



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 517**

51 Int. Cl.:
A61M 5/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03755805 .3**

86 Fecha de presentación : **10.09.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1539281**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54

Título: **Método y aparato para la administración epidérmica de una sustancia.**

30

Prioridad: **10.09.2002 US 409193 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73

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

72

Inventor/es: **Haider, M., Ishaq;**
Clarke, Richard, P.;
Fentress, James, K.;
Mikszta, John, A. y
Martin, Frank, E.

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 287 517 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

Método y aparato para la administración epidérmica de una sustancia.

5 **Campo del invento**

El invento presente se refiere en general a una aguja y a un aparato para la administración de una sustancia a través de la piel y, más particularmente, a una aguja con lumbrera lateral para la administración intradérmica o epidérmica de fluidos.

10 **Técnica relacionada**

Desde hace tiempo se conoce la importancia de administrar eficaz y seguramente sustancias farmacéuticas tales como agentes para diagnósticos y medicamentos. El uso de agujas convencionales ha proporcionado desde hace tiempo un enfoque para administrar sustancias farmacéuticas a los seres humanos y animales introduciéndolas a través de la piel. Se han hecho esfuerzos considerables para conseguir una administración reproducible y eficiente a través de la piel a la vez que se mejorase la facilidad de la inyección y se redujera la aprensión del paciente y/o dolor asociados con las agujas convencionales. Además, ciertos sistemas de administración eliminan totalmente las agujas y se basan en mediadores químicos o fuerzas externas de aplicación, tales como corrientes iontoforéticas o de electroporación o poración térmica o de sonoforésis para romper el estrato córneo, la capa más exterior de la piel, y suministrar sustancias a través de la superficie de la piel. Sin embargo, dichos sistemas de administración no rompen las barreras de la piel de manera reproducible o administran la sustancia farmacéutica a una profundidad dada debajo de la superficie de la piel y, consecuentemente, los resultados clínicos pueden ser variables. Por tanto, se cree que la ruptura mecánica del estrato córneo, tal como con las agujas, proporciona el método de mayor reproducibilidad para la administración de sustancias a través de la superficie de la piel, y para proporcionar control y fiabilidad en la colocación de las sustancias administradas.

Los enfoques para suministrar sustancias por debajo de la piel han empleado casi exclusivamente la administración a través de la piel, esto es, la administración de sustancias a través de la piel en un lugar por debajo de la piel. La administración a través de la piel incluye rutas subcutáneas, intramusculares o intravenosas de administración en las que las inyecciones intramusculares (IM) o subcutáneas (SC) han sido las más comúnmente utilizadas.

Anatómicamente, la superficie exterior del cuerpo está formada por dos capas de tejido principales, una epidermis exterior y una dermis subyacente, que en conjunto constituyen la piel (para consulta, véase *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*, Segunda Edición; L.A. Goldsmith, Ed, Oxford University Press, New York, 1991). La epidermis se subdivide en cinco capas o estratos de un espesor total entre 75 y 150 μm . Debajo de la epidermis se encuentra la dermis, que contiene dos capas, una porción exterior que se denomina dermis papilar y una capa más profunda que se denomina dermis reticular. La dermis papilar contiene grandes plexos de sangre microcirculatoria y linfáticos. En contraste, la dermis reticular es relativamente acelular y avascular y está formada por un colágeno denso y un tejido conectivo elástico. Debajo de la epidermis y de la dermis está el tejido subcutáneo, también conocido como hipodermis, que está compuesto por tejido conectivo y tejido adiposo. El tejido muscular se encuentra debajo del tejido subcutáneo.

Como se ha mencionado anteriormente, tanto el tejido subcutáneo como el tejido muscular han sido comúnmente usados como sitios para la administración de sustancias farmacéuticas. La dermis, sin embargo, ha sido raramente empleada como sitio para la administración de sustancias, y esto puede deberse, al menos en parte, a la dificultad de situar de manera precisa la aguja dentro del espacio intradérmico. Además, incluso aunque se conoce que la dermis, en particular la dermis papilar, tiene un grado elevado de vascularidad, no se ha apreciado hasta ahora que se pueda aprovechar este grado elevado de vascularidad para obtener un perfil de absorción mejorado para administrar sustancias en comparación con la administración subcutánea. Esto se debe a que las moléculas de medicamento pequeñas son típicamente absorbidas de una manera rápida después de ser administradas dentro del tejido subcutáneo, el cual ha sido mucho más fácil y predeciblemente elegido para la administración que la dermis. Por otra parte, grandes moléculas, tales como las proteínas, no son típicamente bien absorbidas a través del epitelio capilar independientemente del grado de vascularidad, por lo que no se habría esperado conseguir una ventaja de absorción significativa respecto a la administración subcutánea por medio de la administración intradérmica, más difícil de conseguir, incluso con las moléculas grandes.

En la prueba de tuberculina de Mantoux se ha empleado rutinariamente una manera de administrar bajo la superficie de la piel y dentro de la región del espacio intradérmico. En este procedimiento, un derivado de proteína purificada es inyectado con un ángulo agudo en la superficie de la piel usando una aguja de calibre 27 ó 30 (Flynn *et al*, *Chest* 106: 1463-5, 1994). Sin embargo, cierto grado de incertidumbre al poner la inyección puede dar lugar a algunos resultados de prueba negativos falsos. Además, la prueba ha implicado una inyección localizada para obtener una respuesta en el lugar de la inyección y el enfoque de Mantoux no ha conducido al uso de inyección intradérmica para la administración sistémica de sustancias.

Algunos grupos han presentado informes sobre la administración sistémica caracterizándola como inyección "intradérmica". En uno de dichos informes se realizó un estudio comparativo de inyección subcutánea y de lo que ha sido descrito como inyección "intradérmica" (Autret *et al*, *Thérapie* 46: 5-8, 1991). La sustancia farmacéutica probada

fue calcitonina, una proteína de un peso molecular de alrededor de 3600. Aunque se ha dicho que el medicamento fue inyectado intradérmicamente, las inyecciones usaron una aguja de 4 mm impulsadas hacia la base a un ángulo de 60°. Esto daría como resultado poner la inyección a una profundidad de unos 3,5 mm y en la porción inferior de la dermis reticular o dentro del tejido subcutáneo, en lugar de la dermis papilar vascularizada. Si, en efecto, este grupo
 5 inyectó dentro de la porción inferior de la dermis reticular en lugar de dentro del tejido subcutáneo, se podría esperar que la sustancia o bien fuera absorbida lentamente en la dermis reticular de menor vascularización relativa o se difundiera dentro de la región subcutánea para producir un resultado que funcionalmente sería el mismo que el de una administración y absorción subcutáneas. Tal administración subcutánea real o funcional explicaría la ausencia de diferencias descrita entre la administración subcutánea y lo que ha sido denominado como administración intradérmica,
 10 en los momentos en los que se alcanzó una concentración de plasma máxima, las concentraciones en cada momento de ensayo y las zonas bajo las curvas.

De manera similar, Bressolle *et al* administraron ceftazidima sódica en lo que fue denominado inyección “intradérmica” usando una aguja de 4 mm (Bressolle *et al*, J. Pharm, Sci. 82:1175-1178, 1993). Esto habría dado como resultado
 15 una inyección a 4 mm de profundidad por debajo de la superficie de la piel para producir una inyección subcutánea real o funcional, aunque en este caso se había anticipado una buena absorción subcutánea porque la ceftazidima sódica es hidrófila y de un peso molecular relativamente bajo.

Otro grupo informó de lo que fue descrito como un dispositivo de administración intradérmica de medicamentos (Patente U.S. N° 5.997.501). Se indicó que la inyección fue administrada a una velocidad pequeña y se procuró que
 20 el lugar de inyección estuviera en alguna zona por debajo de la epidermis, o sea, en la interfaz entre la epidermis y la dermis o el interior de la dermis o el tejido subcutáneo.

La aguja estándar usada para inyecciones subcutáneas o transdérmicas tiene la forma de un vástago hueco provisto de un extremo abierto afilado. Se ha encontrado que este tipo de aguja no es fiable para asegurar velocidades de administración precisas, en particular cuando se usa con una bomba de infusión o algún otro dispositivo de administración que dependa para la administración de la presión aplicada al líquido que debe ser administrado.
 25

Se cree que la falta de precisión de las agujas estándar es debida al aumento de presión en el punto de administración, que se opone a la presión de impulsión aplicada al líquido. Por ejemplo, en experimentos en los que una solución salina es infundida intradérmicamente, el camino del fluido a la aguja está obstruido inicialmente y se requiere una presión elevada (presión de pico) para eliminar la obstrucción antes de establecer una presión de administración permanente inferior.
 30

Otros han tratado de solucionar esos problemas diseñando agujas con el objeto de evitar el problema de elevación de presión que ocurre debido a que el orificio se obstruye por tejido a la entrada de la aguja dentro de la piel. Por ejemplo, las patentes U.S. N° 6.261.272 y 6.346.095 de Gross describen una aguja que tiene una o más aberturas situadas en el lado del vástago de la aguja situado cerca de la punta afilada de la aguja. Las agujas descritas por Gross han sido diseñadas para la inyección subcutánea e intramuscular de una sustancia. Como tales, las agujas de las
 40 patentes de Gross se proyectan 5 mm dentro de la piel y descargan su contenido aproximadamente a esa profundidad, que está muy por debajo de la epidermis.

Para que muchos tipos de medicamentos o de vacunas sean efectivos, es importante que el medicamento o la vacuna sean administrados en la epidermis. Por ejemplo, la publicación “Cutaneous Vaccination: The Skin as an Immunologically Active Tissue and The Challenge of Antigen Delivery”, de S. Babiuk *et al*, Journal of Controlled Release, pps. 199-214, 2000, describe la importancia de la administración de antígenos para la vacunación. Para ser efectivos, los antígenos para la vacunación deben ser administrados en la epidermis donde estén presentes las células con antígenos.
 45

Existe un interés creciente por las inyecciones con microagujas para la administración transdérmica de varios medicamentos. Los dispositivos de microagujas pueden incluir una o una pluralidad de microagujas con una longitud que varíe de unos pocos cientos de micrones a unos pocos milímetros. Los dispositivos de administración de medicamentos con microagujas pueden penetrar el estrato córneo de la piel produciendo menos irritación.
 50

Por tanto, existe la necesidad de un método y un dispositivo de administración de medicamentos o vacunas a la epidermis.
 55

Es un objetivo del invento proporcionar una aguja y un aparato de infusión que produzca un perfil de absorción mejorado para sustancias administradas a la piel de un paciente.
 60

Sumario del invento

Este objetivo es conseguido mediante las características expuestas en las reivindicaciones 1 y 11, respectivamente.

Se proporciona un aparato para administración epidérmica y/o intradérmica de una sustancia. Puede usarse una aguja que tenga al menos una lumbrera lateral para penetrar la piel de un sujeto. La aguja puede ser de cualquier tamaño. Puede descargarse una sustancia dentro de la piel a través de la lumbrera lateral. La lumbrera lateral puede ser de cualquier tamaño o forma y estar dispuesta en cualquier lugar de la aguja.
 65

La aguja comprende un vástago que tiene una pared que define un ánima que se extiende longitudinalmente, un primer extremo que está abierto para recibir una sustancia en el agujero, un segundo extremo adaptado a penetrar la piel de un sujeto, y una longitud de penetración de menos de unos 4,5 mm; y al menos una lumbrera lateral que se extiende a través de la pared y se comunica con el ánima.

El aparato de infusión comprende un alojamiento que incluye un depósito para contener un suministro de medicamento líquido y para administrar el medicamento líquido bajo presión; una cánula de administración soportada por el alojamiento, incluyendo la cánula de administración una lumbrera lateral que se comunica con una parte interior de la cánula, estando dispuesta la lumbrera lateral alrededor de 0,025 mm a unos 2,5 mm por debajo de una superficie de la piel cuando la aguja es insertada dentro de la piel; y un canal de flujo para conducir la medicación líquida desde el depósito a la cánula de administración.

En una realización ejemplar, la lumbrera lateral está dispuesta a determinada profundidad por debajo de la piel para descargar la sustancia en la epidermis.

En otra realización, la lumbrera lateral puede estar dispuesta para descargar la sustancia en el espacio intradérmico.

En otra realización adicional, la aguja está provista de múltiples lumbreras laterales. Estas lumbreras laterales pueden estar dispuestas a diferentes profundidades por debajo de la superficie de la piel.

En otra realización, la aguja está provista de una lumbrera extrema, además de al menos una lumbrera lateral.

A continuación se describen con detalle características y ventajas adicionales del invento, así como la estructura y operación de varias realizaciones del invento, haciendo referencia a los dibujos que se acompañan.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas anteriores del invento, así como otras, se harán evidentes de la descripción más particular que sigue de una realización preferida, como se ilustra en los dibujos que se acompañan, en los que los mismos números de referencia indican generalmente elementos idénticos, funcionalmente similares, y/o estructuralmente similares. El dígito más a la izquierda de los números de referencia correspondientes indica el dibujo en el que un elemento aparece por primera vez.

Las Figuras 1a-1b muestran realizaciones ejemplares de una aguja de acuerdo con una realización del invento presente;

la Figura 2 muestra una realización ejemplar de un dispositivo de infusión de acuerdo con otra realización del invento presente; y

la Figura 3 muestra una realización ejemplar de una aguja de acuerdo con otra realización del invento presente.

Descripción detallada de una realización ejemplar del invento presente

A continuación se explica en detalle una realización preferida del invento. Aunque se exponen realizaciones ejemplares específicas, debe entenderse que se ofrecen solamente a modo de ilustración. Las personas expertas en la técnica pertinente entenderán que se pueden usar otros componentes y configuraciones sin apartarse del invento.

En la Figura 1 se indica generalmente con 10 una aguja de acuerdo con una realización del invento. La aguja 10 comprende un vástago 11 que incluye una pared 12. La pared 12 incluye una superficie externa 13, una superficie interna 14 y define un ánima o agujero interno 15 que se extiende longitudinalmente.

El agujero 15 está abierto en el primer extremo 16 para recibir un suministro de medicamentos u otras sustancias para ser administradas, por ejemplo, en conexión con una bomba de medicamento, un dispositivo de infusión o una jeringa. Un segundo extremo 17 de la aguja 10 está adaptado para penetrar la piel de un sujeto. El extremo 17 de la aguja 10 está afilado con una punta biselada 18. La punta biselada 18 puede presentar cualquier forma, por ejemplo, una forma estrechada. El extremo 17 de la aguja 10 puede o bien estar abierto o cerrado, dependiendo de la aplicación que se dé a la aguja. Un orificio terminal o lumbrera de extremo 20 en el extremo 17 del vástago 11 puede facilitar además la comunicación entre el agujero 15 y el exterior de la aguja 10.

El vástago 11 está provisto de al menos una abertura (lumbrera lateral) 19. La lumbrera lateral 19 puede estar separada del extremo 16 y tener cualquier forma o tamaño. La lumbrera lateral 19 permite la comunicación entre el agujero interno 15 y el exterior de la aguja 10. Así, la lumbrera lateral 19 debe extenderse a través de la pared entre la superficie exterior 13 y la superficie interior 14 y abrirse dentro del agujero 15. La lumbrera lateral 19 puede estar dispuesta en cualquier lugar del vástago 11. Por ejemplo, la lumbrera lateral 19 puede estar dispuesta en un lado del vástago 11 opuesto al bisel 18, tal como se muestra en la Figura 1. En otra realización del invento, mostrada en la Figura 1b, hay previstas dos lumbreras laterales 19 en el vástago 11. Las lumbreras laterales 19 están dispuestas en lados opuestos del vástago. Por supuesto, dentro del ámbito del invento son posibles muchas otras disposiciones, situaciones y número de lumbreras laterales 19.

ES 2 287 517 T3

Proporcionar a la aguja 10 una o más lumbreras laterales 19 permite una mayor flexibilidad en el diseño de la aguja y en el proceso de fabricación que en los de las agujas anteriores. Por ejemplo, cuando se administra un medicamento o vacuna a la epidermis, se usa típicamente una aguja que tiene una longitud de penetración inferior a 0,5 mm, ya que la epidermis es extremadamente delgada. Debido a la pequeña profundidad de penetración de la aguja, pueden presentarse problemas importantes de pérdida de medicamento. Agujas más cortas (por ejemplo, <1,5 mm) pueden tener problemas de pérdidas inherentes debido a un asentamiento de aguja impropio en el tejido. Adicionalmente, la sustancia tiende a escapar de la piel debido a la contrapresión ejercida por la piel misma y al aumento de presión al acumularse el fluido de la inyección o infusión. El problema se minimiza cuando se aumenta la longitud de la aguja. Una manera de reducir los problemas es usar agujas más largas con la lumbrera extrema cerrada, pero con la lumbrera lateral situada en la zona intradérmica o, alternativamente, en la zona epidérmica. Por ejemplo, dichas agujas fueron probadas en ensayos con animales usando agujas de una longitud de 2 a 3 mm con la lumbrera extrema cerrada. La lumbrera lateral de las mismas agujas estaba de 1,0 a 1,5 mm por debajo de la superficie de la piel. Estas agujas no mostraron ningún signo de pérdida debido a la mejora en su asentamiento. Además, es difícil fabricar una aguja que solamente penetre la epidermis 0,5 mm. El manejo de la aguja es una parte importante del proceso de fabricación del dispositivo. Las agujas más largas son más fáciles de manejar y por tanto más fáciles de fabricar, en comparación con agujas más cortas.

Tal como se ha empleado aquí, el término intradérmico quiere decir administración de una sustancia dentro de la dermis de tal manera que la sustancia alcance fácilmente la dermis papilar ricamente vascularizada y sea rápidamente absorbida dentro de las capilaridades sanguíneas y/o vasos linfáticos para estar sistémicamente biodisponible. Esto puede conseguirse con la descarga de la sustancia en la zona superior de la dermis, es decir, en la dermis papilar o en la porción superior de la dermis reticular relativamente menos vascularizada, de tal manera que la sustancia se difunda fácilmente en el interior de la dermis papilar. Se cree que descargar una sustancia predominantemente a una profundidad de al menos unos 0,3 mm, más preferentemente, al menos a unos 0,4 mm y con la mayor preferencia a unos 0,5 mm hasta una profundidad no mayor de unos 2,5 mm, más preferentemente, no mayor de unos 2,0 mm y con la mayor preferencia a unos 1,7 mm, produce una absorción rápida de sustancias macromoleculares e/o hidrófilas.

Para descargar fluidos intradérmicamente a una profundidad deseada por debajo de la superficie de la piel, por ejemplo, alrededor de 1 mm por debajo de la superficie de la piel, y poder usar todavía agujas más largas, por ejemplo, más largas de 1 mm, un enfoque sería incorporar la(s) lumbrera(s) lateral(es) 19 a la profundidad deseada debajo de un cubo en una aguja más larga. Una lumbrera lateral única o múltiples lumbreras laterales 19 pueden estar dispuestas en cualquier lugar a lo largo del vástago 11 para administrar una sustancia a varias profundidades menores que la longitud de la aguja. En realizaciones ejemplares del invento, una o más de las lumbreras laterales están dispuestas en el vástago para administrar una sustancia epidérmicamente y/o intradérmicamente y/o subcutáneamente y/o intramuscularmente o con cualquier combinación entre ellas.

La aguja 10 debe tener una longitud de penetración de unos 4,5 mm o menos. Se define la longitud de penetración como la extensión a la que la aguja penetra por debajo de la superficie de la piel. La longitud total de la aguja puede ser diferente de la longitud de penetración. Por ejemplo, la aguja puede estar asegurada a un alojamiento de una jeringa, a un infusor o a un dispensador de insulina. Una porción de la aguja puede extenderse dentro del alojamiento para asegurar la aguja en el alojamiento, haciendo que la longitud total sea mayor de 4,5 mm, aunque la aguja solamente pueda penetrar la piel menos de 4,5 mm.

La Figura 2 ilustra la definición de la longitud de penetración. La aguja 10 está fijada a un dispositivo de administración que tiene un cubo 22. Una porción 24 de la aguja se extiende dentro del cubo 22. La punta biselada 18 es impulsada contra la piel de un sujeto y la aguja es insertada en la piel. La aguja 10 es insertada hasta que el cubo 22 esté en contacto con la superficie de la piel. La aguja 10 mostrada en la Figura 2 tiene por tanto una longitud de penetración A, desde el extremo 17 al cubo 22. La porción 24 de la aguja 10 dentro del cubo 22 no penetra la piel y no forma parte de la longitud de penetración A. En una realización ejemplar, la aguja 10 tiene una longitud de penetración de unos 4,5 mm, y preferentemente de unos 3 mm o menos.

Pueden usarse agujas de acuerdo con realizaciones del invento junto con infusores, dispensadores de insulina, y otros dispositivos de administración de medicamentos. En la Figura 3 se muestra una realización ejemplar de un dispositivo de infusión. Los dos componentes principales del dispositivo de infusión son una tapa superior 26 y una tapa de fondo 28 que se pone en contacto con la piel del usuario. Para descargar una sustancia, la aguja 10 es retenida en un cubo 30, que está fijado a la tapa 26. Hay prevista una membrana 32 de ampolla en una superficie interior 34 de la tapa superior 26. La sustancia que debe ser descargada puede estar contenida entre la membrana 32 de ampolla y el interior de la tapa superior 26. El conjunto es mantenido unido por medio de dos brazos, 38 y 40, sobre la tapa del fondo 28, que llegan hasta arriba a través de agujeros de la tapa superior 26. Un resorte 42 puede ser retenido en la tapa del fondo 28.

Cuando la tapa superior 26 colapsa dentro de la tapa del fondo 28, el resorte 42 es forzado a hacer contacto con la ampolla 32 que contiene la sustancia. La fuerza elástica hace que el resorte 42 flexione hacia abajo y ejerza una presión precisa sobre la sustancia contenida en la ampolla 32.

Una vez que se ha llenado la ampolla 32 con una sustancia y está presurizada por el contacto con el resorte 42, el único camino de salida de la sustancia es a través del paso pequeño 44 de la tapa superior 26. La sustancia fluye a

ES 2 287 517 T3

través del paso 44 y de un canal hacia el extremo 16 de la aguja 10 de manera que es libre para fluir dentro de la piel del usuario.

5 El dispositivo de infusión y la aguja son usados para administrar una sustancia dentro de la piel. De acuerdo con una realización ejemplar del invento, la aguja está adaptada para penetrar por debajo de una capa de piel seleccionada a la que se desea administrar una sustancia y, no obstante, descarga la sustancia en la capa deseada. Por ejemplo, la aguja 10 puede ser adaptada para penetrar la capa intradérmica y descargar una sustancia en la capa epidérmica. Una aguja 10 con una lumbrera lateral 19 y un extremo cerrado 17 puede ser usada para la descarga epidérmica. La aguja 10 es insertada en la piel de un sujeto usando el dispositivo de infusión descrito anteriormente. Típicamente, la aguja 10 es insertada en la piel a un ángulo que es sustancialmente perpendicular a la superficie de la piel, entre 80-90 grados. De preferencia, el ángulo de inserción debe ser mayor de 45 grados. Cuando ha sido insertada, la aguja ha de penetrar solamente dentro del espacio intradérmico y, de preferencia, no penetrar dentro la capa subcutánea de la piel. Como ejemplo, la aguja 10 puede tener una longitud de penetración de alrededor de 1 mm hasta 3 mm.

15 La lumbrera lateral 19 está adaptada para descargar la sustancia en la epidermis del sujeto. La lumbrera lateral 19 puede estar dispuesta en el vástago 11 de la aguja 10 de tal manera que la lumbrera lateral 19 esté de unos 0,025 mm hasta 3 mm por debajo de la superficie de la piel cuando la aguja 10 es insertada en la piel de un sujeto. Cuando se administran ciertas sustancias, tal como vacunas, la lumbrera lateral 19 debe estar a unos 0,025-1,5 mm por debajo de la superficie de la piel cuando la aguja 10 es insertada en la piel de un sujeto. En algunos casos, la aguja penetra hasta debajo de la capa seleccionada de la piel en la que se desea realizar la descarga, pero puede descargar la sustancia en la capa seleccionada.

25 Se ha encontrado que con el invento presente la sustancia puede ser descargada a una presión sustancialmente constante y a una velocidad de administración constante, sin la obturación usual o aumento de presión de administración necesario de las agujas convencionales sin lumbreras laterales. El invento presente demostró también una reducción significativa de la presión requerida para iniciar y continuar la infusión intradérmica a una presión constante. Esto permite la creación de dispositivos de infusión que emplean menos fuerza, y por tanto una presión inferior. Esto permite también la creación de dispositivos más pequeños y dispositivos que no tienen que ser diseñados para soportar grandes fuerzas. Los dispositivos de técnica anterior, particularmente los dispositivos de presión constante que utilizan agujas sin lumbreras laterales, tienen que emplear una presión mucho más elevada para asegurar que la infusión se realice el 100% de las veces. Una teoría posible para explicar por qué las agujas de lumbreras laterales superan la necesidad de presiones de infusión similarmente elevadas, es que las agujas sin lumbreras laterales, cuyo camino de fluido es paralelo al camino de inserción de la aguja, pueden experimentar una oclusión u obstrucción localizada en la punta de la aguja. La adición de una lumbrera lateral permite que un camino del fluido sea perpendicular al camino de inserción de la aguja, y así pueda superar cualquier efecto local relacionado con la punta de la aguja. Además, el camino del fluido generado por la aguja de lumbrera lateral puede ser mejor para la distribución en la fisiología laminar de la piel. Proporcionar agujas con lumbreras laterales puede reducir mucho los requisitos de presión de las agujas más cortas.

40 Para descargar la sustancia, la sustancia es introducida en el agujero 15 de la aguja. La sustancia, que puede ser un medicamento o una vacuna, es descargada a continuación desde el agujero 15, a través de la lumbrera lateral 19 en la zona de la piel contigua a la lumbrera lateral 19. La descarga de la sustancia ocurre a través de la lumbrera lateral en la capa deseada de la piel, tal como la epidermis. La descarga de la sustancia desde la lumbrera lateral 19 se realiza usualmente en una dirección transversal, esto es, perpendicularmente al camino de inserción de la aguja 10. En la mayoría de los casos, el camino transversal es sustancialmente paralelo a la superficie de la piel.

De acuerdo con esto, la aguja penetra en la capa intradérmica, y suministra una carga a la epidermis. Al proporcionarle a la aguja 10 una lumbrera lateral 19 y un extremo cerrado 17, la aguja 10 puede tener una longitud total mayor y las ventajas correspondientes descritas anteriormente de fabricación y administración, mientras que sigue siendo capaz de realizar la descarga epidérmica sin pérdidas y con presión reducida en comparación con dispositivos anteriores.

55 Como ya se ha expuesto, una aguja que tenga un extremo cerrado 17 y una lumbrera lateral 19 es extremadamente útil para administrar medicamentos a la epidermis. Algunos medicamentos y vacunas, tales como ADN y vacunas de polímeros de polisacáridos, son más eficaces cuando son descargadas en la epidermis con la menor penetración posible. Una aguja 10 que tenga una lumbrera lateral 19 dispuesta a 0,5 mm o menos de la superficie de la piel cuando la aguja 10 es insertada en un sujeto puede ser usada para la administración epidérmica de ADN y vacunas de polímeros de polisacáridos. La lumbrera lateral 19 puede estar dispuesta en la aguja 10 de tal manera que la vacuna sea descargada en la epidermis desde debajo de la epidermis.

60 En otra realización ejemplar del invento, la aguja 10 y la lumbrera lateral 19 están adaptadas para la descarga intradérmica de una sustancia. En esta realización, se usan agujas de calibre 30 y calibre 31 para la administración intradérmica. Las agujas son diseñadas para realizar la descarga a una profundidad de alrededor de 1 mm por debajo de la superficie de la piel. La longitud de penetración de la aguja puede variar desde unos 1,5 mm hasta unos 3 mm. Haciendo referencia de nuevo a la Figura 2, se describe en ella un ejemplo de una aguja adaptada a la entrega intradérmica. La aguja 10 tiene una longitud de penetración A, que aquí es de unos 1,5 mm. La lumbrera lateral 19 está dispuesta para la descarga intradérmica a una distancia B del cubo 22. Aquí, la distancia B es de alrededor de 1 mm. La lumbrera 19 está dispuesta a una distancia C del segundo extremo 17 de la aguja 10. Aquí, la distancia C es de alrededor de 0,5 mm. Las agujas de estos tipos pueden ser usadas en dispensadores de insulina. Además, usando

una cánula de un diámetro mayor para la descarga intradérmica, se permiten unas presiones de descarga menores y una mayor facilidad de fabricación.

Haciendo referencia ahora a otra realización del invento, la aguja 10 está provista de una abertura 20 en su extremo 17. La abertura 20 puede ser usada además de una o más lumbreras 19 para la descarga de medicamentos o vacunas. Una sustancia puede ser descargada simultáneamente a través de la(s) lumbrera(s) lateral(es) 19 para ser absorbida por una o más capas de piel y a través de la lumbrera de extremo 20 para ser absorbida por otra capa de piel. La primera y segunda capas de piel pueden ser diferentes entre sí. Esto permite una descarga bifásica de medicamentos, esto es, el medicamento puede ser descargado a dos profundidades diferentes. Además, cuando se proporcionan lumbreras laterales múltiples, se puede conseguir una descarga trifásica en los espacios epidérmico, intradérmico y subcutáneo.

Por ejemplo, una aguja puede tener una profundidad de penetración de unos 3 mm o menos para penetrar dentro de la capa intradérmica. La aguja puede estar provista de una lumbrera lateral 19 que esté adaptada a descargar la sustancia en la epidermis, por ejemplo, una lumbrera lateral dispuesta a una profundidad de menos de 0,5 mm por debajo de la superficie de la piel cuando penetra la aguja. Un medicamento descargado a través de una lumbrera 19 a esta profundidad tiene propiedades farmacocinéticas muy similares a la de un medicamento suministrado intravenosamente. La lumbrera de extremo 20 está dispuesta en el extremo 17 de la aguja 10, en una zona intradérmica de unos 3 mm por debajo de la superficie de la piel cuando la aguja ha penetrado totalmente. Un medicamento administrado a través de la abertura 20 entra en la dermis y requiere más tiempo para ser absorbido. De acuerdo con esto, un medicamento puede ser descargado simultáneamente en capas diferentes de la piel, tales como la capa epidérmica e intradérmica y puede controlarse la absorción del medicamento.

Adicionalmente, proporcionar una o más lumbreras laterales y/o una lumbrera de extremo abierto da lugar a un aumento del fluido que puede ser suministrado. Se ha determinado en varios estudios que la limitación de volumen para la descarga del bolo intradérmico está alrededor de 200 a 250 microlitros por lugar de aguja. Se supone que esto está relacionado con la limitación biológica del tejido intradérmico en el punto de la administración del fluido. Un método para aumentar el volumen del fluido en el espacio intradérmico es introducir el fluido en dos capas de tejido, estando ambas situadas en la zona intradérmica. Por ejemplo, las agujas de 1,5 mm de longitud (longitud total) con una lumbrera lateral situada entre 0,5 y 1,5 mm por debajo de la superficie de la piel pueden descargar fluidos dentro de dos capas distintas, ambas situadas en el espacio intradérmico. Por tanto, introducir fluidos por medio de dos lumbreras dentro del espacio intradérmico puede tener un efecto similar al de introducir el fluido mediante dos agujas del mismo conjunto. El resultado neto es aumentar el volumen de fluido administrado al espacio intradérmico.

La contrapresión en la lumbrera de extremo (a 1,5 mm por debajo de la superficie de la piel) es realmente inferior a la de la región más cercana de la superficie de la piel donde la lumbrera lateral está situada. Para permitir una entrega de fluido a través de la lumbrera lateral cuando la aguja 10 está provista de un extremo abierto 17, es importante que la presión en el extremo 17 de la aguja sea superior a la presión en la zona de la lumbrera lateral. Esta condición puede ser originada por (a) una compactación del tejido en la lumbrera de extremo 20 que puede dar lugar a una obstrucción del flujo, y, (b) un gradiente de presión mayor entre la entrada de la aguja y la punta de la aguja en comparación con el gradiente entre la entrada de la aguja y la lumbrera lateral. Alternativamente, una aguja puede ser fabricada con una obstrucción parcial en la punta. Dichas agujas muestran presiones mayores en el extremo 17 de la aguja debido a una reducción del diámetro cerca del extremo 17 de la aguja.

En una realización ejemplar, se proporciona una aguja de calibre exterior 34 (o menor) con una o múltiples lumbreras laterales. La aguja tiene una longitud de penetración de menos de 3 mm y una punta biselada. La punta biselada tiene un ángulo de bisel de 28°. La lumbrera lateral está dispuesta cerca de la punta de la aguja, de preferencia en el lado opuesto de la abertura del bisel. La aguja se usa en un dispositivo de infusión. Al usar dicha aguja con lumbreras laterales, la presión de operación del dispositivo de infusión puede ser reducida a menos de 34,5 kPa. Las agujas de acuerdo con esta realización de la invención pueden ser muy útiles en el diseño de bombas de infusión pequeñas y portátiles, en las que el tamaño está de acuerdo con la función del dispositivo.

Los ensayos experimentales realizados muestran la capacidad de las realizaciones del invento para efectuar una descarga intradérmica bifásica de pequeña penetración a través de una lumbrera lateral y una descarga intradérmica más profunda a través de una lumbrera de extremo. Estos ensayos fueron realizados para descargar 60 microlitros de fluido usando una aguja de calibre 34 con una longitud de penetración de 1,5 mm con una lumbrera lateral situada 0,5 mm por debajo de la superficie de la piel y para descargar 100 microlitros de fluido usando una aguja de calibre 31 con una longitud de penetración de 2,0 mm y una lumbrera lateral situada 1,0 mm por debajo de la superficie de la piel.

Los ensayos experimentales realizados muestran la capacidad de las realizaciones del invento para efectuar una descarga epidérmica de pequeña penetración a través de una lumbrera lateral y una descarga intradérmica más profunda a través de una lumbrera de extremo. Estos ensayos fueron realizados para descargar 70 microlitros de fluido usando una aguja de calibre 34 con una longitud de penetración de 1,4 mm con una lumbrera lateral situada 0,4 mm por debajo de la superficie de la piel y para descargar 60 microlitros de fluido usando una aguja de calibre 34 con una longitud de penetración de 1,5 mm y una lumbrera lateral situada 0,5 mm por debajo de la superficie de la piel. Estos ensayos dieron como resultado una descarga de fluido situada completamente en el tejido intradérmico poco profundo con una dispersión dentro y justo debajo de la epidermis.

ES 2 287 517 T3

Además, añadiendo lumbreras laterales a la aguja puede ser mejorada la capacidad de descarga de fluido por la aguja. Esto es muy importante para la aplicación de fluidos complejos, tanto en agujas convencionales de gran diámetro como en agujas pequeñas adecuadas para la administración intradérmica. Los fluidos complejos pueden incluir (a) fluidos biológicos de elevada viscosidad, tales como proteínas, ADN, etc., y (b) soluciones de dos fases no homogéneas. Un ejemplo de la segunda categoría son los medicamentos de suspensión basados en microesferas, usados en las inyecciones intramusculares. Tales formulaciones de medicamentos, microesferas suspendidas en diluyente líquido, requieren normalmente agujas de mayor calibre (esto es, calibre 18) para remediar los problemas de obstrucción. En experimentos diseñados estadísticamente que usan tejidos animales, se ha determinado que las agujas con lumbreras laterales eliminan los problemas de obstrucción. Como resultado, agujas de menor calibre, por ejemplo, de calibre 21 en lugar de las de calibre 18, pueden ser empleadas en la aplicación de reducción del dolor. Adicionalmente, en algunos casos, la lumbrera lateral puede tener una profundidad de penetración ligeramente mayor y puede accederse a la epidermis desde su lado interior. En la mayoría de los casos, cuando la aguja ha penetrado totalmente, la lumbrera lateral está más cerca de la superficie de la piel que del extremo insertado de la aguja.

Aunque se han descrito anteriormente varias realizaciones del invento presente, debe entenderse que han sido presentadas a modo de ejemplo solamente, y no como ejemplos limitadores. Por tanto, la amplitud y el ámbito del invento presente no deberán estar limitados por alguna de las realizaciones ejemplares anteriormente descritas, sino que en lugar de esto han de ser definidos solamente de acuerdo con las reivindicaciones siguientes.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 287 517 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una aguja (10), para la administración de una sustancia a la piel de un paciente, que tiene una superficie en contacto con la piel (22) y que comprende:

un vástago (11) que tiene una pared (12) que define un agujero o ánima (15) que se extiende longitudinalmente,

10 un primer extremo (16) que está abierto para recibir la sustancia en el agujero (15), y

un segundo extremo (17) adaptado a penetrar la piel de un sujeto,

15 en la que el segundo extremo (17) comprende una punta afilada (18) y en la que la punta (18) está biselada, teniendo el vástago (11) una longitud de penetración (A) que se extiende desde la superficie de aplicación a la piel (22) hasta un extremo distal del segundo extremo (17) de menos de 4,5 mm, y

20 teniendo el vástago al menos una lumbrera lateral (19) que se extiende a través de la pared (12) y que se comunica con el agujero (15),

que se **caracteriza** porque

25 la lumbrera lateral (19) está dispuesta de 0,025 mm a 2,5 mm de la superficie de contacto con la piel (22), en la que, cuando la aguja (10) es hecha penetrar totalmente en la piel, la superficie de contacto con la piel (22) hace contacto con la piel, y la sustancia sale bajo presión de la lumbrera lateral (19) directamente dentro de la piel.

30 2. La aguja (10) de la reivindicación 1, en la que la lumbrera lateral (19) está dispuesta en un lado del vástago (11) opuesta al bisel de la punta (18).

35 3. La aguja (10) de la reivindicación 1 ó 2, en la que el segundo extremo (17) incluye una lumbrera de extremo (20) que se comunica con el agujero.

40 4. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1-3, en la que la lumbrera lateral (19) y la lumbrera de extremo (20) están adaptadas para la descarga bifásica de una sustancia.

45 5. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1- 4, en la que la lumbrera lateral (19) está dispuesta en el vástago (11) para la descarga epidérmica de una sustancia.

50 6. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1-5, en la que lumbrera lateral (19) está dispuesta en el vástago (11) para descargar una sustancia intradérmicamente.

55 7. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1-6, en la que la lumbrera lateral (19) está adaptada a estar de 0,5 mm a 1,5 mm por debajo de una superficie de la piel cuando la aguja (10) es insertada en un sujeto.

60 8. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1-7, en la que la pared (12) y el agujero (15) se corresponden con las dimensiones de una aguja de calibre de 30, 31 ó 34.

65 9. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1-8, en la que la lumbrera lateral (19) tiene un diámetro que está adaptado para flujo a presiones inferiores a 34,5 kPa.

10. La aguja (10) de una de las reivindicaciones 1- 9, en la que se descargan de 200 microlitros a 250 microlitros de dicha sustancia a través de dicha lumbrera lateral (19).

55 11. Un aparato de infusión que comprende:

un alojamiento que incluye un depósito para contener un suministro de medicación líquida y para administrar la medicación líquida bajo presión;

60 una cánula de descarga (10) adosada al y que se extiende desde el alojamiento, incluyendo la cánula de descarga (10) una lumbrera lateral (19) que se comunica con una parte interior de la cánula (10),

en el que la cánula de descarga (10) comprende además una punta biselada (18); y un canal de flujo para conducir la medicación líquida desde el depósito hasta la cánula de descarga (10),

65 que se **caracteriza** porque

ES 2 287 517 T3

la lumbrera lateral (19) está dispuesta de 0,025 mm a 2,5 mm por debajo de una superficie de la piel cuando la aguja es insertada en la piel de un sujeto.

5 12. El aparato de la reivindicación 11, en el que la punta biselada (18) incluye una lumbrera de extremo (20) que se comunica con el interior de la cánula.

13. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 12, en el que la lumbrera lateral (19) está dispuesta a un lado de la cánula (10) opuesta a la punta biselada (18).

10 14. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende además al menos dos lumbreras laterales (19).

15 15. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la lumbrera lateral (19) está dispuesta en la cánula de descarga (10) a 200 micrones del alojamiento.

16. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la lumbrera lateral (19) está dispuesta en la cánula de descarga (10) de 0,025 a 1,5 mm desde el alojamiento.

20 17. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 16, en el que la cánula de descarga (10) está adaptada a penetrar solamente en una capa intradérmica.

18. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 16, en el que se descargan de 200 a 250 microlitros de dicha sustancia a través de dicha lumbrera lateral (19).

25 19. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 18, en el que la cánula de descarga (10) se corresponde con las dimensiones de una aguja de calibre de 30, 31 ó 34.

30 20. El aparato de una de las reivindicaciones 11 a 19, en el que la lumbrera lateral (19) tiene un diámetro que está adaptado para flujo a presiones inferiores a 34,5 kPa, cuando la cánula (10) ha penetrado totalmente en la piel, y la sustancia sale de la lumbrera lateral (18) bajo presión directamente en la piel.

35

40

45

50

55

60

65

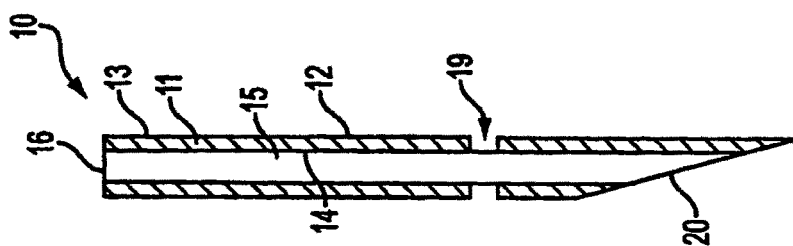


FIG. 1a

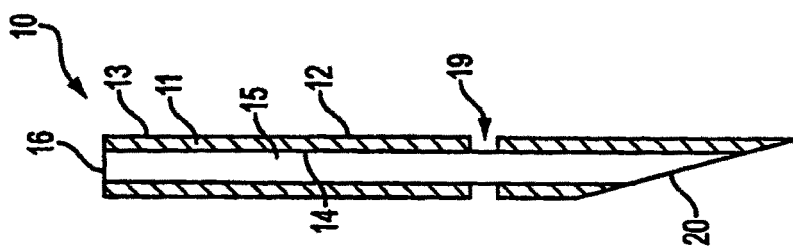


FIG. 1b

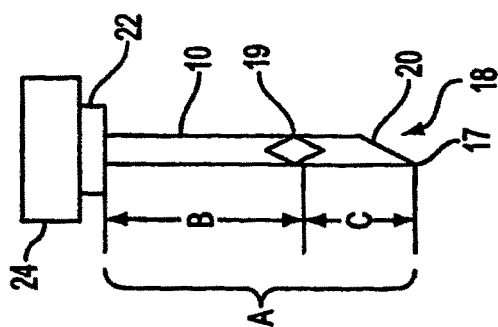


FIG. 2

