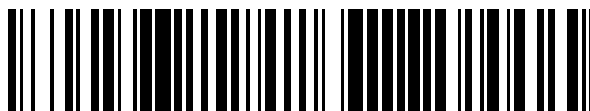


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 767**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2008** **PCT/GB2008/000589**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008** **WO08102136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008** **E 08718576 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019** **EP 2129366**

54 Título: **Dosis farmacéutica y vacunal sólida**

30 Prioridad:

22.02.2007 GB 0703507
28.11.2007 GB 0723310

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2019

73 Titular/es:

ENESI PHARMA LIMITED (100.0%)
120 A&B Olympic Avenue Milton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4SA, GB

72 Inventor/es:

POTTER, CHARLES, DAVID, OGILVY y
NABAHI, SHOHRE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 715 767 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

Dosis farmacéutica y vacunal sólida

- 5 La presente invención se refiere a un cuerpo alargado y una formulación sólida para inyección parenteral a baja velocidad desde un dispositivo que puede usarse con un inyector sin aguja. El cuerpo tiene al menos un extremo puntiagudo y comprende al menos un material activo, que puede ser una vacuna. Además, el cuerpo tiene una resistencia a la compresión mayor o igual a 5 Newton y el extremo puntiagudo tiene un ángulo incluido de entre aproximadamente 10-50°.
- 10 Una vacuna es una preparación antigénica que se usa para establecer la inmunidad a una enfermedad. Las vacunas pueden ser profilácticas (por ejemplo, para prevenir o mejorar los efectos de una infección futura por cualquier patógeno natural o "salvaje"), o terapéuticas (por ejemplo, vacunas contra el cáncer).
- 15 Existen cuatro tipos de vacunas tradicionales. Las vacunas que contienen microorganismos muertos se derivan de microorganismos previamente virulentos que se matan con sustancias químicas o con calor. Algunos ejemplos son las vacunas contra la gripe, el cólera, la peste bubónica y la hepatitis A. Las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados se derivan de microorganismos vivos que se cultivaron en condiciones que inhabilitan sus propiedades virulentas. Ellos típicamente provocan respuestas inmunológicas más duraderas y son el tipo preferido para adultos sanos.
- 20 Los ejemplos incluyen fiebre amarilla, sarampión, rubéola y parotiditis. Los toxoides son compuestos tóxicos inactivados de microorganismos en los cuales éstos (en lugar del propio microorganismo) causan las enfermedades. Los ejemplos de vacunas basadas en toxoides incluyen el tétanos y la difteria. Un fragmento del microorganismo puede crear una respuesta inmunitaria, en lugar de introducir un microorganismo inactivado o atenuado en un sistema inmunitario. Los ejemplos característicos incluyen la subunidad de la vacuna contra el VHB que está compuesta solo por las proteínas de la superficie del virus (que se produce en la levadura) y la vacuna de la partícula similar al virus (VLP) contra el virus del papiloma humano (VPH) que está compuesta por la proteína viral de la cápside principal.
- 25 También están en desarrollo y en uso varias vacunas innovadoras. Ciertas bacterias tienen capas exteriores de polisacáridos que son poco inmunogénicas. Al vincular estas capas exteriores con proteínas (por ejemplo, toxinas), se puede hacer que el sistema inmunitario reconozca el polisacárido como si fuera un antígeno proteico. Este enfoque se utiliza en la vacuna del *Haemophilus influenzae* tipo B. Alternativamente, al combinar la fisiología de un microorganismo y el ADN del otro, se puede crear inmunidad contra enfermedades que tienen procesos de infección complejos. En los últimos años se ha desarrollado un nuevo tipo de vacuna que se crea a partir del ADN de un agente infeccioso, y se le llama vacunación de ADN. Esto funciona por inserción de ADN viral o bacteriano (y expresión, mediante la activación del reconocimiento del sistema inmunitario) en células humanas o animales. Algunas células del sistema inmunitario que reconocen las proteínas que se expresan organizarán un ataque contra estas proteínas y las células que las expresan. Debido a que estas células viven por mucho tiempo, si el patógeno que normalmente expresa estas proteínas se encuentra más tarde, el sistema inmunitario las atacará instantáneamente. Una ventaja de las vacunas de ADN es que son muy fáciles de producir y almacenar.
- 30 El uso profiláctico de las vacunas se ha practicado durante muchas décadas para proteger contra una amplia gama de enfermedades. Algunas campañas de vacunación han tenido tanto éxito que varias enfermedades son ahora poco frecuentes en muchas partes del mundo. Muchas vacunas nuevas están en desarrollo para uso terapéutico y/o profiláctico.
- 35 La mayoría de las vacunas tienen que administrarse mediante una inyección, aunque se han desarrollado algunas vacunas para administración oral o nasal. Las inyecciones se administran tradicionalmente con una aguja y una jeringa con la vacuna en forma líquida. Esta técnica tiene varios inconvenientes importantes, en particular, la fobia a las agujas (aceptación reducida), la formulación líquida (problemas de estabilidad y almacenamiento en cadena de frío) y las agujas desechables (contaminación cruzada potencial). Algunas vacunas no son suficientemente estables en forma líquida, incluso si están refrigeradas, y estas tienen que conservarse en forma de polvo. Antes de la inyección hay que reconstituir estos polvos, lo que agrega una complejidad adicional al proceso.
- 40 Se están desarrollando parches de microagujas para la vacunación. Estos tienen pequeñísimas microagujas que están recubiertas con antígeno o que tienen orificios pequeñísimos en ellas, a través de los cuales se puede empujar el antígeno. Las microagujas se insertan en las capas externas de la piel para aprovechar la inmunogenicidad potenciada de la piel.
- 45 También se han desarrollado vacunas para administración nasal, para aprovechar el suministro a la mucosa nasal. Sin embargo, estos sistemas son muy caros de producir. Se dispone comercialmente de una pequeña cantidad de vacunas orales y se están desarrollando otras vías de administración, pero, en todo caso, es poco probable que estén en uso de rutina por muchos años. Hay muchas rutas diferentes para la entrega de composiciones terapéuticas. Generalmente se prefiere la administración oral como la vía preferida, ya que muchas sustancias farmacológicas se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal. También es una forma de administración que los pacientes aceptaban bien y generalmente los pacientes están conformes. Sin embargo, no todas las sustancias farmacológicas pueden formularse para administración oral y una vía de administración de este tipo no siempre proporciona la biodisponibilidad óptima de un fármaco.
- 50
- 55
- 60
- 65

Una vía de administración que elude el tracto gastrointestinal se conoce como administración parenteral y es comúnmente la vía de elección para fármacos que se degradan o se absorben de forma errática o no confiable cuando se administran por vía oral.

- 5 La piel es una de las vías más eficaces para la administración parenteral de un compuesto terapéutico y dicha administración se realiza más comúnmente mediante el uso de una aguja y una jeringa como sistema de administración, con el compuesto terapéutico en forma líquida. El sistema de administración de la aguja y la jeringa presenta varios inconvenientes, entre los que se incluyen el dolor y el miedo asociados a las agujas, el requisito de una formulación líquida y el peligro agudo que se crea al usar y desechar las agujas.
- 10 Los sistemas de suministro de fármacos sin agujas pueden usarse para inyectar líquidos a través de la piel. Tal método de suministro se logra típicamente mediante la creación de un chorro de líquido muy fino, de alta velocidad, que crea su propio agujero a través de la piel. Sin embargo, hay varios problemas con este método, por ejemplo, la salpicadura.
- 15 Con ambas formas de suministro de líquido, se inyectan volúmenes relativamente grandes de líquido que, debido a que el líquido es incompresible, tienen que desgarrar el tejido con el fin de acomodarse. Además, no todos los compuestos terapéuticos tienen una buena solubilidad en agua, lo que resulta en que se requiera agregar a la solución aditivos o surfactantes potencialmente tóxicos. Además, una solución acuosa de cualquier agente terapéutico es típicamente menos estable químicamente que una formulación seca del mismo compuesto. Una solución acuosa es propensa a la
- 20 contaminación microbiana y debe esterilizarse usando calor, radiación, filtración o medios químicos. Además, la durabilidad de una formulación acuosa usualmente tiene que potenciarse mediante la adición de conservantes, estabilizantes, antioxidantes y similares, o mediante condiciones especiales de almacenamiento a bajas temperaturas para evitar la descomposición química o microbiana de los ingredientes activos.
- 25 La inyección de fármaco a través de la piel no tiene que lograrse con el fármaco en una forma líquida estándar. Los fármacos en forma sólida se han administrado con éxito con el sistema PowderJect, el cual utiliza una fuente de gas comprimido para acelerar los fármacos en polvo a una velocidad a la cual pueden penetrar las capas externas de la piel. Un sistema de este tipo utiliza típicamente partículas del fármaco en polvo que tienen un diámetro inferior a 100 micras y requiere una velocidad de varios cientos de metros por segundo para penetrar en el tejido humano. Sin embargo, el
- 30 sistema tiene sus propios problemas inherentes, tales como la administración controlada y la profundidad de penetración precisa. En la inyección parenteral, es importante administrar el compuesto terapéutico al tejido correcto, ya que los fármacos que no penetran en la piel no ingresan al cuerpo, algunos fármacos deben llegar al tejido muscular o ingresar al torrente sanguíneo a través del tejido subcutáneo dentro de un marco de tiempo predeterminado. Los medios energizantes que se usan para inyectar partículas de polvo pueden incluir gas comprimido y explosivos, tales como
- 35 propano, gasolina o pólvora. Tales medios explosivos proporcionan al aparato de administración su propio peligro potencial inherente. También se ha demostrado que las varillas sólidas o las astillas de un compuesto terapéutico pueden introducirse a una velocidad relativamente baja en la piel sin que se necesite una aguja, aunque éstas se suministran más tradicionalmente como implantes.
- 40 El documento núm. EP 0139286 (Sumitomo Chemical Co Limited) describe preparaciones de liberación sostenida en formas semejantes a agujas o barras que comprenden un ingrediente activo y un vehículo biodegradable farmacéuticamente aceptable. La preparación de liberación sostenida puede administrarse al cuerpo mediante inyección, empujándola a través de una aguja hueca o por implantación.
- 45 Los documentos núms. WO96 / 08289, US 5542920, US 6117443 y US 6120786 (Cherif Cheikh) describen dispositivos de introducción parenteral sin agujas y medicamentos en forma de una aguja sólida con un extremo puntiagudo y una integridad estructural suficiente para penetrar la piel. Las agujas tienen menos de 2 mm, preferentemente de 0,2 a 0,8 mm de diámetro y de 10 a 30 mm de longitud.
- 50 El documento núm. US2005/202072 describe formulaciones no cristalinas para administración parenteral, es decir, cuerpos amorfos, tales como los que se producen por extrusión al fundir en caliente. Los cuerpos cristalinos que se refieren (ver el documento núm. WO 00/62759) son, sin embargo, insuficientemente fuertes para la inyección parenteral sin aguja y tienen una baja resistencia a la compresión.
- 55 El documento núm. EP 0049068 describe los proyectiles de dosificaciones sólidas para inyección balística a alta velocidad con dimensiones inadecuadas para el suministro a baja velocidad.
- 60 El documento núm. US 6102 896 (Roser) se dirige principalmente a un dispositivo inyector desechable para inyectar agujas de vidrio de liberación controlada solubles en agua. Sin embargo, también reconoce que estas agujas de vidrio, que tienen aproximadamente 1 mm de diámetro por 10 mm de longitud y contienen un medicamento, también pueden usarse como proyectiles pioneros para producir una vía de baja resistencia a través del tejido, a lo largo de la cual puede fluir una suspensión líquida (ejemplificada como un fármaco en una suspensión de fluido PFC). Este documento aparece como el primer y único documento que reconoce que un proyectil pionero soluble puede usarse para permitir la introducción de un medicamento. Sin embargo, no reconoce que puede usarse como una técnica general para introducir
- 65 medicamentos en otras formas.

El documento núm. WO 03/23773 (Caretek Medical Limited) se refiere a un método para administrar una formulación terapéutica sólida en la cual un dispositivo propulsa un proyectil vítreo a baja velocidad. El proyectil crea un paso en la piel que acomoda a una composición terapéutica que le sigue detrás, independientemente del proyectil.

5 El documento núm. WO 94/22423 (Bukh Meditec A / S) describe una composición farmacéutica sólida en forma de un cuerpo con forma de aguja que tiene que tener una forma y una resistencia que le permita penetrar en la piel intacta y causar el menor daño posible al tejido. Para lograr esto, el cuerpo es una forma alargada con un extremo puntiagudo que se crea mediante un corte diagonal. La resistencia la proporciona la composición, que incluye gelatina como sustancia base y carbohidrato cristalino o caramelizado. Debido a que el cuerpo se empuja esencialmente hacia dentro de la piel desde un inicio estático sin propulsión previa, el cuerpo tiene que tener una resistencia mínima a la compresión de 15,000 libras/pulgada² (aproximadamente 100 N/mm²). Para una varilla que tiene un diámetro típico de 0,85 mm, esto resultaría en una resistencia al aplastamiento de aproximadamente 56 Newton.

15 El documento WO 94/22423 también describe un proceso para preparar la formulación que comprende i) mezclar un polímero y, opcionalmente, un relleno con una sustancia farmacéutica activa, ii) extrudir la mezcla que contiene el fármaco activo a través de un troquel para formar un cuerpo alargado, iii) secar el cuerpo, y iv) cortar el cuerpo para que tenga un extremo puntiagudo.

20 El documento WO 00/62759 (Novo Nordisk) describe una composición farmacéutica sólida para inyección parenteral que comprende al menos un agente terapéutico y un carbohidrato aglutinante en una cantidad de al menos 0,5 % en peso, en la cual el carbohidrato aglutinante forma una matriz amorfa. La adición de un agente de no cristalización es opcional. Los solicitantes del documento núm. WO 00/62759 encontraron que el uso de una matriz amorfa permite que la composición tenga una resistencia a la compresión más baja, típicamente de al menos 5 Newton y preferentemente de 10 a 40 Newton. Sin embargo, la extrusión estándar de la composición tiende a incorporar aire en la composición, lo cual resulta en una composición que no es lo suficientemente resistente como para penetrar en el tejido y tiene que inyectarse con una aguja hipodérmica, un trocar o un medio similar. Por lo tanto, se le imparte resistencia a la composición mediante moldeo por inyección.

30 El solicitante identificó que existe la necesidad de una composición sólida mejorada para la administración parenteral sin agujas. En particular, el solicitante reconoció que es la forma de la composición, especialmente la geometría de un extremo puntiagudo, lo que influye en la fuerza que se requiere para permitir que la composición penetre en la piel causando un dolor y daño mínimos. El solicitante también encontró que una combinación de la resistencia de la formulación y la velocidad de la formulación cuando la composición alcanza la piel proporciona el diseño óptimo para una penetración efectiva. De hecho, proporcionarle cierta velocidad a la composición antes de que alcance la piel permite que la composición tenga una resistencia inherente más baja. Esto contrasta con el documento núm. WO 94/22423 que requiere una resistencia a la compresión muy alta (aproximadamente 56 Newton) porque se imparte poca o ninguna velocidad a la composición antes de que alcance la piel.

40 La estabilidad de las vacunas es uno de los mayores problemas dentro de la industria de las vacunas. Grandes cantidades de vacunas se desechan cada año debido a fallas en la cadena de frío. Estos problemas son particularmente agudos en los países en desarrollo. Así, de esa manera, el desarrollo de vacunas que no requieran refrigeración sería un gran impulso para la industria de las vacunas. Así, de esa manera, el desarrollo de vacunas que no requieran refrigeración sería un gran impulso para la industria de las vacunas. Además, muchas vacunas son inestables y por eso se almacenan en forma sólida, típicamente como un polvo liofilizado, que es más estable que un líquido. Sin embargo, incluso las formas sólidas actualmente disponibles requieren refrigeración. Actualmente, las vacunas en formulaciones sólidas deben reconstituirse antes de la inyección con una aguja y una jeringa. Si la vacuna puede fabricarse y almacenarse en una forma de dosificación sólida y también administrarse en esta misma forma, entonces tiene los beneficios de una formulación más estable sin las complicaciones de los pasos de reconstitución. Además de las complicaciones adicionales de la reconstitución, existen los costos adicionales por requerir no solo la vacuna, sino también un frasco separado de diluyente, tal como el agua.

55 Además, muchas vacunas no desarrollan la respuesta inmunitaria que se requiere después de una administración única y puede necesitarse una administración principal seguida de una o dos administraciones de "refuerzo" para lograr una inmunización suficiente. Los diferentes antígenos tienen diferentes regímenes de tratamiento, pero la primera inyección de refuerzo se administra típicamente de dos a cuatro semanas después de la principal y se puede administrar un segundo refuerzo adicional de uno a seis meses más tarde. Algunas vacunas (por ejemplo, para la influenza) no brindan una protección duradera y, por lo tanto, es posible que un paciente necesite vacunarse cada año. Además, algunas vacunas (por ejemplo, para la influenza) deben cambiarse regularmente (anualmente para la gripe) para garantizar que se brinda protección contra las cepas apropiadas.

60 Con algunos antígenos, la respuesta inmunitaria también puede potenciarse agregando adyuvantes a las formulaciones. El adyuvante más común es el alumbre (hidróxido de aluminio) que es insoluble, aunque otros adyuvantes están en desarrollo o ya están en el mercado.

65 Se ha demostrado que la piel es muy inmunogénica y, por lo tanto, si puede hacerse una inyección intradérmica, debería dar como resultado una respuesta inmunitaria potenciada. Esto ofrece el potencial de usar dosis más bajas de antígeno

para lograr la respuesta inmunitaria que se requiere. Hacer una verdadera inyección intradérmica con una aguja y una jeringa es muy difícil y, por lo tanto, las inyecciones normalmente van al músculo o al tejido subcutáneo.

Se han desarrollado inyector de chorro de líquido para campañas de vacunación masiva. Estas tecnologías aún tienen todos los problemas asociados con las formulaciones líquidas y tienden a requerir fuentes de energía caras o complicadas. En el pasado se perdió la confianza en este tipo de sistema cuando se observó contaminación cruzada de enfermedades en pacientes debido al procedimiento de vacunación.

La tecnología PowderJect (ahora propiedad de Pfizer) dispara polvos hacia adentro de la piel que contienen el antígeno o tienen el antígeno como recubrimiento sobre ellos. El sistema ha sido más exitoso para el suministro de vacunas de ADN que están como recubrimiento sobre partículas vehículo de oro. Se cree que las partículas de oro son lo suficientemente pequeñas para administrarse a las células de la dermis y es la administración intracelular la que proporciona la inmunogenicidad potenciada. Sin embargo, el sistema tiene sus propios problemas inherentes, tales como la administración controlada y la precisión de la profundidad de penetración en diferentes tipos de piel y localizaciones en el cuerpo. Los medios energizantes que se usan para inyectar partículas de polvo incluyen gas comprimido y explosivos, tales como helio, propano, gasolina o pólvora. Tales medios explosivos proporcionan al aparato de administración su propio peligro potencial inherente. Estos dispositivos también son complicados y por lo tanto caros.

La industria de las vacunas se puede dividir en al menos tres áreas distintas:

- Países industrializados
- Países en desarrollo
- Biodefensa

Cada una de estas tres áreas tiene necesidades y prioridades particulares, como se muestra en la Tabla 1. La tabla ilustra la importancia relativa de las diferentes características en las tres áreas de la industria de las vacunas. Cuanto mayor sea el número, más importante será la característica para ese territorio.

Tabla 1: Datos de Gideon Kersten, Needle-free & Autoinjectors, Management Forum, 22-23 de marzo de 2007, Londres

Características clave	Países en desarrollo	Países industrializados	Uso de emergencia (biodefensa, pandemia)
Barato	5	2	3
Estable	4	2	4
Fácil de usar	4	1	4
"Sin dolor"/Fobia a la aguja	1	5	1
Sin efectos adversos	1	4	1
Sin contaminación cruzada	5	4	4
Rápido para distribuir	2	3	5

Países industrializados: La vacunación infantil es el tipo más común de vacunación en el mundo industrializado, pero también existe un gran mercado para las vacunas de viaje. El principal problema para las vacunas en los países industrializados es el la aceptación. Los pacientes deben creer que las vacunas son seguras y, si se pueden administrar de una manera más 'amigable para el paciente', se vacunará a más personas. En 1998 hubo informes en el Reino Unido de que las vacunas combinadas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola en bebés podrían ser la causa de autismo en algunos de los niños. Estos informes hicieron que muchos niños no se vacunaran, lo que a su vez provocó un aumento de los brotes de sarampión en el Reino Unido. Muchas vacunas nuevas están en desarrollo, las cuales inicialmente solo pueden comercializarse en países industrializados debido a restricciones de costos. Estas incluyen vacunas contra infecciones tales como el virus del papiloma humano (VPH).

Países en desarrollo: Los principales problemas de los programas de vacunación en los países en desarrollo son: 1) evitar las agujas, las cuales se reutilizan de manera rutinaria y, por lo tanto, causan la propagación de enfermedades transmitidas por la sangre, tales como la hepatitis B y el VIH, y 2) tener vacunas más estables que no dependan de refrigeración. Mantener la cadena de frío de almacenamiento en los países industrializados es lo suficientemente desafiante, sin tener que mantener materiales fríos en partes del mundo donde las temperaturas ambientales pueden ser altas y que a menudo no cuentan con suministros confiables de electricidad. Los informes indican que hasta 50 % de las vacunas tienen que desecharse debido a averías de la cadena de frío de almacenamiento. Además de los dos criterios principales establecidos anteriormente, los programas de vacunación en los países en desarrollo a menudo son financiados por organizaciones

benéficas, por lo que solo se pueden emplear tecnologías de bajo costo con el fin de vacunar a la mayor cantidad de personas posible.

Uso de emergencia: Tras los ataques terroristas en Estados Unidos en 2001, el gobierno de los EE. UU. comenzó a acumular vacunas para protegerse contra otros posibles ataques. Esto incluye vacunas tales como el ántrax y la viruela. Además de la amenaza terrorista, también existe la amenaza de un brote pandémico de enfermedades tales como la influenza. En la actualidad, las reservas de vacunas contra el ántrax y la viruela tienen que reemplazarse cada dos o tres años debido a la durabilidad limitada del material, incluso cuando está refrigerado. Así, de esa manera, la vacuna ideal para el almacenamiento sería estable durante muchos años a temperatura ambiente y no requeriría profesionales de la salud capacitados para realizar las inyecciones en caso de una emergencia. Una tecnología ideal para entregar vacunas almacenadas sería aquella fácil de distribuir y utilizar en situaciones de emergencia, preferentemente por personal no médico o personal de la salud.

En este contexto, el solicitante investigó soluciones alternativas a las tecnologías disponibles actualmente. Además, las tecnologías actuales típicamente no tienen en cuenta los diferentes requisitos que exigen las tres áreas principales del mercado de vacunas. Así, de esa manera, el solicitante trata de proporcionar un sistema de formulación y suministro de vacunas que supera sustancialmente todos los problemas de las tecnologías existentes al mismo tiempo que proporciona una solución adecuada para el uso en las tres áreas comerciales principales.

Por consiguiente, en su aspecto más amplio, la invención reside en un cuerpo alargado para inyección parenteral sin aguja a baja velocidad desde un dispositivo, el cuerpo tiene al menos un extremo puntiagudo y comprende al menos un material activo, el cuerpo se caracteriza porque tiene una resistencia a la compresión mayor o igual a 5 Newton y el extremo puntiagudo tiene un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°, y en donde el cuerpo es una formulación de vacuna sólida que es al menos parcialmente cristalina, dicho cuerpo comprende uno o más antígenos o agentes inmunogénicos y opcionalmente uno o más adyuvantes.

El extremo puntiagudo puede tener un ángulo incluido de entre aproximadamente 10-40°.

El activo puede ser, *entre otros*, una vacuna. Cuando la formulación sólida comprende una vacuna, los términos "cuerpo alargado" y "formulación sólida" se usan indistintamente.

Un agente antigénico o inmunogénico es un agente capaz de inducir una respuesta inmunitaria dentro de un animal. Un término alternativo que se usa para dicho agente es "antígeno" y los dos términos se usarán indistintamente a lo largo de esta especificación. El término "sólido" se usa en el contexto de un estado en el cual la materia es firme y de forma estable, de modo que la materia retiene su propia forma. En particular, la formulación sólida tiene la forma de una varilla, astilla, barra o aguja sólidas.

La formulación sólida tiene al menos un extremo puntiagudo y una resistencia a la compresión mayor o igual a 5 Newton. El extremo puntiagudo tiene un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°. En el documento núm. Application GB No. 0703507.4 (Glide Pharmaceutical Technologies Limited) se describe una formulación adecuada.

Idealmente, el cuerpo alargado tiene una forma y una resistencia inherente que le permite penetrar en la piel intacta.

El término resistencia a la compresión se refiere a la resistencia del cuerpo cuando se comprime longitudinalmente, de extremo a extremo, en lugar de circunferencialmente. El solicitante encontró que el cuerpo tiene que tener una resistencia suficiente para penetrar en la piel, tal resistencia típicamente necesita ser mayor o igual a 5 Newton. Sin embargo, una resistencia a la compresión entre 5 y 500 Newton es adecuada para lograr la penetración del cuerpo, con una resistencia preferida entre 5 y 50 Newton. Una resistencia preferida adicional es entre 5 y 20 Newton y con mayor preferencia aproximadamente 10 Newton.

Se prefiere una resistencia a la compresión entre 20 y 50 Newton, con mayor preferencia una resistencia de aproximadamente 30 Newton.

En un ejemplo, la formulación comprende un proyectil pionero en combinación con una formulación sólida que comprende uno o más antígenos. En este ejemplo, el proyectil pionero crea un paso en la piel que acomoda la formulación sólida que le sigue detrás, independientemente del proyectil pionero. Tal arreglo se describe en el documento núm. WO 03/023773 (Glide Pharmaceutical Technologies Limited).

El cuerpo o la formulación sólida de la invención están provistos de inercia, al empujar, de modo que golpea la piel a una velocidad baja. Esta inercia permite proveer un material con una menor resistencia a la compresión y proporciona un mejor suministro del cuerpo a la localización parenteral deseada. Se prefiere una velocidad entre 0,5 y 50 m/s, con mayor preferencia entre 0,5 y 20 m/s, de forma óptima entre 0,5 y 10 m/s.

El cuerpo típicamente tendrá un extremo puntiagudo, mientras que el otro extremo no será puntiagudo. Por ejemplo, un cuerpo puede tener un extremo plano y un extremo puntiagudo, donde el extremo puntiagudo ayuda a la penetración del tejido diana. En una modalidad alternativa, el cuerpo puede ser puntiagudo en ambos extremos. El solicitante encontró

que tal modalidad facilitará el proceso de corte y también facilitará el empaque del cuerpo, ya que no será necesaria una orientación específica en el empaque.

El solicitante encontró que la geometría del extremo puntiagudo influye en la fuerza que se requiere para la penetración del cuerpo: cuanto más agudo es el ángulo del extremo, menor es la fuerza que se requiere para empujar el cuerpo hacia el tejido diana. Sin embargo, si el ángulo es demasiado agudo, es difícil fabricar un buen extremo puntiagudo repetidamente. Por lo tanto, se prefiere un ángulo incluido del extremo puntiagudo de 20-30° y se encontró que un ángulo de aproximadamente 23° es óptimo. El ángulo incluido es el ángulo incluido por las caras convergentes opuestas del extremo puntiagudo, por ejemplo, a través del diámetro de un cono, o las caras convergentes opuestas de un extremo con una sección transversal cuadrada o una cuña. Donde el extremo tiene más de un par de caras opuestas diferentes, por ejemplo, con una sección transversal elíptica, o donde se estrecha con una sección transversal rectangular, es el ángulo más pequeño incluido entre dos caras opuestas. El extremo puntiagudo puede comprender una punta central de "cincel".

La punta de cincel puede tener un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50° o 10-40°. En una modalidad, el ángulo preferido para un corte oblicuo del extremo es de aproximadamente 23 grados; por lo tanto, el extremo tendría un ángulo incluido de 46 grados de acuerdo con nuestra definición.

El extremo puntiagudo tiene una punta que puede ser plana, cónica, en parte esferoidal, esfenoidal o fracturada. Mientras que una punta que termina en un punto afilado es ideal, en algunos casos cierta conformación o despuntamiento es deseable o inevitable como parte del proceso de fabricación.

En dependencia de la estructura química del material activo y del método que se usa para hacer el cuerpo, el cuerpo puede ser al menos parcialmente cristalino o al menos parcialmente amorfo o vítreo.

El material activo en el cuerpo puede seleccionarse del grupo que comprende péptidos, proteínas, ADN, moléculas pequeñas de ARN, moléculas marcadas, colorantes, antígenos, vacunas y vacunas de células completas. Las moléculas pequeñas pueden ser naturales o sintéticas y pueden ser orgánicas o inorgánicas. Se entenderá que las moléculas marcadas pueden marcarse con cualquier etiqueta adecuada, lo que incluye una etiqueta radioactiva o química. Tales moléculas marcadas, así como también los colorantes, pueden usarse con fines diagnósticos.

En una modalidad preferida, el material activo es un compuesto farmacéuticamente activo y puede ser cualquier tipo de fármaco o vacuna, o puede ser una combinación de uno o más fármacos o vacunas. En el caso de algunos materiales farmacéuticos activos, tales como vacunas, un antígeno o antígenos pueden combinarse con, o adsorberse a, un adyuvante.

En particular, el compuesto farmacéuticamente activo puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades en los campos de la endocrinología, oncología, cardiología, infecciones, dermatología, obstetricia, ginecología, enfermedades respiratorias, inmunología, tratamiento de deficiencias hormonales, enfermedad del SNC, medicamentos de emergencia, vacunación, control del dolor o diabetes. Tal tratamiento incluye la profilaxis y el tratamiento preventivo.

El o cada antígeno puede adsorberse en la superficie del cuerpo, o estar contenido dentro de o como parte del cuerpo.

La formulación sólida puede comprender, además, uno o más adyuvantes. En esta modalidad, el o cada antígeno puede combinarse con, o adsorberse a, un adyuvante. Los adyuvantes adecuados incluyen hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio. Otros adyuvantes que se han incorporado en productos o están en desarrollo incluyen escualeno, MF59 (propiedad de Novartis), microesferas de polímeros y aceites.

La formulación sólida de la invención puede usarse para inyectar una o más dosis simultáneamente en forma de una dosificación sólida. Alternativamente, la invención permite la inyección de una o más formulaciones simultáneamente. Esto proporciona la oportunidad para administrar simultáneamente una formulación de disolución rápida y una formulación de disolución más lenta o pulsada. De esta manera, tanto una administración principal como una administración de refuerzo pueden administrarse al mismo tiempo. Las formulaciones pueden incluir una formulación de liberación inmediata y/o una formulación de liberación controlada. Las formulaciones pueden incluir una formulación de liberación continua y/o una formulación de liberación pulsada.

Tener la vacuna en una forma de dosificación sólida con estabilidad potenciada es importante si el antígeno debe permanecer viable en el tejido durante varios días o semanas. La capacidad de inmunizar completamente a los pacientes con una sola inyección no solo ahorrará tiempo y dinero al tratar al paciente una sola vez, sino que también garantizará que el paciente esté completamente inmunizado.

Se cree que los adyuvantes causan una "irritación" local en la piel, lo que provoca una respuesta inmunitaria mayor. Una dosis sólida fácilmente causa irritación local en la piel y este efecto podría usarse además de la inclusión de cualesquiera adyuvantes que formen parte de la forma de dosificación inicial. Expresado de otra manera, una formulación a base de azúcar puede tener un efecto adyuvante inicial. La rápida disolución del azúcar deja otras partículas adyuvantes en el tejido, lo que crea una irritación más prolongada y/o irritación secundaria. Así, de esa manera, la dosificación sólida

puede provocar un efecto adyuvante suficiente para evitar la necesidad de incluir partículas de adyuvante en la formulación. Alternativamente, la dosificación sólida puede provocar un efecto adyuvante suficiente para que pueda reducirse la dosis de partículas de adyuvante que se añaden a la formulación. Si se utilizan niveles reducidos de partículas de adyuvante dentro de la formulación, puede ahorrarse en los costos del adyuvante y, lo que es más importante, tal formulación coloca menos material extraño en el ser humano, animal o ave que se inyecta. Esto es importante porque los adyuvantes como el hidróxido de aluminio no se disuelven en el tejido.

Una forma de dosificación sólida también proporciona la opción de una formulación de liberación controlada. De esta manera, la inmunogenicidad de la vacunación puede incrementarse, ya sea mediante la liberación continua lenta del antígeno en el tiempo y/o la liberación pulsada de algo del antígeno en un momento predeterminado después de la inyección. La liberación pulsada puede lograrse automáticamente mediante la formulación en el tejido, por ejemplo, un núcleo que contiene un antígeno, y un recubrimiento de disolución lenta rodeado por un recubrimiento de disolución rápida, de modo que el antígeno se libera como un bolo cuando se disuelve el recubrimiento externo. Alternativamente, la liberación pulsada del antígeno puede activarse mediante un estímulo externo en el momento en que se debe liberar el antígeno.

Alternativamente, la formulación sólida puede disolverse rápidamente, lo cual proporciona un volumen concentrado de antígeno. Esta alta concentración puede tener un efecto sobre la inmunogenicidad de la vacunación.

Producir las vacunas en una forma de dosificación sólida significa que se pueden formular varios antígenos juntos. Las vacunas multivalentes ya se producen, pero requieren ensayos significativos para garantizar que los antígenos individuales no reaccionen entre sí cuando están en contacto en solución. Esto se supera con las formulaciones de dosis sólidas, ya que los antígenos son mucho menos propensos a reaccionar entre sí cuando se encuentran en estado sólido.

Una ventaja adicional de una formulación sólida es que la respuesta inmunitaria óptima puede no encontrarse en las áreas estándar de tejido diana adonde se dirige una inyección de aguja y jeringa. Así, de esa manera, una formulación sólida permite la administración de un antígeno a tejidos y áreas que proporcionan una respuesta inmunitaria más alta y más eficiente, tal como la piel. Así, de esa manera, en una modalidad preferida, la formulación es adecuada para administración dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular.

Otra ventaja adicional de una formulación sólida es que puede requerirse una dosis más baja de antígeno para lograr una respuesta inmunitaria adecuada en comparación con una formulación de aguja y jeringa. Expresado de otra manera, la formulación puede producir una respuesta inmunitaria potenciada. En otras palabras, se observa un aumento en la eficacia de la vacunación con una formulación sólida en comparación con una formulación líquida administrada mediante una aguja y una jeringa. Alternativamente o además, la administración dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular de la formulación puede producir una respuesta inmunitaria potenciada. Esto significa que se podría lograr un mayor título de anticuerpos para la misma dosis de antígeno o, alternativamente, se podría usar una dosis más baja de antígeno. De esta manera, una formulación sólida brinda una oportunidad para ahorrar dosis que, a su vez, tiene un impacto en el costo del material de la vacuna. Esto también significa que se pueden obtener más dosis de un lote de material de vacuna. Esto es particularmente importante en escenarios tales como un brote de influenza pandémica donde la demanda de una vacuna superará con creces el suministro disponible.

Incluso una reducción del diez por ciento del antígeno en cada inyección proporcionaría ahorro en costos, pero una mayor eficacia con una formulación sólida puede conducir a solo 75 %, 50 % o 25 % del antígeno que se requiere en comparación con un líquido estándar, la inyección con una aguja y una jeringa. Sin embargo, las dosis de antígeno típicamente no muestran un comportamiento lineal dosis respuesta en humanos y otros animales. Por lo tanto, si una formulación o modo de administración resulta en una respuesta inmunitaria potenciada, en comparación con una inyección de aguja y jeringa, entonces solo una décima, o una centésima o incluso una milésima parte de la dosis de antígeno que se requiere típicamente para la administración con aguja y jeringa puede requerirse para producir la misma, o una respuesta inmunitaria potenciada.

Si la dosis de antígeno puede reducirse, la dosis de adyuvante, si se requiere, también puede reducirse a 75 %, 50 % o 25 % del adyuvante que se requiere en comparación con una inyección de líquido estándar con una aguja y una jeringa. Sin embargo, si el adyuvante produce una dosis respuesta no lineal, entonces una formulación de dosis sólida podría requerir solo una décima, o una centésima o incluso una milésima parte de la dosis de adyuvante para dar la misma respuesta inmunitaria que con una aguja y una jeringa.

Se apreciará que el antígeno puede estar en cualquier forma adecuada, tal como microorganismos muertos, atenuados o combinados, compuestos tóxicos inactivados, proteínas enteras o fragmentos de proteínas, o polisacáridos, ADN o ARN. El antígeno también puede ser un virosoma, una partícula similar a un virus (VLP), un ADN complejo o no complejo, un virus adenoasociado, un vector de alfavirus, un vector de adenovirus o un vector de poxvirus.

La vacuna puede usarse en el tratamiento de enfermedades en los campos particulares de la oncología, infecciones, inmunología, medicamentos de emergencia y vacunaciones. Tal tratamiento incluye la profilaxis y el tratamiento preventivo.

Mientras que la cantidad de material activo o antígeno se determinará mediante la dosis requerida, el material activo puede estar presente en una cantidad entre 0,1 % y 99,9 % en peso del cuerpo, preferentemente entre 0,1 y 60 % en peso y con la máxima preferencia en una cantidad entre 0,1 y 35 % en peso. Si se desea o se requiere un adyuvante con el fin de mejorar la eficacia de la vacuna, este puede estar presente en una cantidad entre 0,5 % y 99,9 % en peso del cuerpo, preferentemente entre 0,5 % y 60 % en peso y con la máxima preferencia en una cantidad entre 0,5 % y 35 % en peso.

El material activo puede incluir, o puede incluirse dentro de, una formulación de liberación inmediata y/o una formulación de liberación controlada. El material activo puede incluir, o puede incluirse dentro de, una formulación de liberación continua y/o una formulación de liberación pulsada.

En otra modalidad, el cuerpo comprende además uno o más excipientes. Los excipientes se requieren típicamente para rellenar el material activo, así como también para actuar como un aglutinante para proporcionar una dosificación robusta adecuada para la administración. En algunos casos, el material activo puede actuar como aglutinante y como agente de relleno, lo que significa que el cuerpo puede comprender un 100% de material activo. En algunos casos, el antígeno puede actuar como aglutinante y agente de relleno, lo que significa que el cuerpo puede comprender un 100% de antígeno. Cuando se requieren dosis bajas de material activo, pueden usarse mayores proporciones de excipientes. Idealmente, todos los excipientes son GRAS (generalmente considerados como seguros) registrados para uso farmacéutico, especialmente para administración parenteral.

Puede usarse una variedad de excipientes, pero diferentes excipientes tienen diferentes propiedades físicas y actúan como aglutinantes de diferentes maneras. Los excipientes que típicamente se usan en las formulaciones de comprimidos son a menudo los mejores agentes aglutinantes, aunque, si es posible, se seleccionan excipientes que ya se usen en productos farmacéuticos parenterales. Los excipientes pueden seleccionarse para proporcionar una liberación inmediata del activo a la circulación sistémica o pueden seleccionarse para proporcionar una liberación sostenida o controlada. Si se requiere una liberación inmediata, puede usarse un excipiente o excipientes altamente solubles en agua, por ejemplo, azúcares, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG). Por el contrario, si se desea una liberación sostenida o controlada del material activo, entonces pueden usarse como excipientes materiales tales como polímeros biodegradables. La frase "liberación controlada" se refiere a las formulaciones donde la liberación del material activo incluye la liberación lenta o pulsada, así como también las mezclas de liberación lenta y rápida. Tales formulaciones pueden ser para uso profiláctico o preventivo, así como también para uso terapéutico.

También pueden agregarse desintegrantes, si se desea, para ayudar a la desintegración del material activo. Por ejemplo, pueden usarse desintegrantes solubles en agua tales como celulosas, que incluyen carboxi metil celulosa de sodio o PVP o povidona cruzada (CPVP).

Además de proporcionar la resistencia física para la formulación, los excipientes también pueden necesitar proporcionar cualquier estabilidad química que requiera el material activo o el antígeno. Tales excipientes pueden permitir que las dosificaciones finales se almacenen a temperatura ambiente o a temperaturas más altas en lugar de requerir almacenamiento en cadena de frío. Estos excipientes también pueden proporcionar una mayor durabilidad y/o proteger el material activo o el antígeno a través de procesos, tales como la radiación ionizante u otras formas de esterilización, para garantizar que la dosificación final sea estéril. Ejemplos de agentes estabilizantes incluyen trahalosa, histadina, citratos, lactatos, aminoácidos, poliéteres y edetato de disodio. Los fármacos y las vacunas son típicamente más estables cuando se almacenan en una forma de dosificación sólida y muchos fármacos y vacunas actuales se almacenan como polvos liofilizados y se reconstituyen antes de la inyección con una aguja y una jeringa. Mientras que los agentes antigénicos o inmunogénicos pueden necesitar liofilización antes de formularse en una formulación sólida, es la formulación sólida la que luego se administra. No se requiere reconstitución y la formulación sólida imparte una durabilidad más larga a la vacuna. La consideración adicional con los polvos liofilizados y la estabilidad es que un polvo tiene un área superficial relativamente grande. En cambio, la formulación sólida de la presente invención presenta un área superficial inferior a la atmósfera en comparación con un polvo y, por lo tanto, debe mostrar una estabilidad y una durabilidad mejoradas.

Por consiguiente, los excipientes pueden seleccionarse del grupo que comprende agentes de relleno, antioxidantes tales como vitamina C y metabisulfitos, desintegrantes, aglutinantes, polímeros biodegradables, sales y tampones, agentes humectantes tales como poloxámeros y alcohol de polivinilo (PVA), adyuvantes y agentes estabilizantes.

Los materiales típicos que pueden usarse como excipientes incluyen azúcares y carbohidratos tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, fructosa, trahalosa, rafinosa, maltosa, glucosa, dextrosa, dextranos, ciclodextrinas, maltodextrinas y alginato de sodio. Algunos de estos materiales pueden actuar como aglutinantes y/o agentes de relleno y/o estabilizantes en dependencia del material activo. Las formulaciones a base de azúcar típicamente producen formulaciones de disolución muy rápida. El sorbitol es un excipiente preferido, ya que actúa como un aglutinante y como agente de relleno/carga y está aprobado para administración parenteral. Los agentes de relleno alternativos pueden ser sales de metales alcalinos, que incluyen sodio y magnesio, lactato, citrato, tartrato y gluconato. Un aglutinante alternativo puede ser PVP. El alginato de sodio también se utiliza como excipiente para producir formulaciones robustas. Por lo tanto, el excipiente puede ser alginato de sodio.

Se pueden agregar estabilizadores para aumentar la durabilidad del producto y evitar la refrigeración. Además, se pueden agregar estabilizadores para proteger el fármaco/vacuna de la radiación ionizante durante la esterilización. El cuerpo puede comprender un excipiente estabilizante que realiza cada una de estas funciones, o el cuerpo puede comprender dos o más excipientes estabilizantes, cada uno de los cuales realiza una de estas funciones.

Las sales y los tampones adecuados incluyen ácido cítrico y citrato de sodio, ácido tartárico y tartrato de sodio, ácido láctico y lactato de sodio, y ácido maleico y maleato de sodio.

Otros materiales que pueden usarse incluyen poliéteres, tales como polietilenglicol; los poliéteres son particularmente adecuados para formulaciones de disolución rápida. Se apreciará que los poliéteres deben tener un peso molecular superior a 1000 kDa porque, por debajo de este peso molecular, los compuestos son líquidos a temperatura ambiente.

Si se requiere una liberación más lenta del material activo a la circulación sistémica, se pueden incorporar materiales poliméricos biodegradables. Polímeros, tales como polilactida-co-glicolida (PLG), ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona, polianhídrido y polioésteres, pueden incorporarse como microesferas en una matriz de disolución rápida. Alternativamente, el polímero puede usarse como el principal agente de relleno o aglutinante en la formulación.

También puede ser conveniente recubrir una formulación de disolución rápida con un material de disolución más lenta, de modo que el material activo dentro de la formulación de disolución rápida se libere a la circulación sistémica horas, días, semanas o meses después de la administración del cuerpo de la invención al tejido diana.

Preferentemente, el material activo se dispersa homogéneamente por todo el cuerpo. Sin embargo, el cuerpo puede tener un extremo puntiagudo o pico inerte y el material activo puede encontrarse en la parte alargada del cuerpo. En dicha modalidad, el material activo puede separarse del material no activo en el cuerpo mediante cualquier medio adecuado.

Alternativamente, el antígeno puede rociarse sobre el exterior del cuerpo, el cual, por lo tanto, actúa como un vehículo. Preferentemente, el antígeno se dispersa homogéneamente por todo el cuerpo. Sin embargo, el cuerpo puede tener un extremo puntiagudo o pico inerte y el antígeno puede encontrarse en la parte alargada del cuerpo. En dicha modalidad, el antígeno puede separarse del material no activo en el cuerpo mediante cualquier medio adecuado.

Ventajosamente, el cuerpo alargado tiene un diámetro aproximadamente entre 0,5 mm y 3 mm, aunque un diámetro ideal está aproximadamente entre 0,6 mm y 1,5 mm. El cuerpo puede tener una longitud de unos pocos milímetros hasta aproximadamente 15 mm, aunque se prefiere una longitud de 2-8 mm.

Se apreciará que el cuerpo puede tener cualquier forma de sección transversal adecuada, que incluye las formas ovoide, triangular, circular, redonda (una figura cerrada que tiene dos lados paralelos y dos extremos semicirculares), rectangular y poligonal.

En otro aspecto, la invención reside en un método para fabricar el cuerpo alargado de la invención. El método comprende:

- i) mezclar el al menos un material activo y cualesquiera excipientes como material seco con un fluido para producir una pasta;
- ii) formar la pasta;
- iii) cortar la pasta a una forma que tenga al menos un extremo puntiagudo con un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°, el método comprende, además, secar la pasta antes o después de la etapa de corte.

En particular, el método comprende i) mezclar el al menos un material activo y cualesquiera excipientes como material seco con un fluido para producir una pasta; ii) formar la pasta; iii) secar la pasta; y iv) cortar la pasta a una forma que tenga al menos un extremo puntiagudo con un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°.

El método puede comprender i) mezclar el al menos un material activo y cualesquiera excipientes como material seco con un fluido para producir una pasta; ii) formar la pasta; iii) cortar la pasta a una forma que tenga al menos un extremo puntiagudo con un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°; y iv) secar la pasta.

El ángulo incluido puede estar aproximadamente entre 10-40°.

En una modalidad, cualesquiera excipientes se pueden mezclar en una mezcla homogénea seca antes de agregarse al material activo y al fluido. Alternativamente, algunos o todos los materiales activos y algunos o todos del uno o más de los excipientes se pueden agregar al líquido antes de mezclarlos con el material seco restante. Una ventaja de agregar el material activo al fluido, es que es posible lograr una muy buena mezcla del material activo en toda la formulación. En otra alternativa más, algunos o todos del uno o más de los excipientes pueden agregarse al fluido antes de mezclarse con el material activo y cualquier material seco restante.

En una modalidad adicional, se puede preparar una mezcla seca del material activo y cualesquiera excipientes antes de la adición al fluido si el material activo no puede disolverse o incorporarse en una cantidad suficientemente pequeña de fluido. En esta modalidad, el material activo se mezcla idealmente con una cantidad aproximadamente igual de los

excipientes y se mezcla minuciosamente antes de agregar otra cantidad igual de excipientes y mezclar hasta que se usen todos los excipientes. Los excipientes se agregan preferentemente en pequeñas cantidades para asegurar una buena mezcla. Una vez que se ha creado una mezcla homogénea, preferentemente se agrega el fluido al material seco y se forma la mezcla resultante.

Otra ventaja de este proceso es que el método puede realizarse a temperatura ambiente o por debajo de ella. Las temperaturas elevadas, incluso durante cortos períodos de tiempo, pueden causar la degradación de las proteínas y los péptidos. Así, de esa manera, una temperatura superior a 4 °C, preferentemente una temperatura ambiente es ventajosa, con una temperatura óptima entre 18 °C y 22 °C.

El solicitante encontró que la adición de un fluido a los materiales secos lubrica la mezcla y hace que la formación sea más fácil y más confiable, y aumenta significativamente la producción del proceso. El fluido es, en esencia, un fluido de granulación, ya que granula los materiales secos. Si bien el fluido de granulación preferido es agua, se puede usar cualquier otro fluido que no dañe la formulación y permita que las formulaciones se sequen (es decir, no aceites). El fluido de granulación es preferentemente una suspensión y podría ser un alcohol, un disolvente u otra solución tamponada. En este contexto, una solución tamponada es una solución que contiene sales o sustancias químicas. Tales sales o sustancias químicas actúan típicamente para estabilizar el material activo.

Un aspecto importante del proceso es la cantidad de fluido de granulación que se agrega al material seco para garantizar que el material que se forma no sea demasiado seco (tenga una 'piel de tiburón' en lugar de una apariencia suave) o esté demasiado húmedo (no pueda mantener su forma bajo su propio peso). Así, de esa manera, el fluido se agrega preferentemente al material seco en una cantidad menor o igual al 10-30 % de volumen por peso, idealmente aproximadamente 15 % en volumen por peso del material seco.

El tamaño de partícula puede marcar una diferencia en la resistencia de las formulaciones. El al menos un material activo y/o cualesquiera excipientes pueden estar en forma de partículas. Las partículas pueden ser de un tamaño estándar o uniforme, por ejemplo, un diámetro estándar o uniforme, o la dimensión más larga. Dichas partículas estandarizadas pueden proporcionar una mejor resistencia al cuerpo alargado de la invención.

En otra modalidad, el método incluye adicionalmente triturar el material seco.

Un tamaño de partícula de 0,1-1000 micrómetros de diámetro es ventajoso, mientras que se prefiere un tamaño de partícula menor que 500 micrómetros de diámetro y con mayor preferencia un tamaño de partícula de menos de 300 micrómetros de diámetro.

Por lo tanto, el método puede incluir comenzar con el/los excipiente(s) activo(s) en forma de particulada, o triturarlos en partículas.

En algunos casos, podría ser conveniente usar temperaturas más altas para la formación del cuerpo. Por lo tanto, el método puede incluir, además, ablandar o fundir la pasta antes o después de que se forme la pasta. La temperatura de la pasta se eleva de manera que al menos uno de los excipientes o el material activo se ablanda o se funde y, a medida que se enfría, se endurece y actúa como un aglutinante. Un inconveniente de elevar la temperatura de la pasta es que el material activo necesariamente se calienta, lo que puede causar cierta degradación del material activo. Además, los materiales deben mezclarse minuciosamente en la forma sólida antes de la fusión parcial, lo que significa que es más difícil lograr una mezcla homogénea, o los materiales se mezclan en una forma fundida o parcialmente fundida que requiere que los materiales se mantengan a una temperatura más alta por un período de tiempo más largo.

Sin embargo, el solicitante encontró que, en algunos casos, elevar la temperatura para ablandar o fundir la mezcla es conveniente e incluso se prefiere. El material ablandado o fundido está en una condición pastosa para la forma ulterior. Por consiguiente, en una modalidad adicional más, la invención también reside en un método para fabricar el cuerpo alargado de la invención, y el método comprende i) mezclar el al menos un material activo y cualesquiera excipientes en una forma seca para producir una mezcla seca; ii) ablandar o fundir la mezcla; iii) formar la mezcla; iv) enfriar la mezcla; y v) opcionalmente, cortar la mezcla a una forma, en donde la mezcla se forma o se corta a una forma que tiene al menos un extremo puntiagudo con un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°. El ángulo incluido puede estar aproximadamente entre 10-40°.

Este método es particularmente adecuado cuando la mezcla incluye uno o más carbohidratos o poliéteres como excipientes. Preferentemente, el excipiente es uno o más poliéteres.

Preferentemente, el método se lleva a cabo a una temperatura entre 30 °C y 150 °C, con mayor preferencia en un intervalo de 40 °C a 100 °C. Si bien la elección de la temperatura depende en parte de la naturaleza del material activo y de los excipientes, una temperatura más baja es conveniente, lo que mitiga cualquier daño y desintegración del uno o más materiales activos.

Con cualquiera de los métodos, la pasta o la mezcla seca puede formarse mediante extrusión, formación de comprimidos o moldeo por inyección. Idealmente, la pasta o mezcla seca se forma mediante extrusión a través de un troquel.

- 5 Sin embargo, la extrusión tiene sus dificultades e inconvenientes y el diseño del troquel también es importante. Para trabajar la formulación a pequeña escala o cuando se trabaja con fármacos potentes en los que los tamaños de los lotes, incluso a escala comercial, serán pequeños, el solicitante encontró que es más eficiente usar una extrusora de ariete en lugar de una extrusora de tornillo. En particular, se encontró que una extrusora de tornillo da como resultado el desperdicio de cantidades relativamente grandes de material en el tornillo. Así, de esa manera, se prefiere una extrusora de ariete para producir un mayor rendimiento.
- 10 Para ayudar con la extrusión, el propio troquel puede calentarse de modo que toda la mezcla en el troquel esté en la misma forma física antes de la extrusión. Alternativamente, los elementos calefactores podrían estar hacia la salida del troquel, lo que hace que el material en el exterior de la mezcla se funda o se ablande durante el proceso de extrusión sin afectar el núcleo del extruido.
- 15 Las longitudes extruidas del material deben cortarse antes de que puedan administrarse a través de un sistema de administración de fármacos. El corte se puede llevar a cabo con una gama de procesos diferentes que incluyen una cuchilla (caliente o fría), un ultrasonido, un láser o un chorro de agua. Por lo tanto, la pasta puede cortarse mediante el uso de medios de corte que se seleccionan del grupo que consiste en: una cuchilla, ultrasonido, un láser y un chorro de agua. Los medios de corte pueden ser calientes o fríos, por ejemplo, es probable que el láser esté caliente. Los medios de corte pueden calentarse o estar a temperatura ambiente o a la temperatura de la habitación.
- 20 La pasta puede cortarse, por ejemplo, mediante el uso de una cuchilla, mientras que el extruido todavía está blando. La pasta se puede cortar, por ejemplo, mediante el uso de una cuchilla caliente, cuando el producto extruido está seco y sólido.
- 25 El proceso de corte que se use determinará el estado preferido para el producto extruido.
- 30 Ventajosamente, el producto extruido se corta utilizando una cuchilla. Si se usa una cuchilla fría y afilada, el producto extruido se corta preferentemente cuando aún está suave. La cuchilla puede ser como una guillotina o una cuchilla giratoria. Si se usa una cuchilla calentada, el producto extruido se corta ventajosamente mientras que el material está seco y sólido, pero también se puede usar para cortar el producto extruido cuando está en forma de una pasta blanda. Nuevamente, se puede usar una guillotina o una cuchilla giratoria, pero la cuchilla caliente hará que el material a lo largo de las caras cortadas se derrita o se ablande a medida que se corta.
- 35 Los cortadores ultrasónicos se usan típicamente con materiales blandos y los láseres pueden usarse con materiales blandos o duros.
- 40 Existen técnicas alternativas de fabricación de la extrusión. La primera de estas es un proceso estándar de preparación de comprimidos. El principal inconveniente con los comprimidos es lograr rellenar consistentemente el material en la prensa de comprimidos y luego comprimir el material de manera consistente sin dañar las herramientas. También puede resultar difícil producir un comprimido que tenga una punta en un extremo y, si se usa este proceso, es posible que se tenga que cortar la punta como un proceso separado.
- 45 Si se utiliza un proceso de fusión en caliente, un proceso alternativo es moldear el material deseado mediante el uso de una técnica estándar de moldeo por inyección. En este caso, el cuerpo individual puede moldearse con un extremo puntiagudo, o puede moldearse un cuerpo más largo y luego los cuerpos individuales se cortan al tamaño y forma.
- 50 En otra modalidad adicional, el método comprende, además, añadir uno o más desintegrantes o agentes de liberación controlada al material activo o a la mezcla seca.
- 55 En una alternativa adicional, el cuerpo puede tener un extremo puntiagudo inerte con la parte alargada del cuerpo que comprende el material activo. Por consiguiente, el extremo puntiagudo puede moldearse y las piezas subsiguientes del cuerpo que comprenden el al menos un material activo pueden moldearse por separado, formar comprimidos, extruirse, secarse por pulverización o utilizar cualquier otro proceso estándar de fabricación.
- 60 La formulación de la invención o el cuerpo de la invención, cuando se hace mediante cualquiera de los métodos, está preferentemente provista de un empaque, tal como una tapa, cartucho, carrusel o casete. Si bien se puede usar un empaque estándar, es ventajoso si el cuerpo está empaquetado con el empaque que se describe en el documento núm. WO 2004/014468.
- 65 En particular, el empaque comprende a) una carcasa que tiene un canal que corre a través de ella y en el cual está dispuesto un pasador de accionamiento u otro elemento, y b) la formulación o cuerpo de la presente invención. La formulación o cuerpo está dispuesto distal al pasador de accionamiento. La carcasa comprende i) una región que permite que la vacuna empaquetada se monte de forma deslizante en un dispositivo de administración adecuado; y ii) un extremo adaptado para enganchar y tensar la piel.

En la siguiente descripción, la frase 'vacuna empaquetada' puede interpretarse como 'fármaco empaquetado', y viceversa. Preferentemente, la vacuna o fármaco empaquetado toma la forma de una tapa de extremo desechable, cartucho, casete o carrusel, que contiene una dosis única o múltiple de la vacuna.

5 Ventajosamente, la región para acoplar la vacuna o fármaco empaquetado al dispositivo de administración de una manera deslizable comprende adicionalmente un medio para bloquearlo positivamente al dispositivo de manera que la carcasa pueda deslizarse dentro del dispositivo pero no caer por gravedad. Un medio de este tipo podría ser un pasador de muelle o llave que ejerce una fuerza de fricción contra el dispositivo o un mecanismo por el cual la vacuna o el fármaco empaquetado se inserta en una orientación particular y se gira para impedir que se saque, a menos que se le retorne a la posición a la que se le permitió entrar.

10 En una modalidad, el pasador o elemento de accionamiento puede tener una pluralidad de brazos flexibles o frágiles que se extienden desde su cuerpo principal. Estos brazos se extienden hacia afuera (se abren) cuando se montan sobre una superficie en rampa provista en la carcasa, se empujan hacia fuera del cuerpo y se montan sobre un reborde de la carcasa como consecuencia de la flexibilidad o fragilidad. Cuando los brazos son frágiles, los brazos se quebrarán como resultado de un área de debilidad que se forma alrededor de la región del hombro y caerán en una cavidad alrededor de la región en rampa.

15 Un sistema frágil tiene dos ventajas: en primer lugar, debe garantizar que se produzca una inyección completa y, en segundo lugar, evitará que la vacuna o el fármaco empaquetado se reutilice. La rampa es preferentemente de diseño circular, tomando la forma de una superficie troncocónica. Esto tiene la ventaja de que puede moldearse fácilmente y no requiere que los brazos estén orientados para el contacto.

20 La vacuna o fármaco empaquetado puede sellarse en una bolsa de papel de aluminio, o similar, para evitar el ingreso de, por ejemplo, de humedad, oxígeno, luz, bacterias u otros agentes de degradación o contaminantes de vacunas o fármacos.

25 Preferentemente, el extremo del empaque que se adapta para enganchar y tensar la piel comprende una o más proyecciones alrededor del canal de salida, con la máxima preferencia en forma de un anillo anular, ya que tal disposición tensa la piel de la manera más eficaz.

30 Se puede emplear ventajosamente un sistema de retención para mantener la formulación o el cuerpo de la invención en su lugar en el canal. Esto podría lograrse, por ejemplo, mediante la extrusión o moldeado del cuerpo con varias ranuras pequeñas u otras características en su superficie exterior. Estas ranuras u otras características deben proporcionar un ajuste fraccionario sin prohibir que se administre la vacuna o el fármaco. Alternativamente, el canal del empaque podría tener una característica pequeña, tal como un tope de retención u otra proyección, sobre la cual haya que empujar la formulación o el cuerpo. Adicionalmente se puede colocar un sello o usar un sellado evidente u otro medio indicador sobre el extremo superior de la vacuna o fármaco empaquetado, de modo que sea evidente para el usuario que la vacuna o fármaco empaquetado no se ha interferido y/o se ha gastado.

35 Adicional o alternativamente, se puede colocar un sello sobre el canal de salida de la vacuna o fármaco empaquetado. Es preferible quitar este sello antes de la administración de la vacuna o el fármaco, pero, idealmente, el sello debe diseñarse de manera que la administración se pueda realizar a través del sello en caso de que el sello se deje accidentalmente en el empaque durante la administración.

40 También se describen dispositivos de administración adecuados en los documentos núms. Solicitud GB No. 0703507.4 y WO 03/023773, así como también WO 2004/014468 y WO 2006/082439. Las formulaciones terapéuticas sólidas adecuadas se impulsan a baja velocidad desde un dispositivo sin agujas, conocido como Glide SDI™ (Inyector de dosis sólidas).

45 Glide SDI™ inyecta el antígeno o el fármaco a través de la piel en una dosificación de forma sólida y no requiere una aguja. La tecnología comprende un casete desechable pequeño, de un solo uso, que contiene la vacuna o el fármaco, y un accionador de resorte reutilizable.

50 El Glide SDI™ comprende un casete desechable pequeño y de bajo costo que contiene la vacuna o la formulación del fármaco que se usa una vez y luego se desecha. El accionador puede usarse cientos de veces y es accionado por resorte. La vacuna o el fármaco para el Glide SDI™ puede almacenarse en una dosificación de forma sólida y, por lo tanto, se espera que sea más estable que una vacuna o fármaco líquido estándar. Esto ofrece el potencial para una durabilidad más larga o incluso para evitar el almacenamiento en la cadena de frío. El Glide SDI™ es muy fácil de usar y no requiere un profesional de la salud capacitado para su uso. Esto podría ser particularmente importante en el caso de una pandemia o un ataque terrorista. La fobia a la aguja no es un problema importante en los países en desarrollo y es probable que no sea un problema en el caso de una pandemia. A muy pocas personas les gustan las agujas y, por lo tanto, un sistema sin agujas ayudará a las tasas de aceptación en las naciones industrializadas, especialmente entre los niños. El Glide SDI™ hace una pequeña marca en la piel, lo mismo que queda después de una inyección con una aguja y una jeringa, y no causa efectos adversos. El Glide SDI™ no requiere una aguja y, por lo tanto, no existe ninguno de los peligros asociados con las lesiones por pinchazo, por reutilización de agujas ni por contaminación cruzada. El Glide SDI™ tiene un casete

pequeño, liviano y desechable que contiene la vacuna o la formulación del fármaco, lo que significa que la vacuna o el fármaco es más fácil y más liviano de transportar que una vacuna o fármaco líquido en un frasco de vidrio y, por lo tanto, se distribuirá rápidamente. Esto es particularmente importante en el caso de emergencias, un ataque terrorista o un brote pandémico.

De esta manera, la presente invención aborda todas las características clave de costo, estabilidad, facilidad de uso, fobia a las agujas, efectos adversos, contaminación cruzada y distribución rápida. Igualmente, la presente invención proporciona una solución que es adecuada para su uso en las tres áreas de la industria de las vacunas, así como también para la inyección de fármaco en un entorno doméstico o en un entorno de atención médica.

El Glide SDI™ inyecta las vacunas y los fármacos a través de la piel. Así, de esa manera, el antígeno o fármaco puede inyectarse en el músculo o en el tejido subcutáneo. Alternativamente, y particularmente en el caso de las vacunas, parte del antígeno puede quedarse en la dermis, con lo cual se hace un mejor uso de las propiedades inmunológicas de la piel. Esto puede lograrse mediante la inyección de la dosis sólida en paralelo con la piel (se toma un pellizco en la piel antes de la inyección) y/o se deja que el extremo de arrastre de la formulación se nivele con la superficie de la piel.

El Glide SDI™ inyecta vacunas en una forma de dosificación sólida, lo que facilita el uso de adyuvantes tales como el alumbre, partículas de oro o partículas de PLGA en las formulaciones. Si las partículas de adyuvante deben inyectarse con una aguja y una jeringa, esto limita el tamaño de las partículas para evitar que se obstruya la aguja.

Así, de esa manera, en un aspecto adicional, la invención reside en un dispositivo de administración de fármacos que comprende una vacuna o fármaco empaquetado como se expuso anteriormente. Si bien se puede usar cualquier dispositivo de administración de fármacos adecuado, se prefiere que el dispositivo sea como se propone y se describe en el documento núm. WO 2004/014468. El dispositivo comprende i) una carcasa; ii) medios para generar una fuerza capaz de empujar la formulación del empaque hacia un cuerpo humano, animal o aviar; iii) medios para transmitir la fuerza para empujar la formulación desde el embalaje hacia el cuerpo humano, animal o aviar; y iv) medios para activar el dispositivo.

Dicho dispositivo puede ser un dispositivo reutilizable que comprende además medios para recibir la vacuna o fármaco empaquetado de la invención y medios para cebar el dispositivo.

Alternativamente, el dispositivo puede ser un dispositivo de un solo uso, en cuyo caso la vacuna o fármaco empaquetado podría ser una parte integral del dispositivo. Dicho dispositivo puede proporcionarse en una forma previamente cebada que simplemente requiere activación, o en una forma que requiera que se beba.

En una modalidad preferida, el dispositivo solo puede accionarse al insertar la vacuna o fármaco empaquetado y empujar un extremo de la vacuna o fármaco empaquetado, que tensiona la piel, contra un objeto sólido. El cebado y el accionamiento del dispositivo al empujar el extremo del dispositivo contra la piel aseguran que haya un contacto con la piel y una tensión de la piel confiables y consistentes en el momento de la administración de la vacuna o el fármaco. Además, al configurar el dispositivo de manera que la fuerza que se requiere para activarlo sea de, por ejemplo, 10-30 Newton, la fuerza será demasiado alta para que un paciente accione el dispositivo accidentalmente sin empujarlo firmemente contra la piel tensada del cuerpo, de esta manera se proporciona una característica de seguridad significativa.

La adición de una disposición de resorte y tapa permite ajustar la fuerza que actúa mediante la alteración de la tensión en el resorte. Al atornillar más la tapa en el cilindro superior del dispositivo, el resorte se tensa y, al destornillarlo, puede reducirse la fuerza. Alternativamente, en lugar de un resorte helicoidal como fuente principal de poder, el dispositivo podría incorporar cualquier otro tipo de resorte mecánico o un resorte de gas. En una modalidad alternativa, el resorte podría pretensarse durante la fabricación para evitar tener que tensar el resorte durante la administración de la vacuna o el fármaco. Esto daría como resultado un dispositivo de un solo uso en el cual, como se mencionó anteriormente, la vacuna o fármaco empaquetado probablemente sea una parte integral del dispositivo. La velocidad de un martillo de impacto dentro del dispositivo durante la administración de la formulación es inferior a 50 m/s, con mayor preferencia inferior a 20 m/s, con mayor preferencia aún inferior a 10 m/s. El experto en la materia apreciará que la velocidad real puede variar con la masa del martillo de impacto y así, de esa manera, el impacto que se imparte sobre la formulación. Como consecuencia, el cuerpo se libera por una acción de empuje desde el extremo de la vacuna o fármaco empaquetado en lugar de por una acción de disparo (como sería el caso de una bala que sale del cañón de una pistola).

Para asegurarse de que el dispositivo actúe automáticamente cuando se aplica la fuerza correcta, el martillo puede incluir una región en forma de hombro que se acopla a una superficie de forma correspondiente en una pared que separa los cilindros superior e inferior del dispositivo. Tal dispositivo actuará solo cuando las secciones sustancialmente troncocónicas se acoplen completamente. Esto ocurrirá con la misma tensión principal del resorte en cada administración y, si se interrumpe la administración antes de que se enganchen las secciones troncocónicas, la vacuna o fármaco empaquetado se puede eliminar de manera segura sin dejar el dispositivo cebado.

En una modalidad preferida, el dispositivo no se puede cebar hasta que la vacuna o fármaco empaquetado se adjunte al mismo ya que es la vacuna o fármaco empaquetado lo que actúa contra un pistón en el dispositivo para hacer que el resorte se tense. Esto hace que el dispositivo sea particularmente seguro. También significa que el dispositivo no se puede

accionar a menos que y hasta que se cargue de manera que un operador no pueda usar el dispositivo en la creencia de que está proporcionando una inyección.

5 En el caso de un dispositivo reutilizable, se puede usar un resorte giratorio para devolver el martillo de impacto a su posición no alineada axialmente al final de cada administración.

Además, debido a que los componentes reutilizables del sistema (todos los componentes excepto los de la vacuna o fármaco empaquetado) no entran en contacto con el tejido diana para la administración de la vacuna, sí necesitan estar estériles.

10 Todos los componentes, aparte de los resortes, están moldeados preferentemente, lo que hace que el dispositivo sea barato de fabricar. El número limitado de piezas y su facilidad de montaje mantienen los costos de fabricación al mínimo.

15 Desde otro aspecto, la presente invención abarca el uso de la formulación de dosis sólida que se describió anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección con un patógeno o una célula tumoral.

Alternativamente, la presente invención abarca el uso de la formulación de dosis sólida que se describió anteriormente en la preparación de un medicamento para potenciar una respuesta inmunitaria a uno o más antígenos, o agentes antigénicos o inmunológicos.

20 Idealmente, el uso del medicamento es profiláctico para reducir la probabilidad de infección. Alternativamente, el uso puede ser curativo, después de una infección. En una modalidad preferida, el medicamento es para administración dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular

25 Idealmente, la formulación potencia la inmunogenicidad del uno o más antígenos. Alternativamente, la administración dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular potencia la inmunogenicidad del uno o más antígenos.

30 Desde un aspecto adicional, la presente invención reside en un método de vacunación de un vertebrado, tal como un mamífero o un ave, contra una infección con un patógeno o una célula tumoral. El método comprende administrar una cantidad inmunogénica o antigénicamente eficaz de una formulación sólida que comprende uno o más agentes antigénicos o inmunogénicos.

35 Expresado de otra manera, la invención reside en un método para provocar una respuesta inmunitaria potenciada a un agente antigénico o inmunogénico en un vertebrado, el método comprende la administración dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular de una composición de vacuna sólida, en donde la composición de la vacuna sólida comprende una cantidad efectiva de uno o más agentes antigénicos o inmunogénicos.

40 Como se describió anteriormente, una cantidad efectiva de agente antigénico o inmunogénico podría ser 75 %, 50 % o 25 % en peso de la dosis que se requiere para una formulación líquida que se inyecta con una aguja y jeringa. En otras palabras, la cantidad efectiva de agente antigénico o inmunogénico podría ser una décima, una centésima, o incluso una milésima parte de la dosis que se requiere para una formulación líquida que se inyecta con una aguja y una jeringa.

45 Una reducción en la cantidad de agente antigénico o inmunogénico en la formulación sólida también podría conducir a una reducción equivalente en la cantidad de adyuvante que se requiere en la formulación. Una formulación sólida, en sí misma, podría actuar como un adyuvante en la piel. Así, de esa manera, se permitiría una reducción adicional en la dosis de partículas de adyuvante que podrían agregarse a la formulación sólida.

50 Desde otro ángulo, la invención se refiere a un método para potenciar las respuestas inmunológicas directas o posteriores a uno o más antígenos en una formulación de vacuna, el método comprende la administración del uno o más antígenos en una formulación sólida.

55 Alternativamente, la presente invención se dirige a un método para potenciar la inmunogenicidad de uno o más antígenos, el método comprende la administración de una cantidad efectiva del uno o más antígenos en una formulación sólida a través de la piel, capa subcutánea o músculo de un vertebrado, tal como un mamífero o un ave.

En una alternativa adicional más, el método abarca un método para promover la presentación de antígenos altamente eficiente en un vertebrado, tal como un mamífero o un ave, que comprende exponer al vertebrado a una formulación sólida del antígeno.

60 Ventajosamente, la composición o formulación sólida se formula en una formulación como se describió anteriormente.

Idealmente, la formulación se administra por vía dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular. El solicitante encontró que la administración de la formulación en un plano paralelo a la superficie de la piel es efectiva.

65

Esto es ventajoso si la administración es por medio de un sistema de administración sin agujas. Preferentemente, el sistema de administración administra la formulación mediante el uso de una fuerza de empuje a baja velocidad. La velocidad puede ser inferior a 50 m/s, preferentemente inferior a 20 m/s y con mayor preferencia inferior a 10 m/s.

- 5 Los aspectos de la presente invención se describirán ahora adicionalmente a modo de ejemplos no limitantes, en los que: La Figura 1 muestra los títulos de IgG anti-difteria después del primero y del segundo refuerzos de toxoide diftérico no adsorbido. Se compararon la administración subcutánea con agujas y jeringas, la administración con Glide SDI™ y la administración subcutánea de la formulación sólida reconstituida de SDI™. Las barras claras representan el primer refuerzo; Las barras grises representan el segundo refuerzo.
- 10 La Figura 2 muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes anti-DTx después del primero y del segundo refuerzo del toxoide diftérico no adsorbido. Se compararon la administración subcutánea con agujas y jeringas, la administración con Glide SDI™ y la administración subcutánea de la formulación sólida reconstituida de SDI™. Los cuadros claros representan el primer refuerzo, mientras que los cuadros grises representan el segundo refuerzo.
- 15 La Figura 3 muestra los títulos de anticuerpos anti-difteria medidos mediante ELISA en un curso de catorce semanas, con un refuerzo que se dio cuatro semanas después de la administración principal de la vacuna de difteria adsorbida. Los símbolos cuadrados representan la administración subcutánea con aguja y jeringa. Los símbolos de triángulos representan la administración mediante Glide SDI™.
- 20 La Figura 4 muestra el anticuerpo neutralizador de la toxina anti-difteria en UI/ml después de la administración de la vacuna adsorbida contra la difteria, que se expresa contra un suero de cobayo de referencia calibrado en UI/ml. Los símbolos cuadrados representan la administración subcutánea con aguja y jeringa. Los símbolos de triángulos representan la administración mediante Glide SDI™.
- 25 La Figura 5 muestra los títulos de anticuerpos anti-PRP dos semanas después de un primer refuerzo (barras rojas) y dos semanas después de un segundo refuerzo (barras azules) de la Vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), que se administró con aguja y jeringa o mediante Glide SDI™. El título de IgG anti-PRP es una escala logarítmica. Un título de 10 para el brazo subcutáneo es el límite inferior de detección para el ensayo e indica una respuesta no medible.

Ejemplo 1

- 30 Los datos que se proporcionan a continuación sugieren que la formulación sólida de la presente invención produce una respuesta inmunitaria más consistente y confiable que una inyección estándar con aguja y jeringa.

Se formuló una vacuna estándar contra la difteria sin ningún adyuvante en un material adecuado para la administración mediante Glide SDI™. Se usó una formulación con aproximadamente 2 Lf por dosis en un modelo de cobayo. El excipiente que se usó para estas formulaciones sólidas fue sorbitol. Se compararon los siguientes grupos:

- 35 1. Aguja y jeringa estándar;
2. Glide SDI™; y
3. La formulación de Glide SDI™ se reconstituyó e inyectó a través de una aguja y jeringa.
- 40 Los animales recibieron una inyección principal con inyecciones de refuerzo después de cuatro y ocho semanas. Dos semanas después de cada refuerzo, las muestras de sangre produjeron los títulos de anticuerpos anti-difteria que se muestran en la Figura 1. Para el ELISA del IgG anti-difteria, los resultados se expresan como anticuerpos IgG anti-difteria en Unidades Internacionales por ml (UI/ml) contra un suero de cobayo de referencia calibrado en UI/ml. Límite de detección = 0,001 UI/ml
- 45 Las mediciones de anticuerpos neutralizantes de toxinas funcionales se realizaron mediante el uso de un ensayo de células Vero. Los resultados se muestran en la Figura 2 donde el anticuerpo neutralizador de toxina anti-difteria en UI/ml se expresa contra un suero de cobayo de referencia calibrado en UI/ml. Límite de detección = 0,0075 UI/ml.
- 50 No hay diferencia significativa en los resultados que se observaron con las tres cohortes anteriores, aunque se cree que las respuestas en este modelo animal posiblemente se maximicen en este estudio. Se puede ver en el Ejemplo 3 a continuación que cuando se reduce la dosis de antígeno, se observa una diferencia en la eficacia entre la administración estándar con aguja y jeringa en comparación con una forma de dosificación sólida.

55 Ejemplo 2

Se formuló una vacuna adyuvante contra la difteria en un material adecuado para administrar con Glide SDI™. El adyuvante era hidróxido de aluminio (alumbre) y el excipiente era sorbitol.

- 60 Se utilizó una formulación con aproximadamente 2 UI (aproximadamente 0,9 Lf) por dosificación en un modelo de cobayo. Se compararon los siguientes grupos:

1. Aguja y jeringa estándar; y
2. Glide SDI™.

65

Los animales recibieron una inyección principal con una única inyección de refuerzo después de cuatro semanas. Se tomaron muestras de sangre dos semanas después de la inyección principal y dos, seis y doce semanas después de la inyección de refuerzo. Los títulos de anticuerpos anti-difteria que se midieron se muestran en la Figura 3. Estos datos se miden de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Las mediciones de anticuerpos neutralizantes de toxinas funcionales se realizaron mediante el uso de un ensayo de células Vero, como se describió en el Ejemplo 1. Los resultados que se muestran en la Figura 4 se expresan como un anticuerpo neutralizador de toxina anti-difteria en UI/ml contra un suero de cobayo de referencia calibrado en UI/ml.

Puede verse que no hay una diferencia significativa entre los resultados medios de las dos técnicas de administración. Sin embargo, la variabilidad de la respuesta a la inmunización es menor en el grupo que se inmunizó con el Glide SDI™. Es de destacar que la cinética de la respuesta de anticuerpos post-refuerzo difiere entre los títulos de anticuerpos totales y los títulos de anticuerpos neutralizantes funcionales. Si bien los niveles totales de anticuerpos permanecen constantes o disminuyen ligeramente en las semanas posteriores al refuerzo, los niveles de anticuerpos funcionales son mayores 12 semanas después del refuerzo en comparación con los que se miden 2 semanas después del refuerzo.

Ejemplo 3

Se formuló una vacuna estándar de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (que no contiene un adyuvante) en material adecuado para administrar con el Glide SDI™. Se utilizó una formulación con aproximadamente 1/40 de una dosis humana estándar en un modelo de cobayo. El excipiente utilizado fue sorbitol. Se compararon los siguientes grupos:

1. Aguja y jeringa estándar; y
2. Glide SDI™

Los animales recibieron una inyección principal con inyecciones de refuerzo después de cuatro y ocho semanas. Dos semanas después del primer refuerzo y dos semanas después del segundo refuerzo, las muestras de sangre produjeron los títulos de anticuerpos anti-PRP que se muestran en la Figura 5.

Puede verse que el Glide SDI™ produjo una respuesta inmunitaria baja pero medible dos semanas después del primer refuerzo y esto se potenció adicionalmente con el segundo refuerzo. Las inyecciones estándar con agujas y jeringas no produjeron una respuesta inmunitaria con esta dosis de Hib en cobayos. Estos datos indican un efecto de ahorro de dosis en comparación con una inyección estándar con aguja y jeringa, así como también una respuesta más consistente y confiable.

Además de la medición de los títulos de anticuerpos, se realizó una prueba de protección funcional. El día 1 a las ratas lactantes (3-5 días de edad) se les inyectó 100 µl de suero inmune conjunto (diluido 1:1 en solución salina) por vía intraperitoneal. Después de 24 horas (día 2), se retaron los animales con 1×10^4 CFU de Hib (cepa Eagan). Después de otras 24 h (día 3), se extrajo sangre a los animales y se cultivaron triplicados de 10 µl de sangre para determinar la presencia de bacterias Hib en agar sangre chocolate durante 24 horas.

Los resultados mostraron que los sueros inmunitarios inducidos por las dosificaciones de Hib mediante Glide SDI, indujeron una protección de 100 % en el modelo de bacteriemia de rata infantil (10/10 animales no tenían bacteriemia). Los sueros de Hib con aguja y jeringa subcutánea indujeron en esa cohorte solo 50% de protección (5/10 animales no tenían bacteriemia).

Estos datos demuestran que el Glide SDI produjo anticuerpos protectores en comparación con la cohorte de agujas y jeringas en este estudio.

Ejemplo 4

Se mezclaron 10 gramos de polvo de sorbitol con 1,5 ml de agua y se produjo una pasta seca lisa. La pasta se agregó al cilindro de una extrusora de ariete y la mezcla se extruyó a través de un troquel con un orificio de salida de 0,9 mm de diámetro. El producto extruido resultante era una varilla lisa de material que se dejó secar durante toda la noche en una cámara desecante. Cuando se secó el material, se cortó con una cuchilla caliente y se formaron dosificaciones individuales con un extremo aplanado y el otro extremo puntiagudo. El extremo puntiagudo tenía un ángulo incluido de aproximadamente 23 grados y una longitud de aproximadamente 4 mm. Se cortaron varillas cortas del mismo material de aproximadamente 6 mm de longitud con los dos extremos aplanados. Estas varillas se probaron en un medidor de fuerza para determinar su resistencia al aplastamiento longitudinal, que fue de aproximadamente 10 N. Las dosificaciones que tienen un extremo puntiagudo se inyectaron con éxito en piel de cerdo, ex vivo, mediante el uso de la tecnología Glide (como se describe en el documento núm. WO 03/023773 y WO 2004/014468 (desarrollado por Glide Pharma, Abingdon, Reino Unido) lo cual demuestra que, si se desea, esta formulación de placebo podría administrarse al tejido humano.

Ejemplo 5

5 Se pesaron 1,8 gramos de polvo de sorbitol. Se agregaron 200 miligramos de citrato de fentanilo a aproximadamente 300 microlitros de agua y se dejó disolver. La solución se añadió al polvo de sorbitol y se produjo una pasta seca lisa. La pasta se procesó y se probó de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 y no se observaron diferencias en ninguno de los resultados. La cantidad de fentanilo que se agregó a la formulación fue una dosis típica para adultos por dosificación final. Se probaron varias dosis individuales para determinar el contenido de fentanilo y se logró una muy buena homogeneidad a través de la mezcla.

10 Ejemplo 6

15 Se mezclaron 2 gramos de succinato de sumatriptán con 2 gramos de polietilenglicol. La mezcla se calentó a aproximadamente a 70 °C y se extruyó como una barra lisa a través de un troquel con un diámetro de salida de aproximadamente 1,0 mm. Al enfriarse, el producto extruido se solidificó y entonces pudo cortarse en longitudes individuales y probarse como se describió en el Ejemplo 1. Las dosificaciones se administraron con éxito a la piel de cerdo, ex vivo, mediante el uso de la tecnología Glide.

Ejemplo 7

20 Se mezclaron 500 mg de alginato de sodio con 500 mg de succinato de sumatriptán. Se añadieron 450 microlitros de agua y se extruyó un material liso que, cuando se secó, tenía aproximadamente 0,77 mm de diámetro. Las longitudes cortas de este material tenían una resistencia al aplastamiento longitudinal de aproximadamente 42 N. El alginato de sodio puede usarse como un excipiente en concentraciones más bajas en formulaciones que aún tienen suficiente resistencia para penetrar en la piel de cerdo, ex vivo, mediante el uso de la tecnología Glide.

25

Reivindicaciones

- 5 1. Un cuerpo alargado para inyección parenteral sin aguja a baja velocidad desde un dispositivo, el cuerpo tiene al menos un extremo puntiagudo y comprende al menos un material activo, el cuerpo se caracteriza por tener una resistencia a la compresión mayor o igual a 5 Newton y el extremo puntiagudo tiene un ángulo incluido de aproximadamente entre 10-50°, y en donde el cuerpo es una formulación de vacuna sólida que es al menos parcialmente cristalina, dicho cuerpo comprende uno o más agentes antigénicos o inmunogénicos y opcionalmente uno o más adyuvantes.
- 10 2. Un cuerpo, de conformidad con la reivindicación 2, en donde la resistencia a la compresión es aproximadamente 10 Newton, o aproximadamente 30 Newton.
- 15 3. Un cuerpo, de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la velocidad está entre 0,5 y 50 m/s, o entre 0,5 y 20 m/s, o entre 0,5 y 10 m/s.
4. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el extremo puntiagudo es una punta central de "cincel".
- 20 5. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el extremo puntiagudo tiene un ángulo incluido de 46°.
- 25 6. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material activo se selecciona del grupo que comprende compuestos farmacéuticamente activos, péptidos, proteínas y moléculas pequeñas de ADN y ARN.
7. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material activo está presente en una cantidad entre 0,1 % y 99,9 % en peso, o entre 0,1 y 60 % en peso, o entre 0,1 y 35 % en peso.
- 30 8. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende una dosis principal y al menos una dosis de refuerzo de cada uno de los agentes antigénicos o inmunogénicos.
9. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el o cada agente antigénico o inmunogénico se selecciona del grupo que comprende, microorganismos muertos, atenuados o microorganismos combinados, compuestos tóxicos inactivos, proteínas enteras o fragmentos, o polisacáridos, ADN y ARN.
- 35 10. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente antigénico o inmunogénico comprende o es Haemophilus influenza tipo b.
- 40 11. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el cuerpo comprende además uno o más excipientes.
12. Un cuerpo, de conformidad con la reivindicación 11, en donde el uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en azúcares, carbohidratos, agentes estabilizantes, desintegrantes y polímeros biodegradables.
- 45 13. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el cuerpo tiene un diámetro aproximadamente entre 0,5 mm y 3 mm, o entre aproximadamente 0,6 mm y 1,5 mm.
- 50 14. Un cuerpo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el cuerpo tiene una longitud entre 1 mm y 15 mm, o aproximadamente 2-8 mm.
- 55 15. Un método para hacer el cuerpo alargado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, el método comprende:
 - i) mezclar el al menos un material activo y cualquier excipiente como material seco, con un fluido para producir una pasta;
 - ii) formar la pasta;
 - iii) cortar la pasta a una forma que tenga al menos un extremo puntiagudo con un ángulo incluido aproximadamente entre 10-50°; y
 - iv) secar la pasta antes o después del paso de corte.
- 60 16. Un método, de conformidad con la reivindicación 15, en donde cualquiera excipiente se mezcla en una mezcla homogénea seca antes de agregarse al material activo y al fluido.
- 65 17. Un método, de conformidad con la reivindicación 16, en donde parte o todo el material activo y algunos o todos del uno o más excipientes se añaden al fluido antes de mezclarlo con el material seco restante.

18. Un método, de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde la pasta se forma por extrusión, formación de comprimidos o moldeo por inyección.
- 5 19. Uso del cuerpo, de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de un medicamento para potenciar una respuesta inmunitaria a uno o más agentes antigénicos o inmunológicos.
20. Un cuerpo alargado, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para usar en la vacunación de un vertebrado por una infección con un patógeno o una célula tumoral.
- 10 21. Un cuerpo alargado, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar en provocar una respuesta inmunitaria potenciada de una composición antigénica o inmunogénica en un vertebrado por administración dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular.
- 15 22. Un cuerpo alargado, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar en la potenciación de respuestas inmunológicas directas o posteriores a uno o más agentes antigénicos o inmunogénicos en una formulación de vacuna.
- 20 23. El cuerpo alargado, para usar como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde la formulación se administra a una velocidad inferior a 50 m/s, o inferior a 20 m/s, o inferior a 10 m/s.
24. Un fármaco empaquetado, para su uso con un dispositivo de administración de fármacos, que comprende el cuerpo, de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o producido por el método de conformidad con las reivindicaciones 15 a 18, y un empaque.

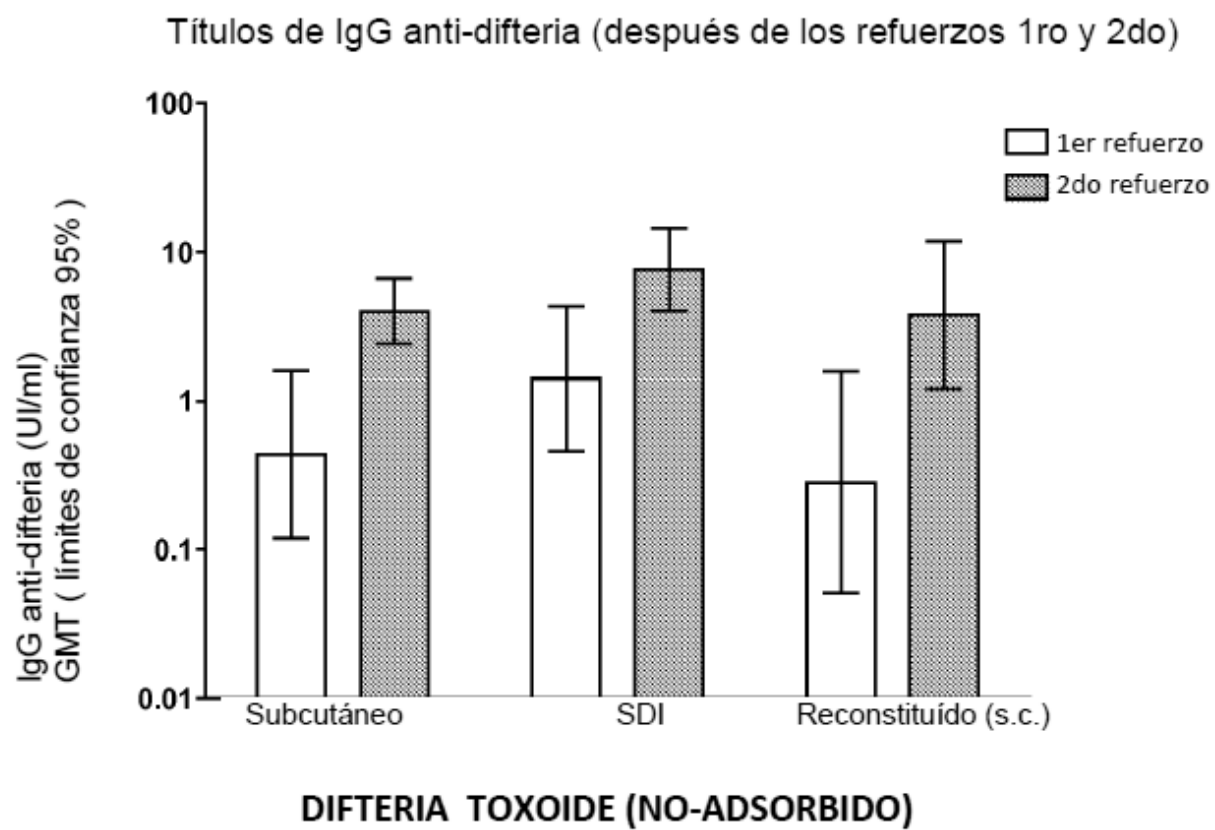


Figura 1

Títulos de anticuerpos neutralizantes anti-DTx (después de los refuerzos 1ro y 2do)

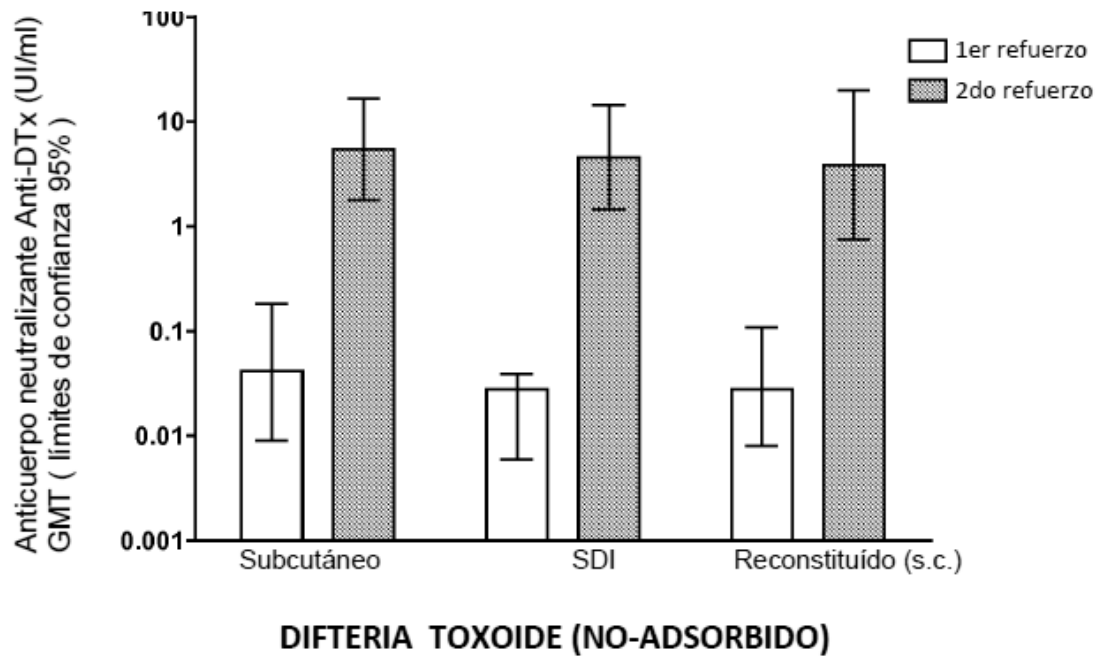


Figura 2

VACUNA DE LA DIFTERIA (ADSORBIDA) EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO (ELISA)

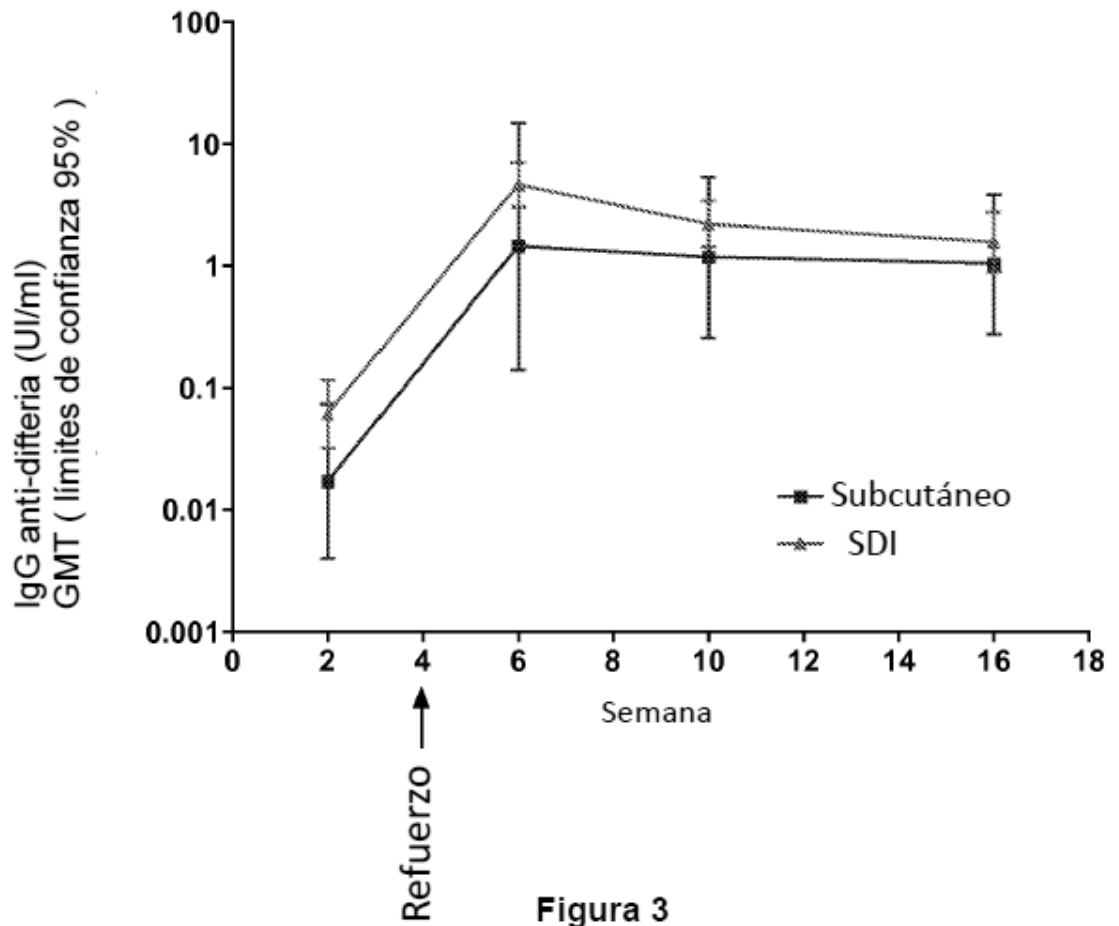


Figura 3

VACUNA DE LA DIFTERIA (ADSORBIDA)
EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO (Ensayo en células Vero)

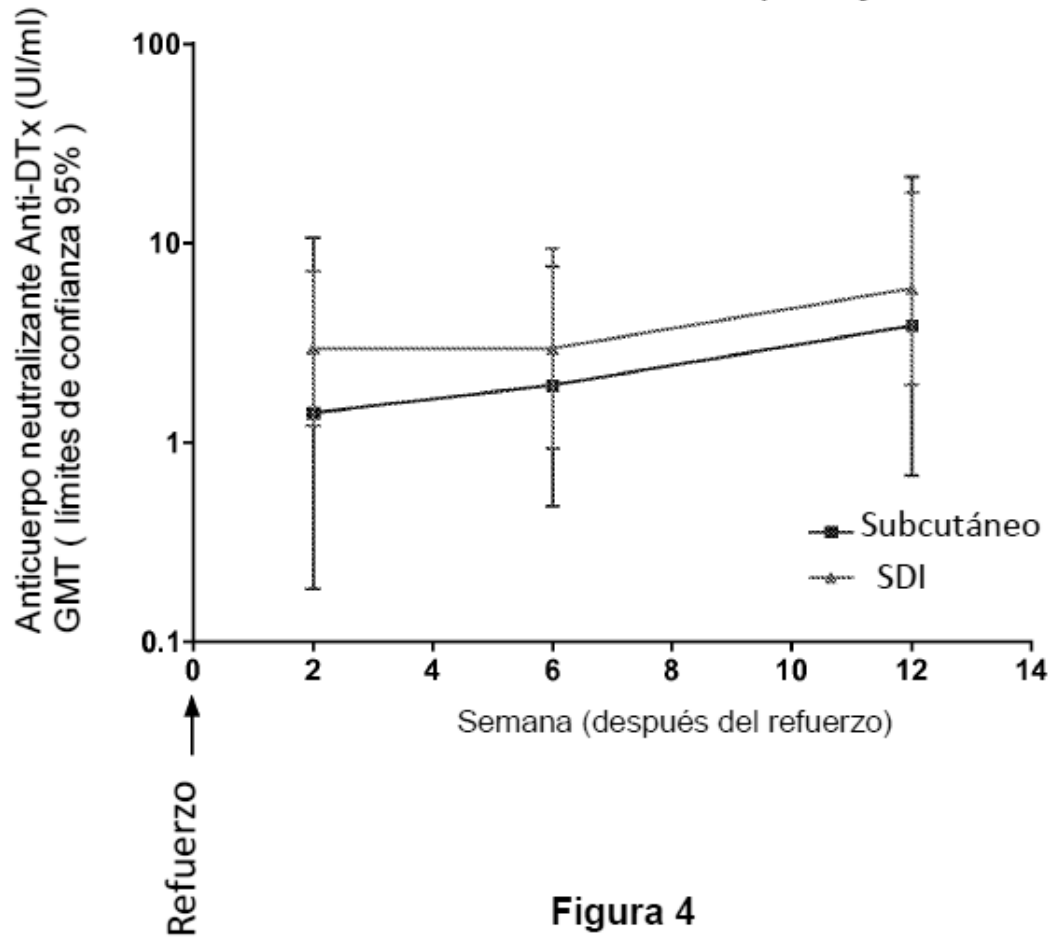


Figura 4

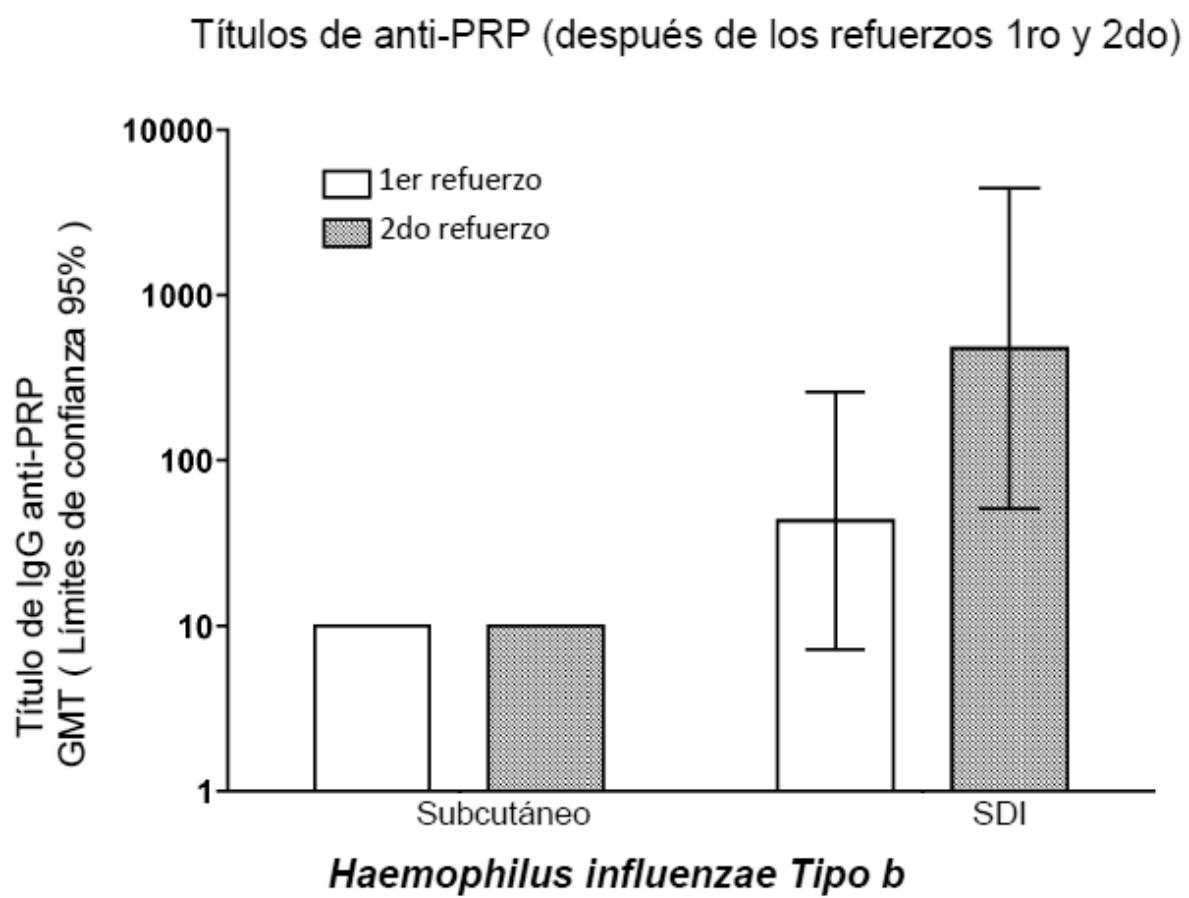


Figura 5