

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 129**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2016 PCT/EP2016/025026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16155891**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2016 E 16720351 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.06.2021 EP 3273942**

54 Título: **Parche de microagujas para suministrar un ingrediente activo a la piel**

30 Prioridad:

27.03.2015 EP 15161262

09.07.2015 EP 15176101

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

16.12.2021

73 Titular/es:

LEO PHARMA A/S (100.0%)

Industriparken 55

2750 Ballerup, DK

72 Inventor/es:

PETERSSON, KARSTEN;

ENGELL, KAREN MARGRETHE;

JANSSON, JÖRGEN;

NIELSEN, KIM TROENSEGAARD;

ERIKSSON, ANDRÉ HUSS;

MOORE, ANNE;

VUCEN, SONJA;

O'SULLIVAN, CAROLINE y

CREAN, ABINA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 886 129 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

Parche de microagujas para suministrar un ingrediente activo a la piel

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición de parche de microagujas capaz de proporcionar una liberación sostenida de un ingrediente terapéuticamente activo en la piel. La composición está destinada para su uso en el tratamiento de afecciones de la piel.

10

Antecedentes de la invención

La piel humana, en particular la capa externa, el estrato córneo, proporciona una barrera eficaz contra la penetración en el cuerpo de patógenos microbianos y productos químicos tóxicos. Si bien esta propiedad de la piel es generalmente beneficiosa, complica la administración dérmica de productos farmacéuticos porque una cantidad significativa, si no la mayoría, de un ingrediente activo aplicado sobre la piel de un paciente que padece una enfermedad dérmica puede no penetrar en las capas viables de la piel donde ejerce su actividad. Una forma de obtener una mayor penetración del ingrediente activo en la piel es proporcionar oclusión formulando el ingrediente activo en un vehículo hidrófobo como vaselina. La penetración en la dermis y la epidermis puede potenciarse proporcionando el ingrediente activo en un estado disuelto junto con un disolvente de bajo peso molecular como etanol o propilenglicol que también puede actuar como un potenciador de la penetración y/o añadiendo también un potenciador de la penetración de la formulación. Sin embargo, tales medidas pueden no dar como resultado una penetración adecuada y, además las formulaciones que contienen una alta concentración de un excipiente hidrófobo, por ejemplo, vaselina, generalmente tienen una sensación pegajosa o grasosa que persiste durante algún tiempo después de la aplicación y, en consecuencia, se consideran menos aceptables de manera cosmética.

25

Las formulaciones tópicas convencionales también deben aplicarse una o más veces al día. Esto se considera una tarea onerosa por muchos pacientes que preferirían una dosificación menos frecuente y que, por lo tanto, sea más probable que se adhieran a la terapia que implica la aplicación cada 2 o 3 días o incluso más.

30

Se han desarrollado composiciones que comprenden microagujas como una alternativa a las formulaciones de parches transdérmicos para administrar un ingrediente terapéuticamente activo o una vacuna a través de la piel. También se han desarrollado composiciones que contienen microagujas en las que se incorpora un ingrediente activo como una alternativa a las formulaciones tópicas convencionales tales como pomadas y cremas. Las microagujas son estructuras a escala micrométrica diseñadas para perforar el estrato córneo y permitir la administración de un ingrediente activo por vía transdérmica o hacia la epidermis y la dermis. Se han preparado matrices de microagujas a partir de muchos materiales diversos, como silicio, acero inoxidable y polímeros biodegradables. Un ejemplo de una formulación de microagujas son las microagujas sólidas recubiertas con una formulación del ingrediente activo que se libera en la epidermis y la dermis cuando las microagujas han perforado el estrato córneo. Otro ejemplo de una formulación de microagujas son las microagujas en disolución o biodegradables preparadas a partir de un polímero que incorpora el ingrediente activo que se libera gradualmente a medida que el polímero se degrada en las capas viables de la piel.

35

40

El documento WO 02/064193 describe matrices de microagujas compuestas de polímeros y/o metal, por ejemplo, un polímero biodegradable tal como ácido poliláctico o ácido poliglicólico. El polímero puede incluir un ingrediente terapéuticamente activo que se libera cuando las microagujas se insertan en la piel.

45

El documento WO 2008/130587 describe matrices de microagujas que contienen dos capas de polímeros diferentes, por ejemplo, alcohol polivinílico y ácido poliláctico co-glicólico, respectivamente. Una de las capas puede contener un ingrediente terapéuticamente activo. La otra capa de polímero se vierte encima de la primera capa, se elimina el disolvente y la matriz de microagujas se retira del molde. El documento WO 2008/130587 describe específicamente microagujas que comprenden una punta cargada con fármaco compuesta de un polímero de rápida disolución (por ejemplo, alcohol polivinílico) y una capa base de un polímero biodegradable (ácido poliláctico co-glicólico).

50

El documento WO 2012/153266 describe un procedimiento de producción para hacer matrices de microagujas llenando cavidades con forma de microagujas en un molde con un solvente, aplicando una solución de polímero formador de microagujas en las cavidades para mezclar el solvente y la solución de polímero por difusión, removiendo el solvente y removiendo las microagujas resultantes del molde.

55

El documento WO 2012/066506 describe un procedimiento de producción para fabricar microagujas pulverizando una composición en un molde, secando la composición y retirando la composición seca del molde.

60

El documento US 2007/0134829 describe un procedimiento de producción de matrices de microagujas por grabado en húmedo de silicio con una solución de hidróxido de potasio mediante el uso de un material de enmascaramiento provisto de varias aberturas durante un período de tiempo suficiente para producir microagujas de una forma y

65

nitidez específicas. Las matrices de microagujas se pueden usar para aplicaciones médicas o como maestras para moldear moldes para hacer microagujas de materiales poliméricos.

Es un objeto de la invención proporcionar una composición tópica que comprende microagujas de un polímero biodegradable con el objetivo de mejorar la liberación de un ingrediente terapéuticamente activo en las capas viables de la piel, en particular la dermis y/o epidermis. Otro objeto de la invención es proporcionar una composición de microagujas que forme un depósito del fármaco en la piel desde el que se libera el ingrediente activo durante un período de tiempo prolongado, de modo que la composición se pueda administrar con menos frecuencia que las formulaciones tópicas convencionales tales como cremas o pomadas.

Resumen de la invención

En el curso de la investigación que condujo a la presente invención, se encontró posible proporcionar una composición de microagujas con una estructura en capas que permite la inserción en las capas viables de la piel de una microaguja que comprende una capa que forma una punta y que comprende un polímero de liberación sostenida biodegradable y uno o más ingredientes activos. La microaguja comprende además una segunda capa encima de la primera capa, que comprende en la segunda capa, un polímero que se disuelve poco después de la inserción de la microaguja, lo que permite así la retirada de un sustrato sobre el que está unida la microaguja. La composición de microagujas exhibe la estabilidad física y química deseada y una tasa deseada de difusión del ingrediente activo del polímero en el que se dispersa, así como una tasa deseada de degradación del polímero para asegurar la liberación del ingrediente activo durante un período prolongado de tiempo que permite una dosificación menos frecuente que la que se requiere una o más veces al día cuando la composición es una pomada o crema.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a una composición de parche de microagujas que comprende una o más microagujas, cada una de las cuales comprende (a) una porción de punta cónica que contiene un ingrediente terapéuticamente activo disperso en una matriz de un polímero biodegradable capaz de proporcionar una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo ingrediente durante un período de al menos dos días después de la inserción de la microaguja o microagujas en la piel, en donde el polímero biodegradable es ácido poliláctico o un derivado del mismo como una polilactida terminada en éster, ácido poliglicólico o un derivado de los mismos como una poliglicolida terminada en éster, o ácido poliláctico co-glicólico o un derivado del mismo tal como una polilactida co-glicolida terminada en éster y (b) una porción de capa de soporte de microagujas de disolución rápida que contiene un polímero soluble en agua que recubre la porción de la punta, dicha microaguja o microagujas se unen a y se extienden desde una superficie adhesiva de un sustrato removible, en donde, el ingrediente terapéuticamente activo se libera de las microagujas durante un período de 2-14 días después de la inserción de la microaguja o microagujas en la piel.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1a es una representación gráfica de un parche de microagujas de la invención antes de la inserción en la piel. La porción de la microaguja que se muestra en gris oscuro representa la capa de soporte de disolución rápida que comprende, por ejemplo, polivinilpirrolidona, y la porción de la microaguja que se muestra como un sombreado representa la punta que comprende el polímero biodegradable mezclado con los ingredientes activos (que se muestra como óvalos de color gris pálido).

La Figura 1b es una representación gráfica del parche de microagujas mostrado en la Figura 1a después de la inserción en la piel y después de que se haya disuelto la capa de soporte de rápida disolución. La porción de la punta de las microagujas está presente en la(s) capa(s) viable(s) de la piel.

La Figura 1c es una representación gráfica del parche de microagujas mostrado en la Figura 1b que muestra la liberación de ingrediente(s) activo(s) en la piel.

La Figura 2a es una representación esquemática de un procedimiento para preparar una composición de parche de microagujas de la invención ("DMN" es una abreviatura de microaguja soluble).

La Figura 2b es una representación esquemática de un procedimiento alternativo para preparar una composición de parche de microagujas de la invención ("DMN" es una abreviatura de microaguja soluble).

La Figura 3 es un gráfico que muestra la relación del área de pico del producto de degradación MC 1046 a la concentración total de calcipotriol en microagujas que comprenden polilactida co-glicolida terminada en éster (PLGA-E) en la porción de la punta y polivinilpirrolidona (PVP) en la capa de soporte, en presencia o ausencia del antioxidante butilhidroxitolueno (BHT) en muestras tomadas después de secar las microagujas durante 5 horas a $65^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en un horno de secado.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la concentración cutánea (μM), 24 y 48 horas después de la aplicación, de betametasona-17,21-dipropionato (BDP) y betametasona-17-propionato (B-17-P) en explantes de piel humana tratados con una composición de parche de microagujas de la invención, en comparación con explantes de piel

humana tratados con gel Daivobet®. B-17-P se forma predominantemente en matrices biológicas y, por lo tanto, se considera un marcador sustituto de BDP en la piel.

5 La Figura 5a es un gráfico que muestra los niveles de ARNm, 24 y 48 horas después de la aplicación, de CYP24A1 (un biomarcador de exposición al calcipotriol) en explantes de piel humana tratados con una composición de parche de microagujas de la invención en comparación con explantes de piel humana tratados con gel Daivobet®.

10 La Figura 5b es un gráfico que muestra los niveles de ARNm, 24 y 48 horas después de la aplicación, de CD14 (un biomarcador de la exposición al calcipotriol) en explantes de piel humana tratados con una composición de parche de microagujas de la invención en comparación con explantes de piel humana tratados con gel Daivobet®.

15 La Figura 6a es un gráfico que muestra los niveles de ARNm, 24 horas y 4 días después de la aplicación, de CYP24A1 en explantes de piel humana tratados con una composición de parche de microagujas de la invención en comparación con explantes de piel humana tratados con gel Daivobet®.

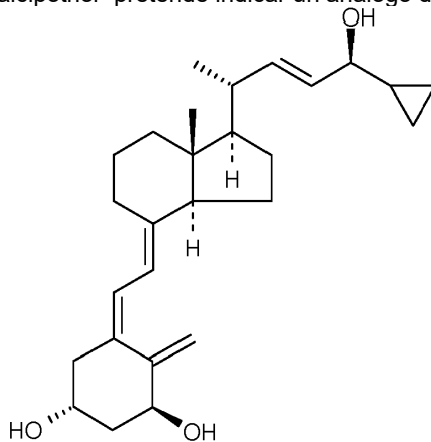
La Figura 6b es un gráfico que muestra la concentración cutánea (µM), 24 horas y 4 días después de la aplicación, de BDP y B-17-P en explantes de piel humana tratados con una composición de parche de microagujas de la invención, en comparación con explantes de piel humana tratados con Gel Daivobet®.

20 Figuras 7a-7e muestran una serie de imágenes de microscopía confocal de reflectancia de una microaguja después de la aplicación de un parche de microagujas de 5x5 a la piel humana ex vivo y la retirada del sustrato (cinta médica) después de 45 minutos, tomadas por medio de un sistema multiláser Vivascope 1500 a una longitud de onda de 785 nm.

25 Descripción detallada de la invención

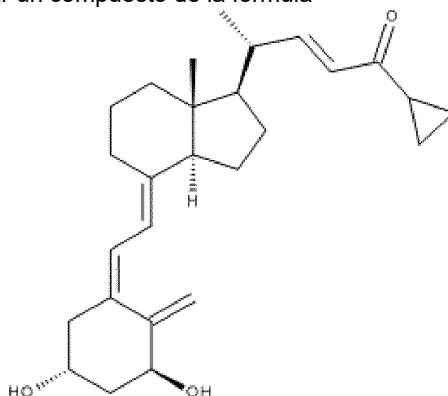
Definiciones

30 En el presente contexto, el término "calcipotriol" pretende indicar un análogo de vitamina D de la fórmula



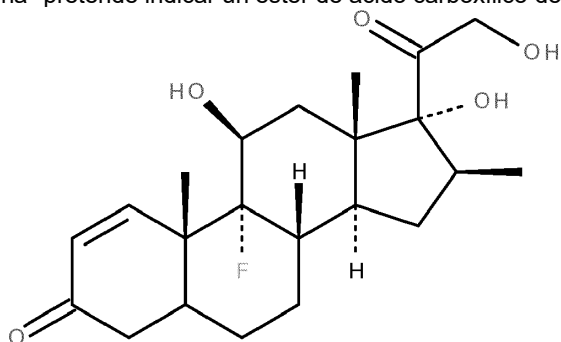
35 Se ha descubierto que el calcipotriol existe en dos formas cristalinas, una anhidra y una monohidrato. Calcipotriol monohidrato y su preparación se describen en el documento WO 94/15912. El término "calcipotriol" pretende cubrir cualquier forma del compuesto, incluidas las formas cristalina, amorfa y disuelta.

40 El término "MC1046" pretende indicar un compuesto de la fórmula



MC1046 se forma como un producto de degradación del calcipotriol en condiciones oxidativas.

El término "éster de betametasona" pretende indicar un éster de ácido carboxílico de un compuesto de la fórmula



5 Ejemplos de ésteres de betametasona que pueden incluirse en la presente composición son 17-valerato de betametasona o 17,21-dipropionato de betametasona. Un éster de betametasona preferido para el presente propósito es el 17,21-dipropionato de betametasona (denominado en lo sucesivo dipropionato de betametasona).

10 El término "disperso" pretende indicar que el ingrediente activo está molecularmente disperso o presente como una dispersión sólida, en la matriz polimérica. Los resultados de la espectroscopía Raman de las composiciones de microagujas de la invención, sugieren que tanto el dipropionato de betametasona como el calcipotriol están presentes como soluciones de vidrio dispersas molecularmente en la matriz polimérica.

15 El término "biodegradable" pretende indicar que el polímero se hincha después de la inserción en la piel y posteriormente se degrada debido a la hidrólisis de enlaces éster en presencia de agua.

20 El término "liberación sostenida" pretende indicar que la difusión del ingrediente activo del polímero biodegradable y/o la liberación del ingrediente activo como resultado del hinchamiento, disolución y/o degradación del polímero biodegradable tiene lugar durante un período prolongado de tiempo, como al menos dos días, para permitir la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo durante todo el período, permitiendo así una dosificación menos frecuente.

25 El término "disolución rápida" pretende indicar que la porción de la capa de soporte de la microaguja se disuelve en un período que no excede los 120 minutos, preferentemente no exceda los 60 minutos y que puede ser tan breve como aproximadamente 15 minutos después de la inserción en la piel.

30 El término "estabilidad química" o "químicamente estable" pretende indicar que no más del 10 %, preferentemente no más del 5 %, de cualquiera de los ingredientes activos se degrada durante la vida útil del producto, que puede ser de al menos 1 año, pero preferentemente al menos 1,5 años o con mayor preferencia al menos 2 años. Se obtiene una aproximación de la estabilidad química a 5 °C sometiendo la composición a estudios de estabilidad acelerada a 25 °C. Si menos de aproximadamente el 6% de la sustancia se ha degradado después de 3 meses a 25 °C, normalmente se considera que esto corresponde a una vida útil de 2 años a 5 °C. Más específicamente, la "estabilidad química" del calcipotriol pretende significar que el calcipotriol no se degrada significativamente con el tiempo a 24-epicalcipotriol, MC1046 u otros productos de degradación del calcipotriol en el producto farmacéutico terminado.

40 El término "estabilidad física" o "físicamente estable" pretende significar que la composición conserva su apariencia macroscópica y microscópica y sus propiedades físicas durante la vida útil del producto. Por ejemplo, se considera que la composición es físicamente estable cuando las microagujas conservan su forma y nitidez a lo largo del tiempo junto con su resistencia mecánica determinada por la fuerza requerida para proporcionar discontinuidades repentinas (como fracturas) en la microaguja característica de falla estructural repentina.

45 El término "terminado en éster" significa un éster de alquilo de ácido poliláctico, poliglicólico o poliláctico co-glicólico. El alquilo es preferentemente un C₁₋₂₀ alquilo, como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, etc.

Un procedimiento para preparar la composición del parche de microagujas de la invención.

50 En la figura 2 se muestra esquemáticamente un procedimiento para preparar una composición de parche de microagujas de la presente invención. Para hacer un molde para vaciar las microagujas, se prepara inicialmente una plantilla a partir de un material adecuado como silicio o un metal como acero o titanio o un polímero como policarbonato o ácido polimetacrílico. La plantilla comprende una pluralidad de microagujas que tienen un tamaño y forma correspondientes a la forma deseada de las microagujas en la composición del parche, es decir, típicamente

cónicas o piramidales con una punta afilada. A continuación, el molde puede fabricarse vertiendo un material polimérico líquido tal como polidimetilsiloxano sobre la plantilla de microagujas. Cuando el material se seca y cura, el molde comprende microdepressiones que retienen la forma negativa de las microagujas sobre las que se moldea.

5 La longitud y el número de microdepressiones en el molde determinan la longitud y el número de microagujas en el
 parche final. El número de microagujas por unidad de área puede variar ampliamente, típicamente entre 2 y 100
 microagujas por cm², pero está más a menudo en el rango de 5-75 microagujas, más usualmente 10-50
 10 microagujas, preferentemente 15-30 microagujas como 20-25 microagujas por cm². De manera similar, la longitud de
 las microagujas puede variar, pero deben tener la longitud suficiente para penetrar el estrato córneo y no tanto como
 para penetrar en la parte inervada de la piel debajo de la dermis, ya que la penetración a esta profundidad puede
 causar una sensación dolorosa cuando el parche de microagujas se aplique sobre la piel. Por tanto, las microagujas
 pueden tener una longitud de 50-1000 µm, por ejemplo, 100-800 µm, 300-700 µm, 400-600 µm o aproximadamente
 15 500 µm. Tal longitud de las microagujas generalmente asegura que la porción de la punta cargada con fármaco se
 aloje en las capas viables de la piel, es decir, la dermis y la epidermis donde los ingredientes activos ejercen su
 efecto. Como se indicó anteriormente, la forma de las microagujas también está determinada por la forma de las
 microdepressiones en el molde y pueden ser de forma cónica o piramidal y con una punta afilada. Además, cuando la
 forma de la microaguja es piramidal, comprende un número, típicamente de 4-8 aristas que se extienden
 longitudinalmente para facilitar la inserción de las microagujas en la piel. La relación de aspecto de la microaguja (la
 longitud con respecto al ancho en la base de la microaguja) puede variar de acuerdo con el procedimiento utilizado
 20 para producir el molde. Cuando la plantilla de molde se prepara mediante grabado en húmedo (por ejemplo, como
 se describe en el documento US 2007/0134829), la relación de aspecto es típicamente de 3:2, es decir, la longitud
 es 1.5 veces mayor que la anchura en la base.

25 Los parches de microagujas de acuerdo con la invención se pueden preparar llenando las microdepressiones en el
 molde con un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilformamida, y aplicando una solución de los ingredientes
 activos y el polímero biodegradable en el mismo solvente encima de las microdepressiones para permitir la mezcla de
 los dos líquidos. A continuación, se elimina el disolvente, por ejemplo, secando en un desecador al vacío y/o en un
 horno de secado a una temperatura apropiada. A continuación, se aplica una segunda solución del polímero soluble
 30 en agua en un disolvente apropiado sobre las microdepressiones parcialmente cargadas seguido de secado, por
 ejemplo, en un desecador al vacío o en un horno de secado a una temperatura apropiada. En una modalidad
 actualmente preferida, la solución del polímero soluble en agua se aplica de tal manera que la porción de la capa de
 soporte cuando se seca se superpone a la base de la porción de la punta de tal manera que cada microaguja se
 separa de las otras microagujas en el parche. y forma una entidad discreta cuando se retira el sustrato tras la
 aplicación del parche sobre la piel.

35 En dependencia de la dosis de los ingredientes activos a administrar de cada parche, la porción de la punta cargada
 con el fármaco puede constituir el 5-95 % del volumen total de la microaguja.

40 Las microagujas secas se pueden retirar del molde aplicando cinta adhesiva en la parte superior del molde y
 aplicando presión para asegurar un buen contacto entre la cinta y la base de las microagujas y luego tirando de las
 microagujas fuera del molde. La cinta debería ser preferentemente cinta médica adhesiva, ya que se ha encontrado
 que proporciona una buena adhesión a la base de las microagujas de modo que sustancialmente todas las
 microagujas se retiran del molde cuando se tira de la cinta. La composición de las microagujas resultantes se
 muestra gráficamente en la Figura 1a. El molde se puede formar para que coincida con el tamaño deseado de cada
 45 parche o se puede hacer en un tamaño más grande, y se pueden preparar parches individuales de un tamaño
 apropiado cortando la cinta en trozos de la forma y el tamaño deseados. La última opción puede ser una ventaja
 cuando se trata la psoriasis, ya que las placas de psoriasis suelen tener diferentes tamaños y formas.

50 Los parches de microagujas secos pueden almacenarse en un vial o empaque tipo burbuja hermético sellado,
 opcionalmente junto con un desecante apropiado, para evitar la absorción de vapor de agua durante el
 almacenamiento.

Más detalles de la preparación de microagujas y modalidades alternativas se describen en el documento WO
 2012/153266.

55 Modalidades

En el curso de la investigación que condujo a la presente invención, se ensayaron un gran número de diferentes
 polímeros biodegradables para determinar su idoneidad para formar una matriz a partir de la cual se podrían fabricar
 las microagujas. Se encontró que la mayoría de los polímeros probados no eran adecuados para la preparación de
 60 las microagujas de la presente invención, ya sea porque las microagujas preparadas a partir de ellos no retuvieron
 su forma, en particular su punta afilada, es decir, no eran físicamente estables, o porque en el tratamiento
 terapéutico los ingredientes activos se liberaron inaceptablemente rápido del polímero debido a su rápida disolución,
 o porque se encontró que los ingredientes terapéuticamente activos eran químicamente inestables en el mismo. Por
 tanto, las microagujas hechas de polivinilpirrolidona y poli(met)acrilatos o mezclas de estos polímeros dieron como
 resultado una liberación inaceptablemente rápida del ingrediente o ingredientes activos. Las microagujas hechas de
 65 polivinilpirrolidona sola tendían a ablandarse o fundirse cuando se sacaban del empaque primario.

Al final, estos diversos problemas se resolvieron desarrollando una composición de microagujas que comprende una porción de punta cargada con fármaco que contiene un ácido poliláctico o un derivado del mismo, como una polilactida terminada en éster, ácido poliglicólico o un derivado de los mismos, como una poliglicolida terminada en éster o ácido poliláctico co-glicólico (PLGA) o un derivado del mismo tal como un polímero de polilactida co-glicolida terminada en éster. También se obtuvieron resultados satisfactorios cuando se utilizó un polímero soluble en agua tal como polivinilpirrolidona como capa de soporte. Se ha encontrado que cuando se empleó un polímero de ácido poliláctico, ácido poliglicólico o ácido poliláctico co-glicólico (o un derivado terminado en éster de estos polímeros) fue posible obtener una composición a partir de los ingredientes activos que se liberan sobre un período de tiempo prolongado, como al menos dos días. Cuando se usó polivinilpirrolidona como capa de soporte, se encontró que las microagujas resultantes eran físicamente estables, con una punta dura y afilada.

En una modalidad particularmente favorecida, el polímero biodegradable es PLGA que opcionalmente puede estar terminado en éster. El PLGA puede tener favorablemente un peso molecular >5000, como un peso molecular 7000-17 000, 24 000-38 000, 38 000-54 000, 54 000-69 000 o 76 000-116 000, lo que da como resultado una viscosidad que permite que la formulación se dispense en el molde y al secarse proporciona una estabilidad física satisfactoria, en particular una punta afilada. La relación de ácido láctico a ácido glicólico puede variar preferentemente entre 85:15 y 50:50, tal como 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 o 50:50. Una relación actualmente preferida de lactida a glicolida es 50:50.

En algunos casos, puede ser preferible añadir un antioxidante a la matriz polimérica biodegradable, por ejemplo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o α -tocoferol, o una mezcla de los mismos, para reducir la formación de productos de degradación del ingrediente activo en condiciones oxidativas. El antioxidante puede estar presente adecuadamente en una concentración en el intervalo de 0,01-3 % p/p, preferentemente 0,03-2 % p/p, tal como 0,05-1 % p/p de la porción de punta seca. Un antioxidante actualmente preferido es el butilhidroxitolueno, que puede añadirse en una concentración en el intervalo de 0,03-2 % en peso, por ejemplo, 0,05 % en peso, de la porción de punta seca.

El polímero soluble en agua incluido en la capa de soporte puede ser cualquier polímero que se disuelva rápidamente en la piel después de que se haya aplicado la composición y que sea compatible con los otros componentes. El polímero soluble en agua puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, un azúcar tal como sacarosa o trehalosa, dextrano, carboximetilcelulosa o alginato de sodio. Un polímero soluble en agua actualmente preferido es la polivinilpirrolidona. Aunque generalmente el uso de polivinilpirrolidona confiere propiedades favorables a la porción de la capa de soporte en términos de estabilidad física de las microagujas, puede ser algo quebradiza y sus propiedades pueden mejorarse incluyendo un plastificante, por ejemplo, glicerol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, trietilglicerina o citrato de trietilo, para reducir la fragilidad. La concentración del plastificante en la porción de la capa de soporte puede estar convenientemente en el intervalo de 0,5-6% en peso de la capa de soporte seca. Un plastificante actualmente favorecido para incluir en la porción de la capa de soporte de las microagujas es glicerol, que puede estar presente adecuadamente en una concentración de aproximadamente 2 % en peso de la capa de soporte seca. Cabe señalar que el disolvente residual que queda en la capa de soporte después de que se haya secado la composición también puede actuar como plastificante. Un ejemplo de tal disolvente es el etanol que puede estar presente como residuo en la composición después del secado.

En una modalidad específica, la presente composición puede comprender un ingrediente activo en la capa de soporte del polímero soluble en agua. Esto proporcionará la liberación inmediata (es decir, en 2 horas o preferentemente 1 hora) de una porción del ingrediente activo administrado al paciente. El ingrediente activo incluido en la capa de soporte puede ser el mismo o diferente del ingrediente activo incluido en la porción de la punta de la microaguja.

El ingrediente o ingredientes activos incluidos en la presente composición pueden ser ingredientes activos que son adecuados para el tratamiento de afecciones de la piel y donde los pacientes perciben como ventajoso una dosificación menos frecuente (menos de una vez al día). El ingrediente activo puede seleccionarse adecuadamente del grupo que consiste en un análogo de vitamina D, un modulador del receptor de glucocorticoides, ingenol o un derivado de ingenol, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de JAK, un inhibidor de PDE4, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un antibiótico, un agente antifúngico o un anestésico local, o mezclas de los mismos.

Ejemplos de análogos de vitamina D son calcipotriol, calcitriol, maxacalcitol o tacalcitol.

Ejemplos de moduladores del receptor de glucocorticoides son corticosteroides tales como amcinonida, betametasona, budesónido, clobetasol, clobetasona, cortisona, desonida, desoxicortisona, desoximetasona, dexametasona, diflucortolon, diflorasona, flucortisona, flumetasona, fluturandisona, flúor-cinolidetasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisona, mometasona, parametasona, prednicarbo, prednisona, prednisolona y triamcinolona o un éster o acetónido farmacéuticamente aceptable de los mismos. El corticosteroide puede seleccionarse preferentemente entre betametasona, budesónido, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolon, diflorasona, fluocinonida, fluocinolon, halcinonida, halobetasol,

5 hidrocortisona, prednicartrato de mometasona o triamcinolona o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. El éster corticosteroide puede ser, por ejemplo, acetato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de dexametasona, pivalato de flumetasona, propionato de fluticasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona o furoato de mometasona. El acetónido puede seleccionarse entre acetónido de fluocinolona o acetónido de triamcinolona.

Un ejemplo de un derivado de ingenol es el mebutato de ingenol.

10 Ejemplos de inhibidores de la calcineurina son tacrolimus o pimecrolimus.

Un ejemplo de inhibidor de JAK es tofacitinib.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 son apremilast, roflumilast o cilomilast.

15 Ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos son ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, indometacina, dexibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam o nabumeton.

Ejemplos de antibióticos son el ácido fusídico o la mupirocina.

20 Ejemplos de anestésicos locales son lidocaína, bupivacaína, mepivacaína o ropivacaína.

Ejemplos de agentes antifúngicos son ketoconazol, terbinafina, miconazol, clotrimazol, ciclopirox, bifonazol, nistatina, econazol o amorolfina.

25 El ingrediente terapéuticamente activo también puede seleccionarse de agentes antiproliferativos como metotrexato o inmunosupresores como ciclosporina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una afección cutánea que comprende

30 (a) aplicar una composición de parche que comprende una o más microagujas como se describe en la presente memoria en un área de la superficie de la piel de un paciente que necesita tratamiento,

35 (b) ejercer suficiente fuerza sobre la composición del parche para permitir que las microagujas penetren a través del estrato córneo y en las capas viables de la piel y (c) retirar el sustrato adhesivo de la composición del parche.

Para evitar que las microagujas se rompan al insertarlas en la piel, la resistencia mecánica de las microagujas debe ser tal que la fuerza requerida para fracturar la microaguja sea significativamente mayor que la fuerza requerida para insertar la microaguja en la piel. Generalmente, la fuerza requerida para insertar un parche de microagujas en la piel y hacer que penetre más allá del estrato córneo está en el rango de 0,4-8N, por ejemplo 2-7N, como 5N, por parche que contiene 25 microagujas por cm². La fuerza de falla de la microaguja se puede evaluar como una fuerza de fractura o la fuerza requerida para comprimir la microaguja en una longitud definida. Estas fuerzas se pueden determinar mediante el uso de un analizador de textura (por ejemplo, un analizador de textura TA.XT Plus, Stable Micro Systems, Surrey, Reino Unido) o mediante el uso de una estación de desplazamiento de fuerza controlada por computadora (Modelo 5565, Instron, Buckinghamshire, Reino Unido).

50 Como se indicó anteriormente, la capa de soporte que comprende el polímero soluble en agua comienza a disolverse tras la inserción de las microagujas en la piel. Esto permite la retirada del sustrato dentro de aproximadamente 120 minutos, preferentemente dentro de 60 minutos o 45 minutos o incluso tan solo aproximadamente 15 minutos, desde la aplicación del parche sobre la piel. En general, se prefiere que al menos el 90 % de las microagujas se desprendan de la superficie adhesiva al retirar el sustrato dentro de este período de tiempo para evitar que un número sustancial de microagujas se extraiga de nuevo cuando se desprege el sustrato.

55 Se ha descubierto que la invención es capaz de proporcionar la administración de los ingredientes terapéuticamente activos durante un período de tiempo prolongado. Por tanto, los ingredientes terapéuticamente activos pueden liberarse de las microagujas durante un período de 2-21 días, preferentemente de 2-14 días, tal como de 2-7 días o de 4-7 días. Como se muestra en el Ejemplo 2 a continuación, se observan niveles aumentados de ARNm del biomarcador CYP24A1 4 días después de la aplicación de un parche de microagujas que contiene calcipotriol, lo que indica que el calcipotriol se libera de las microagujas durante al menos 4 días.

60 En el presente procedimiento, la etapa (b) se puede llevar a cabo aplicando presión con un dedo o mediante inserción por impacto, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo aplicador, siendo este último preferido ya que aumenta la reproducibilidad de la inserción (cf. van der Maaden y otros, AAPS Journal 16 (4), julio de 2014, págs. 681-684. Se describen ejemplos de dispositivos aplicadores en el documento US 2002/0123675 o WO 2008/091602.

65

Las afecciones de la piel a tratar mediante el uso de la composición de parche de microagujas de la invención se pueden seleccionar de psoriasis, por ejemplo, psoriasis en placas, psoriasis inversa, psoriasis ungueal o psoriasis puntual, pustulosis palmoplantaris, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, eccema, eccema de manos, verrugas, verrugas genitales, alopecia, acné, rosácea o infecciones cutáneas.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se manifiesta como placas eritematosas, secas y descamadas como resultado de la hiperqueratosis. Las placas se encuentran más frecuentemente en los codos, rodillas y cuero cabelludo, aunque lesiones más extensas pueden aparecer en otras partes del cuerpo, notablemente en la región lumbosacra. Un tratamiento común de la psoriasis leve a moderada implica la aplicación tópica de una composición que contiene un corticosteroide como ingrediente activo. Aunque es eficaz, la aplicación de corticosteroides tiene la desventaja de varios efectos adversos tales como atrofia cutánea, estrías, erupciones acneiformes, dermatitis perioral, crecimiento excesivo de hongos y bacterias cutáneas, hipopigmentación de la piel pigmentada y rosácea.

Los productos combinados para el tratamiento de la psoriasis han sido comercializados por LEO Pharma durante varios años con los nombres comerciales Daivobet® pomada y Daivobet® gel. El producto comprende calcipotriol y dipropionato de betametasona como ingredientes activos formulados en una pomada o vehículo de gel que comprende polioxipropileno estearil éter como disolvente. Si bien la eficacia de los productos combinados es significativamente superior a la de cualquier ingrediente activo por sí solo, los productos deben aplicarse una vez al día, y muchos pacientes, en particular aquellos con lesiones psoriásicas extensas, favorecerían una mayor facilidad de aplicación, como aplicación menos frecuente. Se considera deseable mejorar aún más la eficacia biológica de la combinación de los dos ingredientes activos proporcionando un vehículo de formulación a partir del cual la administración de los ingredientes activos a la piel se prolongue en comparación con el producto comercial.

Por tanto, en una modalidad actualmente favorecida, la presente invención se refiere a una composición de parche de microagujas que comprende una o más microagujas, cada una de las cuales comprende

(a) una porción de punta cónica que contiene uno o más ingredientes terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en ésteres de calcipotriol y betametasona dispersos en una matriz de un polímero biodegradable seleccionado del grupo que consiste en polilactida terminada en éster, poliglicolida terminada en éster y polilactida co-glicolida terminada en éster, y

(b) una porción de la capa de soporte de microagujas de disolución rápida que contiene un polímero soluble en agua que recubre la porción de la punta,

dicha microaguja o microagujas se unen a y se extienden desde una superficie adhesiva de un sustrato removible.

En esta modalidad, el éster de betametasona puede ser dipropionato de betametasona o valerato de betametasona. Se espera que la liberación prolongada se mantenga con una dosis de calcipotriol de 0,08-30 µg de calcipotriol por cm² de parche y una dosis de éster de betametasona de 1-60 µg de éster de betametasona por cm² de parche. El éster de betametasona es preferentemente dipropionato de betametasona.

Durante el desarrollo de esta modalidad se encontró que el calcipotriol no era químicamente estable en una matriz de ácido poliláctico, ácido poliglicólico o ácido poliláctico co-glicólico, probablemente debido a la presencia de residuos ácidos o impurezas en el mismo, mientras que el calcipotriol era químicamente estable cuando se utilizaron polilactida, poliglicolida o polilactida co-glicolida terminadas en éster, como polímero biodegradable.

En esta modalidad, el polímero biodegradable es preferentemente una polilactida co-glicolida terminada en éster. La polilactida co-glicolida terminada en éster puede tener favorablemente un peso molecular de > 5000, tal como un peso molecular de 7000-17 000, 24 000-38 000, 38 000-54 000, 54 000-69 000 o 76 000-116 000, dando como resultado una viscosidad que permite la formulación a dispensar en el molde y al secarse proporciona una estabilidad física satisfactoria, en particular una punta afilada. La relación de lactida a glicolida puede variar preferentemente entre 85:15 y 50:50, tal como 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 o 50:50. Una relación actualmente preferida de lactida a glicolida es 50:50.

En esta modalidad, puede ser preferible añadir un antioxidante a la matriz polimérica biodegradable, por ejemplo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o α-tocoferol, o una mezcla de los mismos, para reducir la formación de MC 1046. El antioxidante puede estar presente adecuadamente en la concentración del antioxidante en el intervalo de 0,03-3 % p/p, preferentemente 0,05-2 % p/p, tal como 0,05-1 % p/p de la porción de la punta seca. Un antioxidante actualmente preferido es el butilhidroxitolueno, que se puede añadir en una concentración en el intervalo del 0,05-2 % en peso de la porción de la punta seca.

En esta modalidad, el polímero soluble en agua puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, un azúcar tal como sacarosa o trehalosa, dextrano, carboximetilcelulosa y alginato de sodio. Un polímero soluble en agua actualmente preferido es la polivinilpirrolidona. La porción de la capa de soporte puede

comprender adicionalmente un plastificante, por ejemplo, glicerol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, trietilglicerina o citrato de trietilo, que puede incluirse en una concentración en el intervalo de 0,5-6% en peso de la capa de soporte seca. Un plastificante actualmente favorecido para incluir en la porción de la capa de soporte de las microagujas es glicerol, que puede estar presente adecuadamente en una concentración de aproximadamente 2 % en peso de la capa de soporte seca.

En una modalidad específica, la presente composición puede comprender calcipotriol y/o un éster de betametasona dispersos en la capa de soporte del polímero soluble en agua.

En esta modalidad, el sustrato removible puede estar compuesto de forma adecuada por cinta médica adhesiva.

Los siguientes ejemplos solo pretenden ilustrar adicionalmente la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención según las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Composiciones de la invención

Se preparó un molde de microagujas mezclando aproximadamente 45 g de base de elastómero de polidimetilsiloxano (PDMS) (kit de elastómero de silicona Sylgard 184, parte A) y aproximadamente 4,5 g de agente de curado (kit de elastómero de silicona Sylgard 184, parte B) a mano mediante el uso de una espátula y vaso de precipitados hasta que esté completamente mezclado. La mezcla resultante se colocó en un desecador al vacío durante aproximadamente 20 minutos. El PDMS se vertió sobre una plantilla de microagujas (oblea de silicio modelada obtenida del Instituto Nacional Tyndall, Irlanda, y preparada esencialmente como se describe en el documento US 2007/0134829) y curado en un horno de secado a 100 °C durante aproximadamente 60 minutos. Después de enfriar, se despegó el molde de la plantilla de microagujas y se cortó en moldes individuales de 1x1 cm (que contenían microdepressiones de 5x5).

Los moldes de PDMS se colocaron en un vaso de precipitados de vidrio y se limpiaron con dimetilformamida (DMF) al vacío durante 30 minutos y un baño ultrasónico durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Los moldes limpios se colocaron en un vaso de precipitados de vidrio y las microdepressiones se precargaron con DMF al vacío.

Se preparó una solución mediante la disolución de 300 mg de polilactida co-glicolida terminada en éster (lactida:glicolida 50:50, Mw 7000-17 000, PLGA-E) en 1 ml de DMF mediante el uso de un mezclador de vórtice durante aproximadamente 10 minutos hasta que la PLGA-E esté completamente disuelto. En algunas modalidades, se añadieron 0,5 mg/ml de butilhidroxitolueno (BHT) a la solución de PLGA-E. Se disolvieron 20 mg de calcipotriol y 40 mg de dipropionato de betametasona (BDP) en 1 ml de la solución resultante mediante el uso de un mezclador de vórtice durante aproximadamente 10 minutos hasta que los ingredientes activos se disolvieron completamente. La solución de PLGA-E cargada con fármaco se dispensó en las microdepressiones de los moldes de PDMS precargados con DMF mediante el uso de una bomba de jeringa y un dispensador de tubo capilar y un caudal de 0,5 µl/min hasta un volumen total de $0,15 \pm 0,03$ µl por molde.

Los moldes se secaron durante aproximadamente 18 horas en un desecador al vacío y posteriormente en un horno de vacío a 500 mbar durante aproximadamente 5 horas a 60 ± 2 °C.

Se preparó una segunda solución mediante la disolución de 400 mg de polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon® 17 PF) en 1 ml de etanol al 96% mediante el uso de un mezclador de vórtice durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 10 mg de glicerol y la mezcla se agitó durante 2-3 minutos mediante el uso de el mezclador de vórtice. La solución de PVP se dispensó en las microdepressiones de los moldes de PDMS que contenían la solución de PLGA-E cargada con fármaco seco mediante el uso de una bomba de jeringa y un dispensador de tubo capilar a un caudal de 1,5 µl/min de modo que el volumen dispensado fue de $0,75 \pm 0,15$ µl por molde.

Los moldes llenos se secaron en un desecador al vacío durante aproximadamente 2 horas.

Se aplicó cinta adhesiva médica (3M) sobre la superficie de los moldes presionando con los dedos y se sacaron las microagujas del molde.

Los parches se almacenaron en viales herméticamente sellados purgados con nitrógeno y cerrados con un tapón de goma, una tapa de aluminio y un rizador.

El parche de microagujas seco tiene la siguiente composición.

Ingrediente	µg/parche	% p/p	mg/g
Dipropionato de betametasona	6	1,66	16,60
Calcipotriol monohidrato	3	0,83	8,30
PLGA-E	45	12,45	124,48
PVP	300	82,99	829,88
Glicerol 99,5 %	7,5	2,07	20,75
Total	378,82	100	1000

La estabilidad física y química de la composición aparece en la siguiente tabla. Cabe señalar que el almacenamiento de los parches de microagujas a 40 °C, que es la temperatura habitual para los estudios de estabilidad acelerada, no fue factible ya que PLGA-E no es físicamente estable a 40 °C.

Temperatura/tiempo de almacenamiento	Apariencia	% de Calcipotriol de inicio	% de área de 24-epi-calcipotriol	% de área de MC1046	% de BDP de inicio
Inicio	OK	100,0 %	0,8 %	1,2 %	100,0 %
25 °C/1 mes	OK	95,5 %	1,0 %	1,5 %	98,3 %
25 °C/3 meses	No evaluado	116,4 %	0,7 %	2,1 %	118,6 %
40 °C/2 semanas	Inaceptable	95,5 %	0,9 %	No evaluado	101,7 %

Se prepararon composiciones de parche de microagujas como se describió anteriormente con la excepción de que contenían 0 %, 0,5 % o 1 % de BHT en peso de la punta seca.

Los resultados se muestran en la Figura 3 que ilustra la relación porcentual del área del pico del producto de degradación MC 1046 del área total del pico de calcipotriol para muestras sin BHT y muestras con 0,5 % p/p y 1 % p/p BHT. El porcentaje de área del pico de MC 1046 en relación con la cantidad total de calcipotriol se redujo significativamente, lo que indica que la adición de BHT a la composición redujo significativamente la degradación de calcipotriol.

Ejemplo 2

Exposición de la piel del explante humano

Se realizaron dos experimentos para investigar la exposición a lo largo del tiempo en explantes de piel humana.

Experimento 1:

Se utilizó piel humana de espesor total obtenida de donantes femeninas sometidas a abdominoplastia como máximo 24 horas antes del comienzo del experimento. Se colocaron biopsias con perforaciones de 22 mm en insertos Transwell® de 24 mm y se colocaron en placas de 6 pocillos con 1 ml de medio de cultivo de tejidos EpiLife® suplementado con 0,2 ng/ml de EGF humano, extracto de pituitaria bovina (BPE) al 0,2 %, 5 µg/ml de insulina bovina, 5 µg/ml de transferrina bovina, 0,18 µg/ml de hidrocortisona y gentamicina.

Composiciones preparadas como se describe en el Ejemplo 1 que contienen 2 µg de calcipotriol y 6 µg de BDP por cm² del parche de microagujas y 10 µl de gel Daivobet® por cm² y el vehículo en gel Daivobet® se aplicaron tópicamente por triplicado. Se probaron los siguientes programas de tratamiento: Una dosis de Daivobet® gel en t=0 h con muestreo de piel a las 24 h y 48 h. Dos dosis de Daivobet® gel en t=0 y 24 h respectivamente con muestreo de piel a las 48 h, un parche aplicado en t=0 h con muestreo de piel a las 24 h y 48 h dejando la cinta de soporte sobre la piel durante todo el experimento, y un parche aplicado en t=0 h con muestreo de piel en t=48 h, pero retirando la cinta de soporte a las 24 h. Las biopsias de piel se mantuvieron en cultivo *ex vivo* a 37°C con 5 % CO₂ durante 48 horas con cambio de medio a las 24 h. Al final del experimento, se perforó una biopsia de 14 mm que abarcaba el área dosificada de cada explante y posteriormente se dividió en dos para el análisis del compuesto (tiras de cinta 10 veces) y el análisis de biomarcadores, respectivamente.

El análisis de los compuestos se realizó extrayendo los compuestos activos de la biopsia de piel mediante el uso de un solvente orgánico y posteriormente analizando el extracto mediante el uso de LC/MS-MS.

El ARN total se extrajo de las células mediante el uso de mirVana (Life Technologies, Grand Island, NY, EE. UU.) De acuerdo con las instrucciones proporcionadas. La síntesis de ADNc se realizó con el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Se amplificaron 2,5 µL de ADNc

(equivalente a 5 ng de RNA) de cada muestra en un volumen total de 10 μ L mediante PCR cuantitativa en tiempo real mediante el uso de ensayo de expresión génica Taqman (CYP24A1 (Hs00167999_m1), CD14 (Hs02621496_s1), PPIA (Hs99999904_m1) GAPDH (Hs99999905_m1), TBP (Hs99999910_m1) y HMBS (Hs00609297_m1)) y el sistema de detección de secuencia PRISM7900HT (SDS 2,3) de Applied Biosystems. Se usaron PPIA, GAPDH, TBP y HMBS para la normalización.

A partir de la Figura 4 parece que, después de la aplicación, el BDP podría residir dentro de las composiciones del parche de microagujas o en el estrato córneo de la piel después de las aplicaciones del gel Daivobet® y, por lo tanto, no estaría disponible para la acción farmacológica. B-17-P se forma predominantemente en matrices biológicas y, por lo tanto, se considera un marcador sustituto de BDP disponible para acción farmacológica en la piel. Parece que la cantidad de B-17-P formada en la piel aumenta con el tiempo tanto para los explantes tratados con el gel Daivobet® como con las composiciones de parche de microagujas de la invención. Las concentraciones cutáneas de B-17-P observadas después de la aplicación de Daivobet® gel son más altas que las observadas después de la aplicación de las composiciones de parches de microagujas de la invención, sin embargo, el aumento con el tiempo puede indicar una liberación prolongada de los parches.

Aparece en las Figuras. 5(a) y 5(b) que los biomarcadores de PD para calcipotriol, CYP24A1 y CD14, son inducidos con el tiempo por Daivobet® gel. El nivel de inducción de biomarcadores provocado por los parches de microagujas es más bajo, pero aumenta con el tiempo, lo que indica un inicio más lento, pero potencialmente un efecto prolongado del calcipotriol que lo que se observa con Daivobet® gel.

Experimento 2:

Modelos de piel NativeSkin®Plus con una superficie disponible de 2,5 cm^2 fueron adquiridos de Genoskin, Francia y cultivados de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Composiciones preparadas como se describe en el Ejemplo 1 que contienen 0,5 μ g de calcipotriol y 6 μ g de BDP por cm^2 parche de microagujas y 4,3 μ l de gel Daivobet® por cm^2 y el vehículo en gel Daivobet® se aplicaron de forma tópica por triplicado. Se probaron los siguientes programas de tratamiento: Una dosis diaria de Daivobet® gel o gel placebo con muestreo de piel a las 24 h y 96 h. Un parche aplicado en t=0 h con muestreo de piel a las 24 h y 96 dejando la cinta de soporte sobre la piel durante 24 h, y dos parches aplicados en t=0 y t=48 h con muestreo de piel en t=96 h. Al final del experimento, se perforaron dos biopsias de 4 mm y posteriormente se analizaron en busca del compuesto (después de retirar las cintas 10 veces) o la presencia de biomarcador.

A partir de la Figura 6(a) se desprende que el biomarcador de calcipotriol, CYP24A1, se induce a lo largo del tiempo mediante el gel Daivobet® aplicado en el momento 0, el día 1 y el día 2 del experimento y se muestrea el día 4. El nivel de inducción de biomarcadores provocado por el parche de microagujas aplicado una vez es inicialmente más bajo (en el día 1), pero aumenta con el tiempo, lo que indica un inicio más lento, pero potencialmente un efecto prolongado del calcipotriol durante 4 días en comparación con lo que se observa con Daivobet® gel.

A partir de la Figura 6b se desprende que la cantidad de B-17-P formada en la piel aumenta con el tiempo para ambos explantes tratados con gel Daivobet® y con una composición de parche de microagujas de la invención. Sin embargo, las concentraciones cutáneas de B-17-P observadas después de la aplicación de Daivobet® gel aplicado en el momento 0, el día 1 y el día 2 del experimento son más altas el día 4 que las concentraciones observadas después de la aplicación una vez, de una composición de parche de microagujas de la invención, sin embargo, el aumento con el tiempo puede indicar una liberación prolongada de los parches.

Ejemplo 3

Microscopía confocal de reflectancia de una composición de microagujas en piel humana de explantes

Se aplicó un parche de microagujas como se describe en el Ejemplo 1 a piel ex vivo humana fresca preparada como se describe en el Ejemplo 2. 45 minutos después de la aplicación, se retiró la cinta adhesiva médica y se confirmó que no quedaba ninguna de las microagujas en la cinta antes de realizar la obtención de imágenes de microscopía confocal de reflectancia (RCM) mediante el uso de un sistema multiláser Vivascope 1500 de acuerdo con el procedimiento descrito en H. Skvara y otros. *Dermatol Pract Concept* 2(1), 2012, páginas 3-12, y Calzavara-Pinton y otros, *Photochemistry and Photobiology*, 84, 2008, páginas 1421-30. En esta técnica, se hace pasar luz láser con una longitud de onda de 785 nm a través de un divisor del haz y un lente óptico en contacto con la piel. En la piel, la luz se concentra en una pequeña mancha en el tejido de unas pocas micras de diámetro. La reflexión (retrodispersión) ocurre en el límite entre dos estructuras que tienen diferentes índices de refracción. La luz reflejada desde el punto focal se propaga hacia el lente a través de un orificio. La luz reflejada por encima y por debajo del punto enfocado queda enmascarada por el orificio, de modo que el detector recibe luz solo del plano delgado de la muestra que está enfocada. Al cambiar la profundidad a la que se enfoca el lente del objetivo en el plano vertical, se pueden generar imágenes horizontales a profundidades particulares dentro de la piel.

El campo de visión escaneado fue de 500 x 500 μ m. Las mediciones de profundidad se realizaron en pasos de 3 μ m con una resolución axial de <5 μ m. El límite de detección del RCM es una profundidad de aproximadamente 150 μ m.

Los resultados aparecen en la Figura 7, en la que

5 La Figura 7a muestra una microaguja que penetra en el estrato córneo a una profundidad de 12 μm . La capa de soporte de PVP se ha disuelto antes de la retirada del sustrato y solo una delgada capa octagonal del polímero PLGA-E refleja la luz en este plano.

10 La Figura 7b muestra una microaguja que penetra en el estrato córneo a una profundidad de 27 μm . La capa de soporte de PVP se ha disuelto antes de la retirada del sustrato y solo aparece como un círculo en el medio de una capa octogonal delgada del polímero biodegradable PLGA-E.

15 La Figura 7c muestra una microaguja que penetra en el estrato córneo a una profundidad de 45 μm . La punta de la microaguja de polímero PLGA-E refleja la luz en este plano al igual que una fina capa octagonal del polímero PLGA-E.

La Figura 7d muestra una microaguja que penetra en la epidermis a una profundidad de 96 μm . Solo se ve la punta de la aguja compuesta por el polímero biodegradable PLGA-E.

20 La Figura 7e muestra una microaguja que penetra en la epidermis a una profundidad de 150 μm . Solo la punta de la aguja compuesta por el polímero biodegradable PLGA-E es visible a esta profundidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de parche de microagujas que comprende una o más microagujas, cada una de las cuales comprende
- 10 (a) una porción de punta cónica que contiene un ingrediente terapéuticamente activo disperso en una matriz de un polímero biodegradable capaz de proporcionar una liberación sostenida del ingrediente terapéuticamente activo durante un período de al menos dos días después de la inserción de la microaguja o microagujas en la piel, en donde el polímero biodegradable es ácido poliláctico o una polilactida terminada en éster, ácido poliglicólico o una poliglicolida terminada en éster, o ácido poliláctico co-glicólico o una polilactida co-glicolida terminada en éster y
- 15 (b) una porción de la capa de soporte de microagujas de disolución rápida que contiene un polímero soluble en agua que recubre la porción de la punta,
- 20 dicha microaguja o microagujas se unen a y se extienden desde una superficie adhesiva de un sustrato removible,
- en donde el ingrediente terapéuticamente activo se libera de las microagujas durante un período de 2-14 días después de la inserción de la microaguja o microagujas en la piel.
- 25 2. Una composición de parche de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 2-100 microagujas por cm², por ejemplo, 5-75 microagujas, 10-50 microagujas, 15-30 microagujas o 20-25 microagujas por cm².
- 30 3. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el polímero biodegradable tiene un peso molecular de >5000, tal como un peso molecular de 7000-17 000, 24 000-38 000, 38 000-54 000, 54 000-69 000 o 76 000-116 000.
- 35 4. Una composición de parche de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde la relación de lactida a glicolida está entre 85:15 y 50:50, tal como 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 o 50:50.
5. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la matriz polimérica biodegradable comprende además un antioxidante, por ejemplo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o α -tocoferol, o una mezcla de los mismos.
- 40 6. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, un azúcar tal como sacarosa o trehalosa, dextrano, carboximetilcelulosa y alginato de sodio.
- 45 7. Una composición de parche de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.
8. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la porción de la capa de soporte comprende un plastificante, por ejemplo, glicerol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, trietilglicerina o citrato de trietilo.
- 50 9. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la porción de la capa de soporte recubre la base de la porción de la punta de tal manera que cada microaguja se separa de las otras microagujas en el parche y forma una entidad discreta cuando el sustrato se retira tras la aplicación del parche en la piel.
- 55 10. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde las microagujas son cónicas o piramidales y comprenden así una serie de aristas que se extienden longitudinalmente para facilitar la inserción de las microagujas en la piel.
- 60 11. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el ingrediente terapéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un análogo de vitamina D, un modulador del receptor de glucocorticoides, ingenol o un derivado de ingenol, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de JAK, un inhibidor de PDE4, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un antibiótico, un agente antifúngico o un anestésico local, o mezclas de los mismos.
- 65 12. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende una o más microagujas, cada una de las cuales comprende

- 5 (a) una porción de punta cónica que contiene uno o más ingredientes terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en calcipotriol y un éster de betametasona dispersos en una matriz de un polímero biodegradable seleccionado del grupo que consiste en un polilactida terminada en éster, una poliglicolida terminada en éster y una polilactida co-glicolida terminada en éster, y
- 10 (b) una porción de la capa de soporte de microagujas de disolución rápida que contiene un polímero soluble en agua que recubre la porción de la punta,
- dicha microaguja o microagujas se unen a y se extienden desde una superficie adhesiva de un sustrato removible.
13. Una composición de parche de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el éster de betametasona es dipropionato de betametasona o valerato de betametasona, en particular dipropionato de betametasona.
- 15 14. Una composición de parche de acuerdo a la reivindicación 12 o 13 que comprende 0,08-30 µg de calcipotriol por cm².
- 20 15. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-14 que comprende 1-60 µg de dipropionato de betametasona por cm².
16. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde el polímero biodegradable es una polilactida co-glicolida terminada en éster.
- 25 17. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en donde el polímero biodegradable tiene un peso molecular de >5000, tal como un peso molecular de 7000-17 000, 24 000-38 000, 38 000-54 000, 54 000-69 000 o 76 000-116 000.
- 30 18. Una composición de parche de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en donde la relación de lactida a glicolida está entre 85:15 y 50:50, tal como 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 o 50:50.
19. Una composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-18, en donde la capa de soporte comprende calcipotriol y/o un éster de betametasona dispersos en la matriz del polímero soluble en agua.
- 35 20. Composición de parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-19, en donde el polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.
- 40 21. Una composición de parche de microagujas para su uso en el tratamiento de una afección de la piel, la composición comprende una o más microagujas, cada una comprende
- 45 (a) una porción de punta cónica que contiene un ingrediente terapéuticamente activo disperso en una matriz de un polímero biodegradable capaz de proporcionar una liberación sostenida del ingrediente terapéuticamente activo durante un período de al menos dos días después de la inserción de la microaguja o microagujas en la piel, en donde el polímero biodegradable es ácido poliláctico o una polilactida terminada en éster, ácido poliglicólico o una poliglicolida terminada en éster, o ácido poliláctico co-glicólico o una polilactida co-glicolida terminada en éster y
- 50 (b) una porción de la capa de soporte de microagujas de disolución rápida que contiene un polímero soluble en agua que recubre la porción de la punta,
- dicha microaguja o microagujas se unen a y se extienden desde una superficie adhesiva de un sustrato removible
- 55 en donde el ingrediente terapéuticamente activo se libera de las microagujas durante un período de 2-14 días después de la inserción de la microaguja o microagujas en la piel.
22. Una composición de parche para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el polímero biodegradable tiene un peso molecular de >5000, tal como un peso molecular de 7000-17 000, 24 000-38 000, 38 000-54 000, 54 000-69 000 o 76 000-116 000.
- 60 23. Una composición de parche para su uso de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde la relación de lactida a glicolida está entre 85:15 y 50:50, como 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 o 50:50.
- 65 24. Una composición de parche para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, un azúcar tal como sacarosa o trehalosa, dextrano, carboximetilcelulosa y alginato de sodio.

25. Una composición de parche para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.
- 5 26. Una composición de parche para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-25, en donde el ingrediente terapéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un análogo de vitamina D, un modulador del receptor de glucocorticoides, ingenol o un derivado de ingenol, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de JAK, un inhibidor de PDE4, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un antibiótico, un agente antifúngico o un anestésico local, o mezclas de los mismos
- 10 27. Una composición de parche para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde la afección de la piel es psoriasis, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, eccema, eccema de manos, verrugas, verrugas genitales, alopecia, acné, rosácea o infecciones cutáneas.

Figura 1a

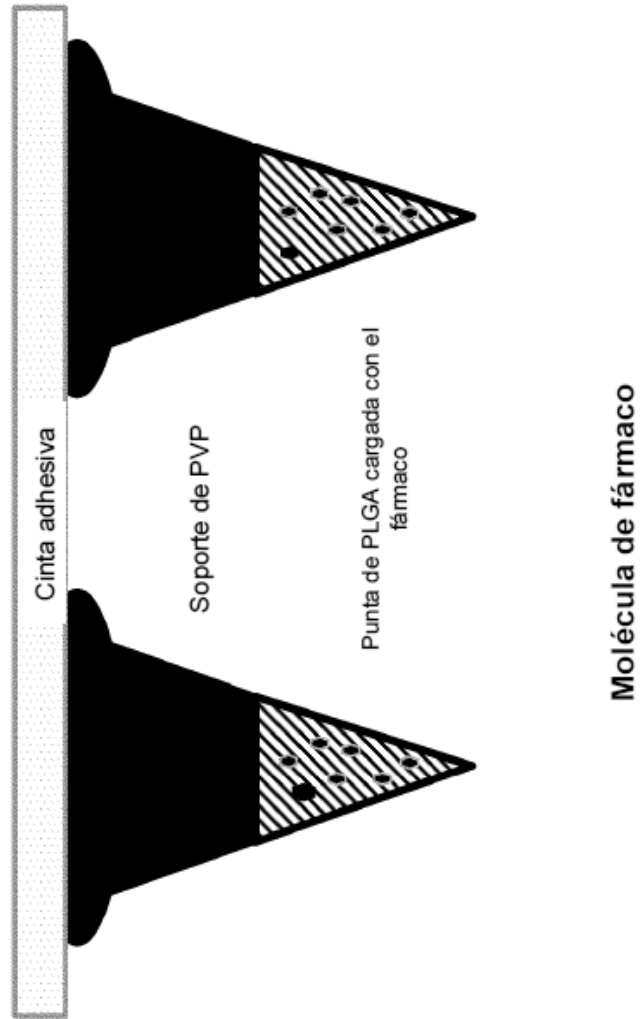


Figura 1b

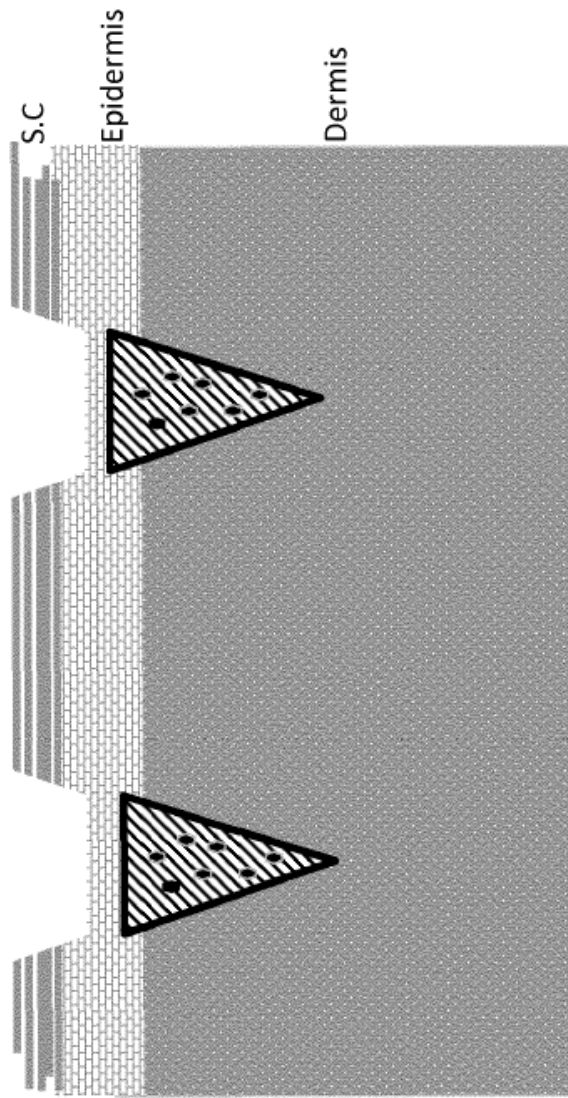
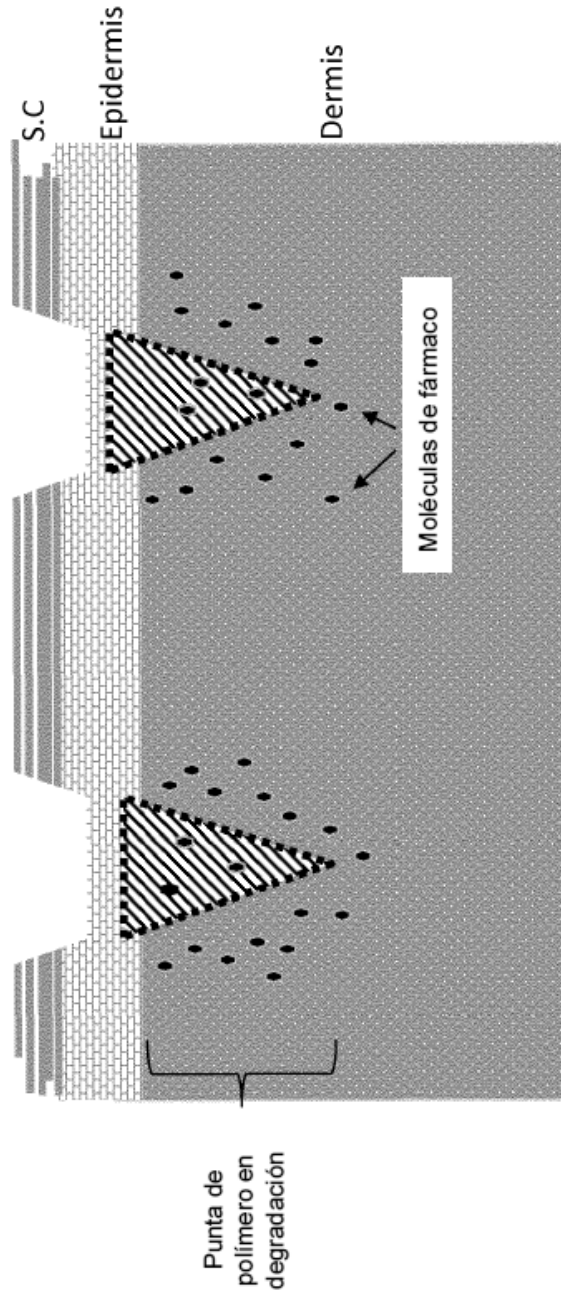


Figura 1c



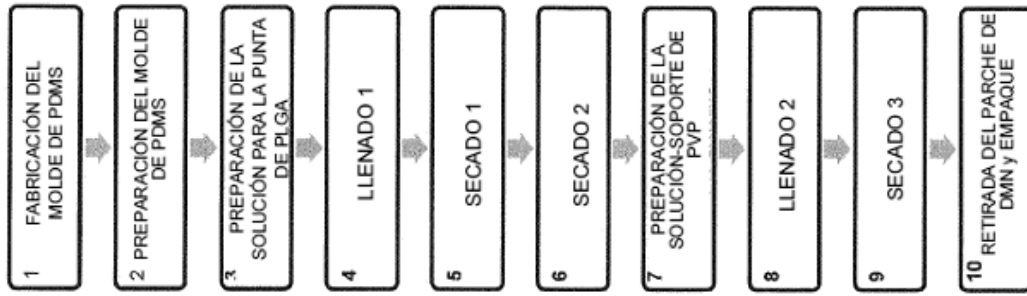


Figura 2a

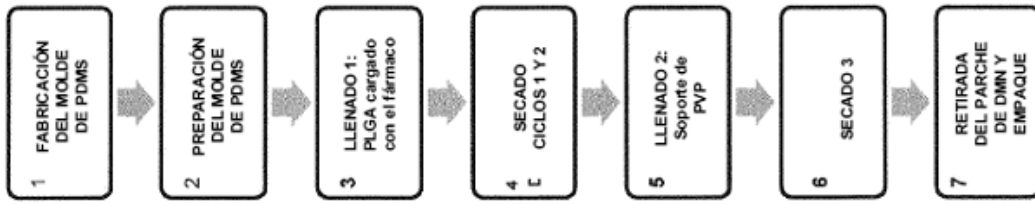


Figura 2b

Figura 3

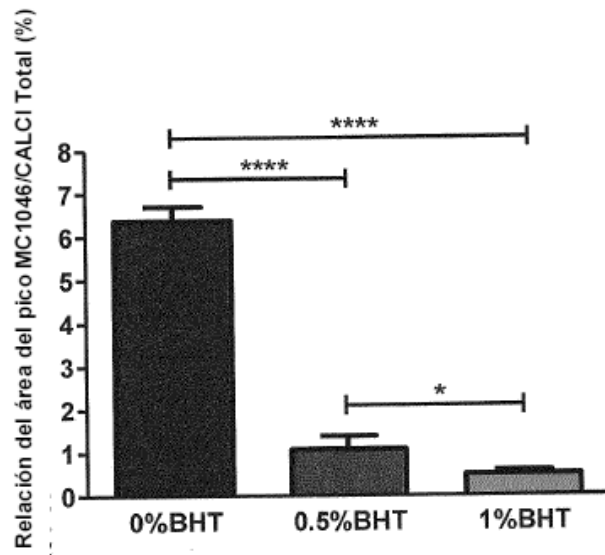


Figura 4

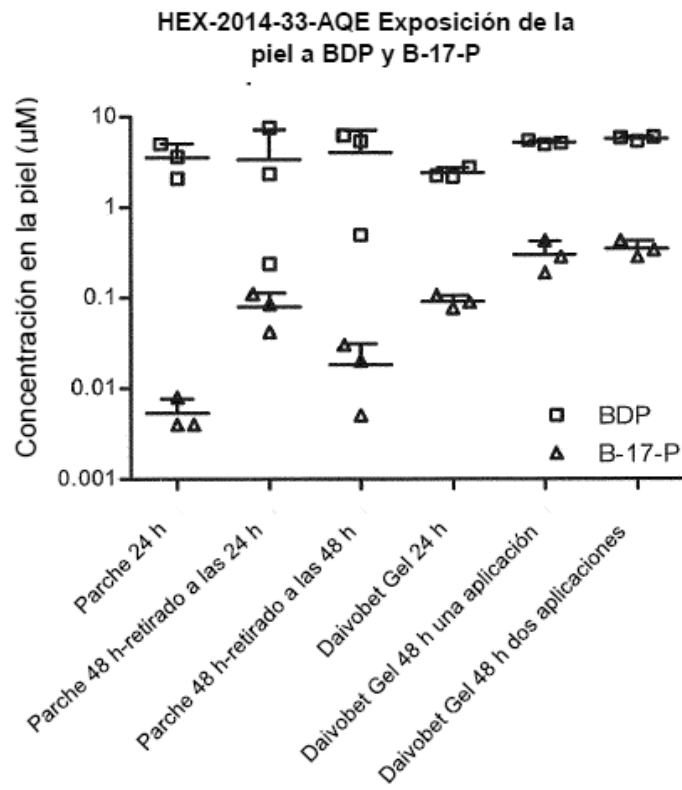


Figura 5a

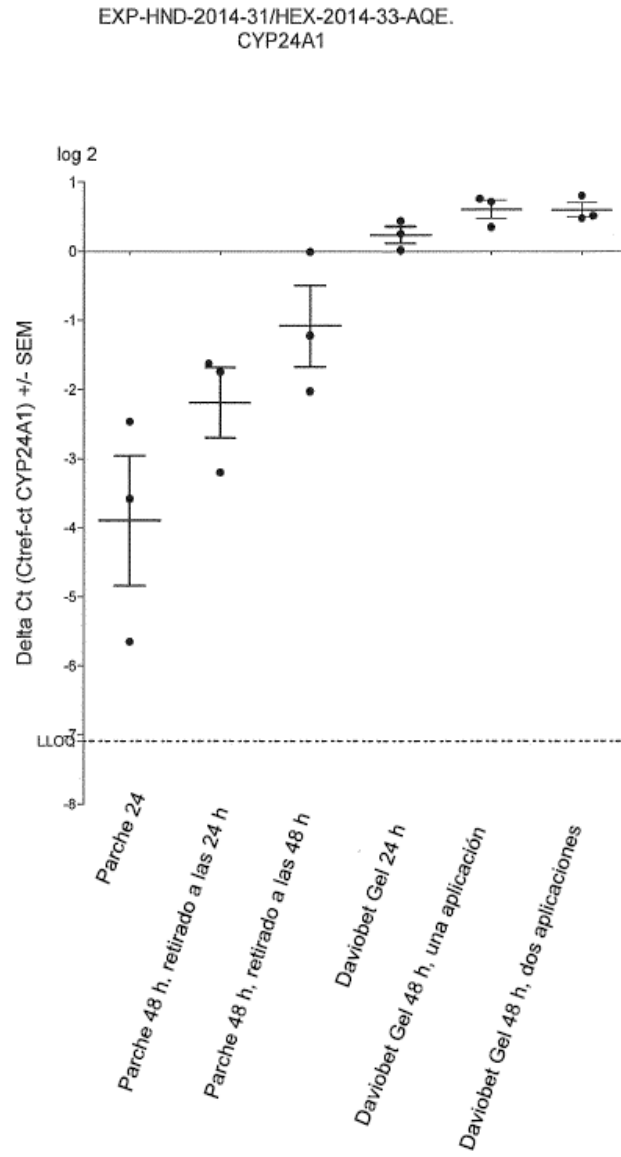


Figura 5b

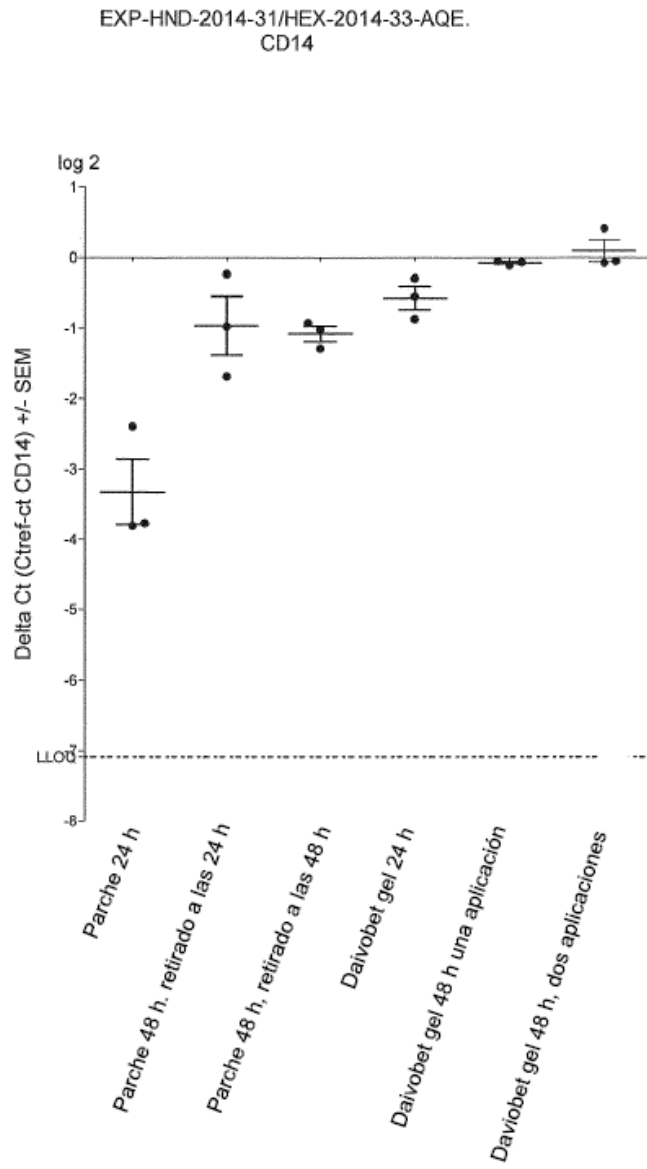


Figura 6a

EXP-AQE-2015-17-HEX
qPCR - CYP24A1

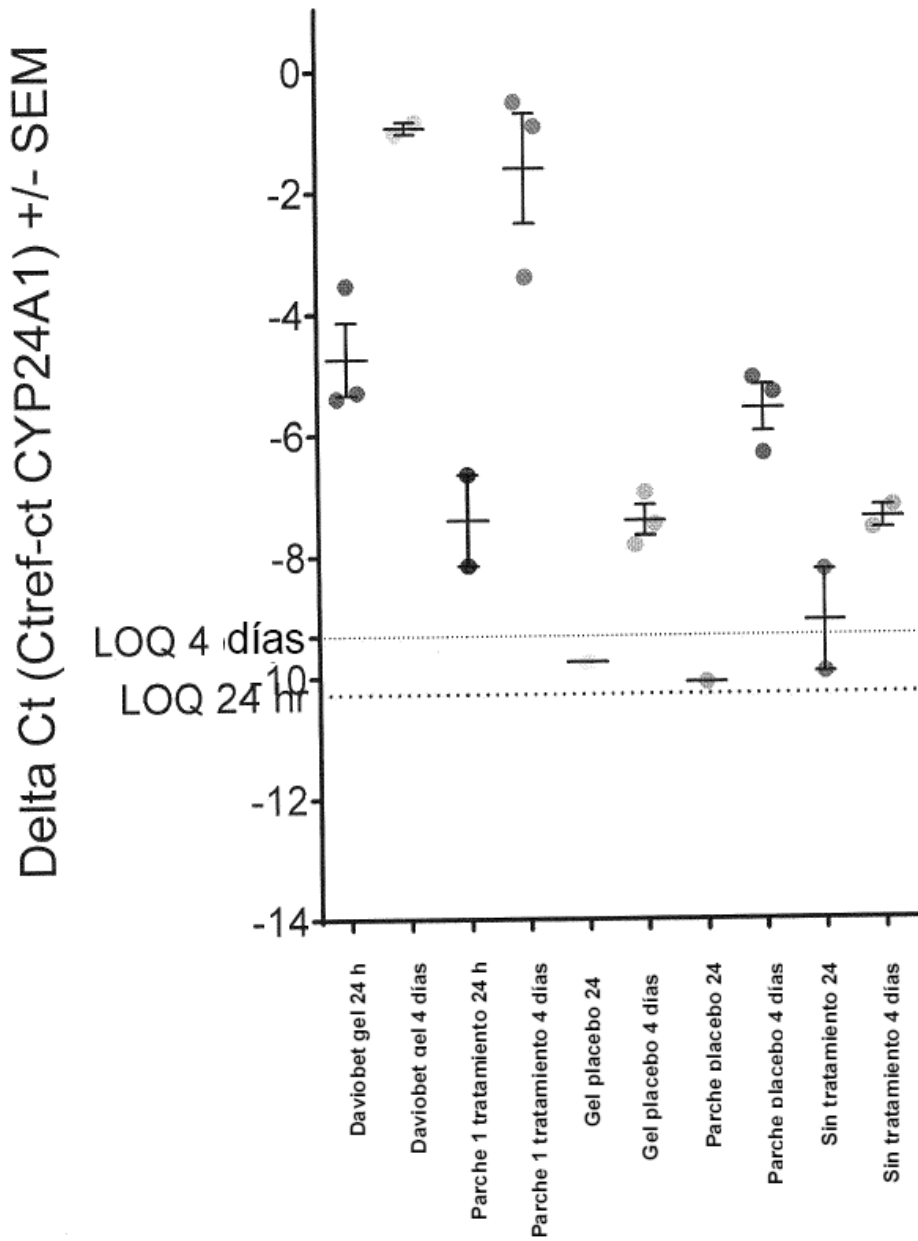


Figura 6b

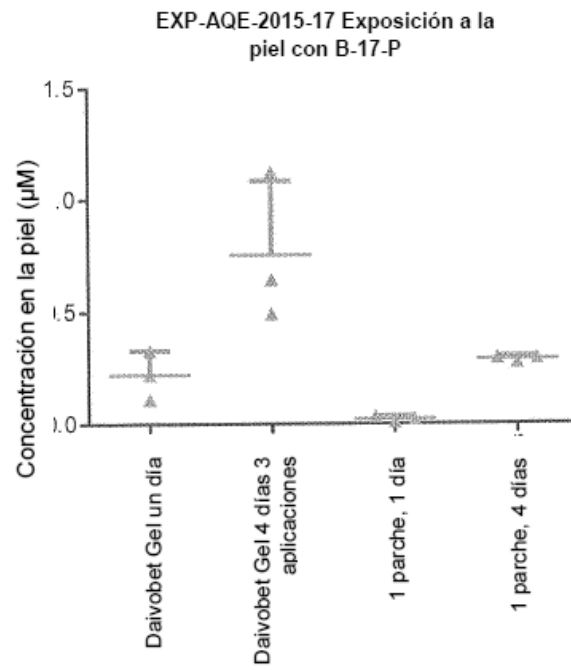


Figura 7a

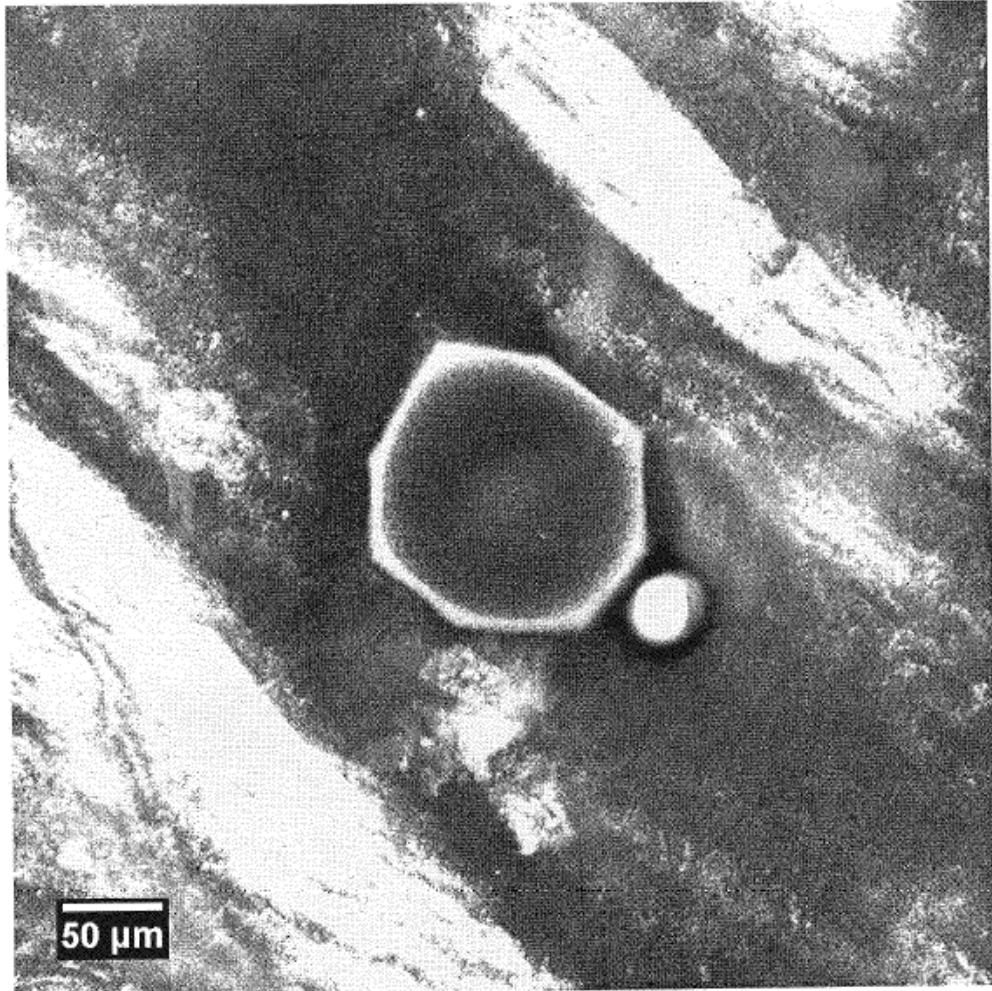


Figura 7b

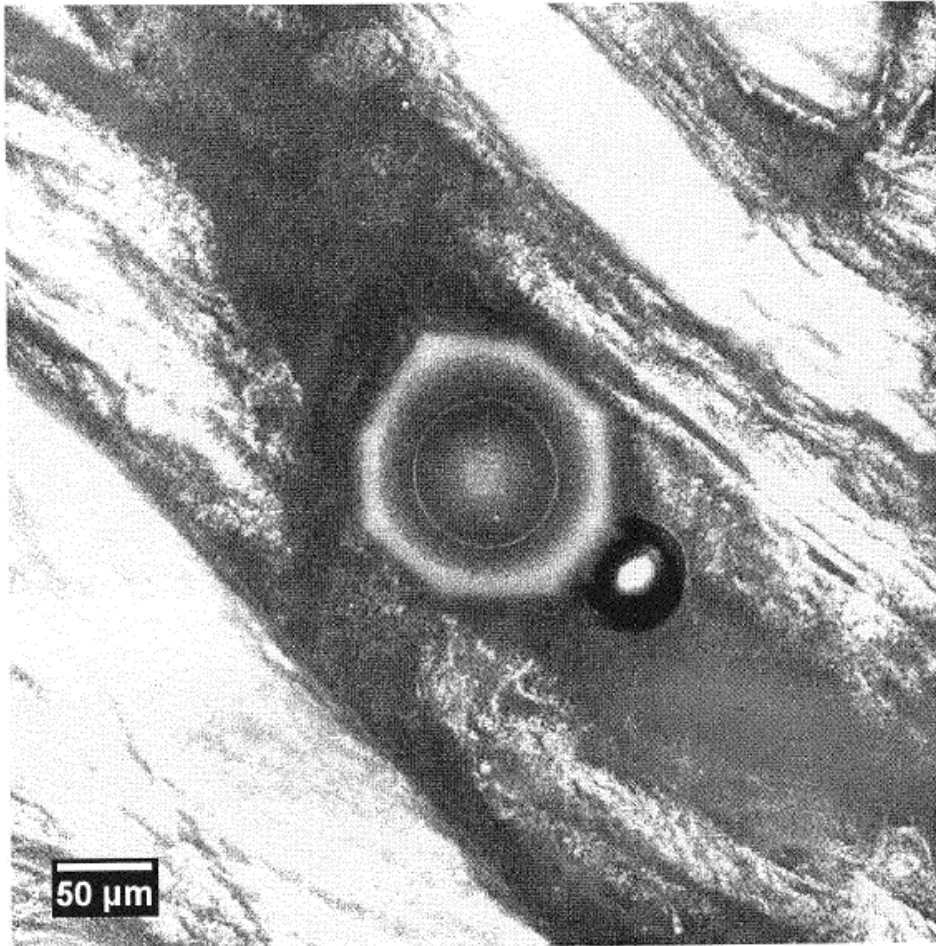


Figura 7c

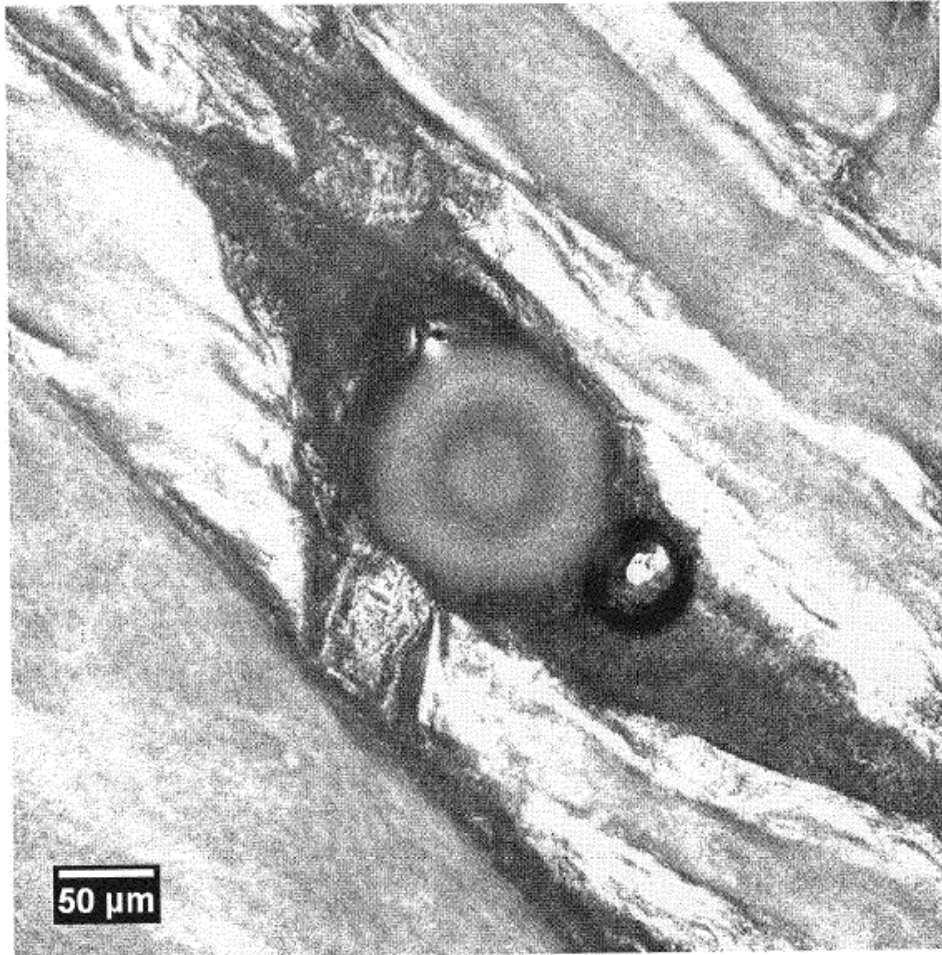


Figura 7d

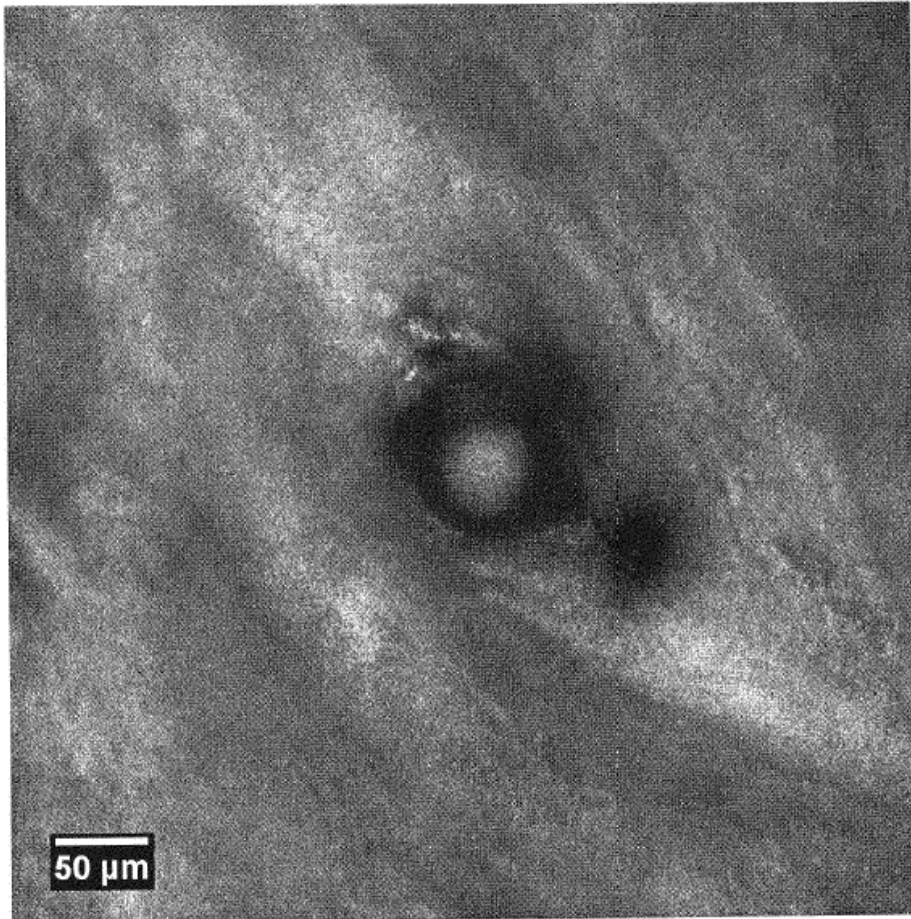


Figura 7e

