen o el peso medio de agente activo en las cavidades que retienen la formulación de precursor.

En otra realización, se proporciona otro método de formación de un conjunto de microproyección. En esta realización, se aseguran uno o más moldes para una microaguja o un conjunto de microproyección en un elemento fijo formado por dos miembros, o mitades, que se acoplan de una forma tal que forman un depósito en el que se disponen los uno o más moldes. Se proporciona un puerto a través del elemento fijo y en el interior del depósito, a través del que se puede introducir un material de formulación para la formación de las microproyecciones en el conjunto. Un segundo puerto o respiradero permite el paso del aire que se desplaza tras la introducción de la formulación. El depósito se llena con formulación en una cantidad suficiente para llenar la pluralidad de cavidades en el molde. El elemento fijo se expone a continuación a medios que transfieren la formulación desde el depósito a las pluralidades en el molde, incluyendo los medios presión o vacío o una combinación de presión y vacío. Cualquier formulación que no se transfiera a las cavidades en el molde se retira a continuación de forma controlable de un modo tal que la formulación transferida a las cavidades se retenga en las cavidades, mientras se retira el exceso de formulación. De forma deseable ninguna cantidad de la formulación forma un puente entre cavidades o se forman gotas sobre la superficie del molde fuera de las cavidades.

Un aparato a modo de ejemplo adecuado para poner en práctica esta realización se muestra esquemáticamente en las Figuras 6A-6B. En la vista en sección transversal del elemento fijo 40 que se muestra en la Figura 6A, se mantiene un molde 42 entre el primer y el segundo miembros, 44, 46, del elemento fijo. El primer miembro 44 tiene una superficie interior 48 y el segundo miembro 46 tiene una superficie interior 50. Uno de los miembros, en esta realización el segundo miembro, tiene una cavidad 52 definida por un suelo ahuecado 54 y paredes laterales 56, 58. El primer y el segundo puertos, 60, 62, proporcionan comunicación fluida entre el entorno externo y la cavidad 52. Como se describirá posteriormente, los puertos, 60, 62, se usan durante el proceso de purgado y presurización con un gas, para la introducción de la formulación, y/o para la evacuación de la cavidad (por ejemplo, evacuación al vacío o evacuación presurizada). La Figura 6B es una vista superior en sección transversal del segundo miembro 46 tomada a lo largo de la línea B-B en la Figura 6A, que muestra la cavidad 52 y los puertos, 60, 62.

En uso, uno o más moldes de microproyección que tienen aberturas a una pluralidad de cavidades que definen microproyecciones individuales en el conjunto se colocan en el depósito formado cuando se ponen en contacto el primer y el segundo miembros del elemento fijo. En la Figura 6A, un molde individual 42 se asegura adyacente a la cavidad 52, donde las aberturas a la pluralidad de cavidades que definen las microproyecciones del conjunto están en comunicación fluida con la cavidad 52, también denominado depósito cuando los dos miembros están en una disposición de acoplamiento. En una realización, el depósito tiene una profundidad de al menos 0,05 mil (0,00127 mm), más preferentemente al menos 0,1 mil (0,00254 mm). Las aberturas de microproyección y las cavidades no se muestran en la Figura 6A debido a su pequeño tamaño. La formulación se introduce a través de uno de los puertos, tal como el puerto 62, y se purga aire o gas en la cavidad a través del otro puerto, tal como el puerto 60. Se introduce suficiente formulación en la cavidad para cubrir la pluralidad de aberturas en las cavidades en el molde. Alternativamente, sería posible dejar algunas cavidades de molde sin cubrir, por ejemplo con el fin de producir un conjunto más pequeño que el mayor que el molde puede producir. A continuación se cierra uno de los puertos, por ejemplo mediante una válvula adecuada, y el depósito se presuriza hasta lo deseado. Se puede unir un manómetro en el miembro 46 para medir la presión en la cavidad 52. La presurización del depósito se puede conseguir introduciendo formulación adicional en el depósito después de cerrar uno de los puertos o, alternativamente, se puede introducir un gas presurizado a través de uno de los puertos hasta que se alcance la presión deseada en el depósito. De forma deseable las cavidades del molde permanecerán cubiertas con la formulación mientras se presuriza el depósito. A continuación, la formulación que no se transfiere a las cavidades del molde se retira del depósito de elemento fijo de una forma tal que retenga dentro de las cavidades de molde la formulación que se transfiere a las cavidades de molde. La formulación se puede retirar por presión en un puerto, vacío en un puerto, o una combinación de vacío y presión en el primer y el segundo puertos.

El elemento fijo se puede proporcionar con un mecanismo que permita que los miembros 44, 46 se separen y se pongan conjuntamente usando una palanca u otro medio conveniente de manipulación. El mecanismo se puede diseñar de un modo tal que en una posición cerrada los dos miembros se presionen conjuntamente. Puede ser

deseable colocar el molde de conjunto de microproyección en el miembro con la cavidad cuando el miembro está en posición horizontal, y a continuación tener el miembro que mantiene el molde movable en posición vertical para acoplarse con el miembro opuesto para formar el elemento fijo con el molde asegurado entre los mismos.

5 En otra realización, el elemento fijo se diseña para contener más de un molde de conjunto de microproyección, donde los moldes pueden estar uno al lado de otro con las aberturas en las cavidades orientadas al depósito o donde los moldes se sitúan en una disposición opuesta, de un modo tal que las aberturas a las cavidades están orientadas entre sí.

10 Al igual que el método que se ha descrito anteriormente con respecto a las Figuras 2A-2D, como también con el uso del método basado en el elemento fijo que se representa en las Figuras 6A-6B se cree que el proceso de retención de la formulación de precursor de microproyección en las cavidades de molde se produce debido a que, a medida que el nivel de formulación de precursor cae, se retiran pequeñas gotas de formulación de precursor de la masa de la formulación de precursor y permanecen en las cavidades. El hecho de que se produzca esta retirada es
15 inesperado, como lo es el hecho de que el proceso sea reproducible y que las gotas que se retienen en las pluralidades de cavidades en el molde de conjunto de microproyección tengan un volumen uniforme de formulación a través de la pluralidad de cavidades, según se mide mediante el volumen de formación o mediante el peso de ingrediente activo en cada cavidad. Un volumen "uniforme" de formulación indica que una desviación típica de los volúmenes o los pesos de agente activo en la pluralidad de cavidades en el molde de conjunto de microproyección sea menos de aproximadamente un 30 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un
20 10 %, menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 2 % del volumen medio de formulación o del peso de agente activo en las cavidades que retienen la formulación de precursor.

Una variable que puede afectar en algunas circunstancias a si la formulación de precursor de microproyección permanece en las cavidades es la velocidad a la que se retira la formulación desde el depósito, después de la etapa de transferir la formulación a las cavidades, por ejemplo mediante presurización del depósito en el elemento fijo. Se selecciona una velocidad controlada de retirada de la formulación que permanece en el depósito después de la transferencia de la formulación a la pluralidad de cavidades, de modo que la formulación que no se transfiere a una cavidad y permanece en el depósito se retira mientras se retiene dentro de cada cavidad la cantidad completa de
25 formulación que se transfirió a la cavidad de microproyección que formará la zona de la punta de cada microproyección. Generalmente es adecuada una velocidad de retirada entre aproximadamente 0,1 cm/min y aproximadamente 10 cm/min, o entre aproximadamente 0,2 cm/min y 2 cm/min, o entre aproximadamente 0,5 cm/min y 1,5 cm/min. La velocidad de llenado puede ser mayor en comparación con la velocidad de retirada.

30 Alternativamente puede ser conveniente medir o controlar la velocidad de retirada en ml/min en lugar de en cm/min. Como se puede observar, cuando el molde no es rectangular, por ejemplo, cuando tiene una forma circular, la velocidad de retirada en cm/min podría no ser proporcional a la velocidad de retirada en ml/min. Para un depósito circular, la velocidad de retirada en ml/min puede variar, por ejemplo, iniciándose lentamente (en la parte superior del depósito), aumentando hasta que el nivel alcance la mitad del depósito, y disminuyendo hasta que se alcance el fondo del depósito.
35

Se podría esperar que las velocidades deseables de retirada de precursor para retención dependan al menos en cierta medida de la viscosidad y la tensión superficial del precursor de microproyección y de su ángulo de contacto con el material de molde. También se podría esperar que las velocidades deseables dependan al menos en cierta
40 medida del tamaño y la forma de las cavidades de molde y del tamaño y la forma del depósito. Por ejemplo, las cavidades de molde bastante grandes podrían no ser adecuadas para retener ciertos precursores de microproyección a cualquier velocidad de retirada.

Los Ejemplos 5-6 posteriores detallan dos ejemplos de trabajo del método de fabricación que usa un elemento fijo como se muestra en las Figuras 6A-6B, donde se fabricaron conjuntos de microproyección. Por referencia al Ejemplo 6, un conjunto de microproyección fabricado a partir de una formulación de precursor de dextrano, sorbitol, el agente activo hormona paratiroidea humana, en tampón de histidina. Se usó un elemento fijo dimensionado para retención de un molde de conjunto de microproyección en el depósito de elemento fijo (denominado en el Ejemplo 6 depósito "uno arriba"), y un elemento fijo dimensionado para retención de dos moldes de conjunto de microproyección en el
50 depósito de elemento fijo usado (denominado en el Ejemplo 6 depósito "dos arriba"). Después de la colocación de los uno o dos moldes en el elemento fijo, la formulación se introdujo en el depósito a través de uno de los puertos, con el segundo puerto en una posición abierta para purgar aire en el depósito. A continuación, el segundo puerto se cierra y la presión en el depósito se aumenta para transferir la formulación a la pluralidad de cavidades en el molde o moldes. La formulación que permanece en el depósito después de la etapa de transferencia se retira a continuación del depósito a una velocidad que retiene la formulación transferida en las cavidades del molde o moldes. El disolvente en la formulación en las cantidades de molde se retiró, por ejemplo, colocando el elemento fijo que contenía los moldes en un horno. El proceso se repitió a continuación con una segunda formulación introducida en el depósito del elemento fijo, para formar un conjunto de microproyección en el que la región basal de cada microproyección tenía una composición que difería de la composición de la región de la punta.
55
60
65

Al igual que con el método de desprendimiento de las Figuras 2A-2D, así como con el uso de un elemento fijo como se representa en las Figuras 6A-6B, se puede usar un molde con cavidades con forma aproximada de embudo.

El molde se puede fabricar mediante una gran diversidad de técnicas disponibles que se discuten en la bibliografía. Por ejemplo, puede estar hecho mediante las técnicas que se discuten en el documento de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos n.º 2008/0269685. El molde puede estar hecho de materiales poliméricos sintéticos que tienen propiedades mecánicas adecuadas. En general, se pueden usar moldes en esta realización que son menos flexibles que los que se usan en la realización de desprendimiento.

El experto en la materia entenderá que la retirada de la formulación del elemento fijo y/o la introducción de la formulación en el elemento fijo se puede conseguir mediante cualquier número de técnicas, que incluyen pero no se limitan a, manualmente o bajo el control de un microprocesador para asegurar una velocidad uniforme de movimiento del fluido. En los ejemplos de trabajo, se usó una bomba de jeringa controlada por microprocesador para introducir fluido en el elemento fijo, y para retirar fluido del mismo.

En cualquiera de las dos realizaciones que se han discutido anteriormente en el presente documento, una vez se han llenado las cavidades de molde, parcial o completamente con formulación de precursor de microproyección, se secan para retirar el disolvente de la formulación, para producir un material sólido en cada cavidad que forma las microproyecciones en el conjunto. Se pueden aplicar una o más capas adicionales de formulación sobre la primera, preferentemente después de que se haya secado, mediante un método igual o diferente. Los Ejemplos 1 y 2 ilustran conjuntamente este enfoque. Como entenderá el experto en la materia, la formulación adicional puede tener una composición diferente de la primera, donde la primera formulación contiene por lo general el agente activo de un modo tal que el agente se disponga en la punta de las microproyecciones, y la segunda formulación carece del agente activo y forma la región basal de las microproyecciones que no puede penetrar el *stratum corneum*.

El experto en la materia entenderá que las diversas etapas en los métodos que se describen en el presente documento, que implican dispensar formulación, poner en contacto formulación con el molde, transferir formulación a las cavidades del molde, y desacoplar el molde de la formulación o retirar la formulación de un elemento fijo, individual o colectivamente, se pueden llevar a cabo a temperaturas iguales o diferentes. En una realización todas las etapas se llevan a cabo a temperatura ambiente, por ejemplo, entre aproximadamente 23-25 °C para recuperar la formulación que no está retenida en la pluralidad de cavidades.

El experto en la materia entenderá que los métodos que se describen en el presente documento pueden incluir la etapa de recuperar la formulación que no está retenida en la pluralidad de cavidades en el molde. Por ejemplo, después de retirar la formulación del elemento fijo, la formulación se puede recuperar para reutilizar o para análisis. Por ejemplo, después de desacoplar el molde de la formulación depositada sobre el sustrato, la formulación se puede recuperar para reutilizar o análisis. En una realización, se recupera al menos aproximadamente un 90 %, preferentemente un 95 %, de la formulación no retenida en la pluralidad de las cavidades.

En los métodos que se han descrito anteriormente, la transferencia de la formulación a la pluralidad de cavidades se consigue mediante una etapa de transferencia, que puede ser, por ejemplo, presurizando la formulación, pretendiendo que la formulación se introduzca en el depósito del elemento fijo o la formulación que está depositada sobre un sustrato (en cuyo caso el sustrato-formulación y el molde se presurizan generalmente de forma conjunta). El experto en la materia puede seleccionar una presión que sea adecuada para conseguir la transferencia de la formulación a las cavidades del molde, y entenderá las variables que guían la selección de la presión óptima, que incluyen pero no se limitan a volumen, propiedades de la formulación, área, y temperatura. En una realización, se selecciona una presión en el intervalo de 0,1-1 atmósferas (10,1-101 kPa), y en realizaciones preferentes, se aplica una presión de al menos aproximadamente 0,1 atm (10,1 kPa), al menos aproximadamente 0,5 atm (50,7 kPa), o al menos aproximadamente 1,0 atm (101 kPa).

D. Formulaciones para las microproyecciones y el conjunto de microproyección

Se puede insertar una amplia diversidad de formulaciones en las cavidades de molde mediante los procesos que se describen en el presente documento. La formulación también se denomina "formulación de precursor" para reflejar que la formulación introducida en las cavidades de molde es un precursor del material sólido resultante del que están hechas las microproyecciones y/o el conjunto de microproyección. Por lo general, el disolvente de la formulación de precursor se retira para producir el material final del que está hecho el microconjunto aunque, sin embargo, se puede diseñar que se produzcan otros cambios en la formulación de precursor (tales como reticulación o reacciones) o se produzcan por casualidad.

En general las formulaciones de precursor comprenden al menos un agente activo (por ejemplo, fármaco o agente terapéutico), al menos un disolvente, un polímero opcional, y otros ingredientes opcionales tales como azúcares, antioxidantes, conservantes, etc. Alternativamente, las formulaciones de precursor comprenden al menos un polímero, al menos un disolvente, un agente activo opcional, y otros ingredientes opcionales tales como azúcares, antioxidantes, conservantes, etc. Opcionalmente se podrían añadir tensioactivos para ajustar la tensión superficial.

El documento de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos n.º 2008/0269685 desvela una amplia diversidad de materiales adecuados para las formulaciones de precursor.

Los agentes terapéuticos activos que se pueden colocar en las microproyecciones mediante los métodos que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fármacos de molécula pequeña, proteínas, péptidos, ácidos nucleicos, y similares. En los Ejemplos de trabajo 5 y 6 posteriores, se usó hormona paratiroidea humana (hPTH) como agente activo a modo de ejemplo. Las vacunas son otro agente terapéutico a modo de ejemplo que se puede incluir en la formulación para la dispensación en las microproyecciones del conjunto. El documento de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos n.º 2008/0269685 desvela una amplia diversidad de sustancias activas adecuadas.

La formulación de precursor de microproyección puede comprender uno o más polímeros. Los polímeros son preferentemente biocompatibles. En otra realización, los polímeros son preferentemente biodegradables. Mediante este término se pretende que un polímero se degrade en las condiciones esperadas de uso *in vivo* (por ejemplo, inserción en la piel), independientemente del mecanismo de biodegradación. Algunos mecanismos de biodegradación a modo de ejemplo incluyen disgregación, dispersión, disolución, erosión, hidrólisis, y degradación enzimática.

Algunos polímeros a modo de ejemplo adecuados para su uso en formulaciones de precursor de microproyección incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), poli(caprolactona), polianhídridos, poliaminas, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, polifosfoésteres, poliortocarbonatos, polifosfazenos, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), hidroxixelulosa, polifosfoésteres, dextrano, tetraalmidón, polisacáridos naturales o modificados, hialuronidasa, quitina, y copolímeros, terpolímeros y las mezclas de estos. En una realización, la formulación comprende dextrano, y es preferentemente un dextrano con un peso molecular entre aproximadamente 20.000-100.000 Daltons, más preferentemente entre 40.000-80.000 Daltons, y aún más preferentemente entre 40.000-70.000 Daltons. En ejemplos específicos, se usa dextrano con un peso molecular de 70.000 Daltons (70 kDa).

La formulación de precursor de microproyección también puede comprender uno o más azúcares. Algunos azúcares a modo de ejemplo que se pueden incluir en un conjunto de microproyección incluyen dextrosa, fructosa, galactosa, maltosa, maltulosa, iso-maltulosa, manosa, lactosa, lactulosa, sacarosa, y trehalosa. También se pueden emplear alcoholes azúcares, por ejemplo lactitol, maltitol, sorbitol, y manitol. También se pueden usar de forma ventajosa ciclodextrinas en los conjuntos de microproyección, por ejemplo α , β , y γ ciclodextrinas, por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina y metil- β -ciclodextrina. Los azúcares y los alcoholes azúcares también pueden ser útiles en la estabilización de ciertos agentes activos (por ejemplo, proteínas) y en la modificación de las propiedades mecánicas de las microproyecciones mediante un efecto de tipo plastificante. En una realización, el sorbitol es un azúcar incluido en la formulación, y en otra realización, la formulación comprende sorbitol y un dextrano.

La biodegradabilidad de un conjunto de microproyección se puede facilitar por inclusión de polímeros hinchables en agua tales como PVP reticulada, almidón glicolato sódico, celulosas, gomas naturales y sintéticas, o alginatos.

Los conjuntos de microproyección son adecuados para una amplia diversidad de sustancias farmacológicas. Algunos agentes activos adecuados que se pueden administrar incluyen las clases amplias de compuestos tales como, a modo de ilustración y no de limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerígenos, incluyendo agentes antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos; agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañas; antieméticos; fármacos antiparkinsonianos; antipruriginosos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para trastorno por déficit de atención y trastorno por déficit de atención e hiperactividad; preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de los canales de calcio, agentes antianginosos, agentes para el sistema nervioso central, beta-bloqueantes y agentes antiaritmicos; agentes cáusticos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para tos y resfriado, incluyendo descongestivos; citoquinas; diuréticos; materiales genéticos; remedios herbales; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucémicos; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos esenciales; agentes oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes para aliviar el dolor tales como agentes anestésicos; parasimpáticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluyendo agentes antiasmáticos; sedantes; esteroides, incluyendo progestágenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y agentes anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpatomiméticos; agentes para mejorar la curación de tejidos; tranquilizantes; vasodiladores incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales; vesicantes; y las combinaciones de los mismos.

Algunos ejemplos de péptidos y proteínas que se pueden usar con los conjuntos de microproyección son oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotropa (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, luterina u hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH),

insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, kiotorfina, taftsin, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humoral tímico, factor tímico sérico, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, cerúleo, bradiquinina, uroquinasa, caliceína, 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 hormona tiroidea, hormona estimulante tiroidea, hormona paratiroidea, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de liberación de hormona de crecimiento, proteína morfogénica ósea, y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos. Los peptidil fármacos también incluyen análogos sintéticos de LHRH, por ejemplo, buserelina, deslorelina, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolide (leuprorelina), lutrelina, nafarelina, triptorelina, y sales farmacológicamente activas de los mismos.

Los agentes activos macromoleculares adecuados para administración de conjunto de microproyección 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 fragmento de los mismos. Algunos anticuerpos terapéuticos incluyen Orthoclone OKT3 (muromonab CD3), ReoPro (abciximab), Rituxan (rituximab), Zenapax (daclizumab), Remicade (infliximab), Simulect (basiliximab), Synagis (palivizumab), Herceptin (trastuzumab), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin), CroFab, DigiFab, Campath (alemtuzumab), y Zevalin (ibritumomab tiuxetano).

Los agentes activos macromoleculares adecuados para administración de conjunto de microproyección también pueden incluir vacunas tales como, por ejemplo, las aprobadas en los Estados Unidos de América para uso frente a ántrax, difteria/tétanos/tos ferina, hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* de tipo b, papilomavirus humano, influenza, encefalitis japonesa, sarampión/paperas/rubéola, enfermedades meningocócicas (por ejemplo, vacuna de polisacáridos meningocócica y vacuna de conjugado meningocócica), enfermedades pneumocócicas (por ejemplo, vacuna de polisacáridos pneumocócica y vacuna de conjugado meningocócica), poliomielitis, rabia, rotavirus, herpes, viruela, tétanos/difteria, tétanos/difteria/tos ferina, tifus, varicela, y fiebre amarilla.

Debido a que los conjuntos de microproyección penetran la piel humana, puede ser deseable tomar medidas que tiendan a eliminar la presencia de microorganismos en el conjunto. Tales etapas incluyen, por ejemplo, el uso de una formulación con una concentración de azúcar que actúe como un agente osmótico para deshidratar microorganismos en la formulación. Una técnica alternativa es el uso de un pH no fisiológico (por ejemplo, por debajo de pH 6 y por encima de pH 8) para retardar el crecimiento y destruir la viabilidad microbiana. La formulación se puede preparar con disolventes orgánicos que a continuación se sequen con el fin de deshidratar los microorganismos. Además del efecto de deshidratación, el uso de disolventes orgánicos también es inherentemente bactericida dado que alteran las membranas celulares bacterianas. Además, los conjuntos de microproyección se pueden envasar en un entorno cerrado herméticamente con baja cantidad de oxígeno para retardar los microorganismos aeróbicos y destruir finalmente su viabilidad. Los conjuntos 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 antimicrobiano farmacéuticamente aceptable en la formulación o el envase. Algunos ejemplos de tales agentes son cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, clorbutanol, meta cresol, ésteres de ácido hidroxibenzoico, fenol, y timerosal.

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

Se pueden añadir antioxidantes a la formulación, por ejemplo para proteger el agente activo de la oxidación. Algunos antioxidantes a modo de ejemplo 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, ditercutilfenol, vitamina E, lecitina, y etanolamina.

Se ha de entender que mientras que los métodos se han descrito junto con las realizaciones específicas preferentes de los mismos, la descripción precedente se pretende que ilustre y no que limite el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la materia con la que está relacionada la invención.

Cuando se describe en el presente documento un documento de patente, de solicitud de patente, o publicación que contiene definiciones expresas, se debería entender que las definiciones expresas se aplican al documento descrito de patente, publicación de patente, o publicación en el que se encuentran, y no al resto del texto de la presente solicitud, en particular las reclamaciones de la presente solicitud.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para que proporcionen a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completa de la forma de poner en práctica los métodos que se describen en el presente documento, y no se pretende que sean limitantes del alcance de lo que los presentes inventores consideran que es su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deberían suponer algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C y la presión es o está cerca de la presión atmosférica.

Ejemplo 1

Proceso general para moldear un conjunto

Se esteriliza un molde de microaguja, por ejemplo mediante calentamiento o irradiación gamma en seco. Se prepara una formulación que contiene un 25 % de albúmina de suero bovino (BSA), un 20 % de alcohol polivinílico, un 27 % de trehalosa, y un 28 % de maltitol, con un total de un contenido de sólidos de un 20 % en agua. Se dispensa sobre el molde una cantidad de formulación (denominada en el presente documento formulación de precursor), por ejemplo, 20 µl. La formulación se extiende manualmente sobre el molde usando una pipeta de transferencia con una punta recortada. El molde se cubre con formulación y a continuación se agita vorticialmente durante cinco segundos usando un instrumento de vibración comercial para distribuir uniformemente la formulación a través del molde. El molde con la formulación que la cubre se coloca en un vaso de presión a 1 atm durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se retira la presión. El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32 °C, durante aproximadamente 30 minutos a 1 hora. A continuación el conjunto se retira del molde usando una cinta adhesiva de doble cara, y se une opcionalmente a un soporte.

Ejemplo 2

Proceso general para moldear conjuntos de dos capas

Después de la etapa de secado y antes de la retirada del molde del Ejemplo 1, se moldea una capa adicional sobre el molde usando un procedimiento similar. La capa adicional consiste en 75 µl de un 20 % en peso del copolímero catiónico de metacrilato EUDRAGIT® EPO (copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetil, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo) en una mezcla 3:1 de etanol y alcohol isopropílico. La capa adicional se aplica uniformemente al molde usando un portaobjetos de vidrio. El molde se coloca en un vaso de presión y se presurizada a 1 atm durante 2 minutos. La presión se libera y se deja que el molde se seque en el vaso de presión durante un período adicional de cinco minutos, sin alterarlo. El molde se seca de nuevo en la incubadora durante 1 hora a 32 °C, y a continuación se retira del molde.

Ejemplo 3

Colocación del precursor de microproyección en las cavidades del molde usando desprendimiento

Se fabricó un conjunto de microproyección como sigue a continuación. Se colocó una lámina de silicona sobre un sustrato metálico plano. Se dispensaron 125 µl de una formulación de precursor de microproyección en forma de una gota sobre la lámina de silicona usando una micropipeta. Se colocó un molde de conjunto de microproyección flexible y polimérico sobre la formulación con la pluralidad de aberturas a la pluralidad de cavidades que definen las microproyecciones individuales orientadas a la formulación y la superficie superior del molde en contacto directo con la formulación. Cada cavidad en la pluralidad de cavidades, en la que la cavidad incluía tanto la región de la punta como la región basal (o región de "embudo") tenía un volumen de aproximadamente 1 nL. La formulación se extendió para cubrir un área de 1" x 1" (2,54 cm x 2,54 cm) en el molde aplicando presión manualmente al lado posterior del molde con unas pinzas. El montaje se colocó en un vaso de presión y se presurizó a 50 psi (344,7 kPa) durante 1 minuto. Se liberó la presión y el montaje se retiró del vaso de presión. Agarrando una esquina del molde con las pinzas, se desprendió el molde de la lámina de silicona.

La superficie de molde flexible se ajustó bien a la superficie de la lámina de silicona. Cuando se examinó el molde (después del llenado) al microscopio (usando luz UV), las cavidades aparecían uniformemente llenas en condiciones húmedas (Figura 3A). No se observó ninguna cantidad de formulación en el área del embudo y el llenado se confinó únicamente a las cavidades de aguja.

El molde de silicona con la formulación en las cavidades se secó en una incubadora a 32 °C durante 30 minutos a 1 hora. Como se muestra la Figura 3B, las cavidades continúan apareciendo uniformemente llenas después del secado. A continuación se colocó el molde sobre el portador de molde, se comprobó la alineación con una rasqueta de TEFLON®, y la distancia de la rasqueta se ajustó a 17 mil (0,043 cm) desde el punto más bajo del molde. Se cargaron 700 µl de una segunda formulación, una solución "basal", en el área del conjunto y se extendieron con un cubreobjetos de tereftalato de polietileno (PET). El molde con la solución basal se presurizó 50 psi (344,7 kPa) durante 1 minuto. El exceso de solución se limpió usando la rasqueta, montada perpendicular al molde. La capa

basal se secó en una campana de humos a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación se secó a 32 °C en una incubadora durante un mínimo de 15 minutos. Esto dio como resultado un conjunto de microproyección, que se inspeccionó ópticamente y se muestra una micrografía en la Figura 4.

5 Ejemplo 4

Colocación de precursor de microproyección en cavidades de molde usando desprendimiento

Se preparó una formulación compuesta por un 14 % de dextrano 70, un 4,8 % de sorbitol, un 2,8 % de hormona paratiroidea humana (1 - 34) (hPTH) en disolvente de tampón de histidina, pH 5,5. La formulación se filtró hasta esterilidad a través de un filtro de 0,22 micrómetros. Se dispensaron 250 µl de la formulación en un depósito poco profundo, se colocó un molde de silicona esterilizado previamente encima del depósito poco profundo con las aberturas a cada cavidad de cada microaguja en el molde orientadas hacia abajo de un modo tal que la formulación pudiera entrar en las cavidades. Las cavidades de microproyección en el molde se llenaron con el precursor de formulación por presurización del sustrato con el depósito lleno de formulación y el molde a 50 psi (344,7 kPa) en una cámara de presión durante 1 minuto. A continuación el molde se unió a un cilindro y el cilindro se hizo girar a una velocidad de 2 - 4 mm/min para desprender el molde del depósito poco profundo. Se retuvo la cantidad deseable de formulación de precursor en las cavidades del molde y se secó a 32 °C durante 30 minutos. A continuación se revistió una capa basal encima del precursor seco como se ha descrito en el Ejemplo 3, para formar un conjunto de microestructura (troquelado en 1 cm² de diámetro). Para analizar el contenido de hPTH en cada conjunto de microproyección, el conjunto se inspeccionó ópticamente, y se muestra una micrografía en la Figura 4. Se observa el fármaco concentrado en las puntas de las microproyecciones. A continuación se disolvió el microconjunto en tampón y se midió el contenido de hPTH por HPLC. Con un tamaño de muestra de 30 conjuntos sometidos a ensayo, el contenido medio de hPTH por conjunto fue de 32,9 mg con un coeficiente de variación de un 10 %.

25 Ejemplo 5

Colocación de precursor de microproyección en molde usando elemento fijo

Se proporcionó un molde de 1 pulgada por 1 pulgada (2,54 cm x 2,54 cm). Cada cavidad en la pluralidad de cavidades en el molde, en el que la cavidad incluía tanto la región de la punta como la región basal (o región de "embudo"), tenía un volumen de aproximadamente 1 nl. Se preparó una formulación de precursor de microproyección comprendida por un 2,1 % de hPTH (1-34), un 14 % de tetraalmidón, y un 4,8 % de sorbitol en disolvente de tampón de histidina, pH 5,5.

Se proporcionó un elemento fijo comprendido por un primer y un segundo miembros (Figura 6A). El segundo miembro comprendía una cavidad cilíndrica (denominada depósito) con un diámetro de 22 mm y una profundidad de 20 mil (0,508 mm), para dar un volumen de aproximadamente 200 µl. Los miembros del elemento fijo estaban hechos de metal revestido con politetrafluoroetileno (PTFE).

Se sumergió el cuello de una jeringa estéril de 1 ml en la formulación y se extrajo aproximadamente 1 ml en el barril. El aire atrapado en el interior del barril cerca de la cabeza del émbolo se retiró con golpecitos suaves a la jeringa. Se unió un tubo a un puerto de entrada en el elemento fijo y el extremo opuesto del tubo se unió al cuello de la jeringa. La línea se purgó para asegurar que no hubiera ninguna burbuja de aire en el tubo.

El molde se cargó en el elemento fijo, y se sujetó con una abrazadera. La jeringa con la formulación se colocó en una bomba de jeringa, que a continuación se encendió, y la formulación se introdujo en el depósito del elemento fijo a 0,95 ml/minuto. Después del llenado, la formulación del depósito fluye a la entrada de purgado. Cuando la formulación se llena aproximadamente 2 pulgadas (5,1 cm) en el tubo la entrada de purgado, se detiene la bomba de jeringa.

Se empleó una válvula para cerrar el tubo de entrada de purgado. A continuación, la presión en el depósito se aumentó gradualmente a 50 psi (344,7 kPa). Durante el proceso de aumento de presión, mientras la formulación ocupa la cavidad del molde para reemplazar el aire en la cavidad el nivel de la formulación en el tubo de entrada de purgado caerá en cierta medida, de modo que puede ser necesario bombear formulación adicional para mantener el nivel de formulación en el tubo a aproximadamente 2 pulgadas (5,1 cm) durante el curso de la presurización. Cuando se alcanzaron 50 psi (344,7 kPa), la presión se mantuvo durante 1 minuto y a continuación se liberó gradualmente.

La etapa de retirar la formulación de precursor de microproyección comenzó. Esta etapa se prolonga durante un período de 6-10 minutos, de modo que la velocidad media de retirada de aproximadamente 200 µl de formulación fue aproximadamente 20-30 µl/min. La formulación se retiró a una velocidad inicial de aproximadamente 15 µl/min, aumentando a una velocidad mayor a medida que el nivel de formulación alcanzaba el centro del molde y a continuación de nuevo a una velocidad inferior a medida que el nivel de formulación continuaba disminuyendo. Cuando se completó la retirada de la formulación líquida del depósito, la formulación se trasladó al tubo de entrada. La bomba se detuvo, se abrió el elemento fijo, y el molde se retiró y se colocó en una placa de Petri. El molde se examinó para uniformidad de llenado y manchas de precursor de microproyección alrededor de la periferia. Después

del secado del molde en una incubadora a 32 °C durante 30 minutos, se cerró la cubierta de la placa de Petri, la placa se colocó en una bolsa de papel de aluminio y se selló térmicamente con relleno de nitrógeno, y a continuación se almacenó en un refrigerador a 4 °C.

- 5 Se moldeó una capa adicional (25 % de poli(ácido láctico-co-glicólico) en acetonitrilo) sobre la formulación en las cavidades de molde y se secó durante una noche. El conjunto resultante se retiró del molde usando una tira de PET con adhesivo revestido doble 1513. El conjunto se cortó una muesca con un diámetro de 11 mm, se etiquetó, y se almacenó en una cámara seca.
- 10 Se determinaron el contenido de agente activo y la pureza usando HPLC. La desviación típica del contenido de agente activo en las cavidades del molde fue ~ 6 %.

Ejemplo 6

- 15 Colocación de precursor de microproyección en cavidades de molde usando desprendimiento

Se obtuvo un molde para un conjunto de microproyección de 18 mm por 30 mm. Se preparó un precursor que comprendía un 14 % de dextrano 70, un 4,8 % de sorbitol, un 2,1 % de hormona paratiroidea humana (1 - 34) (hPTH) en disolvente de tampón de histidina, pH 5,5. La formulación de precursor se filtró hasta esterilidad a través de un filtro de 0,22 µm.

Se proporcionaron elementos fijos que comprendían un primero y un segundo miembros (Figura 6A). En un elemento fijo, el segundo miembro comprendía una cavidad (o depósito) cilíndrica con un diámetro de 22 mm y una profundidad de 53 mil (1,35 mm, denominado en el presente documento "depósito uno arriba"). En un segundo elemento fijo, el segundo miembro comprendía un depósito rectangular con una longitud de 28 mm y una anchura de 16 mm (denominado en el presente documento "depósito dos arriba"). El elemento fijo con el depósito dos arriba se puede orientar vertical u horizontalmente en uso.

Se sumergió el cuello de una jeringa de 2 ml (esterilizada mediante autoclave) en el precursor y se extrajeron aproximadamente 1,5 ml de formulación de precursor en el barril. Unos golpecitos suaves retiraron cualquier cantidad de aire atrapado en la jeringa. Se unió un tubo de entrada al cuello la jeringa y la línea se purgó para asegurar que no hubiera burbujas de aire en el tubo.

El molde se cargó en el elemento fijo, y se sujetó con abrazadera. La jeringa con la formulación se colocó en una bomba de jeringa. La bomba de jeringa se encendió y la formulación se introdujo en la cavidad del elemento fijo a una velocidad de 0,95 ml/min. Después del llenado, la formulación de precursor de depósito fluyó a la entrada de purgado. Cuando la formulación de precursor se llena aproximadamente 2 pulgadas (5,1 cm) en el tubo de entrada de purgado, se detiene la bomba de jeringa.

Se empleó una válvula para cerrar el tubo de entrada de purgado. La presión en el depósito se aumentó a continuación gradualmente a 50 psi (344,7 kPa), como se describe en el Ejemplo 5. Después de la presurización, la formulación de precursor se retiró del depósito a una cierta velocidad. Se retuvo una cantidad deseable de formulación de precursor entre las cavidades del molde o moldes después de la finalización de la retirada de la formulación de precursor del depósito. La formulación de precursor en las cavidades del molde se secó a 32 °C durante 30 min. A continuación se revistió la capa basal encima de la formulación de precursor seca como se ha descrito en los ejemplos anteriores, para formar un conjunto de microestructura (troquelado en 1 cm² de diámetro).

Para analizar el contenido de hPTH en cada conjunto de microproyección, el conjunto se disolvió en tampón y se midió el contenido de hPTH por HPLC. Como se muestra en la siguiente tabla, la cantidad de formulación de precursor retenida en las cavidades de microproyección por cm² de conjunto se vio afectada por varios factores que incluyen, pero no se limitan a, orientación del depósito, profundidad, velocidad de retirada del precursor, etc.

Grupo	Tipo de depósito	Orientación	Profundidad del depósito mil (mm)	Velocidad de retirada (mm/min)	Contenido de hPTH (µg/cm ² de conjunto)
1	Cilíndrico (uno arriba)	NA	52 (1,3)	12	21,6 ± 2,8
2	Rectangular (dos arriba)	Vertical	35 (0,89)	3	52,1 ± 5,9
3	Rectangular (dos arriba)	Vertical	35 (0,89)	12	86,1 ± 9,2
4	Rectangular (dos arriba)	Vertical	49 (1,24)	7,5	74,7 ± 9,8

Grupo	Tipo de depósito	Orientación	Profundidad del depósito mil (mm)	Velocidad de retirada (mm/min)	Contenido de hPTH ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de conjunto)
5	Rectangular (dos arriba)	Vertical	63 (1,6)	3	$45,3 \pm 2,8$
6	Rectangular (dos arriba)	Vertical	63 (1,6)	12	$66,5 \pm 4,1$
7	Rectangular (dos arriba)	Horizontal	63 (1,6)	3	$18,8 \pm 2,7$

Aunque se han discutido anteriormente cierto número de aspectos y realizaciones a modo de ejemplo, los expertos en la materia reconocerán ciertas modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones de los mismos. Por lo tanto, se pretende que las siguientes reivindicaciones anexas y las reivindicaciones introducidas a continuación se interpreten para incluir la totalidad de tales modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Método para formar un conjunto de microproyección, que comprende:

- 5 dispensar una cantidad de una formulación (22) sobre un molde (20) que tiene una pluralidad de cavidades para microproyecciones individuales en el conjunto, en el que el molde y la formulación se ponen en contacto de un modo tal que la pluralidad de cavidades estén en comunicación fluida con la formulación;
cubrir la formulación sobre el molde con un sustrato;
transferir la formulación a la pluralidad de cavidades; y
10 retirar la formulación en exceso del molde de forma que retenga la formulación en cada una de la pluralidad de cavidades para formar el conjunto de microproyección.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que retirar la formulación en exceso del molde incluye desacoplar el molde del sustrato.

3. Método para fabricar un conjunto de microproyección, que comprende:

- 20 situar un molde que comprende una pluralidad de cavidades para formar microproyecciones en un conjunto de microproyecciones en un elemento fijo (40), el elemento fijo comprendido por un primer miembro (44) y un segundo miembro (46) y al menos un puerto (60, 62), situándose el molde entre el primer y el segundo miembros;
introducir una formulación en el elemento fijo a través del al menos un puerto de un modo tal que la formulación ponga en contacto aberturas con la pluralidad de cavidades en el molde;
transferir la formulación introducida en el elemento fijo en la pluralidad de cavidades; y
25 retirar la formulación del elemento fijo a una velocidad mediante la cual la formulación transferida a la pluralidad de cavidades se retenga en cada cavidad de la pluralidad para formar el conjunto de microproyección.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que transferir comprende transferir formulación en la pluralidad de cavidades aplicando presión a la formulación dispensada en el molde.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que retirar la formulación en exceso del molde consigue una retención uniforme de formulación en cada una de la pluralidad de cavidades, según se manifiesta mediante una desviación típica en la cantidad de formulación retenida en cada cavidad menor o igual que aproximadamente un 10 % de la cantidad media de formulación retenida en las cavidades.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 5, en el que retirar la formulación en exceso del molde se consigue elevando un borde del molde y desprendiendo gradualmente el molde de la formulación y el sustrato a una velocidad controlada.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la velocidad controlada de desacoplamiento se lleva a cabo mediante un miembro giratorio (36) sujetable al molde.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que las etapas que transferir y retirar consiguen una retención uniforme de la formulación en cada una de la pluralidad de cavidades, según se manifiesta mediante una desviación típica en la cantidad de formulación retenida en cada cavidad menor o igual que aproximadamente un 10 % de la cantidad media de formulación retenida en las cavidades.

9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o la reivindicación 3, que comprende además recuperar la formulación que no se retiene en la pluralidad de cavidades.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que se recupera al menos aproximadamente un 90 % de la formulación no retenida en la pluralidad de las cavidades.

11. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que una o más de las etapas en el método se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 23-25 °C.

12. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la formulación comprende al menos un polímero disuelto en un disolvente, comprendiendo además el método retirar el disolvente de la formulación retenida en la pluralidad de cavidades.

13. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además aplicar una segunda formulación sobre el molde.

14. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la pluralidad de cavidades sobresale en el molde desde una superficie de molde aproximadamente plana.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que para al menos una cavidad en la pluralidad de cavidades, el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye monótonamente en función de la distancia al plano desde la superficie del molde.
- 5 16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye más rápidamente cuando el plano está cerca de la superficie del molde que cuando el plano está más lejos de la superficie del molde.
- 10 17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el diámetro de la intersección de la al menos una cavidad con un plano paralelo a la superficie de molde plana disminuye linealmente en función de la distancia a la superficie del molde para un intervalo de distancias cercano a la superficie del molde y a continuación disminuye linealmente pero más lentamente para un segundo intervalo de distancias más alejado de la superficie del molde.
- 15 18. El método de acuerdo con la reivindicación 3 u 8, en el que situar incluye situar un molde en el que la pluralidad de cavidades son cavidades alargadas con una dimensión más larga y una dimensión más corta, y el molde se mantiene en el elemento fijo de modo que la dimensión más larga de cada cavidad en la pluralidad de cavidades es aproximadamente horizontal.
- 20 19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 8 o 18, en el que las etapas de introducir y retirar formulación se llevan a cabo con el control de un microprocesador.
20. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 8, 18 o 19, que comprende además retirar el molde con formulación retenida del elemento fijo.
- 25 21. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la formulación comprende al menos un polímero disuelto en un disolvente, comprendiendo el método además retirar el disolvente de la formulación retenida en cada una de la pluralidad de cavidades.

10

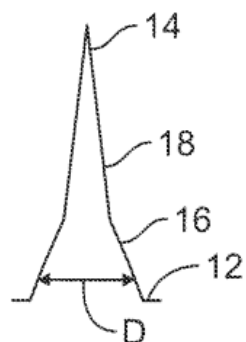


FIG. 1A



FIG. 1B

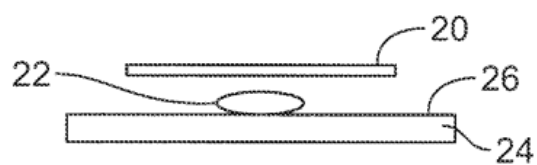


FIG. 2A

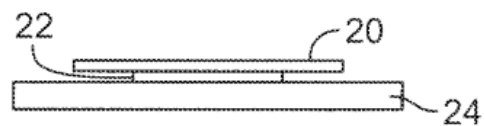


FIG. 2B

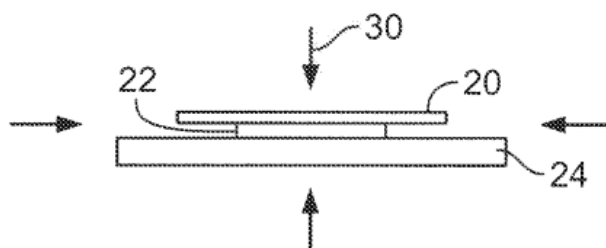


FIG. 2C

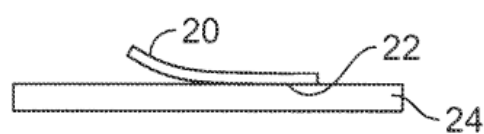


FIG. 2D

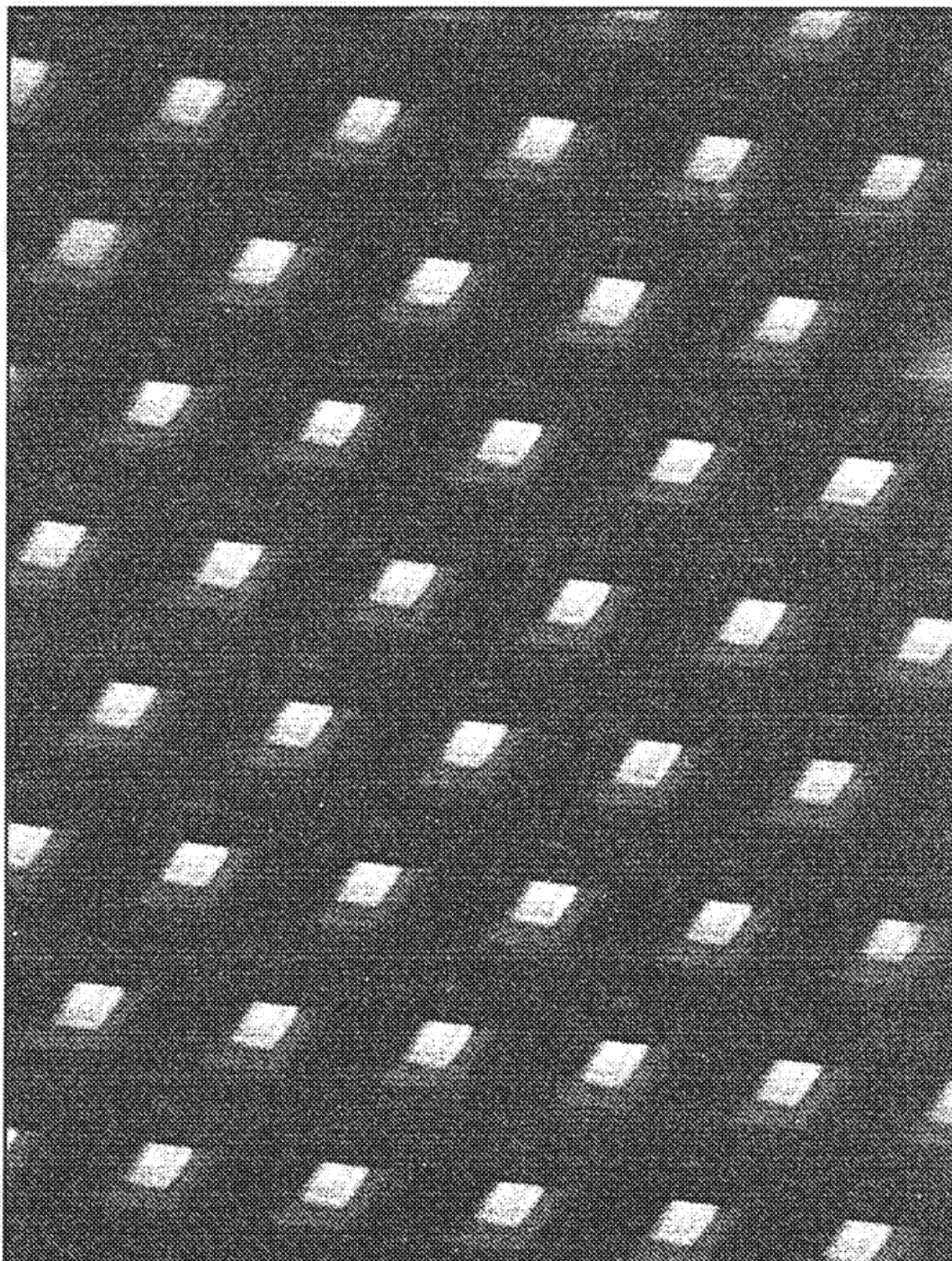


FIG. 3A

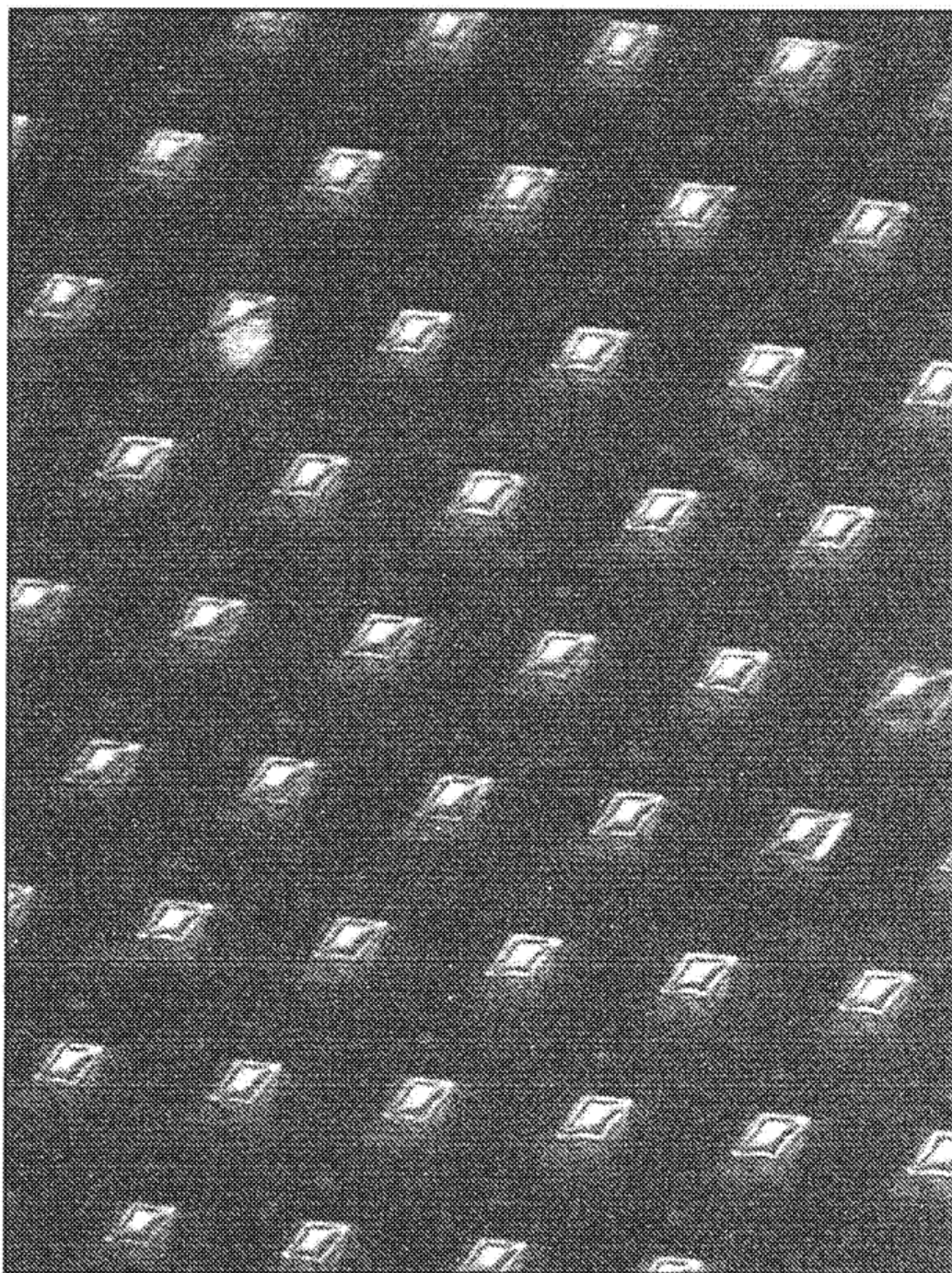


FIG. 3B

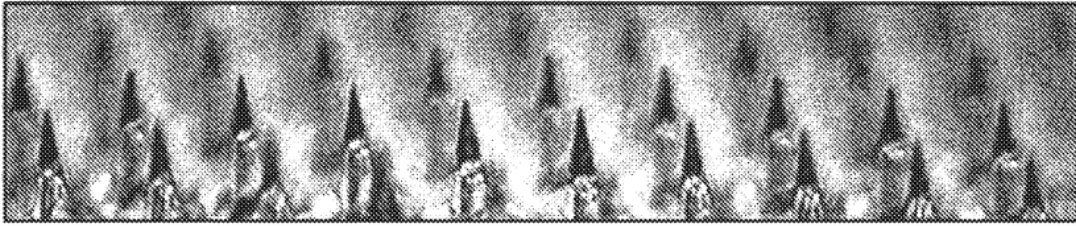


FIG. 4

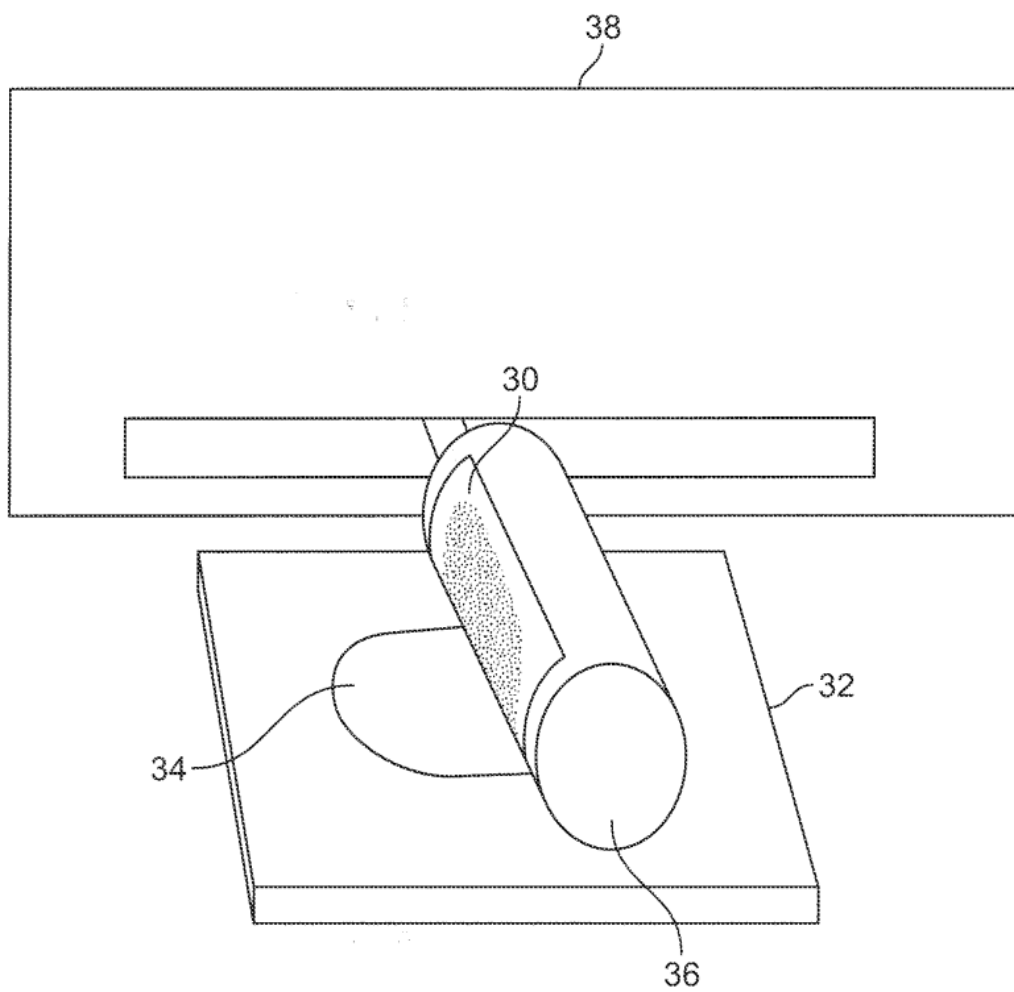


FIG. 5

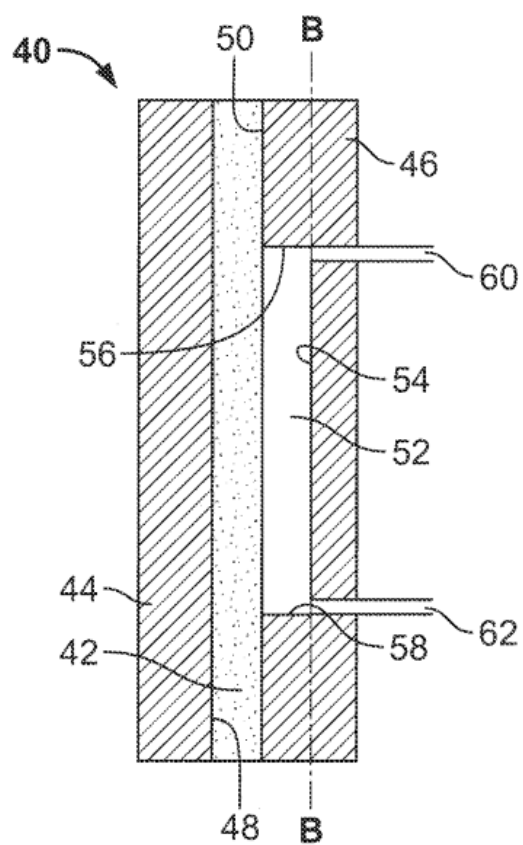


FIG. 6A

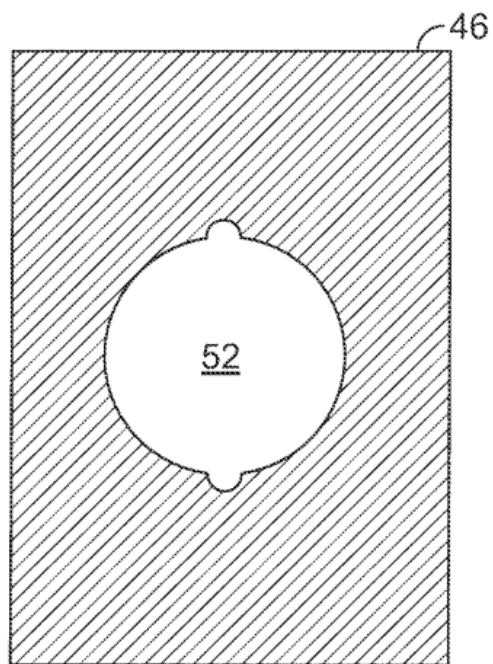


FIG. 6B