



(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 17/205 (2018.01); A61K 9/0021 (2018.01); A61L 31/042 (2018.01); A61L 31/16 (2018.01); A61M 37/0015 (2018.01)

(21)(22) Заявка: 2015143551, 07.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.03.2014Дата регистрации:
26.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/800,543

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 26.07.2018 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/022087 (07.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/150069 (25.09.2014)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ Гохуа (US),
ДИН Чжунли (US),
ГХАРТИ-ТАГО Еси (US),
СИНГХ Парминдер (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОРИУМ ИНТЕРНЭШНЛ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2008/269685 A1, 30.10.2008. WO
2012/122163 A1, 13.09.2012. RU 2414255 C1,
20.03.2011.

(54) МАССИВ МИКРОСТРУКТУР ДЛЯ ДОСТАВКИ ДЕЙСТВУЮЩИХ АГЕНТОВ

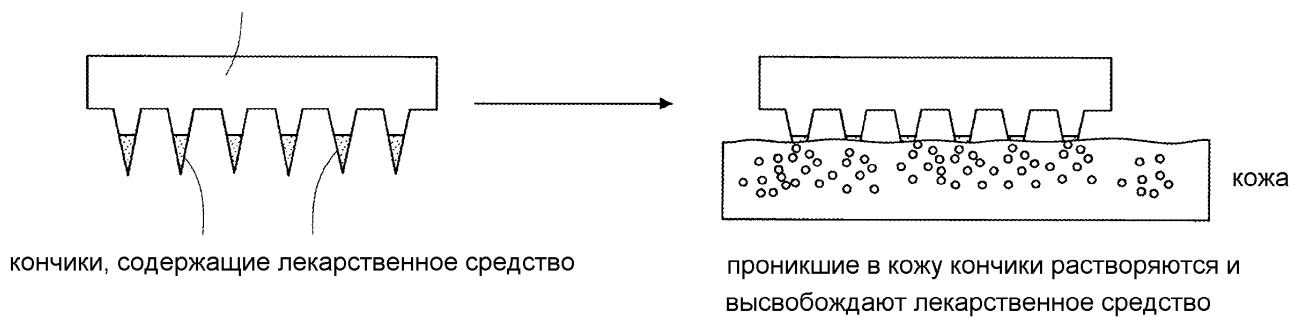
(57) Реферат:

Изобретение относится к массиву микроструктур для использования в качестве вакцины, включающих приблизительно плоскую основу и множество биоразрушаемых микроструктур, где каждая микроструктура имеет точку прикрепления к основе и дистальный кончик, который проникает в кожу субъекта, где (i) множество микроструктур включает примерно 0,05-10 масс.% (в твердом состоянии) по меньшей мере одного вакцинного антигена в биосовместимом и водорастворимом связующем материале, где этот биосовместимый и

водорастворимый связующий материал включает примерно 35-80 масс.% (в твердом состоянии) полисахарида в качестве единственного полимерного материала, где полисахарид представляет собой глюкан или химически модифицированный глюкан, и примерно 25-50 масс.% (в твердом состоянии) линейного сахарного спирта, и (ii) основа включает биосовместимый нерастворимый в воде полимерный связующий материал, причем микроструктуры, при проникновении в кожу субъекта, подвергаются растворению, и за счет

C2
2 6 6 2 4 2 3 2
RUR U
2 6 6 2 4 3 2
C 2

этого происходит доставка иммуногенно эффективного количества по меньшей мере одного антигена. Также изобретение относится к способу получения массива, а также слой основы



применению массива. Инъекции с использованием предложенного массива обладают улучшенной эффективностью. 3 н. и 20 з.п. ф-лы, 1 ил., 10 табл., 11 пр.

ФИГ. 1

R U 2 6 6 2 4 3 2 C 2

R U 2 6 6 2 4 3 2 C 2

R U
C 2
C 3
C 4
C 5
C 6
C 7

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU (11)

2 662 432⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61B 17/20 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 17/205 (2018.01); *A61K 9/0021* (2018.01); *A61L 31/042* (2018.01); *A61L 31/16* (2018.01); *A61M 37/0015* (2018.01)

(21)(22) Application: 2015143551, 07.03.2014

(24) Effective date for property rights:
07.03.2014

Registration date:
26.07.2018

Priority:

(30) Convention priority:
15.03.2013 US 61/800,543

(43) Application published: 20.04.2017 Bull. № 11

(45) Date of publication: 26.07.2018 Bull. № 21

(85) Commencement of national phase: 15.10.2015

(86) PCT application:
US 2014/022087 (07.03.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/150069 (25.09.2014)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

CHEN Gokhua (US),
DIN Chzhunli (US),
GKHARTI-TAGO Esi (US),
SINGKH Parminder (US)

(73) Proprietor(s):

KORIUM INTERNESHNL, INK. (US)

R U
2 6 6 2 4 3 2 C 2

(54) MICROSTRUCTURE ARRAY FOR DELIVERY OF ACTIVE AGENTS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to an array of microstructures for use as a vaccine comprising an approximately planar base and a plurality of biodegradable microstructures, where each microstructure has an attachment point to the base and a distal tip that penetrates the skin of the subject, wherein (i) the plurality of microstructures comprises about 0.05-10 wt% (in solid state) of at least one vaccine antigen in a biocompatible and water-soluble binder, wherein the biocompatible and water-soluble binder comprises about 35-80 wt% (in solid state) of the polysaccharide as a single polymeric material, where

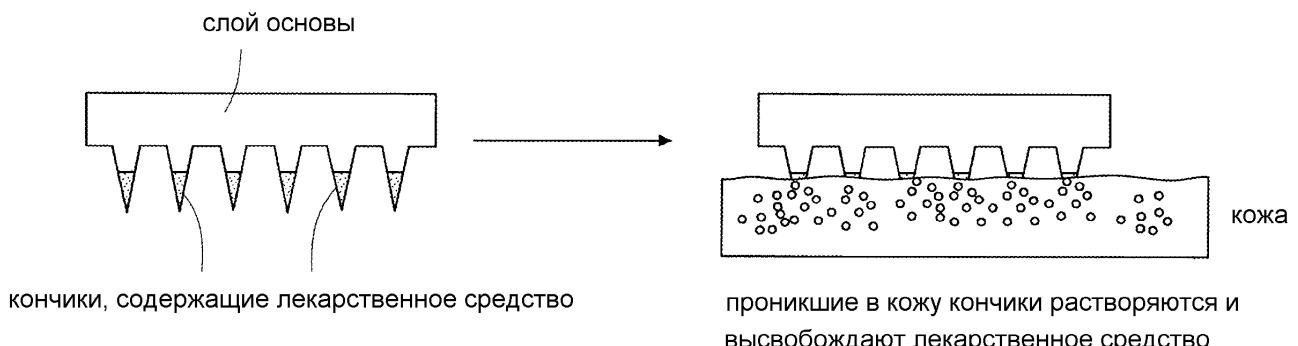
the polysaccharide is glucan or chemically modified glucan, and about 25-50 wt% (in solid state) of a linear sugar alcohol, and (ii) the base comprises a biocompatible water-insoluble polymeric binder material, wherein the microstructures, upon penetration into the skin of the subject, are dissolved, thereby delivering an immunogenically effective amount of at least one antigen. Invention also relates to a method for obtaining said array, as well as the use of said array.

EFFECT: injections using the proposed array have improved efficacy.

23 cl, 1 dwg, 10 tbl, 11 ex

R U 2 6 6 2 4 3 2 C 2

R U 2 6 6 2 4 3 2 C 2



ФИГ. 1

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки на патент США № 61/800543, поданной 15 марта 2013 г., которая в полном объеме включена в настоящую заявку посредством ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящая заявка в основном относится к системе доставки, композиции и способу, предназначенным для трансдермального введения терапевтического агента, в которых применяется массив (матрица), состоящий из микроструктур, а также к связанным с этим вопросами.

10 ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Массив, состоящий из микроигл, был предложен в качестве средства для введения лекарственных препаратов через кожу в 1970-х годах. Микроиглы или массивы микроструктур, могут способствовать проникновению лекарственного средства через кожу или внутрь кожи человека и другие биологические мембранны в ситуациях, когда обычное трансдермальное введение не позволяет добиться желаемых результатов. Массивы микроструктур могут также применяться для получения образцов жидкых сред, находящихся в тесном соседстве с биологической мембраной, таких как внутритканевая жидкость, которые затем тестируют на наличие биомаркеров.

В последние годы массивы микроструктур получали способом, который сделал

20 финансово возможным их широкое применение. В патенте США № 6451240 раскрыты иллюстративные методики изготовления массива микроигл. Если такие массивы являются достаточно недорогими, их можно применять в качестве одноразовых устройств. Одноразовые устройства являются более предпочтительными по сравнению с многоразовыми, поскольку сохранность устройства не ставится под угрозу из-за 25 предыдущего применения, отсутствует потенциальная необходимость в повторной стерилизации устройства после каждого применения и устраняется необходимость хранения устройства в определенных условиях. Кроме того, массивы микроигл имеют преимущества при применении в развивающихся странах, поскольку устраняется потребность в индивидуальных иглах и в охлаждении.

30 Несмотря на то, что в ранних работах по изготовлению массивов микроигл применялись кремний или металлы, полимерные массивы имеют значительные преимущества по сравнению с массивами, изготовленными из металлов или кремния. Способы изготовления полимерных массивов микроигл описаны в патенте США № 6451240, хотя описаны также массивы полученные главным образом из биоразрушаемых 35 полимеров. Смотрите, например, патент США № 6945952 и опубликованные заявки на патент США №№ 2002/0082543 и 2005/0197308. Подробное описание изготовления иллюстративного массива микроигл, полученного из полигликолевой кислоты (PGA) имеется в Jung-Hwan Park et al., "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery" J.of Controlled Release, 104:51-66 (2005). Доставка вакцин с 40 применением массива микроигл описано, например, в патентной публикации США № 2009/0155330, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки. В этой публикации описаны также растворяющиеся массивы микропыстуков.

45 Трансдермальная доставка терапевтических агентов с помощью микроигл является совсем новым технологическим достижением. Существует насущная потребность в усовершенствованных составах и массивах микроигл для эффективной доставки через кожу действующих агентов, в т.ч. низкомолекулярных лекарственных средств и крупных молекул, таких как белки и пептиды, обеспечивающих хорошую стабильность составов (включая сохранение эффективности действующих агентов) при производстве и

хранении, а также при введении, чтобы с удобством доставлять терапевтически и/или иммуногенно-эффективное количество действующего агента без неудобства, затруднений или химической неустойчивости, связанных с традиционными методиками, основанными на применении жидких составов и игл.

5 КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Имеется в виду, что описанные и показанные ниже аспекты и варианты осуществления изобретения являются типовыми и иллюстративными, и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

В первом аспекте, изобретение относится к массиву (матрице) микроструктур,

10 включающему приблизительно плоское основание и множество микроструктур, где указанный массив содержит как минимум один действующий агент.

Более конкретно, изобретение относится к массиву микроструктур, включающему приблизительно плоское основание и множество растворяющихся микроструктур, где каждая микроструктура имеет точку присоединения к основанию и дистальный кончик

15 для проникновения в кожу субъекта, где (i) множество микроструктур включает действующий агент в биосовместимом и водорастворимом связующем материале, где этот биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает полисахаридный полимер и сахарный спирт и (ii) основание включает биосовместимый, нерастворимый в воде полимерный связующий материал (полимерную матрицу), где

20 микроструктуры или по крайней мере их часть при проникновении в кожу субъекта подвергаются растворению, тем самым осуществляя доставку действующего агента.

В одном из вариантов осуществления массива микроструктур, полисахарид представляет собой глюкан или химически модифицированный глюкан.

В другом варианте осуществления, полисахарид представляет собой альфа-глюкан

25 или химически модифицированный альфа-глюкан.

В еще более конкретном варианте осуществления, полисахарид представляет собой декстрин или химически модифицированный крахмал, например, карбоксиметил (СМ) крахмал или гидроксиалкил крахмал. Типовые примеры гидроксиалкил крахмалов включают гидроксиэтил крахмал (HES) или гидроксипропил крахмал (HPS). В еще

30 одном варианте осуществления, химически модифицированный крахмал имеет степень замещения в диапазоне от примерно 0,80 до 0,40.

В варианте осуществления, включающем применение сахарного спирта, этот сахарный спирт выбран из группы, состоящей из глицерина, ксилита, маннита, сорбита, галактита, лактита, эритрита, глицерина и мальтита. В другом варианте осуществления, сахарный

35 спирт представляет собой сорбит.

В конкретном и предпочтительном варианте осуществления массива микроструктур, полисахарид представляет собой декстрин, и сахарный спирт является сорбитом.

В еще одном конкретном и предпочтительном варианте осуществления массива микроструктур, полисахарид представляет собой гидроксиэтилкрахмал, и сахарный

40 спирт является сорбитом.

В дополнительном варианте осуществления, биосовместимый и водорастворимый связующий материал дополнительно включает один или несколько эксципиентов или адьювантов. В родственном варианте осуществления, один или несколько эксципиентов представляют собой ПАВ.

45 В другом варианте осуществления, массив микроструктур по настоящему изобретению характеризуется применением биосовместимого и водорастворимого связующего материала, включающей действующий агент, который при растворении в водном буфере при концентрации действующего агента в диапазоне от примерно 0,1%

до примерно 7 масс.%, дополнительно характеризуется устойчивостью действующего агента в течение как минимум 7 дней при 5°C. Т.е. жидкий состав, который при высушивании образует биосовместимый и водорастворимый связующий материал, содержащий действующий агент, демонстрирует указанную выше устойчивость в форме

5 раствора с точки зрения стабильности действующего агента.

В более конкретном варианте осуществления твердого массива микроструктур, множество микроструктур включает примерно 1-15 масс.% (в твердом состоянии) действующего агента, примерно 40-75 масс.% (в твердом состоянии) полисахарида и примерно 25-40 масс.% (в твердом состоянии) сахарного спирта.

10 Во втором аспекте, изобретение относится к жидкому составу, подходящему для формирования множества растворяющихся микроструктур, где этот жидкий состав включает действующий агент, полисахарид и сахарный спирт в буферном растворе. В конкретном варианте осуществления, относящемуся к указанному аспекту, этот жидкий состав включает примерно 3-20 масс.% полисахарида, примерно 1-15 масс.% сахарного

15 спирта и примерно 0,5-5 масс.% действующего агента.

В одном или нескольких вариантах осуществления, относящихся ко второму аспекту (т.е. жидкому составу, который при высушивании образует биосовместимый и водорастворимый связующий материал, содержащий действующий агент), полисахарид, сахарный спирт и дополнительные необязательные ингредиенты, соответствуют

20 описанным выше, в вариантах осуществления, относящихся к первому аспекту.

В еще одном - третьем - аспекте, изобретение относится к жидкому составу, который описан выше, в высущенной форме.

В четвертом аспекте, изобретение относится к способу изготовления массива микроструктур. Указанный способ включает следующие стадии: (i) получение жидкого состава, включающего действующий агент, полисахарид и сахарный спирт в буфере, где этот жидкий состав включает примерно 3-20 масс.% полисахарида, примерно 1-15 масс.% сахарного спирта и примерно 0,05-5 масс.% действующего агента; (ii) введение жидкого состава по п.(i) в форму, содержащую большое количество полостей, имеющих форму желаемых микроструктур, и заполнение микроструктурных полостей с

25 получением формы, заполненной составом, (iii) высушивание состава, заполняющего форму, (iv) помещение слоя подложки на форму с высущенным составом по п.(iii), в результате чего слой подложки образует основу, имеющую точку контакта с каждой из микроструктурных полостей для получения сформированного массива микроструктур и (v) извлечение из формы массива микроструктур, сформированного согласно п.(IV).

30 В варианте осуществления, относящемуся к указанному выше, описанный способ дополнительно включает прикрепление поддерживающего субстрата к обратной стороне основы массива микроструктур. Типовые примеры подложек включают, например, воздухопроницаемый нетканый самоклеящийся материал и отверждаемый ультрафиолетом клейкий материал на пленке из поликарбоната.

35 В другом варианте осуществления, который относится к способу осуществления стадии, следующей за введением жидкого состава в форму, избыток этого жидкого состава удаляют с поверхности формы.

40 В пятом аспекте, изобретение относится к способу трансдермального введения действующего агента субъекту из числа млекопитающих, включающему внедрение в кожу этого субъекта матрицы микроструктур, обладающей характеристиками, описанными в настоящей заявке.

45 В варианте осуществления, связанном с указанным способом введения, матрица микроструктур включает приблизительно плоское основание и множество

растворяющихся микроструктур, где каждая из микроструктур имеет точку прикрепления к основанию и дистальный кончик, который проникает в кожу субъекта. Множество микроструктур включает действующий агент в биосовместимом и водорастворимом связующем материале, где этот биосовместимый и водорастворимый связующий материал содержит полисахаридный полимер и сахарный спирт, и основа включает биосовместимый нерастворимый в воде полимерный связующий материал, причем упомянутые микроструктуры, после проникновения в кожу субъекта, подвергаются растворению, в результате которого осуществляется доставка действующего агента.

10 Дополнительные варианты осуществления микроструктур, их массивов, способов и т.п. по настоящему изобретению станут ясны из приведенного ниже описания, чертежей, примеров и формулы изобретения. Как можно понять из предыдущего и последующего описания, все без исключения элементы изобретения, описанные в данной заявке и все без исключения комбинации двух или нескольких таких элементов, входят 15 в объем настоящего изобретения, при условии, что элементы, входящие в такую комбинацию, не являются несовместимыми друг с другом. Кроме того, любой элемент или комбинация элементов может быть конкретно исключена из любого варианта осуществления настоящего изобретения.

10 Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения изложены в 20 приведенном ниже описании и формуле изобретения, в частности с учетом сопроводительных примеров и чертежей.

Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение типового массива микроструктур по настоящему изобретению как до (с левой стороны), так и после 25 наложения на кожу (с правой стороны). Микроструктуры способны проникать через защитный роговой слой кожи, способствуя доставке терапевтического агента, например, действующего агента состава. Показанный на фиг.1 массив микроструктур состоит из 30 биоразрушаемых кончиков или микроструктурной части (обозначенных на фиг.1, как кончики, содержащие лекарственное средство) и слоя подложки (который в тексте заявки называется также основой). Дистальная (концевая) часть микроструктур содержит высущенный действующий агент в водорастворимом и биосовместимом связующем 35 материале. Слой подложки, который соединяет и поддерживает указанные микроструктуры, как правило, состоит из нерастворимого в воде и биосовместимого связующего материала. При введении в кожу, кончики, включающие действующий агент, растворяются и высвобождают действующий агент в кожу.

35 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее по тексту будут более подробно описаны различные аспекты массива микроструктур, составов действующих агентов и связанных с ними способов и методик. Эти аспекты, однако, могут воплощаться в большом числе различных форм и их не следует истолковывать как ограничения вариантов осуществления, изложенных в 40 настоящей заявке; наоборот, эти варианты осуществления приведены с тем, чтобы данное описание было обстоятельным и заключенным, и полностью доносило информацию об объеме изобретения до специалиста в данной области техники.

При практической реализации настоящего изобретения должны применяться, если не указано иное, стандартные способы химии, биохимии и фармакологии, в пределах, 45 известных специалисту в данной области техники. Такие способы полностью раскрыты в литературе. См., например, A.L.Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., последнее издание); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., последнее издание); J.March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, последнее издание); Remington: The

Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed; Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L.L. Limbird, A. Gilman, 10th Ed.

Если в описании приведен диапазон значений той или иной величины, имеется в виду, что описание охватывает все значения, расположенные между верхней и нижней границами указанного диапазона и любые другие указанные или промежуточные значения в приведенном диапазоне. Например, если заявлен диапазон от 1 мкм до 8 мкм, имеется в виду, что в явном виде раскрыты также значения 2 мкм, 3 мкм, 4 мкм, 5 мкм, 6 мкм и 7 мкм, а также диапазоны значений равных или превышающих 1 мкм, и диапазоны значений, меньших или равных 8 мкм.

Определения

В настоящем описании, форма единственного числа, соответствующая артиклям "a", "an" и "the" включает упоминание формы множественного числа, если контекст явно не указывает на противоположное. Так, например, упоминание "полимера" включает единственный полимер, а также два или несколько одинаковых или различных полимеров, и упоминание "эксципиента" включает единственный эксципиент, а также два или несколько одинаковых или различных эксципиентов, и т.п.

В описании и формуле настоящего изобретения будет применяться приведенная ниже терминология, соответствующая следующим определениям.

Термин "биоразрушаемый" относится к природным или синтетическим материалам, которые разрушаются под действием ферментов, без участия ферментов или обоими этими путями с образованием биосовместимых и/или токсикологически безопасных побочных продуктов, которые могут быть выведены нормальными метаболическими путями.

Термин "гидрофобный полимер" в настоящем описании относится к полимерам, которые нерастворимы или плохо растворимы в водных растворителях. Термин "гидрофильный полимер" в настоящем описании относится к полимерам, которые растворимы или в основном растворимы в водных растворителях.

Термины "микровыступ", "микровыпуклость", "микроструктуры" или "микроиглы" в настоящей заявке являются взаимозаменяемыми и используются для указания на элементы, предназначенные для проникновения или протыкания как минимум части рогового слоя или других биологических мембран. Например, иллюстративные микроструктуры могут включать, помимо описанных в настоящей заявке, микролезвия, которые описаны в патенте США № 6219574, заостренные микроиглы, которые описаны в патенте США № 6 652 478, а также микровыступы, которые описаны в Патентной Публикации США № U.S. 2008/0269685 и U.S. 2009/0155330.

Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что указанное после них обстоятельство может иметь или не иметь место, т.е. данный термин включает случаи, когда обстоятельство имеет место, а также случаи, когда обстоятельство не имеет места.

Термины "практически полностью" или "в основном" означают почти полностью или целиком, например, 90% или более от некоторого данного количества.

Термин "трансдермальный" относится к доставке агента в и/или через кожу для местной и/или системной терапии. Те же принципы изобретения применимы к введению через другие биологические мембранны, например, ткани, выстилающие внутреннюю полость рта, желудочно-кишечный тракт, гематоэнцефалический барьер, или другие ткани тела или органов, или биологические мембранны, которые раскрываются или становятся доступными при хирургических операциях или во время таких процедур, как лапароскопия или эндоскопия.

Материал, который является "водорастворимым" можно определить, как

растворимый или практически полностью растворимый в водных растворителях, в результате чего этот материал растворяется в или под кожей или другой мембраной, которая имеет в основном водную природу.

Общий обзор

5 Настоящее изобретение направлено, по крайней мере частично, на обнаружение предпочтительной комбинации компонентов для применения в получении биосовместимого и водорастворимого связующего материала, включающего действующий агент, например, для применения в массиве микроструктур, предназначенного для трансдермального введения действующего агента. Более 10 конкретно, авторы изобретения разработали комбинацию полисахаридного полимера и сахарного спирта для формирования биосовместимого и водорастворимого связующего материала, содержащего действующий агент, в высушенной форме. Сахарный спирт, например, сорбит в составах по настоящему изобретению имеет двойную функцию. Более конкретно, сахарный спирт как стабилизирует компонент, 15 являющийся действующим агентом (например, белок, пептид, полинуклеотид, низкомолекулярное лекарственное средство и т.д.), в т.ч. в высушенном состоянии, так и пластифицирует полисахаридный компонент. Комбинация полисахарида и сахарного спирта, в случае применения для формирования биосовместимого и водорастворимого связующего материала при получении массива микроструктур и, в частности, для 20 применения в самих микроструктурах, позволяет получить усовершенствованную матрицу, которая не только стабилизирует действующий агент, как в жидкой, так и в высушенной форме (с точки зрения сохранения химической структуры и эффективности действующего агента), но также позволяет получить массив микроструктур, имеющий хорошие механические свойства и хорошую стабильность при хранении. Наконец, как 25 показано на примере типовых составов и массивов микроструктур по настоящему изобретению, эта комбинация, как правило, может быть эффективной для трансдермального введения действующего агента с достижением терапевтического эффекта, который как минимум эквивалентен эффекту, полученному при внутримышечной инъекции. Изложенные выше, основные принципы будут более 30 подробно описаны в следующих разделах.

Массивы микроструктур

Состав массива микроструктур

Основные особенности массива микроструктур, подходящего для применения в составах и способах по настоящему изобретению подробно описаны в патентной 35 публикации США № 2008/0269685, патентной публикации США № 2009/0155330, патентной публикации США № 2011/0006458 и патентной публикации США № 2011/0276028, полное содержание которых в явном виде включено в настоящую заявку посредством ссылки. Предпочтительно, массив микроструктур включает приблизительно плоскую основу, к которой прикреплено множество растворяющихся микроструктур, 40 каждая из которых имеет точку прикрепления к основе и дистальный кончик, который способен проникать в кожу субъекта. Смотрите, например, фиг. 1.

Как правило, по крайней мере часть микроструктур сформирована из биоразрушаемого, биоразлагаемого, биоабсорбируемого и/или биосовместимого полимерного связующего материала, предпочтительно, биосовместимого и водорастворимого связующего материала. Биосовместимые, биоразрушаемые, биоабсорбируемые и/или биоразлагаемые полимеры, подходящие для применения в качестве связующего материала, включают поли(молочную кислоту) (PLA), поли(гликолевую кислоту) (PGA), поли(молочную кислоту-гликолевую кислоту) (PLGAs),

полиангидриды, полиортэфиры, поли простые эфиры-сложные эфиры, поликапролактоны (PCL), полиэфираамиды, поли(масляную кислоту), поливалериановую кислоту), поливинилпирролидон (PVP), поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG, ПЭГ), блок-сополимеры PEG-PLA, PEG-PLA-PEG, PLA-PEG-PLA, PEG-PLGA,

- 5 PEG-PLGA-PEG, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG, PCL-PEG-PCL, сополимеры этиленгликоль-пропиленгликоль-этиленгликоль (PEG-PPG-PEG, торговые наименования Pluronic® или Poloxamer®), декстран, гидроксиэтилкрахмалы, такие как гетакрахмал, тетракрахмал или пентакрахмал, целлюлозу, гидроксипропил целлюлозу (HPC), натрий карбоксиметилцеллюлозу (Na CMC), термочувствительную HPMC (гидроксипропил 10 метил целлюлозу), полифосфат, гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), другие полисахариды, полиспирты, желатин, альгинат, хитозан, гиалуроновую кислоту и ее производные, коллаген и его производные, полиуретаны, а также сополимеры и смеси перечисленных полимеров.

Предпочтительно, как минимум часть микроструктур включает биосовместимый и 15 водорастворимый связующий материал, содержащий один или несколько гидрофильных водорастворимых полимеров. В одном или нескольких вариантах осуществления, вся совокупность микроструктур включает биосовместимый и водорастворимый связующий материал. Предпочтительные гидрофильные водорастворимые полимеры включают полисахариды, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, 20 сополимеры этиленгликоля и пропиленгликоля (например, Pluronics®), блок-сополимеры PLGA и PEG и т.п. Особенно предпочтительными полимерами являются полисахариды. Полисахаридами, предпочтительными для применения в составах для получения микроструктур по настоящему изобретению, являются глюканы, т.е. полисахариды, состоящие из мономерных звеньев D-глюкозы, соединенных гликозидными связями.

25 Глюкан может представлять собой альфа-глюкан, такой как декстран, гликоген, пуллулан, крахмал и их химически модифицированные варианты. В качестве альтернативы, глюкан может представлять собой бета-глюкан, например, целлюлозу, курдлан, ламинарин, хризоламинарин, плевран, зимозан и т.п., а также их химически модифицированные варианты, где водорастворимые полисахариды являются особенно 30 предпочтительными. В отношении сказанного выше, хотя возможно любое число химических модификаций, чаще всего химически модифицированный полисахарид представляет собой гидроксиалкил-модифицированный или карбоксиметил (CM) модифицированный сахарид. Гидроксиалкил-модифицированные полисахариды включают полисахариды, замещенные гидроксиметильными, гидроксиэтильными или 35 гидроксипропильными группами, где степень замещения обычно находится в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 0,8 или предпочтительно от примерно 0,4 до 0,80. Т.е. степень замещения можно выбрать из примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 и 0,8, или из любого диапазона, заключенного между любыми двумя из указанных выше значений. Предпочтительными полисахаридами являются декстран и химически

40 модифицированный крахмал, такой как карбоксиметил крахмал и гидроксиалкил крахмал (например, гидроксиэтил крахмал). Коммерчески доступный гидроксиэтил крахмал, подходящий для применения в составах по настоящему изобретению и массивах микроструктур включает гетакрахмал (мольная степень замещения составляет примерно 0,75) и тетракрахмал (мольная степень замещения составляет примерно 0,4). В одном

45 из вариантов осуществления, биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает в качестве единственного полимерного компонента описанный выше полисахарид. В другом варианте осуществления, биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает в качестве единственного полимерного компонента

полисахарид, которые представляет собой либо декстрон, либо гидроксиэтил крахмал.

Как правило, биосовместимый и водорастворимый связующий материал в высушенном состоянии включает примерно 35-80 масс. % полимера, например, полисахарида, или примерно 40-75 масс. % полимера, например, полисахарида, или 45-

5 70 масс. % полимера, например, полисахарида. Например, биосовместимый и водорастворимый связующий материал в высушенном состоянии может включать примерно 35-80 масс. % полисахарида (например, 35 масс.%, 40 масс.%, 45 масс.%, 50 масс.%, 55 масс.%, 60 масс.%, 65 масс.%, 70 масс.%, 75 масс.% или даже 80 масс.%, или любое значение в диапазоне между любыми двумя указанными величинами) или

10 примерно 40-75 масс. % полисахарида, или примерно 40-70 масс. % полисахарида, где полисахарид выбран из декстрана и химически модифицированного крахмала, например, карбоксиметил крахмала и гидроксиалкил крахмала (например, гидроксиэтил крахмала). В родственном описанному выше варианте осуществления, указанный полисахарид

15 является единственным полимерным компонентом биосовместимого и водорастворимого связующего материала.

В соответствующих жидких составах, т.е. составах из которых получают слой массива микроструктур, массовая процентная доля полимера, например, полисахарида, как правило находится в диапазоне примерно 2-30 масс. % (например, 2 масс.%, 3 масс.%, 4 масс.%, 5 масс.%, 6 масс.%, 7 масс.%, 8 масс.%, 9 масс.%, 10 масс.%, 11 масс.%, 12

20 масс.%, 13 масс.%, 14 масс.%, 15 масс.%, 16 масс.%, 17 масс.%, 18 масс.%, 19 масс.%, 20 масс.%, 21 масс.%, 22 масс.%, 23 масс.%, 24 масс.%, 25 масс.%, 26 масс.%, 27 масс.%, 28 масс.%, 29 масс.% или 30 масс.%, или величиной в поддиапазоне, находящемся между любыми двумя приведенными значениями), или предпочтительно примерно 3-20 масс. % или даже 4-18 масс. %, в зависимости от природы компонентов жидкого состава.

25 Как правило, массив микровыступов включает один или несколько сахаров, где способность к биоразрушению или растворимость массива микровыступов облегчается за счет включения в его состав одного или нескольких сахаров. Типовые примеры сахаров включают декстрозу, фруктозу, галактозу, мальтозу, мальтулозу, изо-

30 мальтулозу, маннозу, лактозу, лактулозу, сахарозу и трегалозу. Предпочтительными являются сахарные спирты, например, лактит, мальтит, сорбит, маннит, глицерин, ксилит, галактит и эритрит. Кроме того, в массивах микроигл могут с успехом применяться циклодекстрины, например, α , β и γ циклодекстрины, например, гидроксипропил- β -циклодекстрин и метил- β -циклодекстрин. Особенно

35 предпочтительными являются сахарные спирты, предпочтительно ациклические многоатомные линейные сахарные спирты, которые при смещивании с описанным выше полисахаридом, являются, по-видимому, особенно эффективными как для стабилизации действующего агента (например, нуклеиновой кислоты, нуклеотида, пептида и белка или фрагмента белка) в высушенном состоянии, так и для улучшения механических свойств микровыступов, за счет того, что они действуют на

40 полисахаридный полимерный компонент подобно пластификаторам. С этой точки зрения одним из особенно предпочтительных сахарных спиртов является сорбит.

Как правило, биосовместимый и водорастворимый связующий компонент в высушенном состоянии содержит примерно 20-60 масс. % сахарного спирта, например, линейного сахарного спирта, такого как сорбит, или предпочтительно примерно 25-50

45 масс. % сахарного спирта, или даже примерно 25-40 масс. % сахарного спирта. В соответствующих жидких составах, т.е. применяемых для получения слоя массива микроструктур, массовое процентное содержание сахарного спирта находится в пределах от примерно 0,5 до примерно 20 масс. %, предпочтительно примерно 1-15 масс. % или

даже примерно 1-12 масс. %.

Способность массива микроструктур к биоразрушению может также облегчаться за счет введения набухающих в воде полимеров, например, поперечно-сшитого PVP, натрий крахмал гликолята, поперечно-сшитой полиакриловой кислоты, натрий кросс-5 кармеллозы, целлюлоз, природных или синтетических смол, полисахаридов или альгинатов.

В многослойном массиве микроструктур, сахара и дополнительные полимеры, которые облегчают биоразрушение, в некоторых вариантах осуществления могут находиться только в слое или слоях, которые охватывают микровыступы.

- 10 Предпочтительной комбинацией компонентов для слоя микровыступов (т.е. множества микроструктур) является комбинация полисахарида и сахарного спирта. Примеры включают декстрин и сахарный спирт, например, сорбит; или гидроксиэтил крахмал и сахарный спирт, например, сорбит. В одном или нескольких вариантах осуществления, массив микроструктур включает действующий агент в биосовместимом и
- 15 водорастворимом связующем материале, где этот биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает полисахарид и сахарный спирт, где полисахарид является единственным полимерным компонентом, и сахарный спирт является единственным сахарным или модифицированным сахарным компонентом (за исключением любого действующего компонента, который может быть отнесен к числу полимерных
- 20 компонентов или сахарных спиртов). Однако биосовместимый и водорастворимый связующий материал при необходимости может включать дополнительные добавки, например, одно или несколько ПАВ или хелатообразующих агентов, или других добавок. В некоторых случаях, включение ПАВ может иметь положительное значение для изменения поверхностного натяжения и уменьшения гидрофобных взаимодействий
- 25 действующего агента в жидком составе. Как правило, такие добавки присутствуют в биосовместимом и водорастворимом связующем материале в незначительных количествах, например, менее чем примерно 20 массовых процентов от массы твердого состава. Иллюстративные диапазоны содержания таких добавок в твердых составах составляют от примерно 0,05 масс.% до примерно 20 масс.%, или от примерно 0,5% до
- 30 примерно 18%, или от примерно 0,05 масс.% до примерно 15 масс.%, в зависимости от природы добавки и действующего компонента. Типовые добавки (которые более подробно будут описаны ниже), включают адьюванты, ПАВ, например, полисорбаты, такие как полисорбат 20, и хелатообразующие агенты, например, EDTA.

Молекулярная масса применяемого полимера(ов) может находиться в самых разных 35 диапазонах. Как правило, применяемые полимеры являются полидисперсными, так что их молекулярные массы в действительности являются среднемассовыми молекулярными массами. Например, полимеры в настоящем изобретении могут иметь молекулярные массы как минимум примерно 1 кДа, как минимум примерно 5 кДа, как минимум примерно 10 кДа, как минимум примерно 20 кДа, как минимум примерно 30 кДа, как минимум примерно 50 кДа или как минимум примерно 100 килоДальтон, или более. В случае биоразрушаемых микроструктур может быть желательно иметь биоразрушаемую часть (части), включающую один или несколько полимеров, имеющих более низкую молекулярную массу, зависящую от выбранного полимера. Зависимость прочности от молекулярной массы у полимеров является обратно пропорциональной, 40 т.е. обычно полимеры с более низкими молекулярными массами демонстрируют более низкую прочность и склонны демонстрировать более высокую биоразрушаемость, вследствие чего более вероятно их разрушение из-за более низкой механической прочности. В одном из вариантов осуществления как минимум дистальный слой

включает по крайней мере один полимер с низкой молекулярной массой, например, менее примерно 100 кДа. В другом варианте осуществления, по крайней мере дистальный слой включает полимер с молекулярной массой менее примерно 80 кДа.

Типовые примеры составов охватывают композиции, в которых биосовместимый и

- 5 водорастворимый связующий материал растворяющихся микроструктур включает описанный выше полимер со средней молекулярной массой, попадающей в один из следующих диапазонов: примерно 1-1000 кДа, примерно 5-800 кДа или примерно 15-700 кДа. Например, для полисахаридов, например, декстрана, иллюстративные средние молекулярные массы включают 1 кДа, 40 кДа, 60 кДа и 70 кДа. Для

10 гидроксигидроксилкрахмала или HES иллюстративная средняя молекулярная масса составляет примерно 600 000 кДа, где молекулярная масса гидроксигидроксилкрахмала как правило находится в пределах от примерно 20 кДа до примерно 2500 кДа. Один из типовых диапазонов молекулярных масс для гидроксигидроксилкрахмала составляет от примерно 450 кДа до примерно 800 кДа. Иллюстративные полисахариды для получения

15 биосовместимого и водорастворимого связующего материала включают декстран 40, декстран 60, декстран 70, тетракрахмал и гетакрахмал.

Имеется в виду, что в настоящей заявке термин "составы микроструктур" охватывает составы как в высушенной форме, например, сами микроструктуры, и в жидкой форме, например, для получения микроструктур. Как правило, жидкие составы включают описанные выше компоненты в водном растворе или буфере. Типовые примеры буферов включают фосфатный буферный солевой раствор и гистидин.

Дистальный (внешний) слой (т.е. слой микроструктур или микроигл) может включать один или несколько полимеров, имеющих низкую молекулярную массу, тогда как проксимальный слой и/или подложка или основа могут включать полимеры с более высокой молекулярной массой. Полимеры для дистальной и/или проксимальной частей можно выбрать, исходя, по крайней мере в какой-то степени из молекулярной массы полимеров, для облегчения отделения или отсоединения по крайней мере части микроструктур при введении.

Как правило, число микроструктур, входящих в массив, составляет как минимум примерно 50, предпочтительно, как минимум примерно 100, как минимум примерно 500, как минимум примерно 1000, как минимум примерно 1400, как минимум примерно 1600 или как минимум примерно 2000. Например, число микроструктур в массиве может находиться в пределах от примерно 1000 до примерно 4000, или от примерно 2000 до примерно 4000, или от примерно 2000 до примерно 3500, или от примерно 2200 до примерно 3200. Поверхностная плотность микроструктур с учетом их незначительного размера, может не быть особенно высокой, но, например, число микроструктур на см^2 может составлять как минимум примерно 50, как минимум примерно 250, как минимум примерно 500, как минимум примерно 1000, как минимум примерно 2000 или как минимум примерно 3000.

Хотя сам массив может иметь любую из целого ряда форм, как правило, ему придают такой размер, чтобы его диаметр составлял от примерно 5 миллиметров до примерно 25 миллиметров, или от примерно 7 до примерно 20 миллиметров, или от примерно 8 до примерно 16 миллиметров. Типовые значения диаметров включают 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25 миллиметров.

45 Размер микроигл и других выступающих структур зависит от технологии производства и от конкретного назначения. Однако, как правило, можно ожидать, что высота микроструктур и других микровыступов, применяемых на практике, составляет как минимум от примерно 20 до примерно 1000 микронов, более предпочтительно, от

примерно 50 до примерно 750 микронов и наиболее предпочтительно от примерно 100 до примерно 500 микронов. В конкретных, но не ограничивающих вариантах осуществления, микроструктуры имеют высоту не менее примерно 100 мкм, не менее примерно 150 мкм, не менее примерно 200 мкм, не менее примерно 250 мкм или не

- 5 менее примерно 300 мкм. Как правило, предпочтительно также, чтобы микровыступы имели высоту не более примерно 1 мм, не более примерно 500 мкм, не более примерно 300 мкм или, в некоторых случаях, не более примерно 200 мкм или 150 мкм. Как правило, микровыступы являются достаточно длинными, чтобы проникать хотя бы частично через роговой слой кожи на определенном подходящем участке введения субъекту,
- 10 например, субъекту из числа млекопитающих, например, на бедре, в районе тазобедренного сустава, руке или туловище. Микровыступы могут иметь отношение высоты к ширине (высоты к диаметру у основания) не менее 3:1, не менее примерно 2:1 или не менее примерно 1:1.

Микровыступы могут иметь любую подходящую форму, в т.ч., но не ограничиваясь

- 15 перечисленным, полигональную или цилиндрическую. Конкретные варианты осуществления включают пирамидальную форму, в т.ч. четырехгранную пирамиду, форму воронки, цилиндрическую форму, комбинацию формы воронки и цилиндрической формы с кончиком в форме воронки и цилиндрическим основанием, и конуса с полигональным основанием, например, гексагональным или ромбическим. Другие
- 20 возможные формы микровыступов показаны, например, в опубликованной заявке на патент США 2004/0087992. В некоторых случаях микровыступы могут иметь форму, которая расширяется к основанию, например, микровыступы, которые приблизительно похожи на воронку, или, более обобщенно, у которых диаметр микровыступа растет быстрее линейной зависимости с увеличением расстояния от дистального конца
- 25 микровыступа. Следует понимать, что полигональные микровыступы также могут иметь форму, которая утолщается по направлению к основанию, или у которой радиус или диаметр растет быстрее линейной зависимости с увеличением расстояния от дистального конца микровыступа. Если микровыступы становятся толще к основанию, может быть предусмотрено, что часть микровыступа, примыкающая к основанию,
- 30 которую можно назвать "базой", не проникает в кожу.

В одном или нескольких вариантах осуществления, микроструктуры имеют острую вершину или кончик. Может быть желателен диаметр кончика менее примерно 5 мкм или 2 мкм. Предпочтителен диаметр кончика менее примерно 1,5 мкм, как и диаметр кончика менее примерно 1 мкм.

- 35 Расстояние между микровыступами как правило составляет примерно 0-500 мкм. В конкретных, но не ограничивающих вариантах осуществления, расстояние между микровыступами составляет примерно 0 мкм, примерно 50 мкм, примерно 100 мкм, примерно 150 мкм, примерно 200 мкм, примерно 250 мкм, примерно 300 мкм, примерно 350 мкм, примерно 400 мкм, примерно 450 мкм или примерно 500 мкм. Расстояние
- 40 между микровыступами можно измерять от оснований микровыступов (от одного основания до другого) или от кончиков (от кончика до кончика).

В других вариантах осуществления, как минимум часть микровыступов может отделяться от массива микровыступов. Массивы отделяемых микровыступов описаны в патентной публикации США 2009/0155330 и заявке на патент США № 61/745 513, где

45 оба указанных источника включены в настоящую заявку посредством ссылки. Массивы отделяемых микровыступов можно получать рядом путей, в т.ч., но не ограничиваясь этим, получением слоистого массива, где массив состоит из нескольких слоев, и слой, включающий область прикрепления микровыступов к основе массива, способен

разрушаться легче остальных слоев.

Одним из преимуществ отделяемых микровыступов является устранение жестких требований к утилизации, тогда как другое преимущество состоит в отсутствии травм от игл при инъекции. Кроме того, отделяющиеся микровыступы значительно сокращают или устраняют проблемы неправильного употребления, например, совместное 5 использование общими иглами, поскольку подложка или основание лишены микровыступов или имеют микровыступы, кончики которых, потерявшие остроту за счет биоразрушения, не смогут проникнуть в кожу. Другое преимущество отделяемых микровыступов заключается в устраниении неправильного применения лекарственных 10 препаратов, поскольку обогащенные лекарством кончики микровыступов растворяются в коже, при этом в массиве после введения не остается или остается минимальное количество лекарственного средства.

В качестве альтернативы может применяться массив, изготовленный из гомогенного материала, где этот материал легче разрушается при более низких значениях рН.

15 Массивы, изготовленные из такого материала, будут склонны легче разрушаться вблизи от места введения, поскольку эти участки, расположенные ближе к поверхности кожи, имеют более низкое значение рН, чем участки, где находятся дистальные кончики микровыступов. (рН поверхности кожи как правило ниже чем у более глубоких слоев, где рН на поверхности составляет, например, приблизительно 4,5, а в более глубоких 20 слоях примерно 6,5-7,5).

Материалы, растворимость которых зависит от рН, могут быть, например, 25 нерастворимы в чистой воде, но растворяться в среде с кислыми или основными значениями рН. Применяя такие материалы или комбинации материалов, можно получить массивы, которые обладают различной биоразрушаемостью на поверхности кожи (рН приблизительно 4,5) или внутри кожи. В первом варианте осуществления, биоразрушаемым может быть весь массив, тогда как во втором варианте осуществления микровыступы массива будут подвергаться биологическому разрушению, давая возможность удалить и выбросить подложку. В предпочтительном варианте 30 осуществления, массив микроструктур соответствует второму варианту осуществления, в котором микровыступы массива растворяются и подвергаются биоразрушению при введении действующего агента, давая возможность удалить и выбросить подложку.

Материалы, склонность которых к разрушению в водной среде зависит от рН, могут 35 быть изготовлены, например, с применением акрилатных сополимеров, которые продаются Rohm Pharma под торговым наименованием Eudragit® и широко применяются в фармацевтических составах. Дополнительным примером материала с рН-зависимой растворимостью, является фталат гидроксипропил целлюлозы. Материалы с рН- 40 зависимой растворимостью были разработаны, например, для применения в качестве кишечных покрытий пероральных дозированных форм. Смотрите, например, патент США № 5 900 252 и Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., 1990).

45 Кроме того, в некоторых случаях может быть желательно, чтобы массив микровыступов по настоящему изобретению включал один или несколько дополнительных слоев, помимо слоя биосовместимого и водорастворимого связующего материала, который включает такой полимер, как полисахарид, а также сахарный спирт и действующий агент. Существует целый ряд причин, по которым могут быть желательны массивы, включающие несколько слоев. Например, часто желательно, чтобы сами по себе микровыступы содержали более высокую концентрацию действующего ингредиента, например, действующего агента, по сравнению со всем объемом массива микровыступов. Это желательно, например, потому, что во многих

случаях можно ожидать, что микровыступы растворяются быстрее по сравнению с основанием массива, т.к. они находятся в среде с большим содержанием воды. Кроме того, в некоторых методиках применения массива микроструктур, массив может оставаться в месте наложения в течение непродолжительного времени, за который 5 только микровыступы смогут раствориться в существенной степени. Желательность получения более высоких концентраций действующего агента непосредственно в выступах является особенно актуальной, если применяется дорогостоящее действующее вещество. Одним из путей достижения высокой концентрации действующего компонента в самих микровыступах является формирование первого слоя, содержащего 10 действующий компонент, который включает микровыступы или основную часть микровыступов, и второй слой с пониженной или нулевой концентрацией действующего компонента, который включает основу или значительную часть основы.

Как правило, в предпочтительной конфигурации массива микроструктур, включающей два или несколько отдельных слоев, т.е. слой, включающий множество 15 микроструктур или выступов, и основу или слой подложки, который поддерживает указанные микроструктуры, слой подложки включает биосовместимый нерастворимый в воде связующий материал. Когда массив микроструктур проникает в кожу, микроструктуры растворяются, тем самым осуществляя трансдермальную доставку действующего агента. Слой основы предпочтительно включает любой из ряда 20 биосовместимых, нерастворимых в воде полимеров, в т.ч. поли(сложных эфиров), полиаминокислот, полиангидридов, полиортэфиров, полиуретанов, поликарбонатов, поли(простых эфиров-сложных эфиров), поликапролактонов (PCL), полиэфирамидов, а также их сополимеров. Иллюстративные полимеры включают полиакрилаты, целлюлозы, поли(молочную кислоту)(PLA), поли(гликолевую кислоту) (PGA), поли 25 (молочную кислоту-гликолевую кислоту) (PLGAs), поли(масляную кислоту), поли (валериановую кислоту). Типовые слои подложки или основы включают поли-лактид-поли-гликолид (PLGA75/25). Смотрите, например, пример 4.

Действующие агенты

Как указано выше, по крайней мере часть растворяющихся микроструктур по 30 настоящему изобретению содержит биосовместимый и водорастворимый полимерный связующий материал и действующий агент.

Микроструктуры по настоящему изобретению могут включать один или несколько действующих агентов. В одном или нескольких вариантах осуществления, как минимум часть микроструктур может включать покрытие, которое необязательно может 35 включать один или несколько действующих агентов. В одном из вариантов осуществления, действующий агент в массиве микроструктур представляет собой один или несколько белков или пептидов, например, для применения в качестве вакцины. Эти агенты могут включать, например, вещества, одобренные в Соединенных Штатах для применения против сибирской язвы, дифтерии, гепатита А, гепатита В, гемофильной 40 инфекции типа b, вируса папилломы человека, гриппа, японского энцефалита, болезни Лайма (боррелиоза), кори, заболеваний, вызванных менингококками и пневмококками, свинки, коклюша, полиомиелита, бешенства, ротавируса, коревой краснухи, опоясывающего лишая (герпеса), натуральной оспы, столбняка, туберкулеза, тифа, ветряной оспы и желтой лихорадки. Действующий агент может включать живые 45 ослабленные или убитые бактерии, живые ослабленные вирусы, субъединичные вакцины, коньюгированные вакцины, синтетические вакцины, вирусные векторы, полисахаридные вакцины и ДНК вакцины. Среди вакцин против сибирской язвы, особенное предпочтение отдается вакцинам, включающим РА (защитный антиген), в т.ч. защитный антиген,

полученный по рекомбинантным методикам (rPA, т.е. рекомбинантный защитный антиген). В другом варианте осуществления, действующий агент представляет собой гормон, например, паратиреоидный гормон (РТН), в т.ч. рекомбинантный паратиреоидный гормон человека (1-34).

5 Дополнительные агенты включают препараты, направленные против вируса птичьего (пандемического) гриппа, *Campylobacter* sp., *Chlamydia* sp., *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, вируса лихорадки денге, *E.coli*, вируса Эбола, вируса Эпштейна-Барра, нетипируемого *Haemophilus influenzae*, гепатита С, гепатита Е, вируса герпеса, в т.ч. опоясывающего герпеса, ВИЧ, лейшманильных и малярийных паразитов,

10 менингококков серогруппы В, никотина, возбудителей парагриппа, аллергенов, вызывающих поллиноз, респираторно-синцитиального вируса (RSV), вируса лихорадки долины Рифт, коронавирусов, связанных с SARS, *Shigella* sp., *Staphylococcus aureus*, стрептококков группы А (GAS), стрептококков группы В (GBS), клещевого энцефалита, Венесуэльского лошадиного энцефалита и вируса лихорадки западного Нила.

15 Вследствие широкого применения вакцин, стабильность вакцин является важным условием, если существует выбор между несколькими типами вакцин для лечения конкретного состояния. Например, в случаях, когда действующий агент чувствителен к теплу, необходимо поддерживать цепочку поставки вакцины в условиях контролируемых температур, которую часто именуют "холодовой цепью". Холодовая

20 цепь для вакцин обычно нацелена на хранение вакцин при температуре 2-8°C. Это вызывает особенные затруднения в бедных странах с жарким климатом. Таким образом, для многих вакцин твердые составы в форме массива микровыступов позволяют добиться улучшения стабильности и легкости проведения различных операций с препаратом по сравнению с соответствующими жидкими вакцинами.

25 Массив микроструктур может также включать дополнительные эксципиенты для включения в биосовместимый и водорастворимый связующий материал, в т.ч., например, адьюванты, консерванты, низкомолекулярные стабилизаторы, ПАВ и т.п. Адьюванты включают, например, синтетические олигодезоксикулеотиды (ODNs) с солью алюминия или без нее. Соли алюминия, применяемые в качестве адьювантов вакцин, включают

30 в том числе гидроксид алюминия, фосфат алюминия и сульфат алюминия калия.

Обычно, но не всегда, желательно, чтобы массовая концентрация действующего агента в массиве микроструктур была относительно высокой, поскольку это дает возможность ввести индивидууму более высокую концентрацию действующего агента при внедрении микровыступов в кожу. Иллюстративные концентрации в твердом

35 веществе, образующем массив (биосовместимом и водорастворимом связующем материале) являются следующими: как минимум примерно 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15% или 20 масс.% действующего агента, например, вакцины. Более предпочтительно, массовая доля твердого действующего агента в биосовместимом и водорастворимом связующем материале, образующим выступы микроструктур находится в диапазоне

40 примерно 1-15%. Т.е. типовые массовые доли действующего агента, например, вакцины в массе твердых микровыступов включают значения 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% и 15% или более. Для соответствующих жидким составам количество действующего агента обычно будет находиться в диапазоне от примерно 0,05 масс.% до примерно 10 масс.% действующего агента или, предпочтительно, от

45 примерно 0,5 масс.% до примерно 5 масс.% действующего агента.

Доза, которая доставляется в организм, представляет собой дозу, которая достаточна для того, чтобы вызвать значимую терапевтическую и/или иммунную реакцию у значительного большинства индивидуумов. Как правило, желаемая доза составляет

как минимум примерно 0,1 мкг/см², как минимум примерно 0,5 мкг/см², как минимум примерно 1 мкг/см², как минимум примерно 2 мкг/см², как минимум примерно 5 мкг/см² или как минимум примерно 10 мкг/см².

5 В качестве альтернативы, дозу действующего агента можно измерять в процентных долях от дозы, доставляемой другими путями, например, внутримышечно. Может быть желательно, например, доставлять как минимум примерно 1%, как минимум примерно 10%, как минимум примерно 25%, как минимум примерно 50%, как минимум примерно 75%, как минимум примерно 100%, как минимум примерно 150% или как минимум 10 20 примерно 200% от дозы, доставляемой иными путями, например, дозы, которая доставляется внутримышечно. В качестве альтернативы, может быть желательно доставлять не более чем примерно 200%, не более, чем примерно 150%, не более, чем примерно 100%, не более, чем примерно 75%, не более, чем примерно 50%, не более, чем примерно 25%, не более, чем примерно 10% или не более, чем примерно 1% от 15 дозы, доставляемой другими путями. Как и в случае обычных трансдермальных пластырей, доза, доставленная с применением массива микровыступов (DDE), может быть меньше, чем общее содержание действующего агента в массиве микровыступов. См., например, пример 9.

Изготовление массива микровыступов

20 Массив микровыступов по настоящему изобретению можно получать с помощью методики изготовления двухслойных массивов, описанной в предварительных заявках на патент США №№ 60/1923861 и 60/1925462 (приоритетных документов для заявки на патент США №12/1148180). Как правило, массив микроструктур по настоящему изобретению получают (i) получением жидкого состава, включающего действующий 25 агент, полисахарид и сахарный спирт в буфере, (ii) помещением жидкого состава по п. (i) в форму, содержащую массив полостей, имеющих форму желаемых микроструктур, и заполнение микроструктурных полостей с получением формы, заполненной составом, (iii) высушиванием состава, заполняющего форму, (iv) помещением слоя подложки на форму с высушенным составом по п.(iii), в результате чего слой подложки образует 30 основу, имеющую точку контакта с каждой из микроструктурных полостей для получения сформированного массива микроструктур и (v) извлечением из формы массива микроструктур, сформированного согласно п. (IV).

В конкретном варианте осуществления описанного способа, жидкий состав, который может быть раствором или суспензией, выключает примерно 3-20 масс.% полисахарида, 35 примерно 1-15 масс.% сахарного спирта и примерно 0,05-5 масс.% действующего агента, хотя в отдельных случаях конкретные количества могут меняться. Иллюстративные примеры составов приведены в сопроводительных примерах и кратко описаны ниже. Например, жидкий состав для получения желаемых массивов микроструктур содержит примерно 3-20 масс.% полисахаридного компонента, такого как декстрин или 40 гидроксиалкил крахмал, примерно 1-15 масс.% сахарного спирта, такого как сорбит, и примерно 0,05-5 масс.% действующего агента, например, вакцины. В качестве альтернативы, жидкий состав для получения желаемого массива микроструктур содержит примерно 5-15 масс.% полисахаридного компонента, такого как декстрин или гидроксиалкил крахмал, примерно 3-12 масс.% сахарного спирта, такого как сорбит, 45 и примерно 0,05-5 масс.% действующего агента, например, вакцины. Жидкие составы при необходимости могут необязательно содержать небольшие количества дополнительных добавок, например, одно или несколько ПАВ или хелатообразующих агентов, или других добавок.

В примере 1 приведены иллюстративные жидкие составы, содержащие действующий агент, т.е. вакцину. Иллюстративные составы являются следующими: (1) декстрран, 14 масс.%; сорбит 7 масс.%; действующее вещество 0,6%; (2) декстрран, 10,5 масс.%; сорбит 5 масс.%; действующее вещество 0,6%; (3) декстрран, 10,5 масс.%; сорбит 5 масс.%; действующее вещество 1,1%; (4) декстрран, 7 масс.%; сорбит 3 масс.%; действующее вещество 0,6%; (5) декстрран, 7 масс.%; сорбит 7 масс.%; действующее вещество 0,6%; (6) декстрран, 14 масс.%; сорбит 3 масс.%; действующее вещество 0,6%; (7) гидроксиэтил крахмал, 14 масс.%; сорбит 7 масс.%; действующее вещество 0,6%; (8) гидроксиэтил крахмал, 10,5 масс.%; сорбит 5 масс.%; действующее вещество 0,6%; (9) гидроксиэтил крахмал, 10,5 масс.%; сорбит 5 масс.%; действующее вещество 1,1%; (10) гидроксиэтил крахмал, 7 масс.%; сорбит 3 масс.%; действующее вещество 0,6%; (11) гидроксиэтил крахмал, 7 масс.%; сорбит 7 масс.%; действующее вещество 0,6%; и (12) гидроксиэтил крахмал, 14 масс.%; сорбит 3 масс.%; действующее вещество 0,6%. Биологическая активность действующего агента сохраняется в жидких составах, которые хранят при температуре либо 5°C, либо 25°C в течение периода времени, равного 4 часам, 1 дню, 2 дням или 7 дням, т.е. срока, достаточного для того, чтобы, как минимум, охватить время изготовления массива микроструктур. С точки зрения сохранения/стабильности размера частиц действующего агента, составы с концентрацией полисахаридов менее примерно 14 масс.% демонстрируют хорошую стабильность размеров частиц в описанных условиях.

В примере 2 описаны дополнительные иллюстративные жидкие композиции, содержащие действующий агент, т.е. вакцину, усиливающий агент или адьювант, или комбинацию действующего агента и усиливающего агента, наряду с полисахаридом, выбранным из декстрина и гидроксиэтил крахмала, а также сорбит в фосфатном буферном солевом растворе. Жидкие составы, которые подробно описаны в Таблице 2, содержат от 7 до 17 массовых процентов декстрина или гидроксиэтил крахмала, от 3 до 9 масс. % сорбита, 0,75 масс. % действующего агента и небольшое количество стандартного ПАВ, а именно полисорбата 20, которое составляет 0,02 масс. %.

Иллюстративный жидкий состав, показанный в таблице 3, содержит примерно от 7 до 14 масс. % декстрина или гидроксиэтил крахмала, и примерно от 3 до 9 масс. % сахарного спирта, а именно сорбита. Дополнительные компоненты включают примерно 2,35 масс. % усиливающего агента, небольшое количество (0,02 масс. %) ПАВ (полисорбата 20) и небольшое количество (0,3 масс. %) EDTA. Иллюстративные жидкие составы для получения микроигл, содержащих лекарственное средство, которые приведены в таблице 4, содержат примерно 9 масс. % полисахарида (декстрина или гидроксиэтил крахмала), примерно 5 масс. % сорбита и 0,85 масс. % действующего агента. Дополнительные компоненты состава включают усиливающий агент и незначительное количество ПАВ, конкретно полисорбата 20. Описанные типовые жидкие составы стабильны при 5°C в течение как минимум 48 часов, что дополнительно иллюстрирует пригодность таких жидких составов для получения массива микроструктур.

В примере 4 приведены дополнительные типовые жидкие составы, содержащие комбинацию действующих агентов, например, антигенов. Эти жидкие составы включают комбинацию либо декстрина, либо гидроксиэтил крахмала, сорбита и действующего агента. Кроме того, в составы входит небольшое количество ПАВ; эти жидкие составы стабильны при 5°C по крайней мере в течение 7 дней, и при 25°C по крайней мере в течение 2 дней.

Возвращаясь к способу получения массива микроструктур, массив микровыступов или микровыпукостей как правило получают путем (а) изготовления формы с

углублениями, которые обратны желаемым микровыступам (негативной формы), (b) заливания в форму сверху раствора, включающего компоненты, подходящие для формирования биосовместимого и водорастворимого связующего материала, действующий агент и растворитель (c) удаления растворителя, (d) извлечения 5 полученного массива из формы.

При изготовлении негативной формы (как правило, но не обязательно, для этого используется полидиметилсиликон) для получения массива микроструктур можно применять штампы с различной геометрической формой. Дополнительные материалы для изготовления негативной формы включают полиуретаны, керамические материалы, 10 воски и т.п. Изготовленную форму затем применяют для получения массива микроструктур (MSA), который повторяет геометрию оригинального штампа. Один из типовых штампов имеет ромбическую форму при высоте микровыступов 200 мкм, ширине их основания 70 мкм и расстоянием между микровыступами 200 мкм.

Массив микроструктур, содержащий действующий агент, как правило можно

15 получать следующим образом. В форму вводят жидкий состав действующего агента, который описан выше, например, как правило, включающий полисахарид и сахарный спирт, и необязательно другие эксципиенты, адьюванты или добавки, в водном растворителе или буфере. Затем форму заполняют, применяя любую из большого числа подходящих методик, например, сжатие, приложение повышенного давления и т.п.

20 После удаления лишней жидкости, жидкий состав, находящийся в форме, подвергают либо одно- либо двухстадийному первичному высушиванию, в зависимости, например, от физико-химических свойств соответствующих жидких составов, например, вязкости, содержания твердых компонентов, поверхностного взаимодействия между жидким составом и формой и т.д. При одностадийном первичном высушивании, жидкий состав,

25 содержащийся в форме, непосредственно помещают в инкубаторную печь при температуре в диапазоне от примерно 25°C до примерно 40°C для удаления воды. Одностадийное высушивание может протекать в течение любого периода времени от 20 минут до нескольких часов. При двухстадийном способе высушивания, первая стадия представляет собой медленное высушивание, при котором форму, заполненную жидким 30 составом, во-первых помещают в камеру с регулируемой влажностью, например, с влажностью 75-90% RH, на время от 1 до 60 минут при комнатной температуре, после чего форму помещают в инкубаторную печь с температурой в диапазоне от примерно 25°C до примерно 40°C на период от примерно 20 минут до нескольких часов.

После указанного высушивания, в форму с высушенным составом заливают слой

35 подложки, чтобы он прикрепился к множеству микровыступов. Предпочтительно, компоненты, из которых состоят микровыступы (т.е. компоненты, находящиеся в биосовместимом и водорастворимом связующем материале) не растворимы в растворителе, применяемом для слоя подложки. Как правило, растворитель, применяемый при получении слоя подложки, представляет собой органический

40 растворитель, например, ацетонитрил, этанол, изопропиловый спирт, этилацетат и т.п. Слой подложки обычно подвергают первичному высушиванию в сушильном шкафу с помощью сухого сжатого воздуха (CDA) в течение необходимого периода времени при регулируемом расходе воздуха, например, от примерно 15 минут до 2 часов, после чего высушивают в конвекционной печи, например, при температуре в диапазоне от 35°C

45 до 80°C в течение примерно 30-90 минут. Затем на слой подложки или основы необязательно помещают поддерживающий (защитный) субстрат. Материалом поддерживающего субстрата может служить воздухопроницаемый нетканый самоклеящийся материал или поликарбонатная пленка с клейким УФ отверждаемым

слоем, хотя могут применяться материалы многих типов.

После извлечения из формы, массив микроструктур обычно разрезают при помощи штампа на куски подходящего размера, которые могут подвергаться окончательному высушиванию для удаления остаточной влаги из высушенного состава, содержащего действующий агент, и остаточного растворителя из слоя подложки. Стадию окончательного высушивания можно проводить в вакууме (~0,05 торр) при комнатной или более высокой температуре, например, 35°C, в течение продолжительного времени, например, нескольких часов.

Если это желательно, массив микроструктур можно затем упаковать или герметично

упаковать в количестве одной или нескольких штук, предпочтительно в воздухонепроницаемую упаковку. Упаковка с готовыми массивами микроструктур может также содержать поглотитель влаги. Массив микроструктур по настоящему изобретению может также представлять собой часть набора, где этот набор может также включать аппликатор.

Получение типовых массивов микроструктур по настоящему изобретению описано в примерах 6, 7 и 8. Как правило, множество микроструктур включает примерно 1-15 масс.% (в твердом состоянии) действующего агента, примерно 40-75 масс.% (в твердом состоянии) полисахарида и примерно 25-40 масс.% (в твердом состоянии) сахарного спирта. Более конкретно, множество микроструктур может включать примерно 1-15 масс.% (в твердом состоянии) действующего агента, например, вакцины, примерно 40-75 масс.% (в твердом состоянии) полисахарида, например, декстрана или гидроксиалкил крахмала, и примерно 25-40 масс.% (в твердом состоянии) сахарного спирта, например, сорбита. В качестве альтернативы, множество микроструктур может включать примерно 2-12 масс.% (в твердом состоянии) действующего агента, например, вакцины, примерно 45-75 масс.% (в твердом состоянии) полисахарида, например, декстрана или гидроксиалкил крахмала, и примерно 25-40 масс.% (в твердом состоянии) сахарного спирта, например, сорбита. Описанные массивы микроструктур, включающие действующий агент, обладают хорошими механическими параметрами, хорошей стабильностью действующего агента, а также хорошей эффективностью с точки зрения терапевтической реакции.

Характеристики массивов микроструктур

Массивы микроструктур по настоящему изобретению включает растворяющийся биосовместимый и водорастворимый связующий компонент, который стабилизирует содержащийся в нем действующий агент, как в жидкой, так и в высушенной форме (с точки зрения сохранения исходного состояния и эффективности действующего агента) и, кроме того, позволяет получить массив микроструктур, имеющий хорошие механические свойства и хорошую стабильность при хранении.

Типовые массивы микроструктур по настоящему изобретению демонстрируют хорошую стабильность действующего агента, как при изготовлении, так и при хранении. Например, действующий агент, содержащийся в биосовместимом и водорастворимом связующем материале, при растворении в водном буфере при концентрации действующего агента в диапазоне от примерно 0,1% до примерно 7 масс.%, характеризуется стабильностью действующего агента в течение как минимум 7 дней при 5°C, что можно определить по одному или нескольким критериям из числа сохранения размера частиц действующего агента, сохранения химической природы и эффективности действующего агента. Как показано в примерах 1, 2 и 3, жидкие составы, применяемые для получения массива микроструктур, оказались достаточно стабильными для сохранения химической природы действующего агента во время производственного

процесса. Кроме того, было установлено, что типовые высушенные массивы микроструктур обладают хорошей стабильностью в случае хранения при комнатной температуре в течение продолжительного периода времени (т.е. как минимум 3 месяца). Смотрите, например, пример 10. Наконец, иммуногенная реакция, развивающаяся в 5 результате трансдермального введения типового действующего агента с помощью массива микроструктур по настоящему изобретению, является по крайней мере такой же хорошей, как и реакция, наблюдающаяся при внутримышечном введении жидкого препарата действующего агента (пример 11). Таким образом, сказанное выше подтверждает благоприятные характеристики массивов микроструктур, связанных с 10 ними составов и способов по настоящему изобретению.

Способы применения

Способы, наборы, массивы микроструктур и родственные устройства и составы, описанные в настоящем изобретении, применяются для трансдермального введения действующего агента субъекту из числа людей или животных.

15 Описанный в изобретении массив микроструктур можно вручную прикладывать к коже, например, вдавливая его в кожу. Более предпочтительно, применяется аппликатор, который облегчает прикладывание массива микроструктур к коже и его проникновение через кожу. Предпочтительным типом аппликатора является аппликатор с упругим элементом, которые позволяет массиву проникать в кожу за счет энергии, запасенной 20 в упругом элементе. Подходящие иллюстративные аппликаторы включают устройства, описанные в патентной публикации США № 2011/0276027, которая в полном объеме включена в настоящую заявку посредством ссылки. Например, типовой аппликатор, как правило, будет включать плунжер или поршень, где массив микроструктур помешают на дистальный конец плунжера и приводят в действие пусковой механизм 25 (или пусковой элемент), освобождая плунжер. Плунжер до момента его освобождения, как правило, удерживается в заторможенном или фиксированном состоянии. После освобождения, плунжер оказывает ударное воздействие на кожу, заставляя массив микроструктур прокалывать или перфорировать поверхность кожи. Оставшуюся часть массива микроструктур можно удалить с дистального конца плунжера автоматически 30 или вручную.

Родственные аспекты и варианты осуществления

(1) В первом аспекте, т.е. аспекте 1, изобретение относится к массиву микроструктур, включающему приблизительно плоское основание и множество биоразрушаемых микроструктур, где каждая микроструктура имеет точку прикрепления к основе и

35 дистальный кончик, проникающий в кожу субъекта, где (i) множество микроструктур содержит действующий агент в биосовместимом и водорастворимом связующем материале, где этот биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает гидрофильный полимер и сахарный спирт и (ii) упомянутая основа включает биосовместимый нерастворимый в воде полимерный связующий материал, где 40 микроструктуры при проникновении в кожу субъекта подвергаются растворению, за счет чего осуществляется доставка действующего агента.

(2) Вариант осуществления 1. В первом варианте осуществления, относящемся к аспекту 1, изобретение относится к массиву микроструктур согласно аспекту 1, где полимер выбран из полисахарида, модифицированной целлюлозы, полимеров

45 виниламида, полимеров винилового спирта, полимеров 1,2-эпоксидов или их сополимеров.

(3) Вариант осуществления 2. Во втором варианте осуществления, относящемся к первому варианту осуществления, полисахарид в массиве микроструктур представляет

собой глюкан или химически модифицированный глюкан.

(4) Вариант осуществления 3. В третьем варианте осуществления, полисахарид представляет собой альфа-глюкан или химически модифицированный альфа-глюкан.

(5) Вариант осуществления 4. В четвертом варианте осуществления, относящемся к 5 первому варианту осуществления, полисахарид в массиве микроструктур представляет собой декстрин или химически модифицированный крахмал.

(6) Вариант осуществления 5. В пятом варианте осуществления, относящемся к 10 варианту осуществления 3, полисахарид в массиве микроструктур представляет собой химически модифицированный крахмал, выбранный из карбоксиметил крахмала и гидроксиалкил крахмала.

(7) Вариант осуществления 6. В шестом варианте осуществления, относящемся к массиву микроструктур по варианту осуществления 5, гидроксиалкил крахмал представляет собой гидроксиэтил крахмал (HES) или гидроксипропил крахмал (HPS).

(8) Вариант осуществления 7. В седьмом варианте осуществления, относящемся к 15 вариантам осуществления 5 и 6, химически-модифицированный крахмал имеет степень замещения в диапазоне от 0,80 до 0,40.

(9) Вариант осуществления 8. В восьмом варианте осуществления, относящемся к 20 любому из предшествующих вариантов осуществления, направленных на массив микроструктур, сахарный спирт выбран из группы, состоящей из глицерина, ксилита, маннита, сорбита, галактита, лактита, эритрита, глицерина, мальтита, сахарозы и трегалозы.

(10) Вариант осуществления 9. В девятом варианте осуществления массива микроструктур согласно варианту осуществления 1, полисахарид представляет собой декстрин, и сахарный спирт представляет собой сорбит.

(11) Вариант осуществления 10. В десятом варианте осуществления массива микроструктур согласно варианту осуществления 1, полисахарид представляет собой гидроксиэтил крахмал, и сахарный спирт представляет собой сорбит.

(12) Вариант осуществления 11. В одиннадцатом варианте осуществления, изобретение относится к массиву микроструктур согласно аспекту 1 или любому из предшествующих 30 вариантов осуществления, где биосовместимый и водорастворимый связующий материал дополнительно включает один или несколько эксципиентов или адьювантов.

(13) Вариант осуществления 12. В двенадцатом варианте осуществления, относящемся к варианту осуществления 11, один или несколько эксципиентов включают ПАВ.

(14) Вариант осуществления 13. В тринадцатом варианте осуществления, относящемся 35 к вариантам осуществления 9 или 10, биосовместимый и водорастворимый связующий материал, включающий действующий агент, при растворении в водном буфере при концентрации действующего агента в диапазоне от примерно 0,05% до примерно 20 масс.% дополнительно характеризуется стабильностью действующего агента в течение как минимум 7 дней при 5°C.

(15) Вариант осуществления 14. В 40 14 варианте осуществления, изобретение относится к массиву микроструктур согласно аспекту 1 или любому из приведенных выше вариантов осуществления 1-13, где множество микроструктур включает примерно 0,1-50 масс.% (в твердом состоянии) действующего агента, примерно 20-95 масс.% (в твердом состоянии) полисахарида и примерно 5-50 масс.% (в твердом состоянии) сахарного спирта.

(16) Во втором аспекте, изобретение относится к жидкому составу, подходящему для формирования множества растворяющихся микроструктур. Этот жидкий состав включает действующий агент, полисахарид и сахарный спирт в буфере, причем в жидким

составе содержится примерно 1-30 масс.% полисахарида, примерно 1-30 масс.% сахарного спирта и примерно 0,05-20 масс.% действующего агента.

(17) В первом варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, полисахарид представляет собой декстрран или химически модифицированный крахмал.

5 (18) Во втором варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, полисахарид представляет собой химически модифицированный крахмал, который является либо карбоксиметил крахмалом или гидроксиалкил крахмалом.

10 (19) В третьем варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, гидроксиалкил крахмал представляет собой либо гидроксиэтил крахмал (HES), либо гидроксипропил крахмал (HPS).

(20) В четвертом варианте осуществления, относящемся к третьему варианту осуществления второго аспекта изобретения, гидроксиалкил крахмал имеет степень замещения в диапазоне от 0,80 до 0,40.

15 (21) В пятом варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, или к любому из первого-четвертого вариантов осуществления, направленных на второй аспект изобретения, сахарный спирт выбран из группы, состоящей из глицерина, ксилита, маннита, сорбита, галактита, лактита, эритрита, мальтита, сахарозы и трегалозы.

(22) В шестом варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, полисахарид представляет собой декстрран, и сахарный спирт является сорбитом.

20 (23) В седьмом варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту, полисахарид представляет собой гидроксиэтил крахмал, и сахарный спирт является сорбитом.

(24) В восьмом варианте осуществления, относящемся ко второму аспекту и любому из приведенных выше вариантов осуществления, относящемуся ко второму аспекту изобретения, жидкий состав включает один или несколько эксципиентов или адъювантов.

(25) В девятом варианте осуществления, относящемся к восьмому варианту осуществления выше, один или несколько эксципиентов включают ПАВ.

(26) В десятом варианте осуществления, изобретение относится к жидкому составу по второму аспекту изобретения или любому из связанных с ним вариантов осуществления 1-9, в высушенной форме.

(27) В третьем аспекте, изобретение относится к способу изготовления массива микроструктур. Этот способ включает (i) получение жидкого состава, включающего действующий агент, гидрофильный полимер и сахарный спирт в буфере, где этот жидкий состав включает примерно 1-30 масс.% гидрофильного полимера, примерно 5-50 масс.%

35 сахарного спирта и примерно 0,1-50 масс.% действующего агента; (ii) помещение жидкого состава по п.(i) в форму, содержащую массив полостей, имеющих форму желаемых микроструктур, и заполнение микроструктурных полостей с получением формы, заполненной составом, (iii) высушивание состава, заполняющего форму, (iv) помещение слоя подложки на форму с высушенным составом по п.(iii), в результате чего слой подложки образует основу, имеющую точку контакта с каждой из микроструктурных полостей для получения сформированного массива микроструктур и (v) извлечение из формы массива микроструктур, сформированного согласно п.(IV).

40 (28) В первом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, гидрофильный полимер выбран из полисахарида, модифицированной целлюлозы, полимеров виниламида, полимеров винилового спирта, полимеров 1,2-эпоксида и сополимеров.

(29) Во втором варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, указанный способ дополнительно включает прикрепление поддерживающего субстрата на слой

основы.

(30) В третьем варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, поддерживающий субстрат представляет собой воздухопроницаемый нетканый самоклеящийся материал.

5 (31) В четвертом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, поддерживающий субстрат представляет собой поликарбонатную пленку с клейким слоем, отверждаемым ультрафиолетом.

(32) В пятом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, поддерживающий субстрат сформирован из полимера или металла.

10 (33) В шестом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, или любому из приведенных выше первому-пятому вариантов осуществления, после стадии добавления жидкого состава в форму, избыток жидкого состава удаляют с поверхности формы.

15 (34) В седьмом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, или любому из связанных с ним вариантов осуществления 1-6, жидкий состав представляет собой раствор или суспензию.

(35) В восьмом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, или любому из связанных с ним вариантов осуществления 1-7, полости, имеющие форму микроструктур, заполняют под давлением.

20 (36) В девятом варианте осуществления, относящемся к третьему аспекту, упомянутый жидкий состав представляет собой жидкий состав по второму аспекту изобретения или любому из вариантов осуществления 1-9, относящихся ко второму аспекту.

25 (37) В четвертом аспекте, изобретение относится к способу трансдермального введения действующего агента субъекту из числа млекопитающих, включающему введение в кожу субъекта массива микроструктур по первому аспекту или любому из связанных с ним вариантов осуществления.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры носят иллюстративный характер и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения. Были предприняты необходимые усилия для обеспечения точности численных величин (например, количеств, температур и т.д.) но следует учитывать возможность ряда ошибок и отклонений. Если не указано иное, доли представляют собой массовые доли, температуры указаны в градусах Цельсия (°C), и давление равно или приблизительно равно атмосферному.

Сокращения

API	Действующий фармацевтический ингредиент
HPLC (ВЭЖХ)	Высокоэффективная жидкостная хроматография
MSA	Массив микроструктур
SDS-PAGE	Электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия
SEC	Эксклюзационная хроматография
SPE	Эффективность проникновения через кожу
TDS	Система трансдермальной доставки
DSL	Динамическое рассеяние света
IM	Внутримышечный

Пример 1: Жидкие составы, содержащие действующий агент

45 Концентрированный раствор действующего агента, содержащий вакцину, добавляли к жидкому раствору, содержащему полисахарид, выбранный из декстрана 70 (фармацевтическая степень очистки, М.Масса 70 000) и гетакрахмала (гидроксиэтил крахмал, мольная степень замещения примерно 0,75 (т.е. примерно 75 гидроксиэтильных

групп на 100 звеньев глюкозы)), и сорбит в гистидиновом буфере, и полученный раствор осторожно перемешивали. Жидкие составы до применения хранили при 5°C. Компоненты составов приведены ниже в таблице 1.

Стабильность действующего агента в жидким составах оценивали по размеру частиц, определенному по методикам динамического рассеяния света, и SDS-PAGE.

Таблица 1 Жидкие составы, содержащие действующий агент						
Обозначение состава	Полимер		Сахар		Действующий агент	
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Масс.%	
10	A1	Декстран 70	14	Сорбит	7	0,6
	A2	Декстран 70	10,5	Сорбит	5	0,6
	A3	Декстран 70	10,5	Сорбит	5	1,1
	A4	Декстран 70	7	Сорбит	3	0,6
	A5	Декстран 70	7	Сорбит	7	0,6
	A6	Декстран 70	14	Сорбит	3	0,6
15	A7	Гетакрахмал	14	Сорбит	7	0,6
	A8	Гетакрахмал	10,5	Сорбит	5	0,6
	A9	Гетакрахмал	10,5	Сорбит	5	1,1
	A10	Гетакрахмал	7	Сорбит	3	0,6
	A11	Гетакрахмал	7	Сорбит	7	0,6
	A12	Гетакрахмал	14	Сорбит	3	0,6

20 Концентрацию действующего агента в этом исследовании во всех жидким составах поддерживали на уровне 5 мг/мл. Жидкие составы хранили при 5°C или 25°C, и действующий агент в составах исследовали через 4 часа, 1, 2 и 7 дней.

25 Результаты исследования аналогичных составов по методике SDS-PAGE не выявили различий между жидкими составами и чистым действующим агентом. Дополнительные полосы отсутствовали, что указывает на стабильность действующего агента в составах.

30 Размер частиц действующего агента остается без изменений в составах, содержащих как декстран, так и гидроксиэтилкрахмал, включающих полисахарид в низких концентрациях (7%). Размер частиц действующего агента оставался стабильным во всех составах, которые хранились вплоть до 7 дней при 5°C или в течение 4 часов при 25°C. Составы, содержащие полисахарид в средних концентрациях (10,5%), 35 продемонстрировали хорошую стабильность размеров частиц в течение 7 дней при 5°C и в течение 4 часов при 25°C. Размер частиц действующего агента увеличивается в составах с высокими концентрациями полисахаридов (14%) в случае хранения при 25°C в течение 1 дня или более. Сорбитный компонент, по-видимому, оказывает незначительное влияние на размер частиц действующего агента.

40 Жидкие составы стабильны в течение как минимум 7 дней при 5°C и как минимум в течение 4 часов при 25°C, т.е. периода, который, по крайней мере, покрывает продолжительность производственного процесса. Другими словами, первоначальная химическая природа и эффективность *in vitro* действующего агента сохраняются во время процесса производства, демонстрируя стабильность способа получения массива микроструктур.

Пример 2: Жидкие составы, содержащие полисахарид

45 Действующий агент, усиливающий агент или адьювант, или комбинацию действующего агента и усиливающего агента добавляли к жидкому раствору, содержащему полисахарид, выбранный из декстрана 70 (фармацевтической степени очистки, М.Масса 70 000) и гетакрахмала (гидроксиэтил крахмала, мольная степень замещения примерно 0,75 (т.е. примерно 75 гидроксиэтильных групп на 100 звеньев глюкозы)), и сорбит в фосфатном буферном солевом растворе (рН 6,8), необязательно

содержащем дополнительные добавки/эксципиенты, например, полисорбат 20 (монолаурат полиоксиэтилен(20) сорбитана) или этилендиамин тетрауксусную кислоту (EDTA). Компоненты жидких составов показаны ниже в таблицах 2, 3 и 4. Стабильность действующего агента в жидких составах оценивали с использованием методики SEC-HPLC. Стабильность усиливающего агента оценивали с использованием RP-HPLC.

Составы, содержащие действующий агент или усиливающий агент, стабильны в течение не менее 48 часов при 5°C.

Таблица 2
Жидкие составы, содержащие действующий агент

Обозначение соста-ва	Полимер		Сахар		Действующий агент	PS20
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%		
B1	Декстрон 70	14	Сорбит	9	0,75	0,02
B2	Декстрон 70	14	Сорбит	3	0,75	0,02
B3	Декстрон 70	7	Сорбит	9	0,75	0,02
B4	Декстрон 70	7	Сорбит	3	0,75	0,02
B5	Декстрон 70	9	Сорбит	5	0,75	0,02
B6	Гетакрахмал	14	Сорбит	9	0,75	0,02
B7	Гетакрахмал	14	Сорбит	3	0,75	0,02
B8	Гетакрахмал	7	Сорбит	9	0,75	0,02
B9	Гетакрахмал	7	Сорбит	3	0,75	0,02

Таблица 3
Жидкие составы, содержащие усиливающий агент

Составы	Полимер		Сахар		Усил. агент	PS20	EDTA
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%			
C1	Декстрон 70	14	Сорбит	9	2,35	0,02	0,3
C2	Декстрон 70	14	Сорбит	3	2,35	0,02	0,3
C3	Декстрон 70	7	Сорбит	9	2,35	0,02	0,3
C4	Декстрон 70	7	Сорбит	3	2,35	0,02	0,3
C5	Гетакрахмал	14	Сорбит	9	2,35	0,02	0,3
C6	Гетакрахмал	14	Сорбит	3	2,35	0,02	0,3
C7	Гетакрахмал	7	Сорбит	9	2,35	0,02	0,3
C8	Гетакрахмал	7	Сорбит	3	2,35	0,02	0,3

Таблица 4
Примеры жидких DIT составов с комбинацией действующий агент/усиливающий агент

Соста-вы	Полимер		Сахар						PS20
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	
D1	Декстрон 70	9	Сорбит	5	Действ. агент	0,85	Усил. агент	2,25	0,02
D2	Гетакрахмал	9	Сорбит	5	Действ. агент	0,85	Усил. агент	2,25	0,02

Пример 3: Жидкие составы, содержащие несколько действующих агентов

Действующие агенты добавляли к жидкому раствору, содержащему полисахарид, выбранный из декстрина 70 (фармацевтической степени очистки, М.Масса 70000) и гетакрахмала (гидроксиэтил крахмала, мольная степень замещения приблизительно 0,75 (т.е. примерно 75 гидроксиэтильных групп на 100 звеньев глюкозы)), сорбит и ПАВ, а именно полисорбат 20, в фосфатном буферном солевом растворе (pH 6,8). Компоненты составов приведены ниже в таблице 5.

Стабильность действующих агентов в жидких составах оценивали с помощью SRID (одномерной радиальной иммунодиффузии). Было установлено, что жидкие составы сохраняют стабильность по крайней мере в течение 7 дней при 5°C и в течение 2 дней при 25°C.

Таблица 5
Примеры жидких составов

Составы	Полимер		Сахар		Действующие агенты					PS20	
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	
E1	Декстрран 70	11	Сорбит	5,5	Агент 1	0,48	Агент 2	0,28	Агент 3	0,28	2,2
E2	Декстрран 70	7	Сорбит	3	Агент 1	0,48	Агент 2	0,28	Агент 3	0,28	2,2
E3	Декстрран 70	11	Сорбит	5,5	Агент 1	0,48	Агент 2	0,29	Агент 3	0,29	1,8
E4	Гета-крахмал	11	Сорбит	5,5	Агент 1	0,48	Агент 2	0,28	Агент 3	0,28	2,2
E5	Гета-крахмал	7	Сорбит	3	Агент 1	0,48	Агент 2	0,28	Агент 3	0,28	2,2

Пример 4: Слой основы: жидкие составы

Получали иллюстративные растворы полимера для применения в отливке слоя основы массива микроструктур. Растворы полимеров получали растворением полимеров в растворителе или смеси растворителей при комнатной температуре. Типовые составы для получения слоя основы приведены в таблице 6.

Таблица 6 Примеры жидких составов для получения слоя подложки				
Составы	Полимер		Растворитель	
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%
F1	PLGA (75/25)	25	ацетонитрил	75
F2	PLGA (75/25)	30	ацетонитрил	70
F3	PLGA (75/25)	35	ацетонитрил	65

Пример 5: Изготовление массива микроструктур

Для соединения слоя основы с аппликатором может применяться поддерживающий субстрат. Типовые поддерживающие субстраты включают в том числе (i) воздухопроницаемый нетканый самоклеящийся материал, который помещают на верхнюю часть слоя основы, и (ii) УФ отверждаемый клейкий слой на слое основы и отверждаемый УФ-излучением.

Штамп

При изготовлении массива микроструктур для изготовления негативной формы (для чего обычно используется полидиметилсиликон) могут применяться штампы с различной геометрией. Затем полученную форму применяют для изготовления массива микроструктур (MSA), который повторяет геометрию оригинального штампа. Один из типовых штампов, применяемых в этих примерах, имеет ромбическую форму с высотой микровыступов 200 мкм, шириной основания 70 мкм и расстоянием между микровыступами 200 мкм.

Изготовление массива микроструктур

Массивы микроструктур по настоящему изобретению, содержащие действующий агент, обычно получают, как описано ниже. Примерно 55 мкл жидкого состава действующего агента вводят в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 18x18 мм, подвергают действию давления 50 psi в течение 1 минуты и удаляют избыточный состав. В качестве альтернативы, примерно 75 мкл жидкого состава помещают в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 22x30 мм, подвергают давлению 50 psi в течение 1 мин и удаляют избыток состава.

После удаления избыточных, жидкий состав, находящийся в форме, высушивают либо за один, либо за два цикла первичного высушивания, в зависимости, например, от физико-химических свойств соответствующих жидких составов, таких как вязкость, содержание твердых компонентов, поверхностного взаимодействия между жидким составом и формой и т.д. При одностадийном первичном высушивании, жидкий состав, содержащийся в форме, сразу помещают в инкубаторную печь при 32°C примерно на 30 минут для удаления воды. Если осуществляется двухстадийное высушивание, первая стадия представляет собой медленное высушивание, в ходе которого форму,

заполненную жидким составом, вначале помещают в камеру с регулируемой влажностью при влажности 85% RH на 1-30 мин при комнатной температуре. Затем форму переносят в инкубаторную печь при 32°C примерно на 30 мин.

После высушивания, в форму, содержащую высушенный состав, заливают слой

5 основы, чтобы прикрепить к нему множество микровыступов. Затем слой основы на первом этапе высушивают в сушильном шкафу, в который подается сухой сжатый воздух (CDA), в течение 30 мин с регулируемым воздушным потоком и затем в конвекционной печи при 45°C в течение 30-90 мин. Затем на слой основы помещают поддерживающий субстрат.

10 После извлечения из формы, массив микроструктур разрезают при помощи штампа на фрагменты 11 мм (1 см²) или 14 мм (2 см²), после чего осуществляют стадию конечного высушивания для удаления остаточной влаги из высушенного состава, содержащего действующий агент, и остаточного растворителя из слоя основы. Стадию окончательного высушивания проводят в вакууме (~0,05 торр) при температуре 35°C 15 в течение ночи. Массивы микроструктур индивидуально упаковывают в пакетики из материала Polyfoil.

Пример 6: Изготовление массива микроструктур

Для подтверждения того, что действующий агент не поврежден во время 20 высушивания, жидкие составы, содержащие действующий агент, подвергали высушиванию, получая тонкие твердые пленки, используя условия, которые воспроизводили процесс получения MSA. Сохранность действующего агента в этих твердых пленках, определяли с помощью методик SDS-PAGE и DLS. Биологическую активность действующего агента, восстановленного из полученных твердых пленок, исследовали способом ELISA.

25 Не было обнаружено различия в картинах SDS-PAGE действующих агентов во всех жидких составах и твердых пленках и стандартных образцах действующих агентов. Таким образом, действующий агент в обоих составах G1 и G2 не подвергается нежелательным изменениям во время высушивания. Кроме того, все результаты определения размеров частиц и анализа эффективности *in vitro* показывают, что 30 действующие агенты составов G1 и G2 хорошо переносят процесс высушивания.

Массивы микроструктур, содержащие действующий агент, получают по описанной ниже методике. Примерно 55 мкл жидких составов A3 или A9 таблицы 1 вводят в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 18x18 мм, подвергают действию давления 50 psi в течение 1 минуты и удаляют избыток состава. В качестве альтернативы, 35 примерно 75 мкл жидкого состава помещают в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 22x30 мм, подвергают давлению 50 psi в течение 1 мин и удаляют избыток состава. После удаления избытка, жидкий состав, находящийся в форме, высушивают за две стадии первичного высушивания. Заполненную форму помещают в камеру с регулируемой влажностью (85% RH) на 1-30 мин при комнатной температуре, 40 после чего помещают в инкубаторную печь при 32°C примерно на 30 мин. Слой основы, соответствующий составу F2, наливают на форму с высушенным составом, содержащим действующий агент, чтобы прикрепить к нему множество микровыступов. Затем слой основы на первом этапе высушивают в сушильном шкафу, в который подается сухой сжатый воздух (CDA), в течение 30 мин с регулируемым воздушным потоком и затем 45 высушивают в конвекционной печи при 45°C в течение 30-90 мин. Затем на верхнюю часть слоя основы помещают воздухопроницаемый нетканый самоклеящийся материал. Затем высушенные MSA извлекают из формы и разрезают штампом на фрагменты размером 1 или 2 см². Дополнительное высушивание проводят в вакууме (~0,05 торр)

при температуре 35°C в течение ночи; высушенные MSAs индивидуально упаковывают в пакетики из материала Polyfoil.

Действующий агент извлекают из MSA в 5 mM гистидиновый буфер с pH 6,8.

Конкретно, действующий агент экстрагируют погружением MSA площадью 1 см² в 5 200 мкл или площадью 1,5 см² в 300 мкл 5 mM гистидинового буфера (pH 6,8) примерно на 30 мин при комнатной температуре на шейкере, работающем с низкой скоростью. Содержание действующего агента в жидкых экстрактах определяют с помощью модифицированного способа Lowry. Анализ содержания MSA проводят по методике SEC-HPLC.

Компонентный состав высушенных композиций суммирован в таблице 7.

Таблица 7 Составы высушенных MSA, содержащих действующие агенты					
Состав	Полимер		Сахар		Действующий агент Масс.%
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	
G1	Декстран 70	62,6	Сорбит	30,3	7,1
G2	Гетакрахмал	62,6	Сорбит	30,3	7,1

Микровыступы MSA быстро растворяются в иссеченной коже свиньи. Концентрацию действующего агента в массиве микроструктур измеряли SEC-HPLC и она составляла примерно 15-21 мкг/см².

На основании этих и других описанных ниже данных, MSAs, содержащие действующий агент и включающие составы по настоящему изобретению, обладают хорошими механическими свойствами, хорошей стабильностью действующего агента, а также хорошей эффективностью с точки зрения терапевтической реакции.

Пример 7: Получение массива микроструктур, содержащего действующий агент, необязательно смешанный со вторым агентом

Приблизительно 55 мкл жидкого состава B5 (действующий агент) или D1 (комбинация действующего агента и второго агента), компоненты которых показаны в таблицах 2 и 3, помещают в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 18x18 мм,

подвергают действию давления 50 psi в течение 1 минуты и удаляют избыток состава. В качестве альтернативы примерно 75 мкл жидкого состава заливают в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 22x30 мм, подвергают действию давления 50 psi в течение 1 минуты и удаляют избыток состава. После удаления избытка, жидкий состав, находящийся в форме, высушивают за две стадии первичного высушивания.

Форму, содержащую жидкий состав, помещают в камеру с регулируемой влажностью (85% RH) на 1-30 мин при комнатной температуре, после чего высушивают в инкубаторной печи при 32°C в течение примерно 30 мин. Слой основы, соответствующий составу F2 (таблица 6), наливают на форму с высушенным составом, содержащим действующий агент, для соединения с микровыступами. Слой основы во-первых в

течение 30 мин высушивают в сушильном шкафу, в который подается сухой сжатый воздух (CDA) с регулируемым воздушным потоком и затем в конвекционной печи при 45°C в течение 30-90 мин. Затем на верхнюю поверхность слоя основы наносят клейкий состав, покрывают 5 mil поликарбонатной (PC) пленкой для распределения клейкого состава и затем отверждают с помощью УФ-системы Fusion. Доза УФ-излучения для

45 отверждения составляет 1,6 Дж/см². После отверждения, MSA, включающий слой микровыступов, содержащий действующий агент/PLGA/УФ отверждаемый слой на подложке из PC, извлекают из формы и при помощи штампа разрезают на фрагменты 1-2 см². Затем подвергают MSA окончательному высушиванию для полного удаления

влаги из слоя микровыступов и остаточного растворителя из слоя основы.

Окончательное высушивание проводят в вакууме (~0,05 торр) при температуре 35°C в течение ночи. Полученные MSAs индивидуально упаковывают в пакетики из материала Polyfoil. Содержание компонентов в иллюстративных высушенных композициях

5 действующего агента или комбинации действующий агент - второй агент (т.е. формирующих твердый MSA) суммировано в таблице 8.

Для определения концентрации действующего агента в готовых MSA, действующие агенты экстрагируют из MSA 5 мМ фосфатным буфером с pH 8,0. Действующий агент в MSA определяют по методике SEC-HPLC. Содержание действующего агента/второго

10 агента в MSA измеряют с помощью УФ для второго агента, причем содержание действующего агента можно определить, исходя из соотношения двух компонентов в составе. Содержание действующего агента в MSA составляет примерно 16 мкг/см²; тогда как содержание второго агента в MSA с комбинацией агентов составляет примерно 15 55 мкг/см².

Таблица 8
Типовые составы MSAs в твердом состоянии

Составы	Полимер		Сахар		Действующий агент				PS20
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	
H1	Декстрран 70	60,9	Сорбит	32,9	Агент 1	6,1	Агент 2	0	0,14
H2	Декстрран 70	52,9	Сорбит	30,4	Агент 1	5,4	Агент 2	13,2	0,11

Пример 8: Получение массива микроструктур, содержащего действующий агент

Приблизительно 55 мкл жидкого состава E1 или E3, компоненты которых показаны выше в таблице 4, помещают в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 18x18 мм, подвергают действию давления 50 psi в течение 1 минуты и удаляют излишки

25 состава. В качестве альтернативы примерно 75 мкл жидкого состава заливают в силиконовую форму, закрывают покровным стеклом 22x30 мм, подвергают действию давления 50 psi в течение 1 минуты и удаляют излишки состава. После удаления излишков, жидкий состав, находящийся в форме, высушивают за две стадии первичного

30 высушивания. Форму, содержащую жидкий состав, помещают в камеру с регулируемой влажностью (85% RH) на 1-30 мин при комнатной температуре, после чего высушивают в инкубаторной печи при 32°C в течение примерно 30 мин. Слой основы, соответствующий составу F2 (таблица 6), наливают на форму с высушенным составом, содержащим действующий агент, для соединения с микровыступами. Слой основы

35 высушивают во-первых в течение 30 мин в сушильном шкафу, в который подается сухой сжатый воздух (CDA) с регулируемым воздушным потоком и затем в конвекционной печи при 45°C в течение 30-90 мин. Затем на верхнюю поверхность слоя основы наносят УФ отверждаемый клейкий состав, покрывают 5 mil поликарбонатной (PC) пленкой для распределения клейкого состава и затем отверждают с помощью УФ-

40 системы Fusion. Доза УФ-излучения для отверждения составляет 1,6 Дж/см². После отверждения, MSA, включающий слой микровыступов, содержащих действующий агент/PLGA/УФ отверждаемый слой на подложке из PC, извлекают из формы и при помощи штампа разрезают на фрагменты 1-2 см². Затем подвергают MSA

окончательному высушиванию для полного удаления влаги из слоя микровыступов и остаточного растворителя из слоя основы. Окончательное высушивание проводят в вакууме (~0,05 торр) при температуре 35°C в течение ночи. Полученные MSAs индивидуально упаковывают в пакетики из материала Polyfoil. Содержание компонентов в иллюстративных высушенных составах (т.е. формирующих твердый MSA) суммировано

в таблице 9.

Для определения содержания действующего агента в готовых MSA, действующие агенты экстрагируют из MSA фосфатным буфером с pH 7,0. Содержание агента в MSA определяют способом SRID. В таблице 9 суммировано содержание действующих агентов в MSAs.

Таблица 9 Типовые твердые композиции											
Составы	Полимер		Сахар		Действующий агент					PS20 Масс.%	
	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип	Масс.%	Тип		
I1	Декс-тран 70	56,4	Сорбит	26,7	Агент 1	1,9	Агент 2	1,9	Агент 3	1,9	11,0
I2	Декс-тран 70	58,7	Сорбит	27,9	Агент 1	2,0	Агент 2	1,0	Агент 3	1,0	9,4

Таблица 10 Содержание действующих агентов в MSAs (определен по данным SIRD)						
Составы	Количество действующих агентов (мкг/см ²)					
	Тип		Тип		Тип	
I1	Агент 1	2,0	Агент 2	1,7	Агент 3	2,2
I2	Агент 1	2,5	Агент 2	2,0	Агент 3	2,1

Пример 9: Эффективность проникновения в кожу *in vitro* и наблюдаемая эффективность доставки дозы

Кожу свиньи полной толщины иссекали из живота и затем остригали и брили для удаления щетины. MSAs, полученные, как описано выше, прижимали к бритым участкам кожи, используя аппликатор, для приложения силы, необходимой для внедрения хотя бы части каждого микровыступа в кожу, и удерживали рукой в таком положении в течение периода времени примерно 5-15 минут. Участки наложения препарата окрашивали красителем и фотографировали для визуализации проникновения массива микроструктур. Проколы кожи оценивали количественно, используя компьютерную программу анализа изображения. Затем вычисляли эффективность проникновения в кожу (SPE), исходя из теоретического количества микроструктур, наличие которого ожидается на поверхности MSA, по следующей формуле:

$$SPE\% = 100 \times (\# \text{проколов кожи} / \# \text{микроструктур})$$

Остатки действующего агента, сохранившиеся в MSA после *in vitro* тестов SPE, извлекали путем погружения использованных MSA в водную среду для экстракции примерно на 30 минут, после чего исследовали экстракт с помощью подходящей методики анализа, например, SEC-HPLC. Затем вычисляли наблюдаемую доставленную дозу на единицу и эффективность доставки по следующим формулам:

Наблюдаемая доставленная доза = Исходное содержание лекарственного средства - остаточное содержание лекарственного средства

Эффективность доставки % = $100 \times \text{наблюдаемая доставленная доза} / \text{исходное содержание лекарственного средства}$

SPE для MSAs, описанных в примере 6, состава G1, превышает 80%.

Пример 10: Стабильность действующего агента в MSA во время производства и при хранении

Стабильность действующего агента во время производства MSA определяли путем отбора образцов на различных стадиях изготовления и анализа чистоты действующего агента ("стабильность во время производства").

Для определения стабильности при хранении MSAs, содержащие действующий агент, хранили в различных условиях: например, 5°C, 25°C/65% RH и 40°C/75% RH. В заранее

установленные моменты времени образцы анализировали на чистоту.

Для определения стабильности применяемых действующих агентов применяли различные методики анализа: размер частиц, SDS-PAGE, SEC-HPLC и для наблюдения за стабильностью действующего агента применялись такие методики анализа, как 5 эффективность *in vitro* или SRID.

MSAs, содержащие действующий агент в составе G1, оказались стабильны при 5°C или 25°C в течение по крайней мере 3 месяцев.

Пример 11: *in vivo* исследование иммуногенности действующего агента при трансдермальном введении с применением MSAs

10 In *in vivo* иммуногенность действующего агента при введении с помощью MSA оценивали на свиньях. Всех животных сенсибилизовали IM инъекцией действующего агента. После этого, в качестве повторной иммунизации применяли действующий агент, содержащийся в MSA. Реакцию на повторную иммунизацию действующим агентом, введенным посредством MSA, сравнивали с реакцией на повторную иммунизацию 15 посредством IM инъекции действующего агента. Реакция на повторную иммунизацию действующим агентом, введенным посредством MSA, является по крайней мере такой же сильной как и при IM инъекции жидкого препарата.

In *in vivo* иммуногенность действующего агента оценивали на бесшерстных морских свинках. IM инъекции жидкого препарата, содержащего действующий агент/

20 усиливющий агент (адьювант), использовались в качестве контроля. Всем группам вводили действующий агент три раза: сенсибилизация/вторая иммунизация/третья иммунизация. Действующий агент, доставляемый посредством MSA, продемонстрировал равную или лучшую эффективность по сравнению с IM инъекцией. Однако качество иммунного ответа было существенно лучше при введении посредством MSA, чем при 25 введении посредством IM.

Хотя выше был описан ряд типовых аспектов и вариантов осуществления, специалист в данной области техники сможет определить некоторые модификации, перестановки, дополнения и подкомбинации этих аспектов и вариантов осуществления. Таким образом, предполагается, что следующую далее по тексту формулу изобретения и измененную 30 формулу изобретения следует интерпретировать таким образом, чтобы они включали все такие модификации, перестановки, дополнения и подкомбинации, как соответствующие истинной сути и объему изобретения.

Все патенты, заявки на патенты и публикации, упомянутые в тексте настоящей заявки, включены в заявку в полном объеме посредством ссылок. Однако если патент, заявка 35 на патент или публикация, содержащая прямые определения, включена в настоящую заявку посредством ссылки, необходимо понимать, что эти прямые определения применимы к включенному патенту, патентной заявке или публикации, в котором присутствуют эти определения, но необязательно к тексту настоящей заявки, в частности 40 к формуле настоящего изобретения, и в этом случае подразумевается, что определения настоящей заявки имеют превалирующее значение.

(57) Формула изобретения

1. Массив микроструктур для использования в качестве вакцины, включающий приблизительно плоскую основу и множество биоразрушаемых микроструктур, где 45 каждая микроструктура имеет точку прикрепления к основе и дистальный кончик, который проникает в кожу субъекта, где

(i) множество микроструктур включает примерно 0,05-10 масс.% (в твердом состоянии) по меньшей мере одного вакцинного антигена в биосовместимом и

водорастворимом связующем материале, где этот биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает примерно 35-80 масс.% (в твердом состоянии)

полисахарида в качестве единственного полимерного материала, где полисахарид представляет собой глюкан или химически модифицированный глюкан, и примерно

5 25-50 масс.% (в твердом состоянии) линейного сахарного спирта, и

(ii) основа включает биосовместимый нерастворимый в воде полимерный связующий материал,

причем микроструктуры, при проникновении в кожу субъекта, подвергаются растворению, и за счет этого происходит доставка иммуногенно эффективного

10 количества по меньшей мере одного антигена.

2. Массив микроструктур по п. 1, где биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает:

примерно 40-75 масс.% полисахарида или

примерно 45-70 масс.% полисахарида.

15 3. Массив микроструктур по п. 1, где биосовместимый и водорастворимый связующий материал включает:

примерно 25-40 масс.% сахарного спирта.

4. Массив микроструктур по п. 1, где глюкан или химически модифицированный глюкан представляет собой альфа-глюкан или химически модифицированный альфа-

20 глюкан.

5. Массив микроструктур по п. 1, где полисахарид представляет собой декстрин или химически модифицированный крахмал.

6. Массив микроструктур по п. 5, где полисахарид представляет собой химически модифицированный крахмал, выбранный из карбоксиметил крахмала и гидроксиалкил

25 крахмала.

7. Массив микроструктур по п. 6, где гидроксиалкил крахмал представляет собой гидроксиэтил крахмал (HES) или гидроксипропил крахмал (HPS).

8. Массив микроструктур по п. 6, где химически модифицированный крахмал имеет степень замещения в диапазоне от 0,80 до 0,40.

30 9. Массив микроструктур по п. 1, где сахарный спирт выбран из группы, состоящей из глицерина, ксилита, маннита, сорбита, галактита, лактита, эритрита, глицерина, мальтита, сахарозы и трегалозы.

10. Массив микроструктур по п. 1, где полисахарид представляет собой декстрин и сахарный спирт является сорбитом.

35 11. Массив микроструктур по п. 8, где полисахарид представляет собой гидроксиэтил крахмал и сахарный спирт является сорбитом.

12. Массив микроструктур по п. 1, где биосовместимый и водорастворимый связующий материал дополнительно включает один или несколько эксципиентов или адьювантов.

40 13. Массив микроструктур по п. 1, где биосовместимый и водорастворимый связующий материал, включающий действующий агент, при растворении в водном буфере до концентрации действующего агента в диапазоне от примерно 0,05% до примерно 20 масс.%, дополнительно характеризуется стабильностью действующего агента по крайней мере в течение 7 дней при 5°C.

45 14. Массив микроструктур по п. 1, где нерастворимый в воде полимерный связующий материал состоит из поли(молочной кислоты-гликолевой кислоты).

15. Массив микроструктур по п. 1, где часть микроструктур является отделяемой от массива.

16. Массив микроструктур по п. 1, дополнительно включающий подложку, прикрепленную к основанию.

17. Массив микроструктур по п. 16, где подложка состоит из самоклеящегося материала и УФ отверждаемого клея.

5 18. Способ получения массива микроструктур по п. 1, включающий:

(i) получение жидкого состава, включающего по меньшей мере один вакцинныи антиген, полисахарид и линейный сахарный спирт в буфере, где этот жидкий состав включает примерно 1-30 масс.% полисахарида, примерно 5-50 масс.% линейного сахарного спирта и примерно 0,1-50 масс.% вакцинного антигена;

10 (ii) введение жидкого состава согласно (i) в форму, содержащую массив полостей, имеющих форму желаемых микроструктур, и заполнение микроструктурных полостей с получением формы, заполненной составом,

(iii) высушивание состава, заполняющего форму,

15 (iv) помещение слоя подложки на форму с высушенным составом согласно (iii), в результате чего слой подложки образует основу, имеющую точку контакта с каждой из микроструктурных полостей для получения сформированного массива микроструктур, и

(v) извлечение из формы массива микроструктур, сформированного согласно (iv).

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий прикрепление поддерживающего 20 субстрата к слою основы.

20. Способ по п. 18, где после стадии введения жидкого состава в форму избыток жидкого состава удаляют с поверхности формы.

21. Способ по п. 18, где жидкий состав представляет собой раствор или суспензию.

22. Способ по п. 18, где полости, имеющие форму микроструктур, заполняют под 25 давлением.

23. Применение массива микроструктур по п. 1 для трансдермального введения действующего агента субъекту из числа млекопитающих.

30

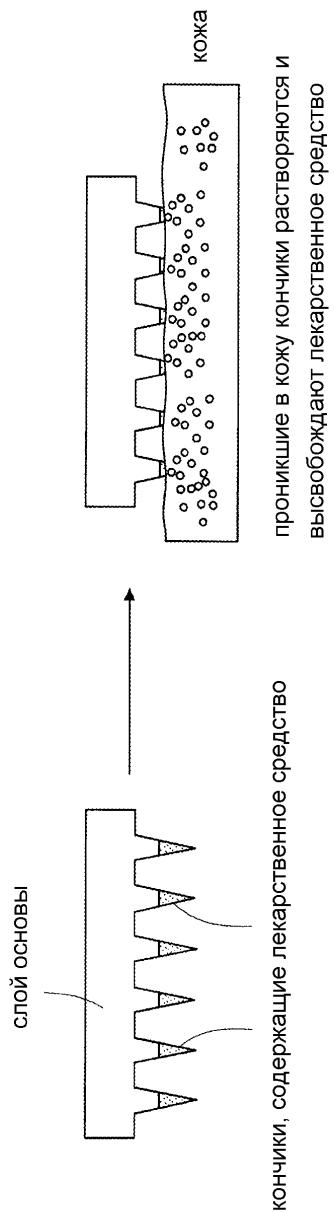
35

40

45

528396

1/1



ФИГ. 1