

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 404**

51 Int. Cl.:

B29C 70/78 (2006.01)

B29C 43/02 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

B81C 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/077281**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100750**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13818960 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2934660**

54 Título: **Matriz para suministro de agente terapéutico y método de fabricación**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745513 P

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

19.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DING, ZHONGLI;
CHEN, GUOHUA;
SHASTRY, ASHUTOSH;
WORSHAM, ROBERT, WADE y
SINGH, PARMINDER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 743 404 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

Matriz para suministro de agente terapéutico y método de fabricación

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/745.513, presentada el 21 de diciembre de 2012.

10 Campo técnico

La divulgación se refiere en general a un método y sistema de suministro para administrar transdérmicamente un agente terapéutico o fármaco o vacuna usando una matriz de microestructuras y sus características relacionadas. La invención se refiere a un aparato de microestructura y a un método para fabricar un aparato de microestructura.

15 Antecedentes

20 Las matrices de microagujas se propusieron como una forma de administrar fármacos a través de la piel en la década de 1970, por ejemplo en la patente de Estados Unidos expirada. N° 3.964.482. Las matrices de microagujas o microestructuras pueden facilitar el paso de fármacos a través de la piel humana y otras membranas biológicas en circunstancias donde la administración transdérmica ordinaria es inadecuada. Las matrices de microestructura también se pueden usar para tomar muestras de fluidos que se encuentran en las proximidades de una membrana biológica como el líquido intersticial, que luego se analiza para detectar la presencia de biomarcadores.

25 En los últimos años, se ha vuelto más factible fabricar matrices de microestructura de una manera que hace que su uso generalizado sea financieramente factible. La patente de Estados Unidos N° 6.451.240 divulga algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas. Si las matrices son lo suficientemente económicas, por ejemplo, pueden comercializarse como dispositivos desechables. Un dispositivo desechable puede ser preferible a uno reutilizable para evitar la cuestión de que la integridad del dispositivo se vea comprometida por el uso anterior y para evitar la necesidad potencial de esterilizar el dispositivo después de cada uso y mantenerlo en un almacenamiento controlado.

30 A pesar de mucho trabajo inicial en la fabricación de matrices de microagujas en silicio o metales, existen ventajas significativas para las matrices poliméricas. La patente de Estados Unidos N° 6.451.240 divulga algunos métodos de fabricación de matrices de microagujas poliméricas. Las matrices elaboradas principalmente de polímeros biodegradables también tienen algunas ventajas. La patente de Estados Unidos No. 6.945.952 y las solicitudes de patente publicadas de Estados Unidos Nos. 2002/0082543 y 2005/0197308 tienen alguna discusión sobre las matrices de microagujas elaboradas de polímeros biodegradables. Una descripción detallada de la fabricación de una matriz de microagujas elaborada de ácido poliglicólico se encuentra en Jung-Hwan Park et al., "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery", J. of Controlled Release, 104: 51-66 (2005). La solicitud japonesa No. 2010-233674 describe una lámina de microagujas que comprende microagujas formadas por una porción de punta distal de gelatina y una mezcla de azúcares o una porción a base de azúcar y gelatina para que la porción base se destruya cuando la lámina se empuja a lo largo de la superficie de la piel .

45 La publicación internacional N° WO2012/054582 describe un dispositivo de microaguja o microaguja que incluye un cuerpo de microaguja que se extiende desde una base hasta una punta penetrante formada a partir de un material a base de fibroína de seda. La publicación internacional número WO2006/101459 divulga una microaguja que comprende un cuerpo de microaguja y una punta de microaguja biodegradable. La punta puede estar acoplada o estar integrada con el cuerpo de la microaguja, y la microaguja puede ser porosa o no porosa.

50 Se ha descrito una matriz de microestructura en capas para el suministro de hPTH (patente de los Estados Unidos N° 2011/0276028) que comprende una capa distal de fármaco en punta de disolución rápida y una capa de soporte formada por un polímero biodegradable insoluble.

55 El documento WO 2008/130587 A2 divulga un método para formar una matriz de microsaliertes usando un método de moldeo con disolvente. Las microsaliertes de la matriz pueden desprenderse y disolverse para eliminar los requisitos de eliminación brusca. Con el fin de facilitar el desprendimiento, una capa en la matriz es más fácilmente degradable. Se pueden usar polímeros dependientes del pH, así como un polímero bioadhesivo como mecanismo de unión.

60 Muchos fármacos requieren un suministro sostenido durante un período de tiempo prolongado que incluye horas, días, semanas, etc. El uso de un dispositivo de suministro de fármacos durante el período prolongado requerido para el suministro sostenido o completo del fármaco a partir de una matriz puede ser inconveniente y/o doloroso. Existe la necesidad de un dispositivo que sea eficaz para proporcionar el suministro de un agente terapéutico que sea sostenido y/o durante un período prolongado de tiempo con un mínimo de inconvenientes y/o dolor.

Los ejemplos anteriores de la técnica relacionada y las limitaciones relacionadas con la misma son ilustrativos y no exclusivos. Otras limitaciones de la técnica relacionada serán evidentes para los expertos en la materia tras una lectura de la memoria descriptiva y un estudio de los dibujos.

5 Breve resumen

Los siguientes aspectos y realizaciones de los mismos descritos e ilustrados a continuación pretenden servir de ejemplo e ilustrativos, no limitativos en su alcance.

10 De acuerdo con la invención, se proporciona un aparato de microestructura que comprende: un soporte que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la misma; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras que se extienden hacia afuera desde la primera superficie del soporte; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y al menos una capa proximal colocada entre la capa distal y la primera superficie del soporte; la capa distal está compuesta por al menos un agente terapéutico y al menos
15 un polímero (i) seleccionado de (a) aproximadamente 50-100% de un polímero hidrófobo y (b) un polímero con una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 20-25 °C; o (ii) a una concentración en una solución de moldeo de polímero utilizada para formar la capa distal de las microestructuras que está en o por debajo de su concentración de entramado, en la que la selección del polímero es tal que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente después de la inserción de la matriz en la piel.

20 En un aspecto de la divulgación, se proporciona una matriz de microestructuras que comprende una base aproximadamente plana y una pluralidad de microestructuras. En una realización, al menos una porción de las microestructuras se compone de una o más capas dispuestas aproximadamente paralelas al plano de la base. En una realización, al menos una porción de las microestructuras está configurada para desprenderse, separarse o romperse de la base.

25 En un aspecto adicional de la divulgación, se forma una matriz de microsaliientes (a) dispensando una formulación seleccionada sobre un molde con una pluralidad de cavidades correspondientes al negativo de las microsaliientes, (b) transfiriendo la formulación a la pluralidad de cavidades, (c) secando la formulación en las cavidades, y (d) desmoldando la matriz resultante del molde.

30 En un aspecto, se contemplan aparatos de microestructura. En un ejemplo, el aparato de microestructura comprende un soporte que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuesta a la misma; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras que se extienden hacia afuera desde la primera superficie del soporte; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y al menos una capa proximal colocada entre la capa distal y la primera superficie del soporte; la capa distal comprende al menos un agente terapéutico y al menos un polímero; y en el que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

35 En ejemplos, la capa distal comprende al menos un polímero hidrófobo. En otros ejemplos, la capa distal comprende al menos un polímero que comprende al menos un polímero hidrófobo y aproximadamente 0-99% de al menos un polímero hidrófilo. Incluso en ejemplos adicionales, la capa distal comprende al menos un polímero hidrófobo y aproximadamente 0-50% de un polímero hidrófilo. En ejemplos adicionales, la capa distal comprende al menos un polímero que comprende al menos un polímero hidrófobo y aproximadamente 0-20%
40 de un polímero hidrófilo.

45 En otros ejemplos, al menos un agente terapéutico es un fármaco de molécula pequeña al menos parcialmente soluble con el al menos un polímero en un disolvente o codisolvente. En la capa distal comprende aproximadamente 1-99% del fármaco de molécula pequeña. En otros ejemplos, la capa distal comprende aproximadamente 1-50% del fármaco de molécula pequeña. En otros ejemplos, la capa distal comprende aproximadamente el 5-40% del fármaco de molécula pequeña. En ejemplos adicionales, la capa distal comprende aproximadamente el 10-30% del fármaco de molécula pequeña.

50 En más ejemplos, al menos un agente terapéutico se dispersa en la capa distal. En ejemplos, la capa distal comprende aproximadamente 1-90% del agente disperso. En otros ejemplos, la capa distal comprende aproximadamente 1-50% del agente disperso. En aún otros ejemplos, la capa distal comprende aproximadamente 10-40% del agente disperso. En ejemplos adicionales, la capa distal comprende aproximadamente 20-30% del agente disperso.

55 En ejemplos, al menos un polímero está en estado vítreo a temperatura ambiente. En otros ejemplos, al menos un polímero tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) igual o superior a la temperatura corporal.

60 En ejemplos, al menos aproximadamente el 10% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel. En otros ejemplos, al menos aproximadamente el 50% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel. En ejemplos adicionales, al menos aproximadamente el 70% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel. En aún más ejemplos, al menos aproximadamente el
65 desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel. En aún más ejemplos, al menos aproximadamente el

90% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel. En otros ejemplos, aproximadamente el 100% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

5 En ejemplos, al menos una porción de las microestructuras tiene un primer diámetro en dirección transversal que es mayor que un segundo diámetro en dirección transversal. En otros ejemplos, al menos una porción de las microestructuras tiene una forma en dirección transversal seleccionada del grupo que consiste en una forma de diamante, un rectángulo y un óvalo. En otros ejemplos, al menos una porción de las microestructuras tiene una forma en dirección transversal asimétrica.

10 En ejemplos, una concentración de al menos un polímero en una solución de moldeo de polímeros utilizada para formar las microestructuras es menor que una concentración de entramado (C_E) para el polímero. En ejemplos adicionales, una concentración de al menos un polímero en una solución de moldeo de polímeros utilizada para formar las microestructuras está en una C_E para el polímero.

15 En ejemplos, al menos una porción de las capas proximales y/o distales tienen forma de embudo.

En otros ejemplos, al menos una porción de las microestructuras se fijan a la primera superficie del soporte.

20 En ejemplos adicionales, al menos una porción del soporte forma la capa proximal. En ejemplos, el aparato de microestructura comprende un sustrato que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo, donde la segunda superficie del soporte está fijada a la primera superficie del sustrato.

25 En ejemplos adicionales, el aparato de microestructura comprende un sustrato que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras fijadas a la primera superficie del sustrato y que se extienden hacia afuera de la misma; donde las microestructuras se componen de una capa distal biodegradable y una capa proximal situada entre la capa distal y la primera superficie del sustrato; la capa distal comprende al menos un polímero hidrófobo y al menos un agente terapéutico, y en el que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

30 En otros ejemplos, el aparato de microestructura comprende un soporte que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras fijadas sobre la primera superficie del soporte y que se extiende hacia afuera desde la misma; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y una capa proximal colocada entre la capa distal y la primera superficie del soporte; la capa distal comprende al menos un polímero y aproximadamente 1-90% de un agente terapéutico; y en el que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

35 En otros ejemplos, el aparato de microestructura comprende un soporte que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras fijadas sobre la primera superficie del soporte y que se extiende hacia afuera desde la misma; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y una capa proximal situada entre la capa distal y la primera superficie del soporte; la capa distal está compuesta por al menos un polímero y un agente terapéutico, teniendo al menos un polímero una temperatura de transición vítrea (T_g) al menos superior a aproximadamente la temperatura corporal; y en el que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

40 En ejemplos adicionales, el aparato de microestructura comprende un soporte que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras fijadas sobre la primera superficie del soporte y que se extiende hacia afuera desde la misma; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y una capa proximal situada entre la capa distal y la primera superficie del soporte; la capa distal está compuesta por al menos un polímero que tiene un peso molecular entre aproximadamente 1-100 KDa y un agente terapéutico; y en el que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

45 En más ejemplos, el aparato de microestructura comprende un soporte que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras fijadas sobre la primera superficie del soporte y que se extiende hacia afuera desde la misma; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y una capa proximal situada entre la capa distal y la primera superficie del soporte; la capa distal está compuesta por al menos un polímero y un agente terapéutico; y en donde al menos aproximadamente 10-100% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

50 En otro ejemplo más, el aparato de microestructura comprende un sustrato que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo; una matriz de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras fijadas sobre la primera superficie del sustrato y que se extiende hacia afuera desde la misma; las microestructuras comprenden una capa distal biodegradable y una capa proximal colocada entre la capa distal y la

primera superficie del sustrato; la capa distal comprende al menos un polímero y un agente terapéutico, teniendo la capa distal un primer diámetro en dirección transversal que es mayor que un segundo diámetro en dirección transversal; y en el que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

5 La presente invención también proporciona un método para fabricar un aparato de microestructura que comprende: disolver o suspender un agente terapéutico en un disolvente para formar una solución o suspensión de agente terapéutico; disolver al menos un polímero en un disolvente para formar una solución de polímero, en el que el polímero (i) se selecciona de (a) aproximadamente 50-100% de un polímero hidrófobo y (b) un polímero con una temperatura de transición vítrea igual o superior a aproximadamente 20-25 °C; o (ii) a una concentración en una solución de moldeo del polímero utilizada para formar la capa distal de las microestructuras que está en o por debajo de su concentración de entramado; mezclar la solución o suspensión de agente terapéutico y la solución o suspensión de polímero para formar una solución o suspensión de matriz polimérica; dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica en un molde que tiene una matriz de cavidades de microestructura; seguido de presurización; eliminar el exceso de solución o matriz de polímero en suspensión en la superficie del molde; y secar la matriz; y dispensar una capa de base o soporte sobre la superficie del molde; y secar la capa de basamento o soporte; en donde la selección del polímero es tal que al menos una porción de la capa distal se separa de las microestructuras al insertar el aparato de microestructura.

20 Las realizaciones adicionales de las presentes microestructuras, matrices, métodos y similares serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Como se puede apreciar en la descripción anterior y siguiente, todas y cada una de las características descritas en el presente documento, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de tales características, se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación siempre que las características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente inconsistentes. Además, cualquier característica o combinación de características puede excluirse específicamente de cualquier realización de la presente invención. Aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se considera junto con los ejemplos y dibujos adjuntos.

30 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una imagen microscópica de una matriz de un ejemplo de microestructura.

La Figura 2 es una ilustración de un ejemplo de una matriz de microestructura que muestra una microestructura que tiene al menos una capa distal y una capa proximal sobre un sustrato.

35 Las Figuras 3A-3B son imágenes microscópicas de un ejemplo de una matriz de microestructura antes (Figura 3A) y después (Figura 3B) de la aplicación en la piel durante cinco minutos.

La Figura 4 es una imagen microscópica de piel de cerdo después de la aplicación de una matriz de microestructura durante cinco minutos que muestra las puntas de microestructura implantadas en la piel.

Las Figuras 5A-5B son ilustraciones de un ejemplo de una microestructura que tiene forma de embudo. La Figura 5A es una vista en perspectiva frontal y la Figura 5B es una vista lateral de la microestructura.

45 La Figura 6 es una imagen microscópica de una matriz de microestructura donde las microestructuras tienen forma de embudo cilíndrico.

Las Figuras 7A-7C son ilustraciones de ejemplos de formas para microestructuras de las matrices descritas en el presente documento.

50 Las Figuras 8A-8B son ilustraciones de ejemplos de formas para microestructuras que incluyen una forma de embudo. La Figura 8A representa una microestructura que tiene una punta piramidal con una porción distal en forma de embudo. La Figura 8B representa una microestructura que tiene una punta cónica, un vástago cilíndrico y una porción distal del embudo cónico.

55 Se apreciará que los espesores y formas para las diversas microestructuras se han exagerado en los dibujos para facilitar la comprensión del dispositivo. Los dibujos no son necesariamente "a escala".

60 Descripción detallada

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

65

La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la literatura. Véase, por ejemplo: A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., adición actual); Morrison y Boyd, Organic Chemistry (Allyn y Bacon, Inc., adición actual); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, adición actual); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20a Edición; Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 10ª edición.

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

I. Definiciones

Como se usa en esta memoria descriptiva, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referencias al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un "polímero" incluye un solo polímero, así como dos o más de los mismos o diferentes polímeros, la referencia a un "excipiente" incluye un solo excipiente, así como dos o más de los mismos o diferentes excipientes, y similares.

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

"Biodegradable" se refiere a materiales naturales o sintéticos que se degradan enzimáticamente, no enzimáticamente o ambos para producir subproductos biocompatibles y/o toxicológicamente seguros que pueden eliminarse mediante rutas metabólicas normales.

Como se usa en el presente documento, "temperatura corporal" se refiere a la temperatura corporal normal, que es aproximadamente $98,6\text{ }^{\circ}\text{F} \pm 1-2\text{ }^{\circ}\text{F}$ ($37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,6-1,2\text{ }^{\circ}\text{C}$) para la temperatura corporal central de un ser humano. Se apreciará que la temperatura corporal normal variará ligeramente dependiendo del método utilizado para medirla y/o la hora del día en que se realiza la medición.

El "polímero hidrófobo" como se usa en el presente documento se refiere a polímeros que son insolubles o poco solubles en disolventes acuosos. "Polímero hidrófilo" como se usa en el presente documento se refiere a polímeros que son solubles o sustancialmente solubles en disolventes acuosos.

Los términos "microsaliente", "microproyección", "microestructura" o "microaguja" se usan indistintamente aquí para referirse a elementos adaptados para penetrar o perforar al menos una porción del estrato córneo u otras membranas biológicas. Por ejemplo, las microestructuras 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, microagujas con bordes como se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.652.478 y microsalientes como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos N° US 2008/0269685 .

"Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye casos en los que se produce la circunstancia y casos en los que no.

"Sustancialmente" o "esencialmente" significa casi total o completamente, por ejemplo, 90-95% o más de alguna cantidad dada.

"Transdérmico" se refiere al suministro de un agente dentro y/o a través de la piel para terapia local y/o sistémica. Los mismos principios inventivos se aplican a la administración a través de otras membranas biológicas, como las que recubren el interior de la boca, el tracto gastrointestinal, la barrera hematoencefálica u otros tejidos u órganos corporales o membranas biológicas que están expuestas o accesibles durante la cirugía o durante procedimientos como la laparoscopia o endoscopia.

Un material que es "soluble en agua" puede definirse como soluble o sustancialmente soluble en disolventes acuosos, de modo que el material se disuelva en, dentro, o debajo de la piel u otra membrana que sea de naturaleza sustancialmente acuosa.

II. Matrices de microestructura

Las características generales de matrices de microestructura adecuadas para uso en las presentes matrices y métodos se describen en detalle en la publicación de patente de Estados Unidos N° 2008/0269685, la publicación de patente de Estados Unidos N° 2011/0006458 y la publicación de patente de Estados Unidos N° 2011/0276028.

La Figura 1 es una imagen que muestra un ejemplo de matriz de microestructura. Las microestructuras en esta matriz tienen una base o capa proximal adyacente al sustrato y una capa distal adyacente a la capa proximal. Preferiblemente, la capa distal incluye al menos un agente terapéutico. Preferiblemente, al menos una porción de la microestructura se separa, desprende, se corta, se fractura, se destroza o se rompe de la matriz después de que la matriz de microestructura se aplica a la piel para permanecer en la piel después del sustrato y cualquier microestructura restante se elimina de la piel.

La Figura 2 ilustra un ejemplo de una matriz 10 de microestructura que muestra una microestructura 12 con una capa 14 distal y una capa 16 proximal. En esta realización, la microestructura se caracteriza típicamente por comprender al menos una capa 14 de fármaco en punta (DIT) y al menos una capa 16 proximal. Se apreciará que se puede incluir cualquier número de capas intermedias entre la capa 14 distal y la capa 16 proximal. Las microestructuras 12 se colocan típicamente en una base, sustrato o capa 18 de soporte que tiene una primera superficie 20 y una segunda superficie 22 para formar la matriz 10. Las microestructuras pueden unirse al sustrato por cualquier medio adecuado. En una realización no limitativa, las microestructuras se unen al sustrato usando un adhesivo. Los adhesivos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, adhesivos acrílicos, adhesivos de acrilato, adhesivos sensibles a la presión, cinta adhesiva de doble faz, película no tejida o porosa recubierta con adhesivo de doble faz y adhesivos curables por UV. Un ejemplo de cinta de doble faz es la cinta médica de doble capa # 1513 de 3M. Un ejemplo, pero no limitante, de adhesivo curable con luz UV, es el adhesivo curable con luz UV 1187-M disponible a través de Dymax. Se apreciará que cualquier adhesivo para dispositivos médicos conocido en la técnica sería adecuado. En otra realización, al menos una porción de las microestructuras son integrales con el sustrato. Se apreciará que el sustrato o la capa de soporte puede incluir la totalidad o una porción de la capa proximal. En la realización donde el sustrato o la capa de soporte comprende toda la capa proximal, la microestructura puede comprender una capa adicional entre el sustrato/capa de soporte y la capa distal o la capa distal puede unirse a la porción de la capa de sustrato/soporte que forma la porción proximal de la microestructura. Como se observa en la Figuras 2, las microestructuras típicamente se extienden hacia arriba en ángulo desde el sustrato. En una realización preferida, las microestructuras se extienden sustancialmente perpendiculares al sustrato.

El sustrato y/o la capa 18 de soporte se forma típicamente de uno o más materiales biocompatibles y/o no biodegradables. El sustrato y/o la capa de soporte pueden estar formados por cualquier material adecuado que proporcione el soporte necesario para las microestructuras. Preferiblemente, el sustrato y/o la capa de soporte está formada por un material sintético o natural que es biocompatible al menos en la superficie que puede hacer contacto con la piel 20 del paciente. Los materiales adecuados incluyen, pero no se limitan a, metales, silicio y/o polímeros. Los metales adecuados incluyen, pero no se limitan a, titanio, tantalio, aleaciones tales como acero inoxidable y aleaciones de cobalto-cromo, o combinaciones de los mismos. En una realización, el sustrato y/o la capa de soporte comprende uno o más polímeros. En una realización, el sustrato y/o la capa de soporte comprende uno o más polímeros insolubles en agua. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, tereftalato de polietileno y poliéter éter cetona, policarbonato, polietileno u otros polímeros formadores de película. Otros polímeros adecuados se describen en la patente de Estados Unidos N° 7.785.301. El sustrato y/o la capa de soporte pueden ser rígidos, sustancialmente rígidos o pueden ser al menos parcialmente flexibles para adaptarse a la superficie de la piel del paciente. En cualquier caso, el sustrato y/o la capa de soporte deben ser lo suficientemente fuertes y/o rígidos para ayudar o permitir que las microestructuras penetren al menos parcialmente en la piel del paciente. El sustrato y/o la capa de soporte es típicamente sustancialmente plana, pero puede estar contorneada.

En referencia a las propias microestructuras, en general, al menos una porción de las microestructuras tiene una altura por encima de la base o estructura que es suficiente para perforar al menos una porción de la epidermis. En realizaciones, las microestructuras tienen una altura suficiente para perforar todo o una porción del estrato córneo. Típicamente, las microestructuras tienen una altura que penetra en la epidermis donde la densidad de los receptores nerviosos es baja. En realizaciones, al menos una porción de las microestructuras tiene una altura de al menos aproximadamente 50 μm o 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 microestructuras tienen una altura de no más de aproximadamente 1 mm, no más de aproximadamente 500 μm , no más de aproximadamente 300 μm , no más de aproximadamente 200 μm , o no más de aproximadamente 150 μm . En realizaciones, las microestructuras tienen una altura de entre aproximadamente 50 μm - 1 mm. Se apreciará que las microestructuras dentro de una matriz pueden tener diferentes alturas. Las microestructuras pueden tener una relación de aspecto (altura con respecto al 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. Como la profundidad de las capas de epidermis y/o dermis pueden ser diferente dependiendo del área del cuerpo, se apreciará que la altura de las microestructuras puede ajustarse dependiendo del sitio de administración.

Una forma ilustrativa para las microestructuras es un cono con un fondo poligonal, por ejemplo, que tiene forma hexagonal o de rombo. Las formas adicionales de microestructura incluyen las proporcionadas, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos N° 2004/0087992. En realizaciones, al menos una porción de la forma de la microestructura puede ser sustancialmente cilíndrica, en forma de cono, en forma de embudo o piramidal. En realizaciones adicionales, al menos una porción de las microestructuras tiene una forma asimétrica en dirección transversal. Las formas asimétricas adecuadas incluyen, entre otras, rectangular, cuadrada, ovalada, elíptica, circular,

de rombo, triangular, poligonal, en forma de estrella, etc. En algunas realizaciones, la capa distal tiene una sección en dirección transversal en una dirección que es menor que la dimensión en dirección transversal en la otra dirección. Los ejemplos de formas transversales con esta configuración incluyen, entre otras, rectangular, en forma de rombo, elipse y ovalada. En realizaciones no limitantes, la base de la capa distal de la microestructura tiene una distancia en dirección transversal que es inferior a aproximadamente 100 μm . En otras realizaciones, la base de la capa distal tiene una distancia transversal que es menor de aproximadamente 70 μm . En otras realizaciones más, la base de la capa distal tiene un diámetro en dirección transversal que es inferior a aproximadamente 50 μm . En realizaciones adicionales, la base de la capa distal tiene un diámetro en dirección transversal que es menor que aproximadamente 50-100 μm , menor que aproximadamente 50-70 μm , o menor que aproximadamente 70-100 μm . Se apreciará que la forma en dirección transversal puede variar a lo largo de la longitud microestructura. La punta distal tiene un diámetro <1 micra, o <5 micras, o <10 micras. Se apreciará además que diferentes porciones y/o capas de una microestructura pueden tener diferentes formas en dirección transversal. Al menos una porción de las microestructuras puede incluir una o más cuchillas o elementos perforantes a lo largo de su longitud y/o en la punta distal.

La forma de la microestructura se puede entender en términos de una punta, un vástago y un embudo. El ángulo en la punta es el ángulo del vértice, incluido el ángulo de los planos o el cono, y puede tener valores de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 60 grados. El vástago recto o sustancialmente recto puede o no estar presente en un diseño de microestructura particular. En la base del vástago o punta, hacia el extremo distal, el ángulo incluido tiene una discontinuidad o un punto de inflexión. El ángulo incluido salta para tomar un valor mayor que el ángulo del vértice para una punta sin vástago y mayor de 0 grados para microestructuras con un vástago. Las porciones de la microestructura más allá de este punto de inflexión pueden denominarse "embudo". Las Figuras 8A y 8B muestran ejemplos de elevación en sección transversal de las microestructuras que delimitan diferentes regiones, incluyendo la punta 24, el vástago 26, el punto de inflexión o el borde 28 y el embudo 30. En la Figura 8B, el diámetro de la microestructura está creciendo más rápido que la moda lineal con respecto a la distancia desde el extremo distal. Cuando las microestructuras son más gruesas hacia la base, una porción de la microestructura adyacente a la base, a la que se puede hacer referencia en este documento como una "porción proximal", "porción de soporte", "basamento" o "fundación" o como una "porción superior" puede diseñarse para que no penetre en la piel.

Como se divulga en el Ejemplo 4, la forma del embudo proximal permite dispensar volúmenes relativamente más grandes en el molde de microestructura para una longitud total dada de la microestructura. La forma del embudo proximal proporciona un volumen mayor (para llenar) sin requerir un aumento proporcional en la altura de la microestructura, lo que da como resultado una porción más larga que contiene el fármaco en la microestructura. Por lo tanto, la forma del embudo proximal permite un volumen sólido más grande para la porción distal de la microestructura con un solo relleno del molde. Otras formas pueden requerir varios ciclos de llenado y secado para lograr la misma cantidad de porción distal sólida que un ciclo de llenado y secado para las microestructuras en forma de embudo.

En un ejemplo de realización, al menos una porción de las microestructuras tiene una forma de embudo cilíndrico como se muestra en la matriz de la Figura 6. Como se observa en la imagen, las microestructuras con esta forma tienen un vástago cilíndrico y un embudo en el extremo proximal. En esta realización, las puntas distales de las microestructuras típicamente, pero no siempre, tienen un extremo distal afilado, puntiagudo o cónico para aliviar y/o facilitar la penetración. Las microestructuras tienen además una forma de embudo en el extremo proximal y un vástago cilíndrico entre los extremos distal y proximal.

La forma del embudo ofrece varias ventajas que incluyen una reducción en la fijación (formulación líquida que se adhiere o se pega a los lados del molde) durante la fabricación.

La porción del embudo también puede usarse para limitar la profundidad de penetración. Dado que el embudo tiene un volumen por unidad de altura varias veces mayor que la punta o el vástago, también requiere una energía varias veces mayor para penetrar por unidad de profundidad que la punta o el vástago. Por lo tanto, para una energía dada, la microestructura típicamente penetraría no más que la longitud de la punta y el vástago. Por lo tanto, el embudo actúa efectivamente como el elemento de diseño en la microestructura que limita la profundidad de penetración, asegurando así una sensación tolerable. En general, el número de microestructuras en la matriz es preferiblemente al menos aproximadamente de 50, al menos aproximadamente de 100, al menos aproximadamente de 500, al menos aproximadamente de 1.000, al menos aproximadamente de 1.400, al menos aproximadamente de 1.600 o al menos aproximadamente de 2.000. Por ejemplo, el número de microestructuras en la matriz puede variar de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000, o de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000, o de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 3.500, o de aproximadamente 2.200 a aproximadamente 3.200. La densidad de área de las microestructuras, dado su pequeño tamaño, puede no ser particularmente alta, pero, por ejemplo, el número de microestructuras por cm^2 puede ser al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 250, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 750, al menos aproximadamente 1.000, al menos aproximadamente 2.000, o al menos alrededor de 3.000.

Aunque la matriz en sí misma puede tener cualquiera de varias formas, la matriz generalmente está dimensionada para poseer un diámetro de aproximadamente 5 milímetros a aproximadamente 25 milímetros, o de aproximadamente

7 a aproximadamente 20 milímetros, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 milímetros. Los ejemplos de diámetros incluyen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 milímetros.

En una realización preferida, al menos la capa distal de al menos una porción de las microestructuras está formada por una matriz polimérica biodegradable, bioerosionable, bioabsorbible y/o biocompatible. Los polímeros biocompatibles, biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables para usar en las presentes matrices de microproyección incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico - ácido coglicólico (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, poliésteres, policaprolactonas (PCL), poliesteramidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), copolímeros de bloques de PEG-PLA, PEG-PLA-PEG, PLA-PEG-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, almidones de hidroxietilo, celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa sódica (Na CMC), HPMC termosensible (hidroxipropilmetilcelulosa), polifosfaceno, 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 hidroxietilalmidón preferido tiene un grado de sustitución en el intervalo de 0-0,9.

La biodegradabilidad o disolución de la matriz de microproyección puede facilitarse mediante la inclusión de azúcares. Los ejemplos de azúcares incluyen dextrosa, fructosa, galactosa, maltosa, maltulosa, isomaltulosa, 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, ciclodextrinas α , β y γ , por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina y metil- β -ciclodextrina. Los azúcares y los alcoholes de azúcar también pueden ser útiles en la estabilización de péptidos y proteínas y en la modificación de las propiedades mecánicas de las microproyecciones al exhibir un efecto plastificante.

Los polímeros usados pueden poseer una variedad y un intervalo de pesos moleculares. Los polímeros pueden, por ejemplo, tener pesos moleculares de al menos aproximadamente 1 KDa, al menos aproximadamente 5 KDa, al menos aproximadamente 10 KDa, al menos aproximadamente 20 KDa, al menos aproximadamente 30 KDa, al menos aproximadamente 50 KDa, o al menos aproximadamente 100 KDa. Cuando se pretende que la microestructura sea biodegradable, puede desearse que las porciones biodegradables comprendan uno o más polímeros que tengan un peso molecular más bajo. La relación resistencia-peso molecular en los polímeros es una relación inversa, por lo que los polímeros con pesos moleculares más bajos tienen una resistencia más baja y tenderán a ser más biodegradables. Otros polímeros con un peso molecular más bajo serán más propensos a romperse debido a la menor resistencia. En una realización, al menos la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular más bajo. En una realización, al menos la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 100 KDa. En otra realización, al menos la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 20 KDa. En otras realizaciones, al menos la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 1 KDa, inferior a aproximadamente 5 KDa, inferior a aproximadamente 10 KDa, inferior a aproximadamente 15 KDa o inferior a aproximadamente 20 KDa. En una realización, al menos la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1 KDa -100 KDa o entre aproximadamente 1KDa - 20 KDa. En otras realizaciones, la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1 KDa-100 KDa, entre aproximadamente 1.000 - 5.000 Da, entre aproximadamente 1.000-10.000 Da, entre aproximadamente 1.000-15.000 Da, entre aproximadamente 5000-10.000 Da, entre aproximadamente 5000-15.000 Da, entre aproximadamente 5.000-20.000 Da, entre aproximadamente 10.000-15.000 Da, entre aproximadamente 10.000-20.000 Da, y entre aproximadamente 15.000-20.000 Da. Se apreciará que la capa distal puede comprender uno o más polímeros que tienen un peso molecular más bajo, mientras que la capa proximal y/o el sustrato pueden comprender polímeros que tienen un peso molecular más alto. Se apreciará que los polímeros para las porciones distal y/o proximal pueden seleccionarse al menos en parte en el peso molecular de los polímeros para facilitar la separación o desprendimiento de al menos una porción de las microestructuras.

En otras realizaciones, al menos la capa distal comprende al menos un polímero hidrófobo. En una realización, la capa distal está formada por una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros hidrófobos, con o sin polímeros hidrófilos. Los polímeros hidrófilos tienden a absorber agua para hincharse y debilitar la resistencia de la capa distal, lo que facilita la separación. Los polímeros hidrófobos serán menos propensos a absorber agua y, por lo tanto, tenderían a permanecer frágiles, si inicialmente lo eran. Estos polímeros frágiles son más fáciles de romper. En una realización, la matriz polimérica comprende 50-100% de polímero o polímeros hidrófobos y 0-50% de polímero o polímeros hidrófilos. En otra realización, la matriz polimérica comprende 80-100% de polímero o polímeros hidrófobos y 0-20% de polímero o polímeros hidrófilos. Se apreciará que las porciones de polímero hidrófobos y/o hidrófilos de la matriz pueden comprender uno o más polímeros. Los polímeros hidrófobos y/o hidrófilos adecuados son conocidos en la técnica. Los ejemplos de polímeros hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, PLA, α -hidroxiácidos tales como PLGA, policaprolactonas y polianhídridos. Se apreciará que los polímeros hidrófobos y/o hidrófilos se pueden seleccionar para lograr una velocidad de degradación deseada. Además, los polímeros pueden copolimerizarse para lograr una velocidad de degradación deseada. Para los copolímeros, se apreciará además que la proporción de los monómeros se puede ajustar para lograr una hidrofobicidad/hidrofilicidad y/o velocidad de degradación deseadas. Por ejemplo, los copolímeros de PLGA ricos en láctidos son más hidrófobos que los copolímeros de PLGA ricos en

glicólidos. Además, la proporción de polímero hidrófobo: hidrófilo en la matriz se puede seleccionar para lograr la velocidad de degradación deseada. Se apreciará que la elección de polímero y/o la relación puede usarse para lograr una fragilidad deseada para facilitar la separación o desprendimiento de las microestructuras.

5 Ciertos polímeros semicristalinos y así como amorfos exhiben una temperatura de transición vítrea (T_g). La T_g de un polímero es la temperatura en la que el polímero pasa de un estado duro similar al vidrio que es relativamente frágil al estado similar al caucho. Los polímeros que están en estado vítreo son más fáciles de romper. Por lo tanto, puede ser deseable seleccionar polímeros para porciones de las microestructuras que están por debajo de la T_g durante el uso. En una realización, al menos una porción de las microestructuras está formada por al menos un polímero que está en estado vítreo a temperatura ambiente. En otra realización, al menos la capa proximal y/o la capa distal de las microestructuras está formada por una matriz de polímero que está en un estado vítreo en o aproximadamente por encima de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. En otras realizaciones, al menos la capa proximal y/o la capa distal de las microestructuras está formada por una matriz polimérica que está en estado vítreo a la temperatura corporal, típicamente la temperatura corporal central (aproximadamente $98,6\text{ }^{\circ}\text{F} \pm 1^{\circ}$; $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,6\text{-}1,2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Esto da como resultado que la capa proximal y/o la capa distal sean relativamente frágiles durante el uso y, por lo tanto, sean más propensas a desprenderse o romperse de la matriz. Por lo tanto, el área de separación puede controlarse formando la capa para la separación de una matriz de polímero que está en estado vítreo a la temperatura deseada. En realizaciones no limitantes, al menos una porción de las microestructuras están formadas por al menos un polímero que tiene una T_g a temperatura ambiente o superior. En realizaciones, al menos un polímero tiene una T_g igual o superior a aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. En realizaciones adicionales, al menos un polímero tiene una T_g igual o superior a aproximadamente $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. En otras realizaciones, al menos una porción de las microestructuras está formada por al menos un polímero que tiene una T_g igual o superior a la temperatura corporal normal. En una realización, al menos una porción de las microestructuras está formada por al menos un polímero que tiene una T_g igual o aproximadamente por encima de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. En las realizaciones, al menos un polímero tiene una T_g igual o aproximadamente por encima de $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $38\text{ }^{\circ}\text{C}$. En realizaciones adicionales, al menos una porción de las microestructuras está formada por al menos un polímero que tiene una T_g al menos aproximadamente $5^{\circ}\text{-}10^{\circ}$ por encima de la temperatura corporal. En realizaciones, al menos una porción del al menos un polímero tiene una T_g de al menos aproximadamente $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, al menos aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ o al menos aproximadamente $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por encima de aproximadamente $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. En otras realizaciones, al menos una porción de las microestructuras comprende una matriz polimérica que tiene una o más de las T_g anteriores. Los métodos para determinar la T_g de un polímero son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termomecánico (TMA).

Preferentemente, al menos una porción de la capa distal comprende una matriz polimérica y al menos un agente terapéutico, agente activo o fármaco (colectivamente "agente" en adelante). El agente a administrar puede ser uno o más de cualquiera de los agentes terapéuticos, agentes activos o fármacos conocidos en la técnica, e incluye las clases amplias de compuestos tales como, a modo de ilustración y no de limitación: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerígenos, incluidos fármacos antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepressivos agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirales y compuestos bacteriostáticos y bactericidas; agentes antiinflamatorios; preparaciones contra la migraña; antinauseantes; fármacos contra el Parkinson; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno por déficit de atención y para el trastorno hiperactividad por déficit de atención; preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, agentes antianginosos, agentes del sistema nervioso central, bloqueadores beta y agentes antiarrítmicos; agentes cáusticos; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos descongestionantes; citoquinas; diuréticos, materiales genéticos; remedios de hierbas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucémicos; agentes inmunosupresores; agentes queratolíticos; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas narcóticos; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; agentes para alivio del dolor tales como agentes anestésicos; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; fármacos respiratorios, incluidos agentes antiasmáticos; sedantes esteroideos, incluidos progestágenos, estrógenos, corticosteroides, andrógenos y agentes anabólicos; agentes para dejar de fumar; simpaticomiméticos; agentes potenciadores de curación de tejidos; tranquilizantes vasodilatadores incluyendo coronarios, periféricos y cerebrales en general; vesicantes y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente es una proteína o un péptido. En otras realizaciones, el agente es una vacuna.

Los ejemplos de péptidos y proteínas que se pueden usar con las matrices de microestructura incluyen, pero no se limitan a, hormona paratiroidea (PTH), oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona estimulante de folículos, luterina u hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), insulina, somatostatina, glucagón, interferón, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrina, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, quitorfina, taftina, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humoral tímico, factor tímico sérico, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, bradiquinina, uroquinasa, caliceína, análogos y antagonistas de la sustancia P, angiotensina II, factor de crecimiento nervioso, factores de coagulación sanguínea VII y IX, cloruro de lisozima, renina, bradiquinina, tirocidina, gramicidinas, hormonas de crecimiento,

hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de la hormona tiroidea, hormona estimulante de la tiroides, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de liberación de la hormona del crecimiento, proteína morfogénica ósea y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos. Los fármacos peptídicos también incluyen análogos sintéticos de LHRH, por ejemplo, buserelina, deslorelina, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida (leuprorelina), lutrelina, nafarelina, triptorelina y sus sales farmacológicamente activas. También se contempla la administración de oligonucleótidos, e incluye ADN y ARN, otros oligonucleótidos naturales, oligonucleótidos no naturales y cualquier combinación y/o fragmento de los mismos. Los anticuerpos terapéuticos incluyen Ortoclón OKT3 (muromonab CD3), ReoPro (abciximab), Rituxan (rituximab), Zenapax (daclizumab), Remicade (infiximab), Simulect (basiliximab), Synagis (palivizumab), Herceptina (trastuzumab), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina), CroFab, DigiFab, Campath (alemtuzumab) y Zevalin (ibritumomab tiuxetano).

En otras realizaciones, al menos una porción de la capa distal comprende un agente adecuado para usar como una vacuna profiláctica y/o terapéutica. Los ejemplos de vacunas incluyen, pero no se limitan a, vacunas contra la varicela, difteria, tos ferina, hepatitis (A y/o B), virus del papiloma humano, influenza, sarampión, paperas, rubéola, coqueluche, poliomielitis, tétanos, meningitis, herpes, etc.

En otra realización, al menos una porción de la capa distal comprende un agente adecuado para usos veterinarios. Tales usos incluyen, pero sin limitarse a, usos veterinarios terapéuticos y diagnóstico.

Se apreciará que la adición de un fármaco en la matriz polimérica puede afectar la Tg del o los polímeros y/o matriz. La cantidad de fármaco en la matriz se puede seleccionar para lograr una Tg deseada y/o la fragilidad/elasticidad resultante para la matriz. El agente puede actuar como un plastificante cuando se agrega a la matriz dando como resultado una disminución de la Tg de la matriz y debilitando la resistencia de las microestructuras. Además, la cantidad de agente cargado en la matriz puede afectar la Tg y/o la fragilidad/elasticidad de la matriz polimérica.

En una realización, el agente es un fármaco de molécula pequeña. En realizaciones no limitantes, la matriz polimérica comprende al menos aproximadamente 1-99% de uno o más fármacos de molécula pequeña que son al menos parcialmente solubles con al menos un polímero en un disolvente o codisolvente. En otras realizaciones, la carga del fármaco es al menos aproximadamente 5-50% del fármaco, al menos aproximadamente 5-40% del fármaco o al menos aproximadamente 10-30% del fármaco en la matriz. Los agentes que no son solubles con al menos un polímero en un disolvente o codisolvente pueden añadirse en forma de partículas y suspenderse o dispersarse en la matriz. Esta formulación funcionará al menos para fármacos moleculares grandes como proteínas y péptidos. Para una suspensión o dispersión, la carga de fármaco en la matriz es generalmente, pero no se limita a, al menos aproximadamente 1-99%, al menos aproximadamente 1-90%, al menos aproximadamente 5-50%, preferiblemente al menos aproximadamente 10-40% o al menos aproximadamente 20-30%.

Se apreciará que las microestructuras pueden comprender uno o más agentes en cada capa. Se apreciará además que al menos una porción de las microestructuras puede incluir un recubrimiento que puede contener uno o más agentes.

En otras realizaciones, al menos un polímero está incluido en la matriz a una concentración que es inferior o cercana a la concentración de entramado (C_E) para el polímero. La concentración de entramado es la concentración del polímero en la matriz donde las cadenas de polímero se entrelazan y se entrecruzan. Las cadenas poliméricas entrecruzadas disminuyen la capacidad de los polímeros para moverse dentro de la matriz, disminuyendo así la capacidad de una porción de la microestructura para separarse o romperse. La C_E depende del peso molecular ya que las cadenas más largas se superponen y luego se entrecruzan a concentraciones más bajas. Por el contrario, los polímeros con un peso molecular más bajo tienen un C_E más alta. En una realización, una concentración de al menos un polímero en una solución de moldeo de polímeros utilizada para preparar las microestructuras es igual o inferior a la C_E para ese polímero. La C_E puede determinarse, por ejemplo, mediante medición de la viscosidad de la solución de polímero. Mediante un gráfico de logaritmo doble de la viscosidad frente a la concentración de polímero, el punto de transición de una pendiente a otra se estima como la concentración de entramado.

Como se observa adicionalmente en la Figura 2, la microestructura incluye una o más capas 16 proximales. La capa proximal está preferiblemente unida o fija o forma un solo cuerpo con la primera superficie del sustrato y la capa distal. Se apreciará que cuando la microestructura incluye una o más capas intermedias como se discute a continuación, la capa proximal está unida, fija o forma un solo cuerpo con la primera superficie del sustrato y la capa intermedia contigua. La capa proximal es típicamente biocompatible. La capa proximal puede comprender uno o más polímeros biodegradables y/o no biodegradables. Los polímeros biodegradables adecuados se describen con referencia a la capa distal. Los polímeros no biodegradables adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, poliuretanos anfílicos, poliéter poliuretano (PEU), polieteretercetona (PEEK) y poliamida-imida (PAI). En otra realización, la capa proximal es una capa adhesiva. Un adhesivo adecuado es el adhesivo para dispositivos médicos curables por UV Dymax® 1187-M. Se apreciará que cualquier adhesivo biocompatible es adecuado para usar con, en y/o como la capa proximal. Esta capa también puede ser una película no tejida o porosa con doble recubrimiento con adhesivo sensible a la presión.

Se apreciará que se pueden incluir una o más capas entre las capas proximal 16 y distal 14. Estas capas intermedias pueden comprender una matriz biodegradable o no biodegradable. Las capas intermedias pueden formularse para promover el desprendimiento de la capa o capas distales. Las capas intermedias biodegradables pueden contener uno o más agentes que son iguales o diferentes al agente en la capa distal. En una realización, las capas intermedias comprenden un agente que es diferente del agente en la capa distal. En otra realización, las capas intermedias comprenden un adyuvante u otro agente que modifica o modula la acción del agente en la capa distal. En un ejemplo no limitante, la capa distal puede comprender una vacuna mientras que la capa intermedia comprende un adyuvante para la vacuna. En una realización adicional, las capas intermedias comprenden el mismo agente que en la capa distal. En esta realización, el agente puede estar presente en una dosis diferente (mayor o menor) que la presente en la capa distal. Además, la capa intermedia puede degradarse a una velocidad más rápida o más lenta que la capa distal. Por ejemplo, la capa distal puede degradarse rápidamente (por ejemplo, minutos a horas) proporcionando una dosis inicial del agente, mientras que la capa intermedia se degrada más lentamente (por ejemplo, horas a días, semanas o meses) proporcionando una liberación sostenida del agente. También se puede usar una capa intermedia para controlar la separación o desprendimiento de las microestructuras. Por ejemplo, se puede formular una capa intermedia para promover el desprendimiento y garantizar que toda la capa distal se despliegue en la piel del paciente.

Preferiblemente, al menos una porción de la microestructura se desprende o se separa después de que la microestructura se inserta en el tejido y permanece en la piel hasta que se degrada o elimina por procesos normales. Preferiblemente, al menos una porción de la capa distal se desprende de la microestructura después de que se inserta en la piel. La capa distal puede desprenderse en un punto dentro de la capa distal o la capa distal puede desprenderse en la intersección o unión de la capa distal y la capa proximal. En otras realizaciones, la microestructura se separa en o cerca de una capa intermedia situada entre la capa distal y la capa proximal. El punto de separación no es crítico siempre y cuando contenga suficiente agente dentro de la porción separada para ser efectivo para el tratamiento. En una realización, al menos aproximadamente el 10% de la capa distal se desprende de la microestructura. En realizaciones adicionales, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 99 %, o al menos aproximadamente el 100% de la capa distal se desprende de la microestructura. En otras realizaciones, al menos aproximadamente 10-100% de la capa distal se desprende de la microestructura. En realizaciones adicionales, al menos aproximadamente 15-100%, al menos aproximadamente 25-100%, al menos aproximadamente 30-100%, al menos aproximadamente 40-100%, al menos aproximadamente 50-100%, al menos aproximadamente 60-100% , al menos aproximadamente 70-100%, al menos aproximadamente 75-100%, al menos aproximadamente 80-100%, al menos aproximadamente 90-100%, al menos aproximadamente 95-100%, o al menos aproximadamente 99-100% de la capa distal se desprende de la microestructura. En una realización, la punta distal se desprende por debajo de la superficie de la piel. Esto asegura que toda la punta desprendida se degrade en la piel, liberando así todo, sustancialmente todo, o la mayor parte del agente en la matriz dentro de la piel. Hacer que la punta distal se separe por debajo de la superficie de la piel también puede permitir que la piel se cierre sobre la parte superior de la punta incrustada, lo que promueve la curación del área de inserción y evita que la microestructura se extienda fuera de la piel, lo que puede ser irritante para el paciente.

Al menos una porción de las microestructuras se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel o poco después. En una realización no limitante, las microestructuras se desprenden dentro de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 10 o 15 minutos después de la inserción. En realizaciones, las microestructuras se desprenden en aproximadamente 1-10 minutos, aproximadamente 2-10 minutos, aproximadamente 3-10 minutos, aproximadamente 4-10 minutos, aproximadamente 5-10 minutos, aproximadamente 6-10 minutos, aproximadamente 7-10 minutos, aproximadamente 8-10 minutos, aproximadamente 9-10 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 1-6 minutos, aproximadamente 2-6 minutos, aproximadamente 3-6 minutos, aproximadamente 4-6 minutos, aproximadamente 5-6 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 1-5 minutos, aproximadamente 2-5 minutos, aproximadamente 3-5 minutos, aproximadamente 4-5 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 1-4 minutos, aproximadamente 2-4 minutos , aproximadamente 3-4 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 1-3 minutos, aproximadamente 2-3 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 2 minutos, o aproximadamente 1-2 minutos. En otras realizaciones, las microestructuras se desprenden en al menos aproximadamente o menos de aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 10 minutos o aproximadamente 15 minutos.

En realizaciones no limitantes, el desprendimiento de la microestructura se produce en un momento anterior o más rápido que la totalidad o una porción de la punta distal se degrade. En esta realización, las microestructuras se insertan en la piel y al menos una porción de las microestructuras se desprenden de la matriz. Las porciones de microestructura separadas se degradan o continúan degradando dentro de la piel. En realizaciones, el desprendimiento de la microestructura ocurre en un momento anterior o más rápido que la mayoría de la punta distal se degrade. En realizaciones, la microestructura se separa al menos aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 10 minutos

antes de que la punta distal se degrade. En realizaciones, las microestructuras se separan aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 1-10 minutos, aproximadamente 2-10 minutos, aproximadamente 3-10 minutos, aproximadamente 4-10 minutos, aproximadamente 5-10 minutos, aproximadamente 6-10 minutos, aproximadamente 7-10 minutos, aproximadamente 8-10 minutos, aproximadamente 9-10 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 1-6 minutos, aproximadamente 2-6 minutos, aproximadamente 3-6 minutos, aproximadamente 4-6 minutos, aproximadamente 5-6 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 1-5 minutos, aproximadamente 2-5 minutos, aproximadamente 3-5 minutos, aproximadamente 4-5 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 1-4 minutos, aproximadamente 2-4 minutos, aproximadamente 3-4 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 1-3 minutos, aproximadamente 2-3 minutos, aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 2 minutos, o aproximadamente 1-2 minutos antes de que la punta distal se degrade. En otras realizaciones, las microestructuras se separan al menos aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 10 minutos o aproximadamente 15 minutos antes de que la punta distal se degrade, o una porción o la mayor parte de la misma.

En realizaciones, al menos aproximadamente 10-100% de al menos una porción de las microestructuras se desprenden fácilmente. En realizaciones específicas no limitantes, al menos aproximadamente 10-99%, aproximadamente 10-95%, aproximadamente 10-90%, aproximadamente 10-85%, aproximadamente 10-80%, aproximadamente 10-75%, aproximadamente 10-70%, aproximadamente 10-65%, aproximadamente 10-60%, aproximadamente 10-50%, aproximadamente 10-40%, aproximadamente 10-30%, aproximadamente 30-99%, aproximadamente 30-95%, aproximadamente 30-90%, aproximadamente 30-85%, aproximadamente 30-80%, aproximadamente 30-75%, aproximadamente 30-70%, aproximadamente 30-65%, aproximadamente 30-60%, aproximadamente 30-50%, aproximadamente 30-40%, aproximadamente 40-99%, aproximadamente 40-95%, aproximadamente 40-90%, aproximadamente 40-85%, aproximadamente 40-80%, aproximadamente 40-75%, aproximadamente 40-70%, aproximadamente 40-65%, aproximadamente 40-60%, aproximadamente 40-50%, aproximadamente 50-99%, aproximadamente 50-95%, aproximadamente 50-90%, aproximadamente 50-85%, aproximadamente 50-80%, aproximadamente 50-75%, aproximadamente 50-70%, aproximadamente 50-65%, aproximadamente 50-60%, aproximadamente 60-99%, aproximadamente 60-95%, aproximadamente 60-90%, aproximadamente 60-85%, aproximadamente 60-80%, aproximadamente 60-75%, aproximadamente 60-70%, aproximadamente 60-65%, aproximadamente 65-99%, aproximadamente 65-95%, aproximadamente 65-90%, aproximadamente 65-85%, aproximadamente 65-80%, aproximadamente 65-75%, aproximadamente 65-70%, aproximadamente 70-99%, aproximadamente 70-95%, aproximadamente 70-90%, aproximadamente 70-85%, aproximadamente 70-80%, aproximadamente 70-75%, aproximadamente 85-99%, aproximadamente 85-95%, aproximadamente 85-90%, aproximadamente 90-99%, aproximadamente 90-95%, o aproximadamente 95-99%. En otras realizaciones, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 99% o aproximadamente 100% de al menos una porción de las microestructuras se desprende.

Las microestructuras se pueden fabricar de modo que todas o una porción de las microestructuras se rompan o se disuelvan de la capa proximal, sustrato o soporte, o capa intermedia después de la inserción en la piel. En una realización, la microestructura puede estar formada de un material homogéneo en el que el material es más fácilmente degradable a pH más bajos como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos N°. 2009/0155330. En otras realizaciones, al menos la punta distal puede incluir un material bioadhesivo o polímero que promueva la adhesión a la piel interior adyacente a la microestructura insertada. Por lo tanto, el bioadhesivo facilita el desprendimiento de la capa distal. En otras realizaciones, la microestructura puede ser grabada, ranurada o marcada para promover el desprendimiento, así como para promover el desprendimiento en un área particular de la microestructura.

Las microestructuras se pueden conformar o formular además para promover el desprendimiento de todas o una porción de las microestructuras después de la inserción. La forma y el contenido de la microestructura pueden diseñarse para promover y/o controlar el desprendimiento de al menos una porción de la microestructura. Por ejemplo, las microestructuras pueden formularse para ablandarse o disolverse en ciertos puntos como se describe en la publicación de patente de los Estados Unidos N°. 2009/0043279. Además, el polímero o polímeros pueden elegirse para su inclusión en una o más capas para promover el desprendimiento de esa u otras capas. Por ejemplo, los polímeros hidrófobos, los polímeros que tienen una Tg alta y/o los polímeros con un peso molecular bajo se pueden elegir para promover el desprendimiento. La composición de la capa puede, sola o además de las elecciones de polímeros, ajustarse o manipularse para promover el desprendimiento de todas o una porción de las microestructuras. Por ejemplo, el porcentaje de fármaco en la matriz polimérica y/o el uso de polímeros en o cerca de la concentración de entramado en la matriz puede promover el desprendimiento. Además, la forma de la microestructura puede diseñarse o manipularse para promover el desprendimiento. Los ejemplos incluyen tener una forma con un diámetro transversal asimétrico. Se apreciará que las microestructuras pueden formularse con una o más, o todas las

características como se discutió anteriormente, incluyendo el ajuste del porcentaje de fármaco en la capa de polímero, incluidos los polímeros con una Tg alta, utilizando polímeros con un peso molecular más bajo, incluyendo polímeros en la matriz en o por debajo de la concentración de entramado, usando polímeros hidrófobos y/o diseñando la forma de las microestructuras.

Todas o una porción de las microestructuras pueden incluir un indicador para proporcionar la verificación visual de la inserción y separación de las microestructuras en la piel como se describe en la publicación de la patente de Estados Unidos N°. 2012/0150023. El indicador es preferiblemente biocompatible ya que típicamente se administrará en la piel a medida que la microestructura se degrada.

III Métodos para fabricar matrices de microestructura

Antes de describir los métodos de fabricación en detalle, debe entenderse que los métodos no se limitan a disolventes, materiales o estructuras de dispositivos específicos, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitante.

Se proporcionan ejemplos de formación de diversas matrices de microestructura que tienen diferentes configuraciones en los Ejemplos 1 y 4. En un ejemplo de método, se prepara una matriz (a) llenando un molde con cavidades correspondientes al negativo de las microestructuras con una solución de moldeo que comprende un material biocompatible tal como un polímero biocompatible y un disolvente, (b) eliminando el disolvente y (c) desmoldando la matriz resultante del molde. El disolvente puede eliminarse por cualquier medio adecuado que incluya, pero sin limitarse a, secar el molde lleno con la solución de moldeo en un horno. La solución de moldeo contiene preferiblemente un agente o ingrediente activo. En una o más realizaciones, las propias microestructuras comprenden el ingrediente activo mezclado o dispersado en una matriz polimérica, en lugar de tener el ingrediente activo presente como un recubrimiento en una microestructura o microaguja hecha de un material biocompatible diferente, tal como un metal. Típicamente, el exceso de formulación se raspa o limpia de la superficie del molde antes del secado. Cuando las microestructuras no son integrales con un sustrato o capa de soporte, las microestructuras se adhieren al sustrato o capa de soporte con un adhesivo antes del desmoldeo.

IV. Métodos de uso

Los métodos, kits, matrices de microestructura y dispositivos relacionados descritos en este documento pueden usarse para tratar cualquier afección. Se apreciará que las matrices de microestructura se pueden usar con cualquier aplicador apropiado, incluido el aplicador descrito en la publicación de Estados Unidos N°. 2011/0276027 y las solicitudes provisionales de Estados Unidos (Expediente del abogado N° 091500-0132 y 091500-0133), ambas presentados el 15 de marzo 2013.

V. Ejemplos

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y de ninguna manera pretenden ser limitantes. 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 es igual o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1

Moldeo de matrices de dos capas

La clonidina se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (ACN)/DMSO (7/3, v/v) a una concentración del 35% (p/p) para formar una solución de fármaco.

Poli(D,L-láctido-coglicólido) (PLGA, L/G 75/25) (disponible a través de Durect Corporation (PN B6007-1P), IV 0,55-0,75) y PLGA (L/G 75/25) de SurModics (1A, IV 0,1) se disolvieron en ACN a una concentración del 40% para formar una solución de polímero.

La formulación líquida del fármaco se preparó mezclando la solución del fármaco con la solución de polímero.

Se dispensaron aproximadamente 75 µL de la formulación líquida del fármaco en un molde de silicona, se cubrió con un cubreobjetos de vidrio de 22 mm x 30 mm para extender la formulación sobre el molde, y luego se presurizó a 345 kPa (50 psi) durante 1 minuto.

La formulación se limpió y el molde se secó en un horno a 32 °C durante aproximadamente media hora.

Se dispensó adhesivo UV sobre la formulación del fármaco en el molde, cubierto con una película de tereftalato de polietileno (PET) o policarbonato (PC) de 5 mL para extender el adhesivo y curarlo usando un sistema de fusión UV.

La dosis de curado UV fue de 1,6 J/cm². Después del curado, la microestructura (fármaco en la capa distal de la punta y la capa proximal adhesiva UV en PET) se cortó de la boquilla con un punzón de 11 o 16 mm.

Las microestructuras resultantes se inspeccionaron bajo microscopio.

5

Ejemplo 2

Administración de una matriz de microestructuras

10 Se prepara una matriz de microestructura que comprende un agente terapéutico de acuerdo con el Ejemplo 1. La matriz de microestructura se aplica a la piel y se aplica una fuerza adecuada para insertar al menos una porción de las microestructuras en la piel a la segunda superficie del sustrato. La matriz de microestructura se elimina de la piel después de 5 minutos.

15 La porción distal de las microestructuras se desprende de la matriz de microestructura durante la extracción de la matriz y permanece implantada en la piel. La Figura 3A muestra un ejemplo de una matriz de microestructura antes de la aplicación a la piel y la Figura 3B muestra la matriz después de la aplicación. Como se observa en la Figura 3B, las porciones distales de las microestructuras se separan o se rompen de las porciones proximales de las microestructuras. La Figura 4 muestra la piel de cerdo después de la aplicación y eliminación de un ejemplo de una
20 matriz de microestructura. Los puntos blancos dentro de la mancha son los extremos distales de la microestructura implantados en la piel.

Ejemplo 3

25 Moldeo de la microestructura con forma de embudo

Una solución líquida de fármaco preparada como se describe en el Ejemplo 1 se distribuye sobre una superficie de molde que tiene cavidades en forma de embudo. El molde lleno se presuriza para llenar las cavidades. La superficie del molde se limpia para eliminar el exceso de solución líquida del fármaco del molde. Después de limpiar, el molde
30 con la solución de fármaco se seca. Durante el secado, se forma una matriz seca sólida en las cavidades distales de la microestructura. Esta matriz seca llena una porción de las microestructuras distales dependiendo del contenido sólido en la solución líquida del fármaco. Para cargar dosis más altas de fármaco, las cavidades del molde se llenarán con la solución líquida del fármaco tanto como sea posible para lograr que la matriz sólida seca contenga un máximo de fármaco. Un volumen de embudo mayor da como resultado una matriz sólida mayor después del secado,
35 particularmente en microestructuras con forma cilíndrica.

Aunque se han discutido anteriormente varios ejemplos de aspectos y realizaciones, los expertos en la materia reconocerán ciertas modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones de los mismos. Por lo tanto, se pretende que las siguientes reivindicaciones adjuntas y las reivindicaciones introducidas posteriormente se interpreten
40 para incluir todas las modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones que estén dentro de su alcance.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de microestructura que comprende:
- 5 un soporte (18) que tiene una primera superficie (20) y una segunda superficie (22) opuestas al mismo;
- una matriz (10) de microestructura que comprende una pluralidad de microestructuras (12) que se extienden hacia afuera desde la primera superficie del soporte;
- 10 las microestructuras comprenden una capa (14) distal biodegradable y al menos una capa (16) proximal colocadas entre la capa distal y la primera superficie del soporte;
- la capa distal está compuesta por al menos un agente terapéutico y al menos un polímero (i) seleccionado de (a) aproximadamente 50-100% de un polímero hidrófobo y (b) un polímero con una temperatura de transición vítrea igual o superior a aproximadamente 20-25 °C; o (ii) a una concentración en una solución de moldeo de polímeros utilizada para formar la capa distal de las microestructuras que está a la misma o por debajo de su concentración de entramado (C_E), en la que la selección del polímero es tal que al menos una porción de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.
- 15
- 20 2. El aparato de microestructura de la reivindicación 1, en el que al menos un polímero de la capa distal comprende al menos un polímero hidrófobo y aproximadamente 0-50% de un polímero hidrófilo.
3. El aparato de microestructura de la reivindicación 1, en el que al menos un polímero de la capa distal comprende al menos un polímero hidrófobo y aproximadamente 0-20% de un polímero hidrófilo.
- 25
4. El aparato de microestructura de la reivindicación 1, en el que al menos un agente terapéutico es un fármaco de molécula pequeña al menos parcialmente soluble con al menos un polímero en un disolvente o codisolvente.
5. El aparato de microestructura de la reivindicación 4, en el que la capa distal comprende aproximadamente 1-99% del fármaco de molécula pequeña.
- 30
6. El aparato de microestructura de la reivindicación 4, en el que la capa distal comprende aproximadamente 1-50% del fármaco de molécula pequeña.
7. El aparato de microestructura de la reivindicación 4, en el que la capa distal comprende aproximadamente 5-40% del fármaco de molécula pequeña.
- 35
8. El aparato de microestructura de la reivindicación 4, en el que la capa distal comprende aproximadamente 10-30% del fármaco de molécula pequeña.
- 40
9. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos un agente terapéutico se dispersa en la capa distal.
10. El aparato de microestructura de la reivindicación 9, en el que la capa distal comprende aproximadamente 1-90% del agente disperso.
- 45
11. El aparato de microestructura de la reivindicación 9, en el que la capa distal comprende aproximadamente 1-50% del agente disperso.
- 50
12. El aparato de microestructura de la reivindicación 9, en el que la capa distal comprende aproximadamente 10-40% del agente disperso.
13. El aparato de microestructura de la reivindicación 9, en el que la capa distal comprende aproximadamente 20-30% del agente disperso.
- 55
14. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos un polímero tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) superior a aproximadamente la temperatura corporal.
15. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos aproximadamente el 10% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.
- 60
16. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos aproximadamente el 50% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.

17. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos aproximadamente el 70% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.
- 5 18. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos aproximadamente el 90% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.
19. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que aproximadamente el 100% de la capa distal se desprende fácilmente tras la inserción de la matriz en la piel.
- 10 20. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos una porción de las microestructuras tienen un primer diámetro en dirección transversal que es mayor que un segundo diámetro en dirección transversal.
- 15 21. El aparato de microestructura de la reivindicación 20, en el que al menos una porción de las microestructuras tienen una forma en dirección transversal seleccionada del grupo que consiste en una forma de un diamante, un rectángulo y un óvalo.
22. El aparato de microestructura de la reivindicación 20 o 21, en el que al menos una porción de las microestructuras tienen una forma en dirección transversal asimétrica.
- 20 23. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que una concentración del al menos un polímero en una solución de moldeo de polímero utilizada para formar las microestructuras está en una C_E para el polímero.
- 25 24. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos una porción de las capas proximal y/o distal tiene forma de embudo (30).
25. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que las microestructuras se fijan a la primera superficie del soporte.
- 30 26. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos una porción del soporte forma la capa proximal.
27. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un sustrato que tiene una primera superficie y una segunda superficie opuestas al mismo, en el que la segunda superficie del soporte está fija a la primera superficie del sustrato.
- 35 28. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que la capa distal está compuesta por al menos un polímero y aproximadamente 1-90% de al menos un agente terapéutico.
- 40 29. El aparato de microestructura de cualquier reivindicación anterior, en el que al menos uno de al menos un polímero tiene un peso molecular entre aproximadamente 1-100 KDa.
- 45 30. El aparato de microestructura de la reivindicación 20, en el que la capa distal tiene un primer diámetro en dirección transversal que es mayor que un segundo diámetro en dirección transversal.
31. Un método para fabricar un aparato de microestructura que comprende:
- 50 disolver o suspender un agente terapéutico en un disolvente para formar una solución o suspensión de agente terapéutico;
- disolver al menos un polímero en un disolvente para formar una solución de polímero, en el que el polímero (i) se selecciona de (a) aproximadamente 50-100% de un polímero hidrófobo y (b) un polímero con una temperatura de transición vítrea igual o superior a aproximadamente 20-25 °C; o (ii) a una concentración en una solución de moldeo de polímero utilizada para formar la capa distal de las microestructuras que está en o por debajo de su concentración de entramado (C_E);
- 55
- mezclar la solución o suspensión de agente terapéutico y la solución o suspensión de polímero para formar una solución o suspensión de matriz polimérica;
- 60
- dispensar la solución o suspensión de matriz polimérica en un molde que tiene una matriz de cavidades de microestructura; seguido de presurización;
- 65
- eliminar el exceso de matriz de polímero en solución o suspensión en la superficie del molde; y secar la matriz; y
- dispensar un basamento o una capa de soporte sobre la superficie del molde; y

secar el basamento o la capa de soporte;

5 en el que la selección del polímero es tal que al menos una porción de la capa distal se separa de las microestructuras al insertar el aparato de microestructura.

32. El método de la reivindicación 31, que comprende además:

10 fijar el basamento o la capa de soporte a un sustrato.

33. El método de la reivindicación 32 que comprende además:

15 utilizar una película no tejida o porosa de doblemente recubierta con adhesivo para fijar el basamento o la capa de soporte a un sustrato.

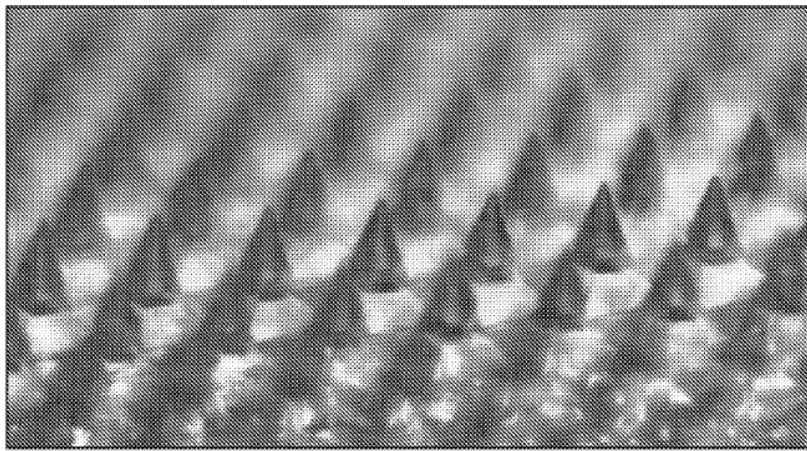


FIG. 1

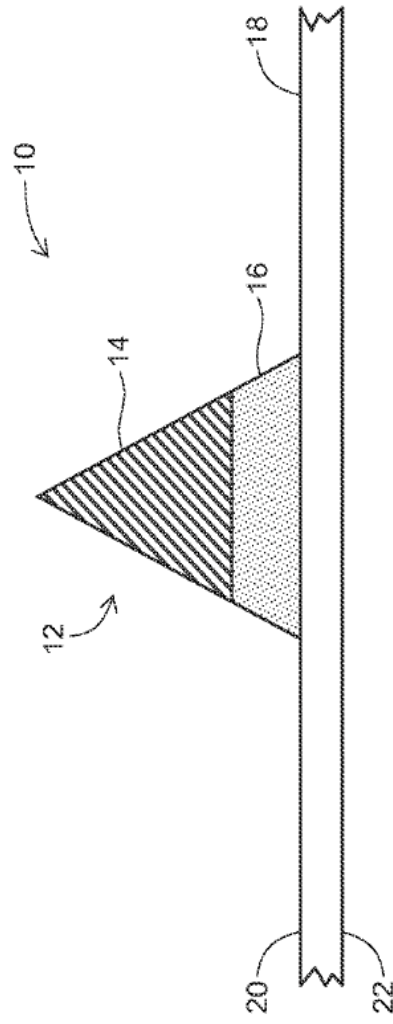


FIG. 2



FIG. 3A

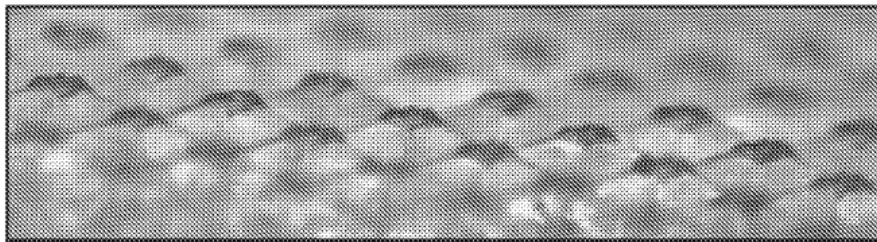


FIG. 3B

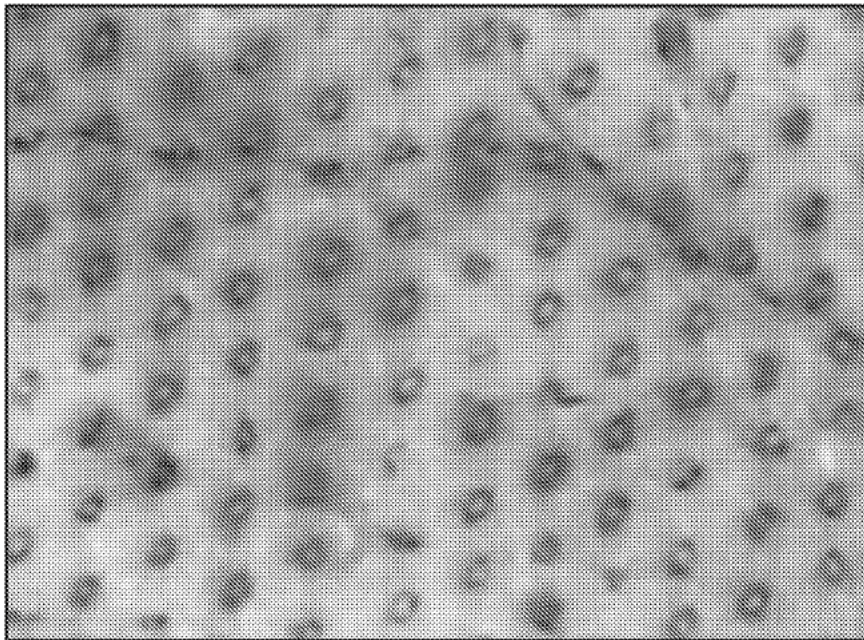


FIG. 4

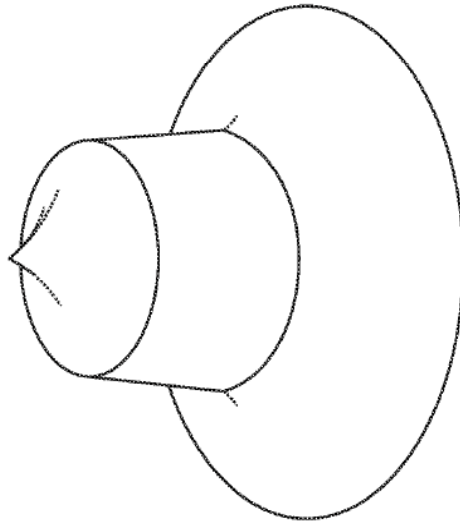


FIG. 5A

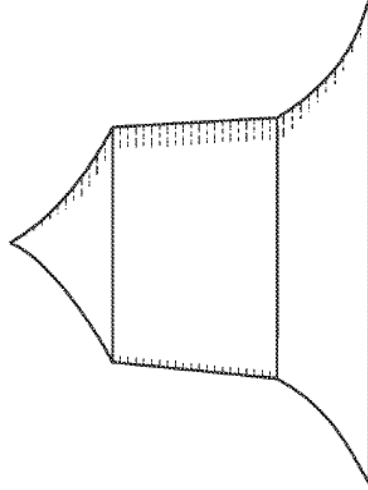


FIG. 5B

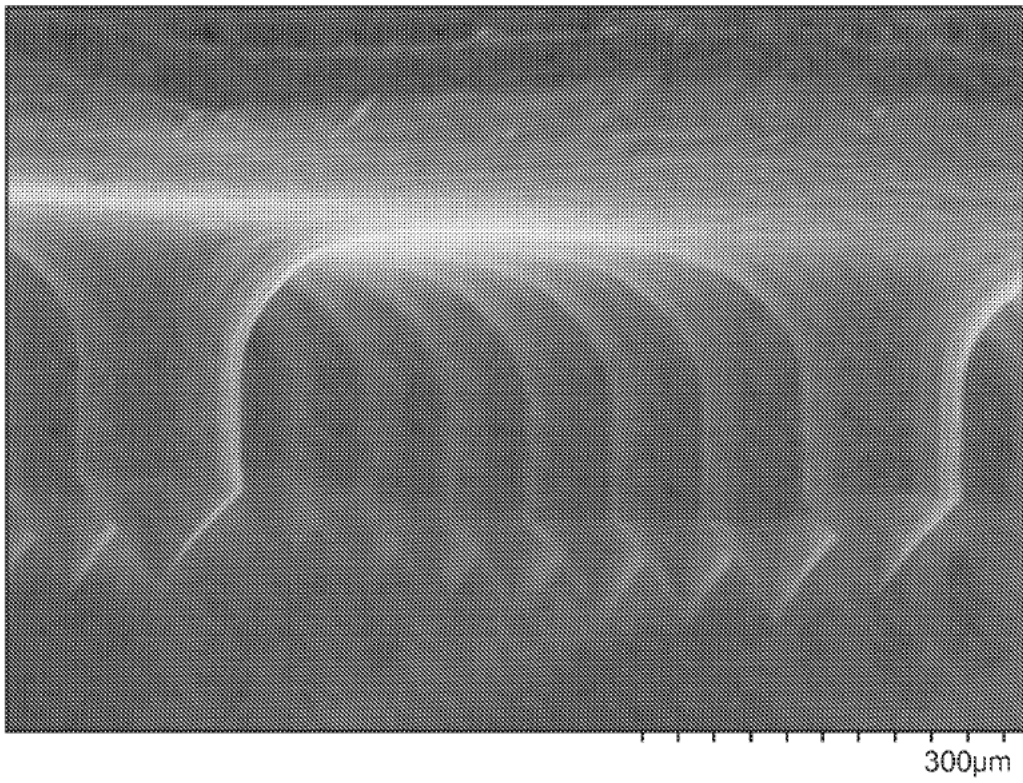


Fig. 6



FIG. 7C



FIG. 7B

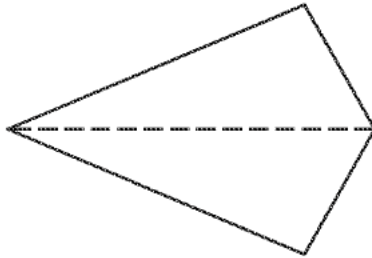


FIG. 7A

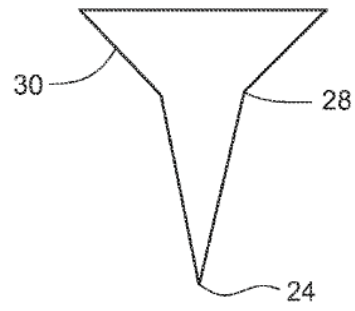


FIG. 8A

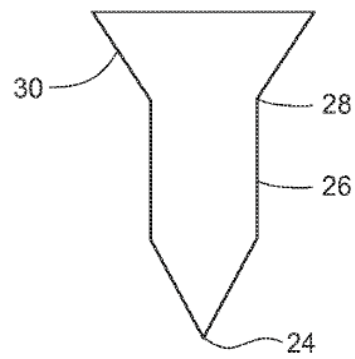


FIG. 8B