

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 921 174**

(51) Int. Cl.:

A61B 17/20 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/022087**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14150069**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14713727 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022 EP 2967597**

(54) Título: **Conjunto de microestructuras para el suministro de agentes activos, método de fabricación del conjunto de microestructuras y formulación líquida del mismo**

(30) Prioridad:

15.03.2013 US 201361800543 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.08.2022

(73) Titular/es:

**CORIUM, INC. (100.0%)
11 Farnsworth Street, 4th Floor
Boston, MA 02210, US**

(72) Inventor/es:

**CHEN, GUOHUA;
DING, ZHONGLI;
GHARTEY-TAGOE, ESI y
SINGH, PARMINDER**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 921 174 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Conjunto de microestructuras para el suministro de agentes activos, método de fabricación del conjunto de microestructuras y formulación líquida del mismo

5

Campo de la invención

La divulgación se refiere en general a un sistema de suministro, una composición y un método para administrar transdermalmente un agente terapéutico utilizando un conjunto de microestructuras, y características relacionadas con el mismo. La invención se refiere a un conjunto de microestructuras, a una formulación líquida adecuada para formar una pluralidad de microestructuras disolventes y al correspondiente método de fabricación del conjunto de microestructuras.

10

Antecedentes de la invención

15

Los conjuntos de microagujas se propusieron como una forma de administrar fármacos a través de la piel en la década de 1970. Los conjuntos de microagujas o microestructuras pueden facilitar el paso de los fármacos a través o dentro de la piel humana y otras membranas biológicas en circunstancias en las que la administración transdérmica ordinaria es inadecuada. Los conjuntos de microestructuras también pueden utilizarse para tomar muestras de los fluidos que se encuentran en las proximidades de una membrana biológica, como el fluido intersticial, que luego se analiza para detectar la presencia de biomarcadores.

20

En los últimos años, los conjuntos de microestructuras se han preparado de una manera que hace económicamente factible su uso generalizado. La patente estadounidense núm. 6,451,240 divulga métodos ilustrativos de fabricación de conjuntos de microagujas. Si los conjuntos son suficientemente económicos, pueden proporcionarse como dispositivos desechables. Un dispositivo desechable es preferible a un dispositivo reutilizable, ya que la integridad del dispositivo no se ve comprometida debido al uso previo, y se elimina la necesidad potencial de reesterilizar el dispositivo después de cada uso, y de mantener el dispositivo en condiciones de almacenamiento controladas. Además, los conjuntos de microestructuras son ventajosas para su uso en países en desarrollo, ya que se elimina la necesidad de agujas y de refrigeración.

30

25

A pesar de que se ha trabajado mucho en la fabricación de matrices de microagujas utilizando silicio o metales, existen importantes ventajas en las matrices poliméricas en lugar de las basadas en metal o silicio. Los métodos de fabricación de conjuntos de microagujas poliméricas se describen en la patente estadounidense núm. 6,451,240, mientras que también se han descrito conjuntos preparados principalmente con polímeros biodegradables. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense núm. 6,945,952 y las solicitudes de patentes estadounidenses publicadas núm. 2002/0082543 y 2005/0197308. Una descripción detallada de la fabricación de un conjunto de microagujas ilustrativa hecha de ácido poliglicólico (PGA) se encuentra en Jung-Hwan Park et al., "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery," J. of Controlled Release, 104:51-66 (2005). La administración de vacunas a través de conjuntos de microagujas se describe, por ejemplo, en la publicación de la patente estadounidense núm. 2009/0155330.

35

40

La administración transdérmica asistida por microagujas de agentes terapéuticos es un desarrollo tecnológico bastante reciente. Existe una necesidad actual de mejorar las formulaciones y los conjuntos de microproyección para suministrar eficazmente agentes activos, fármacos de moléculas pequeñas y moléculas más grandes, como proteínas y péptidos, a través de la piel, al tiempo que se proporciona una buena estabilidad de la formulación (incluido el mantenimiento de la potencia del agente activo) durante la fabricación y el almacenamiento, y durante la administración, para suministrar así convenientemente una cantidad terapéutica y/o inmunogénica eficaz de agente activo sin la incomodidad, los inconvenientes o la inestabilidad química asociados a los métodos tradicionales basados en líquidos y en agujas.

45

Breve descripción de la invención

50

Los siguientes aspectos y realizaciones descritos e ilustrados a continuación pretenden ser ejemplares e ilustrativos, y no pretenden en modo alguno ser limitantes en su alcance. Por lo tanto, el alcance de la invención está definido únicamente por las reivindicaciones.

55

En un primer aspecto, se proporciona un conjunto de microestructuras que comprende una base aproximadamente plana y una pluralidad de microestructuras, donde la matriz comprende al menos un agente activo.

60

Más particularmente, se proporciona un conjunto de microestructuras que comprende una base aproximadamente plana y una pluralidad de microestructuras disolventes, cada microestructura tiene un punto de unión a la base y una punta distal para penetrar en la piel de un sujeto, en donde (i) la pluralidad de microestructuras comprende un agente activo en una matriz biocompatible e hidrosoluble, la matriz biocompatible e hidrosoluble que comprende un polímero polisacárido y un alcohol de azúcar, y (ii) la base comprende una matriz polimérica biocompatible e hidrosoluble, en donde las microestructuras, o al menos una porción de las mismas, al penetrar en la piel del sujeto, experimentan una disolución para entregar así el agente activo.

65

En una realización del conjunto de microestructuras, el polisacárido es un glucano o un glucano modificado químicamente.

- En otra realización, el polisacárido es un alfa-glucano o un alfa-glucano modificado químicamente.
- 5 En una realización más particular, el polisacárido es un dextrano o un almidón modificado químicamente, como el carboximetilalmidón (CM) o un hidroxialquilalmidón. Los almidones hidroxialquilos ejemplares incluyen el hidroxietilalmidón (HES) o el hidroxipropilalmidón (HPS). En una realización adicional, el almidón modificado químicamente tiene un grado de sustitución que oscila entre 0,80 y 0,40.
- 10 En una realización dirigida al alcohol de azúcar, el alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste en glicerol, xilitol, manitol, sorbitol, galactitol, lactitol, eritritol, glicerol y maltitol. En aún otra realización, el alcohol de azúcar es sorbitol.
- 15 En una realización específica y preferida de un conjunto de microestructuras, el polisacárido es dextrano y el alcohol de azúcar es sorbitol.
- 20 En una realización adicional, la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende además uno o más excipientes o adyuvantes. En una realización relacionada, el uno o más excipientes es un tensioactivo.
- 25 En otra realización, un conjunto de microestructuras como la proporcionada en la presente se caracteriza por un agente activo que comprende una matriz biocompatible e hidrosoluble, que, cuando se disuelve en un amortiguador acuoso a una concentración del agente activo que oscila de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 7 % en peso, se caracteriza además por la estabilidad del agente activo durante al menos 7 días a 5 °C. Es decir, la formulación líquida, que al secarse da lugar a la formación de la matriz biocompatible e hidrosoluble que contiene el agente activo, presenta una estabilidad en fase de solución con respecto al agente activo como se ha expuesto anteriormente.
- 30 En una realización más específica del conjunto de microestructuras sólidas, la pluralidad de microestructuras comprende de aproximadamente 1 - 15 % en peso (sólidos) de agente activo, de aproximadamente 40 - 75 % en peso (sólidos) de polisacárido, y de aproximadamente 25 - 40 % en peso (sólidos) de alcohol de azúcar.
- 35 En un segundo aspecto, se proporciona en la presente una formulación líquida adecuada para formar una pluralidad de microestructuras disolventes, donde la formulación líquida comprende un agente activo, un polisacárido y un alcohol de azúcar en un amortiguador. En una realización particular relacionada con lo anterior, la formulación líquida comprende de aproximadamente 3-20 % en peso de polisacárido, de aproximadamente 1-15 % en peso de alcohol de azúcar, y de aproximadamente 0,05-5 % en peso de agente activo.
- 40 En una o más realizaciones relacionadas con el segundo aspecto (es decir, la formulación líquida que al secarse forma la matriz biocompatible, hidrosoluble y que comprende el agente activo), el polisacárido, el alcohol de azúcar y los excipientes opcionales adicionales son los descritos anteriormente en las realizaciones relacionadas con el primer aspecto.
- 45 En otro y tercer aspecto, en la presente se proporciona una formulación líquida como la descrita anteriormente en forma seca.
- 50 En un cuarto aspecto, se proporciona un método para hacer un conjunto de microestructuras. El método comprende las siguientes etapas: (i) proporcionar una formulación líquida que comprende un agente activo, un polisacárido y un alcohol de azúcar en un amortiguador, en donde la formulación líquida comprende de aproximadamente 3-20 % en peso de polisacárido, de aproximadamente 1-15 % en peso de alcohol de azúcar, y de aproximadamente 0,05-5 % en peso de agente activo; (ii) dispensar la formulación líquida de (i) en un molde que tiene un conjunto de cavidades de microestructura y llenar las cavidades de microestructura para formar un molde lleno con la formulación, (iii) secar el molde lleno con la formulación, (iv) colocar una capa de soporte en el molde seco de (iii), por lo que la capa de soporte forma una base que tiene un punto de unión a cada una de las cavidades de microestructura para proporcionar un conjunto de microestructuras moldeado, y (v) retirar el conjunto de microestructura de (iv) del molde.
- 55 En una realización relacionada con lo anterior, el método comprende además fijar la capa de soporte a un sustrato de soporte. Los sustratos de soporte ejemplares incluyen, por ejemplo, un adhesivo transpirable no tejido sensible a la presión y un adhesivo curado por rayos ultravioleta en una película de policarbonato.
- 60 En una realización adicional relacionada con el método, tras la etapa de dispensación, el exceso de formulación líquida se elimina de la superficie del molde.
- 65 En un quinto aspecto, se proporciona un método de administración transdérmica de un agente activo a un sujeto mamífero, que comprende la inserción en la piel del sujeto de un conjunto de microestructuras que tiene las características expuestas en la presente.

En una realización relacionada con el método de administración, el conjunto de microestructuras comprende una base aproximadamente plana y una pluralidad de microestructuras disolventes, teniendo cada microestructura un punto de unión a la base y una punta distal para penetrar en la piel del sujeto. La pluralidad de microestructuras comprende un agente activo en una matriz biocompatible e hidrosoluble, donde la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende un polímero de polisacáridos y un alcohol de azúcar, y la base comprende una matriz polimérica biocompatible no hidrosoluble, en donde las microestructuras, al penetrar en la piel del sujeto, se disuelven para suministrar el agente activo.

Otras realizaciones de las presentes microestructuras, matrices, métodos y similares serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Como puede apreciarse a partir de la descripción anterior y de la siguiente, todas y cada una de las características descritas en la presente, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas características, se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación siempre que las características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente inconsistentes.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de un conjunto de microestructuras ejemplar, tal como se proporciona en la presente, tanto antes (lado izquierdo) como después de su aplicación a la piel (lado derecho). Las microestructuras son capaces de penetrar la capa de protección del estrato córneo de la piel para facilitar el suministro de un agente terapéutico, como un agente activo. El conjunto de microestructuras mostrado está compuesto por una punta biodegradable o porción de microestructura (indicada como punta cargada de fármaco) y una capa de soporte (también denominada en la presente como base). La porción distal de las microestructuras contiene un agente activo seco en una matriz biocompatible e hidrosoluble. La capa de soporte que conecta y apoya la porción de la punta está normalmente compuesta por una matriz biocompatible y no hidrosoluble. Cuando se insertan en la piel, las puntas cargadas de agente activo se disuelven y liberan el agente activo en la piel.

Descripción detallada de la invención

Varios aspectos del conjunto de microestructuras, las formulaciones de agentes activos y los métodos relacionados se describirán con más detalle en lo sucesivo. Sin embargo, tales aspectos pueden ser incorporados en muchas formas diferentes y no deben ser interpretados como limitados a las realizaciones expuestas en la presente; más bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta divulgación sea exhaustiva y completa, y transmita plenamente su alcance a los expertos en la técnica.

La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. Dichas técnicas se explican ampliamente en la literatura. Véase, por ejemplo, A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., adición actual); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, adición actual); 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.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior y el límite inferior de ese intervalo y cualquier otro valor declarado o intermedio en ese intervalo declarado se abarque dentro de la divulgación. Por ejemplo, si se declara un intervalo de 1 µm a 8 µm, se pretende que también se divulguen explícitamente 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 6 µm y 7 µm, así como el intervalo de valores mayores o iguales a 1 µm y el intervalo de valores menores o iguales a 8 µm.

Definiciones

Como se utiliza en esta memoria descriptiva, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un "polímero" incluye un único polímero, así como dos o más polímeros iguales o diferentes, la referencia a un "excipiente" incluye un único excipiente, así como dos o más excipientes iguales o diferentes, y similares.

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

"Biodegradable" se refiere a materiales naturales o sintéticos que se degradan enzimáticamente, no enzimáticamente o ambos para producir subproductos biocompatibles y/o toxicológicamente seguros que pueden ser eliminados por las vías metabólicas normales.

"Polímero hidrofóbico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a los polímeros que son insolubles o poco solubles en disolventes acuosos. "Polímero hidrofílico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a los polímeros que son solubles o sustancialmente solubles en disolventes acuosos.

Los términos "microprotrusión", "microproyección", "microestructura" o "microaguja" se utilizan indistintamente en la presente para referirse a elementos adaptados para penetrar o perforar al menos una parte del estrato córneo u otras

membranas biológicas. Por ejemplo, las microestructuras ilustrativas pueden incluir, además de las descritas en la presente, microcuchillas como las descritas en la patente estadounidense núm. 6,219,574, microagujas con borde como las descritas en la patente estadounidense núm. 6,652,478, y microporosidades como las descritas en las publicaciones de patente estadounidense núms. 2008/0269685 y 2009/0155330.

5

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

10 "Sustancialmente" o "esencialmente" significa casi total o completamente, por ejemplo, el 90 % o más de una cantidad determinada.

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

20 Un material "hidrosoluble" puede definirse como soluble o sustancialmente soluble en disolventes acuosos, de tal manera que el material se disuelve en, dentro o debajo de la piel u otra membrana que es sustancialmente acuosa por naturaleza.

Resumen

25 La presente divulgación se dirige, al menos en parte, al descubrimiento de una combinación preferida de componentes para su uso en la preparación de una matriz biocompatible e hidrosoluble que comprende un agente activo, por ejemplo, para su uso en un conjunto de microestructuras para administrar transdérmicamente el agente activo. Más concretamente, los inventores han desarrollado una combinación de un polímero polisacárido y un alcohol de azúcar para formar una matriz biocompatible e hidrosoluble que comprende un agente activo en forma seca. El alcohol de azúcar, como el sorbitol, tiene una doble función en las formulaciones instantáneas. Más específicamente, el alcohol de azúcar funciona tanto para estabilizar los componentes del agente activo (proteínas, péptidos, polinucleótidos, fármacos de moléculas pequeñas, etc.), particularmente en el estado seco, como para plastificar el componente polisacárido. La combinación de un polisacárido y un alcohol de azúcar, cuando se utiliza para formar una matriz biocompatible e hidrosoluble para su uso en un conjunto de microestructuras, y en particular, para su uso en las propias microestructuras, proporciona una matriz mejorada que no sólo estabiliza el agente activo, tanto en forma líquida como seca (en términos de mantenimiento de la integridad química y la potencia del agente activo), sino que también da lugar a un conjunto de microestructuras que tiene un buen rendimiento mecánico y una buena estabilidad de almacenamiento. Por último, como demuestran las formulaciones ejemplares y los conjuntos de microestructura proporcionadas en la presente, en general, la combinación puede ser eficaz para administrar transdérmicamente un agente activo y lograr una respuesta terapéutica que sea al menos igual a la obtenida por inyección intramuscular. Lo anterior se describirá ahora con mayor detalle en las secciones que siguen.

40

Conjuntos de microestructura

Composición de los conjuntos de microestructuras

45 Las características generales de los conjuntos de microestructuras adecuadas para su uso con las formulaciones y los métodos proporcionados en la presente se describen en detalle en la publicación de patente estadounidense núm. 2008/0269685, la publicación de patente estadounidense núm. 2009/0155330, la publicación de patente estadounidense núm. 2011/0006458 y la publicación de patente estadounidense núm. 2011/0276028.

50 Preferiblemente, el conjunto de microestructuras comprende una base aproximadamente plana y unida a la base hay una pluralidad de microestructuras disolventes, cada una de las cuales tiene un punto de unión a la base y una punta distal para penetrar en la piel de un sujeto. Véase, por ejemplo, la **Fig. 1**.

55 Habitualmente, al menos una parte de las microestructuras están formadas por una matriz polimérica biodegradable, bioerodible, bioabsorbible y/o biocompatible, preferentemente una matriz biocompatible e hidrosoluble. Los polímeros biocompatibles, biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerodibles adecuados para su uso en la matriz incluyen el ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), los ácidos poliláctico-co-glicólico (PLGAs), polianhídridos, poliortoésteres, polieterésteres, las policaprofáctonas (PCL), poliésteramidas, ácido polibutírico, ácido polivalérico, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), copolímeros en bloque de PEG-PLA, PEG-PLA-PEG, PLA-PEG-PLA, PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG, PCL-PEG-PCL, copolímeros de etilenglicol-propilenglicol-etilenglicol (PEG-PPG-PEG, nombre comercial de Pluronic® o Poloxamer®), dextrano, almidones de hidroxietilo como el hetaalmidón, tetraalmidón o pentaalmidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC) HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) termosensible, polifosfaceno, hidroxietilcelulosa (HEC), otros polisacáridos, polialcoholes, gelatina, alginato, quitosano, ácido hialurónico y sus derivados, colágeno y sus derivados, poliuretanos y copolímeros y mezclas de estos polímeros.

Preferiblemente, al menos una porción de las microestructuras comprende una matriz biocompatible e hidrosoluble que comprende uno o más polímeros hidrofílicos e hidrosolubles. En una o más realizaciones, toda la porción de las microestructuras comprende una matriz biocompatible e hidrosoluble. Los polímeros hidrofílicos hidrosolubles preferidos incluyen polisacáridos, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol (por ejemplo, Pluronics®), copolímeros en bloque de PLGA y PEG, y similares. Los polímeros particularmente preferidos son los polisacáridos. Los polisacáridos preferidos para su uso en las formulaciones de microestructura instantánea son los glucanos, es decir, polisacáridos compuestos por monómeros de D-glucosa unidos por enlaces glicosídicos. El glucano puede ser un alfa-glucano, como el dextrano, glucógeno, pullulán, almidón y las versiones químicamente modificadas de los mismos. Alternativamente, el glucano puede ser un beta-glucano, como la celulosa, el curdlano, la laminarina, la crisolaminarina, el pleuran, el zimosán, y similares, y versiones químicamente modificadas de los mismos, donde se prefieren particularmente los polisacáridos hidrosolubles. Con respecto a lo anterior, aunque es posible cualquiera de un número de modificaciones químicas, lo más habitual es que un polisacárido modificado químicamente sea generalmente uno modificado con hidroxialquilos o con carboximetilos (CM). Los polisacáridos modificados con hidroxialquilo incluyen aquellos sustituidos con grupos hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo, donde el grado de sustitución generalmente oscila de aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,8, o preferiblemente de aproximadamente 0,4 y 0,80. Es decir, el grado de sustitución puede seleccionarse de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 y 0,8, o cualquier intervalo entre dos de los valores anteriores. Los polisacáridos preferidos son el dextrano y el almidón químicamente modificado, como el carboximetilalmidón y el hidroxialquilalmidón (por ejemplo, el hidroxietilalmidón). El hidroxietilalmidón comercialmente disponible, adecuado para su uso en las formulaciones instantáneas y en los conjuntos de microestructuras, incluye el hetaalmidón (sustitución molar de aproximadamente 0,75) y el tetraalmidón (sustitución molar de aproximadamente 0,4). En una realización, la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende como único componente polimérico un polisacárido como el descrito anteriormente. En otra realización, la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende como único componente polimérico un polisacárido que es dextrano o hidroxietilalmidón.

Generalmente, la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende de aproximadamente 35-80 por ciento en peso de polímero, por ejemplo, polisacárido, en estado seco, o de aproximadamente 40 a 75 por ciento en peso de polímero, por ejemplo, polisacárido, o de aproximadamente 45 a 70 por ciento en peso de polímero, por ejemplo, polisacárido. Por ejemplo, la matriz biocompatible e hidrosoluble puede comprender de aproximadamente 35-80 por ciento en peso de un polisacárido (por ejemplo, 35 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso, 60 % en peso, 65 % en peso, 70 % en peso, 75 % en peso, o incluso 80 % en peso, o un subintervalo comprendido entre dos de los valores anteriores), en el estado seco, o de aproximadamente 40-75 % en peso de polisacárido, o de aproximadamente 40 a 70 por ciento en peso de polisacárido, donde el polisacárido se selecciona entre el dextrano y el almidón químicamente modificado, como el carboximetilalmidón y el hidroxialquilalmidón (por ejemplo, hidroxietilalmidón). En una realización relacionada con lo anterior, el polisacárido descrito anteriormente es el único componente polimérico de la matriz biocompatible e hidrosoluble.

En las formulaciones líquidas correspondientes, es decir, para preparar la capa de conjunto de microestructuras, el polímero en porcentaje en peso, por ejemplo, el polisacárido, suele oscilar de aproximadamente 2-30 % en peso (por ejemplo, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso, 20 % en peso, 21 % en peso, 22 % en peso, 23 % en peso, 24 % en peso, 25 % en peso, 26 % en peso, 27 % en peso, 28 % en peso, 29 % en peso, o 30 % en peso, o un subintervalo comprendido en cualquiera de los dos valores anteriores), o preferiblemente de aproximadamente 3-20 por ciento en peso, o incluso desde 4-18 por ciento en peso, dependiendo de las identidades de los constituyentes en la formulación líquida.

Habitualmente, el conjunto de microproyección incluye uno o más azúcares, donde la biodegradabilidad o disolubilidad del conjunto de microproyección es facilitada por la inclusión de uno o más azúcares. Los azúcares ejemplares incluyen dextrosa, fructosa, galactosa, maltosa, maltulosa, isomaltulosa, manosa, lactosa, lactulosa, sacarosa y trehalosa. Se prefieren los alcoholes de azúcar, por ejemplo, el lactitol, maltitol, sorbitol, manitol, glicerol, xilitol, galactitol y eritritol. Las ciclodextrinas también pueden utilizarse ventajosamente en los conjuntos de microagujas, por ejemplo, las ciclodextrinas a, p, e y, por ejemplo, la hidroxipropil-p-ciclodextrina y la metil-p-ciclodextrina. Son particularmente preferidos los alcoholes de azúcar, preferentemente los alcoholes de azúcar lineales acíclicos polihídricos, que, cuando se combinan con un polisacárido como se ha descrito anteriormente, parecen ser particularmente eficaces tanto para estabilizar los componentes del agente activo (por ejemplo, ácidos nucleicos, nucleótidos, péptidos y proteínas o fragmentos de proteínas) en el estado seco, como para mejorar las propiedades mecánicas de las microproyecciones al mostrar un efecto similar a la plastificación en el componente polimérico de polisacárido. Un alcohol de azúcar particularmente preferido a este respecto es el sorbitol.

Generalmente, la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende de aproximadamente 20-60 por ciento en peso de alcohol de azúcar, por ejemplo, alcohol de azúcar lineal como el sorbitol, en estado seco, o preferiblemente de aproximadamente 25-50 por ciento en peso de alcohol de azúcar, o incluso de aproximadamente 25-40 por ciento en peso de alcohol de azúcar. En las formulaciones líquidas correspondientes, es decir, para la preparación de la capa de conjunto de microestructuras, el porcentaje en peso de alcohol de azúcar oscila de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente 1-15 por ciento en peso, o incluso de aproximadamente 1-12 por ciento en peso.

La biodegradabilidad de un conjunto de microestructuras también puede facilitarse mediante la inclusión de polímeros reticulados al agua, como el PVP reticulado, glicolato sódico de almidón, ácido poliacrílico reticulado, la carmelosa sódica cruzada, las celulosas, gomas naturales y sintéticas, los polisacáridos o alginatos.

- 5 En un conjunto multicapa, los azúcares y otros polímeros que facilitan la biodegradabilidad pueden, en ciertas realizaciones, estar localizados sólo en una capa o capas que abarcan las microproyecciones. Una combinación preferida de componentes para la capa de microproyección (es decir, la pluralidad de microestructuras) es la de un polisacárido y un alcohol de azúcar. Los ejemplos incluyen dextrano y un alcohol de azúcar como el sorbitol; o hidroxietilalmidón y un alcohol de azúcar como el sorbitol. En una o más realizaciones, la pluralidad de microestructuras comprende un agente activo en una matriz biocompatible e hidrosoluble, donde la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende un polisacárido y un alcohol de azúcar, donde el polisacárido es el único componente polimérico y el alcohol de azúcar es el único componente de azúcar o de azúcar modificado (excluyendo cualquier agente activo que pueda ser clasificado como un componente polimérico o un alcohol de azúcar). Sin embargo, la matriz biocompatible e hidrosoluble puede comprender aditivos de formulación adicionales según sea necesario, como uno o más tensioactivos o agentes quelantes, u otros aditivos. En ciertos casos, la inclusión de un tensioactivo puede ser ventajosa para alterar la tensión superficial y reducir las interacciones hidrofóbicas del agente activo en la formulación líquida. Generalmente, tales aditivos están presentes en cantidades menores en la matriz biocompatible e hidrosoluble, por ejemplo, en porcentajes de peso en las formulaciones sólidas de menos de aproximadamente el 20 % en peso. Los intervalos ilustrativos para tales aditivos en las formulaciones sólidas son de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 20 % en peso, o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 18 %, o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 15 % en peso, dependiendo de la naturaleza de los componentes del aditivo y del agente activo. Los aditivos ejemplares (que se describirán con más detalle después) incluyen adyuvantes, tensioactivos tales como polisorbatos como el polisorbato 20 y agentes quelantes como el EDTA.
- 10 25 Los polímeros empleados pueden poseer una variedad y un intervalo de pesos moleculares. Los polímeros empleados son habitualmente polidispersos, de manera que sus pesos moleculares son realmente pesos moleculares promedios. Los polímeros pueden, por ejemplo, tener pesos moleculares de al menos aproximadamente 1 kilodalton, al menos aproximadamente 5 kilodalton, al menos aproximadamente 10 kilodalton, al menos aproximadamente 20 kilodalton, al menos aproximadamente 30 kilodalton, al menos aproximadamente 50 kilodalton, o al menos aproximadamente 100 kilodalton, o más. En el caso de las microestructuras biodegradables, puede ser deseable que las porciones biodegradables comprendan uno o más polímeros de menor peso molecular, dependiendo de la selección de polímeros. La relación fuerza-peso molecular en los polímeros es una relación inversa, de tal manera que habitualmente, los polímeros con pesos moleculares más bajos exhiben una fuerza más baja y tienen una tendencia a exhibir una biodegradabilidad más alta y por lo tanto son más probables de romperse debido a su fuerza mecánica más baja. En una 30 35 realización, al menos la capa distal comprende al menos un polímero que tiene un peso molecular más bajo, por ejemplo, menos de aproximadamente 100 kilodaltons. En otra realización, al menos la capa distal comprende un polímero que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 80 kilodaltons.
- 40 Las formulaciones ejemplares abarcan aquellas en las que la matriz biocompatible e hidrosoluble de las microestructuras disolventes comprende un polímero como el descrito anteriormente que tiene un peso molecular promedio que se encuentra dentro de uno de los siguientes intervalos: de aproximadamente 1 - 1.000 kDa, de aproximadamente 5 - 800 kDa, o de aproximadamente 15 - 700 kDa. Por ejemplo, para polisacáridos como el dextrano, los pesos moleculares promedios ilustrativos incluyen 1 kD, 40 kD, 60 kD y 70 kD. Para el hidroxietilalmidón o HES, un peso molecular promedio ilustrativo es de aproximadamente 600.000 kD, donde el peso molecular del hidroxietilalmidón suele oscilar de aproximadamente 20 kD y aproximadamente 2.500 kD. Un intervalo de peso molecular ejemplar para el hidroxietilalmidón es de aproximadamente 450 kD a aproximadamente 800 kD. Los polisacáridos ilustrativos para preparar la matriz biocompatible e hidrosoluble incluyen el dextrano 40, dextrano 60, dextrano 70, tetraalmidón y el hetaalmidón.
- 45 50 Las formulaciones de microestructuras proporcionadas en la presente pretenden abarcar las formulaciones tanto en forma seca, por ejemplo, en las propias microestructuras, como en forma líquida, por ejemplo, para preparar las microestructuras. En general, las formulaciones líquidas incluyen componentes como los descritos anteriormente en un disolvente acuoso o un amortiguador. Los amortiguadores ejemplares incluyen solución salina amortiguada con fosfato e histidina.
- 55 60 La capa distal (es decir, la capa de microestructura o de microagujas) puede comprender uno o más polímeros con un peso molecular más bajo, mientras que la capa proximal y/o el sustrato o la base pueden comprender polímeros que tienen un peso molecular más alto. Los polímeros para las porciones distal y/o proximal pueden seleccionarse basándose, al menos en parte, en el peso molecular de los polímeros para facilitar la separación o el desprendimiento de al menos una parte de las microestructuras durante la administración.
- Generalmente, el número de microestructuras que forman la pluralidad en el conjunto es de al menos aproximadamente 50, preferiblemente al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 1400, al menos aproximadamente 1600, o al menos aproximadamente 2000. Por ejemplo, el número de microestructuras en la matriz puede oscilar de aproximadamente 1000 y aproximadamente 4000, o de aproximadamente 2000 y aproximadamente 4000, o de aproximadamente 2000 y aproximadamente 3500, o de aproximadamente 2200 y aproximadamente 3200. La densidad de área de las microestructuras, dado su pequeño tamaño,

puede no ser particularmente alta, pero por ejemplo el número de microestructuras por cm^2 puede ser de al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 250, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 750, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente 2000, o al menos aproximadamente 3000.

- 5 Mientras que el conjunto en sí puede poseer cualquiera de un número de formas, el conjunto está generalmente dimensionada para poseer un diámetro de aproximadamente 5 milímetros a aproximadamente 25 milímetros, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 milímetros, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 milímetros. Los diámetros ejemplares incluyen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 milímetros.
- 10 Los tamaños de las microagujas y otras protuberancias están en función de la tecnología de fabricación y de la aplicación precisa. En general, sin embargo, se puede esperar que las microestructuras y otras micropotuberancias utilizadas en la práctica tengan una altura de al menos aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 micras, más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 750 micras y más preferiblemente de aproximadamente 100 a 15
- aproximadamente 500 micras. En realizaciones específicas, pero no limitantes, las microestructuras tienen una altura de al menos aproximadamente 100 μm , al menos aproximadamente 150 μm , al menos aproximadamente 200 μm , al menos aproximadamente 250 μm , o al menos aproximadamente 300 μm . En general, también se prefiere que las microproyecciones tengan una altura de no más de aproximadamente 1 μm , no más de aproximadamente 500 μm , no más de aproximadamente 300 μm , o en algunos casos no más de aproximadamente 200 μm o 150 μm . Generalmente, las micropotuberancias son lo suficientemente largas como para penetrar al menos parcialmente a través de la capa córnea de la piel en algún punto adecuado de aplicación a un sujeto, por ejemplo, un sujeto mamífero, por ejemplo el 20 muslo, la cadera, el brazo o el torso. Las microproyecciones pueden tener una relación de aspecto de al menos 3: 1 (altura a diámetro en la base), al menos aproximadamente 2:1, o al menos aproximadamente 1:1.
- 25 Las microproyecciones pueden tener cualquier forma adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a, poligonales o cilíndricas. Algunas realizaciones particulares incluyen la forma piramidal, que incluye una pirámide de cuatro lados, una forma de embudo, un cilindro, una combinación de forma de embudo y cilindro que tiene una punta de embudo y una base cilíndrica, y un cono con un fondo poligonal, por ejemplo, con forma hexagonal o de rombo. Otras posibles formas de 30 microproyección se muestran, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense publicada 2004/0087992. Las microproyecciones pueden tener en algunos casos una forma que se hace más gruesa hacia la base, por ejemplo, microproyecciones que tienen aproximadamente la apariencia de un embudo, o más generalmente donde el diámetro de la microproyección crece más rápido que linealmente con la distancia al extremo distal de la microproyección. Se apreciará que las microproyecciones poligonales también pueden tener una forma que se hace más gruesa hacia la base o donde el radio o el diámetro crece más rápido que linealmente con la distancia al extremo distal de la microproyección. Cuando 35 las microproyecciones son más gruesas hacia la base, una parte de la microproyección adyacente a la base, que puede denominarse "cimiento", puede estar diseñada para no penetrar en la piel.
- En una o más realizaciones, las microestructuras tienen una punta afilada o punta. Puede ser deseable un diámetro de punta inferior a aproximadamente 5 μm o 2 μm . Se prefiere un diámetro de punta inferior a aproximadamente 1,5 μm , así 40 como un diámetro de punta de menos de aproximadamente 1 μm .
- Las microproyecciones están habitualmente espaciadas de aproximadamente 0-500 μm . En realizaciones específicas, pero no limitantes, las microproyecciones están espaciadas aproximadamente de 0 μm , aproximadamente 50 μm , 45 aproximadamente 100 μm , aproximadamente 150 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 350 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 450 μm , o aproximadamente 500 μm . El espacio entre las microproyecciones puede medirse desde la base de las microproyecciones (base a base) o desde la punta (punta a punta).
- En otras realizaciones, al menos una parte de las microproyecciones son desmontables del conjunto de 50 microproyecciones. Los conjuntos de microproyección desmontables se describen en la publicación de patente estadounidense 200910155330 y en la solicitud de patente estadounidense núm. 61/745,513.
- Los conjuntos de microproyección desmontables pueden lograrse mediante una serie de enfoques que incluyen, pero no se limitan a, un enfoque por capas en el que el conjunto se compone de múltiples capas, y una capa que comprende las 55 áreas donde las microproyecciones se unen a la base de la matriz es más fácilmente degradable que otras capas.
- Una de las ventajas de desprender las microproyecciones es la eliminación de los requisitos de eliminación de objetos punzantes, mientras que otra es la eliminación de las lesiones por pinchazo de aguja. Además, las microproyecciones desprendidas reducen o eliminan ventajosamente el uso indebido, por ejemplo, el uso compartido de agujas, ya que el 60 sustrato o la base sin microproyecciones o con microproyecciones cuyas puntas se han despuntado debido a la biodegradabilidad no penetrarán en la piel. Otra ventaja de las microproyecciones despegadas es la de evitar el uso indebido de fármacos, ya que las puntas enriquecidas con fármacos se disuelven en la piel, sin dejar ningún fármaco o un fármaco mínimo en el conjunto después de la administración.
- Alternativamente, se puede emplear una matriz hecha de un material homogéneo, en el que el material es más fácilmente 65 degradable a pH más bajos. Los conjuntos hechos de un material de este tipo tenderán a degradarse más fácilmente cerca de los puntos de unión porque éstos, al estar más cerca de la superficie de la piel, tienen un pH más bajo que los

extremos distales de las microproyecciones. (El pH de la superficie de la piel es generalmente más bajo que el de la piel más hacia el interior, siendo el pH, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 en la superficie y de aproximadamente 6,5 a 7,5 hacia el interior).

- 5 Los materiales cuya solubilidad depende del pH pueden ser, por ejemplo, insolubles en agua pura, pero disolverse en un entorno de pH ácido o básico. Utilizando tales materiales o una combinación de materiales, los conjuntos pueden ser hechas para biodegradarse diferencialmente en la superficie de la piel (pH aproximadamente 4,5) o dentro de la piel. En la primera realización, todo el conjunto puede biodegradarse, mientras que, en la segunda, la porción de microproyección del conjunto se biodegradará permitiendo que el sustrato base sea retirado y desecharido. En una realización preferida, el conjunto de microestructura corresponde a la segunda, en donde la porción de microproyección de la matriz se disuelve y biodegrada tras la administración del agente activo, permitiendo que el sustrato base sea retirado y desecharido.
- 10

Los materiales cuya degradabilidad en un medio acuoso depende del pH pueden fabricarse, por ejemplo, utilizando los copolímeros de acrilato vendidos por Rohm Pharma bajo la marca Eudragit®, que se utilizan ampliamente en las formulaciones farmacéuticas. Otro ejemplo de material con solubilidad dependiente del pH es el ftalato de hidroxipropilcelulosa. Se han desarrollado materiales con solubilidad dependiente del pH, por ejemplo, para su uso como recubrimientos entéricos en formas de dosificación oral. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense núm. 5,900,252 y Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed. 1990).

- 20 También puede ser deseable, en ciertos casos, que los conjuntos de microproyección proporcionadas en la presente comprendan una o más capas adicionales además de la capa del conjunto biocompatible e hidrosoluble que comprende un polímero tal como un polisacárido, un alcohol de azúcar y el agente activo. Hay una serie de razones por las que pueden ser deseables las matrices con múltiples capas. Por ejemplo, a menudo es deseable que, en comparación con el volumen total del conjunto de microproyecciones, las propias microproyecciones posean una mayor concentración de ingrediente activo, como un agente activo. Esto es así, por ejemplo, porque se puede esperar que las microproyecciones, en muchos casos, se disuelvan más rápidamente, al estar en un entorno más hidratado que la base del conjunto. Además, en ciertos protocolos de aplicación del conjunto, éste puede dejarse durante un corto período de tiempo durante el cual, esencialmente, sólo las microproyecciones pueden disolverse en una medida sustancial. La conveniencia de colocar una mayor concentración de agente activo en las proyecciones mismas es particularmente aguda cuando el activo es costoso.
- 25
- 30 Una forma de lograr una mayor concentración de activo en las proyecciones mismas es tener una primera capa que contenga activo que incluya las microproyecciones o una proporción sustancial de las microproyecciones, y una segunda capa con una concentración reducida o nula de activo que incluya la base o una proporción sustancial de la base.

35 Generalmente, en una configuración preferida de conjunto de microestructuras que comprende dos o más capas diferentes, es decir, una capa que comprende una pluralidad de microestructuras o proyecciones, y una capa base o de soporte que sostiene las microestructuras, la capa base comprende una matriz biocompatible y no hidrosoluble. Una vez que el conjunto de microestructuras penetra en la piel, las microestructuras se disuelven, entregando así el agente activo por vía transdérmica. La capa base comprende preferentemente cualquiera de los polímeros biocompatibles y no hidrosolubles, como los poliésteres, poliaminoácidos, polianhídridos, poliésteres, poliuretanos, policarbonatos, poliéteres, 40 las policaprolactonas (PCL), poliésteramidas y copolímeros de los mismos. Los polímeros ilustrativos incluyen poliacrilatos, celulosas, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), ácido polibutírico, ácido polivalérico). Un soporte o capa base ejemplar comprende ácido poliláctico-poliglicólico (PLGA75/25). Véase, por ejemplo, el ejemplo 4.

45 Agentes activos

Como se ha descrito anteriormente, al menos una parte de las microestructuras de disolución proporcionadas en la presente comprende una matriz polimérica biocompatible e hidrosoluble y un agente activo.

- 50 Las microestructuras pueden comprender uno o más agentes activos. En una o más realizaciones, al menos una parte de las microestructuras puede incluir un recubrimiento que puede contener opcionalmente uno o más agentes activos.

En una realización, el agente activo en el conjunto de microproyección es una o más proteínas o péptidos, por ejemplo, para su uso como vacuna. Estos agentes pueden incluir, por ejemplo, los aprobados en los Estados Unidos de América 55 para su uso contra el ántrax, la difteria, la hepatitis A, la hepatitis B, el *Haemophilus influenzae* tipo b, el virus del papiloma humano, la encefalitis japonesa, la enfermedad de Lyme, el sarampión, las enfermedades meningocócicas y neumocócicas, las paperas, la tos ferina, la poliomielitis, la rabia, el rotavirus, la rubéola, el herpes zóster, la viruela, el tétanos, la tuberculosis, el tifus, la varicela y la fiebre amarilla. El agente activo puede comprender bacterias vivas atenuadas o muertas, virus vivos atenuados, vacunas de subunidades, vacunas conjugadas, vacunas sintéticas, vectores virales, vacunas de polisacáridos y vacunas de ADN. Entre las vacunas contra el ántrax, se da especial preferencia a las vacunas que comprenden el PA (antígeno protector), en particular el antígeno protector producido de forma recombinante (APr, es decir, antígeno protector recombinante). En otra realización, el agente activo es una hormona, como la hormona paratiroides (PTH), incluida la hormona paratiroides humana recombinante (1-34).

- 65 Otros agentes incluyen los dirigidos contra el virus de la gripe aviar (pandémica), *Campylobacter* sp., *Chlamydiasp*, *Clostridiumbotulinum*, *Clostridium difficile*, virus del dengue, *E. coli*, virus del ébola, virus de Epstein-Barr, *Haemophilus*

5 *influenzae* no tipificable, hepatitis C, hepatitis E, virus del herpes, incluido el herpes zoster, VIH, parásitos leishmaniasis y palúdicos, meningococo del serogrupo B, nicotina, parainfluenza, alérgeno de la ambrosía, virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la fiebre del Valle del Rift, coronavirus asociado al SARS, *Shigella* sp, *Staphylococcus aureus*, estreptococo del grupo A (GAS), estreptococo del grupo B (GBS), encefalitis transmitida por garrapatas, encefalitis equina venezolana y virus del Nilo Occidental.

10 Debido al uso generalizado de las vacunas, la estabilidad de las mismas es una consideración importante cuando existe la posibilidad de elegir entre varios tipos de vacunas para una condición particular. Por ejemplo, en los casos en los que un agente activo es sensible al calor, es necesario mantener una cadena de suministro con temperatura controlada para la vacuna, a menudo denominada "cadena de frío". Las cadenas de frío para las vacunas suelen tener como objetivo mantener la vacuna a 2-8 °C. Esto presenta dificultades particulares en los países pobres con climas cálidos. Por lo tanto, para muchas vacunas, la formulación en estado sólido de los conjuntos de microproyección proporciona una mayor estabilidad y facilidad de manejo respecto a las vacunas líquidas correspondientes.

15 15 El conjunto de microestructuras también puede incluir excipientes adicionales para su inclusión en la matriz biocompatible e hidrosoluble, incluyendo, por ejemplo, adyuvantes, conservantes, estabilizadores de moléculas pequeñas, tensioactivos y similares. Los adyuvantes incluyen, por ejemplo, oligodeoxinucleótidos (ODN) sintéticos con o sin y sales de aluminio. Las sales de aluminio utilizadas como adyuvantes de vacunas incluyen el hidróxido de aluminio, el fosfato de aluminio y el sulfato de aluminio y potasio, entre otros.

20 20 Generalmente, pero no siempre, es deseable que la concentración de agente activo en peso en los conjuntos de microproyección sea comparativamente alta, ya que permite presentar una mayor concentración de agente activo al individuo al insertar las microproyecciones en la piel. Las concentraciones ilustrativas en los sólidos que forman el conjunto (la matriz biocompatible e hidrosoluble) son las siguientes: al menos aproximadamente 0,1 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 % o 20 % en peso de agente activo, por ejemplo, vacuna. Más preferentemente, el porcentaje en peso de sólidos en la matriz biocompatible e hidrosoluble que forma las proyecciones de la microestructura oscila de aproximadamente 1-15 % de agente activo. Es decir, los porcentajes ejemplares en peso de agente activo, por ejemplo, una vacuna, en la pluralidad de microproyecciones sólidas incluyen el 1 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 % y el 15 % o más. Para las formulaciones líquidas correspondientes, la cantidad de agente activo oscilará generalmente de aproximadamente 0,05 % en peso y aproximadamente 10 % en peso de agente activo, o preferiblemente, de aproximadamente 0,5 % en peso y aproximadamente 5 % en peso de agente activo.

35 35 La dosis que se administra al cuerpo es la adecuada para provocar una respuesta terapéutica y/o inmunitaria sustancial en una gran mayoría de individuos. En general, una dosis deseable es de al menos aproximadamente 0,1 µg/cm², al menos aproximadamente 0,5 µg/cm², al menos aproximadamente 1 µg/cm², al menos aproximadamente 2 µg/cm², al menos aproximadamente 5 µg/cm², o al menos aproximadamente 10 µg/cm².

40 40 Alternativamente, la dosis de agente activo puede medirse como un porcentaje de la dosis administrada por otras vías, por ejemplo, intramuscular. Puede ser deseable, por ejemplo, administrar al menos aproximadamente el 1 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 %, al menos aproximadamente el 150 %, o al menos aproximadamente el 200 % de la dosis administrada por otras vías, por ejemplo, de la dosis administrada intramuscularmente. Alternativamente, se puede desear suministrar no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, no más de aproximadamente el 75 %, no más de aproximadamente el 50 %, no más de aproximadamente el 25 %, no más de aproximadamente el 10 %, o no más de aproximadamente el 1 % de la dosis suministrada por otras vías. Al igual que con los parches transdérmicos convencionales, la administración de la dosis (DDE, por sus siglas en inglés) por un conjunto de microproyección puede ser menor que el contenido total de agente activo de los conjuntos de microproyección. Véase, por ejemplo, el ejemplo 9.

50 Fabricación de los conjuntos de microproyección

Los conjuntos de microproyección tal como se proporcionan en la presente pueden fabricarse empleando las técnicas para la fabricación de conjuntos de dos capas descritas en las solicitudes de patente provisional estadounidense núm. 60/1923,861 y 60/1925,462 (los documentos de prioridad para la solicitud de patente estadounidense núm. 12/1148,180).

55 55 Generalmente, una conjunto de microestructura como se proporciona en la presente se prepara al (i) proporcionar una formulación líquida que comprende un agente activo, un polisacárido y un alcohol de azúcar en un amortiguador, (ii) dispensar la formulación líquida de (i) en un molde que tiene un conjunto de cavidades de microestructura y llenar las cavidades de microestructura para formar un molde lleno con la formulación, (iii) secar el molde lleno con la formulación, (iv) colocar una capa de soporte en el molde seco de (iii), por lo que la capa de soporte forma una base que tiene un punto de unión a cada una de las cavidades de microestructura para proporcionar un conjunto de microestructuras moldeado, y (v) retirar el conjunto de microestructura de (iv) del molde.

60 60 En una realización particular del método, la formulación líquida, que puede ser una solución o una suspensión, comprende de aproximadamente 3-20 % en peso de polisacárido, de aproximadamente 1-15 % en peso de alcohol de azúcar, y de aproximadamente 0,05-5 % en peso de agente activo, aunque las cantidades particulares pueden, en ocasiones, variar. En los ejemplos adjuntos se proporcionan formulaciones ilustrativas que se describen brevemente después. Por ejemplo,

- una formulación líquida para preparar el conjunto de microestructura deseada contiene aproximadamente un 3-20 % en peso de componente de polisacárido, como dextrano o un hidroxietilalmidón, de aproximadamente 1-15 % de alcohol de azúcar, como sorbitol, y de aproximadamente 0,05-5 % en peso de agente activo, como una vacuna. Alternativamente, una formulación líquida para preparar el conjunto de microestructura deseada contiene aproximadamente un 5-15 % en peso de componente de polisacárido, como dextrano o un hidroxialquilalmidón, de aproximadamente 3-12 % de alcohol de azúcar, como sorbitol, y de aproximadamente 0,05-5 % en peso de agente activo, como una vacuna. Las formulaciones líquidas pueden contener opcionalmente pequeñas cantidades de aditivos de formulación adicionales según sea necesario, como uno o más tensioactivos o agentes quelantes, u otros aditivos.
- El ejemplo 1 proporciona formulaciones líquidas ilustrativas que contienen un agente activo, es decir, una vacuna. Las formulaciones ilustrativas son las siguientes: (1) dextrano, 14 % en peso; sorbitol, 7 % en peso, 0,6 % activo; (2) dextrano, 10,5 % en peso; sorbitol, 5 % en peso, 0,6 % activo; (3) dextrano, 10,5 % en peso; sorbitol, 5 % en peso, 1,1 % activo; (4) dextrano, 7 % en peso; sorbitol, 3 % en peso, 0,6% activo; (5) dextrano, 7 % en peso; sorbitol, 7 % en peso, 0,6 % activo; (6) dextrano, 14 % en peso; sorbitol, 3 % en peso, 0,6 % activo; (7) hidroxietilalmidón, 14 % en peso; sorbitol, 7 % en peso, 0,6 % activo; (8) hidroxietilalmidón, 10,5 % en peso; sorbitol, 5 % en peso, 0,6 % activo; (9) hidroxietilalmidón, 10,5 % en peso; sorbitol, 5 % en peso, 1,1 % activo; (10) hidroxietilalmidón, 7 % en peso; sorbitol, 3 % en peso, 0,6 % activo; (11) hidroxietilalmidón, 7 % en peso; sorbitol, 7 % en peso, 0,6 % activo; y (12) hidroxietilalmidón, 14 % en peso; sorbitol, 3 % en peso, 0,6 % activo. La bioactividad del agente activo se mantiene en las formulaciones líquidas almacenadas a 5 °C o 25 °C, durante un período de tiempo de 4 horas, 1 día, 2 días o 7 días (es decir, una duración suficiente, como mínimo, para cubrir el proceso de fabricación del conjunto de microestructuras). Al considerar el mantenimiento/estabilidad del tamaño de partícula del agente activo, las formulaciones que tienen concentraciones de polisacáridos de menos de aproximadamente 14 % en peso muestran una buena estabilidad del tamaño de partícula en las condiciones descritas.
- El ejemplo 2 proporciona composiciones líquidas ilustrativas adicionales que contienen un agente activo, es decir, una vacuna, un potenciador o adyuvante, o una combinación de un agente activo y un potenciador, junto con un polisacárido seleccionado entre dextrano e hidroxietilalmidón, y sorbitol, en solución salina amortiguada con fosfato. Las formulaciones líquidas descritas en detalle en la tabla 2 contienen de 7 a 17 por ciento en peso de dextrano o hidroxietilalmidón, de 3 a 9 por ciento en peso de sorbitol, 0,75 por ciento en peso de agente activo, y una pequeña cantidad de un tensioactivo ejemplar, polisorbato 20, en 0,02 por ciento en peso. Las formulaciones líquidas ilustrativas de la tabla 3 contienen de aproximadamente 7 a 14 por ciento en peso de dextrano o hidroxietilalmidón, y de aproximadamente 3 a 9 por ciento en peso de alcohol de azúcar, sorbitol. Los componentes adicionales incluyen aproximadamente un 2,35 por ciento en peso de potenciador, una pequeña cantidad, (0,02 por ciento en peso) de tensioactivo (polisorbato 20), y una pequeña cantidad, 0,3 por ciento en peso, de EDTA. Las formulaciones líquidas ilustrativas del fármaco en la punta, tal y como se indica en la tabla 4, contienen aproximadamente un 9 por ciento en peso de polisacárido (dextrano o hidroxietilalmidón), aproximadamente un 5 por ciento en peso de sorbitol y un 0,85 por ciento en peso de agente activo. Los componentes adicionales de la formulación incluyen un potenciador y una pequeña cantidad de tensioactivo, polisorbato 20. Estas formulaciones líquidas representativas son estables a 5 °C durante al menos 48 horas, lo que ilustra aún más la idoneidad de formulaciones líquidas como éstas para preparar un conjunto de microestructuras.
- El ejemplo 4 proporciona formulaciones líquidas ejemplares adicionales que contienen una combinación de agentes activos, por ejemplo, antígenos. Estas formulaciones líquidas comprenden una combinación de dextrano o hidroxietilalmidón, sorbitol y agente activo. También se incluye una pequeña cantidad de tensioactivo en las formulaciones; las formulaciones líquidas son estables a 5 °C durante al menos 7 días y a 25 °C durante al menos 2 días.
- Volviendo al método de preparación de un conjunto de microestructuras, un conjunto de microprotuberancias o microproyecciones se forma generalmente al (a) proporcionar un molde con cavidades correspondientes al negativo de las microprotuberancias, (b) verter sobre el molde una solución que comprende componentes adecuados para formar una matriz biocompatible e hidrosoluble, el agente activo y un disolvente, (c) eliminar el disolvente, (d) desmoldar el conjunto resultante del molde.
- Se puede utilizar una herramienta de conjunto de microestructura con diferentes geometrías para hacer el molde negativo (generalmente, pero no necesariamente, utilizando polidimetilsilicona). Otros materiales de moldes negativos incluyen poliuretanos, materiales cerámicos, ceras y similares. Este molde se utiliza entonces para fabricar una conjunto de microestructuras (MSA, por sus siglas en inglés) que replica la geometría de la herramienta original. Una herramienta ejemplar posee una forma de diamante con una altura de microproyección de 200 µm, una anchura de la base de 70 µm y un espacio entre proyecciones de 200 µm.
- Los conjuntos de microestructura que contienen un agente activo pueden prepararse generalmente como sigue. Se introduce en el molde una formulación líquida de agente activo como la descrita anteriormente, por ejemplo, que generalmente incluye un polisacárido y un alcohol de azúcar, y opcionalmente otros excipientes, adyuvantes o aditivos, en un disolvente o amortiguador acuoso. Después, el molde se llena utilizando cualquiera de las técnicas adecuadas, como la compresión, la presurización y otras similares. Despues de la limpieza, la formulación líquida contenida en el molde se seca en uno o dos etapas de secado primario, dependiendo, por ejemplo, de las propiedades fisicoquímicas de las respectivas formulaciones líquidas, como la viscosidad, el contenido de sólidos, la interacción superficial entre la formulación líquida y el molde, etc. En el secado primario de una etapa, la formulación líquida contenida en el molde se coloca directamente en un horno de incubación a una temperatura que oscila entre unos 25 °C y unos 40 °C para eliminar

el agua. El secado en una sola etapa puede tener lugar entre 20 minutos y varias horas. En un proceso de secado en dos etapas, la primera etapa es una etapa de secado lento en el que el molde lleno de formulación líquida se coloca primero en una cámara de humedad controlada, por ejemplo, con una humedad del 75-90 % RH, durante aproximadamente 1 minuto a 60 minutos a temperatura ambiente, seguido de la colocación del molde en un horno de incubación a una temperatura que oscila de aproximadamente 25 °C y aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 20 minutos a varias horas.

Tras el secado, se vierte una capa de soporte sobre el molde seco que contiene la formulación para adherirse a la pluralidad de microproyecciones. Preferiblemente, los componentes de las microproyecciones (es decir, los componentes de la matriz biocompatible e hidrosoluble) no son solubles en el disolvente utilizado en la capa de soporte. Generalmente, el disolvente utilizado en la fundición de la capa de soporte es un disolvente orgánico como acetonitrilo, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo y similares. La capa de soporte suele secarse primero en una caja de aire seco comprimido (CDA, por sus siglas en inglés) durante un periodo de tiempo con flujo de aire controlado, por ejemplo, de unos 15 minutos a 2 horas, seguido de un secado en un horno de convección, por ejemplo, a una temperatura que oscila entre 35 °C y 80 °C, durante unos 30 - 90 minutos. Después, se coloca opcionalmente un sustrato de soporte sobre la capa de soporte o base. El material del sustrato de soporte puede ser, por ejemplo, un adhesivo transpirable no tejido sensible a la presión o un adhesivo curado por rayos ultravioleta en una película de policarbonato, aunque pueden utilizarse muchos tipos de materiales.

Una vez extraído del molde, el conjunto de microestructuras suele troquelarse en secciones de tamaño adecuado y, después, puede someterse a una etapa de secado final para eliminar la humedad residual de la formulación seca que contiene el agente activo y el disolvente residual de la capa de soporte. La etapa de secado final puede realizarse al vacío (-6,66 pascales) (-0,05 torr) a temperatura ambiente o superior, por ejemplo, 35 °C, durante un período prolongado de varias horas.

Si se desea, los conjuntos de microestructuras pueden entonces ser empaquetados o sellados, ya sea colectiva o individualmente, preferiblemente en un empaque hermético. El conjunto o conjuntos de microestructuras empaquetados también pueden incluir un desecante. Un conjunto de microestructura como el proporcionado en la presente también puede proporcionarse como parte de un kit, donde el kit también puede incluir un dispositivo aplicador.

La preparación de conjuntos de microestructuras ejemplares de acuerdo con la divulgación se describe en los ejemplos 6, 7 y 8. Generalmente, la pluralidad de microestructuras comprende de aproximadamente 1-15 % en peso (sólidos) de agente activo, de aproximadamente 40-75 % en peso (sólidos) de polisacárido, y de aproximadamente 25-40 % en peso (sólidos) de alcohol de azúcar. Más particularmente, la pluralidad de microestructuras puede comprender de aproximadamente 1-15 % en peso (sólidos) de agente activo, como una vacuna, de aproximadamente 40-75 % en peso (sólidos) de polisacárido, como dextrano o un hidroxialquilalmidón, y de aproximadamente 25-40 % en peso (sólidos) de alcohol de azúcar, como sorbitol. Alternativamente, la pluralidad de microestructuras puede comprender de aproximadamente 2-12 % en peso (sólidos) de agente activo, como una vacuna, de aproximadamente 45-75 % en peso (sólidos) de polisacárido, como dextrano o un hidroxialquilalmidón, y de aproximadamente 25-40 % en peso (sólidos) de alcohol de azúcar, como sorbitol. Los conjuntos de microesferas que comprenden el agente activo descritos poseen un buen rendimiento mecánico, una buena estabilidad del agente activo, así como un buen rendimiento basado en la respuesta terapéutica.

Características de los conjuntos de microestructuras

Los conjuntos de microestructuras instantáneas comprenden una matriz biocompatible e hidrosoluble que estabiliza el agente activo contenido en ella, tanto en forma líquida como seca (en términos de mantenimiento de la integridad química y la potencia del agente activo) y, además, da lugar a una conjunto de microestructuras que tiene un buen rendimiento mecánico y una buena estabilidad de almacenamiento.

Los conjuntos de microestructuras ejemplares de acuerdo con la divulgación demostraron una ventajosa estabilidad del agente activo, tanto durante la fabricación como durante el almacenamiento. Por ejemplo, el agente activo que comprende una matriz biocompatible e hidrosoluble, cuando se disuelve en un amortiguador acuoso a una concentración de agente activo que oscila de aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 7 % en peso, se caracteriza además por la estabilidad del agente activo durante al menos 7 días a 5 °C, según se mide por uno o más del mantenimiento del tamaño de las partículas del agente activo, la integridad química y la potencia del agente activo. Como se muestra en los ejemplos 1, 2 y 3, las formulaciones líquidas utilizadas para preparar el conjunto de microestructuras fueron suficientemente estables para mantener la integridad del agente activo durante el proceso de fabricación. Además, se observó que los conjuntos de microestructuras secos ejemplares poseían una buena estabilidad de almacenamiento a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado (es decir, al menos 3 meses). Véase, por ejemplo, el ejemplo 10. Por último, la respuesta inmunogénica resultante de la administración transdérmica de un agente activo ejemplar a través de una conjunto de microestructuras como el proporcionado en la presente fue tan buena como la respuesta observada para el agente activo líquido administrado por vía intramuscular (ejemplo 11). Así, lo anterior apoya las características ventajosas de los conjuntos de microestructuras, las formulaciones relacionadas y los métodos proporcionados en la presente.

Métodos de uso (que no forman parte de la invención reivindicada)

Los métodos, los kits, los conjuntos de microestructuras y los dispositivos y formulaciones relacionados descritos en la presente se utilizan para la administración transdérmica de un agente activo a un sujeto humano o veterinario.

- 5 Los conjuntos de microestructuras descritos pueden aplicarse manualmente en la piel, por ejemplo, presionando el conjunto en la piel. Más preferentemente, se utiliza un aplicador para proporcionar un mecanismo que ayude a la aplicación del conjunto de microestructuras en la piel y a través de ella. Un tipo preferido de aplicador es el que tiene un mecanismo cargado por resorte, para impulsar así el conjunto en la piel en virtud de la energía almacenada en un resorte. Entre los 10 aplicadores adecuados e ilustrativos se encuentran los descritos en la publicación estadounidense núm. 2011/0276027. Por ejemplo, un aplicador ejemplar incluirá habitualmente un émbolo o pistón en el que el conjunto de microestructuras se coloca en un extremo distal del émbolo, y un actuador (o miembro actuador) se acciona para liberar así el émbolo. El émbolo se mantiene habitualmente en una posición limitada o restringida hasta que se libera. Al soltar el émbolo, éste impacta en la piel y permite que el conjunto de microestructuras perfore o rompa la superficie de la piel. La parte restante 15 del conjunto de microestructuras puede retirarse del extremo distal del émbolo de forma automática o manual.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos son de carácter ilustrativo y no pretenden en modo alguno ser limitativos. Se ha hecho un esfuerzo para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C y la presión está en o cerca de la atmosférica.

Abreviaturas

25	API	Ingrediente farmacéutico activo,
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	MSA	Conjunto de microestructuras
30	SDS-PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio
	SEC	Cromatografía de exclusión de tamaño
	SPE	Eficiencia de penetración en la piel
	TDS	Sistema de administración transdérmica
	DSL	Dispersión dinámica de la luz
35	IM	Intramuscular

Ejemplo 1

Formulaciones líquidas que contienen agente activo

40 Una solución madre de agente activo que contiene una vacuna se añade a una solución líquida que contiene un polisacárido seleccionado entre Dextrano 70 (de calidad farmacéutica, MW 70.000) y hetaalmidón (hidroxietilalmidón, sustitución molar de aproximadamente 0,75 (es decir, aproximadamente 75 grupos hidroxietilo por 100 unidades de glucosa)) y sorbitol en amortiguador de histidina y la solución resultante se mezcla suavemente. Las formulaciones líquidas se almacenan a 5 °C antes de su uso. Las formulaciones se preparan como se resume en la tabla 1 a continuación.

45 La estabilidad del agente activo en las formulaciones líquidas se evalúa sobre la base del tamaño de las partículas determinado por dispersión de luz dinámica y SDS-PAGE.

Tabla 1

Denominación de la formulación	Polímero		Azúcar		Agente activo
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
A1	Dextrano 70	14	Sorbitol	7	0,6
A2	Dextrano 70	10,5	Sorbitol	5	0,6
A3	Dextrano 70	10,5	Sorbitol	5	1,1
A4	Dextrano 70	7	Sorbitol	3	0,6
A5	Dextrano 70	7	Sorbitol	7	0,6
A6	Dextrano 70	14	Sorbitol	3	0,6

Formulaciones líquidas que contienen agente activo					
Denominación de la formulación	Polímero		Azúcar		Agente activo
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
A7	Hetaalmidón	14	Sorbitol	7	0,6
A8	Hetaalmidón	10,5	Sorbitol	5	0,6
A9	Hetaalmidón	10,5	Sorbitol	5	1,1
A10	Hetaalmidón	7	Sorbitol	3	0,6
A11	Hetaalmidón	7	Sorbitol	7	0,6
A12	Hetaalmidón	14	Sorbitol	3	0,6

La concentración de agente activo en todas las formulaciones líquidas se mantiene en 5 µg/mL para este estudio. Las formulaciones líquidas se almacenan a 5 °C o 25 °C y el agente activo en las formulaciones se analiza a las 4 horas, 1, 2 y 7 días.

5

Los resultados de SDS-PAGE de formulaciones similares no indicaron ninguna diferencia entre las formulaciones líquidas y el agente activo puro. No se observaron bandas adicionales, lo que indica que el agente activo es estable en las formulaciones.

10

El tamaño de las partículas del agente activo es estable tanto en las formulaciones de dextrano como de hidroxietilalmidón con bajas concentraciones de polisacáridos (7 %). El tamaño de las partículas del agente activo es estable en todas las formulaciones almacenadas a 5 °C durante un máximo de 7 días o a 25 °C durante 4 horas. Las formulaciones con concentraciones medias de polisacáridos (10,5 %) muestran una buena estabilidad del tamaño de las partículas a 5 °C durante 7 días y a 25 °C durante 4 horas. El tamaño de las partículas del agente activo aumenta en las formulaciones con concentraciones altas de polisacáridos (14 %) almacenadas a 25 °C durante 1 día o más. El componente de sorbitol parece tener poco efecto en el tamaño de las partículas del agente activo.

15

Las formulaciones líquidas son estables a 5 °C durante al menos 7 días y a 25 °C durante al menos 4 horas, es decir, una duración suficiente, como mínimo, para cubrir el proceso de fabricación. Es decir, la integridad del agente activo y su potencia *in vitro* se mantienen durante el proceso de fabricación, lo que demuestra la robustez del proceso de preparación de los conjuntos de microestructuras.

Ejemplo 2

25

Formulaciones líquidas que contienen un polisacárido

Un agente activo, un potenciador o adyuvante, o una combinación de agente activo y potenciador, se añaden a una solución líquida que contiene un polisacárido seleccionado entre Dextrano 70 (grado farmacéutico, MW 70.000) y hetaalmidón (hidroxietilalmidón, sustitución molar de aproximadamente 0,75 (es decir, aproximadamente 75 grupos hidroxietilos por 100 unidades de glucosa)) y sorbitol en solución salina amortiguada con fosfato (pH 6,8), que opcionalmente contiene aditivos/excipientes adicionales como polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán) o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las formulaciones se preparan como se resume en las tablas 2, 3 y 4 a continuación. La estabilidad del agente activo en las formulaciones líquidas se evalúa mediante SEC-HPLC. La estabilidad del potenciador se evalúa mediante RP-HPLC.

35

Las formulaciones que contienen agente activo o potenciador son estables a 5 °C durante al menos 48 horas.

Tabla 2

Formulaciones líquidas que contienen agente activo						
Denominación de la formulación	Polímero		Azúcar		Agente activo	PS 20
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso	% en peso
B1	Dextrano 70	14	Sorbitol	9	0,75	0,02
B2	Dextrano 70	14	Sorbitol	3	0,75	0,02
B3	Dextrano 70	7	Sorbitol	9	0,75	0,02
B4	Dextrano 70	7	Sorbitol	3	0,75	0,02

Formulaciones líquidas que contienen agente activo						
Denominación de la formulación	Polímero		Azúcar		Agente activo	PS 20
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso	% en peso
B5	Dextrano 70	9	Sorbitol	5	0,85	0,02
B6	Hetaalmidón	14	Sorbitol	9	0,75	0,02
B7	Hetaalmidón	14	Sorbitol	3	0,75	0,02
B8	Hetaalmidón	7	Sorbitol	9	0,75	0,02
B9	Hetaalmidón	7	Sorbitol	3	0,75	0,02

Tabla 3

Formulaciones líquidas que contienen un potenciador						
Formulaciones	Polímero		Azúcar		Potenciador	PS 20
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso	% en peso
C1	Dextrano 70	14	Sorbitol	9	2,35	0,02
C2	Dextrano 70	14	Sorbitol	3	2,35	0,02
C3	Dextrano 70	7	Sorbitol	9	2,35	0,02
C4	Dextrano 70	7	Sorbitol	3	2,35	0,02
C5	Hetaalmidón	14	Sorbitol	9	2,35	0,02
C6	Hetaalmidón	14	Sorbitol	3	2,35	0,02
C7	Hetaalmidón	7	Sorbitol	9	2,35	0,02
C8	Hetaalmidón	7	Sorbitol	3	2,35	0,02

Tabla 4

Ejemplos de formulaciones líquidas de DIT con combinación de agente activo/potenciador									
Formulaciones	Polímero		Azúcar		PS 20				
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
D1	Dextrano 70	9	Sorbitol	5	Agente activo	0,85	Potenciador	2,25	0,02
D2	Hetaalmidón	9	Sorbitol	5	Activo	0,85	Potenciador	2,25	0,02

5

Ejemplo 3

Formulaciones líquidas que contienen una pluralidad de agentes activos

- 10 Los agentes activos se añaden a una solución líquida que contiene un polisacárido seleccionado entre dextrano 70 (grado farmacéutico, MW 70.000) y hetaalmidón (almidón de hidroxietilo, sustitución molar de aproximadamente 0,75 (es decir, aproximadamente 75 grupos de hidroxietilo por 100 unidades de glucosa)), sorbitol, y el tensioactivo, polisorbato 20, en solución salina amortiguada con fosfato (pH 6,8). Las formulaciones se preparan como se resume en la tabla 5 a continuación.

15

La estabilidad de los agentes activos en las formulaciones líquidas se evalúa mediante un ensayo de inmunodifusión radial simple (SRID, por sus siglas en inglés). Se determina que las formulaciones líquidas son estables a 5 °C durante al menos 7 días y a 25 °C durante al menos 2 días.

Tabla 5

Ejemplos de formulaciones líquidas											
Formulación	Polímero		Azúcar		Agentes activos					PS 20	
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
E1	Dextrano 70	11	Sorbitol	5,5	Agente 1	0,48	Agente 2	0,28	Agente 3	0,28	2,2
E2	Dextrano 70	7	Sorbitol	3	Agente 1	0,48	Agente 2	0,28	Agente 3	0,28	2,2
E3	Dextrano 70	11	Sorbitol	5,5	Agente 1	0,48	Agente 2	0,29	Agente 3	0,29	1,8
E4	Hetaalmidón	11	Sorbitol	5,5	Agente 1	0,48	Agente 2	0,28	Agente 3	0,28	2,2
E5	Hetaalmidón	7	Sorbitol	3	Agente 1	0,48	Agente 2	0,28	Agente 3	0,28	2,2

Ejemplo 4

- 5 Capa de soporte: formulaciones líquidas

Se prepararon soluciones poliméricas ilustrativas para utilizarlas en la fundición de la capa de soporte del conjunto de microestructuras. Las soluciones de polímeros se prepararon disolviendo los polímeros en un disolvente o mezcla de disolventes a temperatura ambiente. En la tabla 6 se proporcionan formulaciones ejemplares de la capa de soporte.

10

Tabla 6

Ejemplos de formulaciones líquidas para la capa de soporte				
Formulaciones	Polímero		Solvente	
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso
F1	PLGA (75/25)	25	Acetonitrilo	75
F2	PLGA (75/25)	30	Acetonitrilo	70
F3	PLGA (75/25)	35	Acetonitrilo	65

Ejemplo 5

- 15 Fabricación de conjuntos de microestructuras

Sustrato de soporte

20 Se puede utilizar un sustrato de soporte para conectar la capa de soporte con un dispositivo aplicador. Los sustratos de soporte ejemplares incluyen (i) un adhesivo transpirable no tejido sensible a la presión que se coloca en la parte superior de la capa de respaldo y (ii) un adhesivo curable por rayos UV fundido en la capa de respaldo y curado por rayos UV, entre otros.

Herramienta

25 Se puede utilizar una herramienta de conjunto de microestructura con diferentes geometrías para hacer el molde negativo (generalmente utilizando polidimetilsilicona). Este molde se utiliza entonces para fabricar un conjunto de microestructuras (MSA) que replica la geometría de la herramienta original. Una herramienta ejemplar utilizada en estos ejemplos posee una forma de diamante con una altura de microproyección de 200 µm, una anchura de la base de 70 µm y un espacio entre proyecciones de 200 µm.

Fabricación

35 Los conjuntos de microestructuras que contienen un agente activo como se describe en la presente se fabrican generalmente como se establece después. Se introducen unos 55 µl de formulación líquida de agente activo en el molde de silicona, se cubre con un cubreobjetos de vidrio de 18 X 18 mm, se presuriza a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 minuto y se limpia para eliminar el exceso de formulación. Alternativamente, se vierten unos 75 µl de formulación líquida en un molde de silicona, se cubre con un cubreobjetos de vidrio de 22 X 30 µm, se presuriza a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 minuto y se limpia.

40 Tras la limpieza, la formulación líquida contenida en el molde se seca en una o dos etapas de secado primario,

dependiendo, por ejemplo, de las propiedades fisicoquímicas de las respectivas formulaciones líquidas, como la viscosidad, el contenido de sólidos, la interacción superficial entre la formulación líquida y el molde, etc. En el secado primario de una etapa, la formulación líquida contenida en el molde se coloca directamente en un horno de incubación a 32 °C durante unos 30 minutos para eliminar el agua. Cuando se realiza el secado en dos etapas, la primera etapa es un secado lento en el que el molde lleno de formulación líquida se coloca primero en una cámara de humedad controlada con una humedad del 85 % RH, durante 1 - 30 min a temperatura ambiente. Después, el molde se coloca en un horno de incubación a 32 °C durante unos 30 minutos.

Tras el secado, se funde una capa de soporte sobre el molde seco que contiene la formulación para adherirse a la pluralidad de microproyecciones. La capa de soporte se seca primero en una caja de aire seco comprimido (CDA) durante 30 min con flujo de aire controlado y luego en un horno de convección a 45 °C durante 30 - 90 min. Después, se coloca un sustrato de soporte sobre la capa de soporte.

Una vez extraído del molde, el conjunto de microestructuras se troquela en secciones de 11 µm (1 cm²) o de 14 µm (2 cm²), y luego se somete a la etapa de secado final para eliminar la humedad residual de la formulación seca que contiene el agente activo y el disolvente residual de la capa de soporte. La etapa de secado final se lleva a cabo bajo vacío -6,6 kPa (-0,05 torr) a 35 °C durante la noche. Los conjuntos de microestructuras se sellan individualmente en bolsas de Polyfoil.

20 Ejemplo 6

Fabricación de conjuntos de microestructuras

Para confirmar que el agente activo no se ve afectado durante el secado, las formulaciones que contienen agente activo líquido se secan hasta formar películas sólidas delgadas utilizando las condiciones de secado que simulan el proceso de fabricación del MSA. La integridad del agente activo en las películas sólidas se caracteriza mediante SDS-PAGE y DLS. La bioactividad del agente activo reconstituido a partir de la película sólida se ensaya con ELISA.

No hay diferencias en el patrón de SDS-PAGE entre el agente activo en las formulaciones líquidas o en las películas sólidas y el agente activo estándar. Por lo tanto, el agente activo tanto en la formulación G1 como en la formulación G2 no se ve afectado negativamente por el proceso de secado. Además, los resultados de la evaluación del tamaño de las partículas y del ensayo de potencia *in vitro* indican que el proceso de secado es bien tolerado por las formulaciones G1 y G2 del agente activo.

Los conjuntos de microestructuras que contienen agentes activos se fabrican como se describe a continuación. Aproximadamente 55 µl de la formulación líquida A3 o A9 de la tabla 1 se vierte en un molde de silicona, se cubre con un cubreobjetos de vidrio de 18 X 18 µm, se presuriza a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 min y se limpia. Alternativamente, se vierten unos 75 µl de formulación líquida en un molde de silicona, se cubren con un cubreobjetos de vidrio de 22 X 30 µm, se presurizan a 50 344,7 kPa (50 psi) durante 1 minuto y se limpian. Después de la limpieza, la formulación líquida contenida en el molde se seca en dos etapas de secado primarias. El molde lleno se coloca en una cámara de humedad controlada (85 % RH) durante 1 - 30 min a temperatura ambiente, seguido de la colocación en un horno de incubación a 32 °C durante unos 30 min. Se vierte una capa de soporte correspondiente a la formulación F2 sobre el molde que contiene el agente activo para conectarlo a las microproyecciones. La capa de soporte se seca primero en una caja de aire seco comprimido (CDA) durante 30 minutos con un flujo de aire controlado, seguido de un secado en un horno de convección a 45 °C durante 30 - 90 minutos. Después, se coloca un adhesivo transpirable no tejido sensible a la presión en la parte superior de la capa de soporte. El MSA seca se retira del molde y se troquela en tamaños de 1 o 2 cm². El secado posterior se lleva a cabo bajo vacío -6,6 pascales (-0,05 torr) a 35 °C durante la noche; los MSA secos se sellan individualmente en bolsas de Polyfoil.

El agente activo se extrae del MSA en amortiguador de histidina de 5 µm, pH 6,8. En concreto, el agente activo se extrae sumergiendo el MSA de 1 cm² de superficie en 200 mL o 1,5 cm² de superficie en 300 mL de amortiguador de histidina de 5 µm (pH 6,8) durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente en un agitador de baja velocidad. El contenido de agente activo en los extractos líquidos se determina mediante un método de Lowry modificado. El análisis del contenido del MSA se lleva a cabo mediante SEC-HPLC.

La constitución de las composiciones secas se resume en la tabla 7.

Tabla 7

Formulaciones de agente activo seco MSA					
Formulación	Polímero		Azúcar		Agente activo
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
G1	Dextrano 70	62,6	Sorbitol	30,3	7,1

Formulaciones de agente activo seco MSA					
Formulación	Polímero		Azúcar		Agente activo
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
G2	Hetaalmidón	62,6	Sorbitol	30,3	7,1

Las microproyecciones del MSA se disuelven rápidamente en la piel de cerdo extirpada. La concentración de agente activo en el conjunto de microestructura se mide por SEC-HPLC y es de aproximadamente 15-21 µg/cm².

- 5 Sobre la base de estos y los datos adicionales descritos después, el agente activo que contiene los MSA que comprenden formulaciones como las proporcionadas en la presente poseen un buen rendimiento mecánico, una buena estabilidad del agente activo, así como un buen rendimiento basado en la respuesta terapéutica.

Ejemplo 7

- 10 Fabricación de un conjunto de microestructura de agente activo opcionalmente combinado con un segundo agente

Aproximadamente 55 µl de la formulación líquida B5 (agente activo) o D1 (combinación de agente activo y segundo agente) como se describe en las tablas 2 y 3 anteriores se añade a un molde de silicona, se cubre con un cubreobjetos de vidrio de 18 X 18 µm, se presurizan a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 min y se limpia. Alternativamente, se vierten unos 75 µl de formulación líquida en un molde de silicona, se cubren con un cubreobjetos de vidrio de 22 X 30 µm, se presurizan a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 minuto y se limpian. Después de limpiar, la formulación líquida en el molde se seca en dos etapas de secado primarias. El molde que contiene la formulación líquida se coloca en una cámara de humedad controlada (85 % HR) durante 1 - 30 min a temperatura ambiente, seguido de un secado en un horno de incubación a 32 °C durante unos 30 min. Una capa de soporte correspondiente a la formulación de soporte F2 (tabla 6), se vierte sobre el molde que contiene la formulación del agente activo para conectarlo a las microproyecciones. La capa de soporte se seca primero en una caja de aire seco comprimido (CDA) con flujo de aire controlado durante 30 minutos, seguido de un secado en un horno de convección a 45 °C durante 30 - 90 min. Despues, se coloca un adhesivo UV en la parte superior de la capa de soporte, se cubre con una película de policarbonato (PC) de 5 milímetros para extender el adhesivo y se cura con un sistema UV Fusion. La dosis de curado UV es de 1,6 J/cm². Tras el curado, el MSA que comprende una capa de microproyección con agente activo/una capa de soporte de PLGA/adhesivo UV sobre PC se extrae del molde y se troquela en secciones de 1 a 2 cm². Despues, el MSA se somete a una etapa de secado final para eliminar completamente la humedad de la capa de microproyección y el disolvente residual de la capa de soporte. El secado final se lleva a cabo en vacío -6,6 pascales (-0,05 torr) a 35 °C durante la noche. Los MSA se sellan individualmente en bolsas Polyfoil. Las composiciones secas ilustrativas de agente activo o combinaciones de agente activo y segundo agente (es decir, las que forman el MSA sólido) se resumen en la tabla 8.

Para determinar la concentración de agente activo en el MSA final, los agentes activos se extraen del MSA en amortiguador de fosfato de 5 µm, pH 8,0. El agente activo en el MSA se mide por SEC-HPLC. La carga de agente activo/segundo agente en el MSA se mide por UV para el segundo agente y la carga de agente activo puede estimarse en base a la proporción de los dos componentes en la formulación. El agente activo en el MSA es de aproximadamente 16 µg/cm²; la carga del segundo agente en el MSA con los agentes combinados es de aproximadamente 55 µg/cm².

Tabla 8

Composiciones ejemplares sólidas del MSAX									
Formulaciones	Polímero		Azúcar		Agente activo				PS2 0
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	% en peso
H1	Dextrano 70	60,9	Sorbitol	32,9	Agente 1	6,1	Agente 2	0	0,14
H2	Dextrano 70	52,9	Sorbitol	30,4	Agente 1	5,4	Agente 2	13,2	0,11

40

Ejemplo 8

Fabricación de conjuntos de microestructura que contienen agentes activos

- 45 Se añaden aproximadamente 55 µl de la formulación líquida E1 o E3 descrita en la tabla 4 anterior a un molde de silicona, cubierto con un cubreobjetos de vidrio de 18 X 18 µm, presurizado a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 min y se limpia. Alternativamente, se vierten unos 75 µl de formulación líquida en un molde de silicona, se cubren con un cubreobjetos de vidrio de 22 X 30 µm, se presurizan a 344,7 kPa (50 psi) durante 1 minuto y se limpian. Después de limpiar, la formulación líquida en el molde se seca en dos etapas de secado primarias. El molde que contiene la formulación líquida se coloca en

- una cámara de humedad controlada (85 % HR) durante 1 - 30 min a temperatura ambiente, seguido de un secado en un horno de incubación a 32 °C durante unos 30 min. Una capa de soporte correspondiente a la formulación de soporte F2 (tabla 6), se vierte sobre el molde que contiene la formulación del agente activo para conectarlo a las microproyecciones. La capa de soporte se seca primero en una caja de aire seco comprimido (CDA) con flujo de aire controlado durante 30 5 minutos, seguido de un secado en un horno de convección a 45 °C durante 30 - 90 min. Después, se coloca un adhesivo UV en la parte superior de la capa de soporte, se cubre con una película de policarbonato (PC) de 5 milímetros para extender el adhesivo y se cura con un sistema UV Fusion. La dosis de curado UV es de 1,6 J/cm². Tras el curado, el MSA 10 que comprende una capa de microproyección que contiene agente/una capa de soporte de PLGA/adhesivo UV sobre PC se extrae del molde y se troquela en secciones de 1 a 2 cm². Después, el MSA se somete a una etapa de secado final para eliminar completamente la humedad de la capa de microproyección y el disolvente residual de la capa de soporte. El secado final se lleva a cabo en vacío -6,6 pascales (-0,05 torr) a 35 °C durante la noche. Los MSA se sellan individualmente en bolsas Polyfoil. Las formulaciones secas ilustrativas (es decir, aquellas que forman el MSA sólido) se resumen en la tabla 9.
- 15 Para determinar la carga de agente activo en el MSA final, los agentes activos se extraen del MSA en amortiguador de fosfato, pH 7,0. La carga de agente en el MSA se mide por SRID. La tabla 9 resume las concentraciones para los MSA.

Tabla 9

Composiciones ejemplares sólidas											
Formulaciones	Polímero		Azúcar		Agente activo						PS 20
	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	Tipo	% en peso	
I1	Dextrano 70	56,4	Sorbitol	26,7	Agente 1	1,9	Agente 2	1,9	Agente 3	1,9	11,0
I2	Dextrano 70	58,7	Sorbitol	27,9	Agente 1	2,0	Agente 2	1,0	Agente 3	1,0	9,4

Tabla 10

Carga del agente activo en el MSA (determinado por SRID)						
Formulaciones	Cantidad del agente activo (µg/cm ²)					
	Tipo		Tipo		Tipo	
I1	Agente 1	2,0	Agente 2	1,7	Agente 3	2,2
I2	Agente 1	2,5	Agente 2	2,0	Agente 3	2,1

Ejemplo 9

Eficacia de la penetración cutánea *in vitro* y eficacia aparente de la administración de la dosis

- 25 Se extirpa la piel de cerdo en todo su grosor del abdomen y luego se recorta y afeita para eliminar las cerdas del pelo. Los MSA preparados como se ha descrito anteriormente se aplican a los sitios de la piel afeitada utilizando un aplicador para aplicar una fuerza adecuada para insertar al menos una porción de cada microproyección en la piel y se mantienen a mano *in situ* durante un período de tiempo que oscila entre unos 5-15 minutos. Las zonas de aplicación se tiñen con colorante y se fotografían para visualizar las penetraciones del conjunto de microestructura. Las penetraciones se cuantifican mediante un programa de análisis de imágenes por ordenador. Después, se calcula la eficacia de la penetración en la piel (SPE, por sus siglas en inglés) basándose en el número teórico de microestructuras previsto para el MSA de la siguiente manera:

$$35 \quad \% \text{ SPE} = 100 \times (\# \text{ Penetraciones}/\# \text{ Microestructuras})$$

El agente activo residual que queda en el MSA después de las pruebas de SPE *in vitro* se extrae sumergiendo el MSA utilizado en un medio de extracción acuoso durante aproximadamente 30 minutos, seguido de un análisis del extracto mediante un método analítico adecuado, por ejemplo, SEC-HPLC. La dosis aparente entregada por unidad y la eficiencia de entrega se calculan entonces como sigue:

$$Dosis \text{ aparente} \text{ suministrada} = Carga \text{ inicial} \text{ de fármaco} - \text{Fármaco residual}$$

$$45 \quad \text{Eficiencia de entrega del fármaco} = 100 \times \text{Dosis aparente entregada}/\text{carga inicial del fármaco}$$

La SPE de los MSA descritos en el ejemplo 6, formulación G1, es superior al 80 %.

Ejemplo 10

Estabilidad del agente activo en el MSA durante la fabricación y el almacenamiento

5

La estabilidad del agente activo durante la fabricación del MSA se monitorea tomando muestras durante varios etapas de fabricación y analizando la pureza del agente activo ("estabilidad en proceso")

10 Para la estabilidad durante la vida útil, los MSA que contienen el agente activo se almacenan en diferentes condiciones de almacenamiento: por ejemplo, 5 °C, 25 °C/65 % RH y 40 °C/75 % RH. En puntos de tiempo predeterminados, se analiza la pureza de las muestras.

15 Se utilizan diferentes métodos analíticos para caracterizar la estabilidad de los agentes activos empleados: tamaño de partícula, SDS-PAGE, SEC-HPLC y métodos de ensayo de potencia *in vitro* o SRID se utilizan para controlar la estabilidad del agente activo.

Los MSA que contienen el agente activo en la formulación G1 son estables a 5 °C o 25 °C durante al menos 3 meses.

Ejemplo 11

20

Estudio de inmunogenicidad *in vivo* del agente activo administrado transdermalmente mediante el MSA

25 La inmunogenicidad *in vivo* del agente activo administrado por MSA se evalúa en cerdos. Todos los animales se primovacunan con una inyección IM de agente activo. Después, el agente activo contenido en un MSA se utiliza como refuerzo. La respuesta de refuerzo del agente activo administrado por MSA se compara con el refuerzo basado en una inyección IM del agente activo. La respuesta de refuerzo del agente activo administrado por MSA es al menos tan buena como la de una inyección líquida IM.

30 Se evalúa la inmunogenicidad *in vivo* de un agente activo en cobayas sin pelo. Se utiliza como control una inyección IM de agente activo/líquido potenciador (adyuvante). A todos los grupos se les administra el agente activo tres veces: primovacuna/refuerzo/refuerzo. El agente activo administrado mediante el MSA muestra un rendimiento igual o mejor que la inyección IM. Sin embargo, la calidad de la respuesta es mucho mejor con la administración del MSA que con la IM.

35 Si bien se han discutido anteriormente varios aspectos y realizaciones ejemplares, los expertos en la técnica reconocerán ciertas modificaciones, permutaciones, adiciones y subcombinaciones de las mismas. Por lo tanto, se pretende que el alcance de la invención esté definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto de microestructuras que comprende una base aproximadamente plana y una pluralidad de microestructuras biodegradables, cada microestructura tiene un punto de unión a la base y una punta distal para penetrar en la piel de un sujeto, en donde:
- (i) la pluralidad de microestructuras comprende de 1-15 % en peso de sólidos de al menos un antígeno de la vacuna en una matriz biocompatible e hidrosoluble, la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende además de 40-75 % en peso de sólidos de un polisacárido como único componente polimérico y de 25-40 % en peso de sólidos de un alcohol de azúcar, y
- (ii) la base comprende una matriz polimérica biocompatible no hidrosoluble en donde las microestructuras, al penetrar en la piel del sujeto, se disuelven para suministrar así una cantidad inmunológicamente eficaz del al menos un antígeno de vacuna.
2. El conjunto de microestructuras de la reivindicación 1, en donde el polisacárido se selecciona entre un glucano, un glucano modificado químicamente, un dextrano, un almidón modificado químicamente, un carboximetilalmidón, un hidroxialquilalmidón, un hidroxietilalmidón (HES) y un hidroxipropilalmidón (HPS), preferentemente en donde el almidón modificado químicamente tiene un grado de sustitución que oscila entre 0,80 y 0,40.
3. El conjunto de microestructuras de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste en glicerol, xilitol, manitol, sorbitol, galactitol, lactitol, eritritol, glicerol, maltitol, sacarosa y trehalosa.
4. El conjunto de microestructuras de la reivindicación 1, en donde el polisacárido es dextrano y el alcohol de azúcar es sorbitol, o en donde el polisacárido es hidroxietilalmidón y el alcohol de azúcar es sorbitol.
5. El conjunto de microestructuras de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la matriz biocompatible e hidrosoluble comprende además uno o más excipientes o adyuvantes.
6. El conjunto de microestructuras de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el al menos un antígeno de vacuna se selecciona del grupo que consiste en un antígeno para la difteria, hepatitis A, hepatitis B, virus del papiloma humano, influenza, encefalitis japonesa, enfermedad de Lyme, sarampión, enfermedad meningocócica, enfermedad neumocócica, paperas, tos ferina, poliomielitis, rabia, rotavirus, rubeola, herpes zóster, viruela, tétanos, tuberculosis, tifus, varicela y fiebre amarilla.
7. Una formulación líquida adecuada para formar una pluralidad de microestructuras disolventes, comprendiendo la formulación líquida al menos un antígeno de vacuna, un polisacárido como único componente polimérico y un alcohol de azúcar en un amortiguador, en donde la formulación líquida comprende de 5-15 % en peso de polisacárido, de 3-12 % en peso de alcohol de azúcar y de 0,05-5 % en peso de antígeno de vacuna.
8. La formulación líquida de la reivindicación 7, en donde el polisacárido se selecciona entre un dextrano, un almidón modificado químicamente, un carboximetilalmidón, un hidroxialquilalmidón, un hidroxietilalmidón (HES) y un hidroxipropilalmidón (HPS), preferentemente en donde el hidroxialquilalmidón tiene un grado de sustitución que oscila de 0,80 a 0,40.
9. La formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde el alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste en glicerol, xilitol, manitol, sorbitol, galactitol, lactitol, eritritol, maltotritol, sacarosa y trehalosa.
10. La formulación líquida de la reivindicación 7, en donde (i) el polisacárido es dextrano y el alcohol de azúcar es sorbitol o (ii) el polisacárido es hidroxietilalmidón y el alcohol de azúcar es sorbitol.
11. La formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, que comprende además uno o más excipientes o adyuvantes.
12. Una forma seca de la formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 7-11.
13. Método de fabricación de un conjunto de microestructuras, que comprende:
- (i) proporcionar la formulación líquida de la reivindicación 7,
- (ii) dispensar la formulación líquida de (i) en un molde que tiene un conjunto de cavidades de microestructura y llenar las cavidades de microestructura para formar un molde lleno con la formulación,
- (iii) secar el molde lleno con la formulación,
- (iv) colocar una capa de soporte en el molde seco de (iii), por lo que la capa de soporte forma una base con un punto de unión a cada una de las cavidades de microestructura para proporcionar un conjunto de microestructura moldeada, y
- (v) retirar el conjunto de microestructuras de (iv) del molde, en donde el conjunto de microestructuras está configurado para someterse a la disolución para entregar así una cantidad inmunogénicamente eficaz del al menos un antígeno.

14. El método de la reivindicación 13, que comprende además fijar la capa de soporte a un sustrato de soporte.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, en donde tras la etapa de dispensación, el exceso de formulación líquida se elimina de la superficie del molde.
5
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13- 15, en donde las cavidades de la microestructura se llenan por presurización.
- 10 17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde la formulación líquida es una formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11.

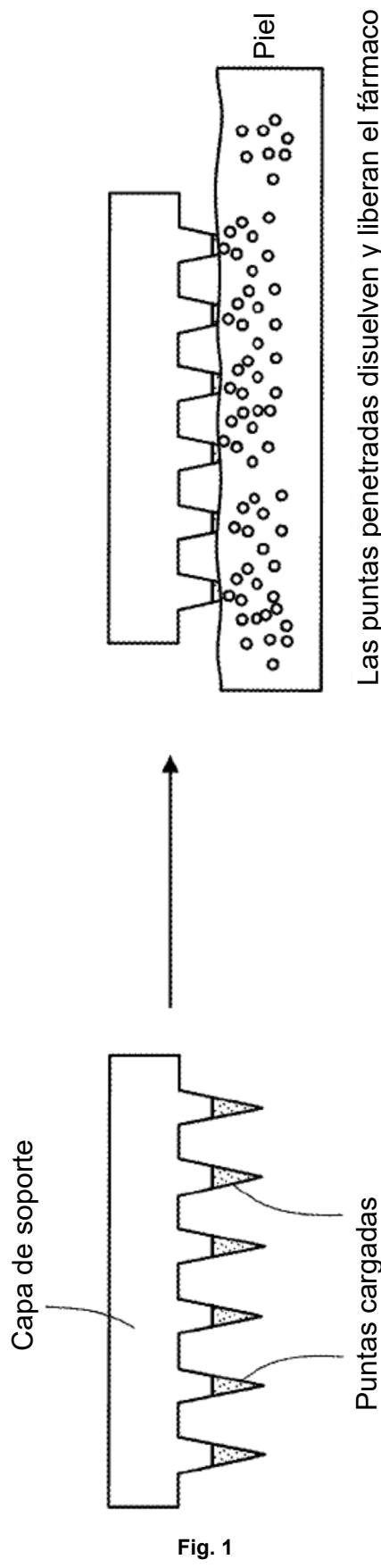


Fig. 1