

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 903 284**

51 Int. Cl.:

A61N 1/04 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2018** **PCT/EP2018/074583**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2019** **WO19053051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2018** **E 18782313 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021** **EP 3681584**

54 Título: **Dispositivo de microagujas iontoforético**

30 Prioridad:

12.09.2017 US 201762557473 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
31.03.2022

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE y
NEW JERSEY INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(50.0%)

72 Inventor/es:

RONNANDER, JAMES PAUL y
SIMON, LAURENT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 903 284 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

Dispositivo de microagujas iontoforético

Antecedentes de la invención

5 La presente invención pertenece al campo de los dispositivos de fármacos médicos y se refiere a los sistemas transdérmicos de administración de fármacos (TDDS, por sus siglas en inglés). Se provee un dispositivo de microagujas iontoforético novedoso y su uso en la administración de fármacos a través de fármacos de administración transdérmica para profilaxis y terapia.

10 La administración oral de fármacos biológicos y farmacéuticos está limitada por una mala absorción del fármaco y/o un metabolismo de primer paso en el tracto gastrointestinal o en el hígado. La alternativa más común es la administración de fármacos mediante inyecciones subcutáneas/intramusculares o infusión intravenosa. Sin embargo, el uso de agujas hipodérmicas tiene varios inconvenientes, incluido el dolor asociado a la inyección, la necesidad de personal capacitado para administrar el fármaco, el coste de los fármacos y la esterilidad. Otra desventaja es que estas vías de administración de fármacos (excepto la infusión intravenosa) conducen a fluctuaciones en la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo que pueden provocar efectos tóxicos o un tratamiento ineficaz.

15 Por ejemplo, el succinato de sumatriptán o sumatriptán, un ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) muy atractivo, se considera el estándar de oro en la terapia antimigraña recetada. Actualmente, sumatriptán se administra en varias formas de dosificación, que incluyen vía intranasal y oral, pero también subcutánea e iontoforética. Sin embargo, cada método tiene su propia limitación que puede reducir en gran medida la voluntad del paciente de cumplir con el tratamiento. Por ejemplo, la inyección subcutánea es difícil de administrar cuando un individuo ya está incapacitado por una migraña. La tableta oral y el aerosol nasal generalmente tienen una baja biodisponibilidad de no más del 15% y 14%, respectivamente, y es probable que se acompañen de efectos secundarios de náuseas y vómitos.

25 Una alternativa mínimamente invasiva atractiva puede ser el uso de sistemas transdérmicos (TDDS), los denominados parches transdérmicos, que se pueden autoadministrar y permiten administrar fármacos a través de la piel de forma controlada y, sin embargo, fiable. La tecnología transdérmica se limita actualmente a los API de pequeñas moléculas lipofílicas debido a la fuerte barrera epidérmica de la piel. Varios métodos de permeación físicos y químicos, p. ej., mejoradores químicos, iontoforesis o microagujas, se han estudiado para aumentar la difusión y la absorción del fármaco a través de la piel. Estos métodos apuntan principalmente a alterar la estructura de la bicapa lipídica de la capa córnea de la piel para aumentar la permeación y promover la absorción sistémica del fármaco. Estos métodos se han mostrado prometedores en estudios de laboratorio, pero tienen un éxito clínico y comercial limitado.

35 Las microagujas (MN, por sus siglas en inglés) se han desarrollado como sistemas transdérmicos mínimamente invasivos y se espera que también proporcionen API de macromoléculas o compuestos hidrófilos a través de la piel. Estas microagujas pueden evitar eficazmente la capa córnea y la epidermis y llegar más allá para lograr la absorción sistémica del fármaco en la dermis subyacente. Normalmente están diseñadas con una serie de agujas de tamaño micro que se utilizan para perforar la epidermis con 'agujeros' del tamaño de una micra y crear canales para que el fármaco fluya directamente hacia la dermis subyacente, que es rica en capilares, y proveer una circulación sistémica instantánea del fármaco.

40 Las microagujas individuales están diseñadas con alturas de aproximadamente 50 a 900 μm y una densidad superficial de aproximadamente 2000 agujas/ cm^2 o menos. Estas dimensiones permiten que las agujas perforen y penetren la capa córnea y la dermis, pero no se extiendan a las fibras nerviosas y vasos sanguíneos.

Las microagujas conocidas se fabrican a partir de materiales como silicio, metal o polímero y se forman en geometrías como, por ejemplo, conos, pirámides o cilindros, y se disponen en matrices de forma circular, triangular o cuadrada.

45 Actualmente, se están desarrollando cinco tipos diferentes de matrices de microagujas (MN): MN sólidas, MN recubiertas, MN solubles, MN huecas y MN de hidrogel. Por ejemplo, la vacunación contra la influenza mediante el uso de MN huecas tiene actualmente un uso clínico generalizado.

50 Las microagujas disolventes (DMN, por sus siglas en inglés) están hechas de polímeros biodegradables hidrosolubles que incorporan el API dentro de la matriz de la microaguja. Las agujas se insertan en la epidermis donde se disuelven en minutos y, de esta manera, liberan el API en la piel y las capas de la dermis para una rápida distribución en el fluido corporal. No se dejan residuos médicos afilados para su eliminación después de su uso. Se ha demostrado que las perforaciones en la piel, creadas en el proceso, son indoloras y sanan en 3 días.

55 Se ha demostrado que la combinación de tecnologías de iontoforesis y microagujas aumenta la absorción de macromoléculas a través de la piel mientras modula la velocidad de administración del fármaco. La iontoforesis es una técnica para introducir partículas cargadas en el cuerpo a través de la piel mediante la aplicación de una corriente eléctrica local.

Los experimentos in vitro con microagujas de poli(metil vinil éter-ácido maleico) (PMVE/Ma, por sus siglas en inglés) cargadas con una macromolécula (p. ej., insulina bovina) han demostrado una mayor liberación a través de la piel porcina en comparación con la microaguja o la iontoforesis sola (Garland, Martin J. y otros "*Dissolving Polymeric Microneedle Arrays for Electrically Assisted Transdermal Drug Delivery*". J. of Controlled Release 159 (2012), 52-59).

- 5 Un estudio in vitro que utilizó microagujas de maltosa combinadas con iontoforesis en ratas sin pelo mostró un aumento de 25 veces en la liberación de metotrexato (Vemulapalli, V. y otros "*Synergistic effect of iontophoresis and soluble microneedles for transdermal delivery of methotrexato*". J. Pharm. Pharmacol. 60 (2008), 27-33). Sin embargo, estas tecnologías combinadas son limitadas y solo se pueden aplicar en una escala para la investigación básica.

- 10 El documento US 7,226,439 describe un dispositivo de microagujas que utiliza microagujas huecas para administrar fármacos a través del tejido biológico comprimiendo un depósito que contiene el fármaco por encima de las microagujas.

El documento US 7,437,189 B2 describe un dispositivo de iontoforesis capaz de administrar un fármaco ionizable de alto peso molecular a un cuerpo vivo utilizando condiciones de baja corriente o voltaje.

- 15 El documento US 2009/0082713 A1 describe un método en el que la piel se micropora mediante el uso de un dispositivo de microagujas y luego, después de la microporación, se administra una molécula de péptido a través de la piel microporada mediante el uso de la iontoforesis.

- El documento US 2008/262416 A1 describe una matriz polimérica de microagujas para la administración de compuestos macromoleculares a través de la piel que tiene múltiples microagujas sólidas a microescala, las microagujas consistiendo en una composición polimérica seca que comprende un polímero hidrosoluble como un aglutinante, un humectante/suavizante, un tensoactivo y el compuesto macromolecular.
- 20

Compendio de la invención

- La invención se define en las reivindicaciones. Se proporciona un dispositivo de matriz de microagujas poliméricos iontoforético innovador para la administración transdérmica de biomacromoléculas o macromoléculas de fármacos a través de la piel. La matriz de microagujas se compone de soluciones poliméricas solubles biodegradables disolventes que contienen moléculas encapsuladas.
- 25

- El dispositivo eliminará las deficiencias inherentes a cualquiera de las tecnologías. Por ejemplo, los sistemas de microagujas tienen un período de latencia inherente antes de que el paciente reciba el efecto terapéutico. La aplicación de una corriente eléctrica a través de la iontoforesis aumenta la difusión del fármaco para reducir el efecto de la latencia. La corriente eléctrica puede entonces regularse para producir una dosis terapéutica sostenida en el paciente.
- 30

- Además, se reduce la cantidad de corriente eléctrica requerida con el dispositivo iontoforético. La microaguja penetra la barrera de la capa córnea y, de esta manera, reduce la energía eléctrica total requerida para forzar las moléculas del fármaco a entrar en la capa dérmica. Esto reduce el tamaño del dispositivo iontoforético con requisitos de batería más pequeños, lo cual potencialmente conduce a capacidades de tratamiento más eficientes y más largas.
- 35

En un primer aspecto, se proporciona una matriz polimérica de microagujas para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel que tiene múltiples microagujas sólidas y a microescala. Según la invención, las microagujas consisten en un polímero seco. La composición de polímero líquido antes del secado comprende:

- 40 un polímero hidrosoluble como un aglutinante en una cantidad del 15 al 40% en peso, preferiblemente del 20 al 30% en peso;

un humectante/suavizante en una cantidad inferior al 2% en peso, preferiblemente de 0,5 a 1,5% en peso, más preferiblemente de alrededor de 1% en peso; y

- 45 un tensoactivo en una cantidad inferior al 2% en peso, preferiblemente de 0,05 a 1,0% en peso, más preferiblemente de alrededor de 0,1% en peso; y

el compuesto macromolecular (API) encapsulado allí en una cantidad del 1 al 15% en peso, preferiblemente del 5 al 10% en peso.

- En un segundo aspecto relacionado con ello, se proporciona un dispositivo de parche transdérmico activo, en particular, un dispositivo microiontoforético, para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel del paciente. Según la invención, los dispositivos comprenden:
- 50

una fuente de alimentación con una fuente de corriente controlable

un primer electrodo de piel, a saber, un cátodo, conectado eléctricamente a la fuente de alimentación, y

un segundo electrodo de piel, a saber, ánodo, conectado eléctricamente a la fuente de alimentación,

el segundo electrodo de piel, a saber, ánodo, comprende la matriz polimérica de microagujas de la invención como se describe en la presente memoria.

5 Un tercer aspecto es un método para la preparación de la matriz polimérica de microagujas de la invención como se describe en la presente memoria. El método de la invención comprende las etapas de:

(a) disolverse en agua:

un polímero hidrosoluble como un aglutinante, preferiblemente en una cantidad del 15 al 40% en peso, más preferiblemente del 20 al 30% en peso;

10 un humectante/suavizante, preferiblemente en una cantidad de menos del 2% en peso o del 0,5 al 1,5% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1% en peso, y

un tensoactivo, preferiblemente en una cantidad de menos del 2% en peso o del 0,05 al 1,0% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% en peso, y

el compuesto macromolecular (API), preferiblemente en una cantidad del 1 al 15% en peso, más preferiblemente del 5 al 10% en peso,

15 para preparar una composición de polímero líquido; en donde los % en peso se proveen con respecto a la composición de polímero líquido antes del secado;

(b) moldear la composición polimérica líquida en moldes flexibles que tienen la forma negativa de la micromatriz que se va a producir;

(c) secar la composición polimérica dentro del molde; y

20 (d) retirar la matriz de microagujas polimérica seca que tiene microagujas sólidas formadas del molde.

Se obtiene una matriz polimérica de microagujas que tiene el compuesto macromolecular (API) allí encapsulado. La matriz polimérica de microagujas se puede disolver al entrar en contacto con la piel debido a la solubilidad de los componentes poliméricos utilizados.

25 Un cuarto aspecto, que no forma parte de la invención, es un método para la administración transdérmica de un API macromolecular a un paciente que comprende las etapas de:

(a) microporar la piel del paciente colocando la matriz polimérica de microagujas de la invención con el API macromolecular encapsulado allí o en la piel del paciente, permitiendo así que las microagujas penetren la capa córnea de la piel, y

30 (b) aplicar corriente eléctrica anódica (+) a través de dicha matriz de microagujas, de manera que el API macromolecular cargado positivamente encapsulado allí se libere de las microagujas a la piel del paciente.

La cantidad de API liberada se puede controlar mediante el nivel de corriente anódica (+) que fluye a través de la micromatriz. Para la generación de corriente se utiliza un dispositivo micro iontoforético.

35 Incluso otro aspecto relacionado, que no forma parte de la invención, es un método para la profilaxis y/o terapia de la migraña en un paciente que la padece, que comprende la administración transdérmica de sumatriptán como API macromolecular mediante el uso de la matriz polimérica de microagujas de la invención que tiene sumatriptán como API macromolecular encapsulado allí y mediante aplicación de las etapas del método del cuarto aspecto descrito anteriormente.

40 Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente memoria para hacer referencia a uno o más de uno (a saber, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Según su uso en la presente memoria, el término "y/o" incluye todas y cada una de las combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados.

45 "Alrededor de", como se usa aquí cuando se refiere a un valor medible como, por ejemplo, una cantidad, una duración temporal, y similares, indica que el cálculo o la medición permite una ligera imprecisión en el valor (con algún enfoque de exactitud en el valor; aproximadamente o razonablemente cerca del valor; casi). Si, por alguna razón, la imprecisión proporcionada por "alrededor de" no se entiende de otra manera en la técnica con este significado ordinario, entonces "alrededor de" como se usa en la presente memoria indica al menos variaciones que pueden surgir de métodos ordinarios de medición o uso de dichos parámetros.

El compendio de más arriba de la presente invención no pretende describir cada realización descrita o cada implementación de la presente invención. La descripción detallada que sigue ejemplifica, más particularmente, realizaciones ilustrativas.

Descripción de las figuras

- 5 Figura 1: Representación esquemática de microagujas solubles para la liberación rápida o controlada del fármaco encapsulado dentro de las microagujas.

Figura 2: Imágenes de microscopio de matrices de microagujas y agujas individuales; (A-B) microagujas F1; (C-D) microagujas F2; (E-F) microagujas F3; (G-H) microagujas F4.

- 10 Figura 3: Análisis de textura con curvas de fuerza-desplazamiento del aparato con flexión en 3 puntos; (A) microaguja F1; (B) microaguja F2; (C) microaguja F3; (D) Microaguja F4. Valores promedio, n=3.

- 15 Figura 4: Perfil de permeación de microagujas cargadas con succinato de sumatriptán (SS) después de 32 horas; (A) microagujas F1, control F1 (microaguja invertida sobre la piel), control F1 + tira de cinta (15x) y solución de referencia (succinato de sumatriptán de 5 mg/mL); (B) microagujas F2, control F2, control F2 + tira de cinta (15x) y solución de referencia; (C) microagujas F3 y solución de referencia. Valores promedio $\pm$ DE, n=3; solución de referencia, n=6.

Figura 5: Perfil de permeación de microagujas cargadas con succinato de sumatriptán (SS) después de 8 horas; microaguja F1 con corriente eléctrica, 0,6 mA/cm² (Valores promedio $\pm$ DE, n=3), solo microaguja F1 (Valores promedio $\pm$ DE, n=2).

- 20 Figura 6: Fotografías e imágenes de microscopio de muestras de tejido de minicerdo después de experimentos de difusión; (A) foto de una muestra de tejido de minicerdo en blanco; (B-C) fotos de piel de minicerdo tratada con una matriz de microagujas F2 que contiene un indicador amarillo de nitrazina (tinte azul); (D) imagen de microscopio de tejido de minicerdo en blanco (10x mag); (E) imagen de microscopio de piel de minicerdo tratada con matriz de microagujas F1, sin indicador (10x mag); (F) piel de minicerdo con imagen de microscopio tratada con matriz de microagujas F1, sin indicador (50x magn.).

- 25 Figura 7: (A-B) fotografías de matrices de DMN de PVP al 20% que dan como resultado burbujas y efecto de formación de perlas; (C-D) fotografías de la formulación F3 que demuestran matrices DMN flexibles sin burbujas ni efecto de formación de perlas.

- 30 Figura 8: Un dibujo esquemático de un dispositivo de administración transdérmica de fármacos de la presente invención, que comprende una fuente de alimentación (10) con una fuente de corriente controlable y dos electrodos cutáneos (20, 30), cada uno en conexión eléctrica con la fuente de alimentación (10). El cátodo (30) se puede poner en contacto directo con la piel de un paciente (50). Se puede aplicar corriente catódica (-) al tejido de la piel a través de la fuente de alimentación (10) y del cátodo (30). Según la invención, el ánodo (20) comprende o lleva la matriz polimérica de microagujas (22). Tras la fijación del dispositivo a la piel del paciente, las microagujas de la matriz de microagujas anódicas (22) pueden penetrar la piel y así llegar a través de la capa córnea (52) al tejido subyacente de la epidermis (54). Se puede aplicar corriente anódica al tejido de la piel a través de la fuente de alimentación (10) y del ánodo (20). Las moléculas cargadas del API encapsuladas en las microagujas poliméricas se liberan de forma activa a través de la fuerza electromotriz y entran en el tejido de la epidermis (54) y finalmente en la circulación del paciente.

Descripción detallada de la invención

- 40 La matriz polimérica de microagujas se prepara a partir de una composición de polímero líquido que, antes del secado, comprende un disolvente, en particular, agua, un polímero hidrosoluble como un aglutinante, que es el componente principal, pero también de un humectante/suavizante y un tensoactivo, el compuesto macromolecular (API) está encapsulado en dicha composición polimérica. Durante el secado de la composición polimérica, la mayor parte del disolvente, a saber, el agua, se volatiliza.

- 45 Cabe señalar que otros excipientes como, por ejemplo, tampones, agentes de ajuste del pH, disolventes, agentes solubilizantes o estabilizadores o similares pueden estar presentes en pequeñas cantidades, dependiendo principalmente de la naturaleza química y física del API que se incluirá/encapsulará en la composición de polímero. Sin embargo, en una realización particular, la composición polimérica carece de dichos otros excipientes y se proporciona una matriz polimérica de microagujas que consta únicamente del polímero hidrosoluble, el humectante/suavizante, el tensoactivo y el compuesto macromolecular encapsulado (API).

- 50 La matriz de microagujas de la invención se compone básicamente de un polímero hidrosoluble o biodegradable para formar microagujas sólidas solubles. Dichos polímeros biodegradables se seleccionan preferiblemente de hidroxiácidos como, por ejemplo, ácido láctico y ácido glicólico, polilactida, poliglicólido, polilactida-co-glicólido y copolímeros con PEG, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, ácido (poli)butírico, ácido (poli)valérico, poli(lactida-co-caprolactona) y similares. En una realización más preferida, el polímero degradable hidrosoluble es

polivinilpirrolidona (PVP), la más preferida es una PVP de viscosidad media que tiene un peso molecular (Pm) promedio de 30.000 a 50.000 y preferiblemente de alrededor de 40.000, en general disponible como polímero PVP-K30.

5 Un humectante y un suavizante preferidos incluyen preferiblemente urea, alcohol polihídrico como, por ejemplo, glicerol (glicerina), sorbitol, xilitol o un PEG de bajo peso molecular, 1-2-propilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butilenglicol, o 1,2,6-hexanotriol, alfa hidroxácidos, dimeticona, metil glucet-20, extracto de plancton y manitol. Uno de los preferidos es el glicerol.

10 Un tensoactivo preferido es un tensoactivo o emulsionante no iónico. Los tensoactivos no iónicos incluyen polietoxilatos, alcoholes grasos (p. ej., ceteth-20 (un éter cetílico de óxido de polietileno que tiene un promedio de alrededor de 20 unidades de óxido de etileno) y otros tensoactivos no iónicos "BRIJ" .RTM disponibles de ICI Americas, Inc. (Wilmington, Del.)), cocamidopropil betaína, alquilfenoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, sorbitano o polioxietilensorbitán.

15 Los emulsionantes pueden reducir la tensión interfacial entre fases y mejorar la formulación y estabilidad de una emulsión. Los emulsionantes pueden ser emulsionantes no iónicos, catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos (es preciso ver McCutcheon's (1986); Patentes de Estados Unidos Nos. 5,011,681; 4,421,769; 3,755,560.

20 Ejemplos no restrictivos incluyen ésteres de glicerina, ésteres de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol, ésteres de sorbitol, ésteres de anhídridos de sorbitano, copolímeros de ácido carboxílico, ésteres y éteres de glucosa, éteres etoxilados, alcoholes etoxilados, fosfatos de alquilo, fosfatos de éter graso de polioxietileno, amidas de ácidos grasos, lactilatos de acilo, jabones, estearato de TEA, oleth-3 fosfato DEA, polietilenglicol 20 monolaurato de sorbitol (polisorbato 20), polietilenglicol 5 esteroide de soja, esteareth-2, esteareth -20, steareth-21, cetareth-20, PPG-2 diestearato de éter de metil glucosa, ceteth-10, polisorbato 80, cetilfosfato, cetilfosfato de potasio, cetilfosfato de dietanolamina, polisorbato 60, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100 y mezclas de ellos. Uno de los preferidos es el polisorbato 80.

25 En las realizaciones preferidas, el fármaco o compuesto (API) encapsulado en la matriz polimérica de microagujas es macromolecular y es hidrófilo. En realizaciones más preferidas, el API se selecciona de alcaloides, preferiblemente, alcaloides neuroactivos y mezclas de ellos. El API más preferido es el agente antimigraña sumatriptán (número de registro CAS: 103628-46-2) o un derivado de aquel, particularmente, succinato de sumatriptán.

30 Para preparar la matriz polimérica de microagujas de la invención, se prefiere disolver todos los componentes de la composición polimérica en las cantidades específicas descritas en otra parte en la presente memoria, preferiblemente PVP, glicerol, polisorbato 80 y el API en agua como el disolvente preferido. Se pueden verter alrededor de 2 mL de la solución de polímero líquido en moldes negativos, que son flexibles y están, preferiblemente, hechos de un elastómero de silicio seco. La forma de la matriz de microagujas se provee por el molde flexible. Los moldes se secan preferiblemente durante la noche y a temperatura ambiente. Después del
35 secado, las matrices sólidas de microagujas se pueden despegar de los moldes y se pueden almacenar en recipientes sellados resistentes a la humedad.

Ejemplos

1. Sustancias químicas y reactivos

40 Succinato de sumatriptán [3- [2- (dimetilamino) etil] -N-metilindol-5-metanosulfonamida succinato (1:1)] (PM = 413,5) de Meohs Fine Chemicals (Iberica SL), polivinilpirrolidona (Kollidon K30, PM = 40.000, BASF, Ludwigshafen, Alemania); glicerol (glicerina) de P&G Chemicals (Cincinnati, OH); Polisorbato 80 de Croda (New Castle, DE); y amarillo nitrazina de Alfa Aesar (Ward Hill, MA).

2. Preparación de matrices de microagujas de sumatriptán

45 Preparar las formulaciones solubles de microagujas con succinato de sumatriptán encapsulado; se disolvieron PVP, glicerol, polisorbato 80 y succinato de sumatriptán en agua para formar 2,0 mL de solución.

Se adquirieron moldes negativos de una matriz de microagujas de silicio curado con platino (PDMS) de LTS Lohmann Therapie-Systeme AG (Andernach, Alemania). Los moldes de silicona PDMS se llenaron con la solución de PVP-sumatriptán utilizando el método descrito por Ripolin y otros ("*Successful application of large microneedle patches by human volunteers*". Int. J. Pharm. 521 (2017), 92-101).

50 A continuación, los moldes se secaron durante la noche en bancos en condiciones ambientales y a temperatura ambiente. Las matrices de microagujas secas se despegaron cuidadosamente de los moldes y se almacenaron en recipientes sellados resistentes a la humedad.

Se adoptó el mismo procedimiento para preparar cuatro formulaciones de microagujas PVP-sumatriptán (PVP-S) diferentes. Las matrices de microagujas se prepararon utilizando las concentraciones de soluciones de PVP-S enumeradas en la Tabla 1.

- 5 La Tabla 1 enumera la composición húmeda de microagujas (% en peso) antes del secado. Las DMN contenían polímero PVP hidrosoluble como un aglutinante, glicerol como un humectante y suavizante, y polisorbato 80 como un tensoactivo.

Formulación	Succinato de sumatriptán	PVP	Glicerina	PS 80
F1	10,0	30,0	1%	1%
F2	5,0	30,0	1%	1%
F3	5,0	20,0	1%	1%
F4	15,0	30,0	1%	1%

- 10 El sumatriptán no se disolvió completamente en la solución a la concentración superior formulada de F4 (15% en peso). Sin embargo, se produjeron matrices F4 DMN para caracterizar el efecto de una mayor concentración de fármaco en las propiedades físicas de DMN.

- 15 La formulación de la matriz de microagujas y los procedimientos de procesamiento se desarrollaron teniendo en cuenta las preocupaciones de fabricación. Con este fin, nos enfocamos en materiales que pudieran mezclarse fácilmente, con mezcladores de uso común, para formar una solución acuosa. El sistema resultante debe ser fácil de desgasificar. El compuesto de succinato de sumatriptán hidrófilo se formuló usando un polímero de polivinilpirrolidona K30 de viscosidad media, fácilmente soluble. El polímero se disolvió en agua y se desgasificó fácilmente mezclándolo lentamente o sentándolo sobre la mesa de trabajo.

- 20 Los experimentos iniciales formularon DMN con 20% en peso de PVP y agua que dan como resultado matrices DMN vidriosas y quebradizas que contienen burbujas de aire. Esta solución mostró una alta tensión superficial que resultó en un efecto de formación de perlas que impidió que la solución cubriera completamente los moldes redondos de DMN. Se añadió polisorbato 80 como tensoactivo para reducir la tensión superficial y minimizar el efecto de burbujeo y formación de perlas. Se añadió glicerol como humectante para retener la humedad y aumentar la flexibilidad para aplicaciones en superficies cutáneas no uniformes (Figura 7).

3. Caracterización microscópica de matrices de microagujas

- 25 Se llevó a cabo una caracterización visual de las matrices de microagujas utilizando microscopios ópticos (Nikon Optiphot-2, Nikon, Japón), visor digital (Nikon D5-Fi1, Nikon Corp, Japón) y software de imágenes (NIS-Elements, Nikon, Japón).

- 30 Todas las microagujas mantuvieron una apariencia, forma y dimensiones coherentes independientemente de la composición de PVP-S. Cada matriz tenía un aspecto opaco, blanquecino y contenía 600 agujas en una región circular de 10 mm de diámetro. Las agujas individuales tenían la forma de una pirámide con una altura de 500 μm y un ancho de base de 300 μm . La distancia de paso entre DMN (de centro a centro) fue de 350 μm (Figura 2).

4. Prueba mecánica de matrices de microagujas

- 35 Se requirió una máquina de prueba de tracción (TA.XTPlus, Stable Microsystems Ltd, Godalming, Reino Unido) para evaluar si las DMN pueden penetrar la piel. La fuerza de falla mecánica de las matrices de microagujas se midió usando el instrumento en modo de compresión equipado con un aparato de flexión en 3 puntos (HPD/3PB, Stable Microsystems Ltd, Godalming, Reino Unido). Las microagujas se almacenaron durante más de 24 horas a 25°C y 45% de humedad relativa antes de llevar a cabo las pruebas. Una vez que se cargó una sola matriz de microagujas en el soporte estacionario, una sonda de sensor aplicó una fuerza axial a las DMN a una velocidad de 0,1 mm/s. La prueba se canceló cuando se alcanzó un desplazamiento máximo (5 mm) o la fuerza disminuyó por debajo del umbral (<0,1 N).

- 40 El comportamiento mecánico de las agujas se determinó con un analizador de textura equipado con un aparato de flexión en 3 puntos. Las matrices de DMN se sometieron a un desplazamiento axial de 5 mm (0,1 mm/s) para medir la fuerza de falla de una DMN. Ninguna de las matrices DMN se fracturó durante la prueba. Se generaron perfiles de fuerza versus desplazamiento (análogos a las curvas de tensión-deformación), basados en valores de fuerza promedio (n=3), para todas las formulaciones (Figura 3). Se utilizó un microscopio óptico para inspeccionar las

agujas antes y después de las pruebas mecánicas. La fuerza aplicada provocó que algunas agujas se doblaran pero no se rompieran (a saber, fracturas).

5. Preparación de la piel y medición de TEWL

5 [Las muestras de tejido de piel de minicerdos hembras de Göttingen enteras se adquirieron del Servicio Agrícola de Ellegaard Göttingen Minipigs (Dalmose, Dinamarca). Los tejidos se descongelaron a temperatura ambiente y se aclararon con agua. La piel del lomo del minicerdo se cortó en un grosor de 800 µm usando un dermatomo eléctrico Acculan 3T1 (Aesculap AG, Tuttlingen, Alemania). La piel dermatomizada se perforó en muestras de 25 mm de diámetro, se congeló y se almacenó para su uso dentro de un período de 9 meses.

10 La penetración de microagujas también se puede evaluar midiendo la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, por sus siglas en inglés) con un dispositivo TEWL (Biox AquaFlux, AF200, Londres, Reino Unido). Esta evaluación se llevó a cabo en muestras seleccionadas de piel de minicerdo antes y después de la inserción de una matriz de microagujas en la piel. En aras de la comparación, también se llevaron a cabo pruebas antes y después de la eliminación de la capa córnea utilizando el método de extracción de cinta. Esta técnica consistió en aplicar cinta acrílica estándar de 19 mm (3/4") de diámetro al lado de la capa córnea de la piel durante 10 segundos y retirarla. El

15 procedimiento se repitió 15 veces para asegurar la eliminación completa de la capa córnea.

El efecto de la aplicación de microagujas sobre la función de barrera de la piel del minicerdo se evaluó utilizando la pérdida de agua transepidérmica (TEWL). El contenido de pérdida de agua se utilizó para medir la calidad de las muestras de piel de minicerdo antes y después del tratamiento utilizando la Formulación 1 (Tabla 2). Las matrices de DMN se aplicaron a la piel y se mantuvieron en el lugar durante 15 segundos y luego se retiraron. Esto se comparó con los resultados de la piel de minicerdo antes y después de la eliminación de la capa córnea mediante el uso del

20 método de extracción de cinta (15x).

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis TEWL de piel de minicerdo; (A) Antes y después del tratamiento con microagujas de formulación F1 durante 15 segundos; (B) Antes y después de la tira de cinta (15x); valores promedio $\pm$ DE.

Muestra	Peso de la piel (mg)	TEWL (g/m²h)		
		Pretratamiento	Postratamiento	Diferencia
A. Inserción de microagujas				
1	385	14,62	74,13	59,51
2	415	12,58	73,45	60,87
3	415	18,33	73,99	55,66
Promedio ± DE		15,18 ± 2,92	73,86 ± 0,36	58,68 ± 2,70
B. Tira de cinta (15x)				
1	445	14,02	66,78	52,76
2	465	16,38	73,90	57,52
3	435	15,68	70,56	54,88
Promedio ± DE		15,36 ± 1,21	70,41 ± 3,56	55,05 ± 2,38

6. Estudios de difusión in vitro

Se llevaron a cabo experimentos en celdas de Franz verticales (Glastechnik, Gräfenroda, Alemania) con un área de difusión de 1,595 cm². Las pieles se descongelaron y se colocaron sobre una mesa de trabajo con la capa córnea mirando hacia arriba. Para imitar condiciones realistas, las muestras no se humedecieron previamente con agua.

30 Las matrices de microagujas PVP-S preparadas previamente se introdujeron en la capa dérmica utilizando un

- dispositivo personalizado para proporcionar condiciones de aplicación estandarizadas que aplicaron una fuerza de impulso uniforme (aproximadamente 150 N/cm²) a través de la matriz de microagujas durante la inserción. Después de este tratamiento, las muestras de piel se colocaron suavemente en una celda de Franz con la base de la DMN mirando hacia el compartimento del donante. La celda receptora se llenó con 10 mL de solución tamponada con fosfato (pH 7,4) (PBS, por sus siglas en inglés) que contenía azida sódica (0,1%, p/p), se agitó y se controló a 32°C. A intervalos predeterminados, la solución receptora se extrajo por completo y se reemplazó con PBS nueva para mantener las condiciones sumidero. Los residuos del fármaco, que quedaron en las muestras después de los experimentos de difusión in vitro, se extrajeron agitando las secciones de piel durante 24 horas en 5 mL de metanol.
- Las alícuotas, extraídas del compartimento receptor, se analizaron usando un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) (Jasco LC-2000Plus Series, Tokio, Japón). La HPLC se equipó con un detector de UV (Jasco 2077) y una columna Kromasil C18 (250 x 4,6 mm, 5 µm, VDS Optilab, Berlín, Alemania). La fase móvil consistió en una mezcla de solución de dihidrogenofosfato de sodio y acetonitrilo, pH 3,2 (90:10), fluyendo a una velocidad de 1,5 mL/min. El volumen de inyección fue de 20 µl y la detección de UV se estableció en 227 nm.
- La difusión transdérmica del API a través de pieles de minicerdos hembra se midió utilizando matrices de microagujas preparadas a partir de las formulaciones F1, F2 y F3. La cantidad acumulada (µg/cm²) del fármaco, en las tres formulaciones, se registró durante un período de 32 horas. También se llevaron a cabo experimentos de difusión pasiva (control) para compararlos con matrices de microagujas (formulación F1 y F2) aplicadas a la piel del minicerdo de manera invertida (a saber, agujas mirando hacia arriba). Se llevaron a cabo experimentos de difusión pasiva adicionales utilizando matrices de microagujas invertidas (formulación F1 y F2) en la piel del minicerdo después de la eliminación de la capa córnea mediante el método de extracción de cinta adhesiva (15x). Se determinó el transporte transdérmico de una solución de donante de referencia, que contenía 5 mg/ml de sumatriptán en PBS (pH 7,4) (Figura 4).
- Los datos, incluida la carga de fármaco de microagujas (µg/cm²); cantidades acumuladas, Q (µg/cm²); porcentaje liberado a las 24 horas; flujo en estado estacionario de sumatriptán, J_{ss} (µg/cm² h); sumatriptán retenido en la piel (µg/cm²) y el tiempo de latencia (h) se registraron o calcularon (Tabla 3). El flujo en estado estacionario y el tiempo de latencia (h) se aproximaron para todos los experimentos tomando la pendiente de la porción en estado estacionario de las curvas de flujo acumulado. El flujo en estado estacionario se produjo en matrices de microagujas y muestras invertidas de cinta extraída en un plazo de 2 a 8 horas. Las muestras de control y de referencia tardaron de 24 a 32 horas en alcanzar el flujo en estado estacionario. El fármaco se extrajo de la piel disolviendo las muestras en metanol.

La Tabla 3 enumera los datos de difusión de succinato de sumatriptán para los experimentos con células de Franz después de 32 horas; valores promedio ± DE.

Muestra	Tamaño de la muestra	Carga de fármaco (µg/cm ²)	Cantidad acumulada, Q ₂₄ (µg/cm ²)	Porcentaje liberado en 24 h (%)
Solución de referencia	n = 6	421 ± 3,4*	15 ± 22	2,4 ± 3,5
F1 (control)	n = 3	10684 ± 192	1491 ± 1066	13,9 ± 9,9
F1 (invertida) + tira de cinta (15x)	n = 3	10820 ± 130	5904 ± 2379	54,7 ± 22,5
F1 microaguja	n = 3	11070 ± 84	7598 ± 223	68,6 ± 2,5
F2 (control)	n = 3	5499 ± 184	443 ± 388	8,0 ± 6,9
F2 (invertida) + tira de cinta (15x)	n = 3	5361 ± 89	3585 ± 681	67,0 ± 13,5
F2 microaguja	n = 3	5522 ± 111	4059 ± 179	73,5 ± 3,8
F3 microaguja	n = 3	5433 ± 161	4291 ± 367	78,9 ± 4,5
Muestra	Tamaño de la muestra	Flujo de sumatriptán, J _{ss} (µg/cm ² h)	Sumatriptán retenido en la piel (µg/cm ²)	Tiempo de latencia (h)

Muestra	Tamaño de la muestra	Carga de fármaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad acumulada, Q_{24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Porcentaje liberado en 24 h (%)
Solución de referencia	n = 6	$1,3 \pm 2,0$	56 ± 39	$13,5 \pm 3,1$
F1 (control)	n = 3	78 ± 52	419 ± 250	$6,0 \pm 2,4$
F1 (invertida) + tira de cinta (15x)	n = 3	458 ± 325	NT	$1,5 \pm 0,22$
F1 microaguja	n = 3	395 ± 31	367 ± 35	$0,65 \pm 0,19$
F2 (control)	n = 3	30 ± 24	419 ± 250	$9,4 \pm 1,6$
F2 (invertida) + tira de cinta (15x)	n = 3	193 ± 86	NT	$1,5 \pm 0,16$
F2 microaguja	n = 3	192 ± 19	188 ± 42	$< 0,1$
F3 microaguja	n = 3	268 ± 62	136 ± 120	$< 0,1$

Después de la difusión, las muestras de piel se inspeccionaron visualmente para determinar si las microagujas estaban completamente disueltas y habían penetrado en la piel. Fue posible implementar este procedimiento porque se agregó a la mayoría de las microagujas un indicador (amarillo nitrazina, 0,01% p/p), que apareció azul en la piel. Las matrices de microagujas se disolvieron completamente para las formulaciones F1, F2, F3 y se demostró que penetran en la piel.

Una fotografía de piel tratada con microaguja de formulación F2 muestra patrones de matriz en la piel con marcas azul oscuro donde las microagujas penetraron en la piel (Figura 6). Se observaron en el microscopio cavidades de aguja, en piel de minicerdo tratada con microagujas F1 sin indicador amarillo nitrazina (Figura 6). La Figura 6 se produjo con un microscopio óptico (Swift-Duo Vision Engineering, Woking, Reino Unido) y software de imágenes (M3 Metrology, Vision Engineering, Woking, Reino Unido).

En un experimento separado, se midió la difusión transdérmica activa del API usando iontoforesis (a saber, corriente eléctrica) en pieles de minicerdos hembra usando matrices de microagujas preparadas a partir de la formulación F1. Para muestras de iontoforesis, una corriente de $0,6 \text{ mA}/\text{cm}^2$ se aplicó a lo largo de un electrodo de ánodo ubicado en la microaguja y un electrodo de cátodo ubicado en el compartimento receptor de la celda de Franz. La cantidad acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) del fármaco, en la formulación, se registró durante un período de 8 horas. En aras de la comparación, se llevaron a cabo experimentos de difusión no iontoforética con matrices de microagujas utilizando el mismo lote de piel de minicerdo hembra. Se seleccionó un período de 8 horas como apropiado porque la mayoría de los regímenes de tratamiento iontoforético duran menos de 8 horas.

Los datos, incluida la carga de fármaco de microagujas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$); cantidades acumuladas, Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$); porcentaje liberado a las 8 horas; flujo en estado estacionario de sumatriptán, J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$) y el tiempo de latencia (h) se registraron o calcularon (Tabla 4). El flujo en estado estacionario y el tiempo de latencia (h) se aproximaron para todos los experimentos tomando la pendiente de la porción de estado estacionario de las curvas de flujo acumulado. El flujo en estado estacionario se produjo en matrices de microagujas y muestras invertidas de cinta extraída en un plazo de 4 a 8 horas.

La [Tabla 4](#) enumera los datos de difusión activa de succinato de sumatriptán para los experimentos con células de Franz después de 8 horas; valores promedio $\pm$ DE; iontoforesis con corriente eléctrica de $0,6 \text{ mA}/\text{cm}^2$.

Muestra	Tamaño de la muestra	Carga de fármaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad acumulada, Q_8 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Porcentaje liberado en 24 h (%)
F1 microaguja	n = 2	$10338 \pm 9,0$	1832 ± 581	$17,7 \pm 5,6$
F1 microaguja + iontoforesis	n = 3	10798 ± 371	2315 ± 476	$21,5 \pm 4,9$

Muestra	Tamaño de la muestra	Flujo de sumatriptán, J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$)	Tiempo de latencia (h)	
F1 microaguja	n = 2	274 ± 73	$1,4 \pm 0,37$	
F1 Microaguja + iontoforesis	n = 3	305 ± 72	$0,32 \pm 0,34$	

5 Aunque en la presente memoria se han ilustrado y descrito realizaciones específicas con el propósito de describir las realizaciones preferidas, las personas con experiencia ordinaria en la técnica apreciarán que una amplia variedad de implementaciones alternativas o equivalentes calculadas para lograr los mismos propósitos pueden ser sustituidas por las realizaciones específicas que se muestran y describen sin apartarse del alcance de la presente invención. La presente solicitud está destinada a cubrir cualquier adaptación o variación de las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria. Por lo tanto, se pretende manifiestamente que esta invención esté limitada únicamente por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una matriz polimérica de microagujas para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel que tiene múltiples microagujas sólidas a microescala, consistiendo las microagujas en una composición polimérica seca que comprende:
 - 5 15 al 40% en peso de un polímero hidrosoluble como aglutinante,
menos del 2% en peso de un humectante/suavizante, y
menos del 2% en peso de un tensoactivo;
y
1 al 15% en peso del compuesto macromolecular (API) allí encapsulado,
 - 10 en donde los % en peso se proveen con respecto a la composición de polímero líquido antes del secado.
2. La matriz de microagujas de la reivindicación 1, en donde el polímero hidrosoluble es polivinilpirrolidona (PVP).
3. La matriz de microagujas de la reivindicación 2, en donde el polímero hidrosoluble es PVP de viscosidad media que tiene un peso molecular (Pm) promedio de alrededor de 40.000.
4. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el humectante y suavizante es glicerol.
- 5 15 5. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tensoactivo es polisorbato 80.
6. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto macromolecular (API) es hidrófilo.
7. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto macromolecular (API) es sumatriptán o succinato de sumatriptán.
8. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polímero hidrosoluble está presente en la composición de polímero líquido antes del secado en una cantidad del 20 al 30% en peso.
9. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el humectante y el suavizante están presentes en la composición de polímero líquido antes del secado en una cantidad de 0,5 a 1,5% en peso.
10. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tensoactivo está presente en la composición de polímero líquido antes del secado en una cantidad de 0,05 a 1,0% en peso.
11. La matriz de microagujas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto macromolecular (API) está presente en la composición de polímero líquido antes del secado en una cantidad del 5 al 10% en peso.
12. Un dispositivo de parche transdérmico activo para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel, que comprende:
 - una fuente de alimentación con fuente de corriente controlable,
 - 35 un cátodo de piel conectado eléctricamente a la fuente de alimentación, y
un ánodo de piel conectado eléctricamente a la fuente de alimentación, en donde el ánodo comprende la matriz polimérica de microagujas según una de las reivindicaciones precedentes.
13. Un método para la preparación de una matriz polimérica de microagujas como se caracteriza en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:
 - 40 disolver
15 al 40% en peso de un polímero hidrosoluble como aglutinante,
menos del 2% en peso de un humectante/suavizante, y
menos del 2% en peso de un tensoactivo, y

1 al 15% en peso de un compuesto macromolecular (API) en agua, para preparar una composición polimérica líquida; en donde los % en peso se proveen con respecto a la composición de polímero líquido antes del secado;

moldear la composición de polímero líquido en moldes flexibles que tienen la forma negativa de la micromatriz que se va a producir;

5 secar la composición polimérica dentro del molde; y

retirar la matriz de microagujas polimérica seca que ha formado microagujas sólidas del molde.

10 14. Una matriz polimérica de microagujas según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel, estando además configurada dicha matriz polimérica de microagujas para la administración transdérmica de un API macromolecular a un paciente y la aplicación de una corriente eléctrica anódica a través de la matriz de microagujas, de modo que el API macromolecular se pueda liberar de las microagujas a la piel del paciente.

15 15. Una matriz polimérica de microagujas según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel, estando además configurada dicha matriz polimérica de microagujas para la administración transdérmica de un API macromolecular a un paciente según la reivindicación 14, en donde dicha matriz polimérica de microagujas se configura además de modo que la cantidad de API liberada es controlable por el nivel de corriente anódica que fluye a través de la micromatriz.

20 16. Una matriz polimérica de microagujas según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la administración de compuestos macromoleculares (API) a través de la piel, estando además configurada dicha matriz polimérica de microagujas para la profilaxis y terapia de la migraña en un paciente que la padece, en donde la matriz polimérica de microagujas comprende además sumatriptán como el compuesto macromolecular (API) encapsulado dentro de dicha matriz polimérica de microagujas.

Sistema de Microagujas Solubles
(Fármaco Succinato de Sumatripán Encapsulado)

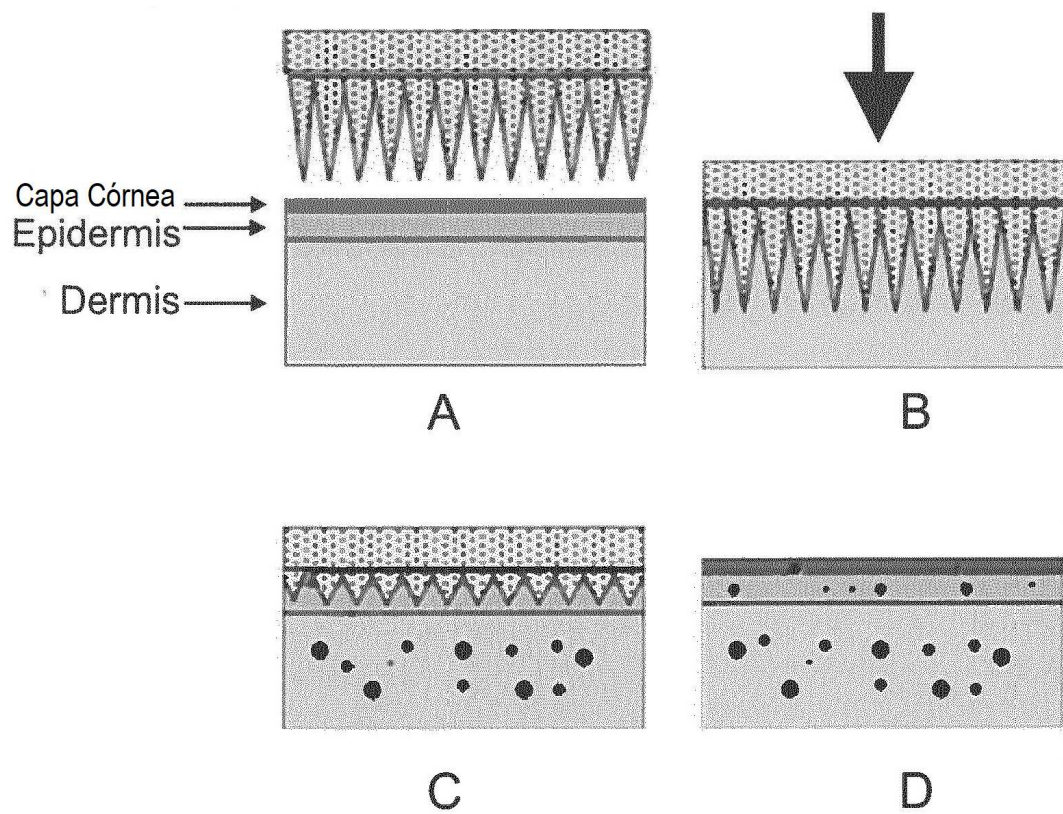


Fig. 1

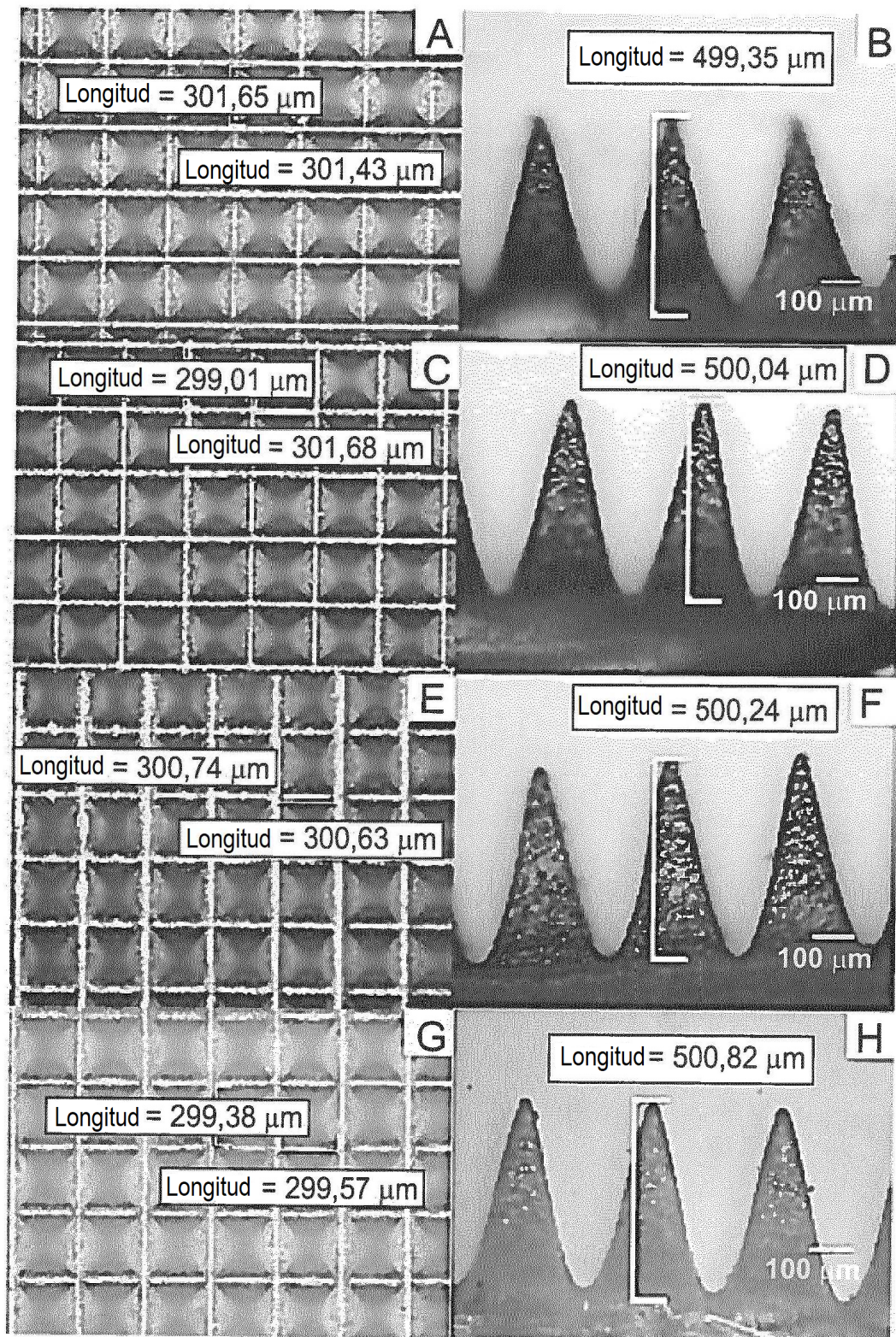


Fig. 2

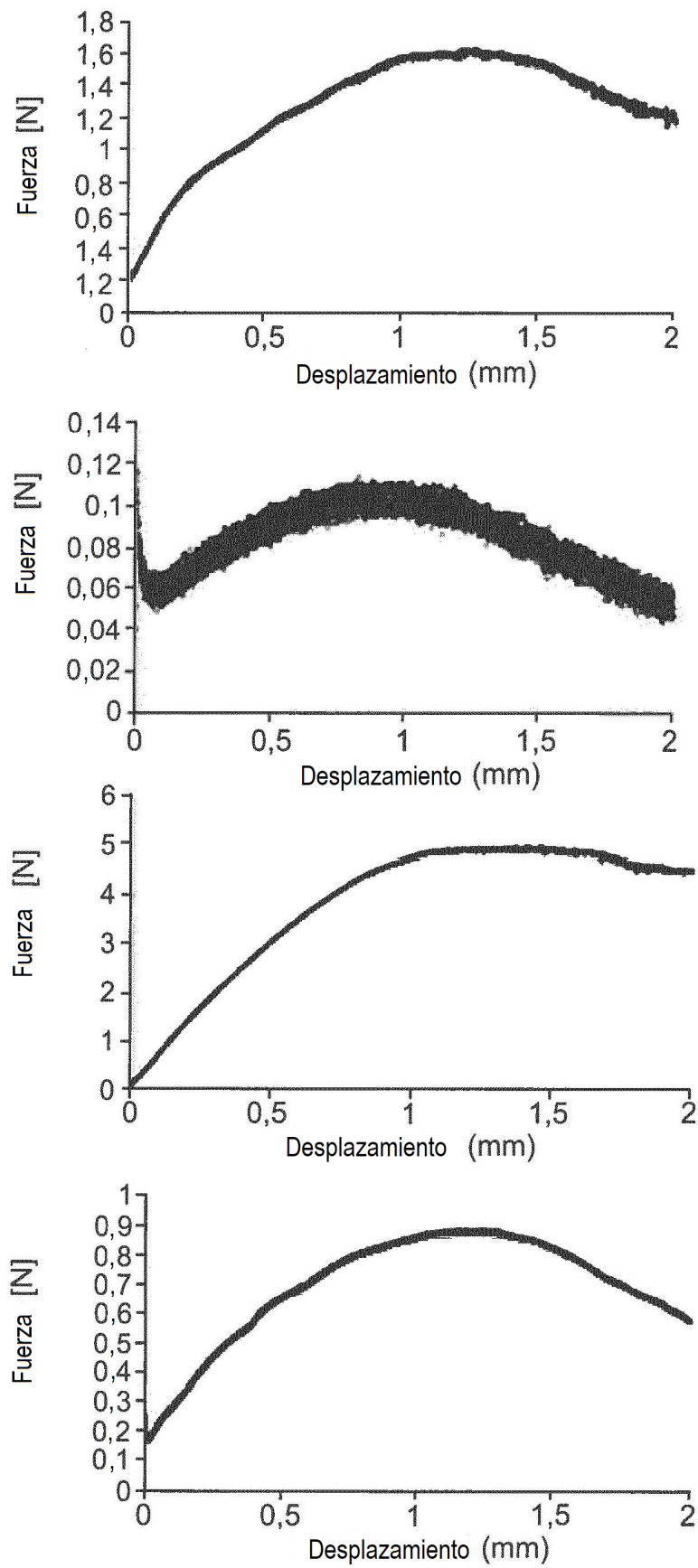


Fig. 3

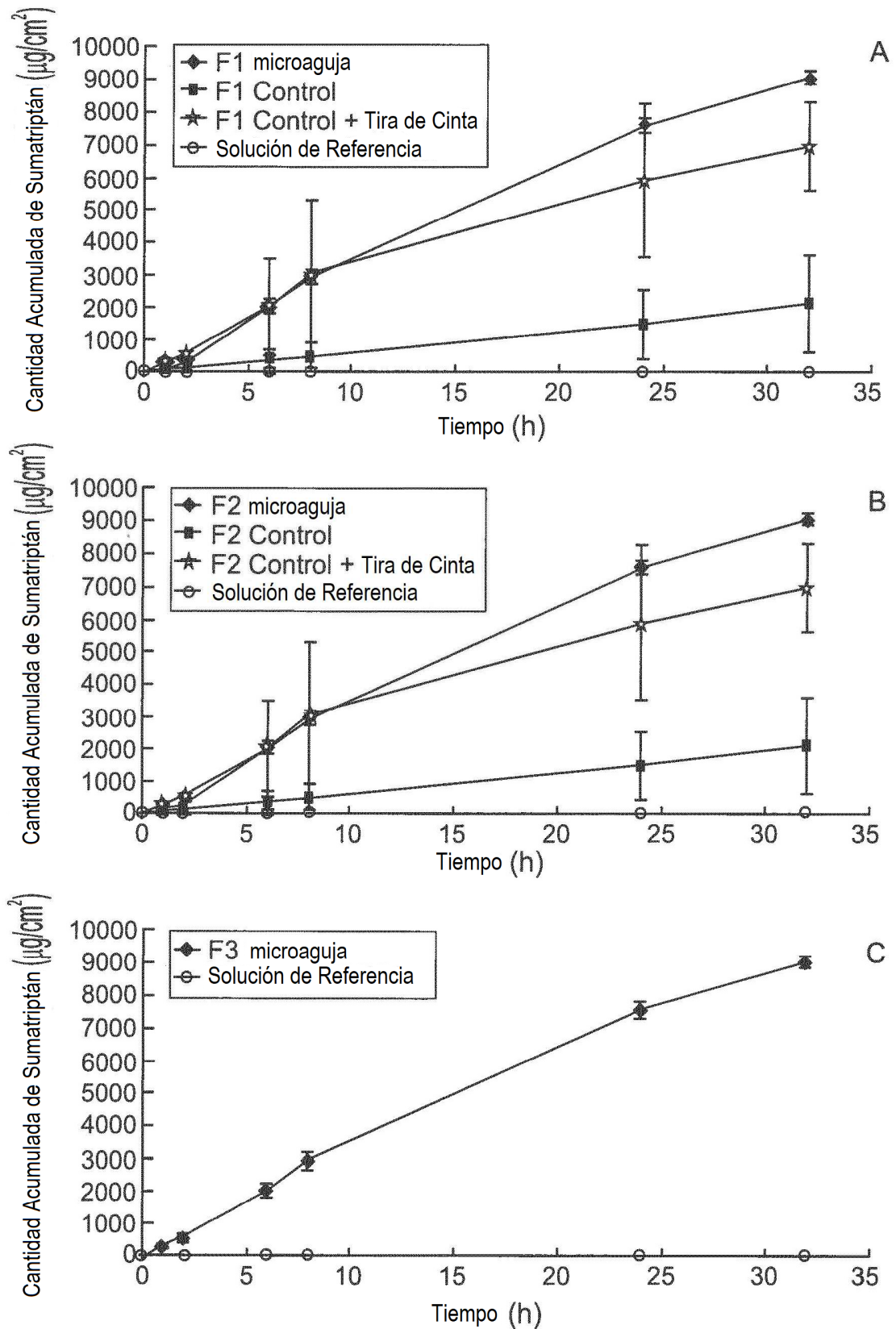


Fig. 4

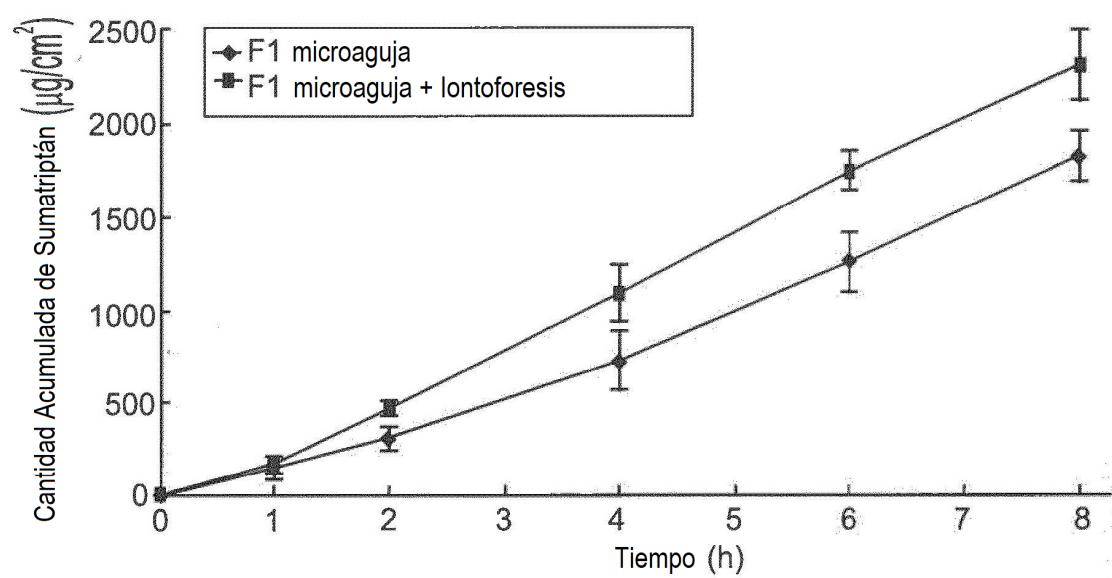


Fig. 5

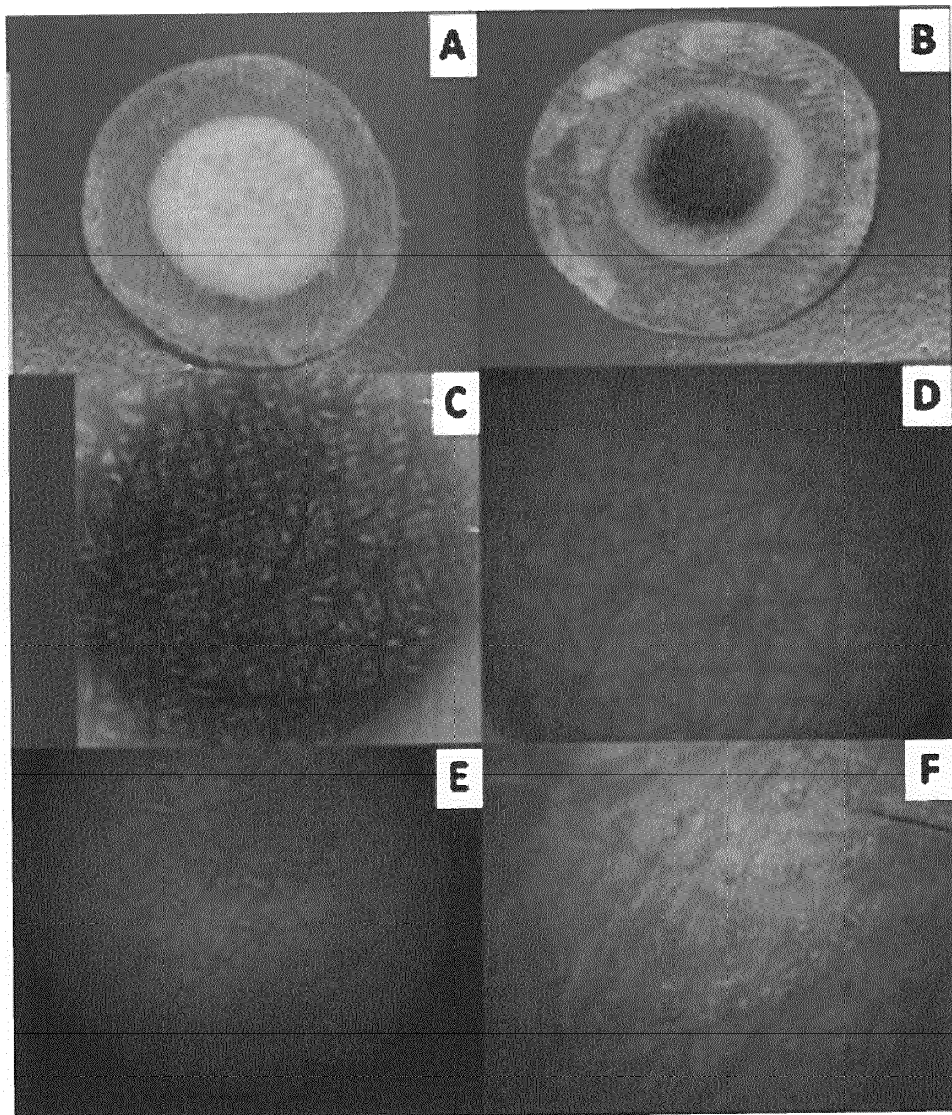


Fig. 6

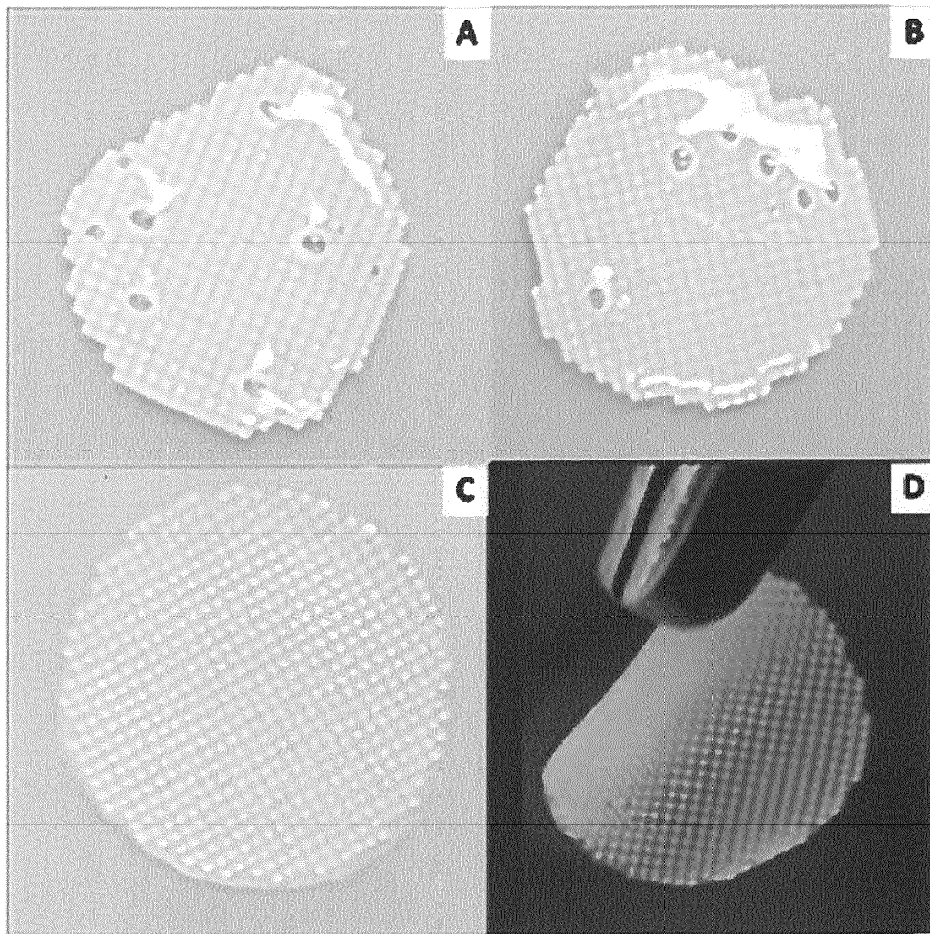


Fig. 7

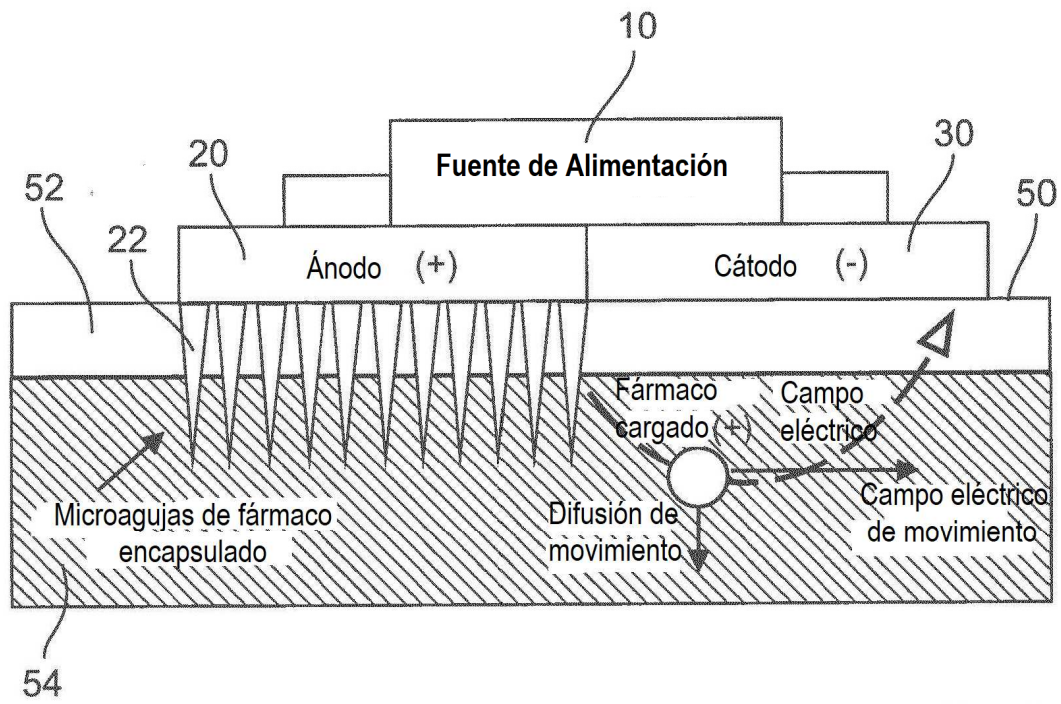


Fig. 8