



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015014969-3 B1**



**(22) Data do Depósito:** 20/12/2013

**(45) Data de Concessão:** 07/12/2021

**(54) Título:** APARELHO DE MICROESTRUTURAS E MÉTODO DE FABRICAR UM APARELHO DE MICROESTRUTURAS

**(51) Int.Cl.:** A61M 37/00; A61L 31/14; A61L 31/16; B29C 43/00; A61K 9/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 21/12/2012 US 61/745,513.

**(73) Titular(es):** CORIUM, INC..

**(72) Inventor(es):** ZHONGLI DING; GUOHUA CHEN; ASHUTOSH SHASTRY; ROBERT WADE WORSHAM; PARMINDER SINGH.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2013077281 de 20/12/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/100750 de 26/06/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 22/06/2015

**(57) Resumo:** MICROARRANJO PARA ENTREGA DE AGENTE TERAPÊUTICO E MÉTODOS DE USO Arranjos de microestruturas e métodos para fabricar arranjos de microestruturas (10). O aparelho de microestruturas compreendendo: um suporte (18) tendo uma primeira superfície (20) e uma segunda superfície (22) oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas (12) se estendendo para fora da primeira superfície do suporte; as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável (14) e pelo menos uma camada proximal (16) posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte; a camada distal compreendida de pelo menos um agente terapêutico e pelo menos um polímero; e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

**APARELHO DE MICROESTRUTURAS E MÉTODO DE FABRICAR UM****APARELHO DE MICROESTRUTURAS**REFERÊNCIA CRUZADA PARA PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US 61/745.513, depositado em 21 de dezembro de 2012, o qual está incorporado a este documento pela referência na sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO

[002] A revelação diz respeito de uma maneira geral a um método e sistema de entrega para administrar transdermicamente um agente terapêutico ou droga ou vacina usando um arranjo de microestruturas, e recursos relacionados com os mesmos.

ANTECEDENTES

[003] Arranjos de microagulhas foram propostos como um modo de administrar drogas através da pele nos anos 70, por exemplo, na patente expirada US 3.964.482. Arranjos de microagulhas ou de microestruturas podem facilitar a passagem de drogas através ou para dentro da pele humana e de outras membranas biológicas em circunstâncias onde administração transdérmica usual é inadequada. Arranjos de microestruturas também podem ser usados para amostrar fluidos encontrados nas proximidades de uma membrana biológica tal como fluido intersticial, o qual é então testado com relação à presença de biomarcadores.

[004] Desde os últimos anos tem se tornado mais exequível fabricar arranjos de microestruturas em um modo que torne seu uso difundido financeiramente exequível. A patente US 6.451.240 revela alguns métodos de fabricar arranjos de microagulhas. Se os arranjos ficarem suficientemente

baratos, por exemplo, eles podem ser comercializados como dispositivos descartáveis. Um dispositivo descartável pode ser preferível a um dispositivo reutilizável a fim de evitar a questão de a integridade do dispositivo ser comprometida por uso anterior e para evitar a potencial necessidade de tornar a esterilizar o dispositivo após cada uso e manter o mesmo em armazenamento controlado.

[005] Apesar de muito trabalho inicial a respeito de fabricar arranjos de microagulhas em silício ou metais, existem vantagens significativas para arranjos poliméricos. A patente US 6.451.240 revela alguns métodos de fabricar arranjos de microagulhas poliméricos. Arranjos feitos primariamente de polímeros biodegradáveis também têm algumas vantagens. A patente US 6.945.952 e os pedidos de patente publicados US 2002/0082543 e 2005/0197308 têm alguma discussão de arranjos de microagulhas feitos de polímeros biodegradáveis. Uma descrição detalhada da fabricação de um arranjo de microagulhas feito de ácido poliglicólico é encontrada em Jung-Hwan Park e outros, "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, e transdermal drug delivery", J. of Controlled Release, 104:51-66 (2005).

[006] Um arranjo de microestruturas em camadas foi descrito para entrega hPTH (patente US 2011/0276028) compreendendo uma camada distal de droga em ponta de rápida dissolução e uma camada de suporte formada de um polímero biodegradável insolúvel.

[007] Muitas drogas exigem entrega sustentada durante um período de tempo prolongado incluindo horas, dias, semanas, etc. Usar um dispositivo de entrega de droga na duração estendida exigida para entrega de droga sustentada ou

completa de um arranjo pode ser inconveniente e/ou dolorido. Existe uma necessidade de um dispositivo que seja efetivo para fornecer entrega de um agente terapêutico que seja sustentada e/ou por um período de tempo prolongado com um mínimo de inconveniência e/ou de dor.

[008] Os exemplos indicados anteriormente da técnica relacionada e limitações relacionadas com isso são pretendidos para serem ilustrativos e não exclusivos. Outras limitações da técnica relacionada se tornarão aparentes para os versados na técnica mediante uma leitura do relatório descritivo e de um estudo dos desenhos.

#### BREVE SUMÁRIO

[009] Os aspectos seguintes e modalidades dos mesmos descritos e ilustrado a seguir são pretendidos para serem exemplares e ilustrativos, e não limitantes em escopo.

[010] Em um aspecto da invenção, um arranjo de microestruturas é fornecido compreendendo uma base aproximadamente plana e uma pluralidade de microestruturas. Em uma modalidade, pelo menos uma parte das microestruturas é compreendida de uma ou mais camadas arranjadas aproximadamente paralelas ao plano da base. Em uma modalidade, pelo menos uma parte das microestruturas é configurada para se separar, desligar ou destacar da base.

[011] Em um aspecto adicional da invenção, um arranjo de microprotuberâncias é formado por meio de (a) dispensar uma formulação selecionada em cima de um molde com uma pluralidade de cavidades correspondendo ao negativo das microprotuberâncias, (b) transferir a formulação para dentro da pluralidade de cavidades, (c) secar a formulação nas cavidades, e (d) retirar o arranjo resultante de dentro do

molde.

[012] Em um aspecto, aparelhos de microestruturas são considerados. Em uma modalidade, o aparelho de microestruturas compreende um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta a ela; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas se estendendo para fora da primeira superfície do suporte; as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e pelo menos uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte; a camada distal compreendida de pelo menos um agente terapêutico e pelo menos um polímero; e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[013] Em modalidades, a camada distal compreende pelo menos um polímero hidrofóbico. Em modalidades adicionais, a camada distal compreende pelo menos um polímero que compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-99% de pelo menos um polímero hidrofílico. Ainda em modalidades adicionais, a camada distal compreende pelo menos um polímero que compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-50% de um polímero hidrofílico. Em modalidades adicionais, a camada distal compreende pelo menos um polímero que compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-20% de um polímero hidrofílico.

[014] Em modalidades adicionais, pelo menos um agente terapêutico é uma droga de moléculas pequenas pelo menos parcialmente solúvel com o pelo menos um polímero em um solvente ou cossolvente. Em modalidades, a camada distal compreende cerca de 1-99% da droga de moléculas pequenas. Em

modalidades adicionais, a camada distal compreende cerca de 1-50% da droga de moléculas pequenas. Em mais modalidades, a camada distal compreende cerca de 5-40% da droga de moléculas pequenas. Em modalidades adicionais, a camada distal compreende cerca de 10-30% da droga de moléculas pequenas.

[015] Em mais modalidades, pelo menos um agente terapêutico é dispersado na camada distal. Em modalidades, a camada distal compreende cerca de 1-90% do agente dispersado. Em modalidades adicionais, a camada distal compreende cerca de 1-50% do agente dispersado. Também em modalidades adicionais, a camada distal compreende cerca de 10-40% do agente dispersado. Em modalidades adicionais, a camada distal compreende cerca de 20-30% do agente dispersado.

[016] Em modalidades, o pelo menos um polímero está em um estado de vidro na temperatura ambiente. Em modalidades adicionais, o pelo menos um polímero tem uma temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) aproximadamente na temperatura do corpo ou acima dela.

[017] Em modalidades, pelo menos cerca de 10% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele. Em modalidades adicionais, pelo menos cerca de 50% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele. Em modalidades adicionais, pelo menos cerca de 70% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele. Também em mais modalidades, pelo menos cerca de 90% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele. Em outras modalidades, cerca de 100% da camada distal se separa

prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[018] Em modalidades, pelo menos uma parte das microestruturas tem um primeiro diâmetro dimensional transversal que é maior que um segundo diâmetro dimensional transversal. Em outras modalidades, pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal selecionada do grupo consistindo de um losango, um retângulo e um oval. Em modalidades adicionais, pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal assimétrica.

[019] Em modalidades, uma concentração do pelo menos um polímero em uma solução de moldagem de polímero usada para formar as microestruturas é menor que uma concentração de entrelaçamento ( $C_E$ ) para o polímero. Em modalidades adicionais, uma concentração do pelo menos um polímero em uma solução de moldagem de polímero usada para formar as microestruturas é em uma  $C_E$  para o polímero.

[020] Em modalidades, pelo menos uma parte das camadas proximal e/ou distal tem uma forma de funil.

[021] Em modalidades adicionais, pelo menos uma parte das microestruturas é fixada à primeira superfície do suporte.

[022] Em modalidades adicionais, pelo menos uma parte do suporte forma a camada proximal. Em modalidades, o aparelho de microestruturas compreende um substrato tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície, onde a segunda superfície do suporte é fixada à primeira superfície do substrato.

[023] Em modalidades adicionais, o aparelho de microestruturas compreende um substrato tendo uma primeira

superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do substrato e se estendendo para fora da mesma; onde as microestruturas são compreendidas de uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do substrato; a camada distal compreendida de pelo menos um polímero hidrofóbico e pelo menos um agente terapêutico, e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[024] Em modalidades adicionais, o aparelho de microestruturas compreende um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma; as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte; a camada distal compreendida de pelo menos um polímero e cerca de 1-90% de um agente terapêutico; e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[025] Em outras modalidades, o aparelho de microestruturas compreende um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma; as



microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte; a camada distal é compreendida de pelo menos um polímero e um agente terapêutico, o pelo menos um polímero tendo uma temperatura de transição vítrea (Tg) pelo menos aproximadamente acima da temperatura do corpo; e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[026] Em modalidades adicionais, o aparelho de microestruturas compreende um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma; as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte; a camada distal sendo compreendida de pelo menos um polímero tendo um peso molecular entre cerca de 1-100K Da e um agente terapêutico; e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[027] Em mais modalidades, o aparelho de microestruturas compreende um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma; as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira

superfície do suporte; a camada distal sendo compreendida de pelo menos um polímero e um agente terapêutico; e em que pelo menos cerca de 10-100% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[028] Também em uma outra modalidade, o aparelho de microestruturas compreende um substrato tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície; um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do substrato e se estendendo para fora da mesma; as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do substrato; a camada distal compreendida de pelo menos um polímero e um agente terapêutico, a camada distal tendo um primeiro diâmetro dimensional transversal que é maior que um segundo diâmetro dimensional transversal; e em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

[029] Em um outro aspecto, métodos de fabricar um aparelho de microestruturas são considerados. Em uma modalidade, o método compreende dissolver ou colocar em suspensão um agente terapêutico em um solvente para formar uma solução ou suspensão de agente terapêutico; dissolver pelo menos um polímero em um solvente para formar uma solução de polímero; misturar a solução ou suspensão de agente terapêutico e a solução ou suspensão de polímero para formar uma solução ou suspensão de matriz de polímero; dispensar a solução ou suspensão de matriz de polímero em um molde tendo um arranjo de cavidades de microestruturas; seguido por

pressurização; remover excesso de solução ou suspensão matriz de polímero sobre a superfície de molde; e secar a matriz; e dispensar uma camada de base ou de suporte sobre a superfície de molde; e secar a camada de base ou de suporte. Em uma modalidade, o método compreende ainda fixar a camada de base ou de suporte a um substrato. Em modalidades adicionais, o método compreende usar uma película dupla não tecida ou porosa revestida com adesivo para fixar a camada de base ou de suporte a um substrato.

[030] Modalidades adicionais das presentes microestruturas, arranjos, métodos e de outros mais presentes estarão aparentes a partir da descrição, desenhos, exemplos e reivindicações a seguir. Tal como pode ser percebido a partir do exposto anteriormente e da descrição a seguir, todos os recursos descritos neste documento e toda combinação de dois ou mais de tais recursos estão incluídos no escopo da presente revelação desde que os recursos incluídos em uma combinação como esta não sejam mutuamente inconsistentes. Além do mais, qualquer recurso ou combinação de recursos pode ser especificamente excluído de qualquer modalidade da presente invenção. Aspectos e vantagens adicionais da presente invenção estão expostos na descrição e reivindicações a seguir, particularmente quando consideradas em associação com os exemplos e desenhos acompanhantes.

#### BREVE ESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[031] A figura 1 é uma imagem microscópica de um arranjo de microestruturas exemplar.

[032] A figura 2 é uma ilustração de um arranjo de microestrutura exemplar mostrando uma microestrutura tendo

pelo menos uma camada distal e uma camada proximal sobre um substrato.

[033] As figuras 3A-3B são imagens microscópicas de um arranjo de microestruturas exemplar antes (figura 3A) e após (figura 3B) aplicação à pele por cinco minutos.

[034] A figura 4 é uma imagem microscópica de pele de porco após aplicação de um arranjo de microestruturas durante cinco minutos mostrando as pontas de microestruturas implantadas na pele.

[035] As figuras 5A-5B são ilustrações de uma microestrutura exemplar tendo uma forma de funil. A figura 5A é uma vista em perspectiva frontal e a figura 5B é uma vista lateral da microestrutura.

[036] A figura 6 é uma imagem microscópica de um arranjo de microestruturas onde as microestruturas têm uma forma de funil cilíndrico.

[037] As figuras 7A-7C são ilustrações de formas exemplares para microestruturas dos arranjos descritos neste documento.

[038] As figuras 8A-8B são ilustrações de formas exemplares para microestruturas incluindo uma forma de funil. A figura 8A representa uma microestrutura tendo uma ponta piramidal com uma parte distal em forma de funil. A figura 8B representa uma microestrutura tendo uma ponta cônica, uma haste cilíndrica e uma parte distal de funil cônico.

[039] Será percebido que as espessuras e formas para as várias microestruturas estão exageradas nos desenhos para facilitar entendimento do dispositivo. Os desenhos não estão necessariamente "em escala".

DESCRIÇÃO DETALHADA

[040] Vários aspectos serão descritos mais detalhadamente em seguida. Tais aspectos, entretanto, podem ser incorporados em muitas formas diferentes e não devem ser interpretados como limitados às modalidades expostas neste documento; particularmente, estas modalidades são fornecidas a fim de que esta revelação fique perfeita e completa, e transporte inteiramente seu escopo para os versados na técnica.

[041] A prática da presente revelação empregará, a não ser que indicado de outro modo, métodos convencionais de química, bioquímica e farmacologia, dentro do conhecimento profissional da técnica. Tais técnicas são explicadas inteiramente na literatura. Ver, por exemplo: A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., edição corrente); Morrison e Boyd, Organic Chemistry (Allyn e Bacon, Inc., edição corrente); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, edição corrente); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., vigésima edição; Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, décima edição.

[042] Onde uma faixa de valores é fornecida, é pretendido que cada valor interveniente entre os limites superior e inferior dessa faixa e qualquer outro valor relatado ou interveniente nessa faixa relatada esteja dentro da revelação. Por exemplo, se uma faixa de 1  $\mu\text{m}$  a 8  $\mu\text{m}$  for relatada, é pretendido que 2  $\mu\text{m}$ , 3  $\mu\text{m}$ , 4  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 6  $\mu\text{m}$  e 7  $\mu\text{m}$  também estejam explicitamente revelados, assim como a faixa de valores igual ou maior que 1  $\mu\text{m}$  e a faixa de valores igual ou menor que 8  $\mu\text{m}$ .

## I. Definições

[043] Tal como usado neste relatório descritivo, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem plurais referentes a não ser que o contexto dite claramente de outro modo. Assim, por exemplo, referência para um "polímero" inclui um único polímero assim como dois ou mais dos mesmos ou de polímeros diferente, referência para um "excipiente" inclui um único excipiente assim como dois ou mais dos mesmos ou de excipientes diferente e outros mais.

[044] Ao descrever e reivindicar a presente invenção, a terminologia seguinte será usada de acordo com as definições descritas a seguir.

[045] "Biodegradável" se refere a materiais naturais ou sintéticos que degradam enzimaticamente, não enzimaticamente ou de ambos os modos para produzir subprodutos biocompatíveis e/ou toxicologicamente seguros que podem ser eliminados por meio de caminhos metabólicos normais.

[046] Tal como usado neste documento, "temperatura do corpo" se refere à temperatura normal do corpo, a qual é de cerca de 98,6 °F (37 °C)  $\pm$  1 a 2°F (-17,2 a -16,7 °C) para a temperatura de corpo de núcleo de um ser humano. Será percebido que temperatura normal do corpo variará ligeiramente dependendo do método usado para medição e/ou da hora do dia em que a medição é feita.

[047] "Polímero hidrofóbico" tal como usado neste documento se refere a polímeros que são insolúveis ou pobremente solúveis em solventes aquosos. "Polímero hidrofílico" tal como usado neste documento se refere a polímeros que são solúveis ou substancialmente solúveis em solventes aquosos.

[048] Os termos "microprotuberância", "microprojeção", "microestrutura" ou "microagulha" são usados de modo permutável neste documento para se referir a elementos adaptados para penetrar ou perfurar pelo menos uma parte do estrato córneo ou de outras membranas biológicas. Por exemplo, microestruturas ilustrativas podem incluir, além dessas fornecidas neste documento, microlâminas tais como descritas na patente US 6.219.574, microagulhas aguçadas tais como descritas na patente US 6.652.478, e microprotuberâncias tais como descritas na publicação de patente US 2008/0269685.

[049] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que a circunstância descrita subsequentemente pode ocorrer ou não, de maneira que a descrição inclui instâncias onde a circunstância ocorre e instâncias onde ela não ocorre.

[050] "Substancialmente" ou "essencialmente" significa quase totalmente ou quase completamente tal como, por exemplo, 90-95% ou mais de uma dada quantidade.

[051] "Transdérmica" se refere à entrega de um agente para e/ou através da pele para terapia local e/ou sistêmica. Os mesmos princípios inventivos se aplicam para administração através de outras membranas biológicas tais como aquelas que revestem o interior da boca, trato gastrointestinal, barreira sangue-cérebro ou outros tecidos ou órgãos do corpo ou membranas biológicas que ficam expostas ou acessíveis durante cirurgia ou durante procedimentos tais como laparoscopia ou endoscopia.

[052] Um material que é "solúvel em água" pode ser definido como solúvel ou substancialmente solúvel em solventes aquosos, de tal maneira que o material se dissolve

na, dentro ou abaixo da pele ou de outra membrana que seja substancialmente aquosa em natureza.

## II. Arranjos de Microestruturas

[053] Recursos gerais de arranjos de microestruturas adequados para uso nos presentes arranjos e métodos são descritos detalhadamente na publicação de patente US 2008/0269685, publicação de patente US 2011/0006458 e na publicação de patente US 2011/0276028, cujos conteúdos totais são explicitamente incorporados a este documento pela referência.

[054] A figura 1 é uma imagem mostrando um arranjo de microestruturas exemplar. As microestruturas neste arranjo têm uma camada de base ou proximal adjacente ao substrato e uma camada distal adjacente à camada proximal. Preferivelmente, a camada distal inclui pelo menos um agente terapêutico. Preferivelmente, pelo menos uma parte da microestrutura se separa, destaca, é cortada, fratura, despedaça ou se solta do arranjo após o arranjo de microestruturas ser aplicado à pele para permanecer na pele após o substrato e qualquer microestrutura remanescente serem removidos da pele.

[055] A figura 2 ilustra um arranjo de microestrutura exemplar 10 mostrando uma microestrutura 12 com uma camada distal 14 e uma camada proximal 16. Nesta modalidade, a microestrutura tipicamente é caracterizada como compreendendo pelo menos uma camada de droga em ponta (DIT) 14 e pelo menos uma camada proximal 16. Será percebido que qualquer número de camadas intermediárias pode ser incluído entre a camada distal 14 e a camada proximal 16. As microestruturas 12 tipicamente são posicionadas sobre uma



base, substrato ou camada de suporte 18 tendo uma primeira superfície 20 e uma segunda superfície 22 para formar o arranjo 10. As microestruturas podem ser fixadas ao substrato por qualquer meio adequado. Em uma modalidade não limitativa as microestruturas são fixadas ao substrato usando um adesivo. Adesivos adequados incluem, mas não estão limitados a estes, adesivos acrílicos, adesivos de acrilato, adesivos sensíveis à pressão, fita adesiva de dupla face, película não tecida ou porosa revestida adesiva de dupla face e adesivos curáveis por UV. Uma fita adesiva de dupla face exemplar é a fita médica revestida dupla #1513 disponível pela 3M. Um adesivo curável por UV exemplar, mas não limitativo, é o adesivo curável por luz UV 1187-M disponível pela Dymax. Será percebido que qualquer adesivo de dispositivo médico conhecido na técnica seria adequado. Em uma outra modalidade, pelo menos uma parte das microestruturas é integral com o substrato. Será percebido que o substrato ou camada de suporte pode incluir toda ou uma parte da camada proximal. Na modalidade onde o substrato ou camada de suporte compreende toda a camada proximal, a microestrutura pode compreender uma camada adicional entre o substrato/camada de suporte e a camada distal ou a camada distal pode ser unida à parte do substrato/camada de suporte que forma a parte proximal da microestrutura. Tal como visto na figura 2, as microestruturas tipicamente se estendem para cima em um ângulo a partir do substrato. Em uma modalidade preferida, as microestruturas se estendem substancialmente perpendiculares ao substrato.

[056] O substrato e/ou camada de suporte 18 tipicamente são formados de um ou mais materiais biocompatíveis e/ou não

biodegradáveis. O substrato e/ou camada de suporte podem ser formados de qualquer material adequado que forneça o suporte necessário para as microestruturas. Preferivelmente, o substrato e/ou camada de suporte são formados de um material sintético ou natural que é biocompatível pelo menos na superfície que pode contactar a pele do paciente 20. Materiais adequados incluem, mas não estão limitados a estes, metais, silício e/ou polímeros. Metais adequados incluem, mas não estão limitados a estes, titânio, tântalo, ligas tais como aço inoxidável e ligas de cobalto e cromo ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade, o substrato e/ou camada de suporte compreendem um ou mais polímeros. Em uma modalidade, o substrato e/ou camada de suporte compreendem um ou mais polímeros insolúveis em água. Polímeros adequados incluem, mas não estão limitados a estes, tereftalato de polietileno e cetona de éter de poliéter, policarbonato, polietileno, ou outros polímeros de formação de película. Adicionalmente polímeros adequados são descritos na patente US 7.785.301, a qual está incorporada a este documento na sua totalidade. O substrato e/ou camada de suporte podem ser rígidos, substancialmente rígidos ou podem ser pelo menos parcialmente flexíveis para se amoldar à superfície da pele do paciente. Em qualquer caso, o substrato e/ou camada de suporte devem ser suficientemente fortes e/ou rígidos para ajudar ou permitir que as microestruturas penetrem pelo menos parcialmente na pele do paciente. O substrato e/ou camada de suporte tipicamente são substancialmente planos, mas podem ser não planos.

[057] Em referência às microestruturas propriamente ditas, de uma maneira geral, pelo menos uma parte das

microestruturas tem uma altura acima da base ou estrutura que é suficiente para perfurar pelo menos uma parte da epiderme. Em modalidades, as microestruturas têm uma altura suficiente para perfurar todo ou uma parte do estrato córneo. Tipicamente, as microestruturas têm uma altura que penetra na epiderme onde a densidade de receptores de nervos é baixa. Em modalidades, pelo menos uma parte das microestruturas tem uma altura de pelo menos cerca de 50  $\mu\text{m}$  ou pelo menos cerca de 100  $\mu\text{m}$ , ou pelo menos cerca de 150  $\mu\text{m}$ , ou pelo menos cerca de 200  $\mu\text{m}$ , ou pelo menos cerca de 250  $\mu\text{m}$  ou de pelo menos cerca de 300  $\mu\text{m}$ . De uma maneira geral, as microestruturas têm uma altura de não mais que cerca de 1 mm, não mais que cerca de 500  $\mu\text{m}$ , não mais que cerca de 300  $\mu\text{m}$ , não mais que cerca de 200  $\mu\text{m}$  ou de não mais que cerca de 150  $\mu\text{m}$ . Em modalidades, as microestruturas têm uma altura entre cerca de 50  $\mu\text{m}$  - 1 mm. Será percebido que as microestruturas dentro de um arranjo podem ter alturas diferentes. As microestruturas podem ter uma relação de aspectos (altura para diâmetro na base) de pelo menos 10:1, preferivelmente pelo menos cerca de 5:1, mais preferível pelo menos cerca de 3:1, ou pelo menos cerca de 2:1 ou de pelo menos cerca de 1:1. Como a profundidade das camadas de epiderme e/ou de derme pode ser diferente dependendo da área do corpo, será percebido que a altura das microestruturas pode ser ajustada dependendo do local de administração.

[058] Uma forma ilustrativa para as microestruturas é um cone com uma parte inferior poligonal, por exemplo, sendo hexagonal ou em forma de losango. Formas de microestruturas adicionais incluem aquelas fornecidas, por exemplo, na publicação de patente US 2004/0087992. Em modalidades, pelo

menos uma parte da forma de microestrutura pode ser substancialmente cilíndrica, em forma de cone, em forma de funil ou piramidal. Em modalidades adicionais, pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal assimétrica. Formas assimétricas adequadas incluem, mas não estão limitadas a estas, retangular, quadrada, oval, elíptica, circular, de losango, triangular, poligonal em forma de estrela, etc. Em algumas modalidades, a camada distal tem uma dimensão transversal em uma direção que é menor que a dimensão transversal na outra direção. Formas dimensionais transversais exemplares com esta configuração incluem, mas não estão limitadas a estas, retangulares, em forma de losango, de elipse e ovais. Em modalidades não limitativas, a base da camada distal de microestrutura tem uma distância dimensional transversal que é menor que cerca de 100  $\mu\text{m}$ . Em outras modalidades, a base da camada distal tem uma distância dimensional transversal que é menor que cerca de 70  $\mu\text{m}$ . Também em outras modalidades, a base da camada distal tem um diâmetro dimensional transversal que é menor que cerca de 50  $\mu\text{m}$ . Em modalidades adicionais, a base da camada distal tem um diâmetro dimensional transversal que é menor que cerca de 50-100  $\mu\text{m}$ , menor que cerca de 50-70  $\mu\text{m}$ , ou menor que cerca de 70-100  $\mu\text{m}$ . Será percebido que a forma dimensional transversal pode ser variada ao longo do comprimento da microestrutura. A ponta distal tem um diâmetro  $< 1$  micron, ou  $< 5$  micra, ou  $< 10$  micra. Será percebido ainda que partes e/ou camadas diferentes de uma microestrutura podem ter formas dimensionais transversais diferentes. Pelo menos uma parte das microestruturas pode incluir uma ou mais lâminas ou

elementos de perfuração ao longo de seu comprimento e/ou na ponta distal.

[059] Forma de microestrutura pode ser entendida em termos de uma ponta, uma haste e um funil. O ângulo na ponta é o ângulo de vértice - ângulo incluído pelos planos ou cone - e pode ter valores de cerca de 5 graus a cerca de 60 graus. A haste reta ou substancialmente reta pode estar presente ou não em um projeto de microestrutura particular. Na base da haste ou da ponta, na direção da extremidade distal, o ângulo incluído tem uma descontinuidade ou um ponto de inflexão. O ângulo incluído salta para assumir um valor maior que o ângulo de vértice para uma ponta sem haste e para maior que 0 grau para microestruturas com uma haste. Partes da microestrutura além deste ponto de inflexão podem ser referidas como um "funil". As figuras 8A e 8B mostram exemplos de elevação seccional transversal das microestruturas delineando diferentes regiões incluindo a ponta 24, a haste 26, o ponto ou borda de inflexão 28 e o funil 30. Na figura 8B, o diâmetro da microestrutura está crescendo mais rápido do que no modo linear com relação à distância a partir da extremidade distal. Onde microestruturas são mais grossas na direção da base, uma parte da microestrutura adjacente à base, a qual pode ser referida neste documento como uma "parte proximal", "parte de suporte", "base" ou "fundação" ou como uma "parte superior", pode ser projetada para não penetrar na pele.

[060] Tal como descrito no Exemplo 4, a forma de funil proximal permite que volumes relativamente maiores sejam dispensados no molde de microestrutura para um dado comprimento total da microestrutura. A forma de funil

proximal fornece um maior volume (para encher) sem exigir um aumento proporcional em altura de microestrutura, o que resulta em uma parte contendo droga maior na microestrutura. Assim, a forma de funil proximal permite um maior volume de sólido para a parte distal da microestrutura com um único enchimento do molde. Outras formas podem exigir diversos ciclos de enchimento e secagem para alcançar a mesma quantidade de parte distal sólida como um ciclo de enchimento e secagem para as microestruturas em forma de funil.

[061] Em uma modalidade exemplar, pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma de funil cilíndrico tal como mostrada no arranjo da figura 6. Tal como visto na imagem, microestruturas com esta forma têm uma haste cilíndrica e um funil na extremidade proximal. Nesta modalidade, as pontas distais das microestruturas tipicamente, mas nem sempre, têm uma extremidade distal aguçada, apontada ou cônica para facilitar e/ou suavizar penetração. As microestruturas têm ainda uma forma de funil na extremidade proximal e uma haste cilíndrica entre as extremidades distal e proximal.

[062] A forma de funil oferece diversas vantagens incluindo uma redução de pinagem (formulação líquida aderindo ou agarrando nos lados de molde) durante fabricação.

[063] A parte de funil também pode ser usada para limitar a profundidade de penetração. Uma vez que o funil tem um volume diversas vezes maior por unidade altura do que tem a ponta ou haste, ele também exige energia diversas vezes maior para penetrar por unidade de profundidade do que exige a ponta ou haste. Consequentemente, para uma dada energia, a microestrutura tipicamente não penetraria mais que o

comprimento da ponta e da haste. O funil assim age efetivamente como o elemento de projeto na microestrutura que limita a profundidade de penetração, assegurando desse modo sensação tolerável. De uma maneira geral, o número de microestruturas no arranjo preferivelmente é de pelo menos cerca de 50, pelo menos cerca de 100, pelo menos cerca de 500, pelo menos cerca de 1.000, pelo menos cerca de 1.400, pelo menos cerca de 1.600 ou de pelo menos cerca de 2.000. Por exemplo, o número de microestruturas no arranjo pode variar de cerca de 1.000 a cerca de 4.000, ou de cerca de 2.000 a cerca de 4.000, ou de cerca de 2.000 a cerca de 3.500, ou de cerca de 2.200 a cerca de 3.200. A densidade de área de microestruturas, dado o seu pequeno tamanho, pode não ser particularmente alta, mas, por exemplo, o número de microestruturas por cm<sup>2</sup> pode ser de pelo menos cerca de 50, pelo menos cerca de 250, pelo menos cerca de 500, pelo menos cerca de 750, pelo menos cerca de 1.000, pelo menos cerca de 2.000 ou de pelo menos cerca de 3.000.

[064] Embora o arranjo propriamente dito possa possuir qualquer uma de diversas formas, o arranjo de uma maneira geral é dimensionado para possuir um diâmetro de cerca de 5 milímetros a cerca de 25 milímetros, ou de cerca de 7 a cerca de 20 milímetros, ou de cerca de 8 a cerca de 16 milímetros. Diâmetros exemplares incluem 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 e 25 milímetros.

[065] Em uma modalidade preferida, pelo menos a camada distal de pelo menos uma parte das microestruturas é formada de uma matriz de polímero biodegradável, bioerodível, bioabsorvível e/ou biocompatível. Polímeros biocompatíveis, biodegradáveis, bioabsorvíveis e/ou bioerodíveis para uso

nos presentes arranjos de microprojeções incluem, mas não estão limitados a estes, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)s (PLGAs), polianidridos, poliortoésteres, polieterésteres, policaprolactonas (PCL), poliesteramidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), polivinilpirrolidona (PVP), álcool de polivinila (PVA), polietilenoglicol (PEG), copolímeros de bloco 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 glicol de etileno-glicol de propileno-glicol de etileno (PEG-PPG-PEG, nome comercial do Pluronic® ou Polaxamer®), dextrano, hetamido, tetramido, pentamido, amidos de hidroxietil, celulose, hidroxipropilcelulose (HPC), carboximetilcelulose de sódio (Na CMC), HPMC (hidroxipropil metilcelulose) termossensível, polifosfazeno, hidroxietilcelulose (HEC), outros polissacarídeos, poliálcoois, gelatina, alginato, quitosana, ácido hialurônico e seus derivados, colágeno e seus derivados, poliuretanos, e copolímeros e misturas destes polímeros. Um hidroxietilamido preferido tem um grau de substituição na faixa de 0-0,9.

[066] A biodegradabilidade ou dissolubilidade do arranjo de microprojeções pode ser facilitada pela inclusão de açúcares. Açúcares exemplares incluem dextrose, frutose, galactose, maltose, maltulose, iso-maltulose, manose, lactose, lactulose, sacarose e trealose. Álcoois de açúcar, por exemplo, lactitol, maltitol, sorbitol e manitol, também podem ser empregados. As ciclodextrinas também podem ser usadas vantajosamente em arranjos de microagulhas, por



exemplo, ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , por exemplo, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e metil- $\beta$ -ciclodextrina. Açúcares e álcoois de açúcar também podem ser úteis na estabilização de peptídeos e proteínas e ao modificar as propriedades mecânicas das microprojeções por exibir um efeito tal como de plastificante.

[067] Os polímeros usados podem possuir uma variedade e faixa de pesos moleculares. Os polímeros, por exemplo, podem ter pesos moleculares de pelo menos cerca de 1K Da, pelo menos cerca de 5K Da, pelo menos cerca de 10K Da, pelo menos cerca de 20K Da, pelo menos cerca de 30K Da, pelo menos cerca de 50K Da ou de pelo menos cerca de 100K Da. Onde a microestrutura é pretendida para ser biodegradável, pode ser desejado ter parte(s) biodegradável(s) compreendendo um ou mais polímeros tendo um peso molecular inferior. A relação resistência-peso molecular em polímeros é uma relação inversa e assim polímeros com pesos moleculares inferiores têm uma resistência inferior e tenderão a ser mais biodegradáveis. Adicionalmente, polímeros com um peso molecular inferior são mais prováveis de quebrar por causa da resistência inferior. Em uma modalidade, pelo menos a camada distal compreende pelo menos um polímero tendo um peso molecular inferior. Em uma modalidade, pelo menos a camada distal compreende pelo menos um polímero tendo um peso molecular menor que cerca de 100K Da. Em uma outra modalidade, pelo menos a camada distal compreende pelo menos um polímero tendo um peso molecular menor que cerca de 20K Da. Em outras modalidades, pelo menos a camada distal compreende pelo menos um polímero tendo um peso molecular menor que cerca de 1K Da, menor que cerca de 5K Da, menor

que cerca de 10K Da, menor que cerca de 15K Da ou menor que cerca de 20K Da. Em uma modalidade, pelo menos a camada distal compreende pelo menos um polímero tendo um peso molecular entre cerca de 1K-100K Da ou entre cerca de 1K-20K Da. Em outras modalidades, a camada distal compreende pelo menos um polímero tendo um peso molecular entre cerca de 1K-100K Da, entre cerca de 1.000-5.000 Da, entre cerca de 1.000-10.000 Da, entre cerca de 1.000-15.000 Da, entre cerca de 5.000-10.000 Da, entre cerca de 5.000-15.000 Da, entre cerca de 5.000-20.000 Da, entre cerca de 10.000-15.000 Da, entre cerca de 10.000-20.000 Da, e entre cerca de 15.000-20.000 Da. Será percebido que a camada distal pode compreender um ou mais polímeros tendo um peso molecular inferior enquanto que a camada proximal e/ou o substrato podem compreender polímeros tendo um peso molecular maior. Será percebido que os polímeros para as partes distais e/ou proximais podem ser selecionados com base pelo menos parcialmente no peso molecular dos polímeros para facilitar separação ou desengate de pelo menos uma parte das microestruturas.

[068] Em outras modalidades, pelo menos a camada distal compreende pelo menos um polímero hidrofóbico. Em uma modalidade, a camada distal é formada de uma matriz de polímero compreendendo um ou mais polímeros hidrofóbicos, com ou sem polímeros hidrofílicos. Os polímeros hidrofílicos tendem a absorver água para inchar e diminuem a resistência da camada distal, tornando-as assim mais fáceis de separar. Os polímeros hidrofóbicos são menos propensos a absorver qualquer água e por esta razão permanecem quebradiços, se inicialmente quebradiços. Estes polímeros quebradiços são mais fáceis de quebrar. Em uma modalidade, a matriz de

polímero compreende 1-100% de polímero(s) hidrofóbico(s) e 0-99% de polímero(s) hidrofílico(s). Em outras modalidades, a matriz de polímero compreende 50-100% de polímero(s) hidrofóbico(s) e 0-50% de polímero(s) hidrofílico(s). Também em uma outra modalidade, a matriz de polímero compreende 80-100% de polímero(s) hidrofóbico(s) e 0-20% de polímero(s) hidrofílico(s). Será percebido que as partes de polímeros hidrofóbicos e/ou hidrofílicos da matriz podem compreender um ou mais polímeros. Polímeros hidrofóbicos e/ou hidrofílicos adequados são conhecidos na técnica. Polímeros hidrofóbicos exemplares incluem, mas não estão limitados a estes, PLA,  $\alpha$ -hidroxiácidos tais como PLGA, policaprolactonas e polianidridos. Será percebido que os polímeros hidrofóbicos e/ou hidrofílicos podem ser selecionados para alcançar uma taxa de degradação desejada. Adicionalmente, os polímeros podem ser copolimerizados para alcançar uma taxa de degradação desejada. Com relação a copolímeros, será percebido ainda que a razão dos monômeros pode ser ajustada para alcançar uma hidrofobicidade/capacidade de absorção de água e/ou taxa de degradação desejadas. Por exemplo, copolímeros de PLGA ricos em ácido láctico são mais hidrofóbicos do que copolímeros de PLGA ricos em ácido glicólico. Adicionalmente, a razão de polímero hidrofóbico: hidrofílico na matriz pode ser selecionada para alcançar a taxa de degradação desejada. Será percebido que a escolha de polímero e/ou da razão pode ser usada para alcançar uma fragilidade desejada para facilitar separação ou desencaixe das microestruturas.

[069] Certos polímeros semicristalinos assim como amorfos exibem uma temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ). A

Tg de um polímero é a temperatura onde o polímero muda de um estado tal como de vidro duro que é relativamente quebradiço para um estado tal como de borracha. Polímeros que estão no estado de vidro são mais fáceis de quebrar. Assim, pode ser desejável selecionar polímeros para partes das microestruturas que fiquem abaixo da Tg durante uso. Em uma modalidade, pelo menos uma parte das microestruturas é formada de pelo menos um polímero que fica em um estado de vidro na temperatura ambiente. Em uma outra modalidade, pelo menos a camada proximal e/ou camada distal das microestruturas são formadas de uma matriz de polímero que fica em um estado de vidro na temperatura ambiente (tipicamente entre cerca de 16-30 °C, preferivelmente entre cerca de 20-25 °C). Em outras modalidades, pelo menos a camada proximal e/ou a camada distal das microestruturas são formadas de uma matriz de polímero que fica em um estado de vidro na temperatura do corpo, tipicamente temperatura de corpo de núcleo (de cerca de 98,6 °F (37 °C)  $\pm$  1°). Isto resulta na camada proximal e/ou na camada distal serem relativamente quebradiças durante uso e assim mais propensas para quebrar ou se separar do arranjo. Assim, a área de desencaixe pode ser controlada ao formar a camada para desencaixe de uma matriz de polímero que fica em um estado de vidro em uma temperatura desejada. Em modalidades não limitativas, pelo menos uma parte das microestruturas é formada de pelo menos um polímero tendo uma Tg na temperatura ambiente ou acima dela. Em modalidades, o pelo menos um polímero tem uma Tg em cerca de 20 °C ou acima disto. Em modalidades adicionais, o pelo menos um polímero tem uma Tg em cerca de 20-25 °C ou acima disto. Em outras modalidades,

pelo menos uma parte das microestruturas é formada de pelo menos um polímero tendo uma Tg aproximadamente na temperatura normal do corpo ou acima dela. Em uma modalidade, pelo menos uma parte das microestruturas é formada de pelo menos um polímero tendo uma Tg em cerca de  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ou acima disto. Em modalidades, o pelo menos um polímero tem uma Tg em cerca de  $35\text{--}38^{\circ}\text{C}$  ou acima. Em modalidades adicionais, pelo menos uma parte das microestruturas é formada de pelo menos um polímero tendo uma Tg em pelo menos cerca de  $5^{\circ}$  -  $10^{\circ}$  acima da temperatura do corpo. Em modalidades, pelo menos uma parte do pelo menos um polímero tem uma Tg pelo menos cerca de  $5^{\circ}\text{C}$ , pelo menos cerca de  $10^{\circ}\text{C}$  ou pelo menos cerca de  $15^{\circ}\text{C}$  acima de cerca de  $35^{\circ}\text{C}$ . Em outras modalidades, pelo menos uma parte das microestruturas compreende uma matriz de polímero tendo uma ou mais da Tg acima. Métodos para determinar a Tg de um polímero são bem conhecidos na técnica e incluem, mas não estão limitados a estes, calorimetria de varredura diferencial (DSC) e análise termomecânica (TMA).

[070] Preferivelmente, pelo menos uma parte da camada distal compreende uma matriz de polímero e pelo menos um agente terapêutico, agente ativo ou droga (coletivamente "agente" daqui por diante). O agente a ser administrado pode ser um ou mais de qualquer um de agentes terapêuticos, agentes ativos ou drogas conhecidos na técnica, e incluem as amplas classes de compostos tais como, a título de ilustração e não de limitação: agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes antiartríticos; agentes anticancerígenos, incluindo drogas antineoplásicas; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepressivos; agentes

antidiabéticos; antidiarréicos; anti-helmínticos; anti-histamínicos; agentes anti-hiperlipidêmicos; agentes anti-hipertensivos; agentes anti-infecciosos tais como antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirais e compostos bacteriostáticos e bactericidas; agentes anti-inflamatórios; preparações antienxaquecas; antinauseantes; drogas antiparkinsonianas; antipruriginosas; antipsicóticas; antipiréticas; antiespasmódicas; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; ansiolíticos; supressores de apetite; drogas contra transtorno de déficit de atenção e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; preparações cardiovasculares incluindo bloqueadores de canal de cálcio, agentes antianginosos, agentes de sistema nervoso central, agentes beta-bloqueadores e antiarrítmicos; agentes cáusticos; estimulantes de sistema nervoso central; preparações contra tosse e resfriado, incluindo descongestionantes; citocinas; diuréticos; materiais genéticos; remédios fitoterápicos; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglicêmicos; agentes imunossupressivos; agentes queratolíticos; inibidores de leucotrienos; inibidores mitóticos; relaxantes musculares; antagonistas de narcótico; nicotina; agentes nutricionais, tais como vitaminas, aminoácidos e ácidos graxos essenciais; drogas oftálmicas tais como agentes antiglaucomas; agentes para aliviar a dor tais como agentes anestésicos; parassimpatolíticos; drogas peptídicas; enzimas proteolíticas; psicoestimulantes; drogas para o sistema respiratório, incluindo agentes antiasmáticos; sedativos; esteróides, incluindo progestogênios, estrogênios, corticosteróides, androgênios e agentes anabólicos; agentes

de cessação de tabagismo; simpaticomiméticos; agentes de aprimoramento de cicatrização de tecido; tranquilizantes; vasodilatadores incluindo coronária geral, periférico e cerebral; vessicantes; e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente é uma proteína ou um peptídeo. Em outras modalidades, o agente é uma vacina.

[071] Exemplos de peptídeos e proteínas que podem ser usados com os arranjos de microestruturas incluem, mas não estão limitados a estes, hormônio da paratireoide (PTH), ocitocina, vasopressina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), fator de crescimento epidérmico (EGF), prolactina, hormônio luteinizante, hormônio de estimulação de folículos, hormônio de liberação de hormônio de luterina ou luteinizante (LHRH), insulina, somatostatina, glucagon, interferon, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, quiotorfina, tuftsina, timopoietina, timosina, timostimulina, fator humoral tímico, fator tímico sérico, fator de necrose tumoral, fatores de estimulação de colônia, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, bradiginina, uroquinase, calicreína, análogos e antagonistas de substância P, angiotensina II, fator de crescimento de nervo, fatores VII e IX de coagulação de sangue, cloreto de lisozima, renina, bradiginina, tirocidina, gramicidinas, hormônios de crescimento, hormônio de estimulação de melanócitos, hormônio de liberação de hormônio de tireoide, hormônio de estimulação de tireoide, pancreozimina, colecistocinina, lactogênio placentário humano, gonadotrofina coriônica humana, peptídeo de estimulação de síntese de proteína, peptídeo inibitório gástrico, peptídeo

intestinal vasoativo, fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de liberação de hormônio de crescimento, proteína morfogenética óssea, e análogos sintéticos e modificações e fragmentos farmacologicamente ativos dos mesmos. Drogas peptídicas também incluem análogos sintéticos de LHRH, por exemplo, buserelina, deslorelina, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida (leuprorelina), lutrelina, nafarelina, triptorelina, e sais farmacologicamente ativos dos mesmos. Administração de oligonucleotídeos também é considerada, e incluem DNA e RNA, outros oligonucleotídeos ocorrendo naturalmente, oligonucleotídeos não naturais, e quaisquer combinações e/ou fragmentos dos mesmos. Anticorpos terapêuticos incluem Orthoclone OKT3 (muromonabe CD3), ReoPro (abciximabe), Rituxan (rituximabe), Zenapax (daclizumabe), Remicade (infliximabe), Simulect (basiliximabe), Synagis (palivizumabe), Herceptin (trastuzumabe), Mylotarg (gentuzumabe ozogamicina), CroFab, DigiFab, Campath (alentuzumabe), e Zevalin (ibritumomabe tiuxetana).

[072] Em outras modalidades, pelo menos uma parte da camada distal compreende um agente adequado para uso como uma vacina profilática e/ou terapêutica. Exemplos de vacinas incluem, mas não estão limitados a estes, vacinas contra varicela, difteria, coqueluche, hepatite (A e/ou B), Papilomavírus Humano, gripe, sarampo, caxumba, rubéola, tosse convulsa, pólio, tétano, meningite, herpes zóster, etc.

[073] Em uma outra modalidade, pelo menos uma parte da camada distal compreende um agente adequado para usos veterinários. Tais usos incluem, mas não estão limitados a



estes, usos veterinários terapêuticos e de diagnóstico.

[074] Será percebido que adição de uma droga à matriz de polímero pode afetar a Tg do(s) polímero(s) e/ou da matriz. A quantidade de droga na matriz pode ser selecionada para alcançar uma Tg desejada e/ou fragilidade/elasticidade resultante para a matriz. O agente pode agir como um plastificador quando acrescentado à matriz, resultando em uma diminuição da Tg de matriz e redução da resistência de microestruturas. Adicionalmente, a quantidade de agente carregado na matriz pode afetar a Tg e/ou a fragilidade/elasticidade da matriz de polímero.

[075] Em uma modalidade, o agente é uma droga de moléculas pequenas. Em modalidades não limitativas, a matriz de polímero compreende pelo menos cerca de 1-99% de uma ou mais drogas de moléculas pequenas que são pelo menos parcialmente solúveis com o pelo menos um polímero em um solvente ou cossolvente. Em outras modalidades, carregamento de droga é de pelo menos cerca de 5-50% da droga, pelo menos cerca de 5-40% da droga ou de pelo menos cerca de 10-30% da droga na matriz. Agentes que não são solúveis com o pelo menos um polímero em um solvente ou cossolvente podem ser adicionados em forma de partículas e colocados em suspensão ou dispersados na matriz. Esta formulação trabalhará pelo menos para drogas de moléculas grandes tais como proteínas e peptídeos. Para uma suspensão ou dispersão, a carga de droga na matriz de uma maneira geral é, mas não limitada a isto, de pelo menos cerca de 1-99%, pelo menos cerca de 1-90%, pelo menos cerca de 5-50%, preferivelmente pelo menos cerca de 10-40% ou de pelo menos cerca de 20-30%.

[076] Será percebido que as microestruturas podem

compreender um ou mais agentes em cada camada. Será percebido ainda que pelo menos uma parte das microestruturas pode incluir um revestimento que pode conter um ou mais agentes.

[077] Em outras modalidades, o pelo menos um polímero é incluído na matriz em uma concentração que é menor ou próxima da concentração de entrelaçamento ( $C_E$ ) para o polímero. A concentração de entrelaçamento é a concentração do polímero na matriz onde cadeias de polímeros se enredam e se tornam entrelaçadas. As cadeias de polímeros entrelaçadas diminuem a capacidade dos polímeros para se deslocar dentro da matriz, diminuindo assim a capacidade de uma parte da microestrutura para se separar ou quebrar. A  $C_E$  é dependente de peso molecular já que as cadeias maiores sobrepõem e então entrelaçam em concentrações inferiores. De modo oposto, polímeros com um peso molecular inferior têm uma maior  $C_E$ . Em uma modalidade, uma concentração de pelo menos um polímero em uma solução de moldagem de polímero usada para preparar as microestruturas está na  $C_E$  ou abaixo dela para esse polímero. A  $C_E$  pode ser determinada, por exemplo, por meio de medição de viscosidade de solução de polímero. Por meio de gráfico de logaritmo duplo de viscosidade contra concentração de polímero, o ponto de transição de uma inclinação para uma outra inclinação é estimado como concentração de entrelaçamento.

[078] Tal como visto ainda na figura 2, a microestrutura inclui uma ou mais camadas proximais 16. A camada proximal preferivelmente é fixada ou unida ou integral à primeira superfície do substrato e à camada distal. Será percebido que onde a microestrutura inclui uma ou mais camadas intermediárias, tal como discutido a seguir, a camada

proximal é fixada, unida ou integral à primeira superfície do substrato e à camada intermediária adjacente. A camada proximal tipicamente é biocompatível. A camada proximal pode compreender um ou mais polímeros biodegradáveis e/ou não biodegradáveis. Polímeros biodegradáveis adequados são descritos com referência para a camada distal. Polímeros não biodegradáveis adequados são conhecidos na técnica e incluem, mas não estão limitados a estes, poliuretanos anfifílicos, poliuretano de poliéter (PEU), polietereetercetona (PEEK) e poliamida-imida (PAI). Em uma outra modalidade, a camada proximal é uma camada adesiva. Um adesivo adequado é o adesivo de dispositivo médico Dymax® 1187-M UV. Será percebido que qualquer adesivo biocompatível é adequado para uso com, na e/ou como a camada proximal. Esta camada também pode ser uma película dupla não tecida ou porosa revestida com adesivo sensível à pressão.

[079] Será percebido que uma ou mais camadas podem ser incluídas entre a camada proximal 16 e a camada distal 14. Estas camadas intermediárias podem compreender uma matriz biodegradável ou não biodegradável. As camadas intermediárias podem ser formuladas para promover desengate da(s) camada(s) distal(s). Camadas intermediárias biodegradáveis podem conter um ou mais agentes que são os mesmos ou diferentes daquele agente na camada distal. Em uma modalidade, as camadas intermediárias compreendem um agente que é diferente do agente na camada distal. Em uma outra modalidade, as camadas intermediárias compreendem um adjuvante ou outro agente que modifica ou modula a ação do agente na camada distal. Em um exemplo não limitativo, a camada distal pode compreender uma vacina enquanto que a

camada intermediária compreende um adjuvante para a vacina. Em uma modalidade adicional, as camadas intermediárias compreendem o mesmo agente da camada distal. Nesta modalidade, o agente pode estar presente em uma dosagem diferente (maior ou menor) daquela presente na camada distal. Adicionalmente, a camada intermediária pode degradar em uma taxa maior ou menor que a da camada distal. Por exemplo, a camada distal pode degradar rapidamente (por exemplo, em minutos até horas) fornecendo uma dose inicial do agente enquanto que a camada intermediária degrada mais lentamente (por exemplo, em horas até dias, semanas ou meses) fornecendo liberação sustentada do agente. Uma camada intermediária também pode ser usada para controlar separação ou desengate das microestruturas. Por exemplo, uma camada intermediária pode ser formulada para promover desengate para assegurar que a camada distal total está posicionada na pele do paciente.

[080] Preferivelmente, pelo menos uma parte da microestrutura se separa ou quebra após a microestrutura ser inserida em tecido e permanece na pele até que degradada ou removida por meio de processos normais. Preferivelmente, pelo menos uma parte da camada distal se separa da microestrutura após ser inserida na pele. A camada distal pode se separar em um ponto dentro da camada distal ou a camada distal pode se separar na interseção ou união da camada distal com a camada proximal. Em outras modalidades, a microestrutura se separa em uma camada intermediária, ou perto dela, posicionada entre a camada distal e a camada proximal. O ponto de desengate não é crítico desde que agente suficiente esteja contido dentro da parte separada

para ser efetivo para tratamento. Em uma modalidade, pelo menos cerca de 10% da camada distal se separa da microestrutura. Em modalidades adicionais, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 99% ou pelo menos cerca de 100% da camada distal se separa da microestrutura. Em outras modalidades, pelo menos cerca de 10-100% da camada distal se separa da microestrutura. Em modalidades adicionais, pelo menos cerca de 15-100%, pelo menos cerca de 25-100%, pelo menos cerca de 30-100%, pelo menos cerca de 40-100%, pelo menos cerca de 50-100%, pelo menos cerca de 60-100%, pelo menos cerca de 70-100%, pelo menos cerca de 75-100%, pelo menos cerca de 80-100%, pelo menos cerca de 90-100%, pelo menos cerca de 95-100% ou pelo menos cerca de 99-100% da camada distal se separa da microestrutura. Em uma modalidade, a ponta distal se separa abaixo da superfície da pele. Isto assegura que a ponta separada total degrada na pele, liberando desse modo todo, substancialmente todo ou a maior parte do agente na matriz para a pele. Ter a ponta distal se separando abaixo da superfície de pele também pode permitir que pele se feche sobre o topo da ponta embutida, o que promove cicatrização da área de inserção e impede a microestrutura de se estender para fora da pele, o que pode ser irritante para o paciente.

[081] Pelo menos uma parte das microestruturas se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele ou imediatamente em seguida. Em uma modalidade não limitativa, as microestruturas se separam dentro de cerca de 10 segundos a cerca de 10 ou 15 minutos após inserção. Em modalidades,

as microestruturas se separam dentro de cerca de 1-10 minutos, de cerca de 2-10 minutos, de cerca de 3-10 minutos, de cerca de 4-10 minutos, de cerca de 5-10 minutos, de cerca de 6-10 minutos, de cerca de 7-10 minutos, de cerca de 8-10 minutos, de cerca de 9-10 minutos, de cerca de 30 segundos a cerca de 6 minutos, de cerca de 1-6 minutos, de cerca de 2-6 minutos, de cerca de 3-6 minutos, de cerca de 4-6 minutos, de cerca de 5-6 minutos, de cerca de 30 segundos a cerca de 5 minutos, de cerca de 1-5 minutos, de cerca de 2-5 minutos, de cerca de 3-5 minutos, de cerca de 4-5 minutos, de cerca de 30 segundos a cerca de 4 minutos, de cerca de 1-4 minutos, de cerca de 2-4 minutos, de cerca de 3-4 minutos, de cerca de 30 segundos a cerca de 3 minutos, de cerca de 1-3 minutos, de cerca de 2-3 minutos, de cerca de 30 segundos a cerca de 2 minutos, ou de cerca de 1-2 minutos. Em outras modalidades, as microestruturas se separam dentro de pelo menos cerca de ou menos que cerca de 10 segundos, cerca de 30 segundos, cerca de 1 minuto, cerca de 90 segundos, cerca de 2 minutos, cerca de 3 minutos, cerca de 4 minutos, cerca de 5 minutos, cerca de 6 minutos, cerca de 7 minutos, cerca de 8 minutos, cerca de 9 minutos, cerca de 10 minutos ou cerca de 15 minutos.

[082] Em modalidades não limitativas, desencaixe da microestrutura ocorre em um tempo antes ou mais rápido do que aquele em que toda ou uma parte da ponta distal degrada. Nesta modalidade, as microestruturas são inseridas na pele e pelo menos uma parte das microestruturas se separa do arranjo. As partes de microestruturas separadas degradam ou continuam a degradar dentro da pele. Em modalidades, desencaixe da microestrutura ocorre em um tempo antes ou

mais rápido do que aquele em que uma maior parte da ponta distal degrada. Em modalidades, a microestrutura se separa em pelo menos cerca de 10 segundos a cerca de 10 minutos antes de a ponta distal degradar. Em modalidades, as microestruturas se separam em cerca de 30 segundos a cerca de 10 minutos, em cerca de 1-10 minutos, em cerca de 2-10 minutos, em cerca de 3-10 minutos, em cerca de 4-10 minutos, em cerca de 5-10 minutos, em cerca de 6-10 minutos, em cerca de 7-10 minutos, em cerca de 8-10 minutos, em cerca de 9-10 minutos, em cerca de 30 segundos a cerca de 6 minutos, em cerca de 1-6 minutos, em cerca de 2-6 minutos, em cerca de 3-6 minutos, em cerca de 4-6 minutos, em cerca de 5-6 minutos, em cerca de 30 segundos a cerca de 5 minutos, em cerca de 1-5 minutos, em cerca de 2-5 minutos, em cerca de 3-5 minutos, em cerca de 4-5 minutos, em cerca de 30 segundos a cerca de 4 minutos, em cerca de 1-4 minutos, em cerca de 2-4 minutos, em cerca de 3-4 minutos, em cerca de 30 segundos a cerca de 3 minutos, em cerca de 1-3 minutos, em cerca de 2-3 minutos, em cerca de 30 segundos a cerca de 2 minutos ou em cerca de 1-2 minutos antes de a ponta distal degradar. Em outras modalidades, as microestruturas se separam em pelo menos cerca de 10 segundos, em cerca de 30 segundos, em cerca de 1 minuto, em cerca de 90 segundos, em cerca de 2 minutos, em cerca de 3 minutos, em cerca de 4 minutos, em cerca de 5 minutos, em cerca de 6 minutos, em cerca de 7 minutos, em cerca de 8 minutos, em cerca de 9 minutos, em cerca de 10 minutos ou em cerca de 15 minutos antes de a ponta distal, ou uma parte ou uma maioria das mesmas degradar.

[083] Em modalidades pelo menos cerca de 10-100% de pelo menos uma parte das microestruturas se separa prontamente.

Em modalidades não limitativas específicas, pelo menos cerca de 10-99%, cerca de 10-95%, cerca de 10-90%, cerca de 10-85%, cerca de 10-80%, cerca de 10-75%, cerca de 10-70%, cerca de 10-65%, cerca de 10-60%, cerca de 10-50%, cerca de 10-40%, cerca de 10-30%, cerca de 30-99%, cerca de 30-95%, cerca de 30-90%, cerca de 30-85%, cerca de 30-80%, cerca de 30-75%, cerca de 30-70%, cerca de 30-65%, cerca de 30-60%, cerca de 30-50%, cerca de 30-40%, cerca de 40-99%, cerca de 40-95%, cerca de 40-90%, cerca de 40-85%, cerca de 40-80%, cerca de 40-75%, cerca de 40-70%, cerca de 40-65%, cerca de 40-60%, cerca de 40-50%, cerca de 50-99%, cerca de 50-95%, cerca de 50-90%, cerca de 50-85%, cerca de 50-80%, cerca de 50-75%, cerca de 50-70%, cerca de 50-65%, cerca de 50-60%, cerca de 60-99%, cerca de 60-95%, cerca de 60-90%, cerca de 60-85%, cerca de 60-80%, cerca de 60-75%, cerca de 60-70%, cerca de 60-65%, cerca de 65-99%, cerca de 65-95%, cerca de 65-90%, cerca de 65-85%, cerca de 65-80%, cerca de 65-75%, cerca de 65-70%, cerca de 70-99%, cerca de 70-95%, cerca de 70-90%, cerca de 70-85%, cerca de 70-80%, cerca de 70-75%, cerca de 85-99%, cerca de 85-95%, cerca de 85-90%, cerca de 90-99%, cerca de 90-95% ou cerca de 95-99%. Em outras modalidades, pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 99% ou cerca de 100% de pelo menos uma parte das microestruturas se separa.

[084] As microestruturas podem ser fabricadas de tal maneira que todas ou uma parte das microestruturas dissolve ou se separa da camada proximal, substrato ou camada de suporte, ou da camada intermediária após inserção na pele.



Em uma modalidade, a microestrutura pode ser formada de um material homogêneo em que o material é mais prontamente degradável em pHs inferiores tal como descrito no pedido de patente US 2009/0155330. Em outras modalidades, pelo menos a ponta distal pode incluir um material ou polímero bioadesivo que promove aderência ao interior da pele adjacente à microestrutura inserida. Assim, o bioadesivo facilita desengate da camada distal. Em outras modalidades, a microestrutura pode ser gravada, entalhada ou sulcada para promover desengate assim como para promover desengate em uma área particular da microestrutura.

[085] As microestruturas podem ainda ser modeladas ou formuladas para promover desengate de todas ou de uma parte das microestruturas após inserção. A forma e conteúdo de microestrutura podem ser projetados para promover e/ou controlar desengate de pelo menos uma parte da microestrutura. Por exemplo, as microestruturas podem ser formuladas para derreter ou dissolver em certos pontos tal como descrito na publicação de patente US 2009/0043279. Adicionalmente, polímero(s) pode(m) ser escolhido(s) para inclusão em uma ou mais camadas para promover desengate dessas ou de outras camadas. Por exemplo, polímeros hidrofóbicos, polímeros tendo uma Tg alta e/ou polímeros com um peso molecular baixo podem ser escolhidos para promover desengate. A composição da camada, sozinha ou além das escolhas de polímero, pode ser ajustada ou manipulada para promover desengate de todas ou de uma parte das microestruturas. Por exemplo, a porcentagem de droga na matriz de polímero e/ou o uso de polímeros na concentração de entrelaçamento ou perto dela na matriz podem promover

desencaixe. Adicionalmente, a forma de microestrutura pode ser projetada ou manipulada para promover desencaixe. Exemplos incluem ter uma forma com um diâmetro seccional transversal assimétrico. Será percebido que as microestruturas podem ser formuladas com um ou mais ou com todos os recursos tais como discutidos anteriormente incluindo ajustar a porcentagem de droga na camada de polímero, incluir polímeros com uma Tg alta, usar polímeros com um peso molecular inferior, incluir polímeros na matriz na concentração de entrelaçamento ou abaixo dela, usar polímeros hidrofóbicos e/ou projetar a forma das microestruturas.

[086] Todas ou uma parte das microestruturas pode incluir um indicador para fornecer verificação visual de inserção e desencaixe das microestruturas na pele tal como descrito na publicação de patente US 2012/0150023. O indicador preferivelmente é biocompatível já que ele tipicamente será entregue para a pele à medida que a microestrutura degrada.

### III. Métodos de Fabricar Arranjos de Microestruturas

[087] Antes de descrever os métodos de fabricação detalhadamente, é para ser entendido que os métodos não estão limitados a solventes, materiais ou estruturas de dispositivos específicos, e como tal podem variar. É também para ser entendido que a terminologia usada neste documento é somente para o propósito de descrever modalidades particulares, e não é proposta para ser limitação.

[088] Exemplos de formação de vários arranjos de microestruturas tendo configurações diferentes são fornecidos nos Exemplos 1 e 4. Em um método exemplar, um

arranjo é preparado por meio de (a) encher um molde com cavidades correspondendo ao negativo das microestruturas com uma solução de moldagem compreendendo um material biocompatível tal como um polímero biocompatível e um solvente, (b) remover o solvente, e (c) remover o arranjo resultante do molde. O solvente pode ser removido usando qualquer meio adequado incluindo, mas não limitado, secar o molde enchido com a solução de moldagem em um forno. A solução de moldagem preferivelmente contém um agente ou componente ativo. Em uma ou mais modalidades, as microestruturas propriamente ditas compreendem o componente ativo misturado ou dispersado em uma matriz de polímero, tal como o oposto a ter o componente ativo presente como um revestimento em uma microestrutura ou microagulha feita de um material biocompatível diferente tal como um metal. Tipicamente, excesso de formulação é raspado ou retirado da superfície de molde antes de secar. Onde as microestruturas não são integrais a um substrato ou camada de suporte, as microestruturas são fixadas ao substrato ou camada de suporte com um adesivo antes da desmoldagem.

#### IV. Métodos de Uso

[089] Os métodos, kits, arranjos de microestruturas e dispositivos relacionados descritos neste documento podem ser usados para tratar qualquer condição. Será percebido que os arranjos de microestruturas podem ser usados com qualquer aplicador apropriado incluindo o aplicador descrito na publicação US 2011/0276027 e nos pedidos provisórios US (Protocolo Representante No. 091500-0132 e 091500-0133), ambos depositados em 15 de março de 2013, os quais estão incorporados a este documento nas suas totalidades.

## V. Exemplos

[090] Os exemplos a seguir são ilustrativos em natureza e não são pretendidos para serem limitantes em nenhum modo. Esforços foram feitos para assegurar precisão com relação a números (por exemplo, quantidades, temperatura, etc.), mas alguns erros e desvios devem ser considerados. A não ser que indicado de outro modo, partes são partes em peso, temperatura está em graus Celsius e pressão está na atmosférica ou perto dela.

### EXEMPLO 1

#### ARRANJOS DE DUAS CAMADAS DE MOLDAGEM

[091] Clonidina foi dissolvida em uma mistura de acetonitrila (ACN)/DMSO (7/3, v/v) para uma concentração de 35% (em peso) para formar uma solução de droga.

[092] Poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA, L/G 75/25) (disponível pela Durect Corporation (PN B6007-1 P), IV 0,55-0,75) e PLGA (L/G 75/25) da SurModics (1A, IV 0,1 ) foi dissolvido em ACN para uma concentração de 40% para formar uma solução de polímero.

[093] A formulação de droga líquida foi preparada ao misturar a solução de droga com a solução de polímero.

[094] Aproximadamente 75 µL de formulação de droga líquida foram dispensados em um molde de silicone, coberto com sobrelâmina de vidro de 22 mm x 30 mm para espalhar a formulação no molde, e então pressurizado em 50 psi (34,48 kPa) durante 1 minuto.

[095] A formulação foi limpada e o molde secado em um forno em 32 °C durante cerca de meia hora.

[096] Adesivo UV foi dispensado sobre a formulação de droga no molde, coberto com uma película de 5 mL de

tereftalato de polietileno (PET) ou de policarbonato (PC) para espalhar o adesivo e curado usando um sistema de Fusão por UV. A dosagem de cura por UV foi de  $1,6 \text{ J/cm}^2$ . Após cura, a microestrutura (camada distal de droga em ponta e camada proximal de adesivo UV em PET) foi cortada em matriz com um punção de 11 ou 16 mm.

[097] As microestruturas resultantes foram inspecionadas sob microscópio.

#### EXEMPLO 2

##### ADMINISTRAÇÃO DE UM ARRANJO DE MICROESTRUTURAS

[098] Um arranjo de microestruturas compreendendo um agente terapêutico é preparado de acordo com o Exemplo 1. O arranjo de microestruturas é aplicado à pele e uma força adequada para inserir pelo menos uma parte das microestruturas na pele é aplicada à segunda superfície do substrato. O arranjo de microestruturas é removido da pele após 5 minutos.

[099] A parte distal das microestruturas se separa do arranjo de microestruturas durante remoção do arranjo e permanece implantada na pele. A figura 3A mostra um arranjo de microestruturas exemplar antes da aplicação à pele e a figura 3B mostra o arranjo após aplicação. Tal como visto na figura 3B, as partes distais das microestruturas estão quebradas ou separadas das partes proximais das microestruturas. A figura 4 mostra pele de porco após aplicação e remoção de um arranjo de microestruturas exemplar. Os pontos brancos dentro das manchas são as extremidades distais de microestruturas implantadas na pele.

#### EXEMPLO 3

##### MICROESTRUTURA EM FORMA DE FUNIL DE MOLDAGEM

[100] Uma solução de droga líquida preparada tal como descrito no Exemplo 1 é dispensada sobre uma superfície de molde tendo cavidades em forma de funil. O molde enchido é pressurizado para preencher as cavidades. A superfície de molde é limpada para remover excesso de solução de droga líquida do molde. Após limpeza, o molde com a solução de droga é secado. Durante a secagem, uma matriz seca sólida é formada nas cavidades de microestruturas distais. Esta matriz seca enche uma parte das microestruturas distais dependendo do teor de sólido na solução de droga líquida. Para carregar maiores doses de droga, as cavidades de molde serão enchidas com solução de droga líquida tanto quanto possível para alcançar a matriz sólida seca máxima contendo droga. Um volume de funil maior resulta em matriz sólida maior após secagem, particularmente em microestruturas de forma cilíndrica.

1. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas se estendendo para fora da primeira superfície do suporte;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e pelo menos uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte;

a camada distal compreendida de pelo menos um agente terapêutico e pelo menos um polímero; e

em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

2. O aparelho de microestruturas da modalidade 1, em que

a camada distal compreende pelo menos um polímero hidrofóbico.

3. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1 ou 2 combinadas, em que a camada distal compreende pelo menos um polímero que compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-99% de pelo menos um polímero hidrofílico.

4. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-3 combinadas, onde a camada distal compreende pelo menos um polímero que compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-50% de um polímero hidrofílico.

5. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-4 combinadas, onde a camada distal compreende pelo menos um polímero que compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-20% de um polímero hidrofílico.

6. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-5 combinadas, onde pelo menos um agente terapêutico é uma droga de moléculas pequenas pelo menos parcialmente solúvel com o pelo menos um polímero em um solvente ou cossolvente.

7. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-6 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 1-99% da droga de moléculas pequenas.

8. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-7 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 1-50% da droga de moléculas pequenas.

9. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-8 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 5-40% da droga de moléculas pequenas.

10. O aparelho de microestruturas de uma única ou das

modalidades 1-9 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 10-30% da droga de moléculas pequenas.

11. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-10 combinadas, onde pelo menos um agente terapêutico é dispersado na camada distal.

12. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-11 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 1-90% do agente dispersado.

13. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-12 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 1-50% do agente dispersado.

14. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-13 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 10-40% do agente dispersado.

15. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-14 combinadas, em que a camada distal compreende cerca de 20-30% do agente dispersado.

16. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-15 combinadas, em que o pelo menos um polímero está em um estado de vidro na temperatura ambiente.

17. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-16 combinadas, em que o pelo menos um polímero tem uma temperatura de transição vítrea (Tg) aproximadamente acima da temperatura do corpo.

18. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-17 combinadas, onde pelo menos cerca de 10% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

19. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-18 combinadas, onde pelo menos cerca de 50% da



camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

20. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-19 combinadas, onde pelo menos cerca de 70% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

21. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-20 combinadas, onde pelo menos cerca de 90% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

22. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-22 combinadas, onde de cerca de 100% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

23. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-22 combinadas, onde pelo menos uma parte das microestruturas tem um primeiro diâmetro dimensional transversal que é maior que um segundo diâmetro dimensional transversal.

24. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-23 combinadas, onde pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal selecionada do grupo consistindo de um losango, um retângulo e um oval.

25. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-24 combinadas, onde pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal assimétrica.

26. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-25 combinadas, em que uma concentração do pelo

menos um polímero em uma solução de moldagem de polímero usada para formar as microestruturas é menor que uma concentração de entrelaçamento ( $C_E$ ) para o polímero.

27. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-26 combinadas, em que uma concentração do pelo menos um polímero em uma solução de moldagem de polímero usada para formar as microestruturas está em uma  $C_E$  para o polímero.

28. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-27 combinadas, em que pelo menos uma parte das camadas proximais e/ou distais tem uma forma de funil.

29. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-28 combinadas, em que as microestruturas são fixadas à primeira superfície do suporte.

30. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-29 combinadas, em que pelo menos uma parte do suporte forma a camada proximal.

31. O aparelho de microestruturas de uma única ou das modalidades 1-30 combinadas, compreendendo ainda um substrato tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície, onde a segunda superfície do suporte é fixada à primeira superfície do substrato.

32. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um substrato tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do substrato e se estendendo para fora da mesma;

as microestruturas compreendendo uma camada distal

biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do substrato;

a camada distal compreendida de pelo menos um polímero hidrofóbico e pelo menos um agente terapêutico, e

em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

33. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte;

a camada distal compreendida de pelo menos um polímero e de cerca de 1-90% de um agente terapêutico; e

em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

34. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte;

a camada distal compreendida de pelo menos um polímero e um agente terapêutico, o pelo menos um polímero tendo uma

temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) pelo menos aproximadamente acima da temperatura do corpo; e

em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

35. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte;

a camada distal compreendida de pelo menos um polímero tendo um peso molecular entre cerca de 1-100K Da e um agente terapêutico; e

em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

36. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um suporte tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do suporte e se estendendo para fora da mesma;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte;

a camada distal compreendida de pelo menos um polímero e um agente terapêutico; e

em que pelo menos cerca de 10-100% da camada distal se

separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

37. Um aparelho de microestruturas compreendendo:

um substrato tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas compreendendo uma pluralidade de microestruturas fixadas à primeira superfície do substrato e se estendendo para fora da mesma;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável e uma camada proximal posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do substrato;

a camada distal compreendida de pelo menos um polímero e um agente terapêutico, a camada distal tendo um primeiro diâmetro dimensional transversal que é maior que um segundo diâmetro dimensional transversal; e

em que pelo menos uma parte da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

38. As modalidades dos aparelhos de microestruturas 32-37 em combinação com uma única ou com as modalidades 2-31 combinadas.

39. Um método de fabricar um aparelho de microestruturas compreendendo:

dissolver ou colocar em suspensão um agente terapêutico em um solvente para formar uma solução ou suspensão de agente terapêutico;

dissolver pelo menos um polímero em um solvente para formar uma solução de polímero;

misturar a solução ou suspensão de agente terapêutico e a solução ou suspensão de polímero para formar uma solução ou suspensão de matriz de polímero;

dispensar a solução ou suspensão de matriz de polímero

em um molde tendo um arranjo de cavidades de microestruturas;  
seguido por pressurização;

remover excesso de solução ou suspensão de matriz de polímero sobre a superfície de molde; e secar a matriz; e

dispensar uma camada de base ou de suporte sobre a superfície de molde; e

secar a camada de base ou de suporte.

40. O método da modalidade 39, compreendendo ainda  
fixar a camada de base ou de suporte a um substrato.

41. O método de uma única ou das modalidades 39-40  
combinadas, compreendendo ainda:

usar uma película dupla não tecida ou porosa revestida  
com adesivo para fixar a camada de base ou de suporte a um  
substrato.

[101] Embora diversos aspectos e modalidades exemplares tenham sido discutidos anteriormente, os versados na técnica reconhecerão certas modificações, permutações, adições e subcombinações dos mesmos. Portanto, é pretendido que as reivindicações anexas seguintes e reivindicações introduzidas daqui por diante sejam interpretadas para incluir todas as tais modificações, permutações, adições e subcombinações como estando dentro de seu verdadeiro espírito e escopo.

[102] Todas as patentes, publicações e pedidos de patente mencionados neste documento estão incorporados a este documento pela referência nas suas totalidades. Entretanto, onde uma patente, publicação ou pedido de patente contendo definições expressas é incorporado pela referência, essas definições expressas devem ser entendidas como sendo aplicadas à patente, publicação ou pedido de patente

incorporado em que elas são encontradas, e não necessariamente ao texto desta aplicação, em particular às reivindicações deste pedido, em cuja instância as definições fornecidas neste documento são pretendidas para prevalecer.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Aparelho de microestruturas, caracterizado pelo fato de que compreende:

um suporte (18) tendo uma primeira superfície (20) e uma segunda superfície (22) oposta à primeira superfície;

um arranjo de microestruturas (10) compreendendo uma pluralidade de microestruturas (12) se estendendo para fora da primeira superfície do suporte;

as microestruturas compreendendo uma camada distal biodegradável (14) e pelo menos uma camada proximal (16) posicionada entre a camada distal e a primeira superfície do suporte;

a camada distal compreendida de pelo menos um agente terapêutico e pelo menos um polímero (i) selecionado de

(a) de cerca de 50 a 100% de um polímero hidrofóbico e

(b) um polímero com uma temperatura de transição vítrea em cerca de 20-25°C ou acima disto; ou (ii) em uma concentração em uma solução de moldagem de polímero usada para formar a camada distal das microestruturas que está na sua concentração de entrelaçamento ( $C_E$ ) ou abaixo dela, em que seleção do polímero é de tal maneira que pelo menos uma parte da camada distal se separa das microestruturas mediante inserção do arranjo na pele.

2. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um polímero da camada distal compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0%-50% de um polímero hidrofílico.

3. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos



um polímero da camada distal compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e cerca de 0-20% de um polímero hidrofílico.

4. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um agente terapêutico é uma droga de moléculas pequenas pelo menos parcialmente solúvel com o pelo menos um polímero em um solvente ou co-solvente.

5. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 1-99% da droga de moléculas pequenas.

6. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 1-50% da droga de moléculas pequenas.

7. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 5-40% da droga de moléculas pequenas.

8. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 10-30% da droga de moléculas pequenas.

9. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um agente terapêutico é dispersado na camada distal.

10. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a camada

distal compreende cerca de 1-90% do agente dispersado.

11. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 1-50% do agente dispersado.

12. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 10-40% do agente dispersado.

13. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a camada distal compreende cerca de 20-30% do agente dispersado.

14. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um polímero tem uma temperatura de transição vítrea (Tg) aproximadamente acima da temperatura do corpo.

15. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que pelo menos cerca de 10% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

16. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que pelo menos cerca de 50% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

17. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que pelo menos cerca de 70% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

18. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que pelo menos cerca de 90% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

19. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que cerca de 100% da camada distal se separa prontamente mediante inserção do arranjo na pele.

20. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte das microestruturas tem um primeiro diâmetro dimensional transversal que é maior que um segundo diâmetro dimensional transversal.

21. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal selecionada do grupo consistindo de um losango, um retângulo e um oval.

22. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte das microestruturas tem uma forma dimensional transversal assimétrica.

23. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que uma concentração do pelo menos um polímero em uma solução de moldagem de polímero usada para formar as microestruturas está em uma  $C_E$  para o polímero.

24. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte das camadas proximais e/ou distais tem uma forma de funil (30).

25. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que as microestruturas são fixadas à primeira superfície do

suporte.

26. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parte do suporte forma a camada proximal.

27. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um substrato tendo uma primeira superfície e uma segunda superfície oposta à primeira superfície, onde a segunda superfície do suporte é fixada à primeira superfície do substrato.

28. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que a camada distal é compreendida do pelo menos um polímero e de cerca de 1-90% do pelo menos um agente terapêutico.

29. Aparelho de microestruturas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de o pelo menos um polímero tem um peso molecular entre cerca de 1-100K Da.

30. Aparelho de microestruturas, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a camada distal tem um primeiro diâmetro dimensional transversal que é maior que um segundo diâmetro dimensional transversal.

31. Método de fabricar um aparelho de microestruturas, caracterizado pelo fato de que compreende:

dissolver ou colocar em suspensão um agente terapêutico em um solvente para formar uma solução ou suspensão de agente terapêutico;

dissolver pelo menos um polímero em um solvente para formar uma solução de polímero, em que o polímero é (i) selecionado de (a) cerca de 50-100% de um polímero

hidrofóbico e (b) um polímero com uma temperatura de transição vítrea em cerca de 20-25°C ou acima disto; ou (ii) em uma concentração em uma solução de moldagem de polímero usada para formar a camada distal das microestruturas que está na sua concentração de entrelaçamento ( $C_E$ ) ou abaixo dela;

misturar a solução ou suspensão de agente terapêutico e a solução ou suspensão de polímero para formar uma solução ou suspensão de matriz de polímero;

dispensar a solução ou suspensão de matriz de polímero em um molde tendo um arranjo de cavidades de microestruturas; seguido por pressurização;

remover excesso de solução ou suspensão de matriz de polímero sobre a superfície de molde; e secar a matriz; e

dispensar uma camada de base ou de suporte sobre a superfície de molde; e

secar a camada de base ou de suporte;

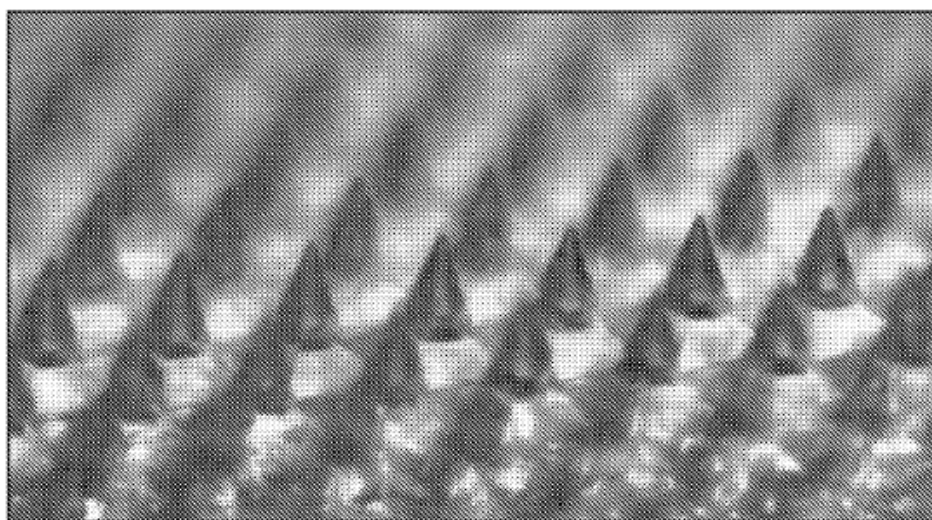
em que seleção do polímero é de tal maneira que pelo menos uma parte da camada distal se separa das microestruturas mediante inserção do aparelho de microestruturas.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

fixar a camada de base ou de suporte a um substrato.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

usar uma película dupla não tecida ou porosa revestida com adesivo para fixar a camada de base ou de suporte a um substrato.



**FIG. 1**

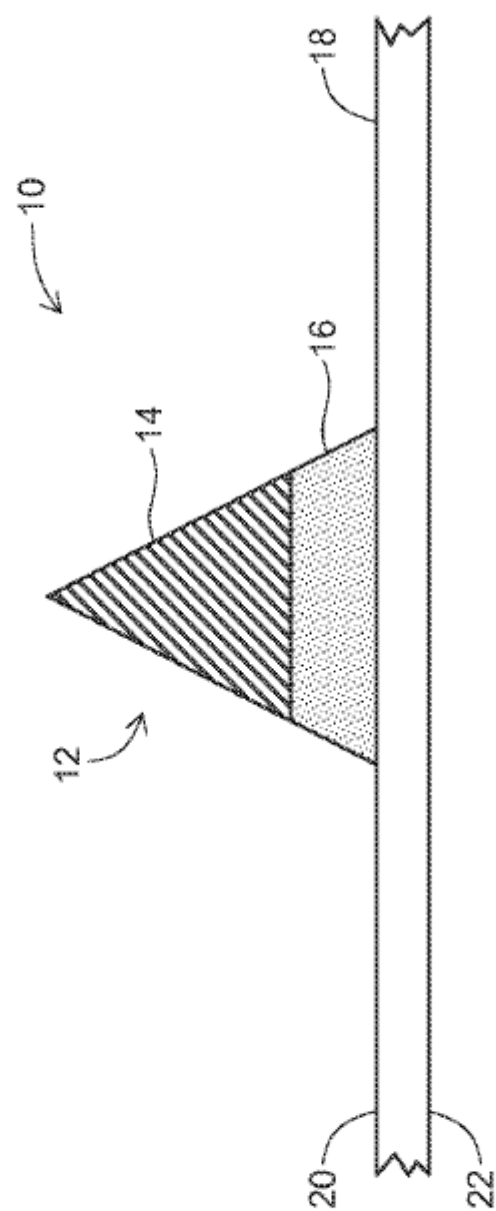
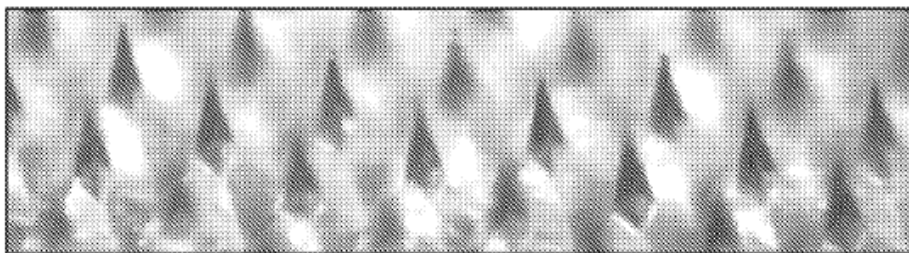
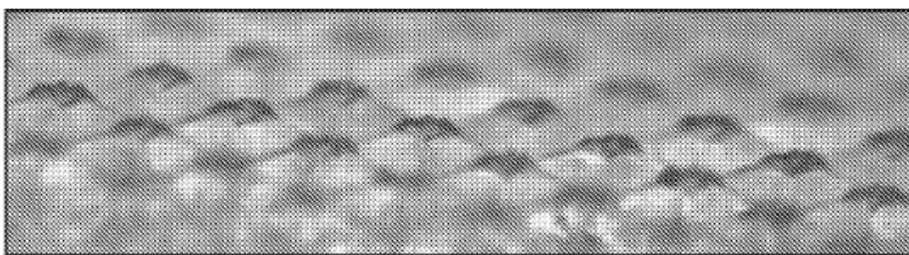


FIG. 2



**FIG. 3A**



**FIG. 3B**



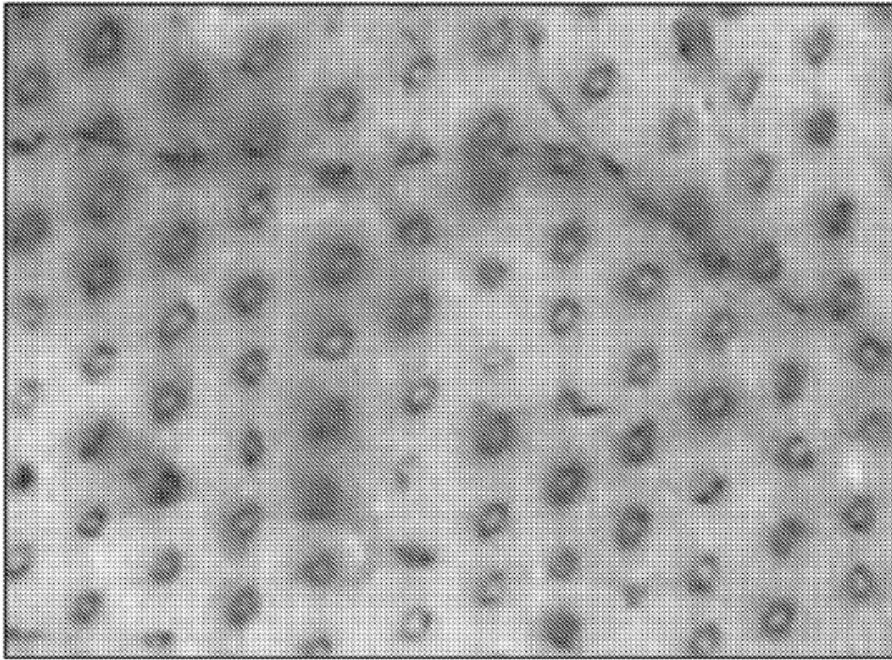


FIG. 4

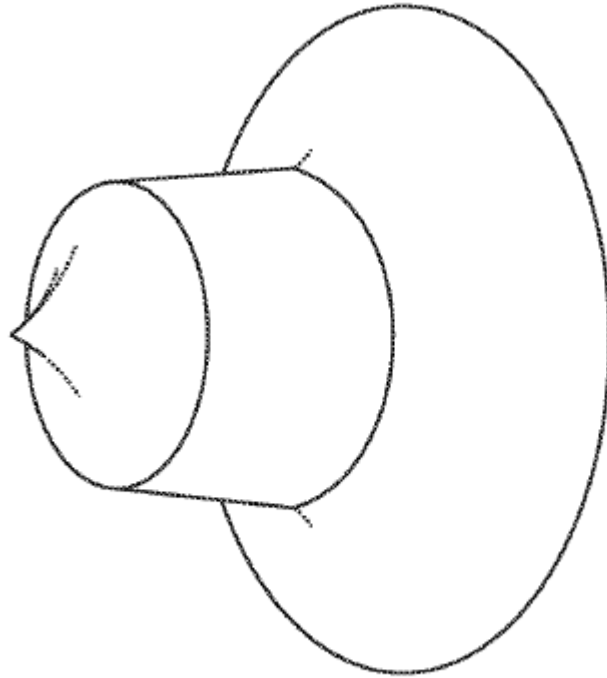


FIG. 5A

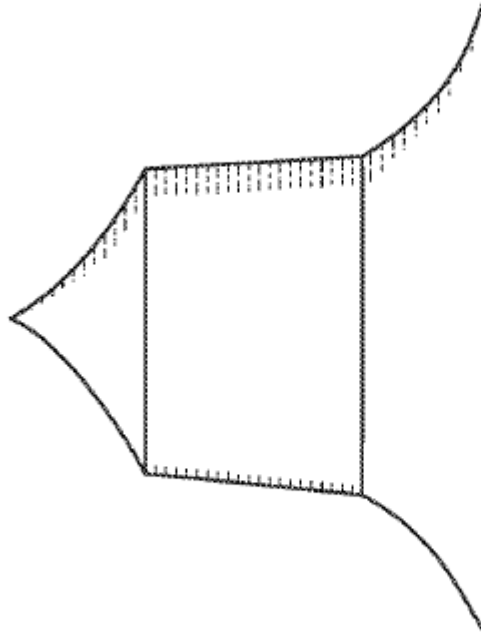
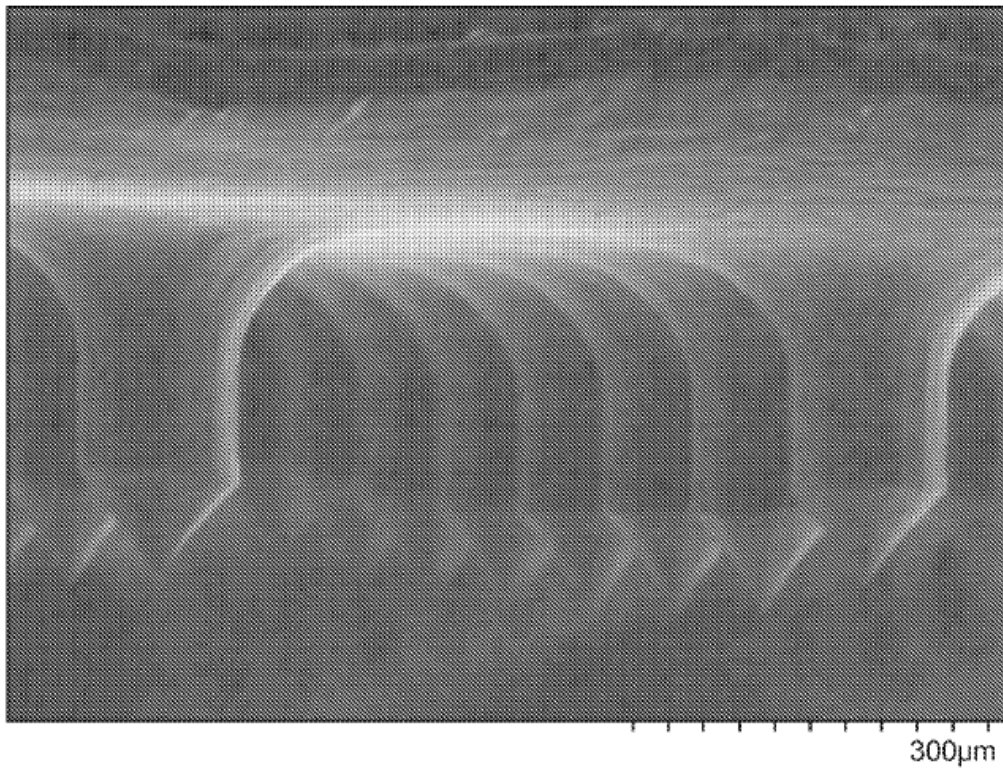


FIG. 5B



**Fig. 6**

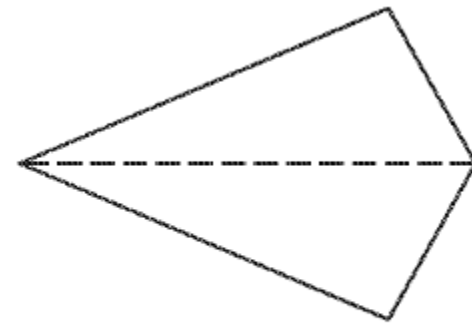


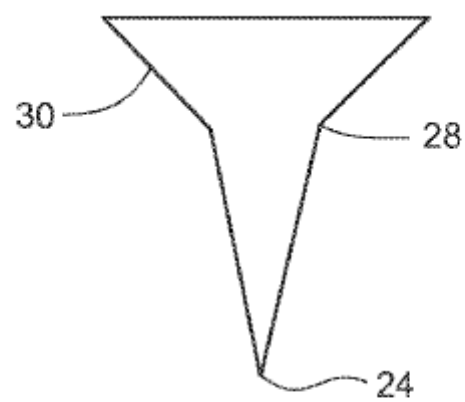
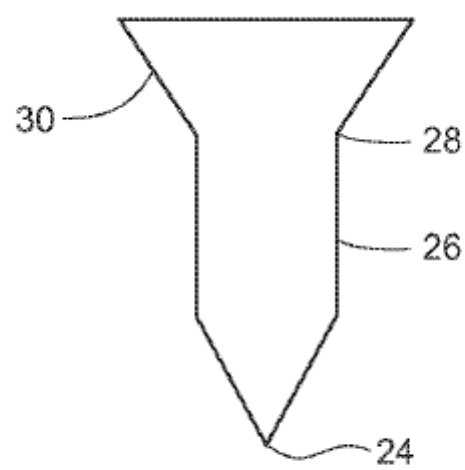
FIG. 7A



FIG. 7B



FIG. 7C

**FIG. 8A****FIG. 8B**