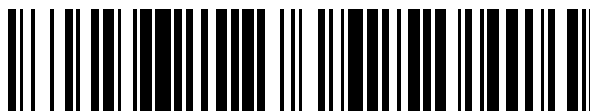


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 734**

51 Int. Cl.:
A61M 37/00 (2006.01)
A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04754072 .9**
96 Fecha de presentación: **01.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1631345**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **SISTEMA DE SUMINISTRO DE MICRODISPOSITIVO DE MEDICAMENTO CON UN CARTUCHO.**

30 Prioridad:
02.06.2003 US 474592 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73 Titular/es:
BECTON DICKINSON AND COMPANY
1 BECTON DRIVE
FRANKLIN LAKES, NJ 07414-1880, US

72 Inventor/es:
SULLIVAN, Vincent, J.;
PETTIS, Ronald, J.;
MIKSZTA, John, A.;
DEKKER, John, P., III;
WOODLEY, Wendy, D.;
WILLS, Anjana, Bhuta y
FERRITER, Matthew, S.

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 734 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

Sistema de suministro de microdispositivo de medicamento con un cartucho.

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a dispositivos de suministro de medicamento intradérmicos que incluyen microerosionadores o microagujas, y a su uso para suministrar un medicamento en polvo a un sujeto.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha constatado desde hace mucho tiempo la importancia de administrar de un modo eficiente y seguro sustancias farmacéuticas tales como agentes de diagnóstico y medicamentos. Aunque es una consideración importante para todas las sustancias farmacéuticas, la obtención de la adecuada disponibilidad biológica, o biodisponibilidad, de las grandes moléculas, tales como proteínas, que han surgido de la industria de la biotecnología, ha puesto de manifiesto 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 venido proporcionando durante mucho tiempo una solución para suministrar sustancias farmacéuticas a personas y animales mediante administración a través de la piel. Se ha venido realizando un esfuerzo considerable para conseguir un suministro reproducible y eficaz a través de la piel, a la vez que se mejora la facilidad de inyección y se reduce la aprensión y/o el dolor del paciente asociados con las agujas convencionales. Por otra parte, ciertos sistemas de suministro suprimen por completo las agujas y se basan en mediadores químicos o fuerzas de impulsión externas tales como las corrientes iontoforéticas o la electroporación o termoporación, o la sonoforesis, para abrir una brecha en el *stratum corneum* o capa córnea, la capa más externa de la piel, y suministrar sustancias a través de la superficie de la piel. Sin embargo, tales sistemas de suministro no se abren camino de un modo reproducible en las barreras de piel ni suministran la sustancia farmacéutica a una profundidad dada por debajo de la superficie de la piel, y, en consecuencia, los resultados clínicos pueden ser variables. De esta forma, se cree que la penetración mecánica de la capa córnea, tal como mediante agujas, proporciona el método más reproducible de administración de sustancias a través de la superficie de la piel, y que proporciona control y fiabilidad en la ubicación o emplazamiento de las sustancias administradas.

Las soluciones para suministrar sustancias bajo la superficie de la piel han venido implicando, casi exclusivamente, la administración transdérmica, es decir, el suministro de sustancias a través de la piel hasta un lugar por debajo de la piel. El suministro transdérmico incluye las rutas subcutánea, intramuscular o intravenosa de administración, de las cuales se han venido utilizando de la forma más común las inyecciones intramusculares (IM) y subcutáneas (SC).

Anatómicamente, la superficie externa del cuerpo está constituida por dos capas de tejido principales, una epidermis exterior y una dermis subyacente, que, conjuntamente, constituyen la piel (como revisión, véase la publicación *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin (Fisiología, bioquímica y biología molecular de la piel)*, Segunda Edición, L. A. Goldsmith, Ed. Oxford University Press, Nueva York, 1991). La epidermis está subdividida en cinco capas o estratos de un espesor total de entre 75 μm y 150 μm . Por debajo de la epidermis se extiende la dermis, que contiene dos capas: una parte exterior, a la que se hace referencia como la dermis papilar, y una capa más profunda, a la que se hace referencia como la dermis reticular. La dermis papilar contiene enormes plexos microcirculatorios sanguíneos y linfáticos. En contraposición, la dermis reticular es relativamente acelular, o carente de células, y avascular, o carente de vasos, y está hecha de un denso colágeno y tejido conectivo o de unión elástico. Por debajo de la epidermis y la dermis se encuentra el tejido subcutáneo, al que también se hace referencia como la hipodermis, que está compuesto de tejido de unión y tejido graso. El tejido muscular se extiende por debajo del tejido subcutáneo.

Como se ha señalado anteriormente, tanto el tejido subcutáneo como el tejido muscular se han venido utilizando habitualmente como lugares para la administración de sustancias farmacéuticas. La dermis, sin embargo, raramente ha sido considerada como lugar objeto de la administración de sustancias, y esto puede ser debido, al menos en parte, a la dificultad de una colocación precisa de la aguja en el espacio intradérmico. Por otra parte, incluso aunque se ha sabido que la dermis, y en particular, la dermis papilar, tiene un elevado grado de vascularidad, no se ha apreciado hasta ahora la posibilidad de aprovechar este elevado grado de vascularidad para obtener un perfil de absorción mejorado para las sustancias que se administran, en comparación con la administración subcutánea. Esto es debido a que las pequeñas moléculas de medicamento son, por lo común, rápidamente absorbidas tras ser administradas en el seno del tejido subcutáneo, el cual ha venido siendo localizado como objetivo de una forma mucho más fácil y predecible de lo que lo ha sido la dermis. Por otra parte, las moléculas de gran tamaño, tales como las proteínas, no son, típicamente, bien absorbidas a través del epitelio capilar, con independencia del grado de vascularidad, de manera que no hubiera cabido esperar alcanzar una superioridad de absorción significativa sobre la administración subcutánea por la administración intradérmica, más difícil de conseguir, incluso para moléculas grandes.

65

Una solución para la administración por debajo de la superficie de la piel y en el seno de la región del espacio intradérmico se ha venido utilizando de forma rutinaria en el ensayo de tuberculina de Mantoux. En este procedimiento, se inyecta un derivado de proteína purificado, con un ángulo superficial o poco profundo, en la superficie de la piel utilizando una aguja de calibre 27 o 30 (Flynn et al., Chest 106: 1463-5, 1994). Un cierto grado de incertidumbre en la colocación de la inyección puede, sin embargo, dar como resultado algunos resultados de ensayo negativos falsos. Por otra parte, el ensayo ha venido implicando una inyección localizada para obtener una respuesta en el lugar de la inyección, y la solución de Mantoux no ha conducido al uso de la inyección intradérmica para la administración sistémica de sustancias.

Como se ha preconizado por la Solicitud norteamericana publicada US 2003/0050602, cuando un sistema de microaguja se utiliza para el suministro *in vivo*, tal como el suministro a un espacio intradérmico, se encuentra una presión de retroceso o contrapresión debida al caudal de instilación de volumen de fluido al interior de un espacio esencialmente obturado o cerrado que tiene una distensibilidad, o capacidad de distensión, limitada. Esto es cierto incluso aunque el suministro intradérmico de sustancias, tales como compuestos médicos, impliquen volúmenes de líquido mucho menores: 100: L (microlitros), por ejemplo, en comparación con los volúmenes que se utilizan en los sistemas subcutáneos, que pueden ser tan grandes como 500: L (microlitros) o mayores. La magnitud de la contrapresión es también proporcional tanto al caudal de instilación como al volumen. Este nivel o magnitud de presión no se encuentra, típicamente, cuando se suministra una sustancia al espacio subcutáneo o intramuscular, el cual se considera, por lo general, como una región de tejido altamente distensible, con un límite mucho más alto para el volumen instilado.

Algunos grupos han informado de la administración sistémica por medio de lo que ha sido caracterizado como inyección "intradérmica". En uno de tales informes, se llevó a cabo un estudio de comparación de la inyección subcutánea y lo que se ha descrito como inyección "intradérmica" (Autret et al., Therapie (Terapia) 46: 5-8, 1991). La sustancia farmacéutica ensayada fue la calcitonina, una proteína de un peso molecular de aproximadamente 3.600. Si bien se estableció que el medicamento se inyectaba por vía intradérmica, las inyecciones utilizaron una aguja de 4 mm que se empujó hasta la base con un ángulo de 60 grados. Esto tendría como resultado el emplazamiento del inyectable a una profunda de aproximadamente 3,5 mm y dentro de la parte inferior de la dermis reticular, o en el interior del tejido subcutáneo, en lugar de en el seno de la dermis papilar vascularizada. Si, en efecto, este grupo se inyectaba en el interior de la parte inferior de la dermis reticular en lugar de en el seno del tejido subcutáneo, cabría esperar que la sustancia bien se absorbiera lentamente en la dermis reticular, relativamente menos vascular, o bien se difundiera en la región subcutánea para dar como resultado lo que sería funcionalmente lo mismo que la administración subcutánea y la absorción. Semejante administración subcutánea, real o funcional, explicaría la anunciada ausencia de diferencia entre la administración subcutánea y lo que se ha caracterizado como administración intradérmica, en los momentos en los que se alcanzó la máxima concentración de plasma, las concentraciones para cada momento del ensayo y las áreas bajo las curvas.

Similarmente, Bressolle et al. administraron ceftacídima en lo que fue caracterizado como inyección "intradérmica" utilizando una aguja de 4 mm (Bressolle et al., J. Pharm. Sci. 82: 1175-1178, 1993). Esto tendría como resultado la inyección a una profundidad de 4 mm por debajo de la superficie de la piel para producir una inyección subcutánea, real o funcional, si bien se habría anticipado, en este caso, una buena absorción subcutánea debido a que la ceftacídima de sodio es hidrófila y de un peso molecular relativamente bajo.

Otro grupo informó de lo que fue descrito como un dispositivo de suministro de medicamento intradérmico (Patente norteamericana N° 5.997.501). Según se indicó, la inyección se producía con un bajo caudal, y era la intención que el lugar de inyección fuese alguna región por debajo de la epidermis, es decir, la superficie de separación o interfaz entre la epidermis y la dermis, o bien el interior de la dermis o el tejido subcutáneo. Esta referencia, sin embargo, no proporcionaba enseñanza alguna que sugiriera una administración selectiva dentro de la dermis, y la referencia tampoco sugería ninguna posible ventaja farmacocinética que pueda obtenerse como resultado de tal administración selectiva.

Otros métodos para aumentar la permeabilidad de la piel se sirven de diversos potenciadores de la permeación química o de la energía eléctrica, tal como la electroporación. Se han utilizado la energía ultrasónica, tal como la sonoforesis, y los tratamientos con láser. Estos métodos requieren dispositivos electrónicos complejos y de alto consumo de energía, que son relativamente caros. Los potenciadores químicos no son, a menudo, adecuados para el suministro o el muestreo intradérmicos de medicamentos.

Un ejemplo de método para aumentar el suministro de medicamentos a través de la piel es la iontoforesis. La iontoforesis aplica generalmente un campo eléctrico externo a través de la piel. Las moléculas iónicas situadas en este campo son desplazadas a través de la piel como consecuencia de la fuerza del campo eléctrico. La magnitud y la tasa o velocidad del suministro del medicamento utilizando la iontoforesis pueden ser difíciles de controlar. La iontoforesis puede también provocar daños en la piel con una exposición prolongada.

La energía sónica y, en particular, ultrasónica se ha venido utilizando también para aumentar la difusión de medicamentos a través de la piel. La energía sónica se genera, típicamente, al hacer pasar una corriente eléctrica a

través de un cristal piezoeléctrico u otro dispositivo electromecánico adecuado. Aunque se han propuesto numerosos esfuerzos para mejorar el suministro de medicamentos utilizando energía sónica, los resultados generalmente muestran una baja tasa o velocidad de suministro de los medicamentos.

5 Se conocen también otras formas de suministro transdérmico de medicamentos, y una de tales formas utiliza una luz de láser pulsante para someter a ablación o erosionar la capa córnea sin que se produzca una erosión o daño significativo en la epidermis subyacente. Se aplica entonces un medicamento al área sometida a ablación, y este se deja difundirse a través de la epidermis.

10 Otro método para suministrar medicamentos a través de la piel es mediante la formación de poros microscópicos, o microporos, o de cortes a través del *stratum corneum* o capa córnea. La perforación de la capa córnea y el suministro del medicamento al tejido por debajo de la capa córnea puede, efectivamente, administrar un gran número de medicamentos. Los dispositivos para perforar la capa córnea incluyen, por lo general, una pluralidad de
15 agujas o cuchillas con un tamaño del orden de las micras y que tienen una longitud apta para perforar la capa córnea sin pasar completamente a través de la epidermis. Ejemplos de estos dispositivos se divulgan en las Patentes norteamericanas Nos. 5.879.326 y 6.454.755, asignadas a Godshall et al., en la Patente norteamericana N° 5.250.023, asignada a Lee et al., en el documento WO 97/48440 y en el documento WO 00/74763.

20 Los métodos y aparatos anteriores para la administración transdérmica de medicamentos han mostrado un éxito limitado. De acuerdo con ello, persiste aún en la industria la necesidad de un dispositivo mejorado para la administración intradérmica de diversos medicamentos y otras sustancias.

25 En el presente, puede conferirse estabilidad de almacenamiento a los medicamentos disponiéndolos en una forma de polvo seco. Las técnicas para llevar esto a cabo incluyen el secado de congelación, el secado de congelación por rociamiento, la liofilización y técnicas similares. Algunos medicamentos en polvo seco se han venido administrando directamente por inhalación. Véase el documento WO 95/24183, que se refiere a una forma de insulina en polvo seco para inhalación.

30 Hasta la fecha, sin embargo, sigue existiendo la necesidad de un sistema para la administración intradérmica de medicamentos en el que el medicamento se encuentra en una forma seca y estable de almacenamiento, de manera que puede ser fácilmente reconstituido y directamente administrado por medio de microdispositivos de suministro tales como microerosionadores o microagujas, y de tal manera que el sistema utiliza la presión de retroceso o
35 contrapresión inherente a semejante suministro intradérmico o epidérmico para ayudar a la reconstitución a la forma fluida del medicamento seco.

40 El documento EP 1 086 718 B1, al que hace referencia el preámbulo de la reivindicación 1, divulga un dispositivo de suministro para introducir una sustancia por debajo de la capa córnea de la piel de un paciente. El dispositivo comprende un alojamiento con una cámara, dentro de la cual puede ser retenido un medicamento en polvo seco. La cámara tiene una lumbrera de salida que se comunica con un microdispositivo de suministro, así como una lumbrera de entrada configurada para comunicarse con una fuente de suministro de diluyente fluido.

45 El documento US 2002/0169416 A1 divulga un sistema de suministro y de medición de fluido que incluye una cámara que contiene un depósito de diluyente acoplado a un botón, de tal manera que, cuando se aprieta el botón, el diluyente entra en una segunda cámara que contiene un polvo secado. Cuando el diluyente entra en la cámara, el polvo secado es reconstituido.

50 El documento US 5.637.087 divulga un sistema de dos constituyentes, previamente llenado, con un tambor de jeringuilla que tiene un extremo de dispensación con una cánula de perforación estacionaria, dirigida hacia dentro. En el interior del tambor de jeringuilla se encuentra un primer recipiente herméticamente cerrado y susceptible de ser aplastado, que alberga un primer constituyente a una presión por debajo de la atmosférica. El primer recipiente está
55 dispuesto de forma deslizante dentro del tambor de jeringuilla, adyacente a la cánula de perforación. El segundo recipiente, herméticamente cerrado y susceptible de ser aplastado, que alberga el segundo constituyente líquido, está dispuesto de forma deslizante dentro del tambor de jeringuilla, separado del primer recipiente. Un soporte o portador que tiene una aguja de perforación hueca de dos extremos, se ha dispuesto de forma deslizante en el interior del tambor de jeringuilla, entre los primer y segundo recipientes. Un émbolo está montado de forma deslizante dentro del tambor de jeringuilla con el fin de aplicar una fuerza al segundo recipiente.

SUMARIO DE LA INVENCION

60 La materia objeto de la invención se define por la reivindicación 1. La presente invención implica dispositivos que integran la reconstitución en estado de fluido de un medicamento en polvo esencialmente simultánea con el suministro intradérmico o el suministro epidérmico de un fluido a través de un dispositivo microscópico de suministro (microdispositivo). Los microdispositivos para traspasar el *stratum corneum* o capa córnea incluyen
65 microperforadores o microerosionadores y agujas (microagujas) o cuchillas del tamaño de micras que tienen una longitud apta para penetrar y perforar sustancialmente la capa córnea sin penetrar sustancialmente en la dermis

subyacente. Las microagujas incluyen estructuras con un diámetro equivalente a un calibre de aproximadamente 30 o menor que este, típicamente de un calibre de aproximadamente entre 30 y 40 cuando tales estructuras son de naturaleza cilíndrica. Las estructuras no cilíndricas abarcadas por el término "microagujas" serán, por lo tanto, de un diámetro comparable e incluirán formas piramidales, rectangulares, octagonales, de cuña y otras formas geométricas adecuadas.

Los dispositivos de esta invención aprovechan los beneficios de tener una formulación de medicamento en polvo seco en combinación con la disponibilidad biológica, o biodisponibilidad, incrementada y un suministro eficiente de los microdispositivos. Los medicamentos pueden incluir productos farmacéuticos, tales como productos biofarmacéuticos, vacunas y nutrientes, incluyendo productos nutracéuticos, así como sustancias tales como antiveneno o antidotos para las personas que se han expuesto a venenos o a agentes biológicos, por ejemplo. Un ejemplo de tales polvos secos que pueden utilizarse en la presente invención se describe en las Solicitudes de Patente norteamericanas de Números de Serie 10/299.012 y 10/299.010.

En algunas realizaciones, el medicamento en polvo seco puede ser almacenado y retenido dentro de una cavidad existente en un alojamiento. En un aspecto de la invención, un medicamento se almacena en un portador previamente llenado ("cartucho") y es retenido dentro del cartucho por dos películas o membranas rompibles o perforables, dispuestas formando un cierre hermético a cada lado del cartucho. El cartucho, cuando está presente, se coloca en una cavidad contenida en dentro del alojamiento. El alojamiento puede también comprender un adaptador, que está en comunicación de fluido con la cavidad del alojamiento y que puede darse en la forma de, por ejemplo, un tubo o conducto. El adaptador puede también contener un conector tal como un elemento de ajuste Luer, que encaja con una jeringuilla estándar o con alguna otra fuente de suministro de fluido líquido, tal como, por ejemplo, un recipiente de obturación de llenado por soplado, un bulbo lleno de líquido o una vejiga. El extremo de suministro de medicamento del dispositivo comprende un microdispositivo, por ejemplo, un microperforador o microerosionador, o una o más microagujas, que está en comunicación de fluido con la cavidad del alojamiento que contiene el medicamento. Una fuente de suministro de un disolvente ("diluyente") puede ser fijada al alojamiento por medio del adaptador, de una forma desmontable, o puede estar permanentemente fijada, o bien puede ser integral con el alojamiento. Con independencia de ello, el diluyente fluido no está en contacto con el polvo seco antes del accionamiento del dispositivo. Para accionar el dispositivo, el usuario aprieta el émbolo de la jeringuilla o aplasta el bulbo o activa de otra manera el flujo de diluyente, por lo que se descarga el fluido y se rompen las membranas que retienen el medicamento en polvo, mediante el uso de presión o de elementos de perforación mecánica, exponiendo el polvo seco al diluyente. En presencia de la presión de retroceso o contrapresión que se presenta normalmente con el suministro intradérmico, el tiempo de contacto de residencia del diluyente y del medicamento en polvo se mejora, y ello ayuda al proceso de reconstitución. Lo mismo es cierto para el suministro epidérmico, puesto que la piel que entra en contacto con un dispositivo de tipo epidérmico puede actuar como limitador del flujo. La presión incrementada generada por el apriete, por parte del usuario, a saber, de la jeringuilla o de otro mecanismo de activación, fuerza, esencialmente, de forma simultánea, el diluyente a pasar al interior de la cámara que contiene el medicamento en polvo, la reconstitución de ese medicamento en polvo y la expulsión o eyección de la solución de diluyente / medicamento formada, fuera del alojamiento y al interior de la piel por vía intradérmica, a través del microdispositivo. En otro aspecto de la invención, la membrana se rompe con la ayuda de un elemento de perforación, simultáneamente con la activación del dispositivo. En otra realización, la membrana se rompe por medio de un elemento de perforación, justo antes de la activación del dispositivo.

De acuerdo con un método para el suministro intradérmico de una sustancia a un sujeto, este se lleva a cabo mediante la colocación del dispositivo de esta invención en un lugar o emplazamiento de suministro sobre la piel de un paciente, la administración intradérmica del medicamento mediante la aplicación del microdispositivo del presente dispositivo de suministro intradérmico a la región intradérmica de la piel del sujeto, la dispensación de un diluyente al interior del dispositivo de suministro intradérmico a través de la lumbrera de entrada, con una fuerza suficiente para romper la al menos una membrana destruible, la reconstitución del medicamento en polvo con el diluyente dispensado, y, de forma sustancialmente simultánea, el suministro del medicamento reconstituido a través de la lumbrera de salida, al microdispositivo, con una velocidad o caudal de suministro más lento que el caudal de suministro del diluyente al dispositivo de accionamiento o impulsión / dispositivo.

De acuerdo con otro método para el suministro intradérmico de una sustancia a un sujeto, este se realiza mediante la colocación del dispositivo de esta invención en un lugar de suministro sobre la piel de un paciente, la administración intradérmica del medicamento mediante la aplicación del microdispositivo del presente dispositivo de suministro intradérmico a la región intradérmica de la piel del sujeto, la dispensación de un diluyente al interior del dispositivo de suministro intradérmico a través de la lumbrera de entrada, al tiempo que se perfora, simultáneamente, una membrana, la reconstitución del medicamento en polvo con el diluyente dispensado, y, de forma sustancialmente simultánea, el suministro del medicamento reconstituido a través de la lumbrera de salida, al microdispositivo, con una velocidad o caudal de suministro más lento que el caudal de suministro del diluyente al dispositivo de suministro. En otro aspecto de la invención, la membrana se perfora justo antes de la activación del dispositivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra, en corte transversal, un dispositivo que incorpora una microaguja.
 La Figura 2 muestra un soporte o portador, previamente llenado, de un aspecto de la invención, con
 5 membranas de rotura dispuestas formando un cierre hermético por calor.
 La Figura 3 muestra un micrográfico de las partículas de polvos SFD de un aspecto de la invención.
 La Figura 4 representa una vista lateral esquemática de un dispositivo que muestra un aspecto de la
 invención que utiliza microperforadores o microerosionadores como los medios de suministro.
 10 Las Figuras 5 A, B, C y D muestran un aspecto de la invención que incorpora elementos de perforación para
 romper mecánicamente las membranas, en varias etapas de su funcionamiento.
 La Figura 6 es una vista en despiece de la realización de un dispositivo de suministro de microaguja que se
 ha mostrado en la Figura 1.
 La Figura 7 es un gráfico que ilustra los resultados de utilizar la realización de microaguja de la Figura 6 para
 15 administrar insulina SFD pura reconstituida, es decir, sin la adición de excipientes crioprotectores.
 La Figura 8 es un gráfico que ilustra los resultados de utilizar la realización de microaguja de la Figura 6 para
 administrar una formulación de insulina / trehalosa.
 La Figura 9 es un gráfico de barras que ilustra los resultados de dosis emitida en términos de porcentaje de
 dosis emitida frente a volúmenes de diluyente, utilizando el dispositivo de la Figura 6.
 20 La Figura 10 muestra las propiedades de barrera frente al agua y al oxígeno para un abanico de películas de
 barrera comercialmente disponibles.
 La Figura 11 muestra los resultados del ensayo descrito en el Ejemplo 3.
 La Figura 12 muestra un esquema de un dispositivo de bomba que incorpora aspectos de la invención.
 La Figura 13 muestra una vista en corte transversal y esquemática de un dispositivo, que muestra un
 25 elemento de perforación deslizante de un aspecto de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto de la invención, el dispositivo intradérmico de suministro de medicamento comprende un alojamiento
 que comprende una cámara, una lumbrera de entrada en comunicación con la cámara, y una lumbrera de salida que
 30 se comunica con la cámara y una parte de microdispositivo del dispositivo. Opcionalmente, la lumbrera de salida
 está alineada coaxialmente con la lumbrera de entrada. El microdispositivo comprende una o más superficies de
 microaguja o de microerosionador. Un medicamento en polvo seco se encuentra situado dentro de la cámara del
 alojamiento y, preferiblemente, contenido dentro de un cartucho que comprende al menos una abertura de recepción
 35 de fluido y al menos una abertura de descarga de fluido. El cartucho comprende también al menos un paso o
 cavidad en su interior. Cuando se coloca dentro de la cámara del alojamiento, la al menos una abertura de recepción
 y la al menos una abertura de descarga del cartucho quedan alineadas con las lumbreras de entrada y de salida del
 alojamiento. El medicamento está situado en la cavidad del cartucho o en la cámara del alojamiento, y,
 40 preferiblemente, al menos una membrana polimérica destructible cubre el paso de cada uno de los extremos, de
 recepción y de descarga de fluido, del alojamiento o del cartucho. Dichas membranas poliméricas pueden ser
 destructibles ya sea por presión, ya sea mediante el uso de uno o más elementos de perforación. Los términos
 'destructible' o 'rompible' se utilizan en la presente memoria de forma intercambiable y tienen el propósito de indicar la
 45 disrupción de las propiedades de barrera del material de barrera por diversos medios, entre otros, la perforación o la
 fractura mecánica. En una realización, el alojamiento puede estar formado por dos partes interconectadas o unidas
 entre sí de forma liberable, que proporcionan acceso a la cámara para el reemplazo de un cartucho de medicamento
 previamente llenado y desechable. La unión liberable puede conseguirse de una variedad de maneras, incluyendo
 50 una fijación roscada, una disposición de ajuste por salto elástico, abrazaderas, bayonetas u otros medios conocidos
 para los expertos de la técnica. La fijación de ajuste por salto elástico es la más preferida para la facilidad de
 ensamblaje. El dispositivo de suministro intradérmico puede incluir también un adaptador en comunicación con la
 cámara con vistas a la recepción o fijación de un dispositivo de suministro de fluido, tal como un tambor de jeringuilla
 55 o un bulbo o vejiga compresible. Si se ha de utilizar una jeringuilla, el adaptador incluye, preferiblemente, un
 conector Luer configurado para recibir un tambor de jeringuilla destinado a suministrar diluyente fluido a través del
 tubo de entrada a la cámara o cartucho que contiene medicamento. El adaptador puede darse con la forma de un
 tubo o conducto en comunicación de fluido con la lumbrera de entrada y con la cámara del alojamiento. El adaptador
 puede ser también un conducto que conecta una fuente de suministro de diluyente y la cámara del alojamiento. La
 60 lumbrera de salida puede incluir también, o estar en comunicación de fluido con, al menos un tubo o canal de salida,
 el cual está en comunicación de fluido con el microdispositivo que suministrará el medicamento fluido reconstituido al
 sujeto. Una(s) microaguja(s), ya sea(n) hueca(s) o maciza(s), o una superficie microerosionadora, son los
 microdispositivos de preferencia, de tal manera que la solución formada a partir del polvo de medicamento
 reconstituido puede ser administrada por vía intradérmica o epidérmica. El polvo es reconstituido mediante un
 diluyente fluido, tras la rotura de las membranas situadas en los extremos opuestos del alojamiento o del cartucho, si
 este está presente, con lo que se crea una corriente de fluido sustancialmente instantánea a través del cartucho, que
 disuelve las partículas de polvo en el fluido para formar una solución. La presión de fluido en el interior de la cámara
 que contiene el polvo seco, generada por las dimensiones de la al menos una lumbrera de salida y la contrapresión
 creada por la inserción del microdispositivo en el lugar intradérmico o epidérmico del sujeto, tiene como resultado un

dispositivo y un método que reconstituye de forma esencialmente simultánea el material en polvo y suministra la sustancia reconstituida de forma intradérmica o epidérmica.

5 En un aspecto de la invención, el cartucho para uso en el dispositivo de suministro intradérmico de medicamento y los métodos para su preparación y llenado con medicamento se describen en la Solicitud norteamericana de Número de Serie 09/879.517, depositada el 12 de junio de 2001. En esta realización, el cartucho incluye un cuerpo que tiene extremos opuestos, un paso a través del cuerpo y a través de los extremos opuestos, un medicamento está almacenado en el interior del paso, y membranas destruibles o rompibles o susceptibles de ser perforadas cubren y cierran herméticamente u obturan el paso en los extremos opuestos del cuerpo. Las membranas destruibles pueden ser rotas ya sea por presión, ya sea por la perforación física de la membrana con un elemento de perforación, tal como el que se ha mostrado en la Patente norteamericana N° 6.443.152, expedida el 3 de septiembre de 2002. Puede ser beneficioso hacer que los extremos del cuerpo del cartucho que rodean el paso sean convexos, y que las membranas sean, con ello, estiradas de forma tirante sobre los extremos opuestos convexos y unidas a los mismos, obturando así el paso. Los extremos opuestos del cuerpo pueden ser troncocónicos, rodeando el paso, y las membranas pueden comprender una delgada película de poliolefina destruible que forma un cierre hermético por calor o al fundirse a los extremos troncocónicos opuestos del cuerpo. Puede haberse proporcionado una acanaladura anular en la porción media del cuerpo del cartucho, a fin de facilitar su manejo. Opcionalmente, el paso interior puede también contener unas pantallas o deflectores para desviar o interrumpir el flujo de fluido a su través.

20 Las poliolefinas incluyen copolímeros de polietilén, polipropilén, etilén-alfa olefina. Las películas poliméricas que forman membranas destruibles son, preferiblemente, películas de poliolefina orientada (membrana), de preferencia, películas de polietileno orientado uniaxialmente, o en un solo eje, relacionadas entre sí angularmente de manera tal, que las películas orientadas en los extremos opuestos del cartucho se encuentran, de la forma más preferida, orientadas aproximadamente en ángulo recto. Las membranas destruibles formadas por película de poliolefina preferencial o uniaxialmente orientada, deben orientarse aproximadamente en ángulo recto con respecto al paso, lo que tiene como resultado un suministro mejorado del medicamento. Las películas de poliolefina pueden ser orientadas por el trazado en una o ambas direcciones mutuamente perpendiculares dentro del plano de la película, a fin de conferir resistencia a las mismas utilizando métodos conocidos en la técnica.

30 El ensayo de prototipo indica que las membranas destruibles por presión situadas en los extremos opuestos del cartucho, en los dispositivos de suministro de esta invención, se rompen casi simultáneamente utilizando tan solo una presión moderada. En el caso de que las membranas estén preferencial o uniaxialmente orientadas y sean perpendiculares, cada una de las membranas se rompe en una raja o hendidura cerca del centro, a lo largo del eje de las películas orientadas aproximadamente en ángulo recto unas con otras. Aunque no es un requisito para el funcionamiento de la invención, la teoría dice que este tipo de rotura requiere que el fluido gire conforme el fluido se transmite rápidamente a través del paso, de manera que se mezcla con el medicamento y lo disuelve, y arrastra el medicamento fluido a través de la hendidura formada en la segunda membrana. Se ha encontrado que, cuando el fluido utilizado para arrastrar el medicamento en polvo se daba en la forma de un gas, la orientación generalmente perpendicular de las películas orientadas de forma preferencial o uniaxial, orientadas en ángulo recto en esta realización, dio lugar a una dosis emitida de aproximadamente el 97%. Cabía esperar un resultado similar con el fluido en una forma líquida.

45 El empleo de elementos de perforación mecánicos hace posible el uso de películas de alto efecto de barrera, que pueden ser demasiado fuertes para destruirse o romperse mediante el uso únicamente de presión. Tales películas de elevado efecto de barrera permiten una vida en el lugar de almacenamiento más prologada para los medicamentos en polvo. Ejemplos de películas de elevado efecto de barrera incluyen, aunque sin limitarse a ellas, películas de una sola capa o de múltiples capas de poliolefina de calibre superior, incluyendo las que contienen ciclo-olefinas, películas metalizadas, así como otras películas disponibles en el mercado. La Figura 10 muestra las propiedades de barrera frente al agua y al oxígeno para un abanico de películas de barrera disponibles comercialmente. Las propiedades de barrera de los materiales que constituyen el recipiente de medicamentos primario son los factores más significativos que afectan a la estabilidad del medicamento. La oxidación puede conducir a la degradación del medicamento y a su precipitación. Además de ello, el transporte de vapor de agua al interior o al exterior del envase afectará a la concentración del medicamento. Un elevado efecto de barrera frente al vapor de agua es particularmente crucial para medicamentos almacenados en forma seca, puesto que la introducción de agua puede acelerar en gran medida ciertos caminos de degradación en estos medicamentos. El uso de otros ejemplos de tales películas resultará obvio para los expertos de la técnica.

60 El método para suministrar un medicamento a un sujeto comprende proporcionar un dispositivo de suministro de medicamento que comprende un alojamiento, el cual comprende una cámara en su interior, una lumbrera de entrada que se comunica con la cámara, y una lumbrera de salida que se comunica con dicha cámara; un cartucho, en el caso de utilizarse, se coloca en el interior de la cámara del alojamiento, y este cartucho comprende un paso, una abertura de recepción de fluido y una abertura de descarga de fluido, de tal manera que ambas aberturas se comunican con el paso. Un medicamento en polvo seco también está contenido dentro de la cámara del alojamiento y, preferiblemente, en el interior del cartucho. También está comprendido en el dispositivo un microdispositivo de suministro, dimensionado para penetrar en el *stratum corneum* o capa córnea, en el espacio intradérmico, o para

romper o traspasar la capa córnea.

Al menos una membrana destruible está fijada, formando un cierre hermético u obturándola, a al menos una de las aberturas del alojamiento o las lumbreras del cartucho, a fin de retener el medicamento en polvo dentro de la cámara o del cartucho. En último lugar, está incluido en el dispositivo un adaptador que se comunica con la lumbrera de entrada del alojamiento y configurado para comunicarse con una fuente de un diluyente fluido. El método incluye entonces seleccionar un lugar para la administración y, seguidamente, comprimir el dispositivo de suministro de fluido, manualmente compresible, para suministrar fluido a la entrada del cartucho, romper la membrana destruible, disolver el medicamento en el fluido y suministrar el medicamento al lugar seleccionado. Pueden estar implicadas otras etapas auxiliares, dependiendo del microdispositivo seleccionado. Una aguja microscópica, o microaguja requiere la penetración de la capa córnea antes de la etapa de accionamiento o de forma concurrente con esta. El microerosionador requiere que la capa córnea sea sometida a ablación o erosionada antes de la etapa de accionamiento, conjuntamente con esta o después de ella.

Muchas de las terapias actuales basadas en líquidos requieren la adición de excipientes o conservantes para garantizar la integridad de la actividad a lo largo del almacenamiento. Estos excipientes y conservantes pueden provocar la irritación de la piel. Los polvos secos son, generalmente, más estables y mantienen su actividad sin tener que utilizar un conservante, y, por tanto, evitan, posiblemente, la irritación de la piel. Los dispositivos de la invención mantienen la formulación del medicamento como una forma estable y seca hasta justo antes de su suministro, con lo que se prolonga su estabilidad global y su vida en almacenamiento.

Se ha demostrado que los polvos secados por congelación por rociamiento (SFD –“Spray Freeze Dried”) dan lugar, por sí mismos, a una reconstitución en solución más instantánea, debido a la morfología porosa de las partículas. Esto proporciona un beneficio sobre otras muestras de polvo que se preparan por molienda, liofilización o secado por rociamiento, en las que debe producirse una agitación o mezcla significativa para llevar el polvo seco a un estado de solución antes de su suministro. La facilidad de reconstitución de los polvos SFD permite la integración de la totalidad de las etapas en una única inyección.

Pueden añadirse unos deflectores adicionales y otros elementos de mezcla al recorrido de fluido del dispositivo, ya sea dentro del alojamiento, ya sea en el cartucho, lo que prolonga el tiempo de contacto entre el diluyente y el polvo seco, garantizando una adecuada mezcla y reconstitución antes de su suministro. En lugar de una jeringuilla, es posible utilizar unas vejigas que contengan el diluyente u otros dispositivos para contener el disolvente, a fin de transferir el diluyente al interior del recipiente de polvo seco. Unas lumbreras o membranas de rotura pueden estar también situadas entre el dispositivo que contiene el diluyente y el recipiente de polvo seco, con el fin de evitar el relleno o la reutilización del dispositivo, si así se desea. Esta prevención del relleno o de la reutilización del dispositivo puede conseguirse también, por ejemplo, mediante el uso de válvulas unidireccionales o antirretorno, elementos de ajuste de la presión, u otros medios semejantes.

Los polvos SFD pueden también permitir la formación de soluciones supersaturadas. La rápida reconstitución y administración al paciente que hacen posible los dispositivos de esta invención permite el suministro de soluciones al paciente sin que haya precipitación. Esto permite volúmenes de inyección intradérmica reducidos para la administración de una dosis dada. Un volumen de inyección reducido, a su vez, permite la disminución del edema y del eritema que se forman en el lugar de la inyección, y, de esta forma, disminuye la percepción psicológica de incomodidad.

Un beneficio adicional es que el uso de formas en polvo seco de medicamentos en un dispositivo de suministro de dosis unitarias, previamente llenado, puede eliminar la necesidad de aditivos antimicrobianos o de otros conservantes tales como el fenol o el metacresol, que se encuentran en muchas formulaciones de soluciones de productos farmacéuticos. Es un hecho conocido que la administración intradérmica de compuestos fenólicos y de otros conservantes provoca daños localizados en los tejidos, lo que se evita con el uso del método de suministro con reconstitución del medicamento *in situ* de esta invención.

Un beneficio adicional es la respuesta inmune mejorada que puede conseguirse con vacunas SFD administradas con dicho dispositivo de inyección previamente llenado, tal como en esta invención. Dichas vacunas SFD se describen en la Solicitud de Patente norteamericana pendiente conjuntamente con esta y de número de serie 10/299.012, depositada el 19 de noviembre de 2002.

El dispositivo de suministro intradérmico de medicamento, el cartucho y el método de suministro de un medicamento a un recipiente se describirán en lo que sigue con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales se muestran realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, como se comprenderá por los expertos en esta técnica, es la intención que los dibujos sean meramente ilustrativos de realizaciones preferidas, y esta invención no debe interpretarse como limitada a las realizaciones ilustradas en los dibujos, en los cuales los mismos números se refieren a elementos similares en todos ellos.

En las Figuras 1 y 2 se muestra una realización del cartucho 20 para uso con un dispositivo de suministro

intradérmico de medicamento. El cartucho 20 incluye un cuerpo 22 que tiene un paso 23 que se extiende a través del cuerpo 22 y a través de los extremos opuestos 26 y 28. También se han mostrado en la Figura 1 unas pantallas o deflectores opcionales 49. El paso 23 está obturado o herméticamente cerrado en los extremos opuestos 26 y 28 del cuerpo 22 por unas películas o membranas poliméricas, preferiblemente películas de poliolefina 30 y 32, respectivamente, que presentan una presión de destrucción de menos de 10 atmósferas y, de la forma más preferida, de menos de 5 atmósferas. El cartucho 20 se ajusta dentro de la cámara 29 definida por las dos porciones de alojamiento 42 y 45. Una acanaladura anular opcional 51 del cartucho 20 se ha proporcionado en la porción media del cuerpo 22 para su facilidad de manejo.

La Figura 6 muestra la relación del cartucho 20 con una junta tórica opcional 61, que ayuda a la colocación apropiada del cartucho 20 y proporciona un cierre estanco al fluido cuando el cartucho 20 está asegurado en el interior de la cámara 29, formada por las porciones de alojamiento 42 y 45. Es posible conseguir un cierre estanco al fluido sin utilizar una junta tórica, en cuyo caso esta será omitida del conjunto. Como se muestra en la Figura 6, la porción de alojamiento 42 que contiene la microaguja 50, contiene una porción roscada macho 43 que le permite ser fijada de forma liberable o desmontable a la porción de alojamiento 45. La porción de alojamiento 45 contiene, preferiblemente, un elemento de ajuste Luer 46 y tiene una porción roscada hembra 44, configurada para recibir la porción roscada 43 de la porción de alojamiento 42. Las porciones de alojamiento 42 y 45 se ajustan entre sí para formar un cierre estanco al fluido cuando todos los componentes se aseguran en su interior. Esta forma de unión también garantiza un cierre estanco al fluido con respecto a la junta tórica 61. El uso de los conectadores roscados 43 y 44 garantiza una presión más uniforme a lo largo y ancho de la superficie de la junta tórica. Puede emplearse también una segunda junta tórica 52, que se colocará en el extremo opuesto del cartucho 20 y la porción de alojamiento 45 (véase la Figura 4).

La Figura 4 muestra una segunda realización en la que la porción de alojamiento 42 ha sido adaptada para su uso con una superficie microerosionadora 62. La porción de alojamiento 42 tiene un rebaje opcional 71 destinado a recibir la junta tórica 61. El rebaje 71 coloca la junta tórica 61 en su lugar con el fin de sujetar el cartucho 20 en una posición deseada con respecto a una salida 65 en comunicación de fluido con un tubo o canal 64. El canal 64 se encuentra entonces en comunicación de fluido con la cámara interior 29, la cual contiene el cartucho 20. Durante el uso, el contenido del cartucho 20 pasará a través de la salida 65 hasta el canal 64 y a lo largo de unos pasos 63 situados a los lados de la porción de alojamiento 42, de tal manera que el medicamento es transportado hasta el lugar de administración 62.

Con respecto a la conexión o unión liberable entre las porciones de alojamiento mostradas en las realizaciones preferidas anteriores, se han contemplado también medios distintos de la disposición roscada de roscas macho y hembra ilustrada, tales como un rozamiento o un sujetador con acción de resorte que implica un rebaje y un saliente elásticamente cargado, o similar, que coopera con un rebaje para bloquear las mitades en su lugar.

Las Figuras 5 A-D muestran un esquema de una realización de un dispositivo de microaguja en diversas etapas de su descarga. Esta realización incorpora elementos de perforación para romper mecánicamente las membranas 30, 32. La versión alternativa que se ilustra contiene un alojamiento integral 80 que define una cámara 79 en cuyo interior se coloca el cartucho 20. El alojamiento 80 contiene una microaguja 50 integral o de una pieza con un saliente 81, capaz de romper mecánicamente la película polimérica 30, 32 colocada en un extremo 26, 28 del cartucho 20, y de proporcionar comunicación de fluido con el paso 23 del cartucho al romperse la película polimérica. Un depósito 82 de contención de fluido contiene un saliente 83 dotado de cierta forma, dentro de la cámara 85 del depósito, que es capaz de romper la película polimérica colocada en un extremo 26, 28 del cartucho y proporciona una comunicación de fluido con el paso 23 del cartucho al romperse la película polimérica. El depósito 82 de contención de fluido contiene un elemento de cierre hermético u obturación 84 en el extremo opuesto al del saliente. El elemento de obturación 84 es susceptible de desplazarse cuando se aplica presión en él, con lo que desplaza el fluido contenido en el interior de la cámara 85 y a través de un paso existente en el saliente 83 (no mostrado), y al interior del paso 23 del cartucho, disolviendo el medicamento contenido dentro de él para formar una solución del medicamento. Alternativamente, el saliente 83 es macizo y se utiliza un paso secundario para permitir la comunicación de fluido. La solución de medicamento es forzada entonces a pasar a través microaguja hueca 50. El depósito 82 de contención de fluido es movable dentro de la cámara 79 del alojamiento 80. Juntos, los elementos 80 y 82 forman un cierre estanco al líquido con los lados de la cámara 29. El movimiento del depósito 82 de fluido provoca que las películas poliméricas se rompan mecánicamente por el saliente de microaguja integral 29 y el saliente 83. La rotura de las películas poliméricas puede ser simultánea o no. Es también posible seleccionar películas que no requieran una rotura mecánica sino que, en lugar de ello, puedan romperse únicamente por presión de fluido, así como modificar el dispositivo apropiadamente de manera que contenga una microaguja sin uno o ambos del saliente integral 29 y el saliente 83, dependiendo de la colocación de la película polimérica en el extremo 26, 28 del cartucho. El saliente y el saliente de microaguja integral están alineados coaxialmente en esta realización.

Como se comprenderá por la anterior descripción de los aspectos de la invención y por los siguientes ejemplos, el método para suministrar un medicamento a un destinatario o receptor, así como el dispositivo de suministro de medicamento de esta invención, suministran, preferiblemente, el medicamento a una presión relativamente moderada a los receptores, en comparación con otros dispositivos que requieren una presión menor, tales como

dispositivos subcutáneos. En algunas realizaciones del dispositivo de suministro de medicamento, la presión de fluido es suministrada a la entrada del cartucho por un dispositivo de suministro de fluido manualmente compresible, tal como una jeringuilla o un bulbo susceptible de aplastarse, o una vejiga. En otras realizaciones de la invención, la presión de fluido es suministrada por medio de una bomba. En el caso de membranas destruibles por presión, se desea tener una presión de destrucción de las membranas destruibles 30 y 32 de entre 1,2 y 10 atmósferas, o, más preferiblemente, de menos de 5 atmósferas y, de la forma más preferida, de entre 1,5 y 4 atmósferas, por facilidad de funcionamiento. Estos intervalos limitados no se aplican para membranas que sean destruibles mecánicamente. El paso 23 a través del cuerpo del cartucho 20 sirve como un vaso o depósito que contiene un medicamento adecuado. Como se ha expuesto en lo anterior y se describe adicionalmente más adelante, el medicamento puede ser cualquier medicamento, producto médico o vacuna, o bien combinaciones de los mismos que se utilicen en la prevención, alivio, tratamiento o cura de enfermedades. Más adelante se exponen ejemplos de tales medicamentos. En la realización divulgada, el paso 24 incluye una dosis unitaria de un medicamento en polvo.

Como se muestra en la Figura 1, el cuerpo 22 del cartucho es, preferiblemente, cilíndrico y tiene una acanaladura intermedia o central con forma de V o de U 51 para su facilidad de manejo, y, en el caso de que el cartucho sea reemplazable, las porciones de cuerpo situadas en lados opuestos de la acanaladura central 51 pueden ser simétricas, de tal manera que el cartucho 20 puede ser cargado dentro del dispositivo de suministro intradérmico de medicamento que se describe más adelante en cualquier orientación, con lo que se evitan errores en el ensamblaje del dispositivo. El paso 23 es, preferiblemente, cilíndrico, pero puede haberse conformado también en forma de reloj de arena, rectangular, o haberse conformado con otra configuración, dependiendo del medicamento, de los medios de accionamiento y de otras consideraciones.

Por la descripción de la Solicitud norteamericana publicada N° 2003/0050602, publicada el 13 de marzo de 2003, se demuestra que el suministro intradérmico produce una contrapresión más elevada que lo que lo hace el suministro subcutáneo y, en algunos aspectos de la invención, el dispositivo se sirve de la contrapresión (de entre aproximadamente 0,175 kg/cm² y aproximadamente 1,4 kg/cm² –entre aproximadamente 2,5 psi y aproximadamente 20 psi–) para ayudar a la reconstitución sustancialmente simultánea del material secado, dentro del dispositivo, y al suministro de ese material reconstituido a un sujeto. En el caso de suministro epidérmico, la presión de retroceso o contrapresión es generada por el cierre hermético por contacto del dispositivo contra la piel o, alternativamente, por el dimensionado de tales conductos que conducen hasta la piel.

El dispositivo de la Figura 12 muestra aspectos de la invención que incorporan el suministro automático del fluido de reconstitución a través de una bomba. El alojamiento 45 y 52 contiene un depósito 196 y un dispositivo de accionamiento o impulsión 200. El depósito 196 contiene el fluido de reconstitución, que, cuando el dispositivo es activado, es expelido por el dispositivo de impulsión 200 primeramente hasta el cartucho 20 y, a continuación, hasta un microdispositivo que está acoplado al paciente. El dispositivo de impulsión 200 puede ser un resorte Bellville, una bomba adecuada u otro mecanismo de impulsión conocido en la técnica. Dispositivos de impulsión a modo de muestra pueden ser adaptados a partir de mecanismos descritos en la Solicitud de Patente norteamericana número 10/112.757, depositada el 4 de febrero de 2002, y en las Patentes norteamericanas números 6.702.779 y 6.656.147, todas las cuales describen tales mecanismos de impulsión en detalle.

Cuando se activa el dispositivo de impulsión, el fluido fluye desde el depósito 196 a través de un primer conducto 265, y fluye pasando por la membrana destruible 30 existente en el cartucho 20, a través del paso 23, a través de la membrana destruible 32, a través del conducto 65, hasta la(s) microaguja(s) 50, y al interior del paciente. Las membranas destruibles pueden ser destruidas mecánicamente, tal como se ha explicado en lo anterior, o por presión de fluido generada por el dispositivo de impulsión 200.

El depósito 196 de las realizaciones preferidas se ha dimensionado para contener un fluido de reconstitución destinado a reconstituir una dosis unitaria de una sustancia contenida en el cartucho 20, destinada a suministrarse al paciente. Preferiblemente, las membranas 30 y 32 y los conductos 265 y 65 forman un cierre estanco al fluido con el cartucho 20, y las membranas 30 y 32 son destruidas justo antes del suministro del fluido al paciente. Una pared exterior 262 soporta uno o más miembros 50 de penetración en la piel, en este caso, microagujas. En algunas realizaciones, se han dispuesto microperforadores o microerosionadores en un conjunto geoméricamente ordenado de filas y columnas, separados unos de otros por una distancia sustancialmente uniforme. Típicamente, los miembros 50 de penetración en la piel son microagujas que sobresalen de la pared exterior 262 en una longitud adecuada para acceder al compartimiento intradérmico, y que están dispuestas en un conjunto geoméricamente ordenado, diseñado para suministrar una cantidad efectiva de una sustancia a través de la piel de un paciente, a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado. Típicamente, el conjunto geoméricamente ordenado de agujas tiene un área de entre aproximadamente 1 cm² y aproximadamente 10 cm², y, preferiblemente, de entre aproximadamente 2 cm² y 5 cm².

El dispositivo de la Figura 13 muestra otro aspecto de la invención que incorpora un elemento de perforación deslizante. En esta realización, la porción de alojamiento 42 ha sido adaptada para utilizarse con una superficie microerosionadora 62. La porción de alojamiento 42 se ha fijado a la porción de alojamiento 45. El acoplamiento de las dos porciones de alojamiento independientes 45 y 42 es por medio de una conexión estanca al fluido que puede

5 conseguirse por métodos bien conocidos en la técnica, entre otros, la soldadura por ultrasonidos. Alternativamente, las porciones de alojamiento 45, 42 pueden estar formadas íntegramente a partir de una sola pieza. En algunos casos, puede ser deseable tener las porciones de alojamiento 45, 42 permanentemente fijadas y, en otros casos, puede utilizarse una fijación liberable. La cámara interior 29 está formada dentro de las porciones de alojamiento 45 y 42. La cámara 29 contiene el cartucho 20, en una posición deseada con respecto a una salida 65 que está en comunicación de fluido con el tubo o canal 64. El cartucho 20 se encuentra acoplado de forma deslizante a las paredes de la cámara 29, de tal manera que se mantiene un cierre sustancialmente estanco al fluido; con todo, el cartucho 20 es libre de desplazarse axialmente dentro de la cámara 29. Opcionalmente, el cartucho 20 se ha formado integralmente dentro de la cámara 29 y no es movable. De manera opcional, en el extremo distal de la cámara 29 existe un elemento de perforación 350. El canal 64 se encuentra entonces en comunicación de fluido con el interior de la cámara 29, la cual contiene el cartucho 20. Durante el uso, el contenido del cartucho 20 pasará a través de la salida 65, al canal 64 y a lo largo de los pasos 63, en este caso, situados en la porción central de la porción de alojamiento 42, de tal manera que el medicamento es transportado hasta el lugar de administración 62. Alternativamente, en el caso de utilizar una microaguja, el medicamento es transportado al interior del paciente a través de la microaguja.

10 La cámara 29 también alberga un carro deslizante 500, que tiene un extremo distal 545 y un extremo proximal 535. En el extremo distal 545 del carro 500 se encuentra un elemento de perforación 83. El carro 500 tiene también una cavidad 565 y un paso 583 que están en comunicación de fluido. Una porción exterior 520 del carro 500 se acopla o contacta con las paredes de la cámara 29, de tal modo que el carro 500 es deslizante a lo largo de una dirección axial. Adicionalmente, el acoplamiento de la porción exterior 520 del carro 500 a las paredes es sustancialmente estanca al fluido, de tal manera que el fluido es, preferiblemente, encaminado a través de la cavidad 565 y, subsiguientemente, a través del paso 583.

15 La porción de alojamiento 45 puede contener un elemento de ajuste Luer 46 u otro elemento de ajuste, de tal manera que puede fijarse un dispositivo de suministro de fluido, tal como se ha descrito previamente, al alojamiento 45. Como el dispositivo de la Figura 13 se fija en un dispositivo de suministro de fluido, o conducción de fluido, el extremo proximal 535 del carro 500 interfiere o se interpone con el extremo distal del dispositivo o conducción de suministro de fluido, de tal manera que el carro 500 es desplazado axialmente en la dirección distal, o de alejamiento, hasta un punto tal, que el elemento de perforación 83 perfora la membrana 32. Alternativamente, el desplazamiento axial del carro 500 dentro de la cámara 29 se lleva a cabo por la presión de fluido del aporte de fluido que incide en la mitad proximal del carro 500, dentro de la cámara 29, y no se requiere ninguna interferencia o interposición del carro y el extremo distal del dispositivo de suministro de fluido. El dispositivo es entonces accionado de tal manera que el fluido es expelido desde el dispositivo de suministro de fluido, a través de la cavidad 565 y del paso 583, al interior del cartucho 20, el cual alberga el medicamento, según se ha descrito en lo anterior. Alternativamente, en una realización particular, la presión de fluido se acumula en el interior del cartucho 20 de tal forma que el cartucho 20 es desplazado en sentido distal, o de alejamiento, dentro de la cámara 29, de manera que el elemento de perforación 350 perfora la membrana 30. En otra realización, el cartucho 20 es desplazado en sentido distal por el contacto con el extremo distal 454 del cartucho 500, de tal manera que, una vez que la membrana 32 ha sido perforada, el cartucho 500 continúa desplazándose en sentido distal hasta que el elemento de perforación 350 se abre paso en la membrana 30. En otra realización en la que el cartucho 20 se ha formado integralmente con, o se ha fijado a, las paredes de la cámara 29, la destrucción de la membrana 30 se lleva a cabo únicamente por presión.

20 Como se comprenderá, el dispositivo de suministro de medicamento y el cartucho de esta invención pueden ser utilizados para suministrar diversas sustancias, incluyendo medicamentos, a través de una vía intradérmica o epidérmica, que se utilizan en la prevención, el diagnóstico, el alivio, el tratamiento o la cura de enfermedades. Además, ciertos aspectos del dispositivo de suministro de la invención pueden ser de utilidad en otras vías de administración, tales como, entre otros, el suministro parenteral, subcutáneo, intramuscular o intravenoso. Los medicamentos que pueden suministrarse por los dispositivos y métodos de suministro de medicamentos de la invención pueden adoptar otras formas diferentes del polvo SFD específico que se ha descrito anteriormente, tales como, entre otras, polvos liofilizados, partículas, soluciones y suspensiones. Específicamente, pueden suministrarse también por los dispositivos y métodos de la invención medicamentos en forma de partículas, partículas microscópicas o micropartículas, nanopartículas, que son arrastradas para formar una suspensión. Una lista no exhaustiva de sustancias aplicables puede incluir, por ejemplo, (i), productos médicos tales como agentes antiangiogénesis, antisensoriales, antiúlceras, butorfanol, calcitonina y sus análogos, inhibidores de COX-II, desmopresina y sus análogos, dihidroergotamina, agonistas y antagonistas de dopamina, enkefalinas y otros péptidos opioides, hormona del crecimiento y sus análogos (incluyendo la hormona de liberación de hormona del crecimiento), antagonistas de la hormona del crecimiento, supresores de IgE, insulina, insulintropina y sus análogos, quetamina, quiril, hormona de liberación de hormona leutenizante, y sus análogos, lidocaína, metoclopramida, midazolam, analgésicos narcóticos, inhibidores de la neuraminidasa, nicotina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, oligosacáridos, ondansetrona, hormona paratiroidea y sus análogos, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de la prostaglandina, prostaglandinas, receptores solubles recombinatorios, escopolamina, agonistas y antagonistas de la serotonina, sildenafil, terbutalina, vasopresina; (ii) vacunas con o sin portadores / adyuvantes, tales como los profilácticos y agentes terapéuticos (incluyendo, pero sin limitarse a ellos,

proteína subunitaria, péptidos y polisacáridos, conjugados de polisacáridos, toxoides, vacunas basadas en la genética, células completas vitalmente atenuadas, reclasificadas, desactivadas, vectores virales y bacterianos), en correspondencia con la artritis, el cólera, la adición a la cocaína, el HIB, el meningococo, el sarampión, las paperas, la rubéola, la varicela, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, la fiebre de dengue, el virus sincitial respiratorio, el neumococo, el estreptococo, el tífus, la gripe, la hepatitis, incluidas las hepatitis A, B, C y E, la poliomiéltis, el HIV, la paragripe, el rotavirus, el CMV, la chlamydia, la hemofilia no tipificable, la moraxella catarrhalis, el virus del papiloma humano, la tuberculosis, incluyendo BCG, la gonorrea, el asma, la arterosclerosis, la malaria, la otitis media, la E-coli, el Alzheimer, el H. Pylori, la salmonella, la diabetes, el cáncer y el herpes simple; y (iii) otras sustancias de todas las terapias principales, tales como agentes para el catarro común, antiadicciones, antiinfecciones, analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, agentes antialérgicos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antidepressivos, antidiuréticos, antieméticos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, preparaciones antimigraña, preparaciones para la enfermedad antitrombótica, agentes antináuseas, antineoplásicos, contra la obesidad, antiosteoporosis, medicamentos contra el Parkinson, antipruríticos, antisépticos, antipiréticos, antitúrsivos, anticolinérgicos, antagonistas de la benzodiacepina, agentes de estimulación de los huesos, dilatadores bronquiales, estimuladores del sistema nervioso central, corticosteroides, hormonas, hipnóticos, inmunosupresores, mucolíticos, prostaglandinas, proteínas, péptidos, polipéptidos y otras macromoléculas, sicoestimuladores, tratamiento de la rinitis, sedantes, hipofunción sexual, tranquilizantes y vitaminas, incluida la B 12.

20 EJEMPLO 1

Se preparó insulina secada por congelación con rociamiento (SFD –“Spray-Freeze Dried”) de la manera de conformidad con las Solicitudes de Patente norteamericanas de Números de Serie 60/419.959 y 10/299.012, depositadas, respectivamente, el 22 de octubre de 2002 y el 19 de noviembre de 2002. Se colocaron cantidades correspondientes a una sola dosis de una formulación en polvo de insulina en el cartucho de dispositivos de acuerdo con lo mostrado en la Figura 1, y este se cerró herméticamente. El cartucho fue entonces colocado en la cámara del dispositivo de manera tal, que los extremos se alinearon con la entrada y con la salida. Se empleó como microdispositivo una aguja de calibre 34, de 1,0 mm, con una salida de lumbra lateral adicional. Una microjeringuilla de vidrio se llenó con diluyente y se colocó dentro del elemento de ajuste Luer. El conjunto del microdispositivo de suministro se colocó contra el costado de un animal con diabetes y se apretó o hizo descender el émbolo de la jeringuilla, con lo que se reconstituyó el polvo de insulina, que fue entonces inyectada en el animal. Se tomaron muestras de sangre a los 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 300 y 480 minutos. Se registraron en cada instante temporal los niveles de glucosa en sangre y de insulina. Los resultados se muestran en la Figura 7, para la insulina SFD (8,1 IU) y para la SQ humulina insulina (10 IU), y en la Figura 8 para la insulina SFD / trehalosa (10,2 IU) y para la SQ humulina (10 IU).

Los resultados se analizaron. Se encontró que C_{max} era mucho más alto para reconstitución / suministro ID [intradérmico] de las formulaciones de insulina que para las inyecciones de SQ humulina. La reconstitución y suministro ID permitió una puesta en marcha de la absorción más rápida en comparación con SQ, según se midió por t_{max} (t_{max} reconstitución = 51 minutos, frente a t_{max} SQ = 120 minutos). Las formulaciones de insulina utilizadas durante esta prueba se almacenaron en un aparato desecante a la temperatura ambiental durante 4 meses (Ins / Tre) y 10 meses (Ins solo) Ambas formulaciones conservaron su actividad y llegaron fácilmente a solución en el momento de la inyección.

45 EJEMPLO 2

A fin de cuantificar el nivel o magnitud de la dosis emitida, se inyectó medicamento en un animal sacrificado utilizando dispositivos de acuerdo con la Figura 1. Los dispositivos contenían insulina SFD / trehalosa en dosis de 10,9 UI a 13,09 UI, y se fijaron a depósitos de diluyente que contenían 25 μ l, 50 μ l, 100 μ l o 150 μ l de diluyente. El diluyente utilizado era una inyección de USP de cloruro de sodio al 0,9%. Los dispositivos fueron aclarados o enjuagados con 500 μ l de solución EDTA tras cada inyección. Los aclarados fueron analizados utilizando HPLC para determinar la dosis no emitida. La dosis emitida se calculó por la diferencia. Los resultados se muestran en la Figura 9. La dosis emitida para 25 μ l es del 79,6%. La dosis emitida para 100 μ l es del 92,6%. Existe una pérdida de solo el 13% en la dosis emitida con una reducción del 75% en el volumen de diluyente. Esta reducción en el volumen de inyección de la dosis emitida es beneficiosa para reducir la incomodidad asociada con la inyección.

Las formulaciones de insulina utilizadas se almacenaron en un armario desecante a la temperatura ambiental durante 4 meses (Ins / Tre) y 10 meses (Ins solo).

60 EJEMPLO 3

Se secó plásmido de luciferasa (pCMV-Luc, de la Aldevron, 2 μ g/ml en H₂O) por congelación con rociamiento, y se cargó dentro de cartuchos por el procedimiento anteriormente descrito. Cada cartucho se cargó de manera que contuviese 10 μ g de plásmido. El cartucho cargado se insertó en un alojamiento que estaba en comunicación directa con una jeringuilla con 1 cc de tuberculina, configurada para su ajuste por salto elástico. El propio alojamiento estaba

5 integrado con un dispositivo microerosionador de acuerdo con lo mostrado en la Figura 4, con un camino o recorrido de fluido que terminaba en una abertura de lumbrera, justo por encima de la superficie erosionadora, de tal manera que el medicamento reconstituido fluía sobre la piel situada frente a la superficie erosionadora durante la administración. La jeringuilla estaba cargada con 250 μ l de solución salina normal. Una vez compensado el espacio
10 muerto del dispositivo, la cantidad de SFD-plásmido reconstituida que se suministró era de aproximadamente 50 μ l. La jeringuilla se apretó lentamente, con lo que reconstituyó de inmediato el SFD-plásmido y se liberó una gota de 50 μ l de solución plásmida sobre el espinazo rasurado de una rata marrón de Noruega. El dispositivo microerosionador se hizo pasar entonces sobre la solución plásmida 4 veces en pasadas alternas hacia arriba y hacia abajo. Este procedimiento se repitió en otros cuatro lugares para obtener 5 réplicas o reproducciones de la situación. Los
15 lugares tratados se diseccionaron 24 horas después del tratamiento y se analizaron en lo referente a su luminiscencia frente a piel sin tratar. El gráfico de la Figura 11 muestra los resultados del análisis. En la Figura 11, RLU = Unidades de luminiscencia relativa, B/G = Fondo ("Background") (control negativo), y el dispositivo de reconstitución / suministro era el dispositivo microerosionador de la Figura 4.

20 Los lugares tratados con el plásmido de luciferasa reconstituido produjeron luminiscencia significativamente por encima del control negativo. Puede concluirse, en consecuencia, que las células de la piel de la rata se infectaron por traspaso con el plásmido de luciferasa y se produjo proteína de luciferasa. Pueden sacarse algunas conclusiones de estos datos. El procedimiento de SFD no anuló la capacidad del plásmido para infectar células por traspaso. El paso de un fluido a través del cartucho fue suficiente para reconstituir la SFD-plásmido. El dispositivo microerosionador accedió satisfactoriamente a las células vivas de la piel.

25 Se ha visto, por lo tanto, que se ha descrito y divulgado un dispositivo de suministro intradérmico que tiene una membrana, un microdispositivo y un medicamento, así como un método para suministrar medicamento al sujeto utilizando el dispositivo de suministro intradérmico. Resultará evidente que la presente invención se ha descrito aquí con referencia a ciertas realizaciones preferidas o proporcionadas a modo de ejemplo.

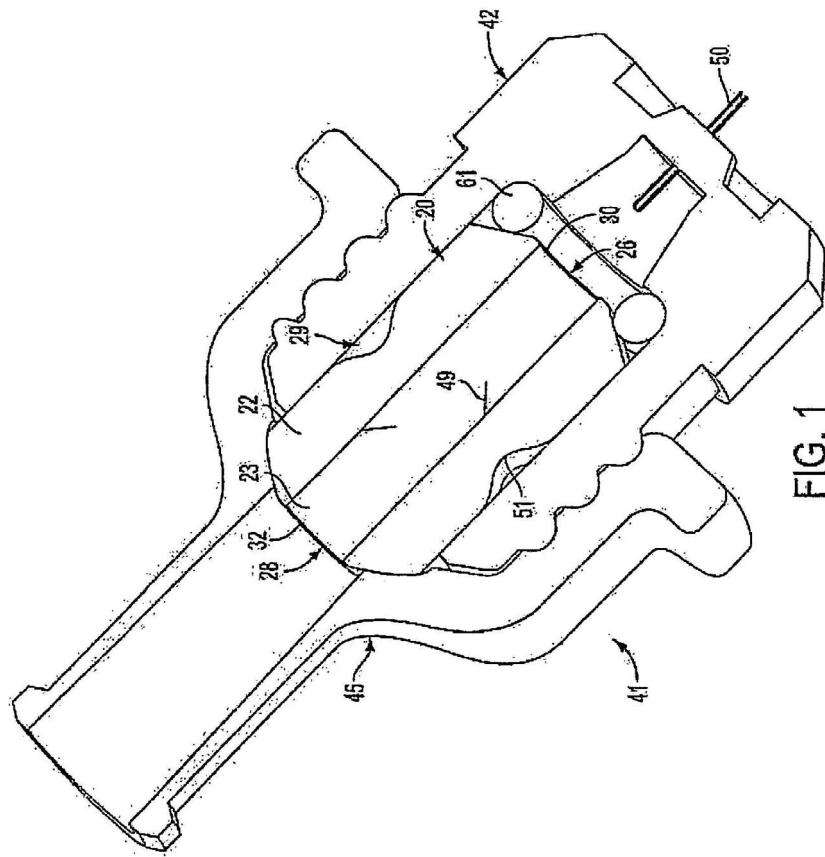
30

REIVINDICACIONES

- 1.- Un dispositivo de suministro dérmico que comprende:
- 5 un alojamiento (42; 45; 80), que comprende una cámara (29; 79), una lumbrera de entrada que se comunica con dicha cámara, y una lumbrera de salida que se comunica con dicha cámara; un medicamento en polvo seco; un microdispositivo de suministro (50), que comprende una pluralidad de agujas microscópicas o microagujas, seleccionadas de entre el grupo consistente en microagujas macizas, microagujas huecas, microerosionadores y combinaciones de los mismos, y que se ha dimensionado para penetrar en el *stratum corneum* o capa córnea, en el espacio intradérmico, o para romper la capa córnea, sin penetrar sustancialmente en la dermis subyacente; al menos una membrana destruible (30, 32), fijada formando un cierre hermético a una de dichas lumbreras con el fin de retener dicho medicamento en polvo dentro de dicha cámara (29; 79); y
- 10 un adaptador, que se comunica con dicha lumbrera de entrada y configurado para comunicarse con una fuente de suministro de un diluyente fluido y/o un depósito de fluido (82; 196) que contiene un diluyente fluido, de tal manera que el depósito se comunica con dicha lumbrera de entrada y está configurado para suministrar el diluyente fluido a la cámara y al microdispositivo de suministro,
- 15 **caracterizado por que** comprende un cartucho (20) que está retenido dentro de dicha cámara (29; 79) cuando se está utilizando, de tal manera que dicho cartucho comprende un paso (23), una abertura de recepción de fluido y una abertura de descarga de fluido, de modo que ambas aberturas se comunican con dicho paso, y comprende un conducto (63, 64, 65) en comunicación de fluido con dicha lumbrera de salida y con dicho microdispositivo de suministro (50).
- 20 2.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho conducto conduce a una superficie microerosionadora (52) y a una o más microagujas.
- 3.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual dicho medicamento en polvo está contenido dentro de dicho cartucho (20) y dicha al menos una membrana destruible (30, 32) está fijada formando un cierre hermético a al menos una de dicha abertura de cartucho al menos abierta.
- 30 4.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en el cual dicho microdispositivo de suministro (50) comprende uno o más salientes de interrupción de la capa córnea, seleccionados de entre el grupo consistente en microerosionadores, microcuchillas y microagujas.
- 35 5.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en el cual el depósito de fluido (82, 196) es un recipiente fijado permanentemente a dicho adaptador.
- 40 6.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, en el cual dicho adaptador es un conector Luer para conectar en comunicación de fluido dicho adaptador a una jeringuilla.
- 7.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en el cual dicha al menos una membrana destruible (30, 32) es destruible por la aplicación de presión a la misma.
- 45 8.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, que comprende adicionalmente un elemento de punzado o perforación mecánico (83) para punzar al menos una de dicha al menos una membrana destruible (30, 32).
- 50 9.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8, en el cual dicho adaptador comprende un tubo de entrada que se comunica con dicha lumbrera de entrada y dicha cámara (29; 79), que tiene un conector Luer configurado para recibir un tambor de jeringuilla.
- 10.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en el cual dicho alojamiento (42, 45) está formado por dos componentes liberables interconectados, y uno de dichos componentes incluye una cámara de recepción de cartucho cilíndrica (29).
- 55 11.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, en el cual dicho cartucho (20) comprende extremos opuestos y dichos extremos tienen superficies convexas, y dichas membranas destruibles (30, 32) comprenden película de poliolefina que tiene un espesor de entre 0,0076 mm y 0,0381 mm (entre 0,3 y 1,5 mils –milésimas de pulgada), estirada de forma tirante sobre cada una de dichas superficies convexas, en dichos extremos opuestos de dicho extremo unido a dichas superficies convexas, que cierra herméticamente u obtura dicho paso (23) y que presenta una presión de estallido de menos de 5 atmósferas.
- 60 12.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual dicha película de poliolefina
- 65

es una película de poliolefina orientada de forma preferencial, y dichas películas de poliolefina orientadas, estiradas sobre dichos extremos opuestos de dicho cartucho (20) están orientadas en ángulos diferentes.

- 5 13.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual dicha película de poliolefina orientada es una película de polietileno orientada uniaxialmente, de tal manera que dicha película de polietileno orientada uniaxialmente y dispuesta en uno de dichos extremos opuestos de dicho cartucho (20) está orientada aproximadamente en ángulo recto con respecto a la película de polietileno orientada uniaxialmente que está dispuesta en el extremo opuesto de dicho cartucho.
- 10 14.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-13, en el que dicho alojamiento está formado por dos láminas poliméricas termoconformadas opuestas, unidas entre sí, y en el cual dicho cartucho (20) está encapsulado entre dichas láminas que forman dicha cámara (29).
- 15 15.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con la reivindicación 14, de tal manera que dicho dispositivo de suministro de medicamento comprende adicionalmente un dispositivo de accionamiento o impulsión por presión, accionado manualmente, formado por al menos una de dichas láminas.
- 20 16.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual dicho dispositivo de suministro de medicamento comprende adicionalmente un dispositivo de impulsión por presión (200), formado entre dichas láminas y que se comunica con dicha entrada, y un difusor con forma generalmente de cono, formado entre dichas láminas en comunicación con dicha salida.
- 25 17.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-16, en el cual dichas membranas destruibles delgadas (30, 32) tienen una presión de estallido de menos de 5 atmósferas.
- 30 18.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-17, en el cual el alojamiento (42, 45; 80) es cilíndrica y comprende, adicionalmente, una abertura para recibir el cartucho.
- 19.- El dispositivo de suministro dérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-18, en el cual: dicho cartucho tiene extremos opuestos, dicho paso se extiende a través de dichos extremos opuestos de dicho cartucho, generalmente alineado coaxialmente con dichas lumbreras de entrada y salida de dicho alojamiento; y dicho medicamento en polvo está contenido en dicho paso, y unas membranas destruibles cubren dicho paso y están unidas a dichos extremos opuestos de dicho cartucho, obturando dicho paso.



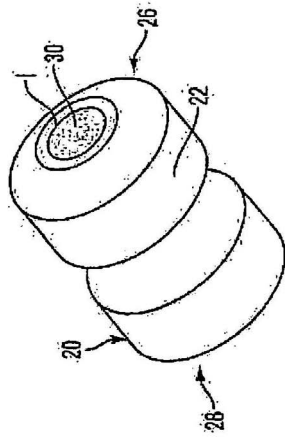


FIG. 2

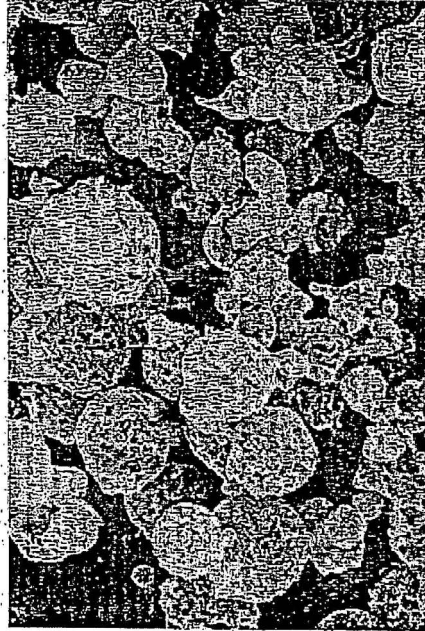


FIG. 3

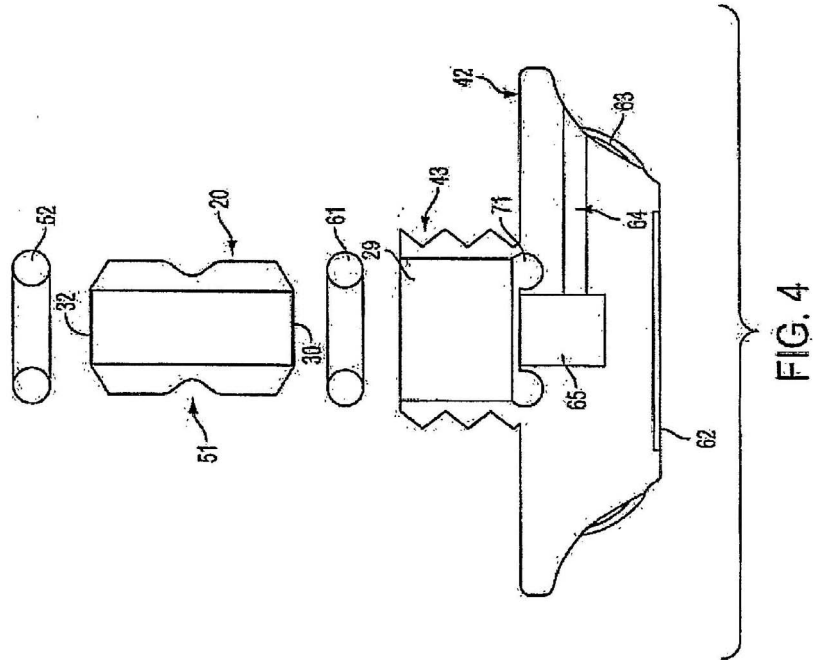


FIG. 4

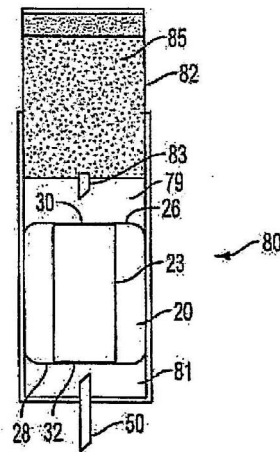


FIG. 5A

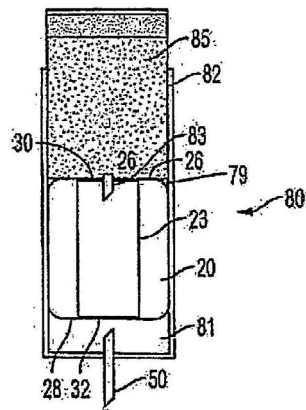


FIG. 5B

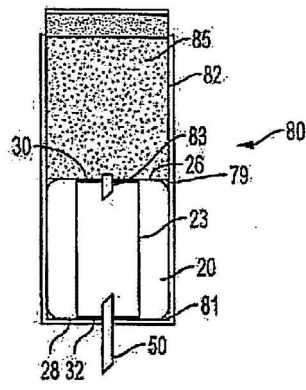


FIG. 5C

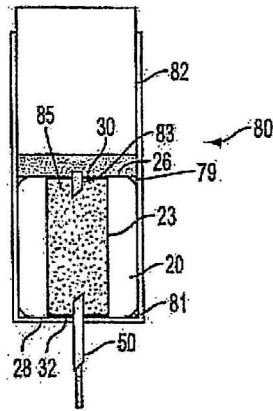


FIG. 5D

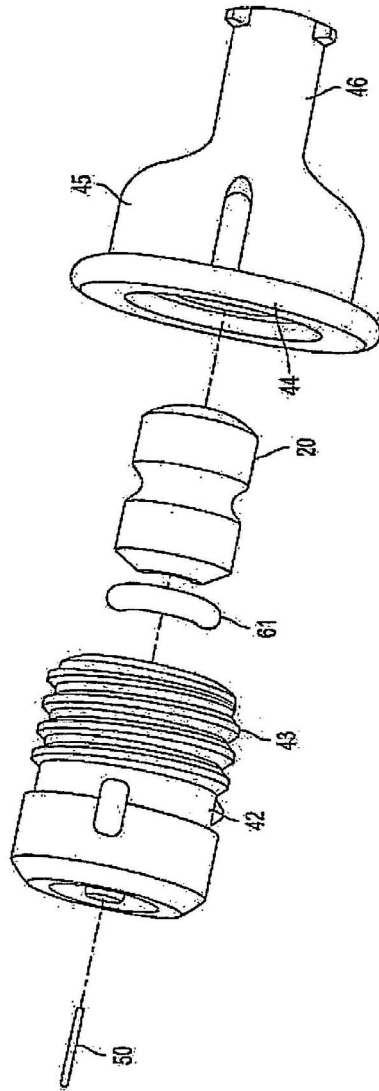


FIG. 6

RECONSTITUCIÓN-ID SOLO DE INSULINA

N = 3: RECONSTITUCIÓN-SUMINISTRO ID SOLO DE INSULINA SFD, 3,8 IU (PROM.) FRENTE A SQ HUMULINA INSULINA, 10 IU

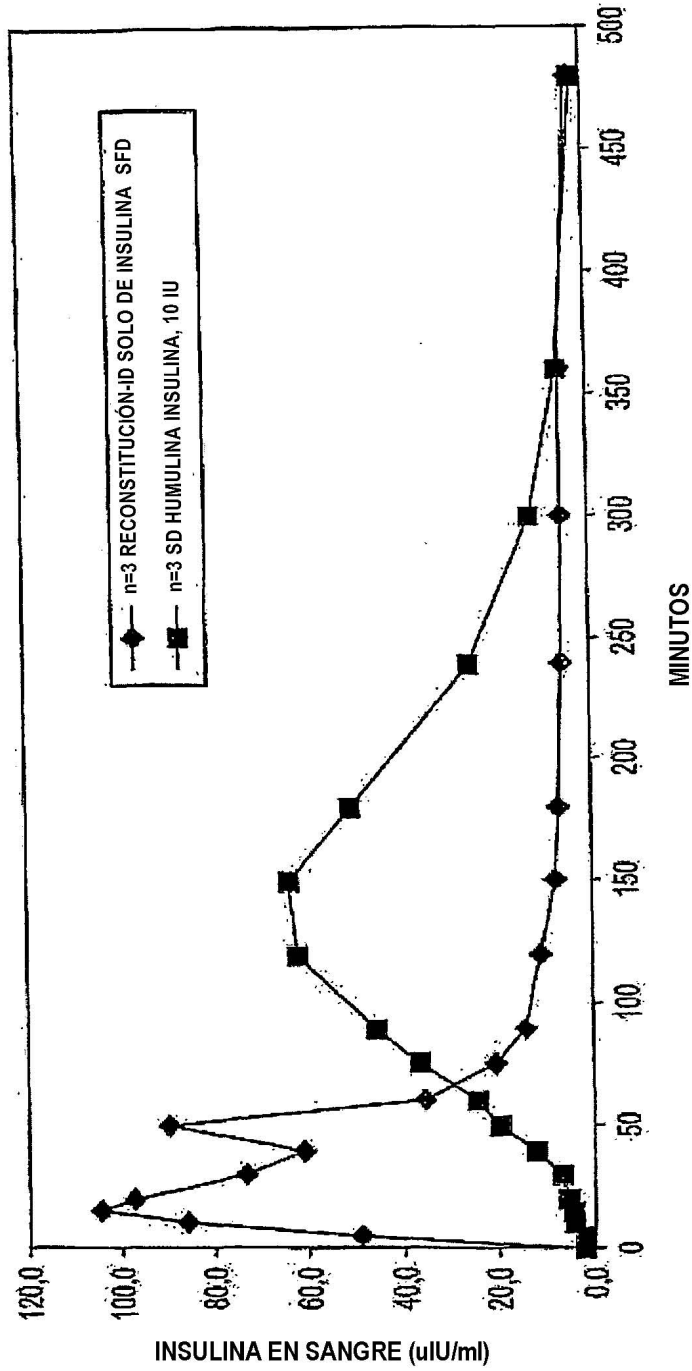
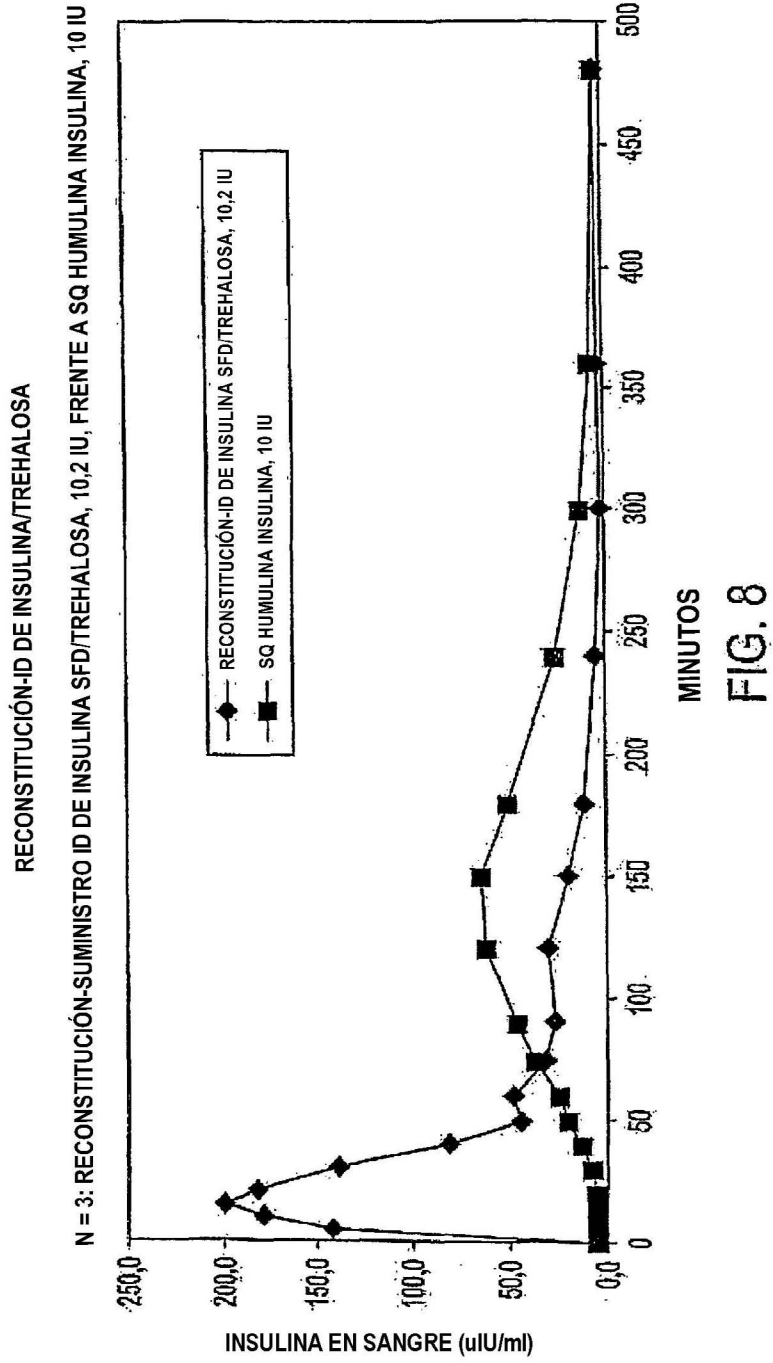


FIG. 7



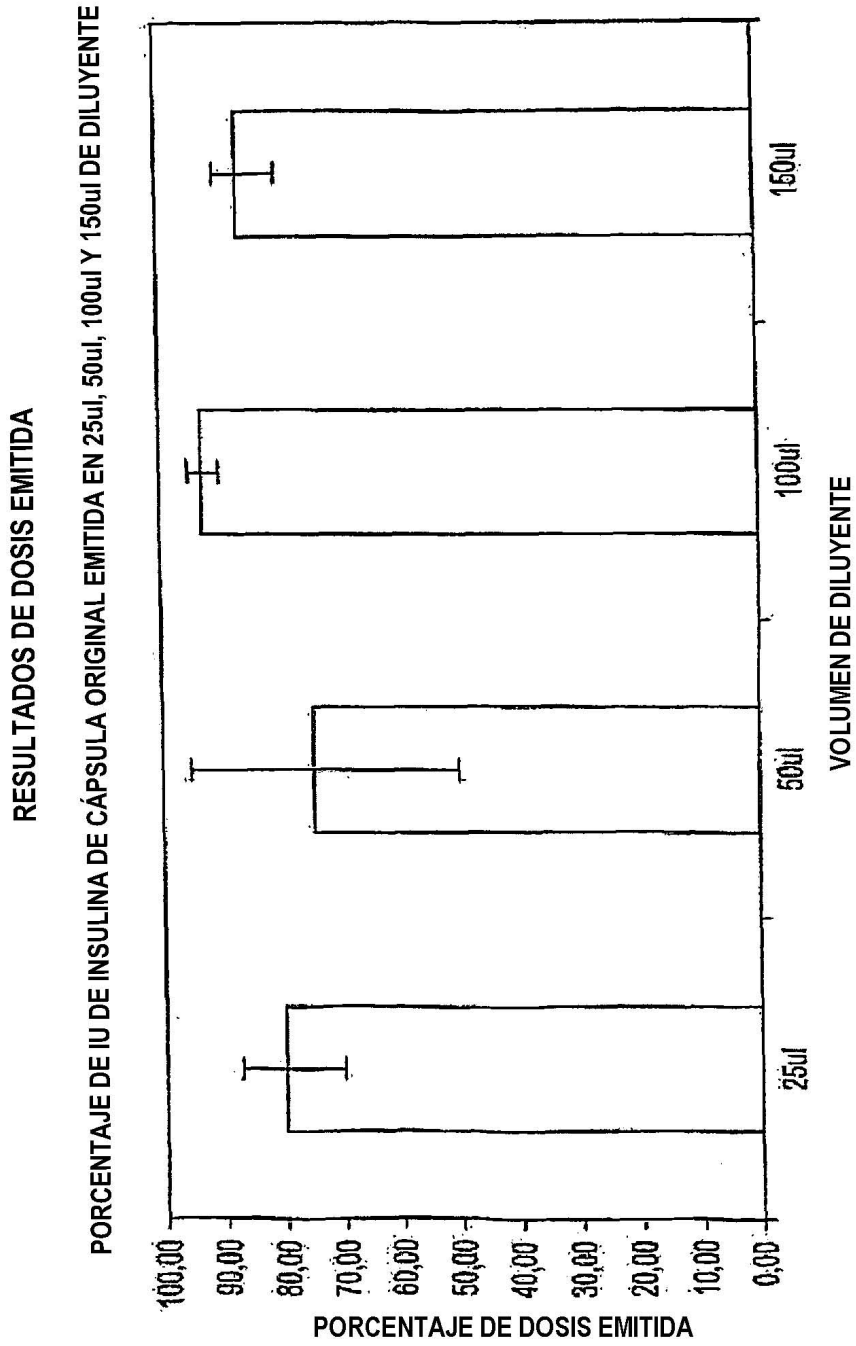


FIG. 9

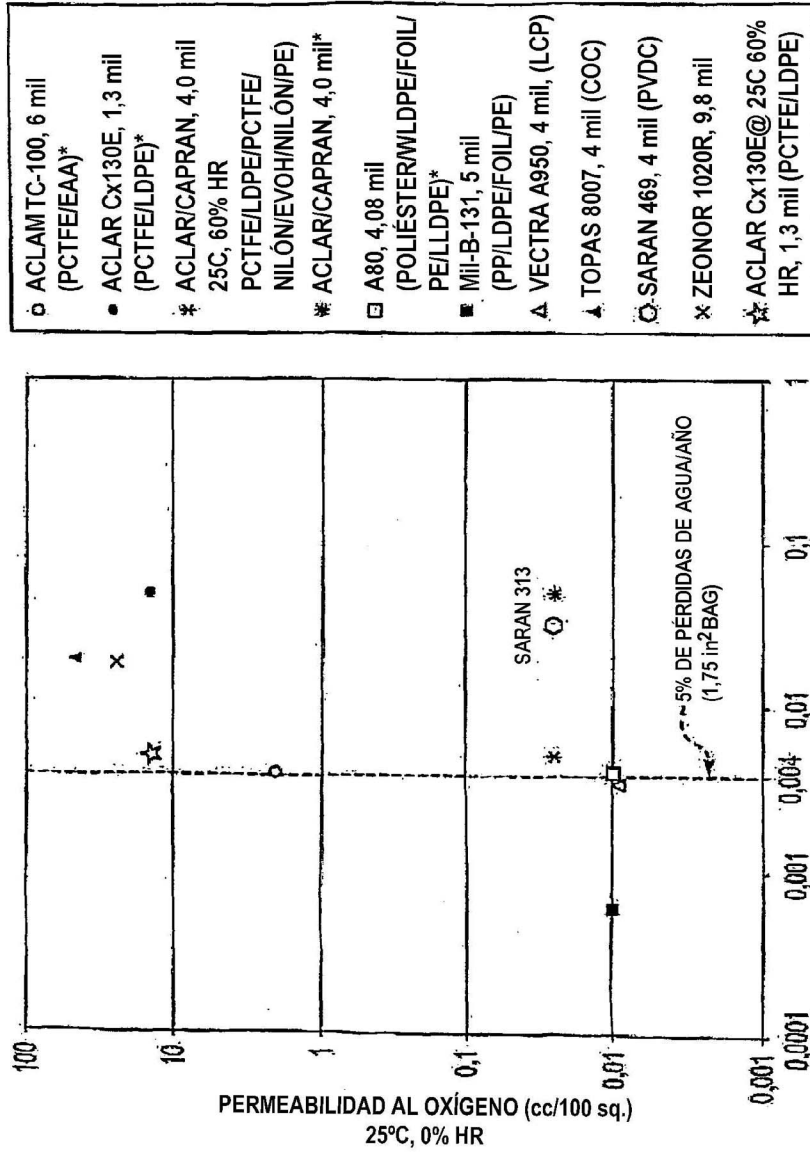


FIG. 10

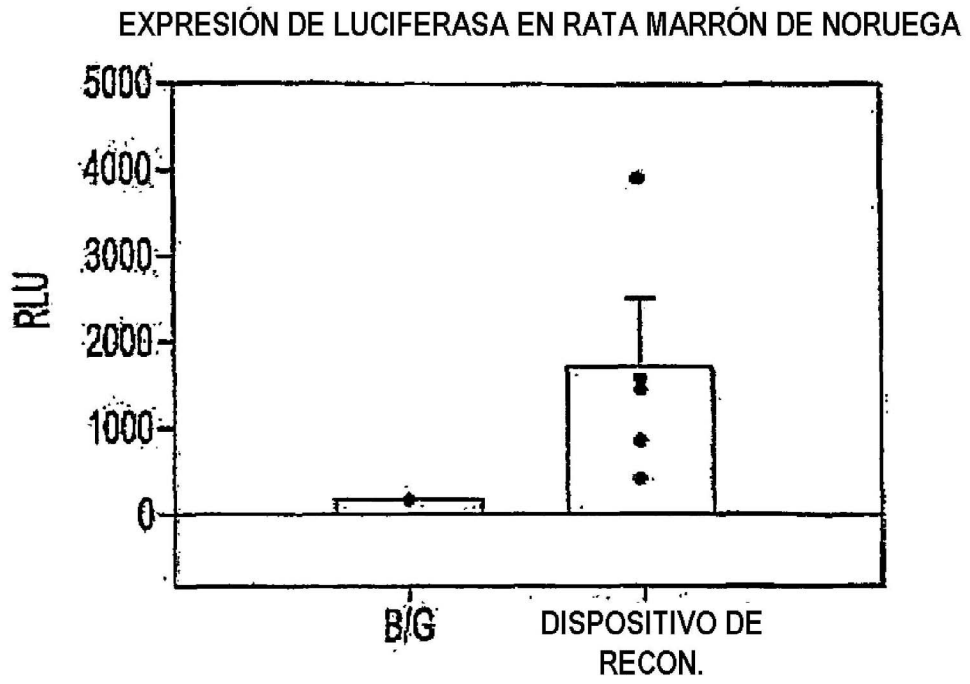


FIG. 11

FIG. 12

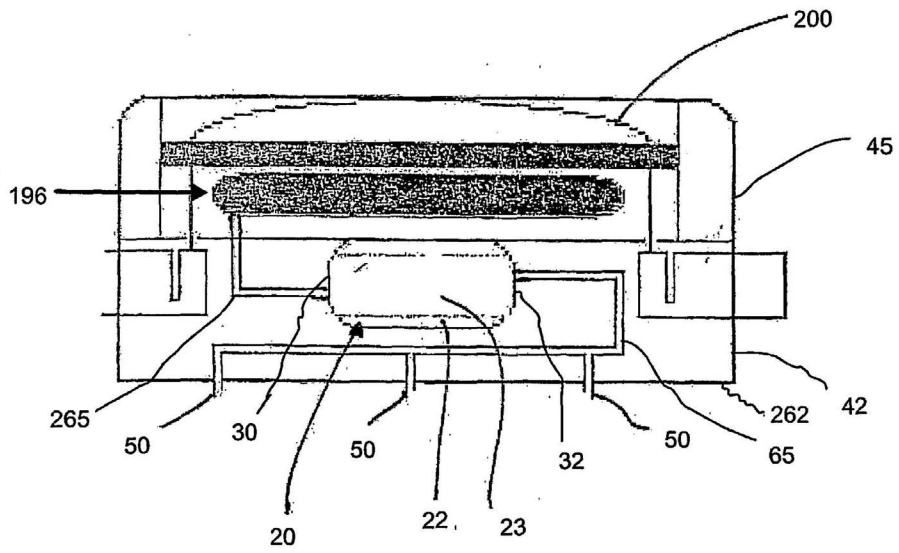


FIG. 13.

