

(11) Número de Publicação: **PT 1625870 E**

(51) Classificação Internacional:

A61M 5/32 (2007.10) **A61M 5/46** (2007.10)
A61M 37/00 (2007.10) **A61M 5/158** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.06.29**

(30) Prioridade(s): **2000.06.29 US 606909**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.02.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.28**
169/2008

(73) Titular(es):

BECTON, DICKINSON AND COMPANY
1 BECTON DRIVE FRANKLIN LAKES, NEW
JERSEY 07417-1880 US

(72) Inventor(es):

NOEL G. HARVEY US
RONALD J. PETTIS US
JAMES A. DOWN US

(74) Mandatário:

GONÇALO DA CUNHA FERREIRA PT
AV. ENG. DUARTE PACHECO, TORRE 1 - 3º 1070-101
LISBOA

(54) Epígrafe: **MÉTODOS E DISPOSITIVOS PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE
SUBSTÂNCIAS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

MÉTODOS E DISPOSITIVOS PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE SUBSTÂNCIAS

CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a métodos e dispositivos para a administração subcutânea de substâncias.

BASES DO INVENTO

Agulhas convencionais têm sido utilizadas, desde há muito, para administrar fármacos ou outras substâncias em seres humanos ou animais, por via subcutânea, e tem sido efectuado um esforço considerável no intuito de se obter uma administração através da pele, que possa ser reproduzida e que seja eficaz, enquanto se reduz ou elimina a dor associada às agulhas convencionais. Determinados sistemas de administração transdérmica eliminam por completo a utilização de agulhas e assentam em mediadores químicos ou forças de condução externas, tais como correntes iontoforéticas ou sonoforese para perfurar o estrato córneo de forma indolor e administrar substâncias através da pele. Contudo, esses tipos de sistemas de administração transdérmica não são passíveis de serem reproduzidos de forma suficiente e fornecem resultados clínicos variáveis.

Ainda existe a convicção de que a perfuração mecânica do estrato córneo é o método mais reproduzível de administração de substâncias através da pele e fornece o maior grau de controlo e de fiabilidade. As injecções intramusculares (IM) e subcutâneas (SC) são as formas mais utilizadas de administração. A derme encontra-se por baixo do estrato córneo e da epiderme, e começa a uma profundidade de cerca de 60-120 µm abaixo da superfície da pele em humanos e tem, aproximadamente, 1-2 mm de espessura.

Contudo, a injecção intradérmica (ID) é utilizada muito raramente devido à dificuldade de posicionar correctamente a agulha no espaço intradérmico, à dificuldade de manter a posição da agulha no espaço intradérmico e à falta de informações e de conhecimentos dos perfis farmacocinéticos relativamente a muitos fármacos administrados por ID. Além disso, conhece-se muito pouco sobre os limites de absorção de fluídos no tecido dérmico e sobre o efeito do tempo de depósito na estabilidade do fármaco. Contudo, a administração por meio de ID de fármacos e de outras substâncias pode apresentar várias vantagens. O espaço intradérmico está perto da camada capilar para permitir a absorção e a distribuição sistémica da substância, mas está acima da rede de nervos periférica, o que pode reduzir ou eliminar a dor provocada pela injecção. Além disso, existem locais para injecções ID mais adequados e de acesso mais fácil para um paciente, quando comparados com os locais de administração SC presentemente recomendados (essencialmente limitados ao abdómen e coxa).

Os recentes avanços na concepção de agulhas reduziram a dor associada às injecções. Calibres mais reduzidos e agulhas mais finas reduzem os danos no tecido e, dessa forma, diminuem o número de mediadores inflamatórios libertados. De particular interesse no que diz respeito a este assunto, devem salientar-se as microagulhas que medem, tipicamente, menos de 0,2 mm de espessura e menos de 2 mm de comprimento. Elas são geralmente fabricadas em silicone, plástico ou metal e podem ser ocas para administrar ou recolher substâncias através de um lúmen (ver, por exemplo, US Patent No. 3,964,482; US Patent No. 5,250,023; US Patent No. 5,876,582; US Patent No. 5,591,139; US Patent No. 5,801,057; US Patent No. 5,928,207; WO 96/17648) ou as agulhas podem ser sólidas (ver, por exemplo, US Patent No. 5,879,326; WO 96/37256). Mediante a selecção de um comprimento de agulha adequado, a profundidade de penetração da microagulha pode ser controlada de forma a evitar a rede de nervos periférica da pele e a reduzir ou eliminar a sensação de dor. Tanto o diâmetro

extremamente reduzido das microagulhas como a sua finura contribuem também para reduzir as sensações durante a injecção. As microagulhas são conhecidas por abrirem poros de forma mecânica no estrato córneo e aumentarem a permeabilidade da pele (US Patent No. 5,003,987). Contudo, os actuais inventores descobriram que, no caso das microagulhas, apenas o acto de perfurar o estrato córneo não se torna suficiente para a administração intradérmica de substâncias clinicamente eficaz. Isto significa que outros factores afectam a capacidade de administrar substâncias de forma intradérmica via agulhas de pequeno calibre, de uma forma que resulta na produção de uma resposta, clinicamente útil, à substância.

A US Patent No. 5,848,991 descreve dispositivos para a administração controlada de fármacos a uma profundidade limitada na pele, correspondendo a cerca de 0,3-3,0 mm, e sugere que esse tipo de dispositivo é útil para administrar uma variedade de fármacos, incluindo hormonas. A US Patent No. 5,957,895 também descreve um dispositivo para a administração controlada de fármacos, em que a agulha pode penetrar a pele a uma profundidade de 3 mm ou menos. O líquido no reservatório pressurizado do dispositivo é gradualmente libertado mediante pressão de gás através da agulha em um intervalo predeterminado, por exemplo, uma solução de insulina administrada durante 24 horas. Nenhuma destas patentes indica que a administração, utilizando os dispositivos, produz uma resposta clinicamente útil. Kaushik, et al. descreveram a administração de insulina na pele de ratos diabéticos mediante a utilização de microagulhas com uma redução detectável dos níveis de glucose no sangue. Estes autores não desvendaram a profundidade de penetração das microagulhas nem reportaram quaisquer resultados que sugiram uma resposta glicémica clinicamente útil utilizando este método de administração. Além disso, não existem evidências do volume exacto ou reproduzível da administração utilizando este tipo de dispositivos. A WO 99/64580 sugere que substâncias podem ser administradas na pele mediante a utilização de microagulhas em

níveis clinicamente relevantes. Contudo, ela falha na apreciação de a eficácia clínica depender da administração exacta, quantitativa e reproduzível de um volume ou de uma massa de substâncias médicas e da aceitação e distribuição farmacocinética dessa substância a partir do tecido dérmico.

RESUMO DO INVENTO

O presente invento melhora a utilidade clínica da administração ID de fármacos e de outras substâncias em seres humanos ou animais. O método emprega agulhas de pequeno calibre, especialmente microagulhas, que são colocadas no espaço intradérmico para a administração de substâncias nesse mesmo espaço intradérmico, como um bólus ou por infusão. Chegou-se à conclusão que a colocação do orifício da agulha no interior da pele é essencial para a administração eficaz de substâncias activas por meio de agulhas de pequeno calibre, sendo assim evitado que a substância seja aspergida também para a parte exterior da pele e melhorando a absorção dentro do espaço intradérmico. A infusão ID é um método preferencial para a administração, de acordo com o invento, porque são requeridas pressões de administração mais reduzidas. Assim sendo, também se reduz a quantidade de substância que se perde na superfície da pele devido à pressão interna que aumenta à medida que o líquido se acumula no interior da pele antes da sua absorção. Isto é, a infusão minimiza a efusão da substância para o exterior do tecido. A infusão também tende a reduzir o doloroso inchaço e a distensão do tecido, bem como a reduzir a pressão interna, quando comparada à dose de bólus correspondente. Chegou-se à conclusão de que a farmacocinética de fármacos hormonais administrados segundo os métodos do invento são muito semelhantes à farmacocinética da administração convencional SC do fármaco, o que indica que a administração ID, de acordo com os métodos do invento, tem probabilidades de produzir um resultado clínico semelhante (i.e., eficácia semelhante) acrescido da vantagem da redução ou eliminação da dor para o

paciente. Os dispositivos de administração que colocam o orifício da agulha a uma profundidade apropriada no espaço intradérmico, e que controlam o volume e a taxa de administração do líquido, facultam uma administração exacta da substância no local pretendido sem qualquer fuga.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Fig.1 ilustra os resultados do Exemplo 1 relativamente aos níveis de insulina no plasma durante a infusão SC e ID de insulina.

Fig.2 ilustra os resultados do Exemplo 1 relativamente aos níveis de glucose no sangue durante a infusão SC e ID de insulina.

Fig.3 ilustra os resultados do Exemplo 1 relativamente aos níveis de PTH no plasma durante a infusão SC e ID de PTH.

Fig.4 ilustra os resultados do Exemplo 2 relativamente aos níveis de insulina no plasma durante a infusão SC e ID de insulina a 2 U/hr.

Fig.5 ilustra os resultados do Exemplo 2 relativamente aos níveis de glucose no sangue durante a infusão SC e ID de insulina a 2 U/hr.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente invento destina-se à administração de um fármaco ou de outra substância a um ser humano ou animal por meio de um dispositivo que penetra a pele à profundidade do espaço intradérmico. O fármaco ou substância é administrado no espaço intradérmico por meio de uma ou mais agulhas ocas do dispositivo. Chegou-se à conclusão de que as substâncias administradas de acordo com os métodos do invento exibem uma farmacocinética semelhante à observada com a mesma substância administrada por injecção SC, sendo a injecção ID essencialmente indolor. Os métodos são especialmente aplicáveis em terapia

hormonal, incluindo a administração de insulina e da hormona paratiróide (PTH).

O dispositivo de injecção utilizado para a administração ID de acordo com o invento não apresenta riscos desde que penetre a pele de um indivíduo a uma profundidade suficiente que penetre o espaço intradérmico sem o trespassar. Na maioria dos casos, o dispositivo irá penetrar a pele a uma profundidade de cerca de 0,5-3 mm, preferencialmente cerca de 1-2 mm. Os dispositivos podem incluir agulhas de injecção, cateteres ou microagulhas de todos os tipos conhecidos, utilizados individualmente ou em várias disposições de agulhas. Os termos "agulha" e "agulhas", da forma que aqui são utilizados, visam abranger todas as estruturas existentes semelhantes a agulhas. As agulhas são preferencialmente de pequeno calibre, tais como as microagulhas, (i.e., inferiores a um calibre de 25, sendo o calibre normal de 27-35). A profundidade da penetração da agulha pode ser controlada manualmente pelo profissional, com ou sem a assistência de meios indicadores que indicam o momento em que a profundidade pretendida é atingida. Preferencialmente, contudo, o dispositivo tem meios estruturais que visam limitar a penetração na pele à profundidade do espaço intradérmico. Esses meios estruturais podem incluir a limitação do comprimento da agulha ou do cateter disponível para a penetração, para que estes não ultrapassem a profundidade do espaço intradérmico. Isto é normalmente conseguido mediante uma área ou "foco" mais alargado que está associada à haste da agulha ou, no caso de agrupamentos de agulhas, pode tomar a forma de uma estrutura de suporte ou de plataforma à qual as agulhas estão ligadas (ver, por exemplo, US Patent No. 5,879,326; WO 96/37155; WO 96/37256). As microagulhas são especialmente apropriadas para este fim, dado que o comprimento da microagulha pode muito facilmente ser variado durante o processo de fabricação e as microagulhas são produzidas por norma em comprimentos inferiores a 1 mm. As microagulhas são também extremamente aguçadas e de calibres muito reduzidos (tipicamente um calibre de 33 ou ainda menos)

para reduzir ainda mais a dor ou qualquer outra sensação durante a injecção ou infusão. Estas podem ser utilizadas no invento como microagulhas individuais de lúmen simples ou podem ser agrupadas ou fabricadas microagulhas múltiplas em disposições lineares ou em disposições bidimensionais para aumentar a taxa de administração ou a quantidade de substância administrada em um determinado período de tempo. As microagulhas podem ser incorporadas em uma variedade de dispositivos, tais como portadores e envoltórios que também podem servir para limitar a profundidade de penetração, ou em conjuntos de cateteres. Os dispositivos do invento também podem incorporar reservatórios que contenham as substâncias antes da administração ou bombas ou qualquer outra forma de administração do fármaco ou substância sob pressão. Em alternativa, o dispositivo que alberga as microagulhas pode estar ligado externamente a esse tipo de componentes adicionais.

Chegou-se à conclusão de que determinadas características do protocolo de administração intradérmica são essenciais para a farmacocinética clinicamente útil e para a exactidão da dosagem. Em primeiro lugar, descobriu-se que a colocação do orifício da agulha dentro da pele afecta significativamente estes parâmetros. O orifício de agulhas de pequeno calibre semelhantes, com um corte em ângulo, tem uma altura exposta relativamente elevada (a "elevação" vertical do orifício). Embora a ponta da agulha possa ser colocada na profundidade desejada dentro do espaço intradérmico, a altura exposta elevada do orifício da agulha leva a que a substância a ser administrada seja depositada a uma profundidade muito inferior, mais perto da superfície da pele. Como resultado, a substância tende a extraverter para o exterior da pele devido à contrapressão exercida pela própria pele e à pressão que se forma pelo líquido que está a ser acumulado pela injecção ou infusão. Por exemplo, as microagulhas de 200 µm são frequentemente citadas como sendo adequadas à administração de substâncias através da pele.

No entanto, chegámos à conclusão que, mesmo no caso de o orifício da agulha se encontrar na ponta de uma microagulha deste tipo (sem qualquer corte em ângulo), a substância é depositada a uma profundidade demasiado reduzida, o que não permite que a pele sele à volta da agulha, fazendo com que a substância extravase para a superfície da pele. As microagulhas deste tipo, mas mais curtas, servem apenas para permeabilizar a pele e não fornecem um controlo de dosagem suficiente para uma utilização clínica. Em comparação, as microagulhas de acordo com o invento apresentam um comprimento suficiente para penetrar o espaço intradérmico (a "profundidade de penetração") e um orifício que fica a uma profundidade dentro do espaço intradérmico (a "profundidade de orifício") que permite que a pele "feche" à volta da agulha, aguentando a contrapressão que tende a impelir a substância injectada para a superfície da pele. Geralmente, a agulha tem um comprimento máximo de 2 mm, preferencialmente cerca de 300 µm a 2 mm e, mais preferencialmente ainda, de cerca de 500 µm a 1 mm. Tipicamente, o orifício da agulha encontra-se a uma profundidade de aprox. 250 µm a 2mm quando a agulha está inserida na pele, preferencialmente a uma profundidade de 750 µm a 1,5 mm e, mais preferencialmente ainda, a uma profundidade de aprox. 1 mm. O orifício da agulha e a profundidade do orifício dentro do espaço intradérmico influenciam o grau de selagem da pele à volta da agulha. Ou seja, a uma maior profundidade, um orifício de agulha com uma maior altura exposta continua a selar de forma eficiente, enquanto um orifício com a mesma altura exposta não irá selar de forma eficiente quando colocado a uma profundidade menor dentro do espaço intradérmico. Tipicamente, a altura exposta do orifício da agulha será de 0 a aprox. 1mm, preferencialmente de 0 a aprox. 300 µm. Um orifício de agulha com uma altura exposta de 0 não apresenta um corte em ângulo e encontra-se na ponta da agulha. Neste caso, a profundidade do orifício é igual à profundidade de penetração da agulha. Um orifício de agulha formado por um corte em ângulo ou por uma

abertura na parte lateral da agulha apresenta uma altura exposta passível de ser medida.

Em segundo lugar, chegou-se à conclusão que a pressão da injecção ou infusão deve ser cuidadosamente controlada, devido à elevada contrapressão criada durante a administração ID. Os dispositivos accionados por pressão de gás, tal como conhecidos até agora, têm uma tendência para variar na taxa de administração. Sendo assim, será preferível administrar a substância efectuando uma pressão constante directamente na interface do líquido, dado que assim poderá ser obtida uma administração mais constante, o que se torna essencial para optimizar a absorção e para conseguir a farmacocinética pretendida. Também é desejável um controle da taxa de administração e do volume, para prevenir a formação de vibrações no local da administração, assim como para prevenir que a contrapressão force a agulha para fora da pele.

As taxas de administração e os volumes apropriados para obter estes efeitos, relativamente a uma determinada substância, poderão ser determinados de forma experimental utilizando apenas conhecimentos correntes. Ou seja, normalmente o grau de oscilação aumenta com o aumento da taxa de administração da infusão e aumenta com o aumento do volume da injecção em bólus. No entanto, a dimensão e o número de microagulhas e os seus respectivos intervalos de colocação podem ser ajustados para manter uma taxa ou volume de administração pretendidos sem efeitos adversos sobre a pele ou sobre a estabilidade da agulha na pele. Por exemplo, aumentando o espaço entre as agulhas de um dispositivo de agrupamento de microagulhas ou utilizando agulhas com um diâmetro mais pequeno, a formação de pressão fica reduzida devido a fluidos não absorvidos na pele. Esta pressão está na origem da formação de oscilações e impele a agulha para fora da pele. Um diâmetro inferior e um maior espaçamento entre várias agulhas permite também uma absorção mais rápida com taxas de administração mais elevadas ou com volumes acrescidos. Para

além disso, foi possível determinar que a infusão ou injecção ID levam, frequentemente, a níveis de plasma mais elevados do fármaco do que a administração SC convencional, especialmente no caso de fármacos que são susceptíveis de se aclararem ou degradarem *in vivo*. Tal poderá, em alguns casos, permitir que sejam administradas doses inferiores da substância, através de microagulhas e por via ID, reduzindo, assim, as preocupações relativamente à formação de bolhas e de contrapressão.

Os métodos de administração contemplados pelo invento incluem tanto a administração por injecção em bólus e por infusão de fármacos e outras substâncias em seres humanos e animais. Uma dose bólus é uma dose única administrada em uma única unidade de volume, durante um período de tempo relativamente breve, normalmente inferior a aprox. 5-10 minutos. A administração por infusão é a administração de um fluido a uma taxa seleccionada (que pode ser constante ou variável) durante um período de tempo relativamente mais longo, normalmente superior a aprox. 5-10 minutos. Para administrar uma substância de acordo com o invento, a agulha é introduzida no espaço intradérmico e a substância é injectada através do lúmen da agulha para o interior do espaço intradérmico, onde poderá agir localmente ou ser absorvida pelo fluxo sanguíneo para ser distribuída sistemicamente. A agulha poderá ser ligada a um reservatório que contém a substância a ser administrada. A administração a partir do reservatório para o interior do espaço intradérmico poderá ocorrer de forma passiva (sem aplicação de pressão externa sobre a substância a ser administrada) ou de forma activa (mediante a aplicação de pressão). Exemplos de meios de geração de pressão preferenciais incluem bombas, seringas, membranas elastoméricas, pressão osmótica ou lavadores ou molas Belleville. Ver, por exemplo, US Patent No. 5,957,895; US Patent No. 5,250,023; WO 96/17648; WO 98/11937; WO 99/03521. Se tal for pretendido, a taxa de administração da substância poderá ser controlada de forma variável pelos meios de geração de pressão.

Como resultado, a substância entra no espaço intradérmico e é absorvida em uma quantidade e a uma taxa que são suficientes para produzir um resultado clinicamente eficaz. O conceito "resultado clinicamente eficaz" refere-se a uma resposta biológica de utilidade clínica, que resulta da administração de uma substância. Por exemplo, a prevenção ou o tratamento de uma doença ou maleita é um resultado clinicamente eficaz, tal como o controle clinicamente adequado de níveis de açúcar no sangue (insulina), uma gestão clinicamente adequada de uma deficiência hormonal (PTH, hormonas do crescimento), a expressão de imunidade protectora (vacinas) ou o tratamento clinicamente adequado de toxicidade (antitoxinas). Ainda a título de exemplo, um resultado clinicamente eficaz também inclui o controlo de dores (por exemplo, utilizando triptanos, opióides, analgésicos, anestésicos, etc.), tromboses (por exemplo, utilizando heparina, cumafeno, varfarina, etc.) e o controlo ou a eliminação de infecções (por exemplo, utilizando antibióticos).

EXEMPLO 1

A infusão ID de insulina foi demonstrada utilizando uma agulha de calibre 30, de aço inoxidável, curvada na ponta a um ângulo de 90 °, de modo a que o comprimento disponível para a penetração da pele fosse de 1-2 mm. O orifício da agulha (a ponta da agulha) ficou a uma profundidade de 1.7-2.0 mm na pele, com a agulha inserida, e a altura total exposta da agulha foi de 1.0-1.2 mm. A agulha foi encaixada em um dispositivo de administração semelhante ao que está descrito na US Patent No. 5,957,895, sendo a pressão de infusão no reservatório de insulina exercida por uma mola Belleville em plástico e as taxas de fluxo obtidas gravimetricamente de 9U/hr (90 µl/hr). As taxas de fluxo correspondentes para infusões de controlo SC foram definidas utilizando bombas de infusão de insulina MiniMed 507 e conjuntos de cateteres de SC da Disetronic. A secreção de insulina basal em suíños foi suprimida pela infusão de acetato de octreotido (Sandostatin®, Sandoz Pharmaceuticals, East

Hanover, NJ) e foi induzida hiperglicemia por uma infusão concomitante de glicose 10%. Após um período basal e de indução de duas horas, seguiu-se uma infusão de insulina de 2 horas, seguida de um período de lavagem de 3 horas. Os níveis de insulina no plasma foram quantificados mediante uma análise rádio-imunológica comercial (Coat-A-Count® Insulin, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) e os valores de glicose no sangue foram medidos com um monitor comercial (Accu-chek Advantage®, Boehringer Mannheim Corp, Indianapolis, IN). Os níveis de insulina no plasma por peso, normalizados, e os correspondentes valores de glicose no sangue constam das Figs. 1 e 2. Os dados indicam semelhantes níveis de insulina no plasma e períodos de início para a infusão via administração ID e via administração SC convencional.

A diminuição na resposta em termos dos níveis de glicose no sangue é igualmente semelhante em ambas. Embora 9U/hr seja uma taxa de administração superior à normalmente utilizada na medicina, estes resultados também demonstram a capacidade de os tecidos dérmicos absorverem e distribuírem de imediato medicamentos que são administrados dessa forma.

Foi efectuada uma experiência semelhante utilizando a hormona paratiróide humana 1-34 (PTH). A PTH foi infundida por um período de 4 horas, seguido de uma limpeza por um período de 2 horas. As taxas de fluxo foram controladas por uma bomba de seringa Harvard. A infusão SC de controlo foi inserida por uma agulha de calibre 31 standard no interior do espaço SC lateral da pele utilizando uma técnica de "apertão". A infusão ID foi efectuada através de uma agulha curva de calibre 30, tal como o descrito acima. Uma solução de PTH de 0.64 mg/ml foi infundida a uma taxa de 75 μ l/hr. Os níveis de insulina no plasma por peso, normalizados, constam da Fig.3. Estes dados demonstram a eficácia desta via de administração para fármacos hormonais adicionais e indica que as infusões ID, efectivamente, poderão levar a níveis de plasma superiores em fármacos que são

susceptíveis de se aclararem ou degradarem biologicamente *in vivo*.

EXEMPLO 2

A administração de insulina ID foi demonstrada em suínos, utilizando uma microagulha oca em silicone ligada a um cateter standard. O cateter está ligado a uma bomba de insulina MiniMed 507 para o controle da administração de fluidos.

Uma microagulha oca de lúmen único (2 mm de comprimento total e 200 x 100 µm de OD, correspondente a aprox. um calibre 33), com um orifício de 1.0 µm a partir da ponta (100 µm de altura exposta), foi fabricada utilizando os processos conhecidos até agora (US Patent No. 5,928,207) e acoplada a um cateter com microperfuração habitualmente utilizado para infusões de insulina (Disetronic). A extremidade distal da microagulha foi colocada no cateter de plástico e fixada com resina epoxy para formar um foco de limitação de profundidade. O orifício da agulha foi posicionado aprox. 1 mm depois do foco de epoxy, limitando, dessa forma, a penetração do orifício da agulha na pele a aprox. 1 mm, o que corresponde ao espaço intradérmico de suínos. A evidência do caminho do fluxo de fluidos foi confirmada por observação visual e não foram observadas obstruções perante pressões geradas por uma seringa standard 1cc.

O cateter foi ligado a uma bomba de infusão de insulina externa (MiniMed 507) por meio da ligação Luer integral no orifício do cateter.

A bomba é enchida com insulina (Lilly) Humalog™ (LisPro) e o cateter e a microagulha são preparados com insulina de acordo com as indicações do fabricante. Uma solução de Sandostatin® é administrada via infusão IV a um suíno anestesiado para suprimir a função pancreática basal e a secreção de insulina. Após um

período de indução adequado e da retirada uma amostra de referência, a microagulha preparada foi inserida na perpendicular relativamente à superfície da pele, no flanco do animal, até ao foco de limitação. A infusão de insulina teve início a uma taxa de 2 U/hr e prosseguiu durante 4,5 horas. Periodicamente foram retiradas e analisadas amostras de sangue relativamente à concentração de insulina no soro e aos valores de glicose no sangue, utilizando os procedimentos do exemplo 1. Os níveis de insulina de referência antes da infusão encontravam-se ao nível de detecção de fundo da análise, tal como o representado na Fig. 4. Depois de iniciar a infusão, os níveis de insulina no soro apresentaram um aumento que foi comensurado com a taxa de infusão programada. Os níveis de glicose no sangue também revelaram uma queda correspondente relativamente aos controlos negativos (NC), e esta queda foi semelhante à queda observada na infusão SC convencional (Fig.5).

Nesta experiência, ficou demonstrado que a microagulha perfurou de forma adequada a barreira da pele e introduziu um fármaco *in vivo* a taxas relevantes do ponto de vista farmacêutico. A infusão ID de insulina mostrou ser uma via de administração aceitável do ponto de vista farmacocinético e também ficou demonstrada a resposta farmacodinâmica de uma redução da glicose no sangue. Estes dados indicam uma forte probabilidade de resultados farmacológicos de sucesso da administração ID de hormonas e de outros fármacos em seres humanos, de acordo com os métodos do invento.

Lisboa, 18 de Agosto de 2008.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma agulha para a administração intradérmica de uma substância na pele, abrangendo meios para a limitação da penetração da agulha na pele e apresentando um orifício cuja altura exposta está posicionada relativamente aos meios de delimitação da penetração, **caracterizada por**, quando a agulha é introduzida na pele até uma profundidade determinada pelos meios de delimitação da penetração, o orifício se encontrar a uma profundidade de aprox. 250 µm a 2 mm e dentro do espaço intradérmico, sendo esta profundidade suficiente para permitir uma selagem da pele à volta da agulha durante a sua utilização e prevenindo substancialmente a fuga da substância para a superfície da pele.
2. A agulha da reivindicação 1, **caracterizada por** o orifício se encontrar em uma profundidade de aprox. 750 µm a 1.5 mm quando a agulha está introduzida na pele.
3. A agulha da reivindicação 1, **caracterizada por** apresentar um comprimento de aprox. 300 µm a 2 mm.
4. A agulha da reivindicação 3, **caracterizada por** apresentar um comprimento de aprox. 500 µm a 1 mm.
5. Um dispositivo para a administração intradérmica de uma substância na pele, **caracterizado por** abranger a agulha da reivindicação 1 e um reservatório em comunicação fluida com a agulha.
6. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 5 **caracterizado por**, adicionalmente, abranger meios de geração de pressão para a administração da substância através da agulha.

7. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado por** meios de geração de pressão proporcionar um controlo variável da taxa de administração da substância.
8. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** o dispositivo não ser accionado por pressão de gás.
9. Uma agulha de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** os meios de limitação de penetração abranger um foco (de limitação) associado à haste da agulha.
10. Uma agulha de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o orifício não apresentar uma altura exposta mensurável e em que a profundidade do orifício corresponde à profundidade de penetração da agulha.
11. Uma agulha de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o orifício apresentar uma altura exposta mensurável.
12. Uma agulha de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada por** o orifício ser formado por um corte em ângulo.
13. Uma agulha de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada por** o orifício ser formado por uma abertura na parte lateral da agulha.
14. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada por** a substância ser insulina ou hormona paratiróide (PTH).
15. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** a substância ser um analgésico ou anestésico.
16. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** a substância ser um opióide ou triptano.

17. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** a substância ser heparina, cumafeno, varfarina.

18. Um dispositivo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** a substância ser um antibiótico.

19. A agulha da reivindicação 1, **caracterizada por** a agulha ter um calibre inferior a 25.

20. A agulha da reivindicação 1, **caracterizada por** o orifício ter uma altura exposta de aprox. 0 a 1 mm.

21. A agulha da reivindicação 1, **caracterizada por** o orifício ter uma altura exposta de aprox. 0 a 300 µm.

22. O dispositivo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado por** a taxa de administração ou o volume administrado serem controlados pelo espaçamento de várias agulhas, pelo diâmetro da agulha ou pelo número de agulhas.

23. O dispositivo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado por** a taxa e o volume de administração da substância serem controlados para impedir a formação de oscilações no local da injecção e para prevenir a ejeção da agulha.

24. O dispositivo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** um volume clinicamente eficaz da substância ser absorvido sistemicamente a partir do espaço intradérmico.

25. O dispositivo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado por** a taxa e o volume de administração da substância serem controlados de forma a impedir, substancialmente, a fuga da substância para a superfície da pele.

Lisboa, 18 de Agosto de 2008.

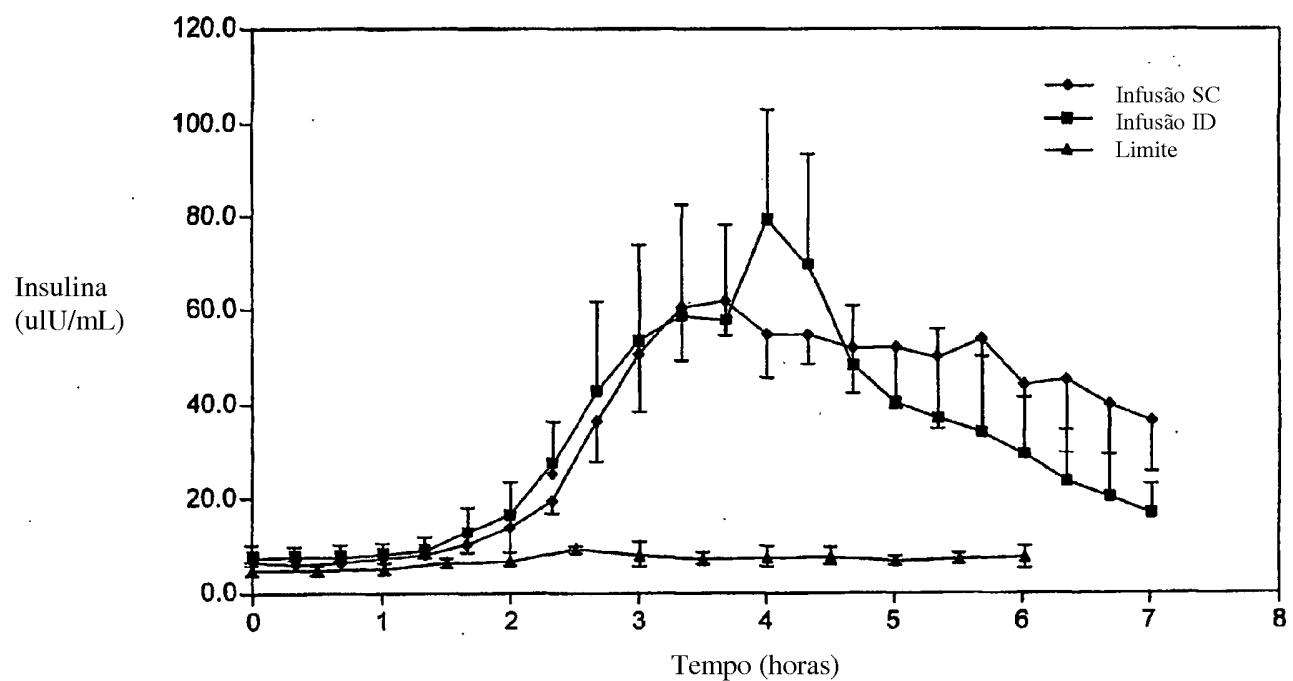


FIG. 1

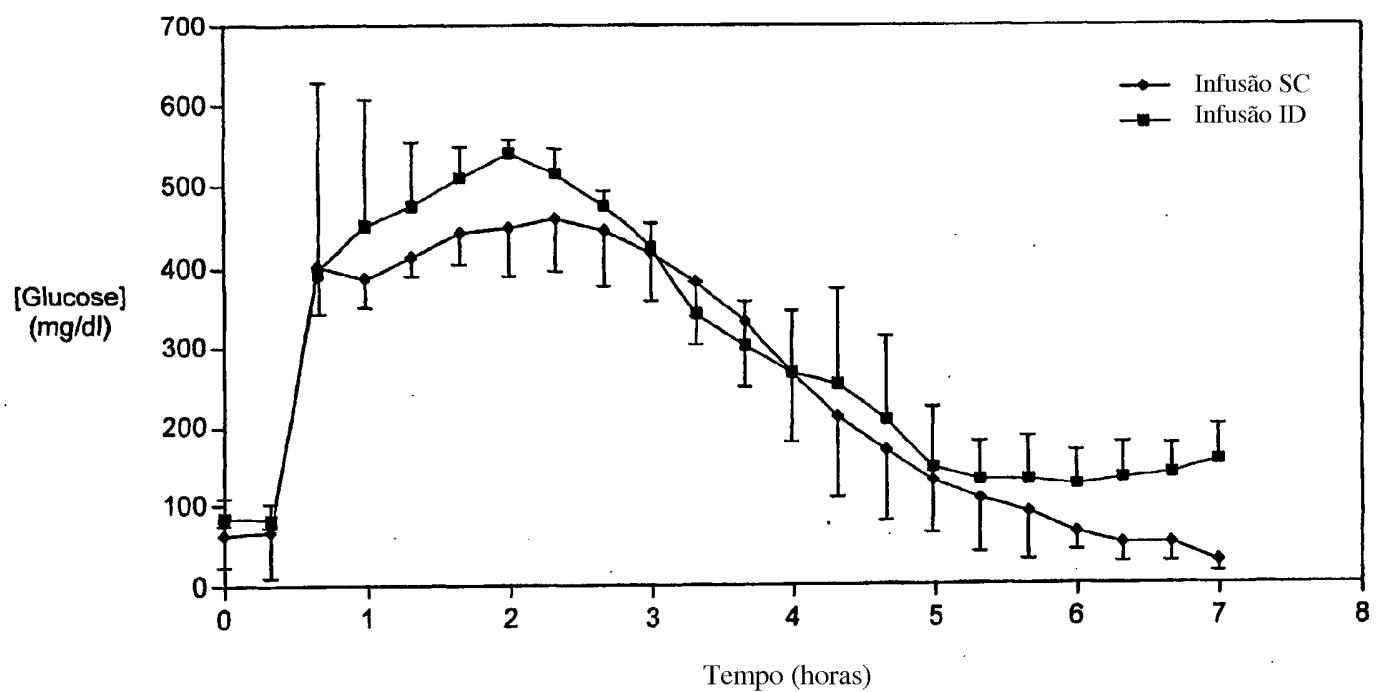


FIG. 2

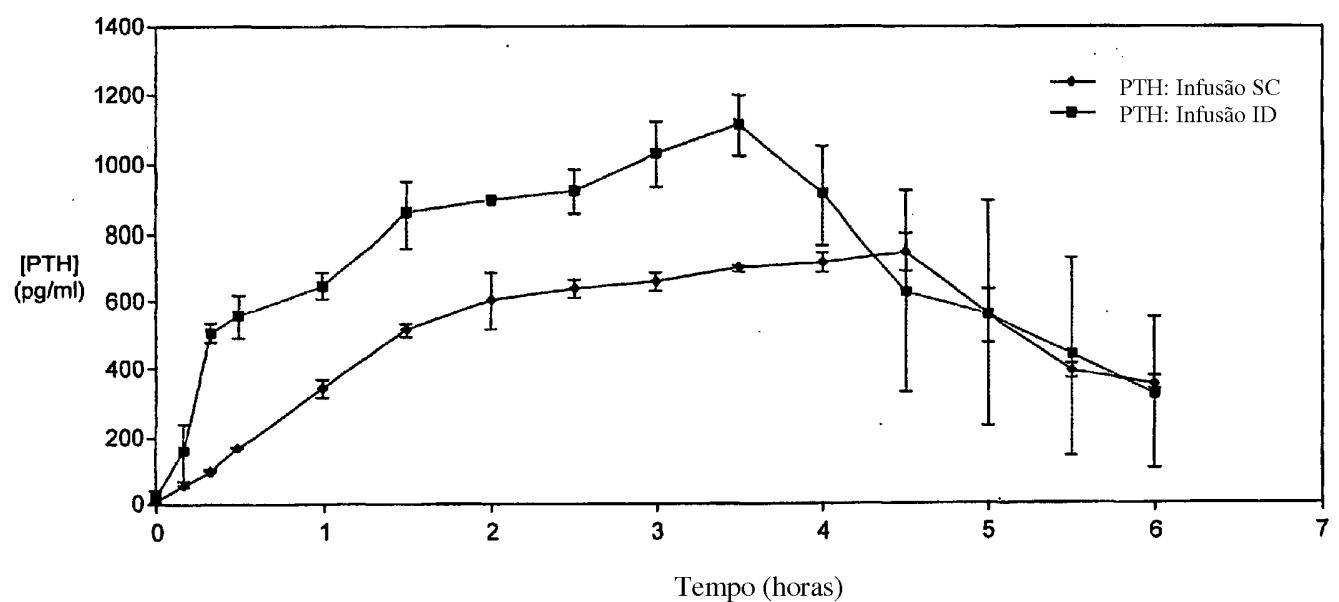


FIG. 3

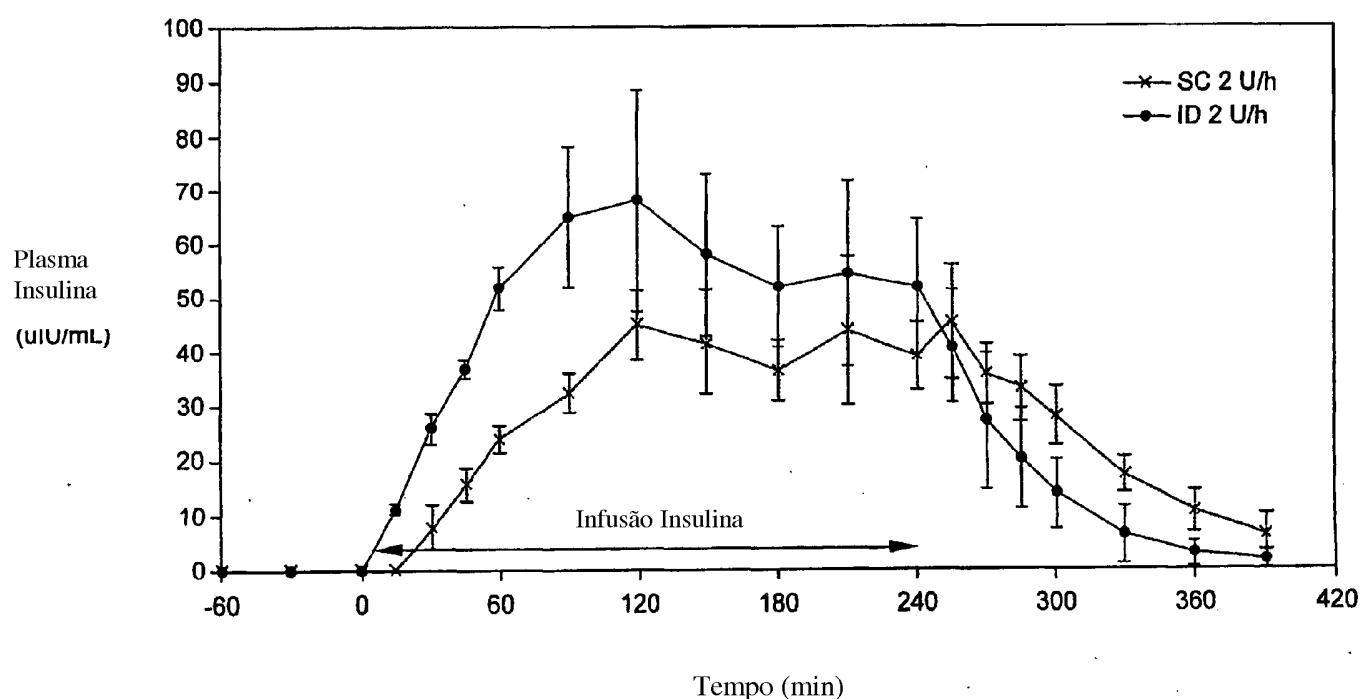


FIG. 4

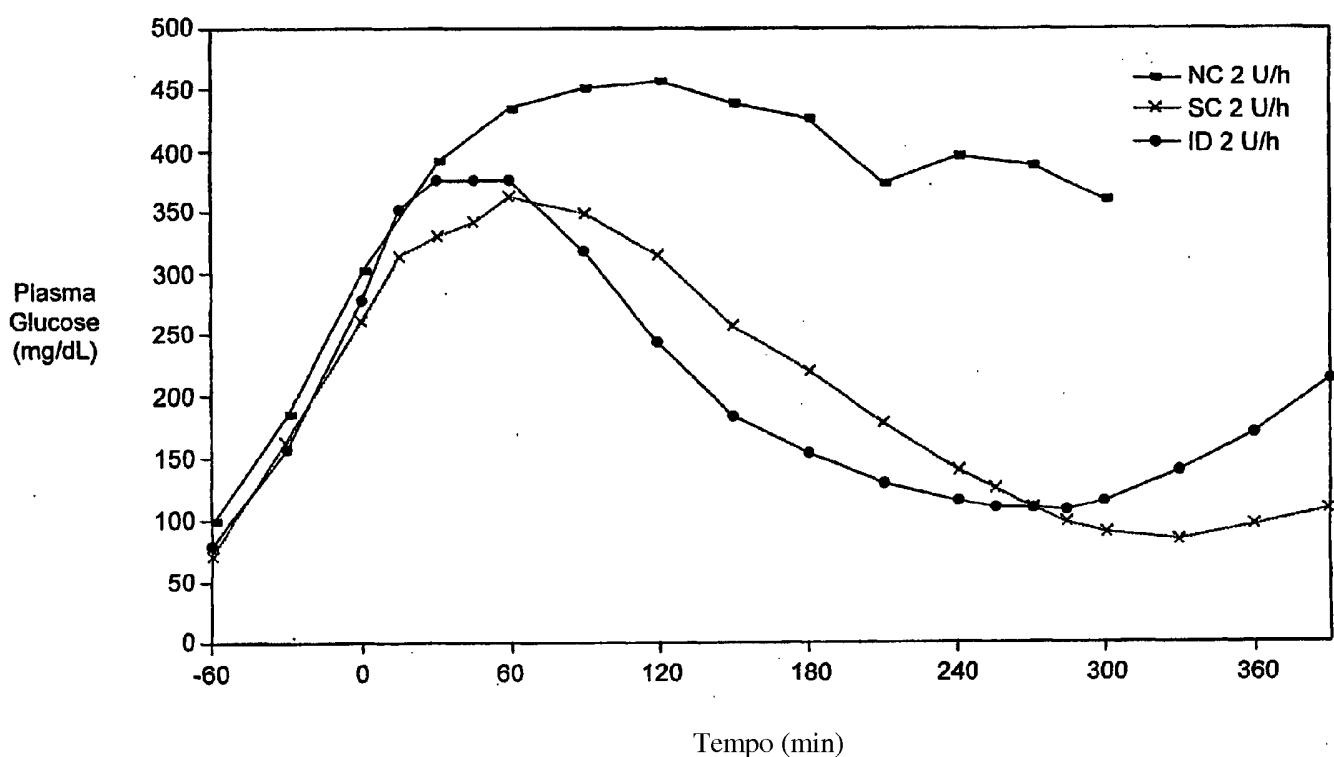


FIG. 5