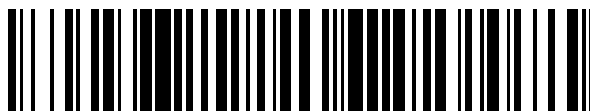


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 595**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00	(2006.01)
A61K 38/29	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2011 PCT/US2011/035261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11140274**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2011 E 11778302 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2566501**

54 Título: **Método y dispositivo para la administración transdérmica de la hormona paratiroidea usando una matriz de microproyección**

30 Prioridad:

04.05.2010 US 331226 P

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

11.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SINGH, PARMINDER;
BAIRAMOV, DANIR;
CHEN, GUOHUA y
WORSHAM, ROBERT, WADE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 719 595 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

Método y dispositivo para la administración transdérmica de la hormona paratiroidea usando una matriz de microproyección

5 Campo técnico

Esta divulgación se refiere en general a una matriz de microproyección para su uso en terapia, y a un kit para administrar transdérmica hormona paratiroidea humana (1-34), y características relacionadas de la misma.

10 Antecedentes

15 La hormona paratiroidea humana (hPTH) es una proteína de 84 aminoácidos que es secretada por la glándula paratiroidea; la PTH participa en la homeostasis del calcio y el fósforo y en el control del crecimiento y la densidad de los huesos. Dos formas de hPTH recombinante se han evaluado en ensayos clínicos, hPTH (1-34) y el aminoácido de longitud completa 84, hPTH (1-84). hPTH (1-34) es un fragmento N-terminal de PTH que, junto con el fragmento 1-38, retiene la actividad biológica completa de la proteína intacta.

20 Una forma inyectable recombinante, derivada de ADNr de hPTH (1-34) (teriparatida) fue aprobada en los Estados Unidos en 2002 para el tratamiento de la osteoporosis grave y se vende con el nombre comercial FORTEO® (Eli Lilly), referido en lo sucesivo como teriparatida inyectada por vía subcutánea. La teriparatida inyectada por vía subcutánea se prescribe generalmente para las mujeres con antecedentes de fractura osteoporótica, aquellas que tienen múltiples factores de riesgo de fractura, o que han fracasado o son intolerantes a otras terapias para la osteoporosis. En mujeres posmenopáusicas, se ha encontrado que la teriparatida inyectada por vía subcutánea

25 aumenta la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. La teriparatida inyectada por vía subcutánea también se ha descrito para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal que tienen un alto riesgo de fractura. En hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal, la teriparatida inyectada por vía subcutánea también se ha informado que aumenta la densidad mineral ósea. En 2009, la teriparatida inyectada por vía subcutánea también fue aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en

30 hombres y mujeres asociada con la terapia sistémica sostenida con glucocorticoides en alto riesgo de fractura.

35 Las enfermedades degenerativas óseas, como la osteoporosis, se producen en una parte sustancial de la población de adultos mayores. La osteoporosis abarca un grupo heterogéneo de trastornos que representan un riesgo importante de fracturas óseas y una carga importante para el sistema de atención médica. Miles de millones de dólares se gastan anualmente en atención médica para el tratamiento de la osteoporosis. Clínicamente, la osteoporosis se caracteriza por la disminución de la masa ósea, la disminución de la densidad mineral ósea (BMD) y el contenido de mineral óseo (BMC), y la pérdida de la arquitectura ósea que resulta en una disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura ósea.

40 Si bien una serie de agentes antirresortivos, como la calcitonina, los bifosfonatos, los estrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) previenen la pérdida ósea, no reconstruyen el hueso una vez que se ha perdido. Esto contrasta con la teriparatida inyectada por vía subcutánea, que representa el primer agente anabólico de construcción ósea aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis. Se piensa que la PTH o la PTH (1-34) ejercen sus efectos a través de la activación mediada por el receptor de dos vías de señalización

45 intracelular a través de (1) adenilato ciclasa y proteína quinasa A, y (2) fosfolipasa C y proteína quinasa C. La PTH (1-34) construye masa ósea, restaura la arquitectura ósea y reduce el riesgo de fracturas óseas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis que tienen un alto riesgo de fractura (R. Neer, NEJM, 344: 1434, 2001).

50 Como producto peptídico, la PTH (1-34) requiere inyecciones subcutáneas diarias, un régimen de administración que no es ideal. De hecho, la mayoría de los pacientes tienen aversión a la autoinyección de drogas, y la necesidad de visitar una clínica o consultorio médico para su administración es inconveniente y onerosa. Además, los pacientes con osteoporosis grave pueden ser incapaces de autoadministrarse tales inyecciones, de modo que cada uno de los factores anteriores puede contribuir a un cumplimiento deficiente del paciente.

55 Si bien se han sugerido otras formas de administración, como la administración oral al estómago, la administración transdérmica y la absorción nasofaríngea, ninguna de estas vías de administración ha demostrado ser particularmente efectiva y cada una tiene ciertos inconvenientes. La administración oral da como resultado una biodisponibilidad muy baja de los fármacos polipeptídicos, generalmente por debajo del 1%, debido a la degradación en el tracto gastrointestinal. Además, el revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal es impermeable a la

60 mayoría de los polipéptidos. La administración nasofaríngea y la administración transdérmica pasiva evitan los problemas de degradación de las enzimas, pero por lo general requieren mejoradores de la penetración para efectuar la absorción sistémica. Incluso con dichos mejoradores de la penetración, la biodisponibilidad generalmente será muy baja, y los mejoradores de la penetración a menudo pueden causar irritación indeseable. En el caso de la administración nasofaríngea, los potenciadores de la penetración a menudo pueden dañar el epitelio nasal y el uso

65 crónico se ha asociado con la hiperplasia del revestimiento nasal.

Actualmente se cree que la PTH se administra de manera más eficaz a un paciente de forma pulsátil para lograr la formación ósea activa. Es decir, las concentraciones plasmáticas de PTH deberían aumentar idealmente rápidamente después de la administración (inicio rápido) y disminuir rápidamente después de que se haya alcanzado un pico (rápido descenso), lo que generalmente resulta en un aumento en el perfil de concentración plasmática. Por lo tanto, un método particularmente deseable de administración de PTH es uno que logra tal perfil de concentración en plasma.

Por al menos estas razones, sería deseable proporcionar un método de administración alternativo para la hormona paratiroidea que sea aceptable para el paciente. Cualquier método de este tipo debería evitar la inyección subcutánea, limitar la irritación de la piel y la mucosa corporal y proporcionar un perfil de administración pulsátil deseado como el descrito anteriormente, entre otras características ventajosas. Dicho método debería proporcionar idealmente altos niveles de biodisponibilidad de PTH, ser susceptible de autoadministración por parte del paciente, ser mínimamente invasivo e idealmente proporcionar un perfil farmacocinético que sea similar a, o preferiblemente mejorado, que el alcanzado en la administración subcutánea.

El documento US 2008/269685 A1 describe matrices de microprotrusión que contienen hPTH (1-34), dextrano y sorbitol.

Breve resumen

La presente divulgación está dirigida en general a un dispositivo y una matriz de microprotrusión para uso en terapia, de administración transdérmica hPTH (1-34), de forma pulsátil a un sujeto mamífero, donde el uso da como resultado una farmacocinética y un perfil de administración relacionado que son sorprendentemente superiores a la hPTH (1-34) administrada por vía subcutánea, Particularmente con respecto a la rápida farmacocinética lograda. Las características ventajosas adicionales logradas por el dispositivo y el uso de la invención se describen con mayor detalle en el presente documento.

En un primer aspecto, se proporciona en este documento una matriz de microprotrusión para uso en terapia, comprendiendo dicha matriz una pluralidad de microprotrusiones que se extienden desde una base aproximadamente plana, cada microprotrusión comprende una porción final distal a la base y una porción superior proximal a la base, al menos la porción final comprende hormona paratiroidea (PTH) en una matriz de polímero soluble en agua; en donde la PTH (1-34) es una hormona paratiroidea humana; en donde la matriz soluble en agua comprende (i) 7.5-12.8% de peso seco de hPTH (1-34); (ii) 35-70% de peso seco de al menos un dextrano; y (iii) 10-35% de peso seco de sorbitol; en donde el dextrano está presente en la porción final de las microprotrusiones en una cantidad mayor que la de cualquiera de los otros componentes y el sorbitol está presente en una cantidad menor que el dextrano; en donde la base está compuesta de un polímero insoluble en agua; en donde la porción superior de cada microprotrusión comprende un polímero insoluble en agua; y en donde la matriz de microprotrusión comprende una dosis de hPTH (1-34) y al menos el 80% de la dosis está dispuesta en las partes extremas de las microprotrusiones; en donde dicho uso comprende la administración transdérmica de la dosis de hPTH (1-34) a un sujeto mamífero mediante la aplicación de la matriz de microprotrusión a un sitio de la piel del sujeto; insertar la totalidad o una parte de la pluralidad de microprotrusiones en la piel, y mantener la matriz en el sitio de la piel durante 15 minutos o menos, por lo que al menos una porción de las porciones extremas de la pluralidad de microprotrusiones se desprenden de la matriz de microprotrusiones; y mediante el cual el uso alcanza un tiempo promedio de concentración máxima en plasma de hPTH (1-34) (T_{max}) de diez minutos o menos.

En una realización, la matriz de microprotrusiones comprende de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3200 microprotrusiones, más preferiblemente de aproximadamente 2200 a aproximadamente 3200 microprotrusiones.

En una realización adicional más, la matriz de microprotrusión posee un diámetro que varía desde aproximadamente 8 milímetros hasta aproximadamente 14 milímetros.

En otra realización adicional relacionada con uno o más de los anteriores, la matriz soluble en agua comprende además histidina e hidrocloreto de histidina.

Las microprotrusiones en sí mismas comprenden hPTH (1-34) en una matriz de polímero soluble en agua, en lugar de tener hPTH (1-34) presente como un recubrimiento en las microprotrusiones. Es decir, la hPTH (1-34) se mezcla con y/o se incorpora a la matriz de polímero soluble en agua a partir de la cual se forman al menos las porciones de la punta de cada microproyección.

En otra realización más del uso, el polímero insoluble en agua comprende poli (ácido láctico-ácido co-glicólico).

En una realización adicional del uso, la base y la porción superior de la matriz de microprotrusión comprenden el mismo polímero insoluble en agua.

En otra realización más relacionada con lo anterior, la base y la porción superior de la matriz de microprotrusión comprenden el mismo material.

En una realización adicional, la porción final y la porción superior de cada microprotrusión en la matriz de microprotrusión están compuestas por un material polimérico insoluble en agua que se disuelve o se biodegrada después de la inserción en la piel.

5 En otra realización del uso, la matriz se mantiene en el sitio de la piel durante no más de aproximadamente 10 minutos, alternativamente durante aproximadamente 10 minutos o menos, alternativamente, por un tiempo entre 1 segundo y 10 minutos, inclusive, o entre 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos y 10 minutos.

10 En otra realización más, la matriz se mantiene en el sitio de la piel durante no más de aproximadamente 5 minutos, alternativamente durante aproximadamente 5 minutos o menos.

15 En otra realización adicional, el uso es eficaz para administrar al menos aproximadamente el 55 por ciento de la dosis total de hPTH (1-34) en la matriz al sujeto. En otra realización, el uso es efectivo para entregar al menos aproximadamente el 60 por ciento de la dosis total de hPTH (1-34) en la matriz al sujeto, más preferiblemente al menos aproximadamente el 65 por ciento de la dosis total de hPTH (1-34) en la matriz, basado en un análisis residual del dispositivo.

20 En otra realización más, la matriz de microprotrusión se aplica al abdomen del sujeto

En otra realización adicional, el uso logra una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de hPTH (1-34) que es al menos aproximadamente el 15%, 20%, 22% 25% o 30% menor que la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la misma dosis de hPTH (1-34) administrada por vía subcutánea.

25 En un segundo aspecto, se proporciona aquí un kit que comprende (i) una matriz de microprotrusión que comprende una pluralidad de microprotrusiones que se extienden desde una base aproximadamente plana, cada microprotrusión que comprende una porción final distal a la base y una porción superior proximal a la base, la parte final de cada microprotrusión que comprende PTH en una matriz de polímero soluble en agua, comprendiendo dicha matriz una cantidad terapéuticamente eficaz de PTH, en donde la PTH es hormona paratiroidea humana (1-34); en
30 donde la matriz de polímero soluble en agua comprende (i) 7.5-12.8% de peso seco de hPTH (1-34); (ii) 35-70% de peso seco de al menos un dextrano; y (iii) 10-35% de peso seco de sorbitol; en donde el dextrano está presente en la porción final de las microprotrusiones en una cantidad mayor que la de cualquiera de los otros componentes y el sorbitol está presente en una cantidad menor que el dextrano; en donde la base está compuesta por un polímero insoluble en agua y en donde la porción superior de cada microprotrusión está compuesta por un polímero insoluble
35 en agua; en donde la matriz de microprotrusión comprende una dosis de hPTH (1-34) y al menos el 80% de la dosis está dispuesta en las porciones extremas de las microprotrusiones y (ii) un conjunto de aplicador en donde la matriz de microprotrusión se puede insertar o fijar en donde al menos la porción final de cada microprotrusión se fabrica para lograr un tiempo promedio hasta la concentración plasmática máxima de hPTH (1-34) (T_{max}) de diez minutos o menos cuando se aplica a un sujeto o, en otra realización, (ii) se proporciona un aplicador al que se puede insertar o
40 colocar la matriz de microprotrusión.

En una realización, la matriz de microprotrusión se proporciona en el kit asegurado a un soporte o miembro de sujeción, como un émbolo, que se puede insertar en el conjunto del aplicador.

45 En otra realización del segundo aspecto, el kit comprende además un conjunto de aplicador que comprende una carcasa en donde se pueden disponer el miembro de soporte de la matriz y la matriz de microprotrusión, y un miembro de almacenamiento de energía que, en una realización, es móvil entre la primera y la segunda configuraciones estables.

50 En una o más realizaciones relacionadas, el kit comprende una matriz de microprotrusión según una o más de las realizaciones de matriz descritas en el presente documento.

En otra realización más, el conjunto de aplicador comprende además elementos de sujeción para conectar temporalmente la carcasa y el elemento de almacenamiento de energía antes del montaje.

55 En una realización más específica del kit, el conjunto del aplicador está empaquetado en un primer paquete o contenedor protector.

60 En otra realización más del kit, la matriz de microprotrusión y un miembro de soporte de matriz se empaquetan juntos en un segundo paquete o contenedor protector.

En una realización adicional, el kit comprende (i) un conjunto de aplicador empaquetado y (ii) una matriz de microprotrusión empaquetada y un miembro de soporte de matriz que se puede insertar en el conjunto de aplicador antes de su uso.

65

Realizaciones adicionales del presente uso, y kit, serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Los aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran junto con los ejemplos y dibujos adjuntos.

5 Estos y otros objetos y características de la invención se harán más evidentes cuando se lean junto con la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de las figuras.

10 La figura 1 muestra un aplicador completamente ensamblado.

La figura 2 muestra una vista despiezada del aplicador de la figura 1.

15 La figura 3 es un gráfico de la concentración plasmática de hPTH (1-34) (pg/mL) en función del tiempo para un sistema de administración transdérmica de hPTH ilustrativo basado en una matriz de microprotrusión en comparación con la administración subcutánea de hPTH (1-34) como se describe en detalle en el ejemplo 11. Los valores de concentración plasmática máxima y Tmax para los tratamientos mostrados son los siguientes: (Administración transdérmica de hPTH a través de una matriz de microprotrusión conocida con el nombre comercial MicroCor®, 32 µg: Cmax: 180 pg/mL. Tmax: 8.1 minutos; MicroCor® 64 µg: Cmax: 336 pg/mL, Tmax: 7.4 minutos; teriparatida inyectada por vía subcutánea (Forteo®) 20 µg: Cmax: 85 pg/mL, Tmax: 0,44 min).

20 La figura 4 demuestra los valores de AUC (área bajo la curva) normalizada de la dosis (pg*min/mL.*µg) para un sistema de administración transdérmica de hPTH basado en matriz de microprotrusión ilustrativo en comparación con la administración subcutánea de hPTH como se describe en detalle en el Ejemplo 11.

25 La figura 5 es una gráfica que ilustra los valores medios de Cmax (pg/mL) para cada uno de los tres regímenes de tratamiento examinados: un sistema de administración transdérmica hPTH basado en una matriz de microprotrusión (MicroCor® 32 µg dosis y MicroCor® 64 µg dosis) en comparación con la administración subcutánea (Forteo®, 20 µg dosis) como se describe en detalle en el ejemplo 11.

30 La figura 6 es un gráfico que ilustra los valores medios de Tmax (minutos) para cada uno de los tres regímenes de tratamiento examinados: un sistema de administración transdérmica de hPTH basado en matriz de microprotrusión ilustrativo (MicroCor® 32 µg dosis y MicroCor® 64 µg dosis) en comparación con la administración subcutánea (Forteo®, 20 µg dosis) como se describe en detalle en el ejemplo 11.

35 La figura 7 es una gráfica que ilustra los valores medios de T1/2 (minutos) para cada uno de los tres regímenes de tratamiento examinados: un sistema de administración transdérmica de hPTH basado en una matriz de microprotrusión ilustrativa (MicroCor® 32 µg dosis y MicroCor® 64 µg dosis) en comparación con la administración subcutánea (Forteo®, 20 µg dosis) como se describe en detalle en el ejemplo 11.

40 La figura 8 es una gráfica que ilustra los valores de concentración plasmática normalizados en función del tiempo (horas) para cada uno de los tres regímenes de tratamiento examinados: un sistema de administración transdérmica de hPTH basado en matriz de microprotrusión ilustrativo (MicroCor® de 32 µg dosis: cuadrados abiertos y MicroCor® 64 µg dosis) en comparación con la administración subcutánea (Forteo®, 20 µg dosis, círculos cerrados) como se describe en detalle en el ejemplo 11.

45 Las figuras 9A-9B se representan esquemáticamente en matrices de microproyección ejemplares de sección transversal. Las matrices de la figura 9A no están de acuerdo con la presente invención.

50 Descripción detallada

Varios aspectos ahora se describirán más detalladamente a continuación. Tales aspectos, sin embargo, pueden realizarse de muchas formas diferentes y no deben interpretarse como limitados a las realizaciones expuestas en el presente documento; más bien, estas formas de realización se proporcionan para que esta divulgación sea exhaustiva y completa, y transmita completamente su alcance a los expertos en la materia.

55 La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la literatura. Ver, por ejemplo; A.L. Lehninger, Bioquímica (Worth Publishers. Inc., adición actual); Morrison y Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., adición actual); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, adición actual); Remington: La ciencia y la práctica de la farmacia, A. Gennaro, Ed., 20th Ed.; Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 10ª edición.

60

65

Cuando se proporciona un rango de valores, se pretende que cada valor intermedio entre los límites superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor declarado o intermedio en ese rango declarado se incluya dentro de la divulgación. Por ejemplo, si se establece un rango de 1 µm a 8 µm, se pretende que 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 6 µm y 7 µm también se describan explícitamente, así como el rango de valores mayor o igual a 1 µm y el rango de valores menor o igual a 8 µm.

Definiciones

Cabe señalar que, tal como se utiliza en esta especificación, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un "polímero" incluye un solo polímero, así como dos o más polímeros iguales o diferentes, y la referencia a un "excipiente" incluye un solo excipiente, así como dos o más de los mismos o diferentes excipientes.

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se describen a continuación.

El "suministro pulsátil" o el suministro de una manera pulsátil se refiere a un rápido aumento de la concentración plasmática en sangre de hPTH (1-34) después de la administración, seguido de un rápido descenso de la concentración en plasma sanguíneo del fármaco luego de alcanzar la C_{max} (es decir, generalmente se caracteriza por un "pico" en el perfil de concentración).

"Transdérmica" se refiere a la administración de hPTH (1-34) en o a través de la piel para terapia local o sistémica.

La referencia a un "PTH", o un agente de PTH o a "hPTH (1-34)", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, hPTH (1-34), sales de hPTH y teriparatida, incluyendo hPTH (1-34) recombinante, hPTH (1-34) sintética y derivados conocidos simples de hPTH (1-34), tales como la amida hPTH (1-34). Los ejemplos de sales de hPTH incluyen, sin limitación, sales que tienen contraiones tales como acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, levulinato, cloruro, bromuro, citrato, succinato, maleato, glicolato, gluconato, giucuronato, 3-hidroxisobutirato, tricarbálico, malonato, adipato, citraconato, glutarato, itaconato, mesaconato, citramalato, dimetilolpropinato, tiglicato, glicerato, metacrilato, isocrotonato, beta-hidroxiobutirato, crotonato, angelato, hidracrilato, ascorbato, aspartato, glutamato, 2-hidroxiisobutirato, lactato, malato, piruvato, fumarato, tartarato, nitrato, fosfato, benceno, sulfonato, metano sulfonato, sulfato y sulfonato. Un agente de PTH como se describe en el presente documento pretende incluir cualquiera y todas las formas de estos, incluyendo formas de bases y ácidos libres, formas cargadas o no cargadas, estereoisómeros y formas quirales.

Los términos "microprotrusión", "microproyección" o "microaguja" se usan aquí para referirse a elementos adaptados para penetrar o perforar el estrato córneo u otras membranas biológicas. Por ejemplo, microprotrusiones o microproyecciones ilustrativas pueden incluir, además de las proporcionadas en el presente documento, microcuchillas como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6,219,574 y la Solicitud de Patente Canadiense N° 2,226,718, microagujas con bordes como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6,652,478 y microprotrusiones como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US 2008/0269685.

"Sustancialmente" o "esencialmente" significa casi total o completamente, por ejemplo, el 95% o más de alguna cantidad dada.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, por lo que la descripción incluye instancias donde ocurre la circunstancia e instancias donde no ocurre.

Un material que es "soluble en agua", tal como la matriz polimérica descrita en el presente documento, se puede disolver a pH fisiológico, de manera que el material se disuelve en o dentro de la piel.

Visión general

Como se describió anteriormente, en este documento se proporciona una matriz de microprotrusión para uso en terapia y sistema de administración de fármacos (kit) para administrar transdérmicamente la hormona paratiroidea (PTH) utilizando una matriz de microproyecciones. El uso y el sistema de administración de fármacos relacionado brindan varias ventajas inesperadas sobre la administración subcutánea, en particular con el perfil farmacocinético logrado, especialmente su rápida puesta en juego a la C_{max} y la posterior velocidad de eliminación rápida, permitiendo así un perfil de administración pulsada. El uso, las matrices de microproyección ejemplares y las características relacionadas se describirán ahora con mayor detalle a continuación.

Matriz de microproyección

Las características generales de una matriz de microproyección para su uso en el método instantáneo se describen en detalle en la publicación de patente de Estados Unidos No US 2008/0269685, y se describe con más detalle a continuación. Ver, en particular, las figuras 3, 4, 5A, 5B, 5C y 6.

En referencia a las microproyecciones, en general, las microproyecciones tienen una altura de al menos aproximadamente 100 µm, o al menos aproximadamente 150 µm, o al menos aproximadamente 200 µm, o al menos aproximadamente 250 µm, o al menos aproximadamente 300 µm. En general, las microproyecciones tienen una altura de no más de aproximadamente 1 mm, no más de aproximadamente 500 µm, no más de aproximadamente 300 µm, o en algunos casos no más de aproximadamente 200 µm o 150 µm. Las microproyecciones pueden tener una relación de aspecto (altura a diámetro en la base) de al menos 10:1, preferiblemente al menos aproximadamente 5:1, más preferiblemente al menos aproximadamente 3:1, o al menos aproximadamente 2:1, o al menos aproximadamente 1:1. Una forma ilustrativa para las microproyecciones es un cono con un fondo poligonal, por ejemplo, hexagonal o en forma de rombo. Las formas de microproyección adicionales incluyen las que se proporcionan, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos N° 2004/0087992. Si bien la matriz en sí puede poseer cualquiera de varias formas, la matriz generalmente está dimensionada para tener un diámetro de aproximadamente 5 milímetros a aproximadamente 25 milímetros, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 milímetros, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 14 milímetros. Los diámetros ejemplares incluyen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 milímetros.

Las microproyecciones pueden tener en algunos casos una forma que se vuelve más gruesa hacia la base, por ejemplo, microproyecciones que tienen aproximadamente la apariencia de un embudo, o más generalmente donde el diámetro de la microproyección crece más rápido que de manera lineal con respecto a la distancia al extremo distal de la microproyección. Tal forma puede, por ejemplo, facilitar la carga de fármaco. Cuando las microproyecciones son más gruesas hacia la base, una porción de la microproyección adyacente a la base, a la que se puede hacer referencia aquí como una "porción de respaldo" o "cimient" o como una "porción superior" puede diseñarse para que no penetre en la piel.

En general, el número de microproyecciones en la matriz es preferiblemente al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 1400, al menos aproximadamente 1600 o al menos aproximadamente 2000. Por ejemplo, el número de microproyecciones en la matriz puede variar desde aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000, o desde aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000, o desde aproximadamente 2000 a aproximadamente 3500, o desde aproximadamente 2200 a aproximadamente 3200. La densidad de área de las microproyecciones, dado su pequeño tamaño, puede no ser particularmente alta, pero, por ejemplo, el número de microproyecciones por cm² puede ser de al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 250, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 750, al menos aproximadamente 1000, o al menos aproximadamente 1500. Una matriz de microproyección ilustrativa se describe en el presente documento en los ejemplos 9-11.

En los ejemplos de referencia 1-7 se proporcionan ejemplos de la formación de varias matrices de microproyección que tienen diferentes configuraciones. En general, una matriz se prepara (a) proporcionando un molde con cavidades correspondientes al negativo de las microproyecciones, (b) llenando el molde con una solución de vaciado que comprende un material biocompatible como un polímero biocompatible y un disolvente, (c) eliminar el solvente, y (d) desmoldar la matriz resultante del molde. La solución contendrá PTH. Las microproyecciones en sí mismas comprenden PTH en una matriz polimérica soluble en agua, en lugar de tener la PTH presente como un recubrimiento en una microproyección o microaguja hecha de un material diferente, biocompatible, como un metal.

Los moldes se pueden hacer utilizando una variedad de métodos y materiales. Los materiales para formar un molde incluyen materiales cerámicos, cauchos de silicona, poliuretanos y ceras. Un sistema de caucho de silicona ejemplar es el sistema Sylgard® de Dow Corning (Midland, MI), por ejemplo, Sylgard® 184. Nusil MED 6215, 6210 es un sistema alternativo disponible de NuSil Technology (Carpinteria, CA).

Los moldes pueden prepararse por cualquiera de varios métodos que incluyen vaciar el material del molde líquido sobre una matriz maestra de microagujas y permitir que el material se seque y solidifique curando el material líquido del molde sobre una matriz maestra de microagujas para que se solidifique, dicho curado se ve afectado por la temperatura o por otros medios, calentando el material del molde hasta que se derrite, seguido del vaciado del líquido derretido sobre la micromatriz, y permitiendo que el material se enfríe y solidifique, o presionando la matriz de microagujas principal en el material del molde. Los moldes también se pueden fabricar mediante metalizado (como níquel, cobre u oro) en una matriz maestra de microagujas.

La solución que se vacía comprende uno o más polímeros en un disolvente y PTH. Los polímeros deben ser biocompatibles, en algunos casos, biodegradables. Por este término se entiende que un polímero se degradará bajo las condiciones esperadas de uso in vivo (por ejemplo, la inserción en la piel), independientemente del mecanismo de biodegradación. Los mecanismos ejemplares de la biodegradación incluyen desintegración, dispersión, disolución, erosión, hidrólisis y degradación enzimática. Un mecanismo preferido de biodegradación es la disolución, donde el polímero es soluble en agua.

Los polímeros biocompatibles, biodegradables o bioerosionables para uso en las matrices de microproyección actuales incluyen poli (ácido láctico) (PLA), poli (ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)s (PLGA), polianhídridos, poli ortoésteres, poliésteres, poli-caprolactonas (PCL), poliésteramidas, poli (ácido butírico), poli

(ácido valérico), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), copolímeros de bloque de PEG-PLA, PEG-PLA-PEG, PLAPEG-PLA, PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG, PCL-PEG-PCL, copolímeros de etilenglicol-propilenglicol-etilenglicol (PEG-PPG-PEG, nombre comercial de Pluronic® o Poloxamer®), dextrano, hetaalmidón, tetraalmidón, pentaalmidón, hidroxietil almidones, celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa sódica (Na CMC), HPMC termosensible (hidroxipropil metil celulosa), polifosfazeno, hidroxietilcelulosa (HEC), otros polisacáridos, polialcoholes, gelatina, alginato, quitosano, ácido hialurónico y sus derivados, colágeno y sus derivados, poliuretanos y copolímeros y mezclas de estos polímeros. Un hidroxietil almidón preferido tiene un grado de sustitución en el intervalo de 0-0.9.

La biodegradabilidad o disolución de la matriz de microproyección se facilita mediante la inclusión de azúcares. Azúcares ejemplares incluyen dextrosa, fructosa, galactosa, maltosa, maltulosa, iso-maltosa, manosa, lactosa, lactulosa, sacarosa y trehalosa. También se pueden emplear alcoholes de azúcar, por ejemplo, lactitol, maltitol, sorbitol y manitol. Las ciclodextrinas también pueden usarse ventajosamente en matrices de microagujas, por ejemplo α , β , y γ ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina y metil- β -ciclodextrina. Los azúcares y los alcoholes de azúcar también pueden ser útiles para la estabilización de péptidos y proteínas y para modificar las propiedades mecánicas de las microproyecciones al exhibir un efecto similar al plastificante.

El polímero utilizado para formar una solución de vaciado para rellenar las puntas o la parte final de las microproyecciones es el polisacárido, dextrano (por ejemplo, Dextrano 1, Dextrano 10, Dextrano 20, Dextrano 40, Dextrano 70, Dextrano 75, y mezclas de estos), combinado con el alcohol de azúcar, sorbitol.

La formulación para rellenar la porción final o la punta de las microproyecciones comprende hPTH (1-34), dextrano y sorbitol. La PTH se proporciona en una matriz soluble en agua, y la matriz soluble en agua comprende dextrano, sorbitol y contraión de PTH, si está contenido en el material fuente de PTH. Los componentes adicionales pueden incluir tampones tales como histidina e hidrocioruro de histidina.

Los polímeros utilizados pueden poseer una variedad y rango de pesos moleculares. Los polímeros pueden tener, por ejemplo, pesos moleculares de al menos aproximadamente 1 kD, al menos aproximadamente 5 kD, al menos aproximadamente 10 kD, al menos aproximadamente 20 kD, al menos aproximadamente 22 kD, al menos aproximadamente 30 kD, al menos aproximadamente 50 kD, o al menos aproximadamente 100 kD.

Los disolventes ejemplares para el vaciado incluyen agua, alcoholes (por ejemplo, alcoholes C₂ a C₈ tales como propanol y butanol), y ésteres de alcohol, o mezclas de estos. Tales disolventes son típicamente útiles para vaciar componentes que son solubles en agua. Otros disolventes incluyen ésteres, éteres, cetonas, nitrilos, lactonas, amidas, hidrocarburos y sus derivados, así como mezclas de estos.

El propio molde, o partes de él, pueden tratarse para mejorar la humectación utilizando cualquiera de los numerosos tratamientos superficiales bien conocidos, como el recubrimiento de surfactante, el recubrimiento de sal, el tratamiento de radiofrecuencia o el tratamiento con plasma.

Durante la eliminación del disolvente, el volumen de la solución vaciada disminuirá naturalmente. Con una elección adecuada de solventes, es posible que los extremos distales de las microproyecciones, los que están más alejados de la base, se vuelvan más finos como resultado de la eliminación del solvente. Los diámetros de punta ilustrativos incluyen aquellos de menos de aproximadamente 10 μm , o menos de aproximadamente 5 μm , menos de 2 μm , menos de aproximadamente 1,5 μm , o incluso menos de aproximadamente 1 μm .

La matriz de microprotrusión puede prepararse para contener, además de PTH, cualquiera de una serie de polímeros diferentes y otros aditivos. En general, la matriz comprende una base aproximadamente plana y una pluralidad de microprotrusiones unidas a la misma. La matriz típicamente contiene además una pluralidad (lo que significa 2 o más) de capas dispuestas aproximadamente paralelas al plano de la base, donde al menos dos de la pluralidad de capas comprenden polímeros diferentes. Una capa de la pluralidad de capas comprende PTH. Opcionalmente, al menos una capa de la matriz o la carcasa de la matriz se adhiere a la piel humana.

Varias realizaciones incluyen lo siguiente. Por ejemplo, en comparación con el volumen total de la matriz de microproyección, las microproyecciones en sí mismas poseen una mayor cantidad de PTH. La porción final de la microproyección comprende una cantidad más alta de PTH que la porción superior y/o la base. Cuando la PTH se vacía en una matriz soluble en agua y soluble, las puntas o las porciones finales de las microproyecciones se disuelven más rápidamente que otras porciones de la matriz, lo que hace que la administración del fármaco sea particularmente eficiente. Además, en ciertos protocolos de tratamiento, la matriz se puede dejar en la piel solo durante un corto período de tiempo durante el cual esencialmente solo las microproyecciones pueden disolverse en una medida sustancial. La conveniencia de colocar una mayor cantidad de activo como PTH en las proyecciones en sí es particularmente alta cuando el activo es costoso. Una configuración de matriz que es efectiva para lograr una gran cantidad de actividad en las puntas o porciones finales de las microproyecciones en sí mismas es cargar o colocar una primera capa de polímero que contiene medicamento en las puntas o la porción final de las microproyecciones (o en una porción sustancial de las microproyecciones), y una segunda capa de polímero que incluye la porción superior de la base o una proporción sustancial de la base, pero está ausente el fármaco (PTH).

Las Figuras 9A-9B representan esquemáticamente en la sección transversal dos matrices de microproyección ejemplares. La figura 9A no está de acuerdo con la invención. En la primera matriz de microproyecciones mostrada en la figura 9A, una matriz 50 de microproyecciones comprende una base 58 y una pluralidad de microproyecciones, tales como una microproyección 56 representativa. La matriz de microproyecciones comprende dos capas, una primera capa 52 y una segunda capa 54 (sombreada). Las microproyecciones, tomadas en esta matriz como las porciones de la matriz que se extienden desde la superficie plana definida por el lado de contacto de la piel proximal de la primera capa 52, están compuestas por el material a partir del cual se fabrica la primera capa 52. En esta matriz, la segunda capa 54 y la primera capa 52 definen colectivamente la base de la matriz de microproyección, teniendo la base una superficie plana desde la cual se extienden las microproyecciones. Las microproyecciones que se extienden desde la capa 52 están compuestas por el material a partir del cual se fabrica la capa 52. Es decir, las microproyecciones se fabrican a partir de un primer material y toda o una parte de la base se fabrica a partir del mismo material. En otra matriz, las microproyecciones se fabrican a partir de un primer material y una parte de la base se fabrica a partir de un material diferente.

La matriz 60 de microproyección representada en la figura 9B está de acuerdo con la invención. En esta matriz, también hay una pluralidad de microproyecciones, como la microproyección 66 que es representativa. Cada microproyección en la matriz tiene una porción final o punta 62 distal que contacta y penetra (al aplicar fuerza) el estrato córneo, y una porción superior proximal a la base 64 plana. En esta realización, el miembro base y la porción superior de cada microprotrusión se compone de un primer material, indicado por el sombreado en el dibujo. La porción final de cada microprotrusión está fabricada de un material diferente. En una realización, el material a partir del cual se fabrican las porciones base y superior es un polímero insoluble en agua, y la porción final de cada microprotrusión se fabrica a partir de un segundo material o material diferente que es soluble en agua o material soluble. La PTH se incorpora solo en la parte final de cada microprotrusión (es decir, "droga en la punta" como se describe en los ejemplos de la invención) o puede incorporarse en la parte final y la porción superior de cada microprotrusión. Por supuesto, la PTH también se puede incorporar a la base, pero normalmente no es por el costo de los productos y/o por razones de seguridad. En otra realización, el primer material que forma la base y la porción superior de cada microprotrusión, y el material que forma la porción final de cada microprotrusión son el mismo material polimérico, preferiblemente un polímero soluble en agua soluble o biodegradable, y difieren solo en que el material que forma las porciones finales contiene PTH y el material que forma la base y las porciones superiores no contienen agente activo o un agente activo diferente a las porciones finales. En la matriz de la invención, al menos el 80% de la dosis de PTH en la matriz de microprotrusión se limita a la parte final (punta) de cada microprotrusión, en donde la "punta" se refiere a la porción de una microprotrusión que está destinada a penetrar en el estrato córneo. En una realización, al menos aproximadamente el 85% o al menos aproximadamente el 90% o el 95% o el 98% de la dosis de PTH en la matriz de microprotrusión se limita a la porción final (punta) de cada microprotrusión.

Para preparar una micromatriz que contiene PTH como se proporciona en este documento, la solución que comprende PTH se vacía para que llene las cavidades de un molde. Esta solución se seca luego. Una solución adicional con una concentración baja o nula de activo, que constituye una segunda capa, luego se vierte sobre la solución o capa que comprende la PTH. Los polímeros usados en la primera capa son preferiblemente no solubles en el disolvente usado para la segunda capa. La segunda capa utiliza preferentemente un polímero o polímeros diferentes de los utilizados en la primera capa. Este procedimiento puede producir una matriz que tiene dos capas, y en donde las microproyecciones se enriquecen en activo. En una matriz de este tipo, no se esperaría que el activo se difunda sustancialmente en la segunda capa.

La segunda capa puede comprender cualquiera de una serie de polímeros tales como acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, nitrocelulosa, hidroxipropil metil celulosa, poliestireno, poliácridatos (como los copolímeros de acrilato/octilacrilamida, Dermacryl® 97), polimetacrilatos (como Eudragit® E, RL, RS, L100, L100-55), o poli(hidroxil alcanos). Preferiblemente, la segunda capa comprende uno o más polímeros biodegradables biocompatibles, tales como PLA, PGA, PLGA, policaprolactona y copolímeros de estos. Un polímero particularmente preferido es el polímero insoluble en agua, PLGA.

Preferiblemente, cuando la primera capa se vierte en un disolvente acuoso, la segunda capa que comprende la porción superior de la microproyección, y en ciertos casos, la base, se vierte en un disolvente orgánico. Los disolventes preferidos para preparar y vaciar la segunda capa incluyen alcoholes, por ejemplo, alcohol isopropílico y etanol, y ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, heptano, o acetato de propilo, u otros disolventes tales como acetonitrilo, dimetilsulfona (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) o glicofurolo.

Como se describió anteriormente, las microproyecciones de la matriz se separan preferiblemente de la matriz después de la inserción en la piel. En una realización, solo una porción de punta de cada microproyección se desprende de la micromatriz. En una realización, el desprendimiento de toda una microproyección o de solo una porción de cada microproyección se logra mediante la degradación o disolución del material a partir del cual se fabrica esa microproyección o esa porción de la microproyección. Las ventajas relacionadas con esta característica incluyen la eliminación de requisitos de eliminación brusca y la eliminación de lesiones por pinchazo de aguja.

Las microproyecciones desmontables se pueden preparar utilizando varios métodos. Se puede usar un enfoque por capas, por ejemplo, en donde la matriz está compuesta de múltiples capas, y una capa que comprende las áreas de unión de las microproyecciones a la matriz es más fácilmente degradable o soluble que las otras capas, de modo que, tras la activación, la punta que contiene el fármaco de la microproyección se separa de la parte superior de la microproyección o de la base, dependiendo de la configuración específica. Por ejemplo, la capa que comprende las áreas de unión puede hidratarse más rápidamente que las otras capas.

La matriz también puede comprender un polímero o mezcla de polímeros que tiene propiedades bioadhesivas que dentro de un cierto rango de humedad tendrán una mayor resistencia adhesiva cuanto mayor sea la humedad. En una realización, la matriz de múltiples capas es una en donde la capa o capas en las que se encuentran principalmente las microagujas poseen características bioadhesivas.

Polímeros ejemplares con características bioadhesivas incluyen alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona adecuadamente plastificados. Una extensa discusión de una clase de mezclas de polímeros bioadhesivos se encuentra en la patente de Estados Unidos N° 6,576,712 y en las solicitudes de patentes publicadas de Estados Unidos Números 2003/0170308 y 2005/0215727 que describen mezclas de polímeros bioadhesivos y pruebas de adhesión. Los polímeros bioadhesivos preferibles son aquellos que poseen enlaces cruzados unidos por hidrógeno entre las cadenas de los polímeros primarios. Estas reticulaciones pueden comprender una molécula comparativamente pequeña que forma enlaces de hidrógeno a dos cadenas de polímero primarias. Se cree que ciertos azúcares pueden actuar como un agente de reticulación de pequeñas moléculas de esta manera con polímeros primarios particulares como el alcohol polivinílico, el dextrano y el tetraalmidón.

Las matrices de microproyección también pueden incluir uno o más aditivos o medidas para retardar o disminuir el crecimiento de microorganismos. Por ejemplo, las matrices de microproyección se pueden empaquetar en un ambiente sellado, con poco oxígeno para retardar los microorganismos aeróbicos y eventualmente destruir su viabilidad. Las matrices también se pueden empaquetar en un ambiente de baja humedad para deshidratar microorganismos. Alternativamente, se puede incluir un agente antibacteriano farmacéuticamente aceptable en la formulación o el envase. Ejemplos de tales agentes son cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, clorbutanol, meta cresol, ésteres de ácido hidroxibenzoico, fenol, timerosal y plata o sales de plata. Como una alternativa adicional, se puede agregar un surfactante o detergente a las formulaciones de vaciado para romper la membrana celular de microorganismos potenciales; alternativamente, se puede agregar un desecante al empaque.

También se pueden agregar antioxidantes a la formulación, por ejemplo, para proteger la PTH de la oxidación. Los antioxidantes ejemplares incluyen metionina, cisteína, acetato de D-alfa tocoferol, tocoferol DL-alfa, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxicomarina, hidroxitolueno butilado, cefalina, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, propilhidroxibenzoato, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, diterbutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina. Los agentes quelantes, por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), también se pueden agregar a la formulación para proteger la PTH de la oxidación.

Formulaciones

Las formulaciones que contienen PTH usadas para preparar las matrices de microprotrusión instantánea se describen en general anteriormente. La formulación que contiene el fármaco, a veces referida aquí como la formulación del fármaco en la punta o DIT, contiene una cantidad de PTH suficiente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz en el producto final de la matriz de microproyección. Específicamente, la matriz comprende una dosis de hPTH (1-34) y al menos el 80% de la dosis está dispuesta en las porciones finales de las microprotrusiones. En general, la cantidad de PTH varía de aproximadamente 10 a 500 µg por unidad de dosificación, o de aproximadamente 10 a 250 µg por unidad de dosificación, o de aproximadamente 10 a 100 µg por unidad de dosificación.

La PTH está contenida en una matriz de polímero soluble en agua. La matriz comprende al menos un dextrano. El dextrano posee preferiblemente un peso molecular que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 kilodaltons, o de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kilodaltons. Los dextranos representativos poseen cada uno de los siguientes pesos moleculares: 1 kilodaltons, 10 kilodaltons, 20 kilodaltons, 40 kilodaltons, 70 kilodaltons y 75 kilodaltons. El dextrano está presente en la porción final de las microproyecciones en una cantidad mayor que la de cualquiera de los otros componentes. La cantidad de dextrano, como el dextrano 70, varía de 35 por ciento en peso a 70 por ciento en peso, de la formulación DIT, basada en el peso seco (es decir, la capa después de la eliminación del solvente). La cantidad de PTH contenida en la matriz de polímero soluble en agua es de 7.5-12.8% en peso seco, preferiblemente de 7.5 por ciento en peso seco a 10 por ciento en peso seco. El otro componente principal de la capa DIT es el alcohol de azúcar, sorbitol. El sorbitol está presente en una cantidad menor que el dextrano. El contenido de sorbitol es de 10 por ciento en peso a 35 por ciento en peso, de la formulación. Por lo tanto, los componentes principales que forman la matriz polimérica soluble en agua son PTH, dextrano y sorbitol. Otros componentes menores incluyen los tampones de histidina y clorhidrato de histidina, así como cualquier contraión de PTH, si corresponde.

En general, las soluciones de vaciado o las soluciones precursoras de la capa DIT final se preparan para tener un contenido total de sólidos que varía de aproximadamente 1% de sólidos a aproximadamente 50% de sólidos, o de 15% de sólidos a aproximadamente 45% de sólidos, donde los contenidos representativos de sólidos incluyen 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50% de sólidos.

La porción superior o capa de las microproyecciones y la base comprenden típicamente al menos un polímero insoluble en agua y están sustancialmente ausentes de PTH, para proporcionar una matriz que tiene microproyecciones que están enriquecidas con PTH en comparación con la porción superior y las porciones de base de la matriz. Un tipo preferido de polímero insoluble en agua es PLGA, y en particular, poli (ácido láctico-co-glicólico ácido), que tiene una relación de lactida a glicólida de 75/25. También se pueden usar materiales que tienen otras proporciones de DL-lactida a glicólido, como 50:50, 65:35, 85:15, o PLA por sí mismo. Preferiblemente, el PLGA está esterterminado. Dichos polímeros están disponibles en Durect (Cupertino, CA).

La descripción de una formulación de PTH ejemplar como se describe anteriormente se proporciona en el ejemplo 9.

Dispositivo de administración transdérmica

En una o más realizaciones, la matriz de microproyección forma parte de un sistema o producto de administración transdérmica final. El producto comprende típicamente la matriz de microprotrusión de acuerdo con una o más de las realizaciones proporcionadas en este documento, y un miembro de soporte de matriz (también denominado en este documento como un miembro de sujeción de microproyección). El miembro de soporte de la matriz (o miembro de sujeción de microproyección) se fija o se puede fijar normalmente a la base de la matriz de microprotrusión en la superficie opuesta a las microprotrusiones. Un miembro de retención de microproyección ejemplar es un émbolo como se describe en el ejemplo 10.

El producto puede comprender además un conjunto de aplicador que comprende una carcasa y un miembro de almacenamiento de energía efectivos para activar el dispositivo. Véase, por ejemplo, las figuras 1 y 2, junto con el ejemplo 10.

Como se describió anteriormente, tal aplicador adecuado para uso se ilustra en las figuras 1 y 2, donde un aplicador 180 se muestra completamente ensamblado en la figura 1 y en una vista en despiece ordenado en la figura 2. Una carcasa exterior 182 está dimensionado para contener un miembro 183 de almacenamiento de energía y un miembro 184 de sujeción de microproyección que sostiene una matriz de microproyección (no mostrada en las figuras). En almacenamiento y antes de su uso, el miembro 184 de sujeción de microproyección se mantiene en su lugar mediante dos plataformas en la carcasa 182, tal como la plataforma 196, contra la cual se engancha un miembro de proyección, tal como los miembros 185, 187 en el miembro 184. Cuando se desea activar el dispositivo, un usuario tuerce el miembro 184 (por ejemplo, con el pulgar y el índice agarrando los miembros 185, 187 de proyección) para que ya no esté sobre las plataformas y esté restringido por ellos. Cuando se produce esa torsión, el miembro 183 de almacenamiento de energía se mueve hacia abajo presionando el miembro de sujeción de microproyección en una dirección hacia abajo para contactar la matriz de microproyección contra la piel.

El aplicador de las figuras 1 y 2 cuenta además con un conjunto opcional de componentes para adaptarse a la piel, en este caso, un adaptador 190, un anillo 186 de presión y un extensor 188. Además, la figura 1 muestra un adhesivo 192 opcional y un forro 194 de liberación opcional. También se puede proporcionar una característica de seguridad opcional para evitar el accionamiento involuntario o accidental del aplicador. En una realización, un pasador 197 se inserta de manera extraíble a través de una cavidad en el miembro 184 de sujeción de microproyección antes de su uso. El aplicador se puede simplificar y adaptar para reducir el número de piezas. Para permitir que el aplicador actúe, un usuario tira del pasador 197 de su posición de retención como se muestra en la figura 1 para permitir que un usuario active el aplicador mediante el movimiento de torsión descrito anteriormente. Varias configuraciones, componentes y realizaciones de un sistema de administración transdérmica basado en una matriz de microproyección adecuados para administrar PTH de acuerdo con los métodos proporcionados en este documento se describen en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 60/331,175, presentada el 4 de mayo de 2010 y publicada como US 9,687,640 B2. Se apreciará que el aplicador descrito aquí es meramente ejemplar, y que cualquier aplicador que logre la penetración de las microproyecciones en la piel de un usuario está contemplado para uso en los métodos reivindicados.

Los componentes del producto se proporcionan como parte de un kit, por ejemplo, para el ensamblaje antes de su activación y uso. Alternativamente, una forma ensamblada se describe en el presente documento. Véase, por ejemplo, la figura 1. Por ejemplo, un kit de este tipo puede contener una matriz de microproyección junto con un miembro de soporte de matriz, donde el miembro de soporte de matriz se puede fijar o fijar a la base de la matriz de microprotrusión en la superficie opuesta a las microprotrusiones.

El kit puede comprender además opcionalmente un conjunto de aplicador que comprende una carcasa en donde se pueden disponer el miembro de soporte de la matriz y la matriz de microprotrusión, combinado con un miembro de almacenamiento de energía que se puede mover entre las configuraciones primera y segunda (por ejemplo, una posición de reposo y una posición en donde el miembro de sujeción de microproyección se extiende hacia abajo

para contactar la matriz de microproyección contra la piel como se describió anteriormente). En una realización particular, el miembro de almacenamiento de energía es un resorte. Opcionalmente, el conjunto de aplicador comprende sujetadores para mantener temporalmente juntos la carcasa y el miembro de almacenamiento de energía.

5 El kit también puede comprender varios componentes del producto final como se describió anteriormente para ser ensamblado antes de su uso, donde cualquiera de los componentes individuales o combinaciones de componentes puede proporcionarse en un empaque primario, y opcionalmente contenido en un empaque secundario.

10 Farmacocinética

La matriz de microproyección para uso de acuerdo con la invención se usó para administrar transdérmicamente hPTH (1-34) a sujetos humanos sanos. Como comparador, la hPTH (1-34) también se administró por vía subcutánea a un grupo sano de sujetos humanos. Los detalles de este estudio se proporcionan en el ejemplo 11, y los datos resultantes se presentan en las figuras 3-8 y en la Tabla 1, que se describirán ahora.

15 En este estudio, se preparó una matriz de microproyección como se detalla en el Ejemplo 9 y se insertó en un conjunto de matriz aplicadora para formar un sistema de administración transdérmica, como se describe en el Ejemplo 10. El sistema descrito en los Ejemplos 9 y 10 se menciona aquí, y en los dibujos, como "MicroCor® hPTH (1-34)" o más simplemente, "MicroCor®". El sistema de administración se diseñó para administrar una dosis sistémica de hPTH (1-34) a través de la capa de barrera del estrato córneo de la piel tras la activación del aplicador para desplegar una serie de microestructuras que hacen que la matriz de microestructuras penetre en el estrato córneo. En este estudio, se administraron dos niveles de dosis a través del sistema de administración transdérmica, 32 µg hPTH (1-34) y 64 µg hPTH (1-34) (32 µg hPTH (1-34) x 2). Los sujetos recibieron estas dosis aplicando el dispositivo MicroCor® del sistema de administración transdérmica de microagujas que contenía la cantidad indicada de hPTH en las puntas distales de las microagujas de la matriz a un sitio abdominal, y dejando el dispositivo en su lugar durante cinco (5) minutos. El tratamiento de comparación (el producto de hPTH comercial conocido como Forteo®) se administró por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal a una dosis de 20 µg. Las muestras de sangre se extrajeron en los tiempos designados y se analizaron para determinar la concentración de hPTH. Los datos farmacocinéticos se resumen en las figuras 3-8 y en la Tabla 1.

20 La figura 3 es un gráfico de la concentración plasmática promedio de hPTH (1-34) (pg/mL) en función del tiempo, en horas, para los sujetos tratados con hPTH administrados a través del sistema de administración de microagujas transdérmica (bajo el nombre comercial MicroCor®) en una dosis de 32 µg (cuadrados abiertos) y 64 µg (diamantes abiertos) o mediante inyección subcutánea (Forteo®) en una dosis de 20 µg (triángulos abiertos). La administración de PTH desde el sistema de administración de microproyección en donde la PTH estaba contenida dentro de una matriz de polímero soluble a partir de la cual se fabricaron las microproyecciones, o al menos las puntas de cada microproyección, logró un inicio rápido hasta la concentración plasmática máxima. Específicamente, y con referencia a las figuras 5-6, para la dosis de 32 µg, se alcanzó una concentración plasmática máxima (180 pg/mL) en aproximadamente 8 minutos, y para la dosis de 64 µg, una concentración plasmática máxima (336 pg/mL) se alcanzó en 7,4 minutos después de la aplicación del sistema a la piel. La inyección subcutánea de una dosis de 20 µg de PTH, en contraste, alcanzó su concentración máxima (85 pg/mL) 26 minutos después de la inyección.

45 Por consiguiente, en una realización, se proporciona la matriz de microprotrusión para uso en terapia, en donde el uso comprende poner en contacto la piel de un sujeto con la matriz de microprotuberancia que contiene una dosis de PTH y que causa la totalidad o una parte, Preferiblemente una mayoría, de las microprotrusiones para penetrar en el estrato córneo. La entrada de las microprotrusiones en la piel logra la entrega de la PTH al sujeto, en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) es inferior a 10 minutos, preferiblemente inferior a 9 minutos.

50 Con referencia continua a la figura 3 y adicionalmente a la figura 7, también se puede observar que la administración de PTH desde el sistema de administración de microproyección descrito aquí, además de un inicio rápido (por ejemplo, 10 minutos o menos) desde la concentración plasmática máxima, también se logra una rápida tasa de eliminación. La semivida de eliminación (T_{1/2}), calculada de acuerdo con las ecuaciones y métodos estándar en la técnica y generalmente refleja el tiempo para que la concentración plasmática disminuya a la mitad de su valor original, fue de 37 minutos para la dosis de 32 µg de hPTH. Se administra a través del sistema de administración transdérmica de microagujas. La semivida de eliminación fue de 52 minutos para la dosis de 20 µg de hPTH administrada mediante inyección subcutánea.

60 Por consiguiente, en una realización, se proporciona la matriz de microprotrusión en uso en terapia, en donde el uso comprende poner en contacto la piel de un sujeto con la matriz de microprotrusión que contiene una dosis de PTH y que causa la totalidad o una parte, preferiblemente una mayoría, de las microprotrusiones para penetrar en el estrato córneo. La entrada de las microprotrusiones en la piel logra la entrega de la PTH al sujeto, en donde la vida media de eliminación de la PTH es inferior a aproximadamente 45 minutos, y más preferiblemente es de 40 minutos o menos. En una realización, la PTH cuando se administra a través del sistema de administración de microagujas de la invención, en donde la PTH está contenida en una matriz de polímero soluble en agua en al menos las porciones

de la punta de cada microproyección en una matriz, proporciona un tiempo para la concentración plasmática máxima (T_{max}) de menos de 10 minutos o 9 minutos o menos, y una semivida de eliminación de menos de unos 45 minutos, y más preferiblemente 44, 43, 42, 41 o 40 minutos o menos.

5 En otra realización, la PTH administrada de acuerdo con la matriz de microprotrusión de la invención proporciona una concentración plasmática máxima superior a aproximadamente 100 pg/mL, más preferiblemente de 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170 o 175 pg/mL, para una dosis de 32 µg de PTH, en menos de 10 minutos o 9 minutos, y una semivida de eliminación de menos de aproximadamente 45 minutos, y más preferiblemente 44, 43, 42, 41 o 40 minutos o menos.

10 En otra realización, se proporciona la matriz de microprotrusión para uso en terapia, en donde el uso comprende poner en contacto la piel de un sujeto con la matriz de microprotrusión que contiene una dosis de PTH y que provoca que la totalidad o una parte, Preferiblemente una mayoría, de las microprotrusiones para penetrar en el estrato córneo. La entrada de las microprotrusiones en la piel logra la entrega de la PTH al sujeto, en donde el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) es 50% más bajo (más corto), más preferiblemente, 55%, 60%, 65% o 70% menos que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima alcanzada con la misma o menor dosis de PTH administrada mediante inyección subcutánea. En otra realización, la administración de PTH a través de una matriz de microagujas transdérmica para su uso de acuerdo con la invención proporciona un suministro de PTH al sujeto de tal manera que la vida media de eliminación es al menos aproximadamente 15%, 20%, 22% o 25% más rápido que la vida media de eliminación lograda con la misma, o menor dosis, de PTH administrada mediante inyección subcutánea.

25 El área normalizada de la dosis bajo los valores de la curva en pg*min/mL* µg se calculó a partir de los datos de concentración plasmática, y se presentan en la figura 4. Los valores de AUC para el sistema de administración transdérmica de hPTH basado en una matriz de microprotrusión fueron aproximadamente un 48% más bajos que el valor de AUC para hPTH administrado por vía subcutánea mediante inyección. El AUC inferior del fármaco cuando se administra a través de microagujas por vía transdérmica es indicativo de la semivida de eliminación rápida, y es compatible con este uso, pudiendo alcanzar el perfil de suministro de pulsátil deseable, en donde se proporciona un pulso de fármaco al sistema con un inicio rápido hasta la concentración máxima en sangre y una semivida de eliminación rápida del fármaco.

Tabla 1 Resultados farmacocinéticos

Parámetro	MicroCor® 32 µg	MicroCor® 64 µg	Forteo®
AUC/Dosis (pg*min/mL*µg)	220 (n=15)	229 (n=16)	429 (n=16)
C _{max} (pg/mL)	180 (n=16)	336 (n=16)	85 (n=16)
T _{max} (minutos)	8.1 (n=16)	7.4 (n=16)	26.2 (n=16)
Eliminación (minutos) Vida-Media, T _{1/2}	37.1 (n=16)	52 (n=16)	52 (n=16)

35 Como puede verse a partir de los datos resumidos en la Tabla 1, en relación con la PTH inyectada por vía subcutánea, el suministro por vía transdérmica a través de una matriz de microproyecciones de acuerdo con la invención muestra propiedades farmacocinéticas rápidas, como una T_{max} más corta, una C_{max} más alta y una vida media de eliminación más corta, T_{1/2}. La absorción de hPTH (1-34) ocurrió más rápidamente con la administración transdérmica de microproyección en relación con la administración subcutánea (Forteo®), como se ilustra por el valor de C_{max} normalizado de dosis más alta y los valores de T_{max} más pequeños para ambos tratamientos de administración transdérmica por microproyección (MicroCor®).

45 La figura 8 presenta los datos farmacocinéticos del estudio del ejemplo 11 de una manera diferente, para ilustrar el perfil de administración pulsátil logrado con el sistema de administración de matriz de microagujas de la invención. En la figura 8, el valor de concentración plasmática en cada punto de tiempo se normalizó mediante el valor de concentración máxima alcanzado por cada uno de los tres regímenes de tratamiento: dosis de 32 microgramos y 64 microgramos de PTH administrada por la matriz de microprotuberancia y la dosis de 20 microgramos administrada mediante inyección subcutánea. Los datos de concentración plasmática normalizada de C_{max} se representan en función del tiempo, en horas. El tiempo para alcanzar una C_{max} de menos de 30 minutos cuando la PTH se administra por vía transdérmica desde la matriz de microagujas en comparación con el tiempo para alcanzar la C_{max} de más de 30 minutos cuando se administra por vía subcutánea es evidente. La eliminación más rápida del fármaco después de alcanzar la C_{max} cuando se administra por vía transdérmica desde la matriz de microagujas también se ve fácilmente cuando los datos se presentan como se muestra en la figura 8, al comparar las pendientes de las líneas durante la fase de eliminación, es decir, en un momento después de la C_{max}.

55 En resumen, en relación con la administración subcutánea, los productos de PTH basados en una matriz de microproyección de la invención exhiben propiedades farmacocinéticas rápidas. Dichas propiedades (relativas a la inyección subcutánea) incluyen una T_{max} más corta, una C_{max} más alta y una vida media de eliminación más corta, T_{1/2}. Idealmente, la administración que utiliza un producto de PTH basado en una matriz de microproyección es efectiva para lograr un valor T_{max} que sea al menos aproximadamente 2 veces menos, o al menos

aproximadamente 3 veces o menos, o al menos aproximadamente 4, o 5, o 6, o 7 veces o más que la lograda por la administración SC del mismo resto de PTH, preferiblemente en base a los valores de C_{max} normalizados. La absorción de hPTH (1-34) se produce más rápidamente cuando se administra con el sistema de administración basado en una matriz de microproyección cuando se compara con la administración mediante inyección subcutánea (es decir, el producto de hPTH Forteo®), como se ilustra por los valores de C_{max} normalizados de dosis más altas y los valores de T_{max} más rápidos para los tratamientos basados en matriz de microproyección de dosis alta y baja. La vida media de eliminación basada en el tratamiento con PTH basado en la matriz de microproyección también fue menor que con la PTH administrada por vía subcutánea (Forteo®). Además, el tratamiento basado en la matriz de microproyección es más efectivo para lograr el perfil de suministro pulsátil deseado de PTH (es decir, rápido en el ajuste y rápido desplazamiento después de alcanzar la C_{max}), como se puede ver en las figuras 3 y 8.

Los sistemas de administración de la matriz de microproyección transdérmica se analizaron después de su uso, para evaluar el contenido residual de PTH en la matriz de microproyección. El análisis de la PTH residual en las matrices después de la aplicación a un sujeto para la administración del fármaco, reveló que, en promedio, aproximadamente el 85% del fármaco se administró desde el dispositivo de matriz de microproyección (es decir, el 85% de eficiencia de administración del fármaco, datos no mostrados). Por consiguiente, en una realización, el uso incluye proporcionar para uso en terapia una matriz de microproyección capaz de suministrar al menos aproximadamente el 55%, o al menos aproximadamente el 60%, o al menos aproximadamente el 65%, o al menos aproximadamente el 70%, o al menos aproximadamente el 75%, o al menos aproximadamente el 80%, o al menos aproximadamente el 85% de la dosis total de PTH en la matriz cuando se aplica a la piel del paciente durante el tiempo deseado. En los estudios realizados anteriormente, la micromatriz estuvo en contacto con la piel durante 5 minutos, sin embargo, se apreciará que el sistema de administración de la matriz de microproyección se puede aplicar a un sitio de la piel por tiempos distintos a los 5 minutos utilizados en el presente estudio. En una realización, el sistema se mantiene en la piel durante no más de 15 minutos, o durante no más de 10 minutos, o incluso durante no más de 5 minutos. Es decir, la matriz de microproyección se mantiene en la piel durante no más de unos 15 minutos, o 14 minutos, o 13 minutos, o 12 minutos, o 11 minutos, o 10 minutos, o 9 minutos, o 8 minutos, o 7 minutos, o 6 minutos o incluso 5 minutos. Aunque cualquiera de una serie de sitios de piel se puede usar para la aplicación de PTH, como el muslo, el brazo, etc., un sitio de piel preferido es el abdomen.

Un experto en la técnica también apreciará que la eficiencia de entrega basada en el análisis residual del uso posterior de la matriz de microproyección es solo una medida para caracterizar el dispositivo. La matriz de microproyección también se puede caracterizar por el porcentaje de la dosis total administrada por la matriz de microproyección, determinado, por ejemplo, según los parámetros farmacocinéticos y la cantidad total de fármaco cargado en la matriz de microproyección. Este valor puede diferir de un análisis residual, ya que parte del fármaco administrado puede degradarse por las enzimas en la piel o no alcanzar la circulación sistémica por otras razones. En una realización, el uso comprende poner en contacto la piel del sujeto con una matriz de microprotrusión que contiene una dosis de PTH y que provoca que la totalidad o una parte, preferiblemente una mayoría, de las microprotrusiones penetren en el estrato córneo. Las microprotrusiones en la matriz se dejan en contacto con la piel durante un período de tiempo. La aplicación del dispositivo a la piel de acuerdo con el uso libera al menos aproximadamente el 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de la PTH total doce en la matriz de microprotrusión en la circulación sistémica del sujeto. En otro enfoque, la eficiencia de administración de la matriz de microproyección se determina basándose en la comparación de los parámetros farmacocinéticos, y en particular el AUC, con los parámetros farmacocinéticos logrados a partir de una dosis de PTH inyectada por vía subcutánea.

Métodos de uso

Los kits, las matrices de microproyección para uso en terapia y los dispositivos relacionados descritos en el presente documento se pueden usar para tratar cualquier afección receptiva al tratamiento con PTH. Por ejemplo, las matrices de microproyección que contienen PTH pueden usarse para administrar PTH para el tratamiento de la osteoporosis, osteopenia, enfermedad periodontal y, en particular, enfermedad periodontal asociada con la pérdida de hueso alveolar. Las matrices de microproyección que contienen PTH también se contemplan para su uso en la curación de fracturas óseas, mejorando las tasas de curación de fracturas óseas y para reducir el riesgo de fractura en personas en riesgo.

Más particularmente, los kits, las matrices de microproyección para uso en terapia y los dispositivos relacionados descritos aquí se pueden usar para (i) tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura, (ii) aumento de la masa ósea en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal con alto riesgo de fractura, (iii) el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres con osteoporosis asociada con un tratamiento con glucocorticoides sostenido con alto riesgo de fractura, y (iv) el tratamiento de pacientes con osteoporosis que han fallado o son intolerantes a otros tratamientos disponibles para la osteoporosis.

Debe entenderse que, si bien la invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a los que pertenece la invención.

5 Cuando una patente, solicitud de patente o publicación a la que se hace referencia en el presente documento contenga definiciones expresas, debe entenderse que esas definiciones expresas se aplican a la patente, solicitud de patente o publicación referenciada en donde se encuentran, y no necesariamente al texto de esta solicitud, en particular las reivindicaciones de esta solicitud, en cuyo caso, las definiciones proporcionadas en este documento están destinadas a sustituir.

10 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción y descripción completas de cómo implementar la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C y la presión está en o cerca de la atmosférica.

15 **Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)**

Proceso general de vaciado de matrices

20 Un molde limpio se coloca en una carpeta de molde. Luego, el molde se coloca en una placa de Petri y una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo, 200 µL, se coloca en el molde. Se aplica una formulación ilustrativa tal como las descritas en este documento. La formulación se extiende manualmente sobre el molde usando una pipeta de transferencia con una punta recortada. La formulación luego se agita, por ejemplo, durante cinco segundos, utilizando un instrumento vibrante comercial. La formulación que contiene el molde se coloca en un recipiente a presión bajo 1 atm durante aproximadamente 1 minuto. La presión se libera y el molde se coloca en una incubadora a 32°C, durante aproximadamente 1 h. La matriz luego se desmoldea, por ejemplo, usando cinta adhesiva de doble cara, y se adjunta opcionalmente a un respaldo.

25 **Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)**

Proceso general para el vaciado de matrices de dos capas

30 Después de la etapa de secado del ejemplo 1, se vierte una capa adicional en el molde usando procedimientos similares. Una composición ejemplar, por ejemplo, que contiene 75 µL de 20% en peso de Eudragit® EPO en una mezcla 3: 1 de etanol y alcohol isopropílico se vierte sobre el molde. La capa adicional se puede extender, por ejemplo, utilizando un portaobjetos de vidrio. El molde que contiene la capa adicional se coloca en un recipiente a presión y se presuriza a 1 atm durante 2 minutos. La presión se libera y el molde se deja secar en el recipiente a presión durante cinco minutos adicionales, sin molestar. El molde se seca nuevamente en la incubadora durante 1 hora a 32°C, y luego se desmoldea.

35 **Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)**

Vaciado de matrices de dos capas

Una matriz de microproyección con dos capas se prepara típicamente mediante los siguientes pasos.

45 Paso 1. Vaciar una solución que comprende un agente activo, polímero y posiblemente otros componentes en un molde. El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Se dispensa una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo, 75 µL, como una gota en el molde, colocando un cubreobjetos en la parte superior de la gota para ayudar a esparcir el líquido en toda la superficie del molde. Una formulación húmeda ejemplar contiene, por ejemplo, el 15% del fragmento de hormona paratiroidea humana 1-34 (hPTH1-34), el 65% de dextrano 70 y el 20% de sorbitol, en un solvente de tampón de histidina con un contenido total de sólidos del 30% aplicado al molde. El molde cargado (es decir, que contiene la formulación del medicamento) se coloca en un recipiente a presión a aproximadamente 50 psi durante aproximadamente 30 segundos. Luego se retira la presión. El exceso de formulación se limpia con un limpiador de silicona o metal con la interferencia entre el borde del limpiaparabrisas y la superficie del molde aproximadamente 1-10 mils. El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32°C, durante aproximadamente media hora. Después de la incubación, la formulación seca contiene un 5% de fragmento de hormona paratiroidea humana 1-34 (hPTH1-34), un 21% de dextrano 70 y un 7% de sorbitol, con histidina e hidrocloreuro de histidina también presentes.

50 Paso 2. Vaciar una capa adicional en la parte superior de la primera capa en el molde. El molde con la capa vaciada que contiene el fármaco se retira del horno de secado, y cualquier residuo de la formulación seca que queda en la base del molde se elimina con una tira de cinta utilizando un adhesivo de una cara 3M 1516. Aproximadamente 150 µL de "respaldo" o solución de capa superior/base que contiene poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo se coloca en el molde (encima de la primera formulación que contiene fármaco). Una película delgada se vierte usando un limpiador con el espacio entre el borde de la toallita y la superficie del molde de aproximadamente 10-20 mil. Luego, el molde se coloca en un recipiente a presión a 10-30 psi con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente

durante aproximadamente 30 min. La matriz se puede desmoldar, por ejemplo, utilizando cinta adhesiva de doble cara, y opcionalmente se puede unir a una película de poli (tereftalato de etileno) como respaldo.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

5 Matrices de microproyección por solvente-vaciado que contienen hPTH (1-34)

10 Las matrices de microproyección se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente. La siguiente tabla proporciona las cantidades relativas de componentes de la matriz solubles en agua y el agente activo, junto con el porcentaje de contenido de sólidos de las soluciones de vaciados ejemplares resultantes.

Tabla 4-1

Ej. #	Polímero		Azúcar		hPTH (1-34)	Sólidos en solución de fundición.
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso	% en peso
B1	PVA	52.6	Sacarosa	26.3	21.1	22.8
B2	PVA	46.2	Sacarosa	23.1	30.7	26
B3	Dextrano 70	67.5	Sorbitol	14	18.5	33
B4	Dextrano 70	64.9	Sorbitol	19.5	15.6	30.8
B5	Dextrano 40	67.5	Sorbitol	14	18.5	33
B6	Dextrano 40	64.9	Sorbitol	19.5	15.6	30.8
B7	Tetraalmidón	67.5	Sorbitol	14	18.5	33
B8	Tetraalmidón	64.9	Sorbitol	19.5	15.6	30.8
B9*	Dextrano 70	64.8	Sorbitol	19.3	15.5	31.2

*ca. 0.4 % en peso de la metionina se añadió a la formulación como un agente antioxidante.

15 Basándose en lo anterior, se puede ver que se puede preparar una amplia variedad de formulaciones para usar en la formación de matrices de microproyección para la administración de hPTH a través de la piel.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

20 Soluciones poliméricas para vaciado "de respaldo" o las capas superiores de las matrices de microagujas

25 Para matrices que comprenden una porción o capa superior de microprotrusión proximal a la base de la matriz y colocadas sobre la capa de punta de polímero soluble en agua/hPTH, se utilizaron diferentes formulaciones de polímeros. La capa de respaldo (que en este ejemplo comprende la porción superior de la microprotrusión proximal a la base y la base en sí misma) comprende uno o más polímeros insolubles en agua. Las soluciones poliméricas se prepararon típicamente disolviendo los polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes a temperatura ambiente con una concentración de polímero que oscila entre aproximadamente el 15-30% en peso.

30 Los detalles de las soluciones de polímeros ilustrativas utilizadas para vaciar la capa de respaldo de las matrices de microagujas se resumen en la tabla a continuación.

Tabla 5-1

Ej. #	Polímero		Solvente	
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso
C1	Eudragit EPO 100	20	Etanol/IPA	80
C2	Eudragit EPO 1 00	30	Etanol/ IPA 3/1	70
C3	Eudragit EPO 100/PVP (1:1)	20	Etanol/ IPA 3/1	80
C4	PLGA (75/25)	10	Acetato de etilo	90
C5	PLGA (75/25)	15	Acetato de etilo	85
C6	PLGA (75/25)	15	Acetonitrilo	85
C7	PLGA (75/25)	20	Acetonitrilo	80
C8	PLGA (75/25)	30	Acetonitrilo	70
C9	PLGA (65/35)	20	Acetonitrilo	80
C10	PLA	20	Acetonitrilo	80
C11	Policaprolactona	20	Acetonitrilo	80

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

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

Vaciado de matrices de microagujas con tres capas

5 Una matriz de microagujas con tres capas se prepara como sigue.

1) Vaciar una capa de punta que no contiene fármaco (porción final distal a la base) en el molde. El molde limpio se coloca en un soporte de molde. Una pequeña cantidad (200 µL) de solución de formulación ausente del fármaco se dispensa como una gota en el molde. Una de estas formulaciones ejemplares contiene, por ejemplo, un 23% de dextrano 70, un 10% de sorbitol en un solvente de tampón de histidina, de modo que la formulación tiene, por ejemplo, un contenido de sólidos del 30% cuando se aplica. El molde que comprende la formulación se coloca en un recipiente a presión bajo ca. 50 psi por unos 30 segundos. Luego se libera la presión. Cualquier exceso de formulación se limpia con un limpiador de silicona o metal con la interferencia entre el borde del limpiador y la superficie del molde a aproximadamente 1-10 mils. El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32°C, durante aproximadamente media hora.

2) Vaciar la capa que contiene el fármaco en el molde. Después del paso 1) antes, una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo, 75 µL, se dispensa como una gota en el molde. Se coloca un cubreobjetos en la parte superior de la gota para ayudar a esparcir el líquido en toda la superficie del molde. Una de tales formulaciones ilustrativas puede contener, por ejemplo, sobre una base seca de peso de 5% en peso del fragmento de hormona paratiroidea humana 1-34 (hPTH (1-34)), 21% en peso de dextrano 70, 7% en peso de sorbitol. La formulación de fundición húmeda utiliza tampón de histidina como disolvente, de manera que la formulación tiene, por ejemplo, un contenido de sólidos del 30% según se aplica. El molde que contiene se coloca luego en un recipiente a presión bajo ca. 50 psi por unos 30 segundos. Luego se libera la presión. El exceso de formulación se limpia con un limpiador de silicona o metal con la interferencia entre el borde del limpiaparabrisas y la superficie del molde aproximadamente 1-10 mils. El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32°C, durante aproximadamente media hora.

3) Vaciar la capa de respaldo sobre la capa que contiene el fármaco. Después del paso 2) antes, aproximadamente 150 µL de solución de respaldo (porción de la capa superior) que comprende poli (ácido láctico- ácido co-glicólico (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo se coloca en el molde (encima de la capa que contiene el fármaco). Una película delgada se vacía usando un limpiador con el espacio entre el borde de la toallita y la superficie del molde de aproximadamente 10-20 mil. Luego, el molde se coloca en un recipiente a presión a 10-30 psi con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. La matriz se desmoldea, por ejemplo, utilizando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, se une a una película de poli (tereftalato de etileno) como respaldo.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Vaciado de matrices para la liberación sostenida de sustancias de medicamentos de la matriz

40 Una matriz de microagujas para la liberación sostenida de la sustancia farmacológica de la matriz se prepara en los siguientes pasos.

1) Vaciar una capa que contenga el fármaco para la liberación sostenida de la sustancia del fármaco. Un molde limpio se coloca en un soporte de molde. Una pequeña cantidad (por ejemplo, 75 µL) de solución acuosa que contiene, por ejemplo, hPTH (1-34), componentes para una matriz polimérica como el copolímero de polietilenglicol-co-poli (ácido láctico-co-glicólico) (PEG-PLGA), y excipientes como sacarosa o sorbitol, se dispensan en el molde. La matriz polimérica es generalmente de naturaleza anfífilica, donde el o los segmentos hidrófobos del polímero son efectivos para controlar la liberación de la sustancia farmacológica. Las formulaciones ejemplares de este tipo se describen en la tabla a continuación. La formulación líquida se extiende manualmente sobre la superficie del molde con un cubreobjetos de vidrio. El molde cargado de formulación se coloca en un recipiente a presión bajo ca. 50 psi por unos 30 segundos. Luego se libera la presión. El exceso de formulación se limpia con un limpiador de silicona o metal con la interferencia entre el borde del limpiaparabrisas y la superficie del molde alrededor de 1-10 mils. El molde se coloca en una incubadora a temperatura ambiente durante aproximadamente media hora. La siguiente tabla proporciona los detalles de las soluciones acuosas representativas utilizadas para formar este tipo de matriz de microagujas que comprende la sustancia farmacológica hPTH, una matriz polimérica y excipientes.

Tabla 7-1

Ej. #	Polímero		Excipientes		hPTH (1-34)	Sólidos en solución de fundición.
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso	% en peso
D1	PEG-PLGA (50/50(65/35))	50	Sacarosa	35	15	10
D2	PEG-PLGA (50/50(65/35))	45	Sacarosa	40	15	10

D3	PEG-PLGA (50/50(65/35))	45	Sacarosa	40	15	20
D4	PEG-PLGA (50/30(65/35))	55	Sacarosa	35	10	10
D5	PEG-PLGA (50/30(65/35))	55	Sacarosa	35	10	10
D6	PEG-PLGA (50/30(65/35))	55	Sorbitol	35	10	10
D7	PEG-PLGA (50/50(65/35))	45	Sorbitol	40	15	10
D8	Pluronic F68	50	Sacarosa	35	15	25
D9	Pluronic F127	50	Sacarosa	35	15	15
D10	Pluronic F68	50	Sorbitol	35	15	25
D11	Pluronic F127	50	Sorbitol	35	15	15

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

5 2) vaciar en el molde una espuma soluble sobre la capa que contiene el medicamento. Después del paso 1) antes, una pequeña cantidad de formulación, por ejemplo, 25 µL, se coloca como una gota en el molde, y se coloca un cubreobjetos en la parte superior de la gota para extender el líquido sobre toda la superficie del molde. Por ejemplo, una formulación húmeda ilustrativa contiene 70% de dextrano 70 y 30% de sorbitol, en un solvente de tampón de histidina, de modo que la formulación contiene, por ejemplo, un contenido de sólidos del 30% cuando se aplica. El molde cargado de matriz de fármaco-polímero se coloca en un recipiente a presión bajo ca. 50 psi durante unos 30 segundos, luego se libera la presión. El exceso de formulación se limpia con un limpiador de silicona o metal con la interferencia entre el borde del limpiador y la superficie del molde de aproximadamente 1-8 mils. El molde se coloca en una incubadora a una temperatura de 32°C, durante aproximadamente media hora.

15 3) Vaciar una capa de respaldo sobre la capa soluble en el molde. Siguiendo el paso 2) anterior, aproximadamente 150 µL de solución de respaldo (capa de la porción superior) que contiene poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) con una relación L/G de 75/25 en acetonitrilo se coloca en el molde (en la parte superior de la capa soluble) y una película delgada se vacía utilizando un limpiador con el espacio entre el borde de la toallita y la superficie del molde aproximadamente 10-20 mil. Luego, el molde se coloca en un recipiente a presión a 10-30 psi con ventilación controlada durante aproximadamente 5 min. El molde se seca adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. La matriz se desmoldea, por ejemplo, utilizando cinta adhesiva de doble cara y, opcionalmente, se une a una película de tereftalato de polietileno como respaldo.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

25 HPTH (1-34) estabilidad en películas secas hechas con formulaciones de vaciado de microagujas

Las películas secas de formulaciones de vaciado de microagujas se prepararon usando condiciones de proceso similares a las del vaciado de matrices de microagujas para evaluar la estabilidad de hPTH (fragmento 1-34) en la forma seca. Se colocaron aproximadamente 200 µL de formulación líquida en un tubo Eppendorf. La formulación se extendió en una película delgada en la pared interior del tubo, luego se secó a 32°C durante 30 minutos, y luego se secó a vacío a temperatura ambiente durante la noche. Las películas secas dentro del tubo Eppendorf se empaquetaron en una bolsa de polietileno y se almacenaron a diferentes temperaturas para diferentes duraciones. La pureza de la hPTH (1-34) se analizó mediante HPLC de fase inversa (rp-HPLC) y HPLC de exclusión de tamaño (sec-HPLC). Los detalles de las formulaciones se indican en la Tabla 8-1 a continuación.

35 La siguiente tabla proporciona detalles de las formulaciones utilizadas para formar películas secas que contienen hPTH como agente activo.

Tabla 8-1

Ej. #	Polímero		Azúcar		hPTH (1-34) % en peso	Sólidos en solución de fundición. % en peso
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso		
F1	PVA	52.6	Sacarosa	26.3	21.1	22.8
F2	Dextrano 70	64.9	Sorbitol	19.5	15.6	30.8
F3	Tetraalmidón	64.9	Sorbitol	19.5	15.6	30.8
F4*	Dextrano 70	64.1	Sorbitol	19.4	15.4	31.2

*ca. 0.4 % en peso de la metionina se añadió a la formulación como un agente antioxidante.

40 La Tabla 8-2 a continuación ilustra la pureza química determinada por rp-HPLC de la hPTH (1-34) en diferentes formulaciones en función del tiempo de almacenamiento a tres temperaturas diferentes. La Tabla 8-3 a continuación ilustra el contenido de monómero según lo determinado por la HPLC sec de la hPTH (1-34) en diferentes formulaciones en función del tiempo de almacenamiento a tres temperaturas diferentes. Parece que la hPTH (1-34) es estable durante el almacenamiento hasta por un mes a una temperatura incluso elevada en todas las

formulaciones examinadas. (La formulación F3 no se tomó muestra en el punto de tiempo de 1 semana a temperatura ambiente o 40°C).

Tabla 8-2

	F1	F2	F3	F4
5 °C				
t = 0	100.0	100.0	100.0	100.0
t = 1 semana	99.77	99.87	99.78	100.00
t = 2 semanas	99.76	99.71	99.65	99.74
t = 1 mes	99.78	99.69	99.66	99.73
t = 13 meses	98.87	100.0	100.0	100.0
25 °C				
t = 0	100.0	100.0	100.0	100.0
t = 1 semana	99.75	100.0		100.0
t = 2 semanas	99.72	99.63	99.49	99.70
25 °C				
t = 1 mes	99.72	99.59	99.52	99.67
t = 3 meses	99.76	99.72	99.09	99.88
t = 13 meses	100.0	98.62	99.11	98.58
40 °C				
t = 0	100.0	100.0	100.00	100.00
t = 1 semana	99.72	99.79		99.88
t = 1 mes	99.56	99.14	98.64	99.39

5

Tabla 8-3

	F1	F2	F3	F4
5 °C				
t = 0	100.00	100.00	100.00	100.00
t = 1 semana	99.77	99.87	99.78	100.00
t = 2 semana	99.76	99.71	99.65	99.74
t = 1 mes	99.78	99.69	99.66	99.73
25 °C (temperatura ambiente)				
t = 0	100.00	100.00	100.00	100.00
t = 1 semana	99.75	100.00		100.00
t = 2 semana	99.72	99.63	99.49	99.70
t = 1 mes	99.72	99.59	99.52	99.67
t = 3 meses	99.70	99.67	99.52	99.77
40 °C				
t = 0	100.00	100.00	100.00	100.00
t = 1 semana	99.72	99.79		99.88
t = 1 mes	99.56	99.14	98.64	99.39

Ejemplo 9

10 Preparación de una matriz de microproyección de 2 capas que contiene hormona paratiroidea humana (hPTH (1-34))

Se preparó una matriz de microproyección que contenía una cantidad terapéuticamente eficaz de hPTH (1-34) (32 µg) para su uso en un estudio clínico de Fase I como sigue.

15 En primer lugar, al describir en general las características de la matriz de microproyección, las microprotrusiones de la matriz se pueden caracterizar generalmente como que comprenden una capa DIT (fármaco en punta) y una capa de "respaldo". La capa DIT incluye hPTH (1-34) en una matriz soluble en agua. La secuencia de hPTH (1-34) utilizada fue:

20 H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu- Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Tru-Leu Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH (SEC ID NO:1)

25 La punta de las microproyecciones también se denomina en este documento como la capa en la parte más inferior de las puntas o microprotrusiones (es decir, proximal a la piel cuando se coloca sobre la piel), también se hace referencia en este documento como la "porción final" que es distal a la base de la matriz). La capa de "respaldo" a la que se hace referencia en algunos de estos ejemplos, abarca tanto la parte superior de las microprotrusiones proximales a la base de la matriz como la propia base, donde la base es la parte de la matriz que soporta las puntas. La capa de respaldo comprende una matriz biocompatible, no soluble en agua.

En el dispositivo de matriz instantánea, el material en la parte superior de las microproyecciones es el mismo que el material base en sí mismo, de modo que la formulación de matriz no soluble en agua se aplica como una capa única para llenar el molde encima de la capa DIT.

La capa DIT de la matriz de microestructura se disuelve en la piel y contiene los componentes proporcionados en la Tabla 9-1. El acetato fue el contraíón en la sustancia farmacológica hPTH (1-34).

Tabla 9-1 Composición de la capa de fármaco en punta de hPTH (1-34) TDS

Nombre Comercial	Nombre químico del ingrediente	Cantidad (µg/unidad)	Rango (µg/unidad)	%w/w (de la microestructura formación)
hPTH (1-34)	hormona paratiroidea humana (1-34)	32.0	25.6 - 38.4	12.8
Dextrano 70	Dextrano, 70,000 dalton peso molecular	160.0	128.0 - 192.0	58.6
Sorbitol, N.F.	Sorbitol	54.9	64.0 - 96.0	21.9
Histidina	L-histidina	0.14	0.11 - 0.17	0.1
Histidina HCl	Clorhidrato de L-histidina	0.73	0.58 - 0.88	0.3
NA	Acetato	2.5	2.0-3.0	1.0
Total		250.27		100.0

La porción de respaldo o la capa de la matriz estaba compuesta de poli (DL-lactida-co-glicolida), 75:25, terminada en éster (nombre comercial: LACTEL®).

Los ingredientes que forman la porción de la punta de la formulación (es decir, la formulación DIT) se disolvieron en agua, se vaciaron y se secaron en un molde de silicona que contenía cavidades de microestructura para formar las estructuras de la droga en puntas (DIT). El polímero insoluble, biocompatible, poli (DL-lactida-co-glicolida), 75:25, se disolvió en acetonitrilo para proporcionar la formulación de respaldo que luego se recubrió sobre la capa DIT en el molde de silicona y luego se secó. El solvente se eliminó del respaldo (porción superior proximal a la base y la base) durante el procesamiento y se limitó a un nivel por debajo de las cantidades recomendadas en las pautas de solvente residual de ICH.

Ejemplo 10

Preparación de un dispositivo de suministro que contiene una matriz de microproyección que contiene hormona paratiroidea humana (hPTH (1-34))

Un sistema de suministro, también denominado conjunto de matriz de aplicador, que comprende una matriz de microproyección preparada de acuerdo con el ejemplo 9 y un aplicador como se describe con referencia a las figuras 1-2, se montó de la siguiente manera. Se preparó y empaquetó un miembro de sujeción de microproyección con una matriz de microproyección (ejemplo 9), y se empaquetó por separado un conjunto de aplicador (es decir, un aplicador como en las figuras 1-2, sin el miembro de sujeción de microproyección). Los dos paquetes separados se proporcionaron en una sola unidad en la caja a cada sitio clínico, para el ensamblaje del conjunto de la matriz del aplicador antes de su uso en un paciente (consulte el ejemplo 11 a continuación para obtener información clínica).

La matriz de microproyecciones contenida fue de 11 milímetros de diámetro con aproximadamente 2700 microproyecciones dispuestas en un patrón hexagonal. La matriz de microproyección se montó en el miembro de sujeción de microproyección (elemento 184 de la figura 2) utilizando un laminado adhesivo. El miembro de sujeción de microproyección/matriz de microproyección se empaquetó dentro de un recipiente protector y se introdujo en una bolsa en un ambiente de nitrógeno seco.

El conjunto de aplicador compuesto por una carcasa exterior (elemento 182 de la figura 2) con un adhesivo de contacto con la piel y un forro de liberación (elementos 192, 194, respectivamente, de la figura 2), un miembro de almacenamiento de energía (en este caso, un resorte de onda de metal), y elementos para mantener estos elementos juntos. Este conjunto de aplicación fue empaquetado dentro de un contenedor protector y embolsado.

Antes del uso del sistema, el miembro de sujeción de microproyección/matriz de microproyección se insertó en el ensamblaje del aplicador, y el sistema se activó comprimiendo el resorte y luego girando el miembro de sujeción de microproyección para bloquear y mantener el resorte comprimido en su lugar en el aplicador. Para iniciar el suministro de la dosis de hPTH, el usuario tuerce el miembro de sujeción de microproyección para desbloquearlo o sacarlo de la cubierta exterior, haciendo que el resorte libere su energía almacenada, lo que causa un movimiento acelerado del miembro de sujeción de microproyección y la matriz de microproyección unida en contacto con la piel. Al entrar en contacto con la piel, las microestructuras penetran más allá del estrato córneo y la hPTH se disuelve en la piel rápidamente. Tras la activación del resorte y la entrega de hPTH, el sistema se elimina y se desecha.

Ejemplo 11

5 Estudio in vivo: administración de hormona paratiroidea humana, hPTH (1-34), a través de un dispositivo de matriz de microproyección en sujetos humanos saludables

10 Se realizó un estudio abierto cruzado, de una sola dosis, aleatorizado y de 3 vías en dieciséis voluntarias sanas para determinar la farmacocinética (junto con puntos finales secundarios adicionales) de 32 µg de hPTH (1-34) y 64 µg de hPTH (1-34) (32 µg de hPTH (1-34) x 2) administrados utilizando el TDS ("MicroCor®") descritos en los ejemplos 9 y 10 en relación con la administración subcutánea de (SC) FORTEO® (teriparatida), 20 µg. El sistema descrito en los ejemplos 9 y 10 se refiere en este ejemplo generalmente como "MicroCor® hPTH (1-34)" o por simplicidad en este documento, "MicroCor®".

15 Los sujetos recibieron una dosis única de 32 µg de hPTH (1-34) o 64 µg de hPTH (1-34) (32 µg x 2) al aplicar el dispositivo MicroCor® en un sitio abdominal durante 5 minutos. El tratamiento con el producto de hPTH comercial conocido como Forteo® se realizó mediante la administración como una inyección subcutánea en la pared abdominal. Los tratamientos se separaron mediante un período de lavado de 48 horas. El programa de muestreo de plasma fue el siguiente: pretratamiento, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 180, 240, 300, 360 minutos y 24 horas postratamiento. Los signos vitales se monitorearon antes del tratamiento, y a los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 3, 20 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después del tratamiento. Avances adversos fueron monitoreados durante todo el estudio. Las evaluaciones adicionales incluyeron (i) la medición de los anticuerpos anti-PTH antes del primer tratamiento y 2 semanas después del último tratamiento, (ii) medición sérica de calcio, fósforo, albúmina y proteínas en el tratamiento previo, y 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 24 horas después del tratamiento, así como (iii) la adhesión del sistema MicroCor®.

25 La administración de hPTH por vía transdérmica a través de la micromatriz (tratamientos MicroCor®) demostró una buena tolerabilidad de la piel. Los efectos en la piel fueron transitorios y bien tolerados, con un eritema leve a moderado observado. En términos de seguridad general, todos los regímenes de tratamiento fueron bien tolerados. No se produjeron eventos adversos significativos ni eventos adversos inesperados. De hecho, no hubo diferencia en 30 los eventos adversos generales relacionados con el tratamiento entre MicroCor® y los tratamientos basados en Forteo®. No se observaron cambios significativos en el calcio sérico y no se detectaron anticuerpos anti-PTH, lo que demuestra una vez más la seguridad general del tratamiento basado en MicroCor® en sujetos humanos. Los datos se presentan en las figuras 3-8 y en la Tabla 1, arriba.

REIVINDICACIONES

1. Una matriz de microprotrusiones para su uso en terapia, comprendiendo dicha matriz una pluralidad de microprotrusiones que se extienden desde una base aproximadamente plana, cada microprotrusión comprende una porción final distal a la base y una porción superior proximal a la base, al menos la porción final comprende hormona paratiroidea (PTH) en una matriz de polímero soluble en agua, en donde la PTH es hormona paratiroidea humana (1-34);
- 5 en donde la matriz polimérica soluble en agua comprende:
- 10 (i) 7.5-12.8% de peso seco de hPTH (1-34);
- (ii) 35-70% de peso seco de al menos un dextrano; y
- 15 (iii) 10-35% de peso seco de sorbitol;
- en donde el dextrano está presente en la porción final de las microprotrusiones en una cantidad mayor que la de cualquiera de los otros componentes y el sorbitol está presente en una cantidad menor que el dextrano;
- 20 en donde la base está compuesta de un polímero insoluble en agua;
- en donde la porción superior de cada microprotrusión comprende un polímero insoluble en agua; y
- 25 en donde la matriz de microprotrusión comprende una dosis de hPTH (1-34) y al menos el 80% de la dosis está dispuesta en las porciones extremas de las microprotrusiones;
- en donde dicho uso comprende la administración transdérmica de la dosis de hPTH (1-34) a un sujeto mamífero mediante:
- 30 aplicar la matriz de microprotrusión a un sitio de piel del sujeto;
- insertar toda o una parte de la pluralidad de microprotrusiones en la piel, y
- 35 mantener la matriz en el sitio de la piel durante 15 minutos o menos, por lo que al menos una parte de las partes extremas de la pluralidad de microprotrusiones se desprenden de la matriz de microprotrusiones;
- por lo que el uso logra un tiempo promedio de concentración máxima en plasma de hPTH (1-34) (T_{max}) de diez minutos o menos.
- 40 2. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el al menos un Dextrano se selecciona de Dextrano 1, Dextrano 10, Dextrano 20, Dextrano 40, Dextrano 70, Dextrano 75 y mezclas de estos.
3. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la matriz de polímero soluble en agua comprende 7.5 a 10% en peso seco de hPTH (1-34).
- 45 4. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la matriz soluble en agua comprende además un tampón seleccionado de histidina e hidrocloreto de histidina.
5. La matriz de microprotrusión para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la porción final y la porción superior de cada microprotrusión están compuestas por el mismo polímero insoluble en agua.
- 50 6. La matriz de microprotrusión para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la matriz comprende una dosis total de 10-100 μ g hPTH (1-34).
- 55 7. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la matriz comprende una dosis total de 32 μ g de hPTH (1-34).
- 60 8. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la matriz comprende una dosis total de 64 μ g de hPTH (1-34).
9. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores, en donde el uso comprende aplicar e insertar la matriz de microprotrusión en un sitio de piel abdominal.
- 65 10. La matriz de microprotrusión para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, por lo que el uso es efectivo para lograr una vida media de eliminación que es inferior a 45 minutos.

- 5 11. La matriz de microprotrusión para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, por lo que el uso es efectivo para lograr una vida media de eliminación que es al menos un 20% más rápida que la vida media de eliminación lograda con la misma o menor dosis de hPTH (1-34) administrada mediante inyección subcutánea.
12. La matriz de microprotrusión para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la matriz es para uso en el tratamiento de la osteoporosis.
- 10 13. La matriz de microprotrusión para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la matriz de polímero soluble en agua comprende:
- (i) 12.8% del peso seco de hPTH (1-34);
- 15 (ii) 58.6% del peso seco de Dextrano 70; y
- (iii) 21.9% peso seco de sorbitol
- o
- 20 (i) 12.8% del peso seco de hPTH (1-34);
- (ii) 58.6% del peso seco de Dextrano 70;
- 25 (iii) 21.9% en peso de sorbitol;
- (iv) 0.1% de peso seco de histidina; y
- (v) 0.3% de peso seco de clorhidrato de histidina.
- 30 14. Un kit, que comprende:
- una matriz de microprotrusión que comprende una pluralidad de microprotrusiones que se extienden desde una base aproximadamente plana, cada microprotrusión que comprende una porción final distal a la base y una porción superior proximal a la base, la porción final de cada microprotrusión que comprende la hormona paratiroidea (PTH) en una matriz de polímero soluble en agua, comprendiendo dicha matriz una cantidad terapéuticamente eficaz de PTH, en donde la PTH es hormona paratiroidea humana (1-34);
- 35 en donde la matriz de polímero soluble en agua comprende
- (i) 7.5-12.8% de peso seco de hPTH (1-34);
- (ii) 35-70% de peso seco de al menos un dextrano; y
- 45 (iii) 10-35% de peso seco de sorbitol;
- en donde el dextrano está presente en la porción final de las microprotrusiones en una cantidad mayor que la de cualquiera de los otros componentes y el sorbitol está presente en una cantidad menor que el dextrano;
- 50 en donde la base está compuesta por un polímero insoluble en agua y en donde la porción superior de cada microprotrusión está compuesta por un polímero insoluble en agua;
- en donde la matriz de microprotrusión comprende una dosis de hPTH (1-34) y al menos el 80% de la dosis está dispuesta en las porciones extremas de las microprotrusiones; y
- 55 un conjunto de aplicador en donde la matriz de microprotrusión se puede insertar o fijar;
- en donde al menos la porción final de cada microprotrusión se fabrica para lograr un tiempo promedio hasta la concentración plasmática máxima de hPTH (1-34) (T_{max}) de diez minutos o menos cuando se aplica a un sujeto.
- 60 15. El kit de la reivindicación 14, en donde la matriz de microprotrusión está asegurada a un miembro de sujeción que se puede insertar en el conjunto aplicador.
16. El kit de la reivindicación 15, en donde la matriz de microprotrusión asegurada al miembro de sujeción está contenida en un primer paquete del kit, y el conjunto de aplicador está contenido en un segundo paquete del kit.
- 65

17. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde el aplicador comprende además una carcasa en donde se puede insertar la matriz de microprotrusión y un elemento de almacenamiento de energía.

18. El kit de la reivindicación 14, en donde la matriz de polímero soluble en agua comprende:

5

(i) 12.8% del peso seco de hPTH (1-34);

(ii) 58.6% del peso seco de Dextrano 70; y

10

(iii) 21.9% en peso de sorbitol;

o

15

(i) 12.8% de peso seco de hPTH (1-34);

(ii) 58.6% de peso seco de Dextrano 70;

(iii) 21.9% de peso seco de sorbitol;

20

(iv) 0.1% de peso seco de histidina; y

(iv) 0.3% de peso seco de clorhidrato de histidina.

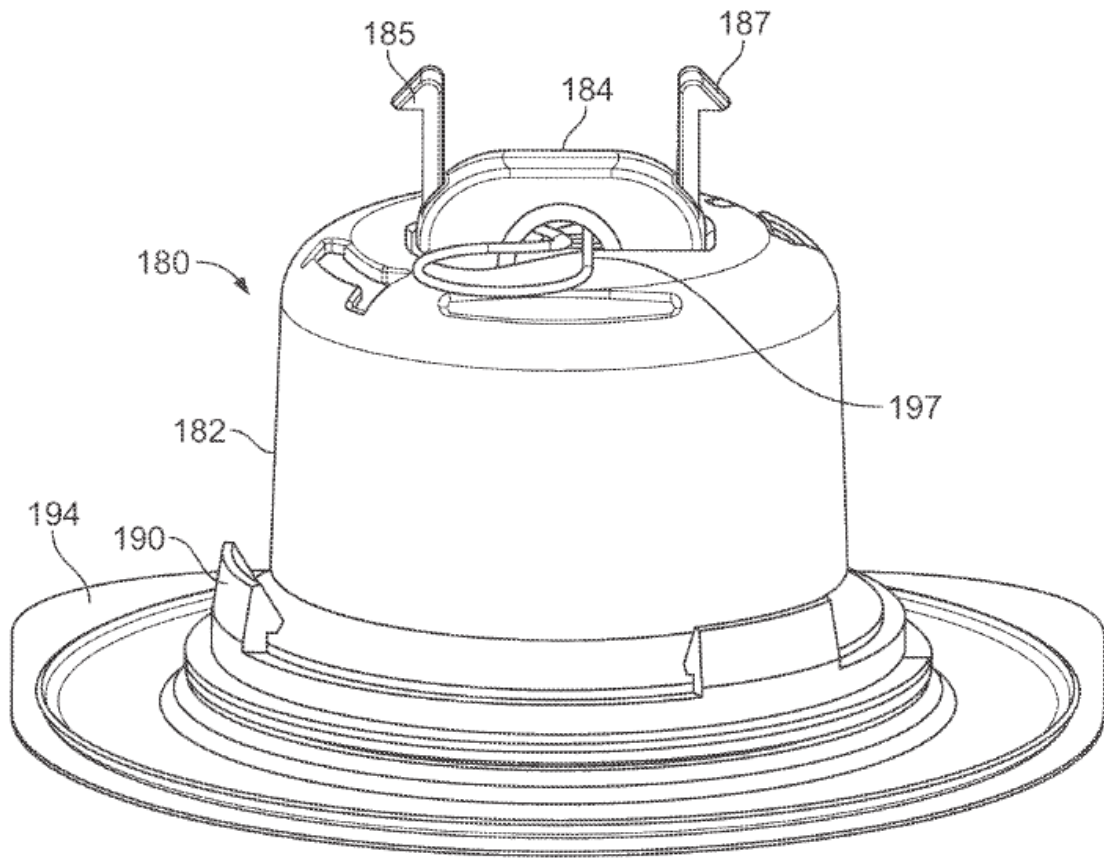
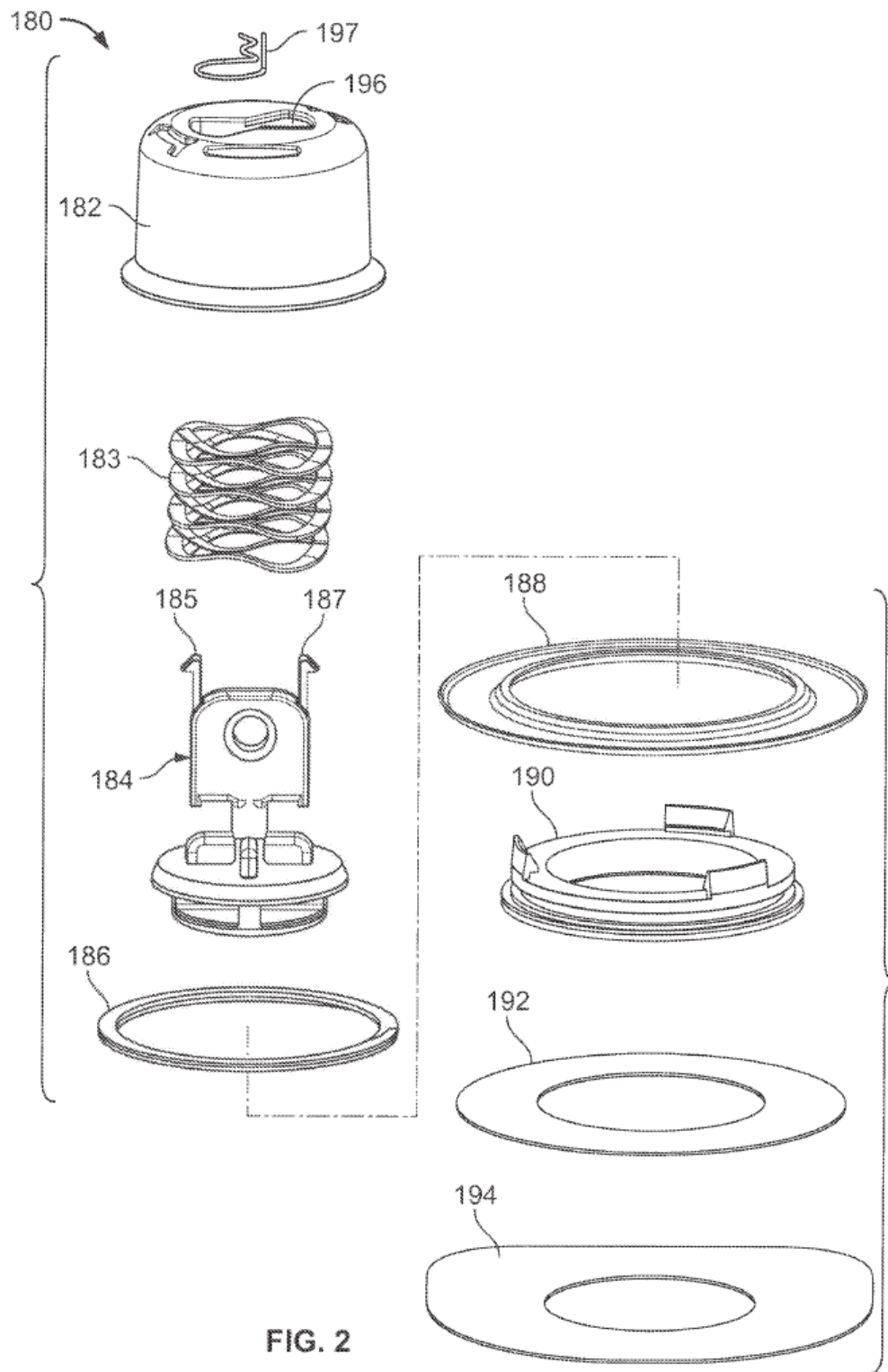


FIG. 1



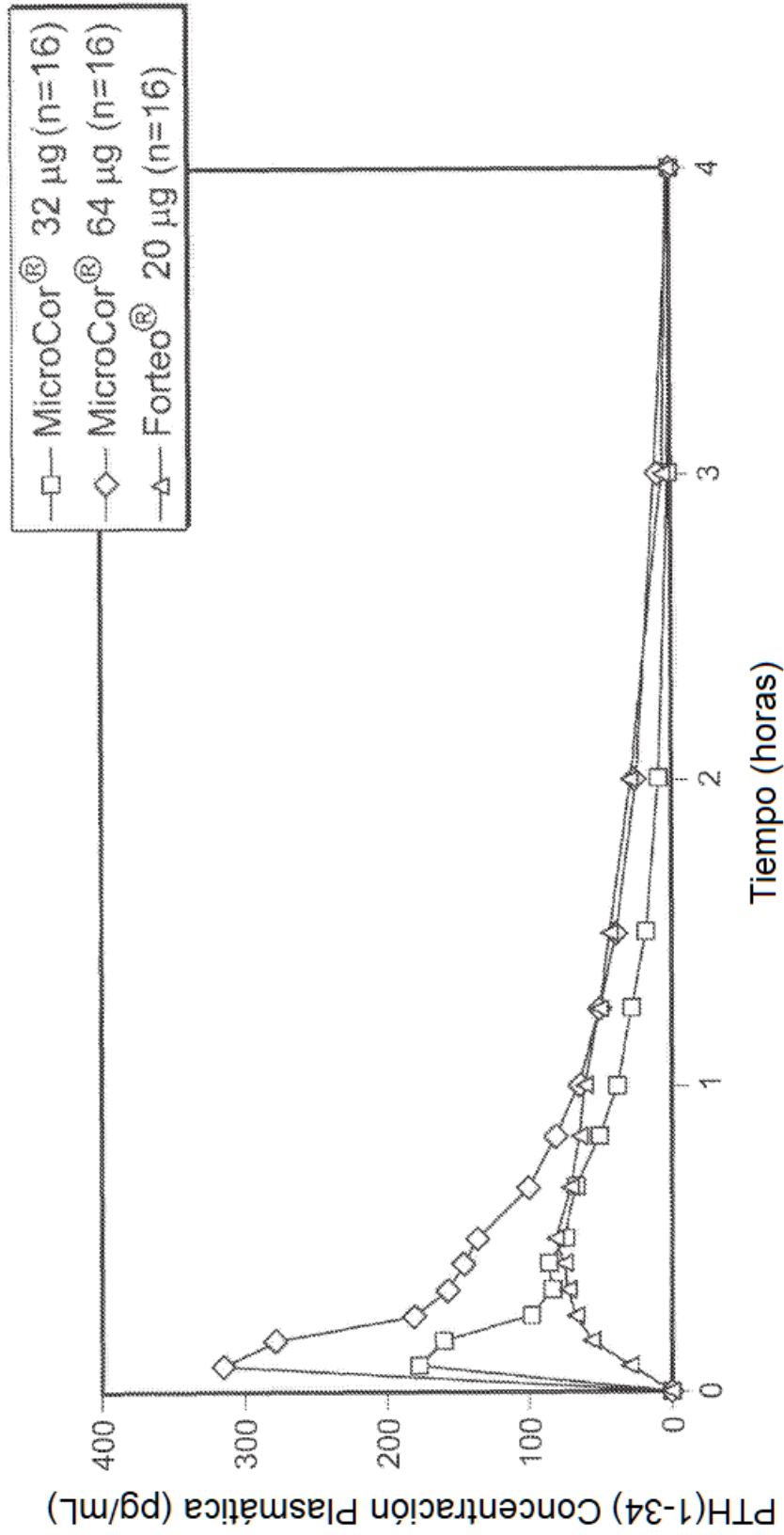


FIG. 3

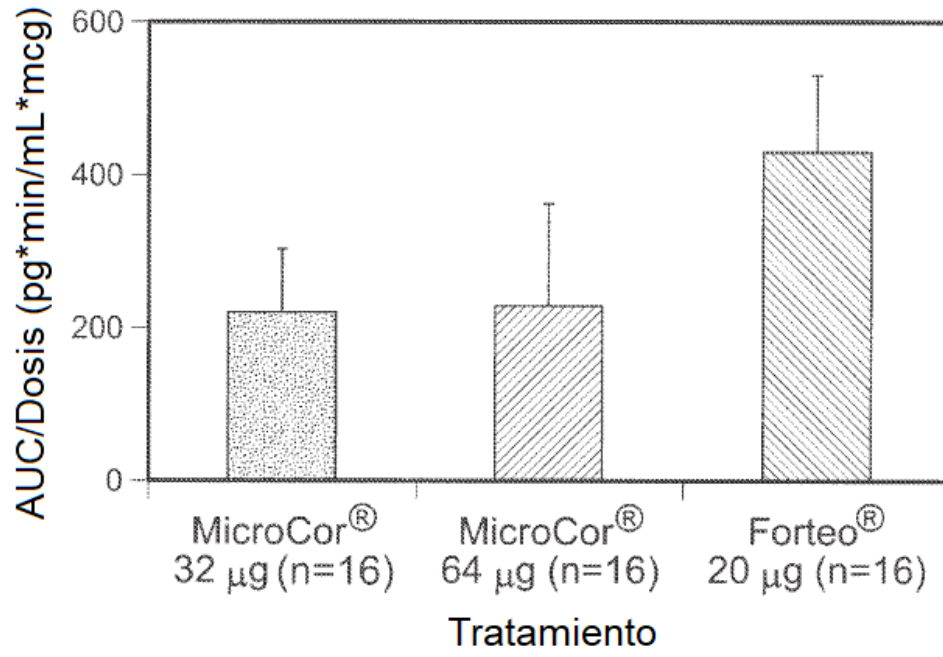


FIG. 4

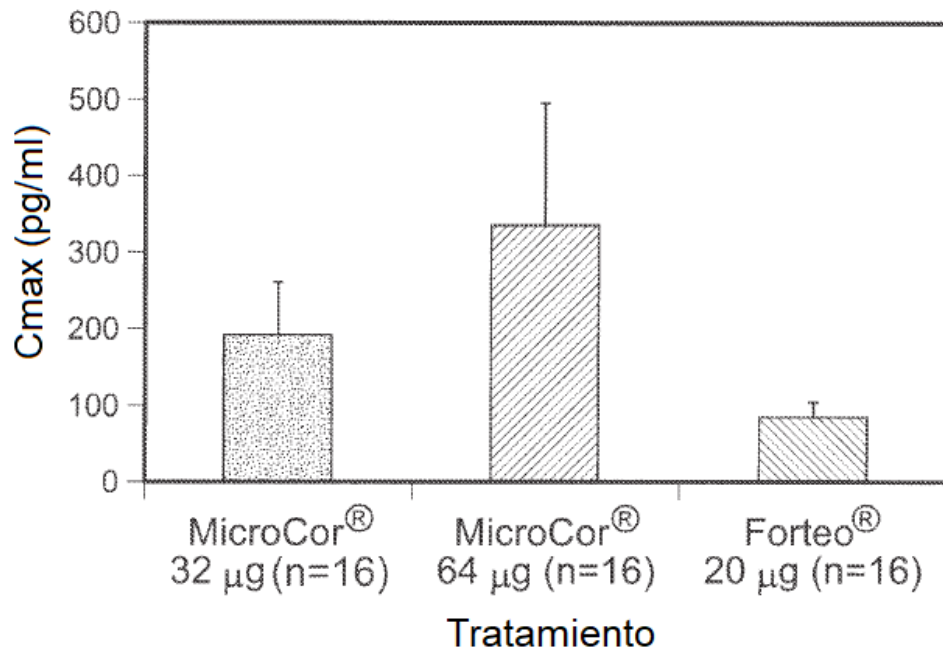


FIG. 5

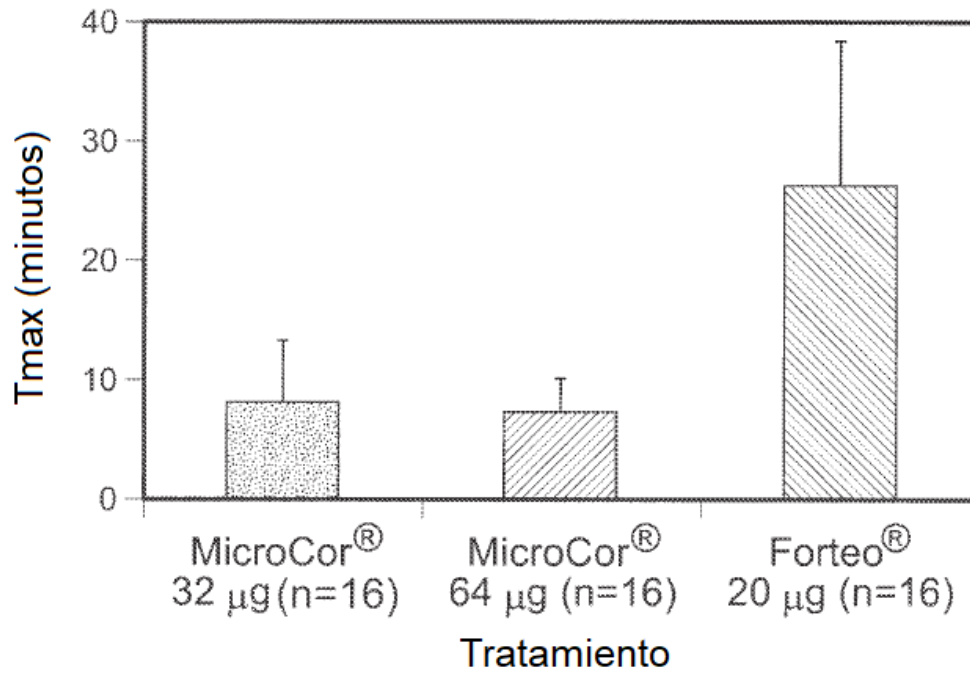


FIG. 6

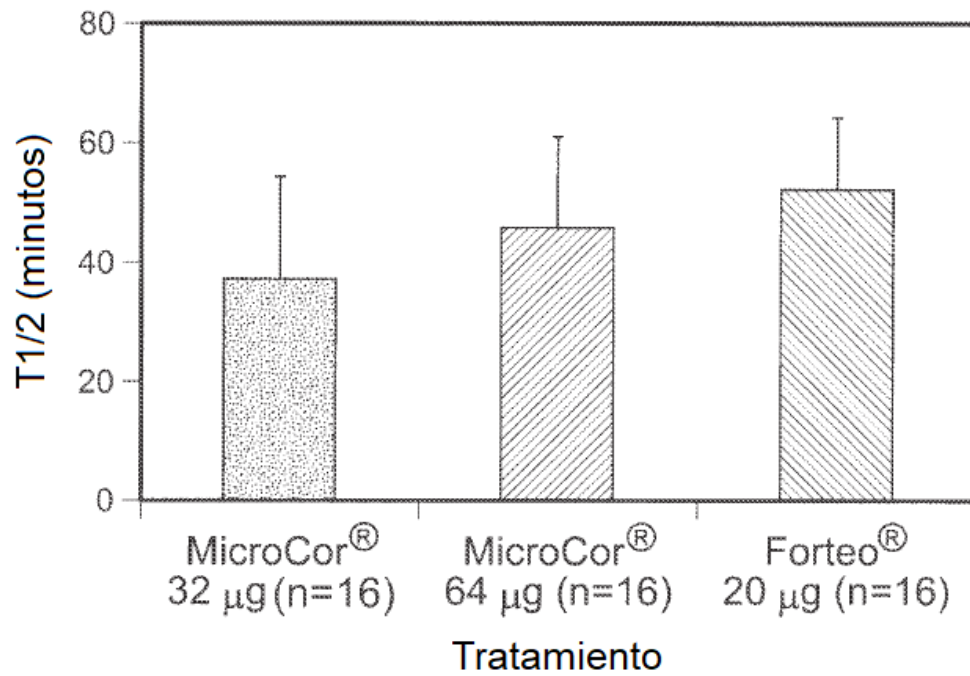


FIG. 7

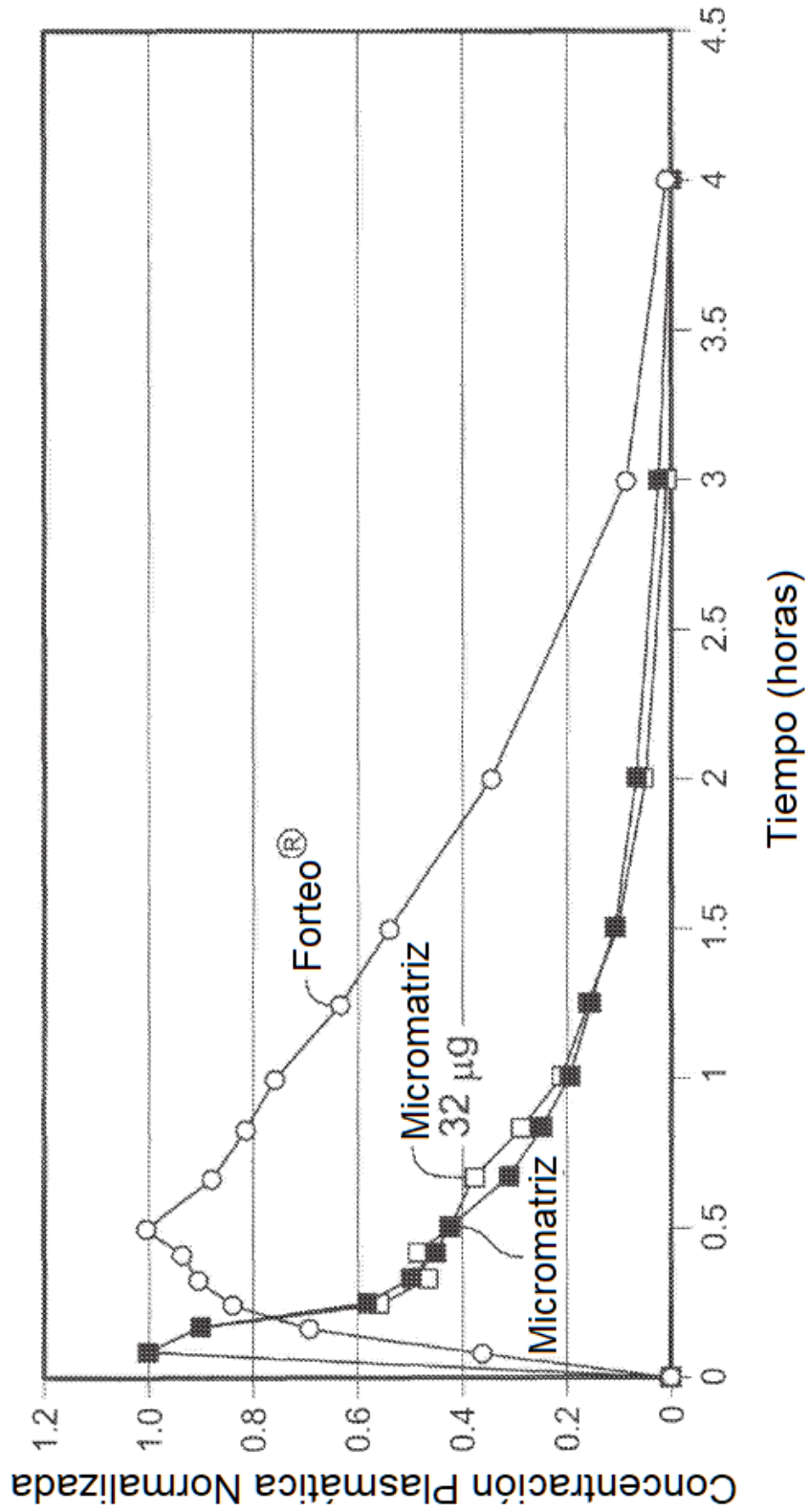


FIG. 8

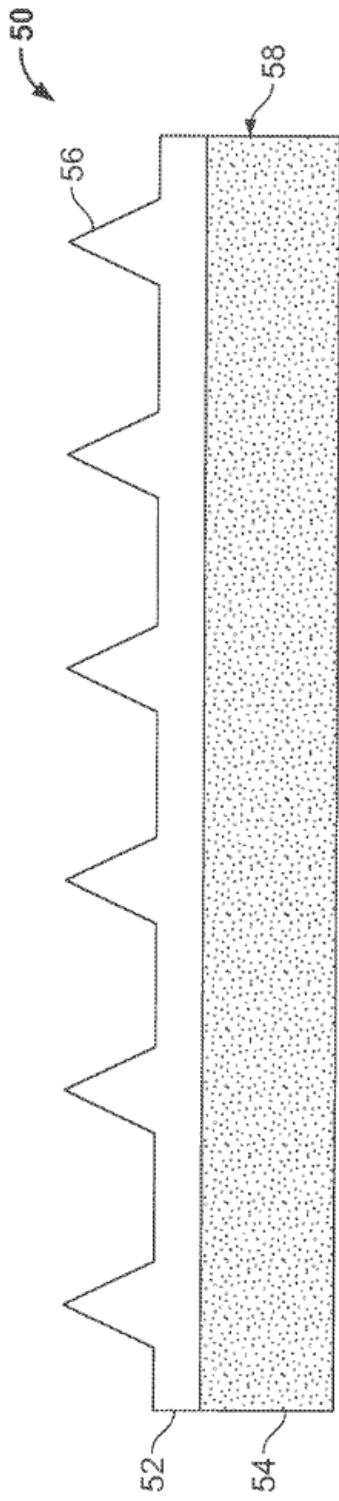


FIG. 9A

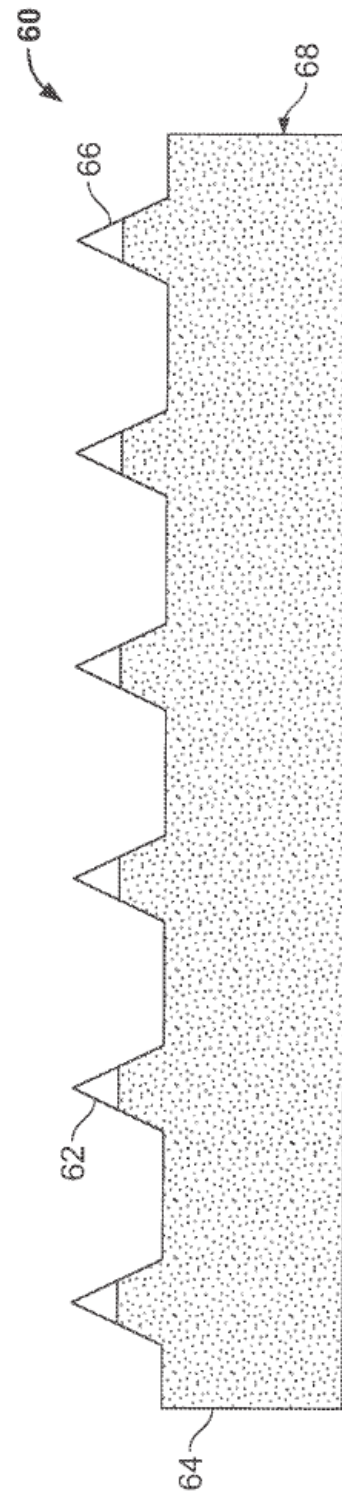


FIG. 9B