

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 722**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/18</b>	(2007.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)
<b>A61M 5/32</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2014 PCT/JP2014/053197**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14126104**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2014 E 14751401 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2957297**

54 Título: **Composición de recubrimiento de microagujas y dispositivo de microagujas**

30 Prioridad:

**13.02.2013 JP 2013025954**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.12.2018**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)  
408, Tashirodaikan-machi  
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**SUGAHARA, TAKUYA y  
MACHIDA, KAZUYA**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

**ES 2 692 722 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**

Composición de recubrimiento de microagujas y dispositivo de microagujas

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición de recubrimiento de microagujas y a un dispositivo de microagujas.

**Técnica anterior**

Como medio para administrar de manera percutánea un agente, se conoce un dispositivo de microagujas. En algunos de tales dispositivos, se forma un recubrimiento que contiene un fármaco y un espesante (por ejemplo, documento de patente 1).

10 Además, se conocen una composición que incluye una preparación compuesta por una sustancia biológicamente activa y un contraíón potenciador de la viscosidad (documento de patente 2) y una formulación de recubrimiento que tiene un pH menor de aproximadamente 6 y que contiene al menos un contraíón poco volátil (documento de patente 3). Además, se conocen una composición que incluye una preparación compuesta por una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente peptídico y al menos un contraíón (documento de patente 4) y una  
 15 composición que incluye una preparación compuesta por un componente biológicamente activo y un contraíón no volátil, que tiene solubilidad y estabilidad al pH potenciadas cuando se seca (documento de patente 5). Además de estas composiciones, existe un recubrimiento que contiene una sustancia activa biológica y un aditivo, en donde se usa un bajo contenido de un aminoácido como ejemplo del aditivo (documento de patente 6).

**Lista de menciones**

20 **Bibliografía de patentes**

Documento de patente 1: US 2008/0213461 A1

Documento de patente 2: JP-T-2007-511508

Documento de patente 3: JP-T-2007-536988

Documento de patente 4: JP-T-2008-528509

25 Documento de patente 5: JP-T- 2007-527392

Documento de patente 6: WO2011/150144

**Sumario de la invención**

**Problema técnico**

30 Sin embargo, se ha encontrado que en los documentos de patente 1 y 2, el efecto de aumento de la viscosidad del recubrimiento es insuficiente incluso si el material ejemplificado como espesante está contenido y que es difícil mantener una cantidad suficiente de una sustancia fisiológicamente activa necesaria para su administración en una composición de recubrimiento cuando la composición de recubrimiento se aplica a la punta de una microaguja.

35 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de recubrimiento de microagujas que tiene una viscosidad suficiente y un dispositivo de microagujas que incluye una capa de recubrimiento formada a partir de la composición.

**Solución al problema**

La composición de recubrimiento de microagujas de la presente invención se define en las reivindicaciones.

40 Ajustando el número de moles del ácido para un mol del aminoácido básico dentro del intervalo mencionado anteriormente, el aminoácido básico puede disolverse en una disolución acuosa a una alta concentración (por ejemplo, el 20% p/p o más) para proporcionar una composición de alta viscosidad, y la composición puede controlarse al espesor y la forma deseados cuando se recubre sobre una microaguja. Por consiguiente, puede mantenerse una cantidad suficiente de una sustancia fisiológicamente activa necesaria para la administración sobre una microaguja. Cuando el número de moles del ácido para un mol del aminoácido básico es  $1/(N+1)$  o menos, puesto que el contenido del ácido en la composición de recubrimiento es bajo, la composición de recubrimiento no  
 45 puede disolver el aminoácido básico. En cambio, cuando el número de moles del ácido para un mol del aminoácido básico es 2 o más, puesto que el contenido del aminoácido básico en la composición de recubrimiento se reduce, la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa se reduce. Por consiguiente, la composición de recubrimiento permite que la sustancia fisiológicamente activa contenida en la misma esté presente de manera estable, ajustando los números de moles del ácido para un mol del aminoácido básico dentro del intervalo mencionado anteriormente.

5 En la composición de recubrimiento de microagujas, el ácido es preferiblemente un ácido que tiene un punto de fusión de 40°C o más, más preferiblemente al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, y ácido aspártico, y lo más preferiblemente al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido cítrico y ácido tartárico. El uso de un ácido de este tipo puede disolver una mayor cantidad de un aminoácido básico en una composición de recubrimiento. Además, la concentración del aminoácido básico en la composición de recubrimiento puede aumentarse, y la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida puede mejorarse adicionalmente.

10 En la composición de recubrimiento de microagujas, el aminoácido básico es preferiblemente arginina. El uso de arginina como aminoácido básico puede mejorar notablemente la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento.

15 En la composición de recubrimiento de microagujas, la concentración del aminoácido básico es preferiblemente del 20% p/p o más basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas. Un contenido del aminoácido básico del 20% p/p o más puede mejorar la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento de microagujas.

La viscosidad de la composición de recubrimiento de microagujas a 25°C es preferiblemente de 10 a 45000 mPa·s. Ajustando la viscosidad dentro de un intervalo de este tipo, puede minimizarse el goteo cuando la microaguja se recubre con la composición para mejorar el rendimiento del producto.

20 La presente invención también proporciona un dispositivo de microagujas que incluye una capa de recubrimiento formada a partir de la composición de recubrimiento de microagujas sobre una microaguja. En este caso, la capa de recubrimiento se forma preferiblemente sobre la porción de punta de la microaguja y más preferiblemente se forma sólo sobre la porción de punta de la microaguja.

#### **Efectos ventajosos de la invención**

25 Según la presente invención, se proporciona una composición de recubrimiento de microagujas que tiene una viscosidad suficiente. La aplicación de la composición de recubrimiento de microagujas puede proporcionar un dispositivo de microagujas en el que se estabiliza una sustancia fisiológicamente activa como fármaco.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una vista en perspectiva que ilustra una realización de un dispositivo de microagujas.

La figura 2 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea II-II de la figura 1.

30 La figura 3 incluye los diagramas (a), (b) y (c) que ilustran una realización de un método de producción de un dispositivo de microagujas.

La figura 4 es un gráfico que muestra la estabilidad de insulina en una disolución acuosa que contiene arginina y un ácido a una razón molar específica.

35 La figura 5 es un gráfico que muestra la estabilidad de hormona del crecimiento en una disolución acuosa que contiene arginina y un ácido a una razón molar específica.

#### **Descripción de las realizaciones**

40 Se describirán ahora realizaciones preferidas con referencia a los dibujos. Obsérvese que en la descripción de los dibujos, los mismos elementos se indican mediante los mismos símbolos de referencia, y se omitirá la descripción repetida. Una parte de los dibujos está dibujada de manera exagerada para una fácil comprensión, y las razones dimensionales no concuerdan necesariamente con las de la descripción.

45 La figura 1 es una vista en perspectiva que ilustra una realización de un dispositivo de microagujas. El dispositivo de microagujas 1 mostrado en la figura 1 incluye un sustrato 2, una pluralidad de microagujas 3 dispuestas bidimensionalmente sobre el sustrato 2 y capas de recubrimiento 5 dispuestas sobre las microagujas 3. Las capas de recubrimiento 5 se forman a partir de la composición de recubrimiento de microagujas de la presente invención, y es preferible eliminar al menos parte del componente volátil.

El sustrato 2 es una base para soportar las microagujas 3. El área del sustrato 2 es preferiblemente de 0,5 a 10 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente de 1 a 5 cm<sup>2</sup> y además preferiblemente de 1 a 3 cm<sup>2</sup>. Puede constituirse un sustrato que tiene un tamaño deseado uniendo una pluralidad de los sustratos 2.

50 Las microagujas 3 tienen cada una una microestructura que tiene preferiblemente una altura (longitud) de 50 a 600 μm. En este caso, la administración de la sustancia fisiológicamente activa (excluyendo antígeno de vacuna de encefalitis japonesa, a continuación en el presente documento, el término simple "sustancia fisiológicamente activa" referido a una sustancia fisiológicamente activa distinta de antígeno de vacuna de encefalitis japonesa) contenida en

la composición de recubrimiento de microagujas se garantiza ajustando la longitud de las microagujas a de 3 a 50  $\mu\text{m}$  o más. Además, ajustando la longitud de las microagujas a de 3 a 600  $\mu\text{m}$  o menos, es posible impedir que las microagujas entren en contacto con los nervios y de ese modo reducir ciertamente el riesgo de dolor e impedir ciertamente el riesgo de hemorragia. Además, cuando las longitudes de las microagujas 3 son de 500  $\mu\text{m}$  o menos, la sustancia fisiológicamente activa puede administrarse eficazmente en una cantidad que debe entrar dentro de la piel, y es posible la administración sin perforar la membrana basal. Las longitudes de las microagujas 3 son de manera particularmente preferible de 300 a 500  $\mu\text{m}$ .

En este caso, las microagujas 3 son cada una una estructura convexa y significan una estructura de una forma acicular o que incluye una forma acicular en un sentido amplio. La microaguja no se limita a una acicular que tiene una punta afilada y puede ser una que tiene una punta roma. Cuando la microaguja 3 tiene una estructura cónica, el diámetro en la base es preferiblemente de aproximadamente 50 a 200  $\mu\text{m}$ . Aunque las microagujas 3 son cónicas en esta realización, las formas de las microagujas pueden ser una pirámide poligonal, tal como pirámide cuadrangular, u otra forma.

Las microagujas 3 están dispuestas normalmente con espacios entre medias para dar una densidad tal que están dispuestas de aproximadamente una a diez microagujas para 1 milímetro (mm) de la fila de las agujas. En general, las filas adyacentes están separadas entre sí por una distancia sustancialmente igual que el espacio entre las agujas en una fila, y la densidad de agujas es de 100 a 10000 agujas por 1  $\text{cm}^2$ . Una densidad de 100 agujas o más puede perforar eficazmente la piel. En cambio, una densidad que excede 10000 agujas es difícil que mantenga la resistencia de las microagujas 3. La densidad de las microagujas 3 es preferiblemente de 200 a 5000 agujas, más preferiblemente de 300 a 2000 agujas y además preferiblemente de 400 a 850 agujas.

Los ejemplos del material del sustrato 2 o las microagujas 3 incluyen silicio, dióxido de silicio, cerámica, metales (tales como acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo y cobalto), y materiales de resina naturales o sintéticos, y considerando la antigenicidad de la microaguja y el precio unitario del material, el material es de manera particularmente preferible un polímero biodegradable, tal como poli(ácido láctico), poliglicolida, poli(ácido láctico)-co-poliglicolida, pululano, caprolactona, poliuretano o polianhidrato, o un polímero no biodegradable, por ejemplo, un material de resina natural o sintético, tal como policarbonato, poli(ácido metacrílico), etileno-acetato de vinilo, politetrafluoroetileno o polioximetileno. Además, se prefieren también polisacáridos, tales como ácido hialurónico, hialuronato de sodio, pululano, dextrano, dextrina y sulfato de condroitina.

Los ejemplos del método de producción del sustrato 2 o las microagujas 3 incluyen un procedimiento de ataque químico en húmedo y procedimiento de ataque químico en seco usando sustratos de silicio, mecanizado de precisión usando un metal o una resina (tal como procesamiento con descarga eléctrica, procesamiento con láser, procesamiento por troceado, procesamiento por estampado en relieve en caliente y procesamiento por moldeo por inyección), y corte mecánico. El sustrato 2 y las microagujas 3 se moldean de manera integral mediante estos métodos de procesamiento. Los ejemplos de un método para fabricar las microagujas 3 huecas incluyen un método que implica fabricar microagujas 3 y luego someter las microagujas 3 a procesamiento secundario con láser, por ejemplo.

El dispositivo de microagujas 1 incluye unas capas de recubrimiento 5 sobre las microagujas 3, y es preferible formar las capas de recubrimiento 5 mediante aplicación de una composición de recubrimiento de microagujas. Los ejemplos del método de aplicación incluyen recubrimiento por pulverización y recubrimiento por inmersión, y se prefiere el recubrimiento por inmersión. En la figura 1, aunque las capas de recubrimiento 5 se forman sobre todas las microagujas 3, las capas de recubrimiento 5 pueden formarse sólo sobre una parte de la pluralidad de microagujas 3. Además, en la figura 1, las capas de recubrimiento 5 se forman sólo sobre las porciones de punta de las microagujas 3 pero pueden formarse para cubrir la totalidad de cada una de las microagujas 3. Además, las capas de recubrimiento 5 pueden formarse sobre el sustrato 2.

Las figuras 3(a), (b) y (c) son diagramas que ilustran una realización del método de producción de un dispositivo de microagujas 1. En este método, en primer lugar, tal como se muestra en la figura 3(a), la composición de recubrimiento de microagujas 10 se deposita mediante barrido sobre una placa de máscara 11 con una espátula 12 en la dirección de la flecha A. Al hacer esto, las porciones de abertura 13 se llenan con la composición de recubrimiento de microagujas 10. Posteriormente, tal como se muestra en la figura 3(b), se insertan microagujas 3 en las porciones de abertura 13 de la placa de máscara 11. Posteriormente, tal como se muestra en la figura 3(c), las microagujas 3 se extraen de las porciones de abertura 13 de la placa de máscara 11. Al hacer esto, se permite que la composición de recubrimiento de microagujas 10 se adhiera sobre las microagujas 3. La composición de recubrimiento de microagujas 10 puede adherirse sobre el sustrato 2. Posteriormente, el componente volátil en la composición de recubrimiento de microagujas 10 sobre las microagujas 3 se retira mediante un método, es decir, secado con aire, secado a vacío, una combinación de los mismos, o similares. Al hacer esto, las capas de recubrimiento 5 se adhieren de manera rígida sobre las microagujas 3 y normalmente adquieren una forma vítrea o sólida para producir un dispositivo de microagujas 1. El contenido en humedad de las capas de recubrimiento 5 es habitualmente el 55% en masa o menos, preferiblemente el 30% en masa o menos y más preferiblemente el 10% en masa o menos, basándose en la masa total de las capas de recubrimiento 5. El método descrito anteriormente impide que la composición de recubrimiento de microagujas de adherencia 10 gotee. El término goteo se refiere al flujo de la composición de recubrimiento desde la punta de la aguja y significa que la porción H en la figura 3(c) se

alarga.

Las alturas H de las capas de recubrimiento 5 que se adhieren a las microagujas 3 se ajustan mediante la holgura (hueco) C mostrada en la figura 3(b). Esta holgura C se define por la distancia desde las bases de las microagujas 3 hasta la superficie de la placa de máscara 11 (el grosor del sustrato 2 no está implicado en la holgura C), y se determina dependiendo de la tensión de la placa de máscara 11 y las longitudes de las microagujas 3. El intervalo de la distancia de la holgura C es preferiblemente de 0 a 500  $\mu\text{m}$ . Cuando la distancia de la holgura C es cero, significa que la composición de recubrimiento de microagujas 10 se aplica a la totalidad de cada una de las microagujas 3. La altura H de la composición de recubrimiento de microagujas 10 que se adhiere sobre cada una de las microagujas 3 varía dependiendo de la altura de la microaguja 3 y puede ser de 0 a 500  $\mu\text{m}$ , habitualmente de 10 a 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 30 a 300  $\mu\text{m}$  y de manera particularmente preferible de aproximadamente 40 a 250  $\mu\text{m}$ . Con el fin de usar eficazmente la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento de microagujas 10, es preferible localizar la composición de recubrimiento de microagujas 10 en una parte de cada una de las microagujas, es decir, la porción de punta de la aguja, y también desde el punto de vista de la estimulación de la piel y la razón de transferencia de un fármaco a la piel, es preferible localizar la composición 10 en el área de 200  $\mu\text{m}$  desde la punta. Puesto que la composición de recubrimiento de microagujas 10 permite que se disuelva un aminoácido básico en una disolución acuosa a una alta concentración (por ejemplo, el 20% p/p o más) y tiene una alta viscosidad, es posible formar las capas de recubrimiento 5 sobre una parte de cada una de las microagujas. La composición de recubrimiento de microagujas 10 mantenida sobre la microaguja 3 de tal forma puede formar una capa de recubrimiento 5, preferiblemente, en una forma de gotita o casi esférica, sobre la porción de punta de la microaguja 3, tras la eliminación del componente volátil, y se inserta en la piel simultáneamente cuando la microaguja 3 perfora la piel.

El grosor de cada una de las capas de recubrimiento 5 que se adhieren sobre las microagujas 3 tras el secado es preferiblemente menor de 50  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor de 40  $\mu\text{m}$  y además preferiblemente de 1 a 30  $\mu\text{m}$ . En general, el grosor de la capa de recubrimiento 5 que se adhiere a la microaguja es el promedio de los grosores medidos sobre la superficie de la microaguja 3 tras el secado. El grosor de cada una de las capas de recubrimiento 5 que se adhieren sobre la superficie de las microagujas 3 puede aumentarse aplicando una pluralidad de películas de recubrimiento de la composición de recubrimiento de microagujas 10, es decir, repitiendo la etapa de adherencia tras la adhesión de la composición de recubrimiento de microagujas 10.

En la adhesión de la composición de recubrimiento de microagujas 10 a las microagujas 3, es preferible mantener constantes la temperatura y humedad del entorno de instalación del aparato. Además, cuando la composición de recubrimiento de microagujas 10 comprende agua, el entorno puede llenarse con agua, según se necesite. Al hacer esto, puede impedirse la transpiración del agua en la composición de recubrimiento de microagujas 10 todo lo posible.

La figura 2 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea II-II de la figura 1. Tal como se muestra en la figura 2, el dispositivo de microagujas 1 incluye un sustrato 2, microagujas 3 dispuestas sobre el sustrato 2 y capas de recubrimiento 5 dispuestas sobre las microagujas 3. Las capas de recubrimiento 5 que se adhieren a las microagujas comprenden una sustancia fisiológicamente activa, un aminoácido básico y un ácido y pueden producirse, por ejemplo, a través del procedimiento descrito anteriormente.

La composición de recubrimiento de microagujas 10 comprende una sustancia fisiológicamente activa, un aminoácido básico y un ácido, en la que el número de moles del ácido para un mol del aminoácido básico es mayor de  $1/(N+1)$  y menor de 2, en donde N representa la valencia del ácido. El número de moles del ácido para un mol del aminoácido básico es preferiblemente  $1/N$  o más y 1 o menos.

El término sustancia fisiológicamente activa usado en la presente invención incluye fármacos que se usan para todas las terapias en el campo médico. Los ejemplos de la sustancia fisiológicamente activa incluyen fármacos profilácticos (antígenos), agentes antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales, analgésicos, combinaciones de analgésicos, anestésicos, anorécticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, preparaciones antimigrañosas, fármacos contra los mareos, fármacos contra las náuseas, antineoplásicos, fármacos antiparkinsonianos, antipruríticos, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos incluyendo aquellos para el estómago y los intestinos y las vías urinarias, agentes anticolinérgicos, simpaticomiméticos, derivados de xantina, preparaciones cardiovasculares incluyendo bloqueantes de canales de calcio, betabloqueantes, agonistas beta, antiarrítmicos, antihipertensivos, inhibidores de ACE, diuréticos, vasodilatadores incluyendo vasos sanguíneos cerebrales, periféricos y coronarios generales, estimulantes del sistema nervioso central, preparaciones para la tos y el resfriado, descongestivos, agentes de diagnóstico, hormonas, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, parasimpaticolíticos, agentes parasimpaticomiméticos, prostaglandina, proteína, péptidos, polipéptidos, psicoestimulantes, sedantes y tranquilizantes.

Los antígenos no están particularmente limitados y pueden ser polinucleótidos (vacunas de ADN y vacunas de ARN), antígenos peptídicos y vacunas a base de proteínas. Específicamente, los ejemplos de los antígenos incluyen proteína, polisacáridos, oligosacáridos, lipoproteína, virus atenuados o inactivados tales como citomegalovirus, virus

- de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de la rubéola y virus de la varicela zóster, bacterias atenuadas o inactivadas tales como *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, estreptococos del grupo A, *Legionella pneumophila*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum* y *Vibrio cholerae*, y antígenos en una forma de mezcla de los mismos. El término “antígeno” incluye un gran número de vacunas disponibles comercialmente que contienen sustancias activas antigénicas, tales como vacunas de la gripe, vacuna de la enfermedad de Lyme, vacuna de la rabia, vacuna del sarampión, vacuna de las paperas, vacuna de la varicela, vacuna de la viruela, vacuna de la hepatitis, vacuna de pertussis y vacuna de la difteria, y también antígenos que se usan en terapia de vacuna para cáncer, arteriosclerosis, enfermedad nerviosa, enfermedad de Alzheimer, y así sucesivamente. Además, el antígeno puede ser un material alergénico que tiene antigenicidad (sensibilidad), tal como una variedad de metales y productos químicos. Por ejemplo, en una prueba de alergia para esclarecer el antígeno de dermatitis atópica y la terapia de la misma, pueden usarse polvos domésticos tales como polvo y ácaros inactivados, diversos tipos de polen, y así sucesivamente. Además, los ejemplos del antígeno incluyen antígenos reconocidos por células T inflamatorias implicadas en síntomas o enfermedad autoinmunitaria intersticial mediada por células T.
- 15 La concentración de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento de microagujas 10 es preferiblemente del 0,01 al 50% p/p, y más preferiblemente del 0,1 al 40% p/p, basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas 10. Si la concentración de la sustancia fisiológicamente activa es el 0,01% p/p o más, en la administración a la piel, puede liberarse una cantidad eficaz de la sustancia fisiológicamente activa dentro de la piel para presentar una eficacia farmacológica suficiente.
- 20 El aminoácido básico no está particularmente limitado y es uno o más de, por ejemplo, lisina, histidina, arginina, ornitina y carnitina y es preferiblemente una forma libre del mismo. En particular, desde el punto de vista de ampliar el intervalo de selección del ácido, se prefiere al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lisina, histidina y arginina, y se prefiere más arginina.
- 25 La concentración del aminoácido básico en la composición de recubrimiento de microagujas 10 es preferiblemente del 20% p/p o más, más preferiblemente del 30% p/p o más y además preferiblemente del 40% o más, basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas 10, desde el punto de vista de la viscosidad. Un contenido del aminoácido básico del 20% p/p o más puede mejorar la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento de microagujas 10. Una concentración del aminoácido básico del 70% p/p o menos hace que la manipulación en la aplicación a las microagujas 3 sea fácil.
- 30 Además, la concentración del aminoácido básico en las capas de recubrimiento 5 preparadas aplicando la composición de recubrimiento de microagujas 10 a las microagujas 3 y eliminando el componente volátil es preferiblemente del 40% p/p o más basándose en la masa total de la capa de recubrimiento 5. Además, la razón de la concentración del aminoácido básico en las capas de recubrimiento 5 con respecto a la concentración de aminoácido básico en la composición de recubrimiento de microagujas 10 (concentración del aminoácido básico en las capas de recubrimiento 5/concentración de aminoácido básico en la composición de recubrimiento de microagujas 10) es preferiblemente de 4,5 o menos, más preferiblemente 3 o menos y además preferiblemente 2 o menos. Cuando la razón es 4,5 o menos, la composición de recubrimiento de microagujas 10 puede aplicarse fácilmente a las microagujas 3, y la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa en las capas de recubrimiento 5 puede mejorarse.
- 35 El ácido en la composición de recubrimiento de microagujas 10 es preferiblemente un ácido que tiene un punto de fusión de 40°C o más. El uso de un ácido de este tipo permite que el aminoácido básico esté presente a una alta concentración (por ejemplo, el 20% p/p o más) en la composición de recubrimiento de microagujas 10 y puede mejorar la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento de microagujas 10. En particular, el ácido es preferiblemente al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico y ácido aspártico, y más preferiblemente al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido cítrico y ácido tartárico. La concentración del ácido en la composición de recubrimiento de microagujas 10 es preferiblemente del 5% al 50% p/p y más preferiblemente del 10% al 30% p/p basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas 10. La combinación del aminoácido básico y el ácido pasa a tener un estado amorfo tras el secado. Además, puesto que el aminoácido básico y el ácido tienen un peso molecular bajo, puede esperarse una solubilización rápida de las capas de recubrimiento 5 cuando las microagujas 3 perforan la piel.
- 40 La composición de recubrimiento de microagujas 10 puede comprender, además de la sustancia fisiológicamente activa, el aminoácido básico y el ácido, una disolución acuosa, por ejemplo, agua purificada, solución salina fisiológica o un tampón tal como tampón fosfato, tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón tris-ácido clorhídrico o tampón glicina-hidróxido de sodio. El contenido de estas disoluciones acuosas es preferiblemente del 5% al 75% en masa basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas 10. Un contenido que excede el 75% en masa tiende a no obtener una viscosidad suficiente durante el recubrimiento, y un contenido de menos del 5% en masa tiende a hacer que la disolución de la composición sea difícil.
- 45 50 55 60 La composición de recubrimiento de microagujas 10 puede comprender, además del aminoácido básico mencionado

anteriormente, una sal de lisina farmacéuticamente aceptable. La adición de una sal de lisina farmacéuticamente aceptable puede mejorar adicionalmente la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa.

La sal de lisina farmacéuticamente aceptable es preferiblemente clorhidrato. La concentración de clorhidrato de lisina puede ser del 0,1% al 20% p/p basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas 10. En una concentración que excede el 20% p/p, el clorhidrato de lisina puede no disolverse, y en una concentración de menos del 0,1% p/p, la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa puede ser insuficiente.

Además, la composición de recubrimiento de microagujas 10 puede comprender además un portador de polímero (espesante) como componente opcional. Los ejemplos del portador de polímero incluyen poli(óxido de etileno), polihidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polihidroxipropilmetilcelulosa, polimetilcelulosa, dextrano, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, pululano, carmelosa sódica, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, dextrano y toma arábica. El peso molecular promedio en peso del polietilenglicol usado como portador de polímero es preferiblemente superior a 600 y no superior a 500000.

El portador de polímero es preferiblemente un portador que tiene una alta compatibilidad (miscibilidad uniforme) con la sustancia fisiológicamente activa, y ejemplos particularmente preferidos son hidroxipropilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico) y pululano.

El contenido del portador de polímero en la composición de recubrimiento de microagujas 10 es del 0,005% al 30% en masa, preferiblemente del 0,01% al 20% en masa y más preferiblemente del 0,05% al 10% en masa, basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas 10. Además, es necesario que este portador de polímero tenga un determinado grado de viscosidad para evitar el goteo en algunos casos, y la viscosidad a temperatura ambiente (25°C) es preferiblemente de 100 a 100000 mPa·s. Una viscosidad más preferida es de 500 a 60000 mPa·s.

Además de la descripción anterior, la composición de recubrimiento de microagujas 10 puede comprender, según se necesite, un agente solubilizante o promotor de la absorción, tal como carbonato de propileno, crotamitón, L-mentol, aceite de menta, limoneno o adipato de diisopropilo, un agente auxiliar del efecto farmacológico, tal como salicilato de metilo, salicilato de glicol, L-mentol, timol, aceite de menta, vainillilamida del ácido nonílico o extracto de *Capsicum*.

Además, según se necesite, la composición de recubrimiento de microagujas 10 puede comprender un compuesto tal como un estabilizador, un antioxidante, un emulsionante, un tensioactivo o una sal. El tensioactivo puede ser un tensioactivo no iónico o un tensioactivo iónico (catiónico, aniónico o zwitteriónico), y es deseablemente un tensioactivo no iónico que se usa habitualmente como base medicinal, desde un punto de vista de la seguridad. Los ejemplos de estos compuestos incluyen ésteres de ácido graso de alcohol de azúcar, tales como éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de propilenglicol, éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, éster de ácido graso de polioxietilenglicerina, éster de ácido graso de polietilenglicol, aceite de ricino de polioxietileno y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno.

Otros materiales auxiliares de preparación conocidos pueden estar contenidos en la composición de recubrimiento de microagujas 10, siempre que no afecten de manera adversa al efecto de mejora de la solubilidad y la viscosidad de la composición de recubrimiento de microagujas 10 y no afecten de manera adversa a las características y las propiedades físicas de la composición de recubrimiento de microagujas 10 secada que se adhiere a las microagujas 3.

Es necesario que composición de recubrimiento de microagujas 10 tenga un determinado grado de viscosidad para evitar el goteo tras la aplicación sobre las microagujas 3. En la presente invención, la adición de un ácido al aminoácido básico permite que la composición de recubrimiento de microagujas 10 se combine con el aminoácido básico a una alta concentración (por ejemplo, el 20% p/p o más) y puede mejorar la viscosidad. La viscosidad es específicamente de aproximadamente 100 a 45000 mPa·s, y en la composición de recubrimiento que tiene una viscosidad dentro de este intervalo, se permite que una cantidad deseada de la composición de recubrimiento de microagujas 10 se adhiera a las microagujas 3 de una vez y se localice en las porciones de punta de las microagujas 3, sin depender del material de las microagujas. Además, con una viscosidad de este tipo, pueden formarse capas de recubrimiento 5 con forma de lágrima o aproximadamente esféricas sobre las porciones de punta de las microagujas 3, y puede mantenerse una cantidad suficiente de una sustancia fisiológicamente activa.

Cuando la viscosidad de la composición de recubrimiento de microagujas 10 a 25°C es de 45000 mPa·s o menos, la tensión de corte se aumenta para aumentar la resistencia al desprendimiento entre materiales. En consecuencia, en la aplicación de una disolución de fármaco mediante un método de inmersión, la propiedad (capacidad de agregación) de los elementos individuales, es decir, la resistencia a la disociación de las microagujas, se potencia, y puede mantenerse una mayor cantidad de composición de recubrimiento sobre las microagujas. En cambio, si la viscosidad excede 45000 mPa·s, el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de recubrimiento que se adhiere a las microagujas se desplaza hacia una disminución, lo que es económicamente desfavorable. Cuando la viscosidad de la composición de recubrimiento es de 100 mPa·s o más, puesto que la capacidad de agregación es alta, es posible mantener la composición de recubrimiento sobre las microagujas.

Basándose en estas características, la viscosidad de la composición de recubrimiento de microagujas 10 a 25°C es preferiblemente de 100 a 45000 mPa·s, más preferiblemente de 300 a 35000 mPa·s, además preferiblemente de 500 a 30000 mPa·s y de manera particularmente preferible de 600 a 15000 mPa·s.

### Ejemplos

- 5 La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a los ejemplos de la presente invención, pero no se limita a estos ejemplos, y puede modificarse de manera diversa dentro del alcance sin apartarse de la idea técnica de la presente invención.

<Solubilidad de una mezcla de arginina y ácido en agua>

- 10 Se mezcló arginina con cualquiera de los ácidos (valencia N) mostrados en las tablas 1 a 3 a una razón, arginina:ácido = N:1; se añadió agua purificada a cada mezcla para preparar una disolución diluida del 20% p/p de arginina-ácido; y se evaporó el agua mediante liofilización para preparar un sólido liofilizado. Se añadió agua purificada a este sólido liofilizado a una razón, (la mezcla (Arg + ácido) de arginina y el ácido):agua = 7:3, para preparar una disolución concentrada de la mezcla (Arg + ácido) de arginina y el ácido. En las tablas, la "solubilidad" muestra los resultados, en los que el símbolo "O" indica un caso en el que pudo prepararse una disolución concentrada con solubilidad completa, y el símbolo "Δ" indica un caso en el que una parte del sólido liofilizado se disolvió parcialmente.

Las composiciones que comprenden ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido acético glacial en las tablas 1 y 2 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

[Tabla 1]

Ácido inorgánico	Ácido clorhídrico (monovalente)	Ácido sulfúrico (divalente)	Ácido metanosulfónico (monovalente)	Ácido fosfórico (trivalente)
Punto de fusión (°C)	-27,3	10	20	42,4
Solubilidad	Δ	Δ	Δ	○

20 [Tabla 2]

Ácido orgánico	Ácido acético glacial (monovalente)	Ácido láctico (monovalente)	Ácido benzoico (monovalente)	Ácido maleico (divalente)	Ácido cítrico (trivalente)
Punto de fusión (°C)	16,7	53	122	131	153
Solubilidad	Δ	○	○	○	○

[Tabla 3]

Ácido orgánico	Ácido tartárico (divalente)	Ácido succínico (divalente)	Ácido ascórbico (monovalente)	Ácido aspártico (monovalente)
Punto de fusión (°C)	168	185	190	300
Solubilidad	○	○	○	○

<Características de solubilidad en agua y viscosidad de una mezcla de arginina y ácido dependiendo de la razón de combinación >

- 25 Se mezclaron arginina y un ácido a las razones molares mostradas en las tablas 4 y 5; se añadió agua purificada a cada mezcla para preparar una disolución diluida del 20% p/p de arginina-ácido; y se evaporó el agua mediante liofilización para preparar un sólido liofilizado. Se añadió agua purificada a este sólido liofilizado a una razón, (la mezcla (Arg + ácido) de arginina y el ácido):agua = 7:3, para preparar una disolución concentrada de la mezcla (Arg + ácido) de arginina y el ácido. En las tablas, la "solubilidad" muestra los resultados, en los que el símbolo "O" indica un caso en el que pudo prepararse una disolución concentrada con solubilidad completa, el símbolo "Δ" indica un caso en el que el sólido liofilizado se disolvió parcialmente, y el símbolo "X" indica un caso en el que el sólido liofilizado no se disolvió sustancialmente. En las tablas, se midió la "viscosidad" con un viscosímetro de muestra pequeña (VROC, fabricado por RheoSense, Inc.), y la unidad de la misma es "mPa·s".

- 35 Además, se aplicó la disolución concentrada de cada una de las mezclas de arginina y un ácido (Arg + ácido, arginina:ácido fosfórico = 2:1, arginina:ácido cítrico = 3:1 y arginina:ácido tartárico = 2:1) a unas microagujas (altura: aproximadamente 500 μm, densidad: 640 agujas/cm<sup>2</sup>, forma: pirámide cuadrangular), y se observaron las puntas de aguja de las microagujas con un microscopio (VH-8000, fabricado por KEYENCE Corporation). Los resultados de la observación mostraron que se formaron capas de recubrimiento sobre las porciones de punta de las microagujas y demostraron que las mezclas de arginina y un ácido son adecuadas para su aplicación a las puntas de aguja.

Además, la viscosidad de una disolución acuosa de arginina saturada (el 15% en masa de arginina) a 25°C es meramente de 1,7 mPa·s, y cuando se aplica la disolución acuosa de arginina saturada a las microagujas, se provoca goteo impidiéndose la formación de capas de recubrimiento sobre las porciones de punta de las microagujas.

5 [Tabla 4]

Arg:ácido fosfórico (trivalente)	Solubilidad	Viscosidad	Arg:ácido cítrico (trivalente)	Solubilidad	Viscosidad
1:1	○	-	1:1	○	-
2:1	○	1134	2:1	○	-
3:1	○	-	3:1	○	1331
4:1	Δ	-	4:1	Δ	-

[Tabla 5]

Arg:ácido tartárico (trivalente)	Solubilidad	Viscosidad	Arg:ácido láctico (trivalente)	Solubilidad	Viscosidad
1:1	○	-	1:1	○	-
2:1	○	792	2:1	Δ	-
3:1	Δ	-	3:1	X	-
4:1	X	-	4:1	X	-

<Solubilidad de una mezcla de aminoácido básico y ácido en agua>

10 Se usaron histidina (His) y lisina (Lys) como aminoácidos básicos. Según el procedimiento de preparación de una disolución concentrada de la mezcla (Arg + ácido) de arginina y el ácido, se mezclaron un aminoácido básico y un ácido a una razón molar de 1:1 para preparar disoluciones concentradas de una mezcla (His + ácido) de histidina y un ácido y disoluciones concentradas de una mezcla (Lys + ácido) de lisina y un ácido. En las tablas 6 y 7, la "solubilidad" muestra los resultados, en los que el símbolo "○" indica que puede prepararse una disolución concentrada con solubilidad completa.

[Tabla 6]

His:ácido cítrico (trivalente)	Solubilidad	His:ácido tartárico (divalente)	Solubilidad
1:1	○	1:1	○
His:ácido aspártico (monovalente)	Solubilidad	His:ácido ascórbico (monovalente)	Solubilidad
1:1	○	1:1	○

15 [Tabla 7]

Lys:ácido cítrico (trivalente)	Solubilidad	Lys:ácido tartárico (divalente)	Solubilidad
1:1	○	1:1	○
Lys:ácido aspártico (monovalente)	Solubilidad	Lys:ácido ascórbico (monovalente)	Solubilidad
1:1	○	1:1	○

<Evaluación de la estabilidad de una sustancia fisiológicamente activa>

Se realizó una prueba para evaluar la estabilidad de una sustancia fisiológicamente activa para una disolución acuosa que comprende arginina (aminoácido básico) y un ácido según el siguiente procedimiento.

20 En primer lugar, se mezclaron arginina y un ácido a una razón molar específica, y se añadió agua a esta mezcla de manera que la concentración de la mezcla era del 5,6% p/p para preparar una composición de recubrimiento. Posteriormente, se añadió una disolución acuosa de una sustancia fisiológicamente activa, 500 µg/ml de insulina (IRI) o 5 mg/ml de hormona del crecimiento humana (hGH), a la composición de recubrimiento de manera que la razón en masa de la disolución acuosa de la mezcla y la disolución acuosa de la sustancia fisiológicamente activa era de 9:1 para obtener una composición de recubrimiento que contiene sustancia fisiológicamente activa cuya

25 concentración de la mezcla es del 50% p/p. Posteriormente, se aplicó esta composición de recubrimiento que contiene sustancia fisiológicamente activa a microagujas (altura: aproximadamente 500 µm, densidad: 640 agujas/cm<sup>2</sup>, forma: pirámide cuadrangular) para proporcionar 2,5 ng de IRI o 10 ng de hGH para una lámina de las microagujas, seguido por secado a 37°C durante 30 minutos para preparar un dispositivo de microagujas con la sustancia fisiológicamente activa aplicada. Se evaluó la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa

30 envolviendo este dispositivo de microagujas con un envase de aluminio y conservándolo en una condición de 50°C durante una semana.

La prueba de evaluación de la estabilidad de la sustancia fisiológicamente activa se realizó con un instrumento AIA (analizador de inmunoensayo enzimático completamente automatizado, fabricado por Tosoh Corporation), y se

5 realizó la evaluación definiendo el contenido inicial de la sustancia fisiológicamente activa antes del comienzo de la prueba como el 100% en masa y midiendo el contenido relativo tras una semana. La figura 4 es un gráfico que muestra la estabilidad de insulina en una disolución acuosa que contiene arginina y un ácido a una razón molar específica. La figura 5 es un gráfico que muestra la estabilidad de hormona del crecimiento en una disolución acuosa que contiene arginina y un ácido a una razón molar específica. Como ácido, se usaron ácido fosfórico (trivalente), ácido tartárico (divalente) y ácido láctico (monovalente).

**Lista de signos de referencia**

1: dispositivo de microagujas, 2: sustrato, 3: microaguja, 5: capa de recubrimiento, 10: composición de recubrimiento de microagujas, 11: placa de máscara, 12: espátula, 13: porción de abertura

10

**REIVINDICACIONES**

1. Composición de recubrimiento de microagujas que comprende:  
una sustancia fisiológicamente activa excluyendo antígeno de vacuna de encefalitis japonesa;  
un aminoácido básico; y  
5 un ácido, en la que  
el número de moles del ácido para un mol del aminoácido básico es mayor de  $1/(N+1)$  y menor de 2, en donde N representa la valencia del ácido;  
en la que el ácido es al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico y ácido aspártico, y  
10 la concentración del aminoácido básico es del 20% p/p o más basándose en la masa total de la composición de recubrimiento de microagujas.
2. Composición de recubrimiento de microagujas según la reivindicación 1, en la que el ácido tiene un punto de fusión de 40°C o más.
- 15 3. Composición de recubrimiento de microagujas según la reivindicación 1 ó 2, en la que el aminoácido básico es arginina.
4. Composición de recubrimiento de microagujas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la viscosidad de la composición a 25°C es de 100 a 45000 mPa·s, medida con un viscosímetro de muestra pequeña VROC, fabricado por RheoSense, Inc.
- 20 5. Dispositivo de microagujas que comprende:  
una microaguja; y  
una capa de recubrimiento formada a partir de la composición de recubrimiento de microagujas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 sobre la microaguja.
6. Dispositivo de microagujas según la reivindicación 5, en el que  
25 la capa de recubrimiento se forma sobre la porción de punta de la microaguja.

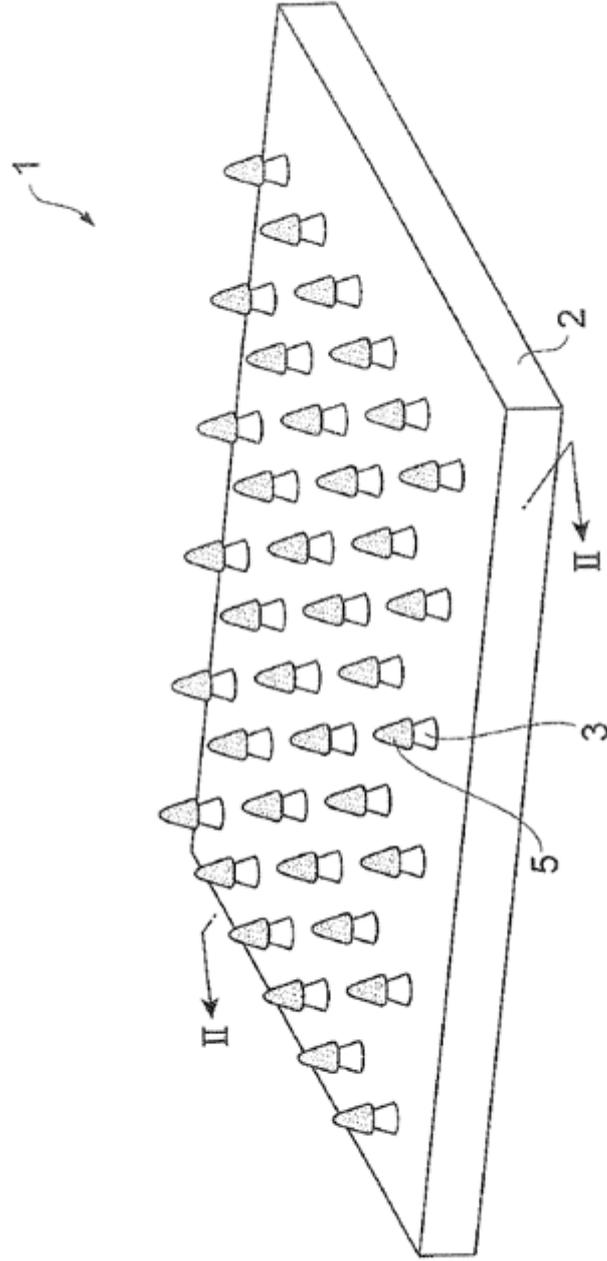
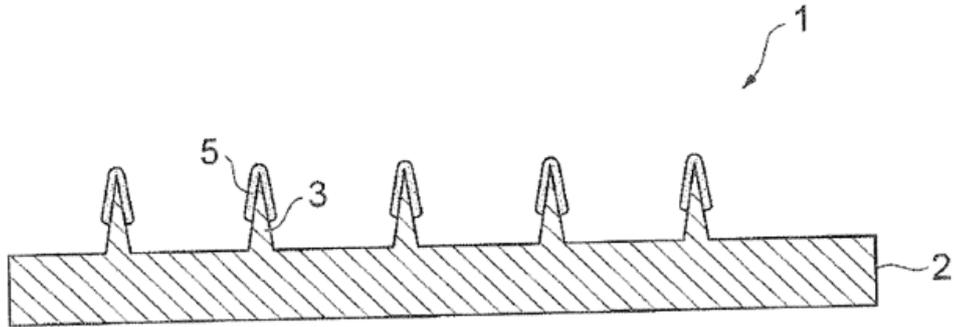


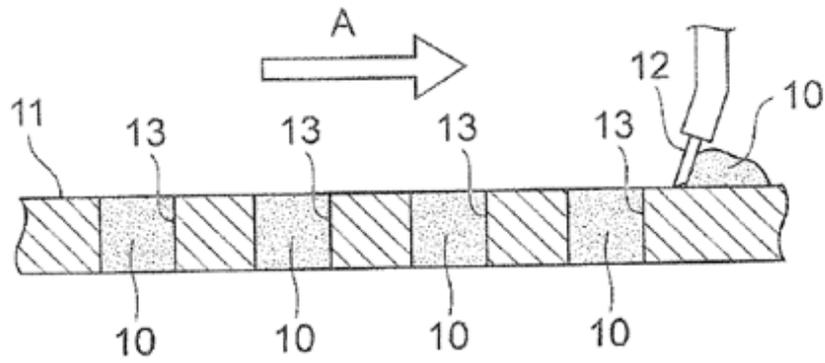
Fig.1

**Fig.2**

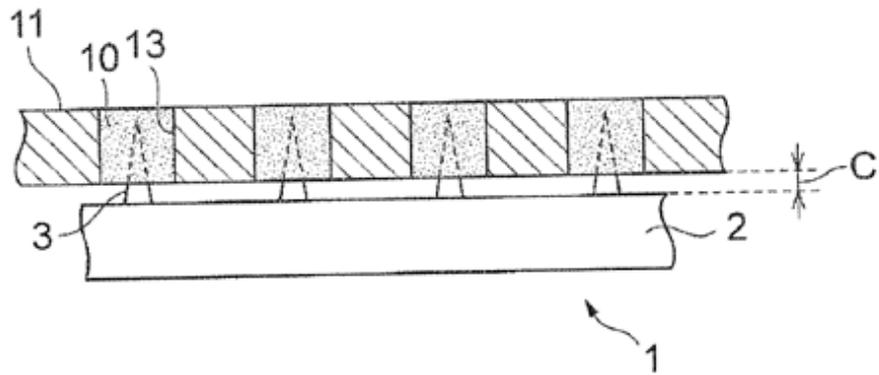


**Fig.3**

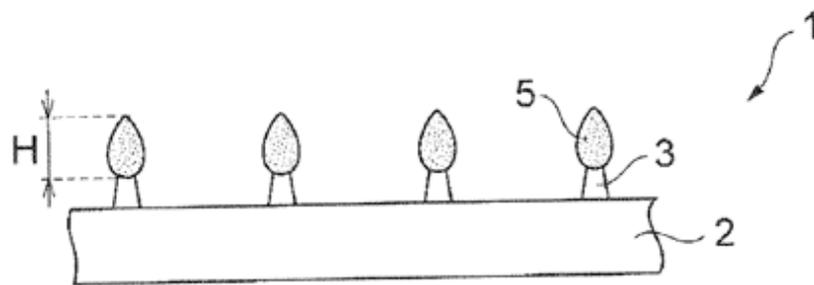
(a)

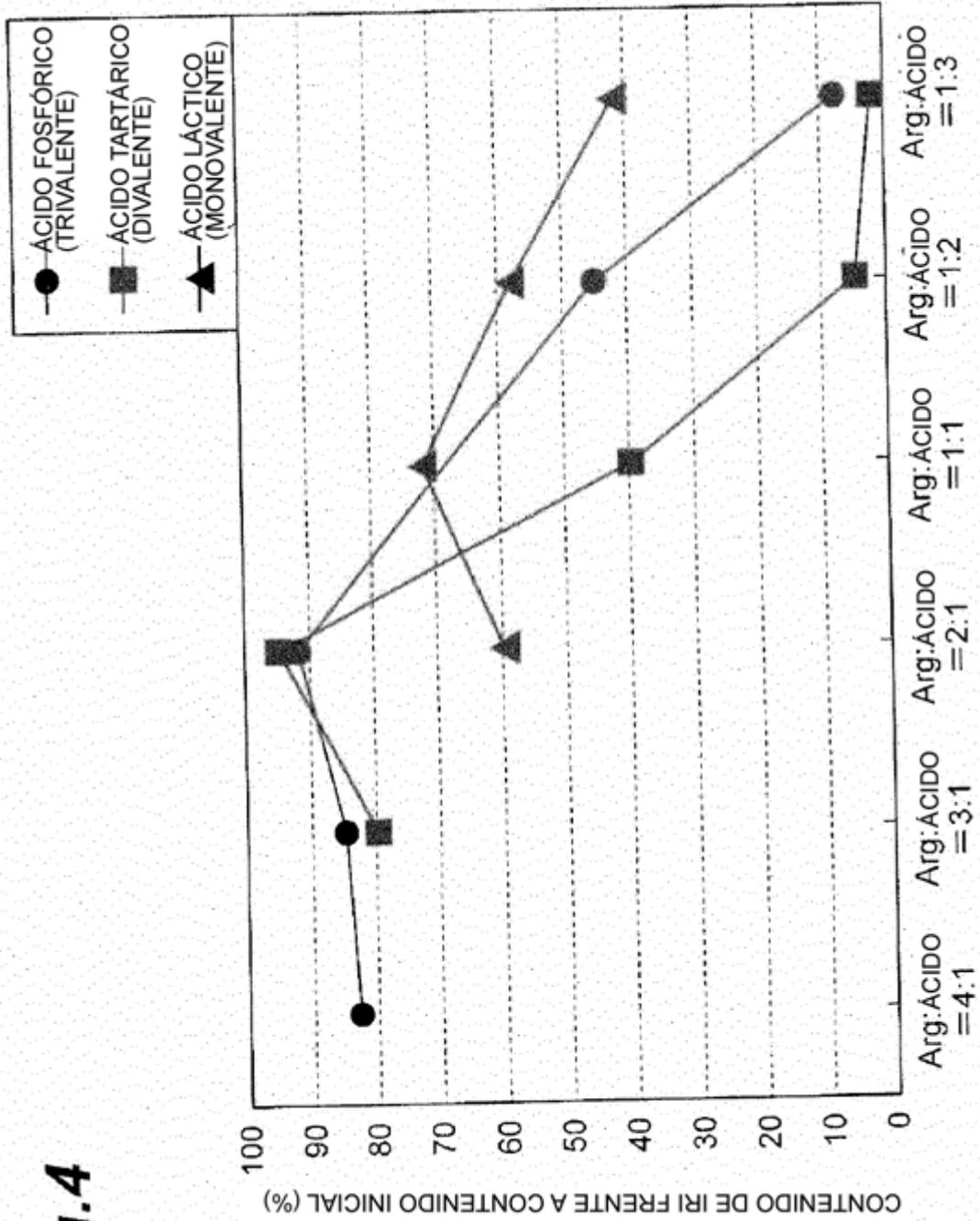


(b)



(c)





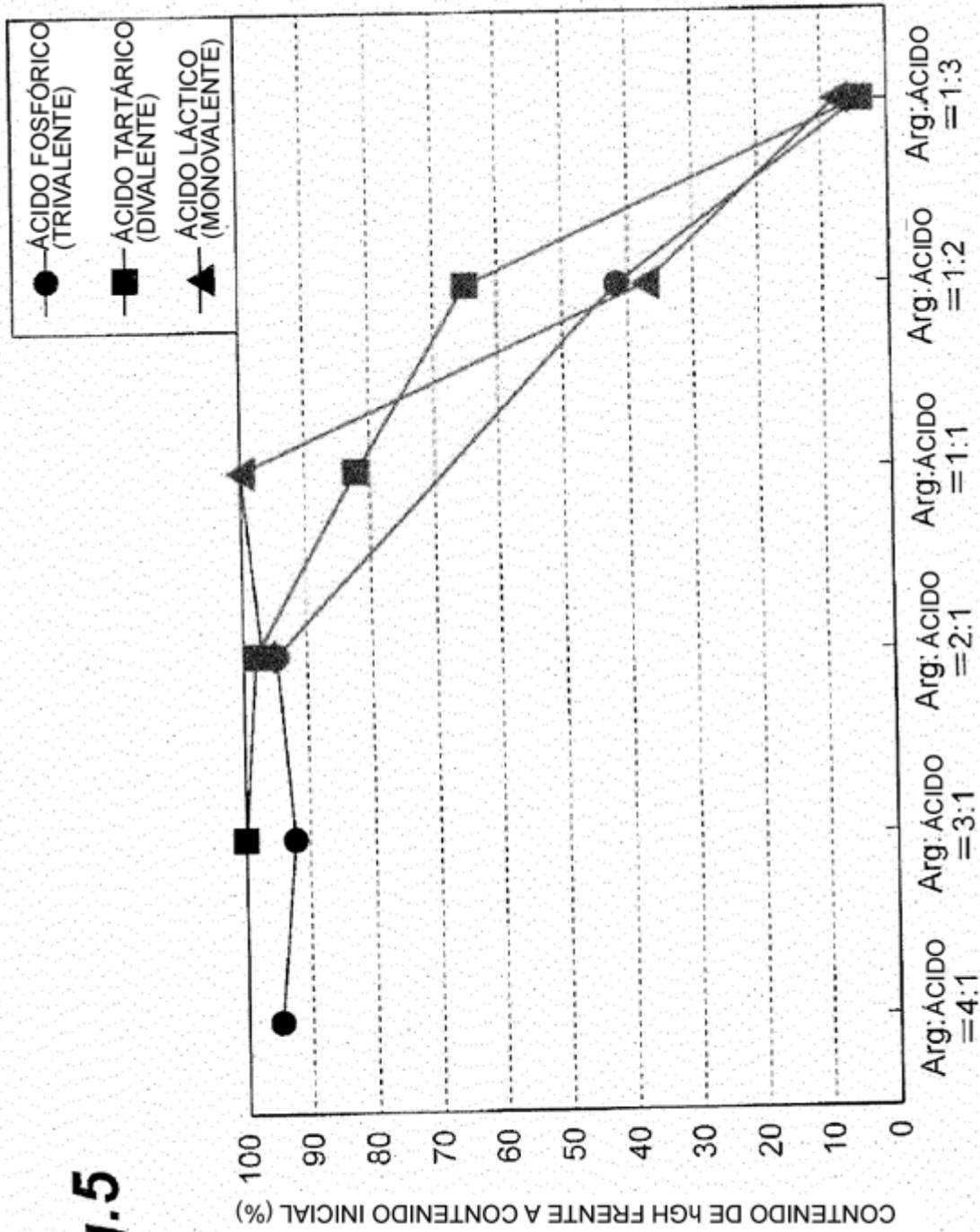


Fig.5