



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 169**

51 Int. Cl.:

A61M 5/32 (2006.01)

A61M 5/46 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 5/158 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05021412 .1**

86 Fecha de presentación : **29.06.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1625870**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Aguja para administración intradérmica de sustancias que tiene medios limitantes de la penetración.**

30 Prioridad: **29.06.2000 US 606909**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **Becton, Dickinson and Company**
1 Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US

72 Inventor/es: **Pettis, Ronald J.;**
Down, James A. y
Harvey, Noel G.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Aguja para administración intradérmica de sustancias que tiene medios limitantes de la penetración.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos y aparatos para la administración de sustancias a través de la piel.

Antecedentes de la invención

10

Las agujas convencionales se han usado desde hace tiempo para la administración de fármacos y otras sustancias a seres humanos y animales a través de la piel, y se han realizado esfuerzos considerables para llevar a cabo administraciones reproducibles y eficaces a través de la piel reduciendo o eliminando el dolor asociado con las agujas convencionales. Ciertos sistemas de administración transdérmica eliminan completamente las agujas, y se basan en mediadores químicos o fuerzas conductoras externas tales como corrientes iontoforéticas o sonoforesis para la ruptura del *stratum corneum* sin dolor y la administración de sustancias a través de la piel. Sin embargo, tales sistemas de administración intradérmica no son suficientemente reproducibles y producen resultados clínicos variables.

15

La ruptura mecánica del *stratum corneum* se cree todavía que es el método más reproducible de administración de sustancias a través de la piel, y proporciona el mayor grado de control y de reproducibilidad. Las inyecciones intramusculares (IM) y subcutáneas (SC) son las rutas de administración más comúnmente usadas. La dermis yace debajo del *stratum corneum* y la epidermis, comenzando a una profundidad de alrededor de 60-120 μm debajo de la piel en los seres humanos, y es de 1-2 mm de espesor aproximadamente. Sin embargo, la inyección intradérmica (ID) se usa raramente debido a la dificultad de la colocación correcta de la aguja en el espacio intradérmico, la dificultad de mantener la posición de la aguja en el espacio intradérmico y la carencia de información y conocimiento de los perfiles farmacocinéticos para la administración (ID) de muchos fármacos. Además, se sabe poco de los límites de absorción del fluido en el tejido de la dermis y el efecto del tiempo en la estabilidad del fármaco depositado. Sin embargo, la administración ID de los fármacos y otras sustancias puede tener varias ventajas. El espacio intradérmico está próximo al lecho capilar que permite la absorción y la distribución sistémica de la sustancia pero está encima de la red de nervio periférico lo que puede reducir o eliminar el dolor de la inyección. Además, hay más lugares de inyección ID adecuados y accesibles para un paciente comparado con los lugares de administración SC recomendados actualmente (limitados esencialmente al abdomen y el muslo).

20

25

30

Avances recientes en el diseño de las agujas han reducido el dolor asociado con las inyecciones. Agujas más pequeñas y afiladas reducen el daño de los tejidos y por tanto disminuyen la cantidad de mediadores de la inflamación liberados. De particular interés a este respecto son las microagujas, que son típicamente de menos de 0,2 mm de grueso y menos de 2 mm de largo. Están normalmente fabricadas de silicona, plástico o metal y pueden ser huecas para la administración o muestreo de sustancias a través del lumen (véase, por ejemplo, los documentos de patente de los Estados Unidos N° 3.964.482; N° 5.250.023; N° 5.876.582; N° 5.591.139; N° 5.801.057; N° 5.928.207; el documento de patente internacional WO 96/17648) o las agujas pueden ser sólidas (véase, por ejemplo, el documento de patente de los Estados Unidos N° 5.879.326; el documento de patente internacional WO 96/37256). Mediante la selección de una longitud de aguja adecuada, la profundidad de la penetración de la microaguja puede controlarse para evitar la red de nervios periféricos de la piel y reducir o eliminar la sensación de dolor. El diámetro extremadamente pequeño de la microaguja y su agudeza también contribuye a una sensación reducida durante la inyección. Se sabe que las microagujas perforan mecánicamente el *stratum corneum* y aumentan la permeabilidad de la piel (documento de patente de los Estados Unidos N° 5.003.987). Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que, en el caso de las microagujas, la perforación del *stratum corneum* solo no es suficiente para la administración intradérmica de sustancias clínicamente eficaces. Es decir, otros factores afectan la habilidad para la administración intradérmica de sustancias por medio de agujas de medida pequeña de manera que produzcan una respuesta clínica eficaz de la sustancia.

35

40

45

50

El documento de patente de los Estados Unidos N° 5.848.991 describe dispositivos para la administración controlada de fármacos a una profundidad limitada de la piel que corresponde a alrededor de 0,3-3,0 mm y sugiere que tales dispositivos son útiles para la administración de una variedad de fármacos, que incluye las hormonas. El documento de patente de los Estados Unidos N° 5.957.895 también describe un dispositivo para la administración controlada de fármacos en donde la aguja puede penetrar la piel hasta una profundidad de 3 mm o menos. El fluido en el depósito presurizado del dispositivo se descarga gradualmente por presión del gas a través de la aguja en un intervalo predefinido, por ejemplo, una solución de insulina administrada en 24 horas. Ninguna de estas patentes indica que la administración usando los dispositivos produzca una respuesta clínica eficaz. Kaushik, *et al.* han descrito la administración de insulina en la piel de ratas diabéticas vía microagujas con una reducción detectable en las concentraciones de glucosa en sangre. Estos autores no describen la profundidad de la penetración de la microaguja ni describen ningún resultado que sugiera la utilidad clínica de la respuesta de la glucosa usando este método de administración. Además, no hay evidencia de la seguridad o reproducibilidad del volumen de la administración usando dicho dispositivo. El documento de patente internacional WO 99/64580 sugiere que las sustancias pueden administrarse en la piel vía microagujas a velocidades relevantes clínicamente. Sin embargo, fallan en apreciar que la eficacia clínica es dependiente de la administración exacta, cuantitativa y reproducible de un volumen o cantidad de fármaco y la recaptación y distribución farmacocinética de esa sustancia desde el tejido de la dermis.

55

60

65

Compendio de la invención

La presente invención mejora la utilidad clínica de la administración ID de fármacos y otras sustancias a seres humanos o animales. Los usos según la invención envuelven métodos que emplean agujas de medida pequeña, especialmente microagujas, colocadas en el espacio intradérmico para administrar la sustancia al espacio intradérmico como un bolo o por infusión. Se ha descubierto que la colocación del orificio de salida de la aguja dentro de la piel es crítica para el suministro eficaz de las sustancias activas vía agujas de medida pequeña para prevenir el goteo de la sustancia fuera de la piel y para mejorar la absorción dentro del espacio intradérmico. La infusión ID es un método preferido para la administración en los usos según la invención ya que se requieren presiones más bajas para la administración. Esto también reduce la cantidad de sustancia perdida en la superficie de la piel debido a la presión interna que aumenta según el fluido se acumula dentro de la piel antes de la absorción. Esto es, la infusión minimiza la efusión de la sustancia fuera del tejido. La infusión también tiende a reducir la inflamación dolorosa y la distensión del tejido y reduce la presión interna en comparación con la correspondiente dosis de bolo. La farmacocinética de los fármacos de hormonas administrados según los métodos de la invención se ha encontrado que es muy similar a la farmacocinética de la administración convencional SC del fármaco, indicando que la administración ID según los métodos de la invención produce probablemente un resultado clínico similar (por ejemplo, eficacia similar) con la ventaja de la reducción o eliminación del dolor en el paciente. Los dispositivos de administración que colocan el orificio de salida de la aguja a una profundidad apropiada en el espacio intradérmico y controlan el volumen y ritmo de la administración del fluido proporcionan la administración exacta de la sustancia a la localización deseada sin pérdidas.

Descripción de las figuras

Fig. 1 ilustra los resultados del Ejemplo 1 para las concentraciones de insulina en plasma durante la infusión SC y ID de insulina.

Fig. 2 ilustra los resultados del Ejemplo 1 para las concentraciones de glucosa en sangre durante la infusión SC y ID de insulina.

Fig. 3 ilustra los resultados del Ejemplo 1 para las concentraciones de PTH en plasma durante la infusión SC y ID de PTH.

Fig. 4 ilustra los resultados del Ejemplo 2 para las concentraciones de insulina en plasma durante la infusión SC y ID de insulina a 2 U/hora.

Fig. 5 ilustra los resultados del Ejemplo 2 para las concentraciones de glucosa en plasma durante la infusión SC y ID de insulina a 2 U/hora.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona la administración de un fármaco o de otras sustancias a un ser humano o animal vía un dispositivo que penetra la piel a la profundidad del espacio intradérmico. El fármaco o sustancia se administra dentro del espacio intradérmico a través de una o más agujas huecas del dispositivo. Las sustancias infundidas según los métodos de la invención se ha encontrado que muestran una farmacocinética similar a la observada para la misma sustancia administrada por inyección SC, pero la inyección ID es esencialmente indolora. Los métodos son particularmente aplicables a la terapia hormonal, incluyendo la administración de insulina y la administración de la hormona paratiroidea (PTH).

El dispositivo de inyección usado para la administración ID según la invención no es crítico siempre que penetre la piel de un sujeto a una profundidad suficiente para penetrar el espacio intradérmico sin sobrepasarlo. En la mayoría de los casos, el dispositivo penetrará la piel a una profundidad de alrededor de 0,5-3 mm, preferiblemente alrededor de 1-2 mm. Los dispositivos pueden comprender agujas de inyección convencionales, catéteres o microagujas de todo tipo conocido, empleadas en forma de aguja única o en conjuntos de agujas múltiples. El término "aguja" y "agujas" como se usan aquí se intenta que comprenda todas las estructuras similares de tales agujas. Las agujas son de medida pequeña tal como microagujas (o sea, más pequeñas que alrededor de la medida 25; típicamente alrededor de la medida 27 - 35). La profundidad de penetración de la aguja puede ser controlada manualmente por el practicante, con o sin la asistencia de medios de indicación para mostrar cuando se alcanza la profundidad deseada. Preferiblemente, sin embargo, el dispositivo tiene medios estructurales para limitar la penetración en la piel hasta la profundidad del espacio intradérmico. Tales medios estructurales pueden incluir limitar la longitud de la aguja o catéter disponible para la penetración de modo que sea no más largo que la profundidad del espacio intradérmico. Esto se consigue típicamente por medio de un área ampliada o centro asociado con el fuste de la aguja, o para los conjuntos de agujas puede tomar la forma de una estructura posterior o una plataforma a la que las agujas se unen (véase, por ejemplo, el documento de patente de los Estados Unidos N° 5.879.326; los documentos de patente internacional WO 96/37155; WO 96/37256). Las microagujas son particularmente bien adecuadas para este propósito, ya que la longitud de la microaguja se varía fácilmente durante el proceso de fabricación y se producen rutinariamente microagujas de menos de 1 mm de longitud. Las microagujas son también muy agudas y de muy pequeña medida (típicamente de alrededor de medida 33 o menor) para adicionalmente reducir el dolor y otras sensaciones durante la inyección o infusión. Pueden usarse en la invención como microagujas individuales de lumen único o microagujas múltiples que pueden ensamblarse o fabricarse en disposiciones lineales o en disposiciones de dos dimensiones para aumentar el ritmo de

la administración o la cantidad de sustancia administrada en un periodo dado de tiempo. Las microagujas pueden ser incorporadas dentro de una variedad de dispositivos tales como soportes y envolturas que pueden también servir para limitar la profundidad de la penetración o en conjuntos de catéteres. Los dispositivos usados en la invención pueden incorporar también depósitos para contener la sustancia antes de la administración o bombeo u otros medios de administración del fármaco u otra sustancia a presión. Alternativamente, el dispositivo que soporta las microagujas puede estar unido externamente a dichos componentes adicionales.

Se ha encontrado que ciertas características del protocolo de la administración intradérmica son esenciales para la farmacocinética clínicamente eficaz y la seguridad de la dosis. Primeramente, se ha encontrado que la colocación del extremo de la aguja dentro de la piel afecta significativamente estos parámetros. El orificio de salida de las agujas de medida más pequeña con bisel tiene una longitud expuesta relativamente grande (la “elevación” vertical del orificio de salida). Aunque la punta de la aguja puede colocarse a la profundidad deseada dentro del espacio intradérmico, la gran longitud expuesta del orificio de salida de la aguja permite que la sustancia que se está administrando se deposite a una profundidad mucho menor cerca de la superficie de la piel. Como resultado, la sustancia tiende a difundirse fuera de la piel debido a la presión ejercida por la piel misma y a la presión originada por la acumulación del fluido de la inyección o infusión. Por ejemplo, frecuentemente se menciona que las microagujas de 200 μm son un medio apropiado para la administración de sustancias a través de la piel. Nosotros hemos encontrado que sin embargo incluso si el orificio de salida de la aguja está en la punta de dicha microaguja (sin ningún bisel) la sustancia se deposita a una profundidad demasiado superficial para permitir que la piel selle el espacio alrededor de la aguja y la sustancia fácilmente se difunde en la superficie de la piel. Las microagujas más cortas como éstas solo sirven para permeabilizar la piel y no proporcionan suficiente control de la dosis para ser útiles clínicamente. Al contrario que estas, las microagujas útiles en la invención tienen una longitud suficiente para penetrar el espacio intradérmico (la “profundidad de penetración”) y un orificio de salida a una profundidad dentro del espacio intradérmico (la “profundidad del orificio de salida”) que permiten a la piel formar un sello alrededor de la aguja contra la presión que tiende a forzar a la sustancia transportada hacia la superficie de la piel. En general, la aguja no es más de alrededor de 2 mm de largo, preferiblemente alrededor de 300 μm a 2 mm de largo, más preferiblemente alrededor de 500 μm a 1 mm de largo. El orificio de salida de la aguja está típicamente a una profundidad de alrededor de 250 μm a 2 mm cuando se inserta la aguja en la piel, preferiblemente a una profundidad de alrededor de 750 μm a 1,5 mm, y lo más preferible a una profundidad de alrededor de 1 mm. La altura expuesta del orificio de salida de la aguja y la profundidad a que está el orificio de salida dentro del espacio intradérmico influye en la magnitud del sellado por la piel alrededor de la aguja. O sea, a una mayor profundidad un orificio de salida de aguja con una mayor altura expuesta todavía sellará eficientemente mientras que un orificio de salida con la misma altura expuesta no sellará eficientemente si se la coloca más superficialmente dentro del espacio intradérmico. Típicamente, la altura expuesta del orificio de salida de la aguja será de 0 a alrededor de 1 mm, preferiblemente de 0 a alrededor de 300 μm . Un orificio de salida de la aguja con una altura expuesta de 0 no tiene bisel y está en la punta de la aguja. En este caso, la profundidad del orificio de salida es la misma que la profundidad de penetración de la aguja. Un orificio de salida de la aguja que está formado o por un bisel o por una apertura en el lado de la aguja tiene una altura expuesta que puede medirse.

Segundo, se ha encontrado que la presión de la inyección o infusión debe ser cuidadosamente controlada debido a la gran presión que se ejerce durante la administración ID. En la técnica anterior se conocen dispositivos de presión de gas que tienden a desviaciones en el ritmo de la administración. Es por lo tanto preferible administrar la sustancia haciendo una presión constante directamente en la interfase líquida, ya que esto proporciona una velocidad de transporte más constante lo que es esencial para optimizar la absorción y obtener la farmacocinética deseada. Es también deseable controlar el ritmo de administración y el volumen para prevenir la formación de hematomas en el punto de administración y para prevenir que la presión empuje a la aguja fuera de la piel. El ritmo de administración y volúmenes adecuados para obtener estos efectos con una sustancia específica puede determinarse experimentalmente con habilidad ordinaria. Esto es, en general el tamaño de los hematomas aumenta a mayor velocidad de administración de la infusión y aumenta con un mayor volumen de inyección de bolo. Sin embargo, puede ajustarse el tamaño y número de microagujas y cómo están situadas de cerca las unas a las otras a fin de mantener una velocidad de administración o un volumen deseados sin efectos nocivos para la piel o para la estabilidad de las agujas en la piel. Por ejemplo, aumentando el espacio entre las agujas en un dispositivo de conjunto de microagujas o usando agujas de menor diámetro reduce el aumento de presión causado por el fluido no absorbido en la piel. Dicha presión causa hematomas y empuja a la aguja fuera de la piel. Diámetros menores y el aumento del espacio entre múltiples agujas permiten también una absorción más rápida con una mayor velocidad de administración o con volúmenes mayores. Además, hemos descubierto que la infusión ID o inyección a menudo produce concentraciones en el plasma del fármaco más altas que cuando se usa la administración SC convencional, particularmente con fármacos que son susceptibles a la degradación *in vivo* o aclaramiento. Esto puede permitir, en algunos casos, usar dosis menores de la sustancia que se administra a través de las microagujas por vía ID, lo que reduce además la preocupación en cuanto a ampollas y presión.

Los métodos de administración contemplados en la invención incluyen las dos administraciones por bolo e infusión de fármacos y otras sustancias a seres humanos o animales. Una dosis de bolo es una dosis única dada en una unidad única de volumen en un periodo de tiempo relativamente breve, típicamente menor de alrededor de 5-10 min. La administración por infusión comprende el administrar un fluido a una velocidad seleccionada (que puede ser constante o variable) en un periodo de tiempo relativamente más largo, típicamente mayor de alrededor de 5-10 min. Para administrar una sustancia según la invención, se coloca la aguja en el espacio intradérmico y la sustancia se administra a través del lumen de la aguja dentro del espacio intradérmico donde puede actuar localmente o ser absorbida por el torrente sanguíneo y ser distribuida sistémicamente. La aguja puede estar conectada a un depósito que contiene la

sustancia que va a ser administrada. La administración desde el depósito al espacio intradérmico puede ocurrir pasivamente (sin aplicar presión externa a la sustancia que se administra) o activamente (aplicando presión). Ejemplos de medios preferidos para generar presión incluyen bombas, jeringas, membranas de elastómero, presión osmótica o muelles de Belleville o arandelas. Véase, por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.957.895; N° 5.250.023; los documentos de patente internacional WO 96/17648, WO 98/11937; WO 99/03521. Si se desea, el ritmo de administración de la sustancia puede controlarse de forma variable con los medios de generación de presión. Como resultado, la sustancia entra en el espacio intradérmico y se absorbe en una cantidad y a una velocidad suficiente para producir un resultado clínicamente eficaz. "Resultado clínicamente eficaz" significa una respuesta biológica clínicamente útil que es consecuencia de la administración de una sustancia. Por ejemplo, la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición es un resultado clínicamente eficaz, tal como un control clínicamente adecuado de las concentraciones de azúcar en la sangre (insulina), un tratamiento clínicamente adecuado de una deficiencia hormonal (PTH, hormona de crecimiento), la expresión de inmunidad protectora (vacunas), o un tratamiento clínicamente adecuado de la toxicidad (antitoxinas). Como ejemplo adicional, un resultado clínicamente eficaz incluye también el control del dolor (por ejemplo, usando triptanos, opiáceos, analgésicos, anestésicos etc.), trombosis (por ejemplo, usando heparina, cumadina, warfarina etc.) y control o eliminación de una infección (por ejemplo, usando antibióticos).

Ejemplo 1

La infusión ID de insulina se demostró usando una aguja de acero inoxidable de medida 30 doblada en la punta en un ángulo de 90° de manera que la longitud de penetración posible en la piel era de 1-2 mm. El orificio de salida de la aguja (la punta de la aguja) estaba a una profundidad de 1,7-2,0 mm en la piel cuando la aguja estaba metida dentro y la altura expuesta del orificio de salida de la aguja era de 1,0-1,2 mm. Se incluyó la aguja como parte de un dispositivo de administración semejante al descrito en la patente de Estados Unidos N° 5.957.895, y la presión de infusión en el depósito de insulina se hizo por medio de un muelle plástico de Belleville con velocidad de flujo medido por gravimetría de 9 U/hr (90 μ l/hr). Las velocidades de flujo correspondientes de las infusiones SC de control se establecieron usando bombas de infusión de insulina de MiniMed 507 y juego de catéteres de Disetronic SC. Se impidió la secreción basal de insulina en los cerdos por infusión de acetato de octreótido (Sandostatin®, Sandoz Pharmaceuticals, East Hanover, NJ), y se indujo la hiperglucemia por infusión concomitante de glucosa al 10%. Después de un periodo de inducción y línea base de dos horas se administró insulina por infusión durante 2 horas, seguido de un periodo de lavado b. Se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de insulina con un radioinmunoensayo comercial (Coat-A-Count® Insulin, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), y los valores de glucosa en sangre se midieron con un monitor comercial (Accu-check Advantage®, Boehringer Mannheim Corp. Indianápolis, IN). Las concentraciones en el plasma de insulina normalizadas por peso y los valores correspondientes de la glucosa en sangre se muestran en la Fig. 1 y Fig. 2. Los datos indican concentraciones en el plasma de insulina y periodos de iniciación semejantes para la infusión vía ID e infusión convencional vía SC. La disminución de la respuesta de la glucosa en la sangre es también semejante en las dos. Aunque 9 U/hr es una velocidad de administración más alta que la que se usa típicamente en la práctica médica, estos resultados demuestran también la habilidad de los tejidos dérmicos para absorber fácilmente y distribuir medicamentos que se administran por infusión por esta vía.

Se realizó un experimento semejante usando hormona paratiroidea humana 1-34 (PTH). Se administró PTH por infusión durante un periodo de 4 horas, seguido de un periodo de aclaración de 2 horas. Se controló la velocidad de flujo con una bomba de jeringa de Harvard. La infusión SC de control se hizo a través de una aguja estándar de medida 31 insertada en el espacio SC lateral de la piel usando una técnica de inyección de "pinch-up" (dos dedos). La infusión ID se realizó a través de la aguja doblada de medida 30 descrita anteriormente. Se administró una infusión ID de solución de PTH de 0,64 mg/ml a una velocidad de 75 μ l/hr. Las concentraciones en el plasma de PTH normalizadas por peso corporal se muestran en la Fig. 3. Estos datos demuestran la eficacia de esta vía de administración para otros fármacos hormonales, puesto que indican que la infusión ID puede actualmente proporcionar concentraciones en el plasma mayores para fármacos que son susceptibles a la degradación biológica *in vivo* o aclaración.

Ejemplo 2

Se demostró la administración de insulina vía ID en cerdos usando una microaguja de silicona hueca conectada con un catéter estándar. El catéter estaba unido a una bomba de insulina MiniMed 507 para controlar la administración del fluido.

Se fabricó una microaguja hueca de lumen único (longitud total 2 mm y 200 x 100 μ m de diámetro exterior, que corresponde a alrededor de la medida 33) con un orificio de salida de 1,0 μ m desde la punta (100 μ m de altura expuesta) usando procedimientos conocidos en la técnica (documento de patente de Estados Unidos N° 5.928.207) y acoplada con un catéter de orificio pequeño que se usa corrientemente en infusiones de insulina (Disetronic). Se colocó el extremo distal de la microaguja en el catéter de plástico y se pegó en su sitio con resina de epoxy para formar un centro limitante de la profundidad. El orificio de salida de la aguja se colocó aproximadamente a 1 mm del centro de epoxy, de manera que se limitaba la penetración del orificio de salida de la aguja en la piel a aproximadamente 1 mm, lo que se corresponde con la profundidad del espacio intradérmico en el cerdo. Se confirmó la potencia del curso del fluido visualmente, y no se observaron obstrucciones a las presiones originadas por una jeringa estándar de 1 cc. Se conectó el catéter a una bomba externa de infusión de insulina (MiniMed 507) con una conexión Integral Luer en la salida del catéter.

ES 2 303 169 T3

Se llenó la bomba con insulina Humalog™ (LisPro) (Lilly) y el catéter y la microaguja se cebaron con insulina de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se administró una solución de Sandostatin® vía la infusión IV a un cerdo anestesiado para suprimir la función pancreática basal y la secreción de insulina. Después de un periodo de inducción apropiado y toma de muestras de línea base, se insertó la microaguja cebada perpendicularmente a la superficie de la piel en el lomo del animal hasta el punto de parado. Se inició la infusión de insulina a una velocidad de 2 U/hr y se continuó durante 4,5 hr. Se tomaron muestras de sangre periódicamente y se analizaron para la concentración sérica de insulina y los valores de glucosa en sangre usando los procedimientos del Ejemplo 1. Las concentraciones de insulina de línea base antes de la infusión estaban en el límite de detección del ensayo, como se muestra en la Fig. 4. Después de la iniciación de la infusión, las concentraciones séricas de insulina mostraron un aumento que era conmensurado con las velocidades programadas de la infusión. Las concentraciones de glucosa en sangre mostraron también una disminución correspondiente en relación a los controles negativos (NC) y este descenso fue semejante al descenso observado en la infusión convencional SC (Fig. 5).

En este experimento se demostró que la microaguja atraviesa adecuadamente la barrera de la piel y transporta el fármaco *in vivo* a una velocidad farmacéuticamente relevante. Se demostró que la infusión ID de insulina es una vía de administración farmacocinéticamente aceptable, y se demostró también la respuesta farmacodinámica de reducción de la glucosa en sangre. Estos datos indican una fuerte probabilidad de resultados farmacológicos exitosos en la administración ID de hormonas y otros fármacos en seres humanos según los métodos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una aguja para la administración intradérmica de una sustancia dentro de la piel que comprende medios para limitar la penetración de la aguja dentro de la piel y que tiene un orificio de salida que tiene una altura expuesta posicionada en relación a los medios que limitan la penetración, tal que cuando la aguja se inserta dentro de la piel a una profundidad determinada por los medios que limitan la penetración, el orificio de salida está a una profundidad de alrededor de 250 μm a 2 mm y dentro del espacio intradérmico, dicha profundidad es suficiente para permitir a la piel el sellado alrededor de la aguja cuando se usa y sustancialmente prevenir las pérdidas de sustancia en la superficie de la piel.
2. La aguja según la reivindicación 1, en donde el orificio de salida está a una profundidad de alrededor de 750 μm a 1,5 mm cuando la aguja se inserta dentro de la piel.
3. La aguja según la reivindicación 1, que es de alrededor de 300 μm a 2 mm de larga.
4. La aguja según la reivindicación 3, que es de alrededor de 500 μm a 1 mm de larga.
5. Un dispositivo para administración intradérmica de una sustancia dentro de la piel que comprende la aguja según la reivindicación 1, y un depósito de fluido en comunicación con la aguja.
6. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 5, que además comprende medios generadores de presión para la administración de la sustancia a través de la aguja.
7. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 6, en donde los medios generadores de presión proporcionan control variable de la velocidad de administración de la sustancia.
8. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 7, en donde el dispositivo no funciona por presión gaseosa.
9. Una aguja según se reivindicó en la reivindicación 1, en donde los medios limitantes de la penetración comprenden un tope asociado con el fuste de la aguja.
10. Una aguja según se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el orificio de salida no tiene altura expuesta medible y la profundidad del orificio de salida es la misma que la profundidad de la penetración de la aguja.
11. Una aguja según se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el orificio de salida tiene una altura expuesta medible.
12. Una aguja según se reivindicó en la reivindicación 11, en donde el orificio de salida está formado por un bisel.
13. Una aguja según se reivindicó en la reivindicación 11, en donde el orificio de salida está formado por una apertura en el lateral de la aguja.
14. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 5, en donde la sustancia es insulina u hormona paratiroidea.
15. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 5, en donde la sustancia es un analgésico o un anestésico.
16. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 15, en donde la sustancia es un opiáceo o un triptano.
17. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 5, en donde la sustancia es heparina, cumadina o warfarina.
18. Un dispositivo según se reivindicó en la reivindicación 5, en donde la sustancia es un antibiótico.
19. La aguja de la reivindicación 1, en donde la aguja es más pequeña que la de alrededor de la medida 25.
20. La aguja de la reivindicación 1, en donde el orificio de salida tiene una altura expuesta de alrededor de 0 a 1 mm.
21. La aguja de la reivindicación 1, en donde el orificio de salida tiene una altura expuesta de alrededor de 0 a 300 μm .
22. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde la velocidad de administración o volumen administrado se controlan espaciando múltiples agujas, el diámetro de las agujas o el número de agujas.

ES 2 303 169 T3

23. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde la velocidad de administración y volumen administrado de la sustancia se controlan para prevenir la formación de hematomas en el lugar de la inyección y para prevenir la expulsión de la aguja.

5 24. El dispositivo de la reivindicación 5, en donde desde el espacio intradérmico se absorbe sistémicamente una cantidad clínicamente útil de una sustancia.

25. El dispositivo de la reivindicación 6, en donde la velocidad de administración y volumen administrado de la sustancia se controlan de forma que se previene sustancialmente el goteo de la sustancia en la superficie de la piel.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

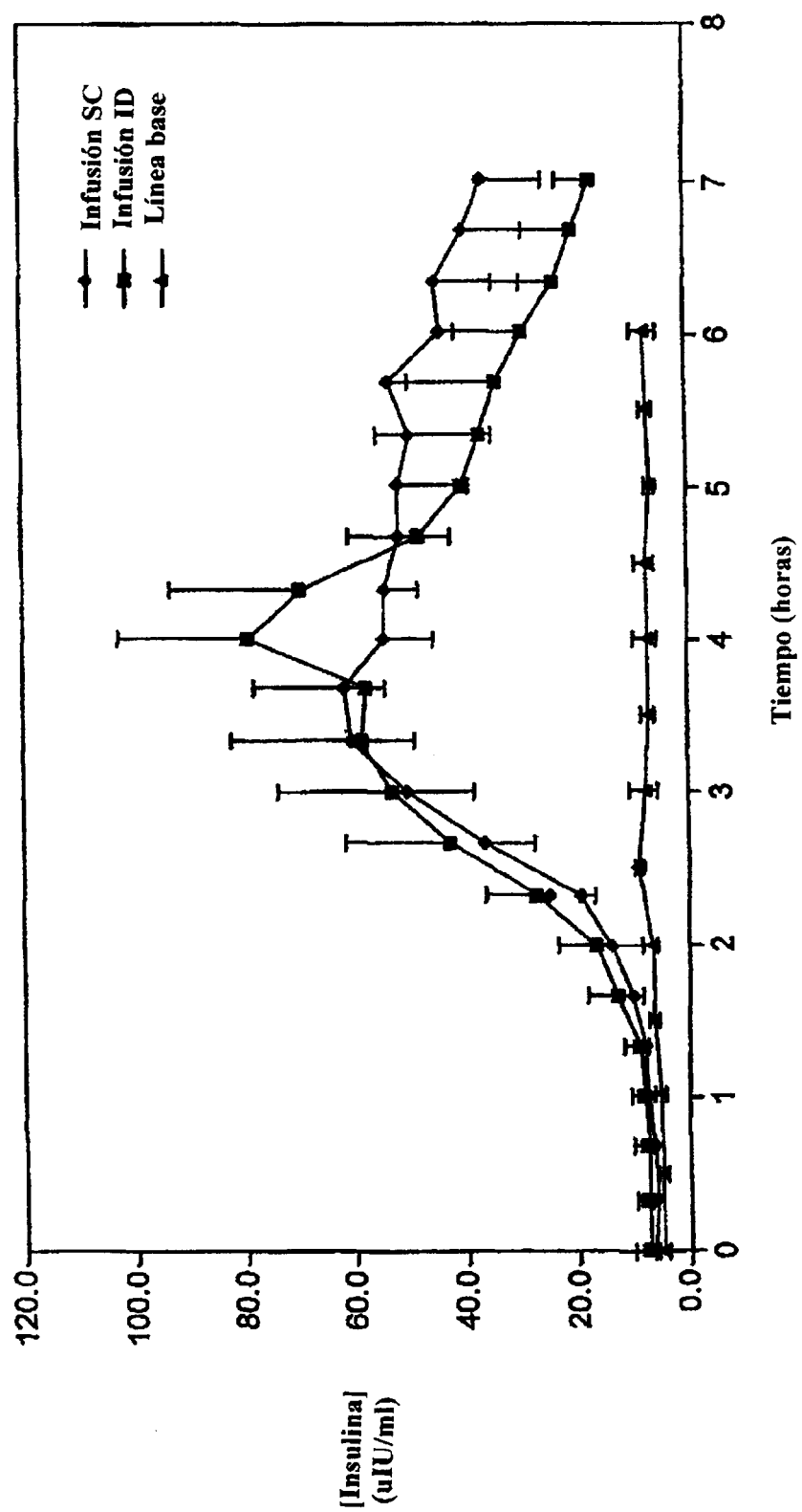


FIG. 2

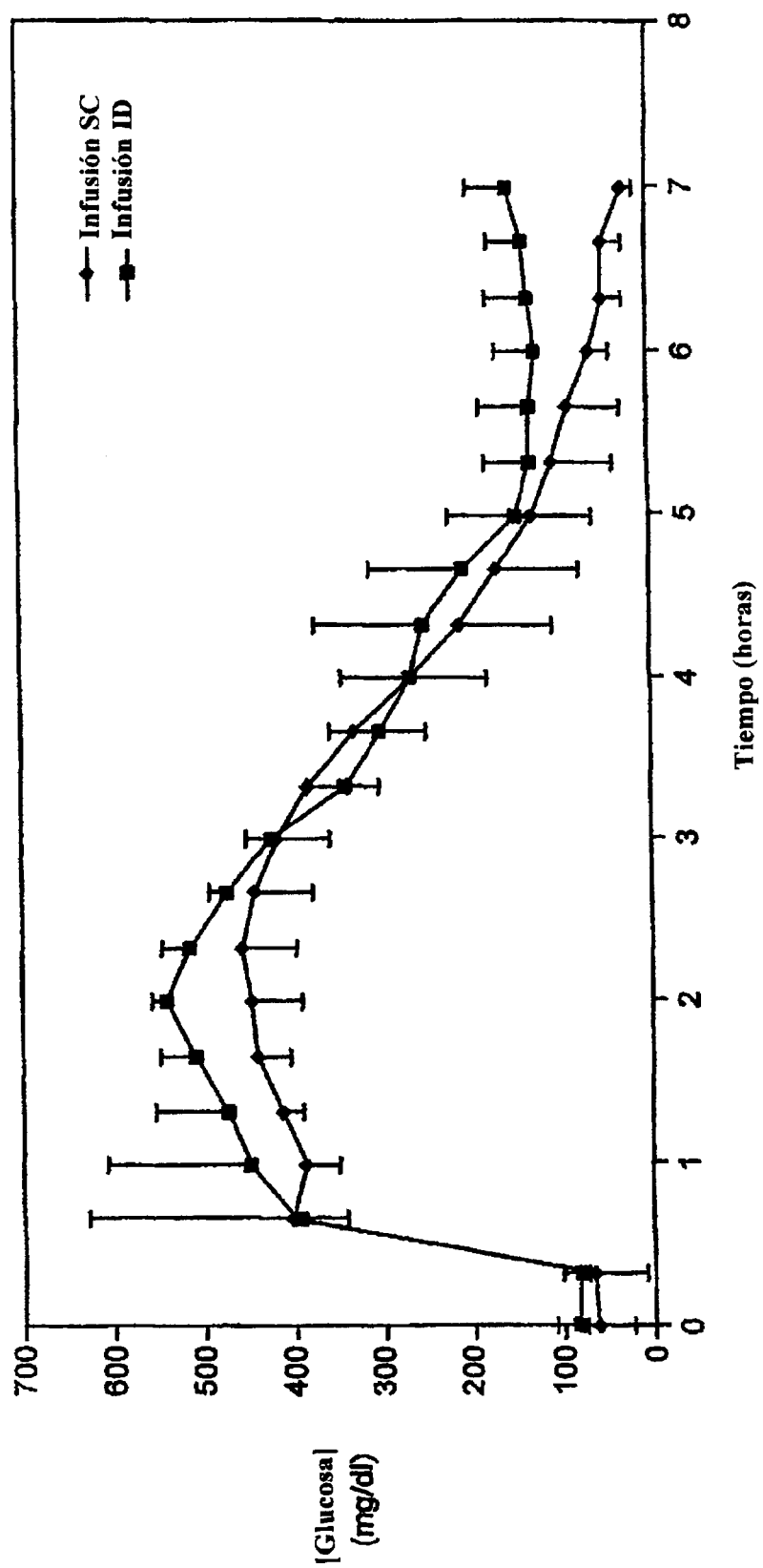


FIG. 3

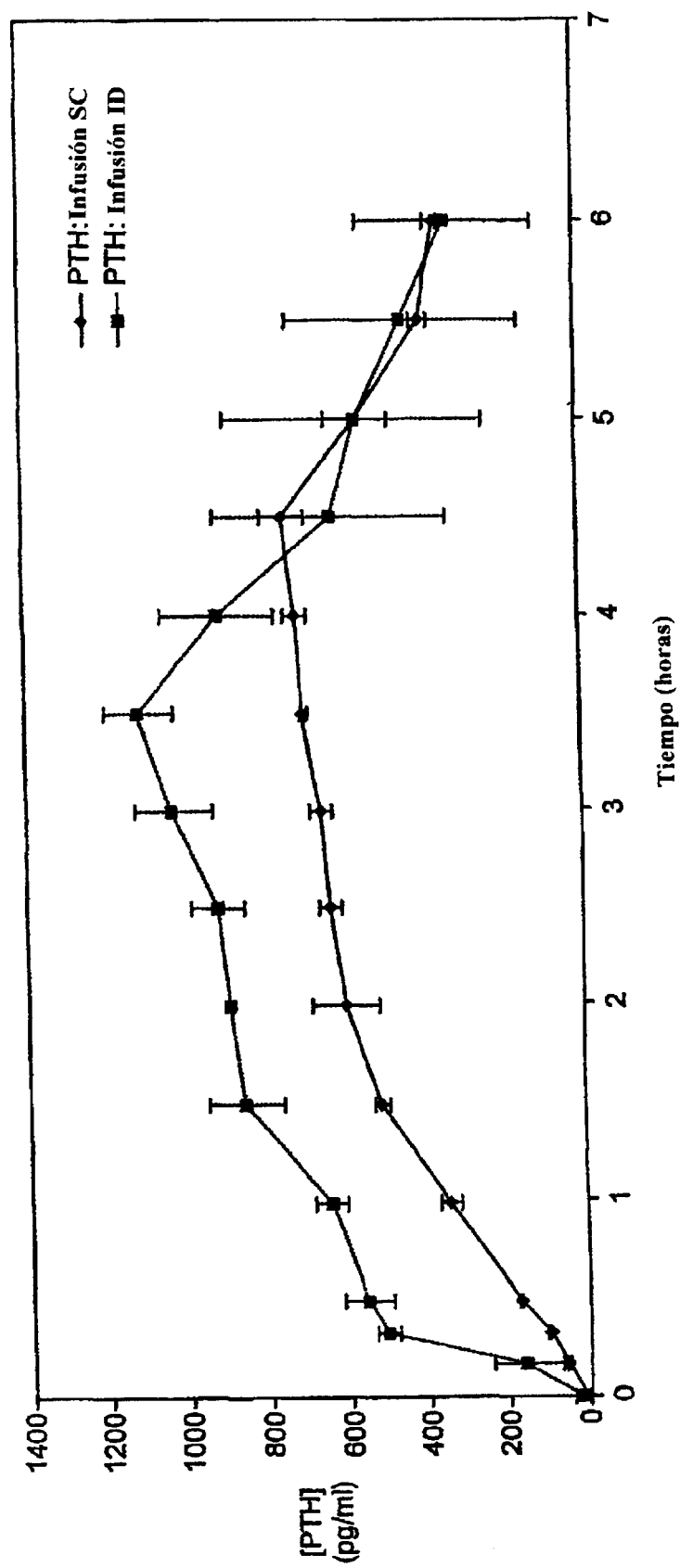


FIG. 4

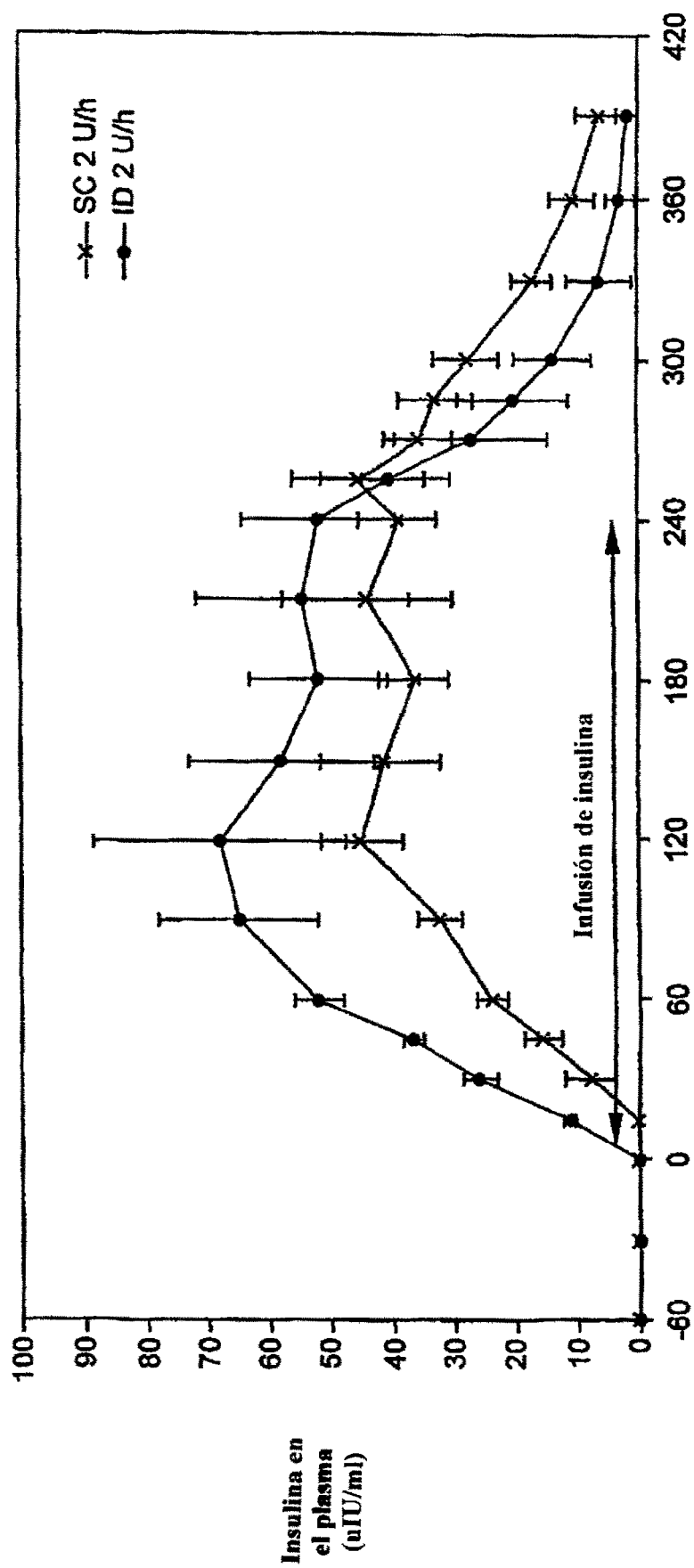


FIG. 5

