



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 601**

51 Int. Cl.:
A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01948832 .9**

86 Fecha de presentación : **29.06.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1296740**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Administración de sustancias en la dermis.**

30 Prioridad: **29.06.2000 US 606909**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Becton Dickinson and Company**
One 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**

ES 2 292 601 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración de sustancias en la dermis.

5 La presente invención se refiere a métodos para la administración de sustancias en la capa intradérmica de la piel.

La importancia de administrar sustancias farmacéuticas tales como agentes de diagnóstico y fármacos segura y eficientemente se ha reconocido desde hace mucho tiempo. Aunque es una consideración importante para todas las sustancias farmacéuticas, el obtener una biodisponibilidad adecuada con las moléculas grandes tales como las proteínas que han sido desarrolladas por la industria de la biotecnología ha resaltado recientemente esta necesidad de obtener una absorción eficiente y reproducible (Cleland *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.* 12:212-219, 2001). El uso de agujas convencionales ha proporcionado desde hace tiempo una aproximación para la administración de sustancias farmacéuticas a seres humanos y animales a través de la piel. Se han realizado esfuerzos considerables para llevar a cabo administraciones reproducibles y eficaces a través de la piel a la vez que para mejorar la facilidad de la inyección y reducir el miedo del paciente y/o el dolor asociado con las agujas convencionales. Además ciertos sistemas de administración eliminan completamente las agujas, y se basan en mediadores químicos o fuerzas conductoras externas tales como corrientes iontoforéticas o electroporación o poración termal o sonoforesis para la ruptura del *stratum corneum*, la capa más exterior de la piel, y para administrar sustancias a través de la superficie de la piel. Sin embargo, tales sistemas de administración no rompen de forma reproducible las barreras de la piel o administran las sustancias farmacéuticas hasta una profundidad fija por debajo de la superficie de la piel y consecuentemente, los resultados clínicos pueden ser variables. De esta manera, se cree que la ruptura mecánica del *stratum corneum* como se hace con las agujas, proporciona el método más reproducible para administrar sustancias a través de la superficie de la piel, y que proporciona control y fiabilidad en la colocación de las sustancias administradas.

25 Las aproximaciones para administrar sustancias por debajo de la superficie de la piel han envuelto casi exclusivamente la administración transdérmica, o sea, la administración de sustancias a través de la piel a un lugar bajo la piel. La administración transdérmica incluye vías de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa de las que, la inyecciones intramusculares (IM) y subcutáneas (SC) son las más comúnmente usadas.

30 Anatómicamente, la superficie externa del cuerpo está compuesta de dos capas de tejido principales, una epidermis externa y una dermis subyacente, que juntas constituyen la piel (para revisión, véase *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford University Press, New York, 1991). La epidermis está subdividida en cinco capas o estratos con un espesor total entre 75 y 150 μm . La dermis yace debajo de la epidermis, y contiene dos capas, una parte más superficial a la que se refiere como la dermis papilar y una parte más profunda a la que se refiere como la dermis reticular. La dermis papilar contiene grandes plexos microcirculatorios sanguíneos y linfáticos. Por el contrario, la dermis reticular es relativamente acelular y avascular y está compuesta de tejido colagenoso denso y tejido conectivo elástico. Por debajo de la epidermis y la dermis está el tejido subcutáneo, al que también se refiere como la hipodermis, que está compuesto de tejido conectivo y tejido graso. Debajo del tejido subcutáneo está el tejido muscular.

40 Como se ha anotado anteriormente, tanto el tejido subcutáneo como el tejido muscular se han usado corrientemente para la administración de sustancias farmacéuticas. La dermis, sin embargo, ha sido raramente un lugar elegido para la administración de sustancias, y esto puede ser debido, al menos en parte, a la dificultad de la colocación correcta de la aguja en el espacio intradérmico. Además, incluso aunque se sabe que la dermis, en particular la dermis papilar, tiene un grado de vascularización grande, no se ha apreciado hasta ahora que puede usarse ventajosamente este grado de vascularización grande para obtener un perfil de absorción mejorado de las sustancias administradas comparado con la administración subcutánea. Esto es porque las moléculas pequeñas de fármacos típicamente se absorben rápidamente después de su administración en el tejido subcutáneo que ha sido usado mucho más fácilmente y predeciblemente que lo ha sido la dermis. Por otra parte, moléculas grandes tales como las proteínas típicamente no son bien absorbidas a través del epitelio capilar independientemente del grado de vascularización de manera que no se esperaría conseguir una ventaja significativa en la absorción con relación a la administración subcutánea con la administración intradérmica, incluso más difícil de realizar con las moléculas grandes.

55 Una aproximación para la administración debajo de la superficie de la piel y dentro de la región del espacio intradérmico se ha usado rutinariamente en la prueba de la tuberculina de Mantoux. En este procedimiento, un derivado de proteína purificado se inyecta en un ángulo superficial a la superficie de la piel usando una aguja de medida 27 o 30 (Flynn *et al.*, *Chest* 106:1463-5, 1994). Un grado de incertidumbre en la colocación de la inyección puede, sin embargo, proporcionar algunos resultados negativos falsos en la prueba. Además, la prueba ha envuelto una inyección localizada para evocar una respuesta en el lugar de la inyección y la aproximación de Mantoux no ha conducido al uso de la inyección intradérmica en la administración sistémica de sustancias.

65 Algunos grupos han descrito la administración sistémica con lo que se ha caracterizado como una inyección "intradérmica". En una de dichas descripciones, se realizó un estudio comparativo de una inyección subcutánea y lo que se describió como una inyección "intradérmica" (Autrey *et al.*, *Therapie* 46:5-8, 1991). La sustancia farmacéutica ensayada fue la calcitonina, una proteína de peso molecular de alrededor de 3.600. Aunque se afirmó que se inyectó el fármaco intradérmicamente, las inyecciones usaron una aguja de 4 mm empujada hasta la base a un ángulo de 60. Esto habría resultado en la colocación del inyectado a una profundidad de alrededor de 3,5 mm y en la porción más baja de la dermis reticular o en el tejido subcutáneo más que en la dermis papilar vascularizada. Si, de hecho, este grupo

inyectó en la porción más baja de la dermis reticular más que en el tejido subcutáneo, se esperaría que la sustancia o fuera absorbida lentamente en la relativamente menos vascularizada dermis reticular o se difundiera en la región subcutánea para proporcionar lo que sería funcionalmente lo mismo que una administración y absorción subcutánea. Dicha administración y absorción subcutánea actual o funcional explicaría la descrita falta de diferencias en los tiempos en los que se alcanzó la máxima concentración plasmática, las concentraciones en cada tiempo de ensayo y las áreas bajo las curvas entre la administración subcutánea y lo que se caracterizó como administración intradérmica.

De forma similar, Bressolle *et al.* administraron ceftazidima sódica con lo que se caracterizó como una inyección “intradérmica” usando una aguja de 4 mm (Bressolle *et al. J. Pharm. Sci.* 82:1175-1178, 1993). Esto habría resultado en una inyección a una profundidad de 4 mm por debajo de la superficie de la piel que produciría una inyección subcutánea actual o funcional, aunque se habría anticipado una buena absorción subcutánea en este caso ya que la ceftazidima sódica es hidrófila y de peso molecular relativamente bajo.

Otro grupo describió lo que se describió como un dispositivo de administración de fármacos intradérmicos (documento de patente de Estados Unidos N° 5.007.501). Se indicó que la inyección fue a velocidad lenta y que se intentó que el lugar de inyección estuviera en alguna región por debajo de la epidermis, esto es la interfase entre la epidermis y la dermis o el interior de la dermis o el tejido subcutáneo. Esta referencia, no proporcionó ninguna información que sugiriera una administración selectiva en la dermis ni la referencia sugirió ninguna ventaja farmacocinética que pudiera producirse a partir de dicha administración selectiva.

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 incluyen las hormonas.

Así que permanece una necesidad continua de métodos seguros y eficientes y dispositivos seguros y eficientes para la administración de sustancias farmacéuticas.

La presente descripción se refiere a un uso que envuelve un nuevo método de administración parenteral basado en usar directamente el espacio dérmico en donde dicho método altera dramáticamente los parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de las sustancias administradas. Con el uso de medios de administración directa intradérmica (ID) referidos de aquí en adelante como medios de acceso dérmico, por ejemplo, usando inyecciones basadas en microagujas y sistemas de infusión (u otros medios de usar de forma exacta el espacio intradérmico) basados en microagujas, puede cambiarse la farmacocinética de muchas sustancias incluyendo fármacos y sustancias de diagnóstico, que son especialmente hormonas de proteínas y hormonas de péptidos, cuando se compara con las rutas parenterales tradicionales de administración subcutánea e intravenosa. Estos resultados son pertinentes no solo para los medios de inyección basados en microdispositivos, sino para otros métodos de administración tales como la inyección balística de fluidos o polvos sin agujas o libre de agujas en el espacio ID, inyección ID tipo Mantoux, la iontoforesis mejorada con microdispositivos, y la deposición directa de fluidos, sólidos, u otras formas de dosificación en la piel. Se describe un método para aumentar la velocidad de incorporación de fármacos administrados parenteralmente sin necesidad de acceso intravenoso. Un efecto beneficioso significativo de este método de administración es proporcionar un tiempo de T_{max} (tiempo para conseguir la concentración sanguínea máxima del fármaco) más corto. Beneficios potenciales colaterales incluyen concentraciones máximas más altas para una unidad dada de dosificación (C_{max}), una biodisponibilidad mayor, velocidades de captación más rápidas, aparición de farmacodinámica o efectos biológicos más rápidos, y efectos depot de fármacos reducidos. Según la presente invención, una farmacocinética mejorada significa mayor biodisponibilidad, disminución del tiempo de demora (T_{lag}), disminución de T_{max} , velocidad de absorción más rápida, aparición del inicio más rápida y/o aumento de C_{max} con una cantidad dada del compuesto administrado, comparada con la obtenida con los medios de administración de fármacos subcutáneo, intramuscular u otros parenterales no IV.

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad total de una dosis que alcanza el compartimiento sanguíneo. Esta se mide generalmente como el área bajo la curva en un gráfico de concentración frente a tiempo. Por “tiempo de demora” se entiende el retraso entre la administración de un compuesto y el tiempo que se tarda en observar concentraciones mesurables o detectables en el plasma o sangre. T_{max} es un valor que representa el tiempo que se tarda en conseguir la concentración sanguínea máxima del compuesto, y C_{max} es la concentración sanguínea máxima alcanzada con una dosis y un método de administración. El tiempo de aparición de los efectos es una función de T_{lag} , T_{max} y C_{max} , ya que todos estos parámetros influyen el tiempo que se tarda en conseguir una concentración en la sangre (o tejido diana) necesaria para la realización de un efecto biológico. T_{max} y C_{max} pueden determinarse por inspección visual de los resultados gráficos y pueden a menudo proporcionar información suficiente para comparar dos métodos de administración de un compuesto. Sin embargo, los valores numéricos pueden determinarse de forma más precisa por análisis usando modelos cinéticos (como se describe a continuación) y/o otros medios conocidos a aquellos versados en la técnica.

El dirigirse directamente al espacio dérmico como se describe en la invención proporciona una aparición más rápida de los efectos de los fármacos y sustancias de diagnóstico. Los inventores han descubierto que las sustancias pueden ser rápidamente absorbidas y distribuidas sistémicamente por medio de la administración ID controlada que accede selectivamente a los microcapilares vasculares dérmicos y linfáticos, de manera que las sustancias puedan ejercer sus efectos beneficiosos más rápidamente que por administración SC. Esto tiene un significado especial para los fármacos que requieren una aparición rápida de los efectos, tales como la insulina para disminuir la glucosa sanguínea, alivio del dolor tal como para dolor penetrante del cáncer, o alivio de las migrañas, o fármacos de rescate de emergencias tales

como la adrenalina o los antídotos. Las hormonas naturales se liberan también de forma pulsátil con una explosión inicial rápida seguida de un aclaramiento rápido. Ejemplos incluyen la insulina que se libera en respuesta a un estímulo biológico, por ejemplo altas concentraciones de glucosa. Otro ejemplo son las hormonas reproductivas femeninas, que se liberan a intervalos de tiempo en forma pulsátil. La hormona de crecimiento humana se libera también en pacientes normales en forma pulsátil durante el sueño. Este beneficio permite una terapia mejor mimetizando los ritmos naturales del cuerpo con fármacos sintéticos. Del mismo modo, puede facilitar más algunas terapias corrientes tales como el control de la glucosa en la sangre por medio de administración de insulina. Muchos intentos actuales para preparar bombas de insulina de “lazo cerrado” están dificultados por el periodo de retraso entre la administración de la insulina y la espera para que ocurra el efecto biológico. Esto hace difícil apreciar en tiempo real si se ha administrado suficiente insulina, sin sobretitulación y riesgo de hipoglucemia. La PK/PD más rápida de la administración ID elimina muchos de estos tipos de problemas.

Como se describió anteriormente, la piel de los mamíferos contiene dos capas, específicamente, la epidermis y la dermis. La epidermis está compuesta de cinco capas, el *estratum corneum*, *estratum lucidum*, *estratum granulosum*, *estratum spinosum* y *estratum germinativum* y la dermis está compuesta de dos capas, la dermis superior papilar y la dermis más profunda reticular. El espesor de la dermis y la epidermis varía de individuo a individuo, y dentro de un individuo, en las diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, se ha descrito que la epidermis varía en espesor de alrededor de 40 a alrededor de 90 μm y la dermis varía en espesor en el intervalo de justo debajo de la epidermis a una profundidad de menos de 1 mm en algunas partes del cuerpo a justo por debajo de 2 a alrededor de 4 mm en otras partes del cuerpo dependiendo del estudio específico (Hwang *et al.*, *Ann Plastic Surg* 46:327-331, 2001; Southwood, *Plast. Reconstr. Surg* 15:423-429, 1955; Rushmer *et al.*, *Science* 154:343-348, 1966).

Como se usa aquí, se intenta que intradérmica signifique la administración de una sustancia dentro de la dermis de manera que la sustancia fácilmente alcance la dermis papilar altamente vascularizada y se absorba rápidamente en los capilares sanguíneos y/o vasos linfáticos para llegar a ser biodisponible sistémicamente. Esto puede conseguirse con la colocación de la sustancia en la región superior de la dermis, esto es la dermis papilar o en la parte superior de la relativamente menos vascularizada dermis reticular de manera que la sustancia se difunda fácilmente en la dermis papilar. Se cree que la colocación de la sustancia predominantemente a una profundidad de al menos alrededor de 0,3 mm, más preferiblemente, al menos a alrededor de 0,4 mm y lo más preferible al menos a alrededor de 0,5 mm hasta una profundidad de no más de alrededor de 2,5 mm, más preferiblemente, no más de alrededor de 2,0 mm y lo más preferible no más de alrededor de 1,7 mm proporcionará una absorción rápida de sustancias macromoleculares y/o hidrófobas. La colocación de la sustancia predominantemente a profundidades mayores y/o dentro de la parte más baja de la dermis reticular se cree que producirá que la sustancia sea absorbida lentamente en la dermis reticular menos vascularizada o en la región subcutánea cualquiera de las cuales produciría una absorción reducida de las sustancias macromoleculares y/o hidrófobas. La administración controlada de una sustancia en este espacio dérmico por debajo de la dermis papilar en la dermis reticular pero suficientemente por encima de la zona interfacial entre la dermis y el tejido subcutáneo, debería producir una migración (hacia afuera) eficiente de las sustancias al lecho (inalterado) de los microcapilares vasculares y linfáticos (en la dermis papilar), en donde puede ser absorbida en la circulación sistémica por medio de estos microcapilares sin ser secuestrada en tránsito por ningún otro compartimiento del tejido cutáneo.

Otro beneficio de la invención es conseguir una distribución sistémica más rápida y compensaciones más rápidas de fármacos o agentes diagnósticos. Esto es también pertinente para muchas hormonas que se segregan en el cuerpo de forma pulsátil. Muchos efectos secundarios están asociados con la presencia de concentraciones circulantes continuas de las sustancias administradas. Un ejemplo muy pertinente son las hormonas reproductivas femeninas que actualmente tienen el efecto opuesto (causan infertilidad) cuando están presentes continuamente en la sangre. De igual manera, se sospecha que las concentraciones altas y continuas de insulina regulan disminuyendo a los receptores de insulina tanto en cantidad como en sensibilidad.

Otro beneficio de la invención es conseguir una biodisponibilidad mayor de los fármacos o agentes de diagnóstico. Este efecto ha sido más dramático en la administración ID de sustancias de peso molecular alto, especialmente proteínas, péptidos y polisacáridos. El beneficio directo es que la administración ID con una mejor biodisponibilidad, permite obtener efectos biológicos equivalentes con menos agente activo. Esto produce un beneficio económico directo para el fabricante del fármaco y quizás para el consumidor, especialmente en el caso de sustancias proteicas terapéuticas y de diagnóstico caras. De igual manera, una mejor biodisponibilidad puede permitir reducir la dosis total y disminuir los efectos secundarios en el paciente asociados con dosis mayores.

Otro beneficio de la invención es conseguir concentraciones máximas de los fármacos o sustancias de diagnóstico más altas. Los inventores han descubierto que las sustancias administradas ID se absorben más rápidamente, con la administración en bolo produciendo concentraciones iniciales más altas. Esto es más beneficioso en el caso de sustancias cuya eficacia esté relacionada con concentraciones máximas. La aparición más rápida permite que se alcancen valores de C_{max} más altos con menos cantidad de sustancia. Por lo tanto, puede reducirse la dosis, proporcionando un beneficio económico, así como un beneficio psicológico puesto que menores cantidades del fármaco o sustancia de diagnóstico tienen que ser eliminadas por el cuerpo.

Otro beneficio de la invención es que no hay cambios en la velocidad de eliminación sistémica o mecanismos intrínsecos de aclaramiento de los fármacos o agentes de diagnóstico. Hasta la fecha todos los estudios de los solicitantes han mantenido la misma eliminación sistémica de las sustancias ensayadas que se observa con las vías de dosificación IV o SC. Esto indica que esta vía de dosificación no cambia los mecanismos biológicos de aclaramiento sistémico.

ES 2 292 601 T3

Esto es ventajoso desde un punto de vista regulatorio, puesto que los caminos de degradación y aclaramiento no necesitan ser reinvestigados antes de solicitar la aprobación de la FDA. Esto es también beneficioso desde un punto de vista farmacocinético, puesto que permite la predicción de los regímenes de dosificación. Algunas sustancias pueden ser eliminadas más rápidamente del cuerpo si sus mecanismos de aclaramiento son dependientes de la concentración.

5 Puesto que la administración ID resulta en una C_{\max} más alta, la velocidad de aclaramiento puede aumentar, aunque el mecanismo intrínseco permanezca inalterado.

Otro beneficio de la invención es que no hay cambios en el mecanismo farmacodinámico o en el mecanismo de respuesta biológica. Como se ha dicho anteriormente, los fármacos administrados por los métodos mostrados por los solicitantes ejercen sus efectos por los mismos caminos biológicos que son intrínsecos a otros sistemas de administración. Cualquier cambio farmacodinámico está relacionado sólo con los patrones diferentes de aparición, desaparición, y concentraciones de fármacos o agentes de diagnóstico presentes en el sistema biológico.

Usando los métodos de la presente invención pueden administrarse los compuestos farmacéuticos como un bolo, o por infusión. Como se usa aquí se intenta que el término “bolo” signifique una cantidad que es administrada en un periodo de tiempo de menos de diez (10) minutos. Se intenta que “infusión” signifique la administración de una sustancia en un periodo de tiempo mayor de diez (10) minutos. Se entiende que la administración o entrega por bolo puede realizarse con medios de control de la velocidad, por ejemplo una bomba, o que no tenga ningún medio específico de control de la velocidad, por ejemplo autoinyección por el usuario.

Otro beneficio de la invención es la eliminación de las barreras físicas o cinéticas que pueden existir cuando los fármacos pasan a través de y se encuentran atrapados en los compartimentos del tejido cutáneo antes de su absorción sistémica. La eliminación de dichas barreras conduce a una aplicabilidad extremadamente amplia de varias clases de fármacos. Muchos fármacos administrados subcutáneamente tienen este efecto depot. O sea, el fármaco es lentamente liberado del espacio SC, en el que está atrapado, etapa que determina la velocidad de la absorción sistémica, debido a la afinidad por o la difusión lenta del fármaco a través del tejido graso adiposo. Este efecto depot produce una C_{\max} más baja y una T_{\max} más larga comparadas con las observadas después de la administración ID, y puede producir una gran variabilidad de absorción interindividual. Este efecto es también pertinente en las comparaciones de los métodos de administración transdérmica incluyendo la tecnología de parches pasivos, con o sin aumentadores de la permeabilidad, tecnología iontoforética, sonoforesis o ablación del *estratum corneum* o métodos de disrupción. La tecnología de parches transdérmicos se basa en la partición del fármaco a través de las barreras altamente impermeables del *estratum corneum* y las barreras epidérmicas. Pocos compuestos excepto compuestos muy lipófilos pueden atravesar estas barreras, y los que lo hacen, a menudo muestran lentitud cinética extendida debido a la saturación del tejido y atrapamiento de los fármacos. Los medios transdérmicos activos, mientras que a menudo son más rápidos que los medios de transferencia pasivos, están aún restringidos a clases de compuestos que puedan moverse por repulsión de cargas u otros medios electrónicos o electrostáticos, o llevados pasivamente a través de los poros transitorios causados por la cavitación del tejido durante la aplicación de ondas de sonido. El *estratum corneum* y la epidermis proporcionan todavía medios eficaces para inhibir este transporte. La eliminación del *estratum corneum* por ablación térmica o por láser, medios abrasivos o de otra manera, carece, sin embargo, de una fuerza directora que facilite la penetración o incorporación de fármacos. La administración directa ID con medios mecánicos supera las barreras cinéticas de la piel, y no está limitada por las propiedades farmacéuticas o fisicoquímicas del fármaco o los excipientes en su formulación.

Otro beneficio de la invención es regímenes de dosificación muy controlables. Los solicitante han determinado que los estudios de infusión ID han demostrado perfiles de dosificación que son muy controlables y predecibles debido a la rapidez del proceso con que aparecen y terminan los fármacos o agentes de diagnóstico administrados por esta ruta. Esto permite casi un control absoluto de los regímenes de dosificación deseados cuando se acopla la administración ID con medios de control de fluidos u otros sistemas de control que regulan la dosificación del fármaco o agente de diagnóstico en el cuerpo. Este beneficio por si solo es uno de los principales objetivos de la mayor parte de los métodos de dosificación de la mayor parte de los fármacos o agentes de diagnóstico. La administración de sustancias por bolo ID como se definió anteriormente muestra una cinética muy parecida a una inyección IV y es particularmente deseable en el caso de compuestos que alivian el dolor, insulina en las comidas, fármacos de rescate, compuestos para la disfunción eréctil, u otros fármacos que requieren un inicio rápido. También incluidas estarían combinaciones de sustancias capaces de actuar solas o sinérgicamente. El extender la administración ID por medio de la infusión puede eficazmente mimetizar los parámetros de incorporación SC, pero es más fácilmente predecible. Este perfil es particularmente bueno para sustancias tales como hormonas de crecimiento, o analgésicos. Una duración más larga de la infusión, típicamente a velocidad de infusión mas bajas puede producir concentraciones bajas continuas basales de fármacos lo que es deseable en el caso de anticoagulantes, insulina basal, y terapia para el dolor crónico. Estos perfiles cinéticos pueden combinarse en formas múltiples para mostrar casi cualquier perfil cinético deseado. Un ejemplo sería la administración pulsátil de la hormona de la fertilidad (LHRH) para inducción del embarazo, que requiere picos intermitentes cada 90 minutos con una eliminación total entre los pulsos. Otro ejemplo sería una aparición rápida del pico del fármaco para el alivio de las migrañas, seguido de concentraciones más bajas para la profilaxis del dolor.

Otro beneficio de la invención es reducir la degradación de fármacos y agentes de diagnóstico y/o la actividad inmunogénica indeseada. Los métodos transdérmicos que usan mejoradores químicos o iontoforesis, o sonoforesis o electroporación o poración térmica requieren que un fármaco pase a través de la capa epidérmica viable, que tiene mucha actividad metabólica e inmunogénica. La conversión metabólica de sustancias en la epidermis o el secuestro por las inmunoglobulinas reduce la cantidad de fármaco disponible para la absorción. La administración ID evita este problema colocando el fármaco directamente en la dermis, evitando así enteramente a la epidermis.

ES 2 292 601 T3

Estos y otros beneficios de la invención se consiguen poniendo la dermis papilar directamente como diana para la absorción y administrando los fármacos, agentes de diagnóstico, y otras sustancias al espacio dérmico de la piel de forma controlada. Los inventores han descubierto que dirigiéndose específicamente al espacio intradérmico y controlando la velocidad y patrón de la administración, la farmacocinética mostrada por fármacos específicos puede inesperadamente mejorarse, y puede en muchas situaciones variarse con la ventaja clínica resultante. Dicha farmacocinética no puede ser tan fácilmente obtenida o controlada con otras rutas de administración parenteral, excepto por acceso IV:

La presente invención mejora la utilidad clínica de la administración ID de fármacos, agentes de diagnóstico, y otras sustancias a seres humanos y animales. Los métodos emplean medios de acceso dérmico (por ejemplo agujas de medida pequeña, especialmente microagujas), para dirigirse directamente al espacio intradérmico y administrar sustancias al espacio intradérmico como un bolo o infusión. Se ha descubierto que la colocación de los medios de acceso dérmico dentro de la dermis proporciona una administración eficaz y control farmacocinético de sustancias activas. Los medios de acceso dérmico están diseñados para prevenir el goteo de la sustancia fuera de la piel y para mejorar la absorción dentro del espacio intradérmico. La farmacocinética de los fármacos de hormonas administrados según los métodos de la invención se ha encontrado que es muy diferente a la farmacocinética de la administración convencional SC del fármaco, indicando que la administración ID según los métodos de la invención producirá resultados clínicos mejores. Los dispositivos de administración que colocan los medios de acceso dérmico a una profundidad apropiada en el espacio intradérmico y controlan el volumen y velocidad de la administración del fluido proporcionan la administración exacta de la sustancia en la localización deseada sin pérdidas.

Se describe un método para aumentar la velocidad de incorporación de fármacos administrados parenteralmente sin necesidad de acceso IV. Este efecto proporciona una T_{max} más corta. Beneficios potenciales adicionales incluyen concentraciones máximas más altas para una dosis dada (C_{max}), mayor biodisponibilidad, aparición más rápida de efectos farmacodinámicos o biológicos, y efectos depot de fármaco reducidos.

Se ha descubierto también que con un control adecuado de la profundidad de los medios de acceso dérmico dentro del espacio intradérmico la farmacocinética de los fármacos de hormonas administrados según los métodos de la invención puede, si se requiere, producir resultados clínicos similares a los de la administración convencional SC del fármaco.

El perfil farmacocinético de compuestos individuales variará según las propiedades químicas de los compuestos. Por ejemplo, se espera que los compuestos que sean relativamente grandes, que tienen un peso molecular de al menos 1.000 daltones así como compuestos mayores de al menos 2.000 daltones, al menos 4.000 daltones, al menos 10.000 daltones y mayores y/o compuestos hidrófobos muestren los cambios más significativos comparados con los métodos tradicionales de administración parenteral, tales como la inyección intramuscular, subcutánea o subdérmica. Se espera que las sustancias pequeñas hidrófilas, en general, mostrarán una cinética similar después de la administración ID comparada con otros métodos.

La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas de insulina en el tiempo después de la administración intradérmica comparada con la administración subcutánea de un bolo de insulina de acción rápida.

La Figura 2 muestra las concentraciones sanguíneas de glucosa en el tiempo después de la administración intradérmica comparada con la administración subcutánea de un bolo de insulina de acción rápida.

La Figura 3 muestra una comparación de la dosificación por bolo ID de la insulina de acción rápida comparada con la insulina regular.

La Figura 4 muestra los efectos de diferentes profundidades de inyección intradérmica en las concentraciones de insulina en el tiempo en la dosificación bolo de insulina de acción rápida.

La Figura 5 muestra una comparación de las concentraciones de insulina en el tiempo después de la administración de un bolo de insulina de acción duradera administrado subcutáneamente o intradérmicamente.

Las Figuras 6 y 7 muestran una comparación de la biodisponibilidad farmacocinética y los resultados farmacodinámicos del factor estimulador de la colonia de granulocitos administrado intradérmicamente con una aguja sencilla o una matriz de agujas de tres puntos, por vía subcutánea, o intravenosa.

Las Figuras 8, 9 y 10 muestran una comparación de la administración intradérmica de heparina de bajo peso molecular con la infusión subcutánea por bolo, infusión de corta duración, infusión de larga duración.

Según esto, en un primer aspecto de la invención, se proporciona el uso de una sustancia farmacéutica o biológicamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en agentes de diagnóstico, fármacos y otras sustancias que proporcionan beneficios terapéuticos o de salud, para la fabricación de un medicamento para usar en un método que administra directamente una sustancia en un espacio intradérmico dentro de la piel de un ser humano, en donde la sustancia administrada posee una farmacocinética mejorada comparada con la farmacocinética después de una inyección subcutánea, dicho método comprende administrar la sustancia a través de al menos una aguja de medida pequeña hueca que tiene un orificio de salida que tiene una altura expuesta entre 0 y 1 mm, dicho orificio de salida se inserta en la piel a una profundidad entre 0,3 mm y 2 mm, de manera que la salida de la sustancia ocurra a una profundidad

entre 0,3 mm y 2 mm. Las realizaciones preferidas de la invención en su primer aspecto son como se describen a continuación o como se definen en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona el uso de una sustancia para tratamiento terapéutico por administración de un fármaco o de otras sustancias a un ser humano o animal dirigiéndose directamente al espacio intradérmico, en donde el fármaco o sustancia se administra en el espacio intradérmico con uno o más medios de acceso dérmico incorporados en el dispositivo. Las sustancias infundidas según los métodos de usos de la invención se ha encontrado que muestran una farmacocinética superior a, y más deseable clínicamente, que la observada con las mismas sustancias administradas por inyección SC.

Los medios de acceso dérmico usados para la administración ID según la invención no son críticos siempre que penetren la piel de un sujeto hasta la profundidad deseada dentro del espacio intradérmico sin sobrepasarlo. En la mayoría de los casos, el dispositivo penetrará la piel y a una profundidad de alrededor de 0,5-2 mm. Los medios de acceso dérmico pueden comprender agujas de inyección convencionales, catéteres o microagujas de todo tipo conocido, empleadas en forma de aguja única o en matriz de agujas múltiples. Los medios de acceso dérmico pueden comprender dispositivos sin agujas incluyendo dispositivos de inyección balística. El término “aguja” y “agujas” como se usan aquí se intenta que comprenda todas las estructuras similares de tales agujas. El término microagujas como se usa aquí se intenta que incluya estructuras más pequeñas de alrededor de la medida 30; típicamente alrededor de la medida 31 - 50 cuando dichas estructuras son de naturaleza cilíndrica. Estructuras no cilíndricas incluidas en el término microagujas serían por lo tanto de diámetro comparable e incluyen piramidal, rectangular, octagonal, triangular y otras formas geométricas. Medios de acceso dérmico incluyen también dispositivos de inyección de fluidos balísticos, dispositivos de entrega de inyección en polvo, dispositivos de entrega asistidos por la piezoelectricidad, los electromotores, electromagnéticos, dispositivos de entrega ayudados por gas, los cuales penetran directamente la piel para proporcionar acceso para la administración o directamente entregan las sustancias a los sitios deseados dentro del espacio dérmico. Por medio de la variación de la profundidad deseada de colocación de sustancias por los medios de acceso dérmico, puede alterarse el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) del fármaco o sustancias y hacerlo a medida de la aplicación clínica deseada que sea más apropiado al trastorno particular del paciente. La profundidad deseada de colocación de sustancias por los medios de acceso dérmico 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 controlar la penetración en la piel hasta la profundidad deseada dentro del espacio intradérmico. Esto se consigue típicamente por medio de un área ampliada o tope asociado con el fuste del medio de acceso dérmico que puede tomar la forma de una estructura posterior o una plataforma a la que las agujas se unen. La longitud de las microagujas como medios de acceso dérmico se varía fácilmente durante el proceso de fabricación y se producen rutinariamente de menos de 2 mm de longitud. Las microagujas son también muy agudas y de muy pequeña medida 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 matriz 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. Los medios de acceso dérmico de la invención pueden incorporar también depósitos para contener la sustancia antes de la administración o bombas u otros medios de administración del fármaco u otra sustancia a presión. Alternativamente, el dispositivo que soporta los medios de acceso dérmico puede estar unido externamente a dichos componentes adicionales.

Se consigue una farmacocinética similar a la IV administrando los fármacos en el compartimiento dérmico en contacto íntimo con la microvasculatura capilar y la microvasculatura linfática. Debería entenderse que los términos microcapilares o lechos de capilares se refieren tanto a caminos vasculares como caminos de drenaje linfático dentro del área dérmica.

Mientras que no se desea estar ligado a ningún mecanismo teórico de acción, se cree que la rápida absorción observada después de la administración en la dermis se consigue como resultado de los ricos plexos de vasos sanguíneos y linfáticos en la dermis. Sin embargo, no se esperaría que la presencia de vasos sanguíneos y linfáticos en la dermis por sí sola produjera una mayor absorción de las macromoléculas. Esto es así porque el endotelio capilar normalmente tiene permeabilidad baja o es impermeable a macromoléculas como las proteínas, polisacáridos, polímeros de ácidos nucleicos, sustancias que tienen polímeros unidos tales como proteínas pegiladas y semejantes. Dichas macromoléculas tienen un peso molecular de al menos 1.000 daltones o un peso molecular más alto de al menos 2.000 daltones, al menos 4.000 daltones, al menos 10.000 daltones o incluso más altos. Además, tampoco se esperaría que un drenaje linfático relativamente lento desde el intersticio hasta el compartimiento vascular produjera un aumento rápido de la concentración plasmática después de la colocación de una sustancia farmacéutica en la dermis.

Una posible explicación de la mayor absorción inesperada descrita aquí es que cuando se inyectan sustancias de manera que alcancen fácilmente la dermis papilar se obtiene un aumento de flujo sanguíneo y permeabilidad capilar. Por ejemplo, se sabe que una inserción de pinchazo de alfiler hasta una profundidad de 3 mm produce un aumento del flujo sanguíneo y se ha postulado que esto es independiente del estímulo del dolor y es debido a la liberación por el tejido de histamina (Arildsson *et al.*, *Microvascular Res.* 59:122-130, 2000). Esto es consistente con la observación de que una respuesta aguda inflamatoria provocada como respuesta a una lesión en la piel produce un aumento transitorio de flujo sanguíneo y permeabilidad capilar (véase *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford Univ. Press, New York, 1991, p. 1060; Wilhem, *Rev. Can. Biol.* 30:153-172,

1971). Al mismo tiempo, se esperaría que la inyección en la capa intradérmica aumentara la presión intersticial. Se sabe que el aumentar la presión intersticial a valores (más allá del “intervalo normal”) de alrededor de -7 a alrededor de +2 mm de Hg hincha los vasos linfáticos y aumenta el flujo de linfa (Skobe *et al.*, *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 5:14-19, 2000). Así se cree que la mayor presión intersticial producida por la inyección dentro de la capa intradérmica produce un flujo linfático mayor y una mayor absorción de sustancias inyectadas en la dermis.

Por “farmacocinética mejorada” se entiende que se consigue una mejora del perfil farmacocinético medido, por ejemplo, por los parámetros farmacocinéticos estándares tales como el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}), la magnitud de la concentración plasmática máxima (C_{max} o el tiempo para conseguir una concentración mínimamente detectable en la sangre o plasma (T_{lag}). Por “un perfil mejorado de absorción”, se entiende que la absorción es mejor o mayor medida por dichos parámetros farmacocinéticos. La medida de los parámetros farmacocinéticos y la determinación de las concentraciones mínimamente eficaces se hacen rutinariamente en la técnica. Los valores obtenidos se considera que están mejorados en comparación con una vía de administración estándar tal como, por ejemplo, administración subcutánea o administración intramuscular. En dichas comparaciones, es preferible, aunque no necesariamente esencial, que la administración en la capa intradérmica y la administración en el lugar de referencia tal como la administración subcutánea envuelvan los mismos niveles de dosificación, esto es la misma cantidad y concentración del fármaco así como el mismo vehículo y la misma velocidad de administración en términos de cantidad y volumen por unidad de tiempo. Así, por ejemplo, la administración de una sustancia farmacéutica administrada en la dermis a una concentración tal como 100 $\mu\text{g/ml}$ y velocidad de 100 μl por minuto en un periodo de 5 minutos sería, preferiblemente, comparada con la administración de la misma sustancia farmacéutica en el espacio subcutáneo a la misma concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ y velocidad de 100 μl por minuto en un periodo de 5 minutos.

Se cree que el perfil mejorado de absorción es particularmente evidente para las sustancias que no se absorben bien cuando se inyectan por vía subcutánea tales como, por ejemplo, macromoléculas y/o sustancia hidrófobas. Las macromoléculas no son, en general, bien absorbidas por vía subcutánea y esto puede ser debido no solamente a su tamaño en relación al tamaño de poro de los capilares, puede ser también debido a su lenta difusión a través del intersticio debido a su tamaño. Se entiende que las macromoléculas pueden poseer dominios discretos que tienen naturaleza hidrófoba y/o hidrófila. Por el contrario, las moléculas pequeñas que son hidrófilas generalmente son bien absorbidas cuando se administran por vía subcutánea y es posible que no se observara un perfil mejorado de absorción con la inyección en la dermis comparada con la absorción después de la administración por vía subcutánea. La referencia aquí a sustancias hidrófobas se intenta que signifique sustancias de peso molecular bajo, por ejemplo sustancias de peso molecular menor de 1.000 daltones, que tienen una solubilidad acuosa que va de baja a sustancialmente insoluble.

Los beneficios de PK y PD mencionados anteriormente se realizan mejor por colocación directa exacta en los lechos capilares dérmicos. Esto se consigue, por ejemplo, usando sistemas de microagujas de menos de alrededor de 250 micras de diámetro exterior, y menos de 2 mm de longitud expuesta. Dichos sistemas pueden construirse usando métodos conocidos con varios materiales incluyendo acero, silicio, cerámica y otros metales, plásticos, polímeros, azúcares, materiales biológicos y o materiales biodegradables, y/o combinaciones de los mismos.

Se ha encontrado que ciertos aspectos de los métodos de administración intradérmica proporcionan PK/PD útiles clínicamente y exactitud en la dosis. Por ejemplo, se ha encontrado que la colocación de la salida de la aguja en la piel afecta significativamente los parámetros PK/PD. El orificio de salida de una aguja convencional o de medida estándar 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. 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. Un orificio de salida de la aguja con una altura expuesta de 0 mm 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. Se entiende que una aguja única puede tener más de una apertura o salida adecuada para la administración de sustancias al espacio dérmico.

Se ha encontrado también que el controlar la presión de la inyección o infusión puede evitar la alta presión ejercida durante la administración ID. Haciendo una presión constante directamente en la interfase líquida puede conseguirse una velocidad de administración más constante, lo que puede optimizar la absorción y permitir obtener la farmacocinética mejorada. El ritmo de administración y el volumen pueden ser también controlados para prevenir la formación de hematomas en el punto de administración y para prevenir que la presión empuje a los medios de acceso dérmico 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. El aumento del espacio entre múltiples agujas permite una distribución del fluido más amplia y mayor velocidad de administración o volúmenes de fluido 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 o con compuestos que tienen afinidad por el tejido adiposo SC o con macromolé-

culas que se difunden lentamente a través de la matriz SC. Esto puede permitir, en muchos casos, usar dosis menores de la sustancia que se administra a través de la vía ID.

Los métodos de administración útiles para realizar 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 10 minutos. 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 10 minutos. Para administrar una sustancia se colocan los medios de acceso dérmico adyacentes a la piel del sujeto proporcionando acceso con colocación directa en el espacio intradérmico y la sustancia o sustancias se entregan o administran dentro del espacio intradérmico donde pueden actuar localmente o ser absorbidas por el torrente sanguíneo y ser distribuidas sistémicamente. Los medios de acceso dérmico puede estar conectados a un depósito que contiene la sustancia o sustancias que van a ser administradas. La forma de la sustancia o sustancias que van a ser entregadas o administradas incluye soluciones de las mismas en diluyentes o disolventes farmacéuticamente aceptables, emulsiones, suspensiones, geles, particulados tales como micro- y nanopartículas tanto suspendidas como dispersadas, así como vehículos formados *in situ* de las mismas. La administración desde el depósito al espacio intradérmico puede ocurrir tanto pasivamente, sin aplicar presión externa u otros medios de conducción a la sustancia o sustancias que se administran, y/o activamente, aplicando presión u otros medios de conducción. Ejemplos de medios preferidos para generar presión incluyen bombas, jeringas, membranas de elastómero, presión con un gas, piezoelectricidad, electromoción, bombeo electromagnético, o muelles de Belleville o arandelas o combinaciones de los mismos. Si se desea, la velocidad 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.

Como se usa aquí, el término “resultado clínicamente eficaz” significa una respuesta biológica clínicamente útil incluyendo tanto respuestas útiles diagnósticas como respuestas útiles terapéuticas, que es consecuencia de la administración de una sustancia o sustancias. Por ejemplo, la prueba diagnóstica o la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición es un resultado clínicamente eficaz. Dichos resultados clínicamente eficaces incluyen resultados de diagnóstico tales como la medida de la presión de filtración glomerular después de la inyección de inulina, el diagnóstico de la función adrenocortical en los niños después de la inyección de ACTH, el causar que la vesícula de la bilis se contraiga y evacue después de la inyección de colecistoquinina y similares así como resultados terapéuticos, tales como un control clínicamente adecuado de las concentraciones de azúcar en la sangre con la inyección de insulina, un tratamiento clínicamente adecuado de una deficiencia hormonal después de la inyección de una hormona tal como la hormona paratiroide o la hormona de crecimiento, un tratamiento clínicamente adecuado de la toxicidad después de la inyección de una antitoxina y semejantes.

Se intenta que las sustancias que pueden ser administradas intradérmicamente según la presente invención incluyan sustancias activas farmacéutica o biológicamente incluyendo agentes de diagnóstico, fármacos y otras sustancias que proporcionan beneficios terapéuticos o de salud tales como por ejemplo los nutrientes farmacéuticos. Las sustancias de diagnóstico útiles con la presente invención incluyen sustancias macromoleculares tales como, por ejemplo, inulina, ACTH (por ejemplo inyección de corticotropina), hormona liberadora de la hormona luteinizante (por ejemplo, hidrocloreuro de gonadorelina), hormona liberadora de la hormona de crecimiento (por ejemplo acetato de sermorelina), colecistoquinina (sincalida), hormona paratiroidea y fragmentos de la misma (por ejemplo acetato de teriparatida), hormona liberadora de tiroidina y análogos de la misma (por ejemplo protirelina), secretina y semejantes.

Las sustancias terapéuticas que pueden usarse con la presente invención incluyen anti-tripsina alfa-1, agentes antiangiogénicos, agentes antisentido, butorfanol, calcitonina y análogos, ceredasa, inhibidores COX-II, agentes dermatológicos, dihidroergotamina, agonistas de dopamina y antagonistas de dopamina, encefalinas y otros péptidos opioides, factores de crecimiento epidérmicos, eritropoyetina y análogos, hormona estimulante del folículo, G-CSF, glucagón, GM-CSF, granisectrón, hormona del crecimiento y análogos (que incluye la hormona liberadora de la hormona de crecimiento), antagonistas de la hormona de crecimiento, hirudina y análogos de hirudina tales como hirulog, supresores de IgE, insulina, insulintropina y análogos, factores de crecimiento semejantes a insulina, interferones, interleuquinas, hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante y análogos, heparinas, heparinas de bajo peso molecular y otros glicoaminoglicanos naturales modificados o sintéticos, M-CSF, metoclopramida, midazolam, anticuerpos monoclonales, anticuerpos pegilados, proteínas pegiladas o cualquier proteína modificada con polímeros hidrófilos o hidrófobos o grupos funcionales adicionales, proteínas de fusión, fragmentos de anticuerpo de cadena única o lo mismo con cualquier combinación de proteínas unidas, macromoléculas, o grupos funcionales adicionales de las mismas, analgésicos narcóticos, nicotina, agentes antiinflamatorios no esteroídicos, oligosacáridos, ondasetrón, hormona paratiroidea y análogos, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de prostaglandinas, prostaglandinas, receptores solubles recombinantes, escopolamina, agonistas y antagonistas de serotonina, sildenafil, terbutalina, trombolíticos, activadores del plasminógeno de los tejidos, TNF, y antagonistas de TNF, las vacunas con o sin vehículo/adyuvantes, incluyendo antígenos profilácticos y terapéuticos (que incluye pero no está limitado a subunidades de proteínas, péptidos y polisacáridos, conjugados de polisacáridos, toxoides, vacunas basadas en genética, vivas atenuadas, rearregladas, inactivadas, de células completas, de vectores virales y bacterianos) en conexión con, adicción, artritis, cólera, adicción de cocaína, difteria, tétano, HIB, enfermedad de Lyme, meningococos, paperas, sarampión, rubeola, varicela, fiebre amarilla, virus sinticial respiratorio, encefalitis japonesa transmitida por garrapatas, neumococos, estreptococos, virus tifoideo, gripe, hepatitis, incluyendo hepatitis A, B, C y E, otitis media, rabia, polio,

ES 2 292 601 T3

HIV, parainfluenza, rotavirus, virus de Hepstein Barr, CMV, clamidia, hemófilo no tipificado, *moraxella catarrallis*, virus del papiloma humano, tuberculosis incluyendo BCG, gonorrea, asma, aterosclerosis, malaria, *E-coli*, enfermedad de Alzheimer, *H. Pylori*, salmonela, diabetes, cáncer, herpes simplex, papiloma humano y semejantes, otras sustancias que incluyen todos los principales agentes terapéuticos tales como agentes para el resfriado común, agentes antiadicción, antialérgicos, antieméticos, antiobesidad, antiosteoporóticos, antiinfecciosos, analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, preparaciones antimigraña, preparaciones para la enfermedad antimovilidad, antináusea, antineoplásicos, fármacos antiparquinsonianos, antiprurito, antipsicóticos, antipiréticos, anticolinérgicos, antagonistas benzodiazepínicos, vasodilatadores, incluyendo vasodilatadores coronarios generales, periféricos y cerebrales, agentes estimulantes del hueso, estimulantes del sistema nervioso central, hormonas, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, parasimpatoríticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, proteínas, péptidos, polipéptidos y otras macromoléculas, psicoestimulantes, sedantes, y para la hipofunción sexual y tranquilizantes.

Los datos del análisis farmacocinético de la infusión de insulina se llevaron a cabo como se indica a continuación. Se usó la regresión de los mínimos cuadrados no lineal de cada etapa para analizar los datos de concentración-tiempo de insulina de cada animal individual. Inicialmente, se ajustó una ecuación biexponencial empírica a los datos de concentración- tiempo de la insulina para condiciones de control negativo. Este análisis asumió la liberación de primer orden de la insulina residual, y recuperó los parámetros para la constante de primer orden de velocidad de la liberación, la concentración de la insulina residual en el lugar de la liberación, un tiempo de demora para la liberación, y una constante de primer orden de velocidad para la eliminación de la insulina de la circulación sistémica. Los parámetros recuperados en esta fase del análisis no son de importancia intrínseca, sino que meramente dan razón de la fracción de insulina circulante derivada de fuentes endógenas.

La segunda etapa del análisis envolvió el ajuste de un modelo compartimental explícito para los datos de concentración-tiempo de insulina durante y después de la infusión intradérmica o subcutánea. El esquema sobre el que el modelo matemático estaba basado se muestra en la parte superior de la Figura 1. [fig. del modelo PK/PD]. La infusión de insulina procedió de $t=0$ a $t=240$ min; después de un tiempo de demora ($t_{lag,2}$), la absorción desde el lugar de infusión fue mediada por un proceso de primer orden gobernado por la constante de la velocidad de absorción k_a . La insulina absorbida en la circulación sistémica se distribuyó en un volumen aparente V contaminado por una biodisponibilidad fraccionaria desconocida F , y se eliminó según una constante de velocidad de primer orden K . La rutina del ajuste recuperó estimados de $t_{lag,2}$, k_a , V/F , y K ; los parámetros asociados con la disposición de insulina endógena (C_R , $t_{lag,1}$, k_R) que se recuperaron en la primera etapa del análisis, se trataron como constantes.

El parámetro estimado se comunica como media \pm SD. La significación de las diferencias en los parámetros específicos entre los dos diferentes modos de administración de insulina (subcutánea frente a infusión intradérmica) se estimó por el test de Student apareado.

El análisis farmacodinámico de los datos de la infusión de insulina se calculó como se describe a continuación. Las concentraciones de glucosa del plasma se utilizaron como un sustituto para el efecto farmacológico de la insulina. El cambio en la variable de la respuesta R (concentración de glucosa del plasma) con respecto al tiempo t se modeló como

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - E \cdot k_{out}$$

en donde k_{in} es la infusión de glucosa de orden cero, out es la constante de velocidad de primer orden que media la eliminación de la glucosa, y E es el efecto de la insulina según la relación de Hill sigmoidal

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

en donde M_{ax} es la estimulación máxima de o_{ut} por la insulina, EC_{50} es la concentración de insulina a la que la estimulación de o_{ut} es la mitad de la máxima, C es la concentración de insulina, y γ es el coeficiente de Hill de la relación. Los esfuerzos de modelización iniciales utilizaron la concentración de insulina del plasma como el mediador de la respuesta farmacológica. Sin embargo, esta aproximación no capturó la dilación en la respuesta de la glucosa del plasma para aumentar las concentraciones de insulina del plasma. Por tanto, se adoptó finalmente la aproximación del modelado de un efecto de compartimento en el que el efecto de la insulina estaba mediado por un efecto hipotético de compartimento periférico al compartimento farmacocinético sistémico.

El análisis farmacodinámico se llevó a cabo en dos etapas. En la primera etapa del análisis, se determinaron estimados iniciales de los parámetros farmacocinéticos asociados con la disposición de glucosa (o_{et} y el volumen de distribución de la glucosa, $V_{glucosa}$) de los datos de la concentración-tiempo de la glucosa en la condición de control negativo. El modelo farmacocinética-farmacodinámico totalmente integrado después se ajustó simultáneamente a los datos de concentración-tiempo de la glucosa de la condición del control negativo y cada condición de administración de insulina para cada animal (o sea, se obtuvieron dos conjuntos de parámetros farmacodinámicos para cada animal: uno del análisis simultáneo de la infusión de insulina subcutánea/datos de control negativo, y uno del análisis simultáneo de la infusión de insulina intradérmica/datos de control negativo). En todos los análisis farmacodinámicos, los parámetros

ES 2 292 601 T3

que gobiernan la disposición de insulina obtenidos durante el análisis farmacocinético de los datos de concentración-tiempo de la insulina de cada animal se mantuvieron constantes.

5 Todos los otros análisis farmacocinéticos se calcularon usando métodos no compartimentales usando programas de software similares y técnicas conocidas en la técnica.

Habiendo descrito la invención en general, los siguientes ejemplos específicos pero no limitativos y las referencias que acompañan al conjunto de las figuras, exponen varios ejemplos para practicar el acceso dérmico, el método de administración del fármaco por colocación directa y los ejemplos de sustancias de fármacos administrados por vía dérmica proporcionando efectos de farmacodinamia y farmacocinética mejorada.

15 Un ejemplo representativo del microdispositivo para acceso dérmico que comprendía una única aguja se preparó de un depósito de agujas de acero de medida 34 (MicroGroup, Inc., Medway, MA) y un solo bisel de 28° se forjó utilizando una rueda de esmerilar de carborundo de dureza 800. Las agujas se limpiaron por sonicación secuencial en acetona y agua destilada, y se comprobó el flujo con agua destilada. Las microagujas se fijaron dentro de un tubo de catéter de medida pequeña (Maersk Medical) usando resina epoxi curada por UV. La longitud de la aguja se estableció usando una placa de indexar mecánica, con el extremo del tubo del catéter actuando como un control limitador de la profundidad y se confirmó por microscopía óptica. Para los experimentos que usan agujas de varias longitudes, las longitudes de las agujas expuestas se ajustaron a 0,5, 0,8, 1, 2 o 3 mm usando la placa de indexación. 20 La conexión del aparato medidor del fluido, o una bomba o una jeringa, fue vía un adaptador de Luer integral en la entrada del catéter. Durante la inyección, las agujas se insertaron perpendicularmente a la superficie de la piel, y fueron o sostenidas en el lugar por presión suave con la mano para la administración por bolo o sostenidas verticalmente con cinta adhesiva de uso médico para infusiones más largas. Los dispositivos se comprobaron para la función y flujo del fluido inmediatamente antes de y después de la inyección. Este diseño de catéter de aguja única de cierre de Luer se designa a partir de ahora como SS1_34.

25 Todavía se prepararon otros microaparatos dispuestos en matriz para el acceso dérmico que consisten en discos de 1" de diámetro fabricados de polímero acrílico, con una vía para volúmenes pequeños de fluido que se ramifica a cada aguja individual desde una entrada central. El aporte del fluido se realiza vía una línea de catéter para pequeño volumen conectado a una microjeringa de Hamilton, y la velocidad de la administración se controló vía una bomba para jeringa. Las agujas se colocaron en el disco en una disposición circular de 15 mm de diámetro. Las disposiciones de tres agujas y seis agujas se construyeron, con espacios de 12 y 7 mm de aguja a aguja, respectivamente. Todos los diseños en matriz usaron microagujas de acero inoxidable de 1 mm de longitud de medida 34 de bisel único. El diseño del catéter de 3 agujas con espaciado de 12 mm se designa de ahora en adelante SS3_34B, el diseño del catéter de 6 35 agujas espaciado 7 mm se designa de ahora en adelante SS6_34A.

Todavía se prepararon otros microaparatos dispuestos en matriz para el acceso dérmico que consisten en discos de 11 mm de diámetro fabricados de polímero acrílico, con una vía para volúmenes pequeños de fluido que se ramifica a cada aguja individual desde una entrada central. El aporte del fluido se realiza vía una línea de catéter para pequeño volumen conectado a una microjeringa de Hamilton, y la velocidad de la administración se controló vía una bomba para jeringa. Las agujas se colocaron en el disco en una disposición circular de alrededor de 5 mm de diámetro. Se construyeron matrices de tres agujas de alrededor de 4 mm de espaciado conectadas a un catéter como se describió anteriormente. Estos diseños se designan de ahora en adelante SS3S_34_1, SS3C_34_2, y SS3S_34_3 para longitudes de aguja de 1 mm, 2 mm, y 3 mm respectivamente.

45 Todavía se construyó otro aparato de infusión ID de acceso dérmico usando una aguja de medida 30 de acero inoxidable torcida cerca de la punta en un ángulo de 90 grados de forma que la longitud disponible para penetración en la piel fue de 1-2 mm. La 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 se insertó y la altura expuesta total 1,0-1,2 mm de la salida de la aguja. Este diseño se designa de ahora en adelante SSB1_30.

Ejemplo I

55 La administración de insulina ID por infusión lenta se probó en cerdos usando una microaguja con lumen único de base de silicona hueca (2 mm de longitud total y 200X100 μ m de diámetro externo, que corresponde a una aguja de medida de alrededor de 33) con una salida 1,0 μ m desde la punta (100 μ m de altura expuesta), fabricada usando un procedimiento conocido en la técnica (documento de patente de Estados Unidos N° 5.928.207) y acoplada con un catéter de microboro (Disetronic). El extremo distal de la microaguja se colocó dentro del catéter de plástico y se cementó en el lugar con resina epoxi para formar un tope limitador de la profundidad. La salida de la aguja se colocó aproximadamente 1 mm más allá del tope de epoxi, limitando así la penetración de la salida de la aguja dentro de la piel a aproximadamente 1 mm, lo que se corresponde con la profundidad del espacio intradérmico en el cerdo. El catéter se unió a una bomba de insulina MiniMed 507 para el control del transporte del fluido. El extremo distal de la microaguja se colocó dentro del catéter de plástico y se cementó en el lugar con resina epoxi para formar un tope limitante de la profundidad. La salida de la aguja se posicionó aproximadamente a 1 mm más allá del tope de epoxi, limitando así la penetración de la aguja dentro de la piel a aproximadamente 1 mm, lo que se corresponde con la profundidad del espacio intradérmico del 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. Se 65

ES 2 292 601 T3

llenó la bomba con insulina Humalog™ (Lispro) (Eli Lilly, Indianápolis, IN) y el catéter y la microaguja se cebaron con insulina de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se administró una solución de Sandostatin® (Sandoz, East Hanover, NJ) 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 tope. Se inició la infusión de insulina a una velocidad de 2 U/hr y se continuó durante 4 hr. Se tomaron muestras de sangre periódicamente y se analizaron para la concentración sérica de insulina y los valores de glucosa en sangre. Las concentraciones de insulina de la línea base antes de la infusión estaban en el límite de detección del ensayo. Después de la iniciación de la infusión, las concentraciones séricas de insulina mostraron un aumento que era adecuado 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) sin infusión de insulina y esta disminución estaba mejorada en relación a la infusión SC convencional. 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. Los parámetros farmacocinéticos calculados para infusión ID indican que la insulina se absorbe mucho más rápidamente que por la administración vía SC. La absorción desde el espacio ID comienza casi inmediatamente; el tiempo de demora antes de la absorción (t_{lag}) fue 0,88 frente a 13,6 minutos para ID y SC respectivamente. También la velocidad de captación desde el lugar de administración aumenta aproximadamente 3 veces, $k_a = 0,0666$ frente a $0,0225 \text{ min}^{-1}$ para ID y SC respectivamente. La biodisponibilidad de insulina administrada por administración ID aumenta aproximadamente 1,3 veces más que con la administración SC.

Ejemplo II

La administración en bolo de insulina de acción rápida Lilly Lispro se llevó a cabo usando administración en bolo ID y SC. El microdispositivo para la inyección ID fue diseño de matriz de acceso dérmico SS3_34. Se administraron 10 unidades internacionales de insulina (U) que corresponden a $100 \mu\text{l}$ de volumen respectivamente, a cerdos diabéticos Yucatán Mini. Los animales de prueba habían sido previamente hechos diabéticos por ablación química de las células de las isletas del páncreas, y no podían por más tiempo segregar insulina. Los animales de prueba recibieron su inyección de insulina o vía la matriz de microagujas o vía una aguja de medida 30 X 1/2" estándar insertada lateralmente dentro del espacio del tejido SC. Las concentraciones de insulina circulante del suero se detectaron usando un kit de ensayo quimioluminiscente comercial (Immulate, Los Angeles, CA) y los valores de glucosa en sangre se determinaron usando tiras de glucosa en sangre. Las inyecciones ID se llevaron a cabo vía presión manual usando una micro jeringa analítica y se administraron en aproximadamente 60 segundos. Por comparación, la dosis SC requirió solamente 2-3 segundos. Con relación a la figura 1, se muestra que las concentraciones de insulina del suero después de la administración en bolo muestran una captación más rápida y distribución más rápida de la insulina inyectada cuando se administró vía la ruta ID. El tiempo para la concentración máxima (T_{max}) es más corto y la concentración máxima obtenida (C_{max}) es mayor por administración ID que por administración SC. Además, la figura 2 demuestra también que la respuesta biológica farmacodinámica a la insulina administrada, como se mide por la disminución de la glucosa en sangre (BG), mostró cambios más rápidos y mayores en BG ya que más insulina estaba disponible antes después de la administración ID.

Ejemplo III

Lilly Lispro se considera insulina de acción rápida, y tiene una estructura de proteína ligeramente alterada con relación a la insulina nativa humana. La insulina regular de Hoechst, mantiene la estructura de proteína de la insulina nativa humana que es químicamente similar, pero tiene una captación más lenta que Lispro cuando se administra por la ruta tradicional SC. Ambos tipos de insulina se administraron en bolo vía la ruta ID para determinar si cualquier diferencia en la captación sería discernible por esta ruta. Se administraron 5U de cada tipo de insulina al espacio ID utilizando el microdispositivo de acceso dérmico diseño SS3_34. Los datos de concentración de insulina en el tiempo se muestran en la Figura 3. Cuando se administró por la ruta ID los perfiles PK para la insulina regular y la insulina de acción rápida fueron esencialmente idénticos, y ambos tipos de insulina exhibieron captación más rápida que Lispro administrada por la ruta SC tradicional. Esto es evidencia de que el mecanismo de captación para la administración ID está menos afectado por cambios bioquímicos menores de la sustancia administrada, y que la administración ID proporciona un perfil de captación farmacocinético ventajoso para la insulina regular que es superior a la insulina de acción rápida administrada SC.

Ejemplo IV

La administración en bolo de insulina de acción rápida Lilly Lispro vía matrices de microagujas que tienen agujas de varias longitudes fue llevada a cabo para demostrar que la deposición precisa del fármaco dentro del espacio dérmico es necesaria para obtener las ventajas PK y diferencias con relación a la SC. Así, 5U de insulina de acción rápida Lilly Lispro se administraron utilizando el diseño de acceso dérmico denominado SS3_34. Se fabricaron microdispositivos adicionales de la misma configuración de matriz de agujas en donde las longitudes de aguja expuestas de la configuración de la matriz de agujas se alargaron para incluir matrices con longitudes de aguja de 2 y 3 mm. El espesor dérmico total medio en cerdos Yucatán Mini está en el intervalo de 1,5-2,5 mm. Por tanto la deposición de insulina se espera que sea dentro de la dermis, aproximadamente en la interfase dermis/SC, y debajo de la dermis y dentro de la SC para agujas de longitud de 1 mm, 2 mm, y 3 mm respectivamente. La administración de la insulina en bolo fue

ES 2 292 601 T3

como se describió en el EJEMPLO II. Las concentraciones de insulina medias en el tiempo se muestran en la Figura 4. Los datos muestran claramente que cuando la longitud de la microaguja se aumenta, el perfil PK resultante comienza a parecerse más estrechamente a la administración SC. Estos datos demuestran los beneficios de dirigirse directamente al espacio dérmico, tales beneficios incluyen la rápida captación y distribución, y las concentraciones iniciales altas.

5 Puesto que los datos son medias de múltiples ejemplos, no muestran la variabilidad interindividual aumentada en los perfiles PK de las microagujas más largas de 2 y 3 mm. Estos datos demuestran que puesto que el espesor de la piel puede variar tanto entre individuos como incluso dentro de un único individuo, longitudes más cortas de aguja que certeramente apuntan al espacio dérmico son más reproducibles en su perfil PK ya que están depositando el fármaco más consistentemente en el mismo compartimento del tejido. Estos datos demuestran que microagujas más largas
10 que depositan o administran sustancias más profundamente dentro del espacio dérmico, o parcialmente o enteramente dentro del espacio SC, mitigan o eliminan las ventajas PK en comparación a las poco profundas administraciones dirigidas directamente a la región dérmica altamente vascularizada.

Ejemplo V

15 Se administró en bolo la insulina de acción lenta de Lantus vía la ruta ID. Lantus es una solución de insulina que forma microprecipitados en el lugar de la administración cuando se inyecta. Estas micropartículas sufren una disolución lenta dentro del organismo para proporcionar (según la referencia del fabricante) un nivel bajo más estable de insulina circulante que otras insulinas de acción lenta tal como los precipitados de zinc cristalinos (por ejemplo
20 Lente, NPH). La insulina Lantus (dosis de 10 U, 100 μ l) se administró a cerdos diabéticos Yucatán Mini utilizando el diseño de acceso dérmico SS3_34 y por el método estándar SC como se describió previamente. Con relación a la figura 5, cuando se administró vía la ruta ID, se obtuvieron perfiles PK similares respecto a la ruta SC. Diferencias menores incluyen una “explosión” ligeramente superior inmediatamente después de la administración de la insulina ID. Esto demuestra que la captación de incluso compuestos de peso molecular muy alto o de pequeñas partículas
25 es alcanzable vía la administración ID. Más importante esto soporta el hecho de que el mecanismo de aclaramiento biológico en el cuerpo no ha cambiado apreciablemente por la ruta de administración, ni lo es por la forma en que se utiliza el fármaco. Esto es extremadamente importante para los fármacos que tienen una semivida en circulación muy larga (ejemplos serían los compuestos de receptor soluble de alto peso molecular u otros anticuerpos para tratamiento del cáncer, o especies modificadas químicamente tales como fármacos PEGilados).

30

Ejemplo VI

Se administró por administración ID en bolo el factor estimulador de la colonia de granulocitos humanos (GCSF) (Neupogen) vía el microdispositivo de acceso dérmico diseño SS3_34B (matriz) o SS1-34 (aguja sencilla) a cerdos
35 Yucatán Mini. La velocidad de administración se controló vía una bomba de jeringa Harvard y se administró en un periodo de 1-2,5 minutos. La figura 6 muestra la disponibilidad PK de GCSF en el plasma como se detecta por un inmunoensayo ELISA específico para GCSF. La administración vía IV y SC se llevó a cabo como controles. Con relación a la figura 6 la administración en bolo ID de GCSF muestra la captación más rápida asociada con la administración ID. La C_{max} se alcanzó en aproximadamente 30-90 minutos frente a los 120 minutos de la SC. También la biodisponibilidad está dramáticamente aumentada por un factor de aproximadamente 2 como se evidenció por el área
40 bajo la curva mucho más grande (AUC). Los niveles circulantes de GCSF son detectables por un periodo extendido, indicando que la administración ID no altera el mecanismo de aclaramiento biológico intrínseco o la velocidad para el fármaco. Estos datos muestran también que el diseño del dispositivo tiene un efecto mínimo en la captación rápida del fármaco desde el espacio ID. Los datos con relación a la figura 7 muestran también el grado y el curso del tiempo de la expansión de los glóbulos blancos de la sangre como resultado de la administración GCSF con respecto al control
45 negativo (ningún GCSF administrado). El conteo de los glóbulos blancos de la sangre (WBC) se determinó por métodos veterinarios clínicos citométricos estándar. La administración ID muestra los mismos resultados biológicos clínicamente significativos. Aunque todos los medios de administración dan aproximadamente iguales resultados PD, estos datos sugieren que la administración ID podrían permitir usar la mitad de la dosis para alcanzar esencialmente el mismo resultado fisiológico en comparación con la SC, debido al aumento de la biodisponibilidad de aproximadamente
50 2 veces.

Ejemplo VII

55 Se llevó a cabo un experimento de administración ID utilizando una entidad de fármaco peptídico: hormona paratiroidea humana 1-34 (PTH). La PTH se infundió durante un periodo de 4 h, seguido por aclaramiento de 2 h. La infusión SC de control fue a través de una aguja de medida 31 estándar insertada dentro del espacio SC lateral de la piel utilizando la técnica del “pellizco”. La infusión ID fue por microdispositivo de acceso dérmico de diseño SSB1_30 (una aguja de medida 30 de acero inoxidable doblada en la punta en ángulo de 90° de modo que la longitud disponible
60 para la penetración a través de la piel fuera de 1-2 mm). La salida de la aguja (la punta de la aguja) estaba a una profundidad de 1,7-2,0 mm dentro de la piel cuando la aguja se insertó. Se infundió una solución de 0,64 mg/ml de PTH a una velocidad de 75 μ l/hr. La velocidad del flujo se controló vía una bomba de jeringa de Harvard. Las concentraciones del plasma de la PTH normalizada por peso se muestran en la figura XX. {Los perfiles de administración normalizado por peso muestran una mayor área bajo la curva (AUC) indicando una mayor biodisponibilidad, mayores
65 valores del pico en los tiempos de muestreo iniciales (por ejemplo 15 y 30 minutos) indicando comienzo más rápido desde la administración ID, y rápida disminución que sigue a la terminación de la infusión (también indicativo de la rápida captación sin un efecto depot)}.

ES 2 292 601 T3

Los ejemplos anteriores y los resultados demuestran que el método de administración de la invención utilizando la administración ID de matriz de multipuntos y la administración ID de aguja única produce una más rápida captación con mayores C_{max} que la inyección SC. La captación ID y la distribución ID no están afectadas ostensiblemente por los parámetros de geometría del dispositivo, el número de agujas y el espaciado de las agujas, utilizando longitudes de aguja de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,7 mm. No se encontró ningún límite de concentración para la absorción biológica y los perfiles PK fueron dictados principalmente por la velocidad de administración basadas en concentración. Las principales limitaciones de la administración ID son el volumen total y los límites de la velocidad de infusión volumétrica para la instilación libre de pérdidas de sustancias exógenas dentro de un compartimento de tejido denso. Puesto que la absorción de fármacos desde el espacio ID parece ser insensible tanto al diseño del dispositivo como a la velocidad de infusión volumétrica, pueden usarse numerosas combinaciones de formulaciones/dispositivos para sobrepasar estas limitaciones y proporcionar los perfiles terapéuticos requeridos o deseados. Por ejemplo, los regímenes de dosificación de volúmenes limitados pueden ser evitados o usando formulaciones más concentradas o aumentando el número total de lugares de instilación. Además, el control eficaz de la PK se obtiene manipulando la velocidad de infusión o la velocidad de administración de la sustancia.

En general, la administración ID como se muestra en los métodos descritos aquí vía dispositivos de microagujas de acceso dérmico proporciona una ruta de administración parenteral fácilmente accesible y reproducible, con una biodisponibilidad alta, así como la habilidad para modular los perfiles plasmáticos ajustando los parámetros de infusión del dispositivo, puesto que la captación no está limitada por la velocidad de los parámetros de la captación biológica.

En los ejemplos previamente descritos los métodos practicados por la invención demuestran la habilidad para administrar un fármaco *in vivo* con velocidades grandemente mejoradas relevantes farmacéuticamente. Estos datos indican un resultado farmacológico mejorado para administración ID de otros compuestos en seres humanos como se muestra por los métodos descritos, lo que se esperarí según los métodos de los usos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una sustancia farmacéutica o biológicamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en agentes de diagnóstico, fármacos y otras sustancias que proporcionan beneficios terapéuticos o beneficios de salud para la fabricación de un medicamento para usar en un método que administra directamente una sustancia en un espacio intradérmico dentro de la piel de un ser humano, en donde la sustancia administrada posee una farmacocinética mejorada comparada con la farmacocinética después de una inyección subcutánea, dicho método comprende administrar la sustancia a través de al menos una aguja de medida pequeña hueca que tiene un orificio de salida que tiene una altura expuesta entre 0 y 1 mm, dicho orificio de salida se inserta en la piel a una profundidad entre 0,3 mm y 2 mm, de manera que la salida de la sustancia ocurra a una profundidad entre 0,3 mm y 2 mm.
2. El uso de la reivindicación 1, en donde la farmacocinética mejorada es la mayor biodisponibilidad de la sustancia.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde la farmacocinética mejorada es una disminución en la T_{max} .
4. El uso de la reivindicación 1, en donde la farmacocinética mejorada es un aumento en la C_{max} .
5. El uso de la reivindicación 1, en donde la farmacocinética mejorada es una disminución en la T_{lag} .
6. El uso de la reivindicación 1, en donde la farmacocinética mejorada es un aumento de la velocidad de absorción.
7. El uso de la reivindicación 1, en donde la farmacocinética mejorada es la mayor biodisponibilidad de la sustancia, una disminución en la T_{max} , un aumento en la C_{max} , una disminución en la T_{lag} , y un aumento de la velocidad de absorción.
8. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia farmacéutica o biológicamente aceptable es un compuesto farmacéutico de nutrición.
9. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente de diagnóstico es una sustancia macromolecular seleccionada del grupo que consiste en inulina, ACTH, hormona liberadora de la hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona de crecimiento, colecistoquinina, hormona paratiroidea y fragmentos de la misma, hormona liberadora de tiroidina y análogos de la misma, secretina y semejantes.
10. El uso de la reivindicación 9, en donde el agente de diagnóstico se selecciona del grupo que consiste en inyección de corticotropina, hidrocloreuro de gonadorelina, acetato de sernorelina, sincalida, acetato de teriparatida y protirelina.
11. El uso según la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico está seleccionado del grupo que consiste en anti-tripsina alfa-1, agentes antiangiogénicos, agentes antisentido, butorfanol, calcitonina y análogos, ceredasa, inhibidores COX-II, agentes dermatológicos, dihidroergotamina, agonistas de dopamina y antagonistas de dopamina, encefalinas y otros péptidos opioides, factores de crecimiento epidérmicos, eritropoyetina y análogos, hormona estimulante del folículo, G-CSF, glucagón, GM-CSF, granisetron, hormona del crecimiento y análogos (que incluye la hormona liberadora de la hormona de crecimiento), antagonistas de la hormona de crecimiento, hirudina y análogos de hirudina tales como hirulog, supresores de IgE, insulina, insulínotropina y análogos, factores de crecimiento semejantes a insulina, interferones, interleuquinas, hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante y análogos, heparinas, heparinas de bajo peso molecular y otros glicoproteoglicanos naturales, modificados o sintéticos, M-CSF, metoclopramida, midazolam, anticuerpos monoclonales, anticuerpos pegilados, proteínas pegiladas o cualquier proteína modificada con polímeros hidrófilos o hidrofóbicos o grupos funcionales adicionales, proteínas de fusión, fragmentos de anticuerpo de cadena única o lo mismo con cualquier combinación de proteínas unidas, macromoléculas, o grupos funcionales adicionales de las mismas, analgésicos narcóticos, nicotina, agentes antiinflamatorios no esteroídicos, oligosacáridos, ondasetron, hormona paratiroidea y análogos, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de prostaglandinas, prostaglandinas, receptores solubles recombinantes, escopolamina, agonistas y antagonistas de serotonina, sildenafil, terbutalina, trombolíticos, activadores de plasminógeno de los tejidos, TNF, y antagonistas de TNF, las vacunas, con o sin vehículo/adjuvantes, incluyendo antígenos profilácticos y terapéuticos (que incluyen pero no están limitados a subunidades de proteína, péptidos y polisacáridos, conjugados de polisacáridos, toxoides, vacunas basadas en genética, vivas atenuadas, reorganizadas, inactivadas, células completas, vectores virales y bacterianos) en conexión con, adicción, artritis, cólera, adicción de cocaína, difteria, tétano, HIB, enfermedad de Lyme, meningococos, paperas, sarampión, rubeola, varicela, fiebre amarilla, virus sinticial respiratorio, encefalitis japonesa transmitida por garrapatas, neumococos, estreptococos, virus tifoideo, gripe, hepatitis, incluyendo hepatitis A, B, C y E, otitis media, rabia, polio, HIV, parainfluenza, rotavirus, virus de Hepstein Barr, CMV, clamidia, hemófilo no tipificado, *moraxella catarrallis*, virus del papiloma humano, tuberculosis incluyendo BCG, gonorrea, asma, aterosclerosis, malaria, *E-coli*, enfermedad de Alzheimer, *H. Pylori*, salmonela, diabetes, cáncer, herpes simplex, papiloma humano y semejantes, otras sustancias que incluyen todos los principales agentes terapéuticos tales como agentes para el resfriado común, agentes antiadicción, antialérgicos, antieméticos, antiobesidad, antiosteoporóticos, antiinfecciosos, analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, preparaciones antimigraña, preparaciones para la enfermedad antinmovilidad, antinaúsea, antineoplásicos, fármacos antiparquinsonianos, antiprurito, antipsicóticos, antipiréticos, anticolinérgicos, antago-

ES 2 292 601 T3

nistas benzodiazepínicos, vasodilatadores, incluyendo vasodilatadores coronarios generales, periféricos y cerebrales, agentes estimulantes del hueso, estimulantes del sistema nervioso central, hormonas, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, proteínas, péptidos, polipéptidos y otras macromoléculas, psicoestimulantes, sedantes, y para la hipofunción sexual y tranquilizantes.

- 5
12. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia se administra en un periodo de tiempo de no más de 10 minutos.
- 10
13. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia se administra en un periodo de tiempo mayor de 10 minutos.
14. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia es un péptido o proteína.
- 15
15. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia se administra a una velocidad entre 1 nl/minuto y 200 ml/minuto.
16. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha sustancia es una hormona.
17. El uso de la reivindicación 14, en donde dicha proteína o péptido se selecciona del grupo que consiste en la insulina, factor estimulador de los granulocitos y PTH.
- 20
18. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha sustancia es un ácido nucleico.
19. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia tiene un peso molecular menor de 1.000 daltones.
- 25
20. El uso de la reivindicación 1, en donde la sustancia tiene un peso molecular mayor de 1.000 daltones.
21. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha sustancia es hidrófoba.
22. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha sustancia es hidrófila.
- 30
23. El uso de la reivindicación 1, en donde la(s) aguja(s) se insertan sustancialmente perpendiculares a la piel.
24. El uso de la reivindicación 1, en donde la aguja es una microaguja que tiene una longitud desde alrededor de 0,5 mm a alrededor de 1,7 mm.
- 35
25. El uso de la reivindicación 24, en donde la microaguja es una aguja de medida 30 a 34.
26. El uso de la reivindicación 24, en donde la microaguja tiene una salida desde 0 a 1 mm.
- 40
27. El uso de la reivindicación 24, en donde la microaguja se configura en un dispositivo de entrega que posiciona la microaguja perpendicular a la superficie de la piel.
28. El uso de la reivindicación 24, en donde la microaguja está contenida en una matriz de microagujas.
- 45
29. El uso de la reivindicación 28, en donde la matriz comprende 3 microagujas.
30. El uso de la reivindicación 28, en donde la matriz comprende 6 microagujas.

50

55

60

65

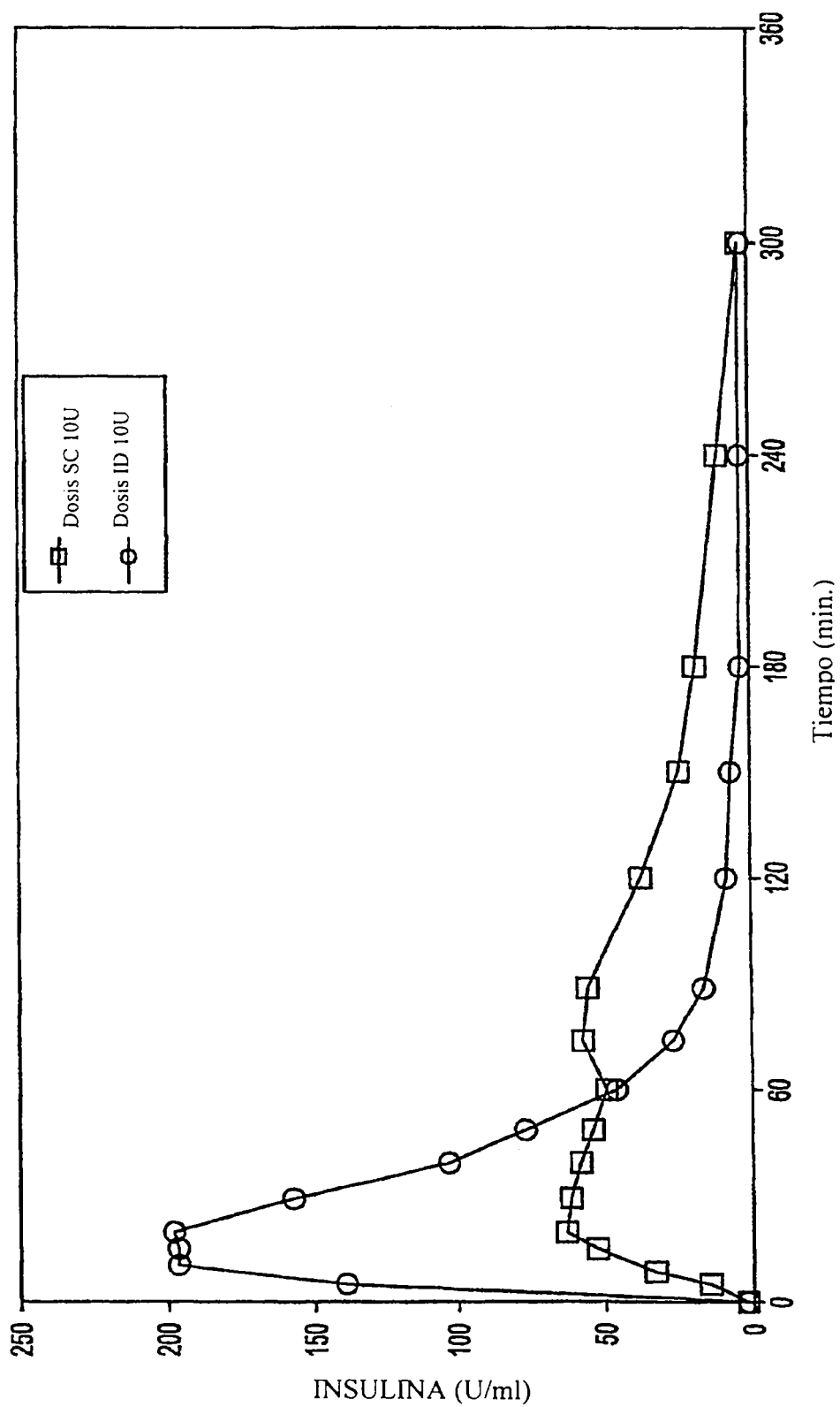


FIG. 1

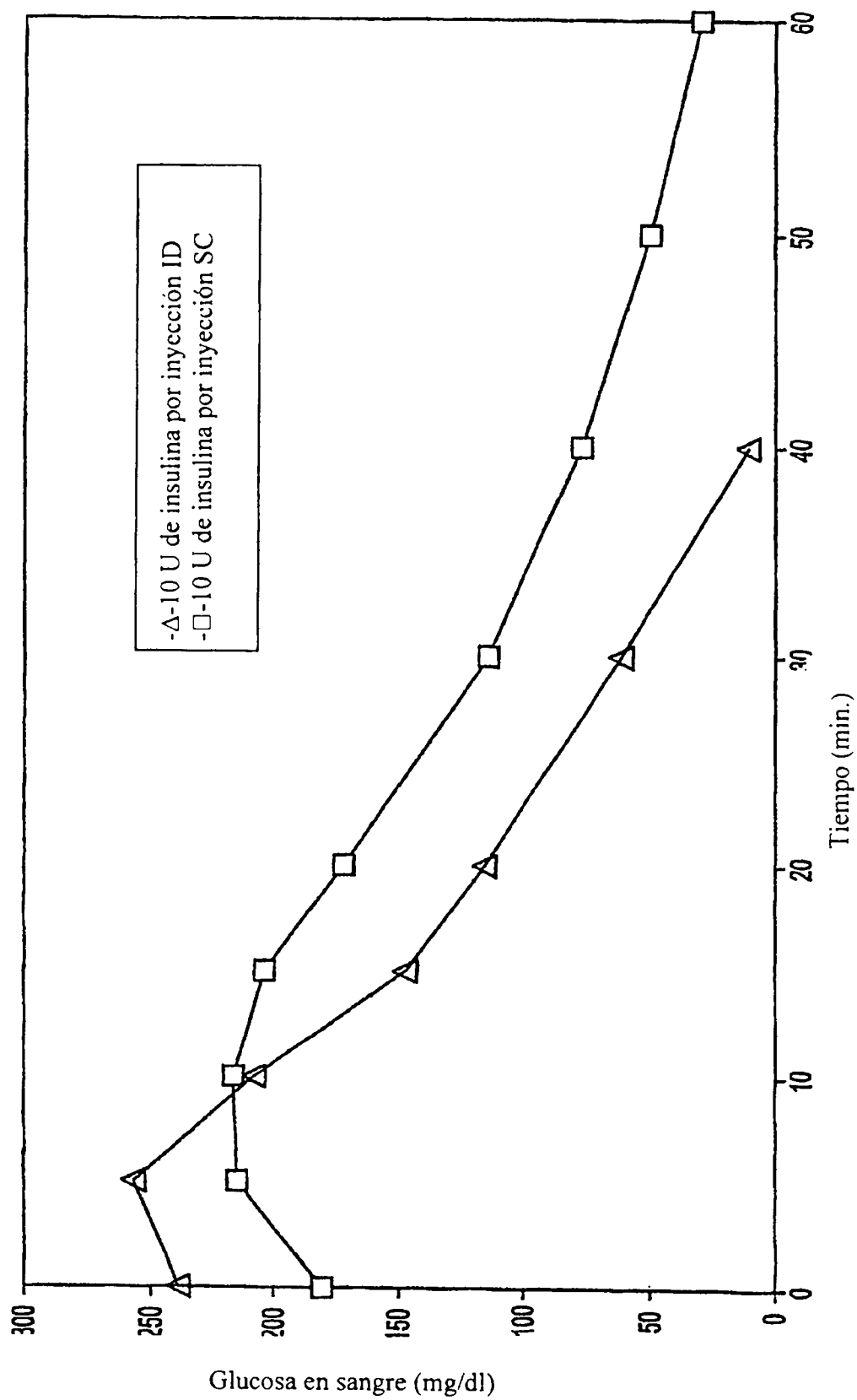


FIG. 2

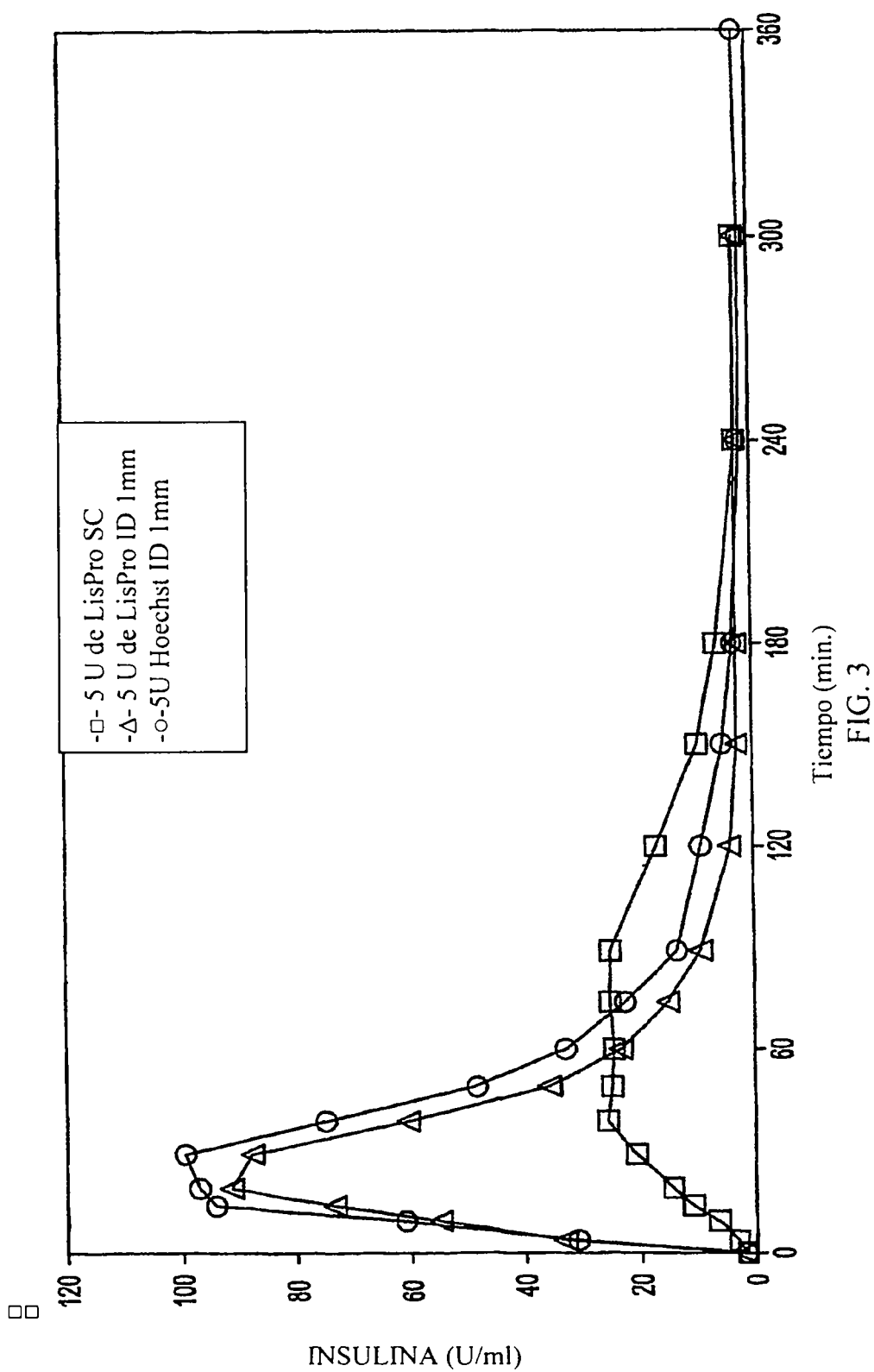
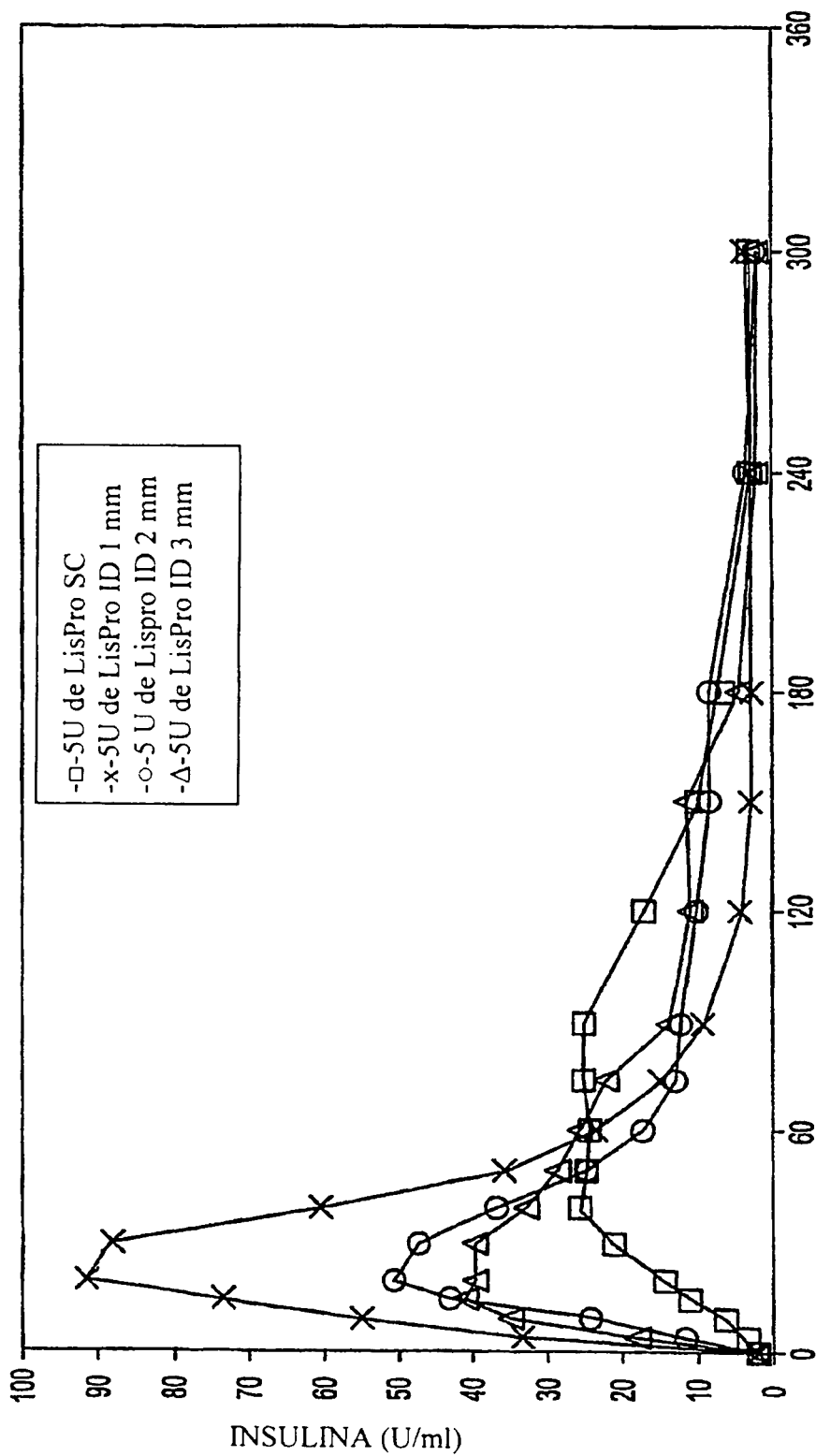
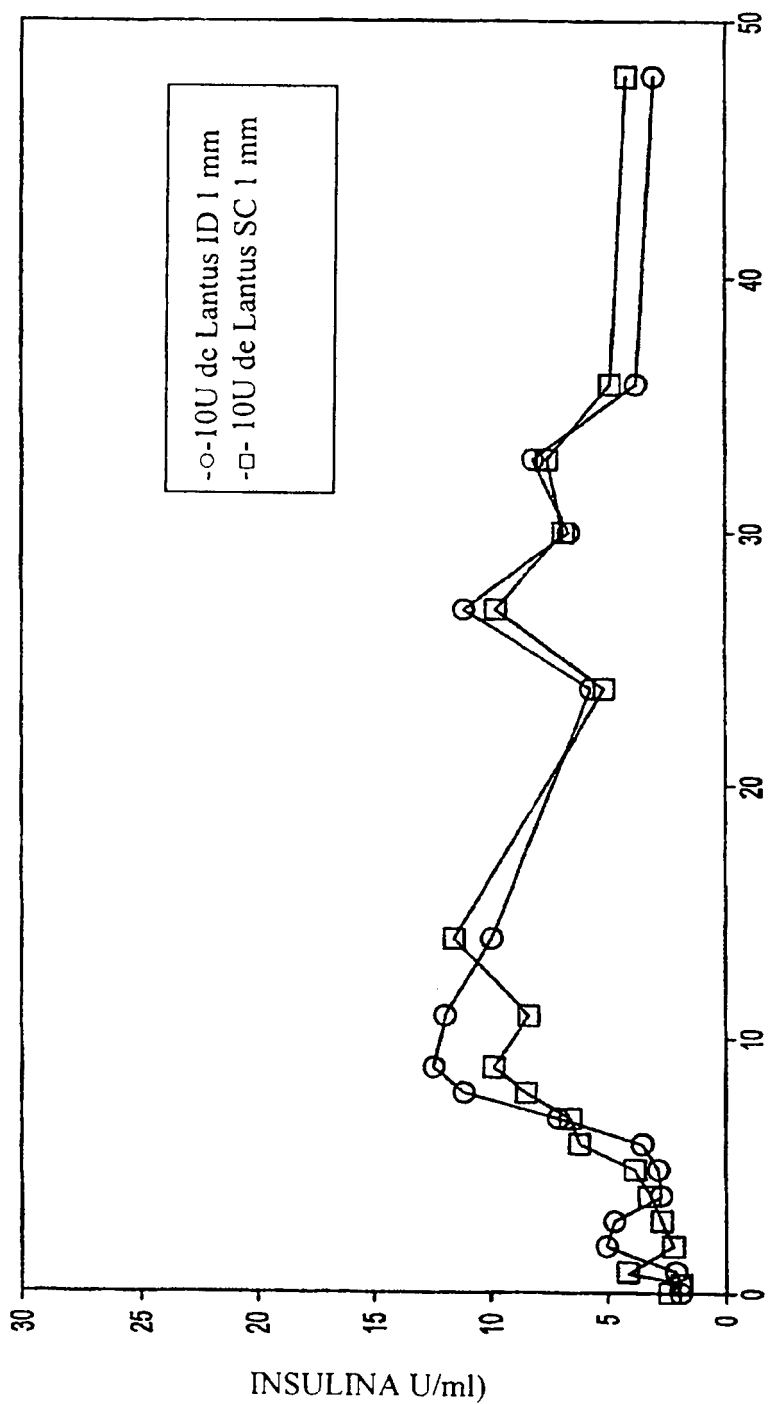


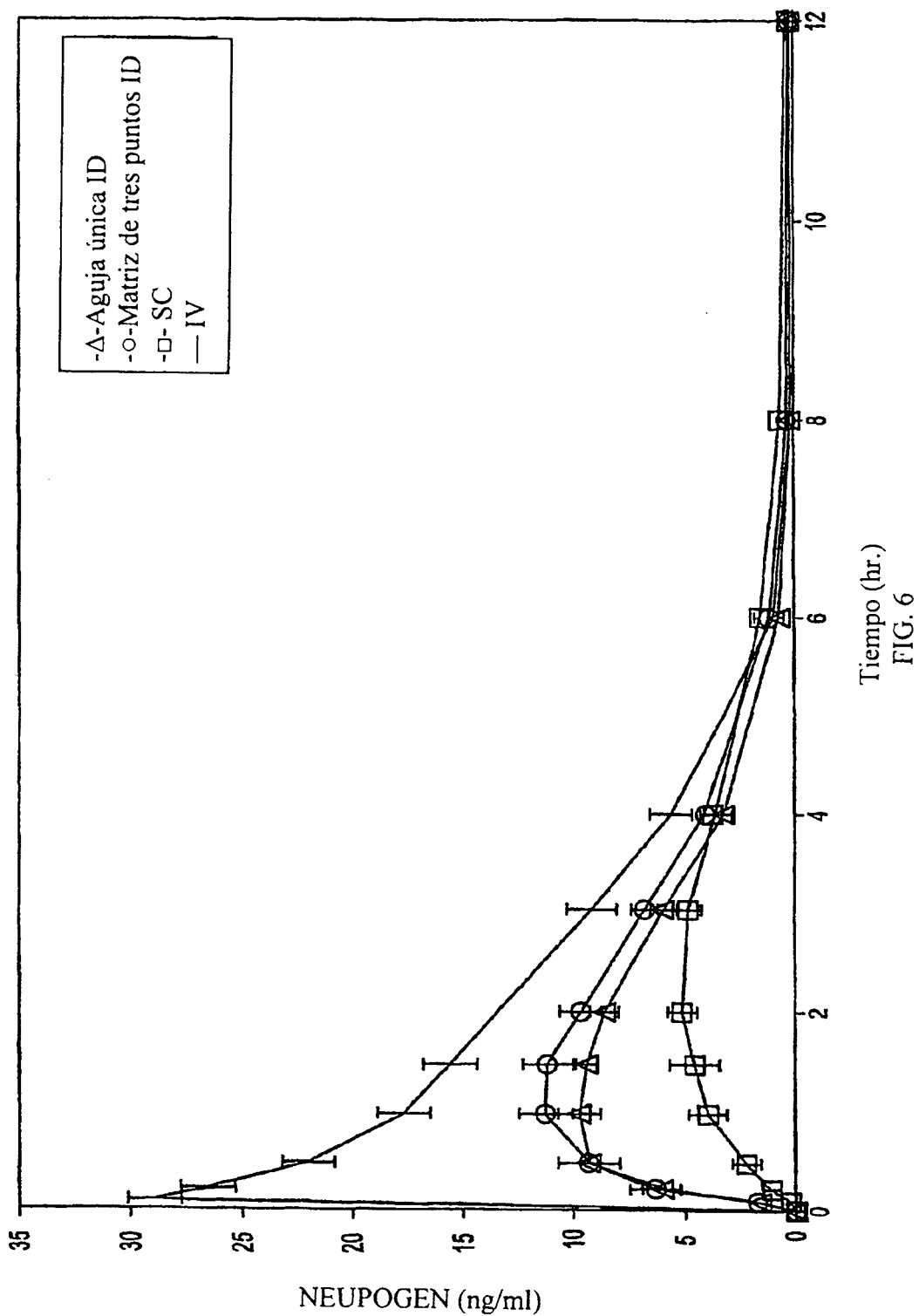
FIG. 3



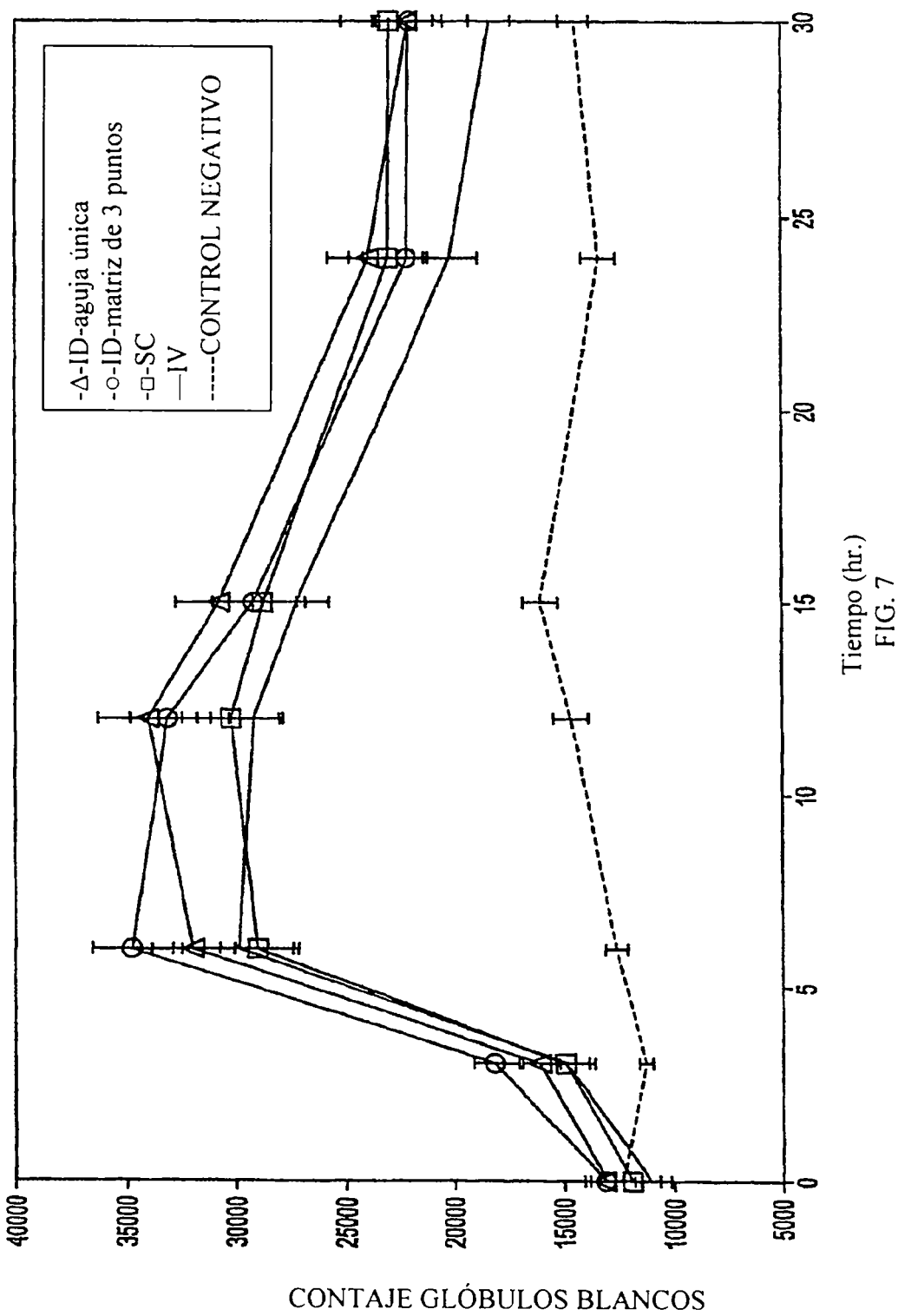
Tiempo (min)
FIG. 4



Tiempo (hr.)
FIG. 5



Tiempo (hr.)
FIG. 6



Tiempo (hr.)
FIG. 7