

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 282**

51 Int. Cl.:  
**A61M 5/24** (2006.01)  
**A61M 5/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02798202 .4**  
96 Fecha de presentación: **11.09.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1432466**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Dispositivo de pluma basado en microaguja para la administración de fármacos**

30 Prioridad:  
**12.09.2001 US 318886 P**  
**12.09.2001 US 318913 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.12.2012**

73 Titular/es:  
**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)**  
**1 Becton Drive**  
**Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US**

72 Inventor/es:  
**PETTIS, RONALD;**  
**MARTIN, FRANK y**  
**KAESTNER, SCOTT**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 393 282 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

Dispositivo de pluma basado en microaguja para la administración de fármacos.

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general a dispositivos de pluma de administración de sustancias. Específicamente, la invención se refiere a un dispositivo de pluma de inyección y un método que incorporan sistemas de microaguja para la interfaz de usuario. Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional U.S. No. 60/318.913, titulada "Dispositivos de pluma basados en microaguja para administración de fármacos", presentada el 12 de septiembre de 2001, y de la solicitud de patente provisional U.S. No. 60/318.886, titulada "Dispositivos de pluma basados en microaguja para administración de fármacos y método", presentada también el 12 de septiembre de 2001.

15 Antecedentes de la Invención

Actualmente, están disponibles varios sistemas de pluma para administración subcutánea de sustancias. Estos sistemas de pluma utilizan típicamente agujas de calibre 31 que tienen una longitud de aproximadamente 8 mm y se utilizan para administrar a pacientes el contenido de un cartucho, tal como insulina, rápidamente y con el menor dolor posible. Detalles adicionales de administración intradérmica de fármacos se han descrito previamente en las solicitudes de patente U.S. No. de serie 09/835.243, presentada el 13 de abril de 1999, y No. de serie 09/417.671, presentada el 14 de octubre de 1999.

Aunque los sistemas de pluma actualmente disponibles utilizan diseños fabricados para maximizar la comodidad del paciente, existe una necesidad de un sistema de pluma de "microaguja" que pueda ofrecer una ventaja inherente en el dolor reducido y la sensación del usuario que resultan de la penetración mínima asociada con las microagujas extremadamente pequeñas utilizadas. Sin embargo, tales sistemas de administración de fármacos por microaguja requieren agujas más cortas, típicamente menores o iguales a 3 mm, y diámetros más pequeños de calibre 34 (8,64 µm) o menos. Se requieren tales longitudes y calibres de aguja debido a las limitaciones de profundidad y a las aberturas de borde biselado que se requieren para acceder solamente al espacio de tejido intradérmico profundo o subcutáneo somero. No es posible la modificación simple de los sistemas de pluma actuales utilizados para la administración subcutánea debido a severas limitaciones de ingeniería asociadas a las restricciones de tamaño y volumen impuestas por el uso de microagujas.

Por tanto, existe una necesidad de proporcionar un sistema y un método para la incorporación de sistemas de microaguja como salida de la pluma o interfaz de usuario. Como esto da como resultado cambios significativos en la función in vitro e in vivo del sistema de pluma, se demandan también requisitos y métodos de ingeniería adicionales para la función efectiva del dispositivo de pluma.

40 Sumario de la Invención

El objeto de la invención se define por cada una de las reivindicaciones independientes 1 y 28.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de pluma de inyección que incorpore sistemas de microaguja para la interfaz de usuario.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de pluma de inyección que tenga una trayectoria de fluido suficientemente abierta para permitir el transporte fácil de un líquido o suspensión de un cartucho a una entrada de microaguja, sin requerir presión u oclusión excesivas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de pluma de inyección que tenga una interfaz biológica compuesta de una o más cánulas huecas que puedan penetrar en el estrato córneo y acceder con precisión a la profundidad de tejido deseada en la piel o en la proximidad de la piel.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de pluma de inyección que tenga una interfaz biológica que pueda transmitir un volumen de fluido deseado a través del cuerpo de la interfaz hacia una profundidad de tejido específica o dianizada, tanto con precisión, sin ninguna pérdida de fluido del tejido hacia la superficie o hacia tejido no dianizado, como eficientemente, de una manera que sea adaptable al usuario del dispositivo y al receptor.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de pluma de inyección que tenga un mecanismo de administración de fluido que pueda proporcionar las altas presiones necesarias para la administración de fluido al espacio dérmico o casi dérmico y resistir la presión y la compresión inherentes a la administración de fluido al espacio de tejido dianizado, y que se active fácilmente por el usuario para administrar el fluido.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de pluma de inyección que pueda mantenerse en una orientación o configuración con respecto a la piel del paciente durante un periodo de tiempo suficiente para

realizar la administración.

Estos y otros objetos se consiguen sustancialmente proporcionando un sistema y un método para un dispositivo de pluma de administración de sustancias que incluye un conjunto de cubo, acoplado de manera retirable a un alojamiento de cuerpo de pluma que contiene un cartucho para contener una sustancia a administrar, y un émbolo no dócil y no compresible en un extremo del cartucho accionado por un mecanismo de accionamiento.

El conjunto de cubo tiene al menos una microaguja adecuada para la inyección intradérmica profunda o subcutánea somera de una sustancia y un canal de fluido adecuado para conectar la microaguja y el cartucho. La activación del mecanismo de accionamiento hace que se ejerza presión sobre el émbolo en contacto con el cartucho, provocando que el contenido del cartucho fluya desde el cartucho, a través del canal de fluido y la al menos una microaguja y hacia dentro de la región dérmica profunda o subcutánea somera del paciente.

El conjunto de cubo puede incluir una agrupación ordenada de microagujas que tiene una o más microagujas según se requiera por la aplicación y puede acoplarse de manera retirable al alojamiento de cuerpo de pluma a través, por ejemplo, de un conjunto roscado o un cierre Luer. El conjunto de cubo puede incluir además un mecanismo para el tensionado de la piel durante o antes del uso del dispositivo de pluma. El mecanismo de tensionado puede incluir una pluralidad de combinaciones de miembros, incluyendo anillos de tensionado de la piel y postes de limitación de profundidad situados en la superficie de contacto con la piel del conjunto de cubo. El conjunto de cubo incluye además un mecanismo, tal como una aguja de parte trasera, para perforar el septo del cartucho y recibir el contenido impulsado por el émbolo. El émbolo puede ser, por ejemplo, un accionamiento de varilla o tornillo circular, acoplado con un actuador utilizado para ejercer presión sobre el émbolo a través de un accionamiento de tornillo lineal, unos medios de trinquete, un resorte, presión de aire u otros medios mecánicos.

Otros objetivos y ventajas, así como la estructura y función de las realizaciones preferidas serán evidentes a partir de la consideración de la siguiente descripción, los dibujos y los ejemplos.

#### Breve descripción de los dibujos

Estos y otros objetos, ventajas y nuevas características de la invención se apreciarán más fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada cuando se la lea en conjunción con los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La figura 1A es una vista en perspectiva que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de una sola microaguja según una realización de la presente invención;

La figura 1B es una vista lateral en sección transversal que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de una sola microaguja de la figura 1A;

La figura 2A es una vista en perspectiva que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de múltiples microagujas según una realización de la presente invención;

La figura 2B es una primera vista en planta, en sección transversal, que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de múltiples microagujas de la figura 2A;

La figura 2C es una segunda vista en planta en sección transversal, que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de múltiples microagujas de la figura 2A;

La figura 2D es una vista lateral en sección transversal que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de múltiples microagujas de la figura 2A;

La figura 3A es una vista en planta del conjunto de cubo de una sola aguja de la figura 1;

La figura 3B es una vista en planta del conjunto de cubo de múltiples microagujas de la figura 2;

La figura 4 es una vista lateral en sección transversal parcial que ilustra una pluma de administración de sustancia según una realización de la presente invención;

La figura 5A es una vista que ilustra una pluma de administración de sustancia según una segunda realización de la presente invención;

La figura 5B es una vista inferior que ilustra una pluma de administración de sustancia de la figura 5A;

La figura 6A es una vista lateral en sección transversal parcial que ilustra el uso de la pluma de administración de sustancia cuando falta un miembro de tensionado de piel;

La figura 6B es una vista lateral en sección transversal parcial que ilustra el uso de la pluma de administración de sustancia cuando está presente el miembro de tensionado de piel de la figura 1A; y

La figura 6C es una vista lateral en sección transversal parcial que ilustra el uso completado de la pluma de administración de sustancia cuando está presente el miembro de tensionado de piel de la figura 1A.

En las figuras del dibujo se entenderá que números de referencia iguales se refieren a estructuras iguales.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Para dispositivos de administración de pluma pueden incorporarse diversos sistemas de microaguja para funcionar como salida de fármaco y también como interfaz biológica con el paciente o usuario final. En las realizaciones de la presente invención descritas seguidamente, el dispositivo de pluma de microaguja incluye una cabeza de aguja de pluma de una sola aguja o de una agrupación ordenada multiaguja, o conjunto de cubo, que se utiliza como un

simple accesorio atornillable adaptable a una variedad de dispositivos de pluma actualmente fabricados.

Las realizaciones incorporan también una configuración de poste y anillo en la que cada cánula del conjunto de cubo sobresale de un miembro, tal como un poste, rodeado por un valle, y queda circunscrita entonces por un miembro adicional o anillo de una altura con relación al poste interno. Esta disposición ayuda a tensar la piel, limita la penetración de la aguja y permite un área para la formación de la ampolla o pápula intradérmica durante la inyección.

Las realizaciones incluyen también un cartucho de fármaco mejorado que minimiza la compresión elastomérica a través del uso de un tapón de politetrafluoroetileno o PTFE. Las realizaciones incluyen un mecanismo de accionamiento mejorado que reduce además la compresión elastomérica, incrementa la ventaja mecánica, la precisión y la percepción de incrementados unitarios individuales y genera capacidades de bloqueo de final de dosis. Todavía otras realizaciones utilizan mecanismos de accionamiento o compresión mejorados.

En la figura 1A se muestra un diagrama de un ejemplo de conjunto de cubo 10 de acuerdo con una realización de la presente invención. Para la siguiente discusión, se hará referencia a las figuras 1A-1B, 2A-2D y 3A-3B y, cuando sea necesario, se llamará la atención respecto de una figura particular. Las figuras 1A y 1B son vistas que ilustran un ejemplo de un conjunto de cubo de una sola microaguja según una realización de la presente invención. La figura 1A es una vista en perspectiva y la figura 1B es una vista lateral en sección transversal del conjunto de cubo. Las figuras 2A-2D son vistas que ilustran un ejemplo de un conjunto de cubo de múltiples microagujas según una realización de la presente invención. La figura 2A es una vista en perspectiva, la figura 2B es una primera vista en planta y en sección transversal, la figura 2C es una segunda vista en planta y en sección transversal y la figura 2D es una vista lateral en sección transversal del conjunto de cubo de múltiples microagujas. Las figuras 3A y 3B son vistas en planta que ilustran un ejemplo de un conjunto de cubo tanto de una sola microaguja como de múltiples microagujas.

La figura 1A es una vista que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo 10 de una sola microaguja. En el conjunto de la figura 1A, el conjunto de cubo incluye un alojamiento cilíndrico 24 que se extiende entre una superficie de contacto de paciente plana 26 (o "parte delantera") y un extremo abierto cilíndrico 30 (o "parte trasera") dispuesto para acoplarse a un dispositivo de pluma. El conjunto de cubo incluye un miembro 22 de parte trasera, tal como una aguja, y roscas de montaje 28 dentro de una abertura de acoplamiento 30 sobre el alojamiento 24 del cubo de aguja. Aunque las roscas de montaje se muestran en el conjunto 10 de la figura 1A, otras realizaciones pueden utilizar mecanismos de acoplamiento alternativos, tal como un mecanismo de cierre luer. La superficie de contacto 26 incluye una sola microaguja 14 que sobresale más allá de un poste de limitación de profundidad y un cubo de soporte 16 que se extienden desde la superficie de contacto 26. La microaguja 14 se sujeta firmemente dentro del poste de limitación de profundidad y el cubo de soporte 16 por medio de un adhesivo 18 contenido dentro de un rebajo que define un depósito de adhesivo. Aunque en la figura 1A se muestra un depósito de adhesivo, el cuerpo del conjunto de cubo puede fabricarse de tal manera que la microaguja 14 sea mantenida en su sitio por el material de la superficie de contacto 26.

Un miembro de tensionado de piel elevado o anillo 12 está localizado alrededor de la circunferencia de la superficie de contacto como se muestra en la figura 3A. El anillo de tensionado 12 se extiende por encima de la superficie de contacto 26 hasta una altura en alguna proporción con el poste de limitación y el cubo de soporte 16, permitiendo el tensado de la piel alrededor de la microaguja 14. Aunque la realización mostrada en la figura 1A muestra el anillo de tensado 12 y el poste de limitación y el cubo de soporte 16 con alturas iguales, todavía otras realizaciones pueden tener anillos de tensado, postes de limitación y cubos de soporte de alturas desiguales según se requiera para el tensado efectivo de la piel.

La microaguja 14 puede incluir cualquier número de calibres, longitudes y construcción de aguja, pero se utilizan típicamente calibres de aguja menores o iguales al calibre 30 (7,62  $\mu\text{m}$ ) (especificación de tamaño nominal de menos o igual a 0,012 pulgadas de diámetro exterior y 0,004 pulgadas de diámetro interior). La longitud de la microaguja está preferiblemente entre alrededor de 0,3 mm y alrededor de 5,0 mm dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, para administración intradérmica se utilizan longitudes de entre alrededor de 0,3 mm y alrededor de 2,00 mm y longitudes de entre alrededor de 2,0 y alrededor de 5,0 mm para administración subcutánea somera. Estos valores pueden solaparse ligeramente debido a variables biológicas de tal manera que longitudes de microaguja ligeramente menores que 2,0 mm puedan utilizarse para la administración subcutánea somera y longitudes de microaguja ligeramente mayores que 2,0 mm puedan utilizarse para administración intradérmica. Las microagujas pueden incluir una pluralidad de materiales, tales como acero inoxidable, silicio o compuestos de silicio, polímeros o plástico. Alternativamente, una pluma de microaguja puede utilizar una cánula de un calibre mayor con características apropiadas de longitud y bisel para mantener todavía la instilación de fluido precisa en el espacio intradérmico sin deposición tóxica en la superficie de la piel.

Como se muestra en la figura 1B, la microaguja 14 se asienta dentro del depósito de adhesivo 18 y crea un canal de flujo abierto entre el extremo expuesto de la microaguja 14 localizado encima de la superficie de contacto 26 y una

abertura interna 32 junto a un extremo expuesto de un miembro de parte trasera 22, típicamente una aguja mayor tal como una aguja de calibre 31 (7,87  $\mu\text{m}$ ). En uso, los conjuntos de cubo de aguja de pluma como se muestra en las figuras 1A y 2A incorporan una aguja de parte trasera para hacer contacto con un cartucho dentro del alojamiento del dispositivo de pluma. Se requiere la aguja de parte trasera 22 para penetrar en el cartucho de fármaco y crear una trayectoria de flujo entre el cartucho del fármaco y la superficie de contacto del paciente con una resistencia mínima al flujo de fluido. El cartucho de fármaco incluye típicamente una junta de sellado de septo para hacer contacto con la aguja de parte trasera y un tapón en un extremo opuesto. El cartucho puede configurarse para proporcionar medicación multidosis o de una sola dosis o flujo de sustancia y puede ser un cartucho de un solo componente (es decir, un tubo o ampolla elastomérico sellado) o un cartucho multicomponente (es decir, para reconstitución in situ de fases diferentes o para la contención separada de distintos fármacos). Pueden utilizarse diversas formulaciones de fármaco con el cartucho, tal como líquidos o soluciones acuosas, suspensiones en partículas o coloidales, emulsiones, geles, cremas, pastas, sólidos secos, etc. Estos diversos fármacos pueden incluir péptidos, proteínas, moléculas orgánicas e inorgánicas pequeñas, ácidos nucleicos o vacunas.

El funcionamiento apropiado del dispositivo de pluma requiere que la aguja de parte trasera 22 del conjunto de cubo 10 de la figura 1A sea suficientemente fuerte para penetrar lo bastante en los septos elastoméricos del cartucho de fármaco sin doblarse o sin deflexión. La aguja de parte trasera 22 debe incluir también un diámetro interior suficiente para permitir un buen flujo volumétrico después de penetrar en el cartucho. Sin embargo, la simple sustitución de una aguja larga de calibre 34 como una extensión de la microaguja 14 de la realización mostrada en la figura 1A daría como resultado una alta probabilidad de que la aguja de parte trasera 22 se doblará durante el uso. Tal doblado de la aguja de parte trasera reduciría la trayectoria de flujo debido al módulo de sección reducido de la aguja, en comparación con agujas corrientes de calibres 29-31 (7,37-7,87  $\mu\text{m}$ ). Asimismo, como la resistencia al flujo dentro de la aguja es proporcional a la longitud de cánula y al radio elevado a la cuarta potencia, una aguja larga de calibre 34 (8,64  $\mu\text{m}$ ) que sirva como aguja de parte delantera y de parte trasera generaría excesiva contrapresión y resistencia al flujo de una sustancia desde el cuerpo de pluma hasta el espacio intradérmico.

Por tanto, la realización de los conjuntos 10 y 40 mostrados en las figuras 1A y 2A incluyen una aguja de parte trasera de diámetro mayor, típicamente de un calibre  $\geq 31$  (7,87  $\mu\text{m}$ ), para penetrar en el cartucho de fármaco. Por ejemplo, la aguja de parte trasera o porción de perforación de la aguja de parte trasera (cuando se utiliza una única aguja de diámetro reducido) puede ser de calibre 29, 30 o 31 (7,37, 7,62 o 7,87  $\mu\text{m}$ ). En la figura 1A, la aguja de penetración mayor 22 aumenta la resistencia mecánica y reduce la resistencia al flujo entre el cartucho y la microaguja 14 que administra la sustancia al espacio intradérmico. La cánula mayor utilizada para la aguja de parte trasera 22 sirve para dirigir el flujo de fluido hacia y a través del recorrido de la microaguja 14 por la abertura interna 32. Aunque se muestra una cánula como aguja de parte trasera 22 en el conjunto 10 de la figura 1 y como aguja 42 de la figura 2, otras realizaciones pueden incluir una modificación del alojamiento 24 que tenga un tubo de plástico moldeado o conformado en lugar de la cánula, de resistencia suficiente para penetrar en un septo de caucho de un cartucho de fármaco. El uso de un tubo en lugar de una cánula puede tener algún beneficio desde un punto de vista de la fabricación y de la seguridad. Alternativamente, la microaguja 14 y la aguja de parte trasera 22 podrían combinarse como una única aguja estrechada o de diámetro reducido de otra manera (por ejemplo, rebajada), eliminando así el espacio 32. Una aguja de este tipo tendría suficiente resistencia a la penetración del cartucho y suficiente flujo de fluido y ofrecería todavía una dianización efectiva de la microaguja.

En ambas figuras 1A y 2A, la parte delantera del sistema de aguja de pluma debe tener suficiente capacidad para permitir el flujo de fluido cuando se la utiliza in vitro, para comprobar la precisión de flujo y el cebado, y cuando se la utiliza in vivo, para la dosificación precisa del fármaco. Como se indica anteriormente, la resistencia al flujo dentro de la aguja es proporcional a la longitud de cánula y al radio elevado a la cuarta potencia. Una única aguja 14 de calibre 34 (8,64  $\mu\text{m}$ ) en la parte delantera, que tenga una longitud expuesta de 1 mm, puede aumentar significativamente el tiempo requerido para expulsar una dosis de sustancia dada de 5-25 unidades (U) de insulina u otro medicamento (equivalente a 50-250 microlitros de fluido). Sin embargo, una agrupación ordenada de microagujas en lugar de la única microaguja 14, tal como una agrupación ordenada de tres agujas de calibre 34 (8,64  $\mu\text{m}$ ), cada una con una longitud expuesta de 1 mm como se muestra en la figura 2A, tiene una duración de tiempo de dosificación similar a los sistemas subcutáneos existentes cuando se realiza una administración contra la presión atmosférica. Las prestaciones de la agrupación ordenada de microagujas se explican haciendo notar que el área en sección transversal de tres agujas de calibre 34 (8,64  $\mu\text{m}$ ) es casi equivalente al área en sección transversal de una única aguja de un material de calibre 31 (7,87  $\mu\text{m}$ ).

Cuando se utiliza un sistema de microaguja para administración in vivo, tal como administración a un espacio intradérmico, se encuentra una contrapresión significativa debido a la tasa de instilación de volumen de fluido en un espacio esencialmente sellado o cerrado que tiene una distensibilidad limitada. Esto es cierto aun cuando la administración intradérmica de sustancias, tales como medicaciones, implica volúmenes mucho más pequeños de líquido, 100 microlitros por ejemplo, en comparación con los volúmenes utilizados en sistemas subcutáneos, que pueden ser tan grandes o mayores que 500 microlitros. La magnitud de la contrapresión es también proporcional a la tasa de instilación así como al volumen. Este nivel de presión no se encuentra típicamente cuando se administra una sustancia al espacio subcutáneo, que se considera generalmente como una región de tejido altamente compresible

o distensible con un límite mucho más alto para el volumen de fluido instilado. Utilizando un conjunto de cubo de parte delantera multilumbrera, como se muestra en las figuras 2A y 3B, se reducen la tasa de administración relativa y el volumen administrado a través de cada microaguja en la agrupación ordenada, dando como resultado un proceso de dosificación in vivo mejorado.

Como se hace notar anteriormente, la administración intradérmica a través de una única microaguja de calibre 34 (8,64  $\mu\text{m}$ ), como se muestra en las figuras 1A y 3A, puede ser difícil en algunas aplicaciones, requiriendo un nivel mayor de presión y un extenso periodo de administración con relación a la presión y el tiempo necesarios para la administración subcutánea. La administración in vivo a través de una microagrupación ordenada multiaguja requiere una presión sustancialmente menor para expulsar una dosis y es más rápida. Por tanto, otra realización de la presente invención mostrada en la figura 2A utiliza un conjunto de cubo de parte delantera multiaguja, que tiene dos o más microagujas individuales que son sustancialmente las mismas que se describen anteriormente para la figura 1A. Pueden considerarse también otros aspectos para reducir el diferencial de presión para la administración al espacio intradérmico.

La figura 2A es una vista que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo 40 de múltiples microagujas. En el conjunto de la figura 2A, el conjunto de cubo incluye un alojamiento cilíndrico 44 que se extiende entre una superficie de contacto de paciente plana 60 y un extremo abierto 62 previsto para acoplarse a un dispositivo de pluma, sustancialmente como se describe para la figura 1A. La superficie de contacto 60 incluye tres microagujas 50a, 50b y 50c que sobresalen cada una alrededor de 1 mm más allá de unos postes de limitación de profundidad individuales y unos cubos de soporte 52a, 52b y 52c, rodeando cada microaguja respectivamente. Cada microaguja 50 se mantiene en su sitio a través de un depósito de adhesivo 56a, 56b y 56c sustancialmente como se describe anteriormente para la microaguja 14 en la figura 1A. Como se muestra en la figura 2B, se forma un canal de flujo multilumbrera 58 que permite comunicación de fluido entre las microagujas 50 y la aguja de parte trasera 42 sustancialmente como se describe para la abertura interna 32 de la figura 1B.

Un miembro de tensado de la piel o anillo 54, discutido con más detalle a continuación, está localizado alrededor de la circunferencia de la superficie 60 y alrededor de cada poste de limitación y cada cubo de soporte 52, como se muestra en la figura 3B. El anillo de tensado 54 se extiende por encima de la superficie de contacto 60 hasta una altura proporcional a los postes de limitación y a los cubos de soporte 52, permitiendo el tensado de la piel alrededor de cada microaguja 50. Aunque la realización mostrada en la figura 2A muestra el anillo de tensado 54 y los postes de limitación y los cubos de soporte 52 con alturas iguales, todavía otras realizaciones pueden tener anillos de tensado, postes de limitación y cubos de soporte de alturas desiguales según se requiera para el tensado efectivo de la piel.

Como se indica anteriormente, se encuentra una contrapresión significativa durante la colocación del fármaco debido a la tasa de instilación y la colocación del volumen de fluido en un espacio esencialmente sellado o cerrado. En otra realización de la presente invención, estos diferenciales de presión pueden reducirse adicionalmente por el uso de microagujas de diferentes longitudes en las figuras 1A y 2A. Las agujas más cortas, tales como las que están entre 0,3 y 0,5 mm, pueden acceder al plano de tejido entre la dermis y la epidermis, que, tras las instilación de fluido, pueden separarse físicamente para proporcionar un espacio de volumen de fluido disponible mayor y reducir así la contrapresión. Sin embargo, esto puede tener implicaciones negativas, tales como la dificultad en mantener la interfaz de tejido, las fugas excesivas, o podría llevar a daños del tejido que den como resultado una necrosis epidérmica. Por ejemplo, los sistemas de aguja de calibre 34 (8,64  $\mu\text{m}$ ) de 1,0 de longitud dianiza con precisión la dermis, pero a una profundidad de tejido que tiene distensibilidad limitada. Se han descrito previamente los beneficios y los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos para la administración de fármaco a este espacio de tejido. Las agujas ligeramente más largas, tales como las que están entre 1,7 y 5,0 mm, dianizan un espacio de tejido más profundo, más cerca de la unión hipodérmica, y se denomina éste aquí espacio subcutáneo somero. Puesto que este espacio está más próximo a un plano de tejido entre la dermis y el espacio subcutáneo verdadero, permite una mejor difusión de fluido entre los planos de tejido, dando como resultado una menor contrapresión del tejido. Sin embargo, los efectos relativos de esta administración más profunda en la presión del tejido y también en la farmacocinética y la dinámica de la absorción y distribución del fármaco pueden ser ligeramente menos favorables que la administración intradérmica auténtica. Por tanto, las realizaciones de las figuras 1A y 2A abarcan longitudes de aguja de entre alrededor de 0,3 y alrededor de 5,0 mm. Las realizaciones que tienen longitudes de aguja de entre alrededor de 0,75 y alrededor de 1,7 mm aseguran la administración intradérmica y las realizaciones que tienen longitudes de microaguja de entre alrededor de 1,7 y alrededor de 5,0 mm permiten la administración a la región subcutánea somera.

Las características adicionales, más allá de las especificaciones de aguja, pueden ayudar a proporcionar una penetración apropiada y eficiente de las microagujas de pluma. Las realizaciones mostradas en las figuras 1A y 2A utilizan miembros de tensado de piel, tales como una configuración de poste y anillo en la cara de la agrupación ordenada que permite tanto el tensado de la piel como la prevención de la interferencia con la pápula que resulta de la instilación de fluido intradérmica. Esto sirve para incrementar la tensión de la piel para ayudar a la inserción y minimiza la presión en el sitio directo de instilación de fluido. Las figuras 3A y 3B muestran en mayor detalle los

aspectos de tensado de la piel de los conjuntos de cubo para las figuras 1A y 2A.

La figura 3A es una vista en planta que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de una sola microaguja como se describe en la figura 1A, y la figura 3B es una vista en planta que ilustra un ejemplo de un conjunto de cubo de múltiples microagujas como se describe en la figura 2A, ilustrando cada vista los miembros de tensado de la piel de las superficies de cubo. En las figuras 3A y 3B, los conjuntos de cubo comprenden una superficie esencialmente plana que está rebajada en relación con los componentes elevados de tensado de la piel.

En la realización de una sola aguja mostrada en la figura 3A, la microaguja 14 está rodeada por un poste de limitación de profundidad 16 que actúa como un soporte para la estructura de microaguja. Un anillo de tensado de perímetro 12 se posiciona alrededor de la periferia del cubo de microaguja. Las alturas relativas del poste de limitación de profundidad 16 y el anillo de tensado 12 pueden modificarse para obtener las propiedades de tensado y profundidad deseadas, pero son típicamente de la misma magnitud.

La vista en planta del conjunto de cubo de la figura 2A, que se muestra en la figura 3B, se forma de una manera similar a la figura 3A. Como en la realización de una sola aguja de la figura 3A, cada microaguja 50 de la figura 3B está rodeada por un poste de limitación de profundidad 52 que actúa también como soporte para la microaguja. Un anillo 54 de tensado de la piel está posicionado alrededor de la periferia del cubo y cada microaguja. Tanto los postes de limitación de profundidad 52 como el anillo 54 de tensado de la piel están elevados con relación a la superficie plana 60 del cubo. Como se muestra en la figura 3B, el anillo de tensado 54 en la realización de agrupación ordenada multiaguja puede incluir también una serie de elementos estructurales que actúan concertadamente para tensar la superficie con miras a la inserción de las microagujas. Asimismo, las alturas relativas de los postes de limitación de profundidad y los anillos de tensado pueden modificarse para obtener las propiedades de tensado y profundidad deseadas.

Los miembros de tensado de la piel de la figura 3A se explican con más detalle en las figuras 6A-6C. La figura 6A es una vista lateral en sección transversal parcial que ilustra el uso de la pluma de administración de sustancia cuando falta un miembro de tensado de la piel. Las figuras 6B y 6C son vistas laterales en sección transversal parcial que ilustran el uso de la pluma de administración de sustancia cuando están presentes los miembros de tensado de la piel de la figura 1A.

En la figura 6B, cuando el conjunto de cubo 10 hace contacto con una superficie de paciente 92, tal como la piel, el anillo 12 de tensado de la piel hace contacto con la superficie poco después de que la microaguja 14 comience a deformar la superficie antes de la penetración. Como se muestra adicionalmente en la figura 6C, el anillo 12 minimiza la deformación de la superficie, permitiendo una mayor precisión en la penetración de la microaguja. La superficie 92 de la piel hace contacto con el poste 16 que limita la profundidad de inserción. Como se muestra en la figura 6A, la inserción de la microaguja cuando falta un miembro de tensado da como resultado una mayor deformación de la superficie 92, creando una inserción pobre de la microaguja y una dianización de profundidad de tejido imprecisa.

Otros métodos de tensado de la piel pueden incorporarse como alternativa al sistema de anillo y de poste descrito anteriormente. Tales métodos de tensado de la piel pueden incluir la aplicación transitoria de un breve vacío inicial al sitio de inyección, tirando o estirando la piel manual o mecánicamente o utilizando una inserción rápida mecánicamente controlada. Por ejemplo, los insertores balísticos dan como resultado una breve rigidificación inercial de la piel, reduciendo la elasticidad efectiva. Estos mecanismos pueden utilizarse de forma singular o en combinación, o con otras técnicas fácilmente conocidas por los expertos en la materia.

La figura 4 es una vista que ilustra un ejemplo de un dispositivo de pluma de administración de fármaco 80 que utiliza un conjunto de cubo multiaguja como se describe en las figuras 2A-2D y 3B. La figura 4 es una vista lateral en sección transversal parcial que ilustra una pluma de administración de sustancia según una realización de la presente invención, y las figuras 5A y 5B son vistas que ilustran una segunda realización en la que la superficie de contacto del paciente está en un ángulo reducido con relación a la línea central del dispositivo.

Como se muestra en la figura 4, una agrupación ordenada de microagujas 50 se incorpora a un conjunto de cubo 44 acoplado de forma retirable con un cuerpo de dispositivo de pluma 66. Como se observa anteriormente, el acoplamiento puede conseguirse utilizando conexiones roscadas 48 sobre el conjunto de cubo 44 adaptadas para coincidir con conexiones roscadas similares localizadas en el cuerpo 66 del dispositivo de pluma, pero esto es sólo un ejemplo de unos medios de acoplamiento entre el conjunto de cubo y el cuerpo del dispositivo de pluma. Puede utilizarse también un racor luer o un racor de abrochado de golpe.

La figura 4 muestra una realización que tiene una agrupación ordenada de tres microagujas, pero, como se muestra en la figura 1A, puede utilizarse una única microaguja. Todavía en otras realizaciones puede utilizarse un conjunto de cubo que incluya 2, 4 o más microagujas, según se requiera por la aplicación particular. En cada caso, un recorrido de fluido 58 es contiguo a las microagujas 50 y está contenido dentro del conjunto de cubo 44 de

microagujas. Un miembro de perforación de cartucho o, en este ejemplo, una aguja de parte trasera 42 está contenido en el conjunto de cubo de microaguja 44 dentro de la abertura de acoplamiento.

5 En uso, un cartucho 68 está situado dentro del dispositivo de pluma de administración 80 y contiene una sustancia a dispensar. En el extremo del cartucho opuesto al septo 64, un tapón 70 de cartucho de fármaco está en comunicación con un émbolo 72, acoplado de manera deslizable dentro del cuerpo de pluma 66 y accionado por un tipo conocido de mecanismo de accionamiento 73. La aguja de parte trasera 42 perfora el septo de cartucho de fármaco 64 cuando el conjunto de cubo 44 se acopla con el cuerpo de pluma 66. El mecanismo de accionamiento 73 se activa a través de una interfaz de usuario externa 74 que provoca entonces que el émbolo 72 ejerza una fuerza sobre el tapón 70. Esta fuerza mueve el tapón 70 dentro del cartucho 68, forzando el contenido del cartucho hacia el extremo expuesto de la aguja de parte trasera 42, hacia el recorrido de fluido 58 y hacia fuera a través de las microagujas 50.

15 Puesto que los requisitos biomecánicos in vivo para la administración al espacio intradérmico son significativamente diferentes a los de la administración al espacio subcutáneo, deben considerarse los componentes y mecanismos físicos y mecánicos de los sistemas de administración de pluma para asegurar la administración de dosis efectivas. Modificaciones particulares de la propia estructura de pluma vienen dictadas por las contrapresiones extremadamente altas generadas tras la instilación intradérmica de incluso pequeños volúmenes de fluidos.

20 En particular, los sistemas o componentes que tienen el potencial de compresión elastomérica no son adecuados para los sistemas de pluma de microaguja de las figuras 4 y 5. Como se muestra en la figura 4, el cartucho 68 que incluye un tapón de caucho 70 pueda dar como resultado el derrame de un volumen de fluido no despreciable desde las agujas de pluma 50 después de su retirada del sistema biológico. Esto es una indicación de la compresión elastomérica del tapón de caucho 70 del cartucho 68 durante el uso. Mientras está en comunicación con el cuerpo y la ampolla de alta presión, el tapón de caucho 70 puede llegar a comprimirse. Tras su retirada del cuerpo y con la eliminación concomitante de la contrapresión, el tapón 70 se relaja contra la presión reducida de la atmósfera y expulsa un contenido de fluido adicional. En la realización mostrada en la figura 4, este efecto se elimina utilizando un tapón 70 preparado a base de sistemas poliméricos tales como politetrafluoroetileno, nilón, otros plásticos rígidos u otros materiales que tengan una compresibilidad reducida. Estas y otras modificaciones del cartucho 68 son importantes para reducir la compresibilidad de los componentes y la flexión en las paredes del cartucho bajo la presión de fluido sobre el lecho de fluido. Todavía otras modificaciones para reducir la compresibilidad incluyen alterar los materiales del septo, las paredes del cartucho y los materiales del cartucho.

35 Como se reduce la fuerza por unidad de área para viales o cartuchos de fármaco mayores, se prefiere un área de cartucho en sección transversal mínima para sistemas de pluma de microaguja como se describe anteriormente. Algunas realizaciones de pluma de microaguja utilizan típicamente cartuchos de tipo insulina de 1,5 ml, en vez de las versiones de 3,0 ml que se utilizan en otras aplicaciones. Una pluma de una sola dosis unitaria se beneficia proporcionando un cartucho de dosificación de pequeño diámetro que tenga típicamente una longitud mayor que los cartuchos de diámetros mayores. Esto mejora los niveles de fuerza de compresión sobre el lecho de fluido debido al área en sección transversal de cartucho reducida y permite la cuantificación del volumen preciso de una manera similar a jeringuillas pequeñas de microlitros de volumen. Por tanto, las realizaciones de las figuras 1A, 2A, 4 y 5 utilizan un cartucho con una significativa fuerza/unidad de área, preferiblemente a través de un ánima de diámetro estrecho, con una extensa longitud para la acomodación del volumen.

45 Adicionalmente, el émbolo 72 del dispositivo de pluma 80 se construye de un material no dócil y no compresible. El material es suficientemente fuerte para comunicar una fuerza apropiada del actuador al tapón 70, pero el émbolo 72 no se doblará ni tenderá a comprimirse a lo largo de su eje, conduciendo a un "acortamiento" bajo las presiones requeridas para el funcionamiento de la pluma. Además, el extremo del émbolo 72 en comunicación con el tapón 70 ejerce una fuerza sustancialmente uniforme sobre el tapón 70 durante el funcionamiento e impide fugas del cartucho alrededor de los lados del tapón o el émbolo. Materiales adecuados que cumplen estos requisitos incluyen materiales poliméricos tales como materiales plásticos rígidos y materiales metálicos tales como acero inoxidable. Materiales adicionales de los componentes de la pluma pueden incluir metales, plásticos, cerámica, etc.

55 Los efectos de la presión incrementada se trasladan también al cuerpo y los componentes mecánicos del mecanismo de accionamiento de pluma 73, que se construyen también a base de componentes poliméricos en los dispositivos de pluma más corrientes. Para la administración efectiva, los componentes del mecanismo de accionamiento deben tener suficiente resistencia para trasladar estas fuerzas al depósito de fármaco y también para resistir las fuerzas trasladadas hacia atrás a fin de impedir roturas, malos funcionamientos u otros fallos. Por tanto, son necesarias también elecciones de materiales adecuados en el mecanismo de accionamiento 73. Los mecanismos de accionamiento de pluma 73 típicos incluyen tornillos de accionamiento circulares, tornillos de accionamiento lineales, accionamientos de trinquete y energía cinética almacenada, tal como presión de un resorte mecánico o presión de aire.

En la realización mostrada en la figura 4, el uso de un tapón más rígido 70 reduce la tendencia del sistema 64 a

“babear” cuando se utiliza in vitro contra la presión atmosférica como se le describe anteriormente. Sin embargo, durante el uso in vivo, los sistemas de pluma tienden a “bloquearse” cerca del final de la administración y dejan de hacer avanzar completamente el mecanismo de accionamiento que sirve para expulsar la sustancia del cartucho 68. En tales casos, después de que el dispositivo 80 se retire del contacto con el paciente, el émbolo 72 puede presionarse entonces completamente para exprimir las restantes 1-2 U (10-20 microlitros de volumen). Esto refleja de nuevo el potencial de compresión de las partes elastoméricas y la necesidad de un mecanismo de accionamiento más lineal con fiadores muy positivo. Cuando se utilizan con conjuntos de cubo de microaguja, los mecanismos de accionamiento con accionamientos lineales o directos funcionan mejor que los accionamientos giratorios, pero los accionamientos lineales pueden ser más difíciles de presionar. Sin embargo, una vez bloqueados al final de la dosis, estos accionamientos son fáciles de mantener en su sitio. Pueden utilizarse también mecanismos de accionamiento que no sean actuados con la fuerza del usuario, sino que utilicen energía almacenada, y estos proporcionan una mejor facilidad de uso. Pueden conseguirse resultados óptimos utilizando mecanismos de accionamiento que incluyan un mecanismo de trinquete con bloqueo positivo en cada incremento de dosificación y un final de bloqueo de dosis.

Como se indica anteriormente, algunas realizaciones de la presente invención pueden incorporar un mecanismo de accionamiento con docilidad elástica mínima de todas las partes, ya sea individual o conjuntamente. Otras realizaciones pueden incorporar mecanismos de accionamiento que tengan topes, escalones o trinquetes bien definidos en cada incremento de dosificación para asegurar la exactitud de la dosis. Estos topes permiten un fácil uso “bloqueando” el accionamiento en una posición avanzada, lo que es especialmente importante para señalar el final de la dosis. Todavía otras realizaciones utilizan una fuerza lineal u otra fuerza de accionamiento que confiere una ventaja mecánica significativa cuando se las acciona por la presión del pulgar u otra fuerza generada por el usuario. Realizaciones adicionales pueden utilizar una fuerza mecánica que pueda ser activada y olvidada, tal como un resorte, con un calibre legible para señalar el final de la dosis.

Para realizaciones que tienen cartuchos que almacenan múltiples dosis, puede incorporarse también en el dispositivo 80 de la figura 4 un contador 76 de dosis unitarias. Asimismo, puede incluirse también un mecanismo 78 que dé al usuario la posibilidad de ajustar el tamaño de la dosis. Por ejemplo, en ciertas condiciones puede ser deseable administrar múltiples dosis unitarias de una medicación particular. Un ejemplo de esto es en la diabetes, en donde, dependiendo de los niveles de glucosa en un paciente, se administrarían cantidades variables de insulina. En estas realizaciones se puede incorporar al dispositivo 80 un dial localizado en el mecanismos 78 para medir las dosis.

Con la mayoría de los sistemas de accionamiento de tornillo de pluma actualmente fabricados se aplica una fuerza física a la parte superior de la pluma para accionar un tornillo de avance. Esto incrementa la tendencia a empujar el dispositivo hacia abajo durante el uso. La reducción de los niveles de fuerza hacia abajo puede lograrse en una pluralidad de maneras. Una solución para eliminar una excesiva fuerza hacia abajo utiliza un accionamiento mecánico activado por un usuario para expulsar el contenido de fluido. Otra solución utiliza un ángulo de superficie de contacto de paciente modificado.

En una realización de la presente invención, un accionamiento mecánico activado por el usuario libera energía cinética almacenada que es generada en el mecanismo de pluma en un paso independiente antes de la activación, tal como el uso de un resorte mecánico para activar el flujo de fluido. El resorte de baja fuerza en el dispositivo es capaz de administrar efectivamente fluido a través de ambas microagrupaciones ordenadas tanto de una sola aguja como de múltiples agujas cuando se la utiliza in vitro. Otros medios mecánicos incluyen presión de aire generada por vía mecánica, química o electromecánica. Asimismo, pueden utilizarse sistemas de accionamiento mecánicos que tengan una amplificación de fuerza eficiente, tal como alterando la relación de accionamiento de los accionamientos de engranajes circulares para una presión físicamente aplicada, tal como la presión del pulgar.

Como se describe anteriormente, la presión generada directamente en el sitio de la instilación de fluido es otra particularidad única de los sistemas de administración de microaguja que debe considerarse en el diseño y fabricación de dispositivos de pluma de microaguja. Cuando se comprime el tejido inmediatamente encima o alrededor del sitio de instilación intradérmico, se incrementa la presión del tejido ya alta. Esto puede llevar a fugas a lo largo de la pista de la microaguja, ya sea durante la administración con agujas in situ en el tejido o después de la administración a lo largo de la pista del tejido. En sistemas basados en una pluma, este efecto se exagera adicionalmente puesto que el usuario está intentando mantener una orientación perpendicular del dispositivo con respecto a la piel, mantener un contacto íntimo de las microagujas en el tejido y ejercer una fuerza hacia abajo sobre el accionamiento de tornillo de la pluma para expulsar el fluido o fármaco. Este efecto puede reducirse o eliminarse por los componentes poste y anillo de las figuras 1A, 2A, 3A y 3B, lo que reduce el área en la cara de la pluma en compresión directa del tejido.

Puede conseguirse una reducción adicional de los efectos adversos debidos a una presión excesiva angulando la superficie de contacto con el paciente del cabezal de la pluma con relación al eje del dispositivo de pluma con un ángulo de decalaje de 0-90 grados. Esto reduce la tendencia a presionar demasiado firmemente contra la cara del

tejido y por ello reduce las fuerzas de compresión del tejido. En las figuras 5A y 5B se muestra un ejemplo de una realización de la presente invención en el que la superficie de contacto del conjunto de cubo de microaguja ya no es perpendicular al eje central del dispositivo de pluma.

5 La figura 5A muestra otra realización de la pluma de administración de fármaco según la presente invención que tiene un ángulo de disposición de las microagujas con respecto al cuerpo de la pluma. El cuerpo de pluma 66, incluyendo el cartucho de fármaco 68 y el septo y la tapa 64 del cartucho, es sustancialmente como se describe anteriormente para la figura 4. Por tanto, las ventajas de esta realización se materializan sin modificación adicional de la propia pluma de administración de fármaco, salvo la modificación de sólo el alojamiento del conjunto de cubo de microaguja.

10 En el conjunto de cubo 82 de la figura 5A, el conjunto incluye un alojamiento cilíndrico 84 que se extiende entre una superficie de contacto de paciente inclinada 86 y un extremo abierto mostrado acoplado con un dispositivo de pluma, sustancialmente como se describe para la figura 4. La superficie de contacto 86 incluye tres microagujas 50a, 50b y 50c, que sobresalen cada una de ellas más allá de los postes de limitación de profundidad individuales y los cubos de soporte, rodeando cada microaguja respectivamente. Cada microaguja 50 se mantiene en su sitio a través de un depósito de adhesivo y se forma un canal de flujo multilumbrera 58 que permite la comunicación de fluido entre las microagujas 50 y la aguja de parte trasera 42 sustancialmente como se describe con anterioridad. El angulado de la superficie de contacto de paciente con relación al eje del dispositivo de pluma reduce la tendencia a presionar demasiado firmemente contra la cara del tejido mientras se activa el dispositivo, sirviendo esto para reducir efectivamente las fuerzas de compresión del tejido. La figura 5B muestra la orientación de las microagujas en la superficie de contacto de paciente 86 de la figura 5A. Aunque se muestran microagujas 50a, 50b y 50c en una orientación lineal a lo largo de la superficie de contacto de paciente 86 en la figura 5B, otras realizaciones pueden incluir orientaciones de microaguja alternativas. Por ejemplo, puede utilizarse también la orientación de microaguja como se muestra en la figura 3B.

15 Las realizaciones descritas anteriormente para un sistema de pluma basado en microaguja para la administración efectiva de fármacos al espacio intraepidérmico, intradérmico o subcutáneo somero (hipodermis) incluyen características tales como trayectorias de fluido suficientemente abiertas para permitir el fácil transporte del líquido o suspensión desde el depósito del cartucho hasta la entrada de la microaguja sin requerir una presión u oclusión excesivas. Asimismo, se incluye una interfaz biológica compuesta de una o más cánulas huecas que pueden penetrar en el estrato córneo y acceder con precisión a la profundidad de tejido deseada en la piel o en la proximidad de la piel y transmitir un volumen de fluido deseado a través del cuerpo de la interfaz al espacio de tejido especificado o dianizado, tanto con precisión, sin pérdida de fluido del tejido hacia la superficie o hacia el tejido no dianizado, como eficientemente, de una manera que sea adaptable al usuario del dispositivo y al receptor.

20 Otras características incluyen un mecanismo de accionamiento de fluido que puede superar las altas presiones inherentes a la administración de fluido al espacio dérmico o casi dérmico. Se proporcionan un mecanismo del dispositivo, componentes y un proceso de ensamble que resisten las fuerzas físicas adicionales, tales como presión y compresión, inherentes a la administración de fluido al espacio de tejido dianizado. El mecanismo y la configuración del dispositivo, que se activa fácilmente por el usuario para administrar el fluido al espacio de tejido dianizado, pueden mantenerse en una orientación o configuración durante un periodo de tiempo suficiente para realizar la administración. El sistema de pluma de administración descrito anteriormente sirve para reducir el dolor debido a la instalación, proporcionar mejor acceso al espacio de tejido deseado y proporcionar una farmacodinámica o farmacodinámica del fármaco que sea mejor o esté beneficiosamente alternada.

25 Aunque se han descrito con detalle anteriormente sólo unos pocos ejemplos de realización de la presente invención, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que son posibles muchas modificaciones en los ejemplos de realización sin apartarse materialmente de las nuevas enseñanzas y ventajas de esta invención. En consecuencia, se pretende que todas estas modificaciones queden incluidas dentro del alcance de esta invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de administración de microaguja que comprende:

5 un alojamiento de cubo (10, 40) que tiene un extremo proximal (30, 62) y un extremo distal (26, 60) con una superficie de contacto con la piel, teniendo dicho extremo proximal un miembro de acoplamiento (28, 48) para acoplar de forma retirable dicho dispositivo a un depósito de suministro que contiene una sustancia a administrar a un paciente, comprendiendo además dicho alojamiento de cubo un miembro de limitación de profundidad (16, 52a, 52b, 10 52c) que se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel, y al menos un miembro de tensado (12, 54) que se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel, en donde dicho miembro de limitación de profundidad y dicho al menos un miembro de tensado se extienden desde dicha superficie de contacto con la piel en puntos separados de la superficie de contacto con la piel; un miembro de perforación (22, 42) localizado en dicho extremo proximal (30, 62) de dicho alojamiento (10, 15 40) y teniendo una longitud suficiente para perforar dicho depósito de suministro y comunicar dicha sustancia con una microaguja (14, 50a, 50b, 50c); y dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) está sujeta a dicha superficie de contacto con la piel, se extiende desde ésta y tiene una longitud suficiente para penetrar en la piel de un paciente hasta una profundidad seleccionada para comunicar dicha sustancia con dicha profundidad seleccionada.

20 2. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, que comprende además la particularidad del miembro de limitación de profundidad (16, 52a, 52b, 52c) se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel para limitar una profundidad de penetración de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) en dicha piel.

25 3. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 2, en el que dicho miembro de limitación de profundidad (16, 52a, 52b, 52c) comprende un poste que tiene una dimensión axial y una cara exterior, y en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) se extiende axialmente desde dicha cara exterior.

30 4. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 2, en el que dicho poste de limitación de profundidad tiene una altura por encima de dicha superficie de contacto con el paciente y una anchura suficiente para permitir una penetración sustancialmente completa de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c).

35 5. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 3, en el que dicha superficie de contacto con la piel comprende además el al menos un miembro de tensado (12, 54) para tensar dicha piel durante la inserción de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) en dicha piel.

40 6. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 5, en el que dicho miembro de tensado (12, 54) comprende una cresta que se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel y está localizada concéntricamente alrededor de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c).

7. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 5, en el que dicho miembro de tensado (12, 54) se extiende desde dicha superficie de contacto en una altura menor o igual que dicha altura de dicho poste.

45 8. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho extremo proximal (30, 62) incluye una abertura de acoplamiento que define dicho miembro de acoplamiento (28, 60).

50 9. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho miembro de acoplamiento (28, 48) se selecciona a partir del grupo que comprende un racor roscado, un racor luer y un racor de abrochado de golpe.

10. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha superficie de contacto con la piel se forma en un ángulo de 90 grados o menos con relación a una línea central de dicho alojamiento de cubo (10, 40).

55 11. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho miembro de perforación (22, 42) está hecho de un material seleccionado del grupo que comprende acero inoxidable, silicio, un compuesto de silicio y plástico.

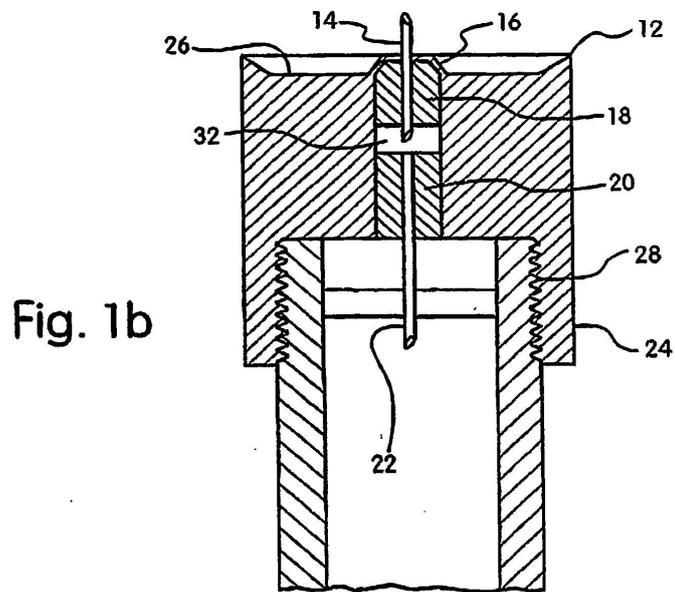
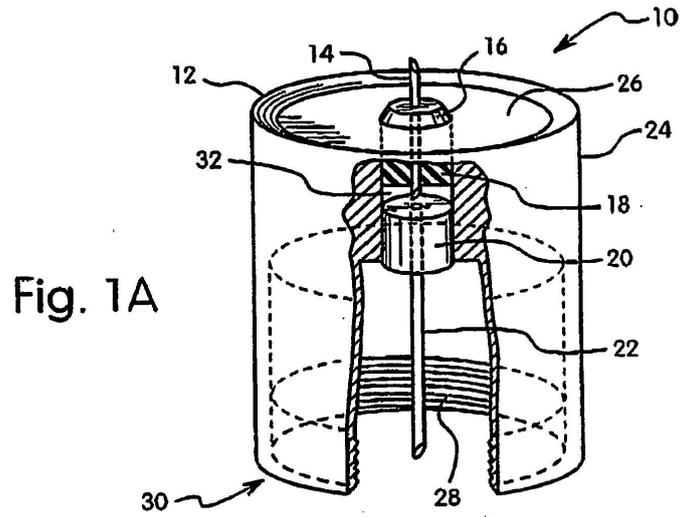
60 12. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho miembro de perforación (22, 42) comprende una aguja.

13. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho miembro de perforación (22, 42) comprende una aguja del calibre 31.

14. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) está hecha de un material seleccionado del grupo que comprende acero inoxidable, silicio, un compuesto de silicio y plástico.
- 5 15. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) comprende una microaguja de al menos el calibre 30.
16. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) comprende una microaguja de al menos el calibre 31.
- 10 17. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja comprende una microaguja (14, 50a, 50b, 50c) de al menos el calibre 34.
- 15 18. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) incluye unos extremos primero y segunda, teniendo dicho primer extremo un calibre menor que dicho segundo extremo y comprendiendo dicho segundo extremo dicho miembro de perforación (22, 42).
19. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 0,3 mm y alrededor de 5,0 mm.
- 20 20. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 0,3 mm y alrededor de 2,0 mm para acceder al espacio de tejido intradérmico.
- 25 21. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 0,75 mm y alrededor de 1,70 mm para acceder al espacio de tejido intradérmico.
- 30 22. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 2,0 mm y alrededor de 5,0 mm para acceder al espacio de tejido subcutáneo somero.
- 35 23. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 1,7 mm y alrededor de 5,0 mm para acceder al espacio de tejido subcutáneo somero.
- 40 24. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 1,7 mm y alrededor de 3,0 mm para acceder al espacio de tejido subcutáneo somero.
- 45 25. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende una pluralidad de dichas microagujas (50a, 50b, 50c) que se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel.
26. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende una pluralidad de dichos miembros de limitación de profundidad (52a, 52b, 52c) que se extienden desde dicha superficie de contacto con la piel.
- 50 27. Dispositivo de administración de microaguja según la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende una pluralidad de dichos miembros de tensado de la piel (54) que se extienden desde dicha superficie de contacto con la piel.
28. Dispositivo de administración de sustancias que comprende:
- 55 un alojamiento de suministro (80) que tiene una salida;  
un cartucho (68) en dicho alojamiento de suministro (80) que contiene una sustancia y que tiene un septo (64) en un primer extremo y un tapón (70) en un segundo extremo para sellar dicho cartucho (68), estando posicionado dicho tapón (70) para acoplarse a un émbolo (72);
- 60 un alojamiento de cubo (10, 40) que tiene un extremo proximal (30, 62) y un extremo distal (26, 60), teniendo dicho extremo distal (26, 60) una superficie de contacto con la piel y al menos una microaguja (14, 50a, 50b, 50c) que se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel, estando dicho extremo proximal (30, 62) acoplado de manera retirable a dicha salida de dicho alojamiento de suministro (80) y teniendo un miembro de perforación (22, 42) orientado para perforar dicho septo (64), teniendo dicha al menos una microaguja (14, 50a, 50b, 50c) una longitud adecuada para la administración intradérmica o subcutánea somera de dicha sustancia, estando dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) en comunicación de fluido con dicho miembro de

- 5 perforación (22, 42) para recibir dicha sustancia desde dicho cartucho (68),  
comprendiendo además dicho alojamiento de cubo un poste de limitación de profundidad (16, 52a, 52b, 52c)  
que se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel y al menos una cresta de tensado (12, 54) que  
se extiende desde dicha superficie de contacto con la piel, en donde dicho poste de limitación de profundidad  
10 (16, 52a, 52b, 52c) y dicho al menos un anillo de tensado (12, 54) se extienden desde dicha superficie de  
contacto con la piel en puntos separados de la superficie de contacto con la piel; y  
un mecanismo de accionamiento (73) localizado dentro de dicho alojamiento de suministro (80) para mover  
dicho émbolo (72) y dicho tapón (70) hacia dicho septo (64) para dispensar dicha sustancia desde dicho  
cartucho (68), a través de dicho miembro de perforación (22, 42), hasta dicha al menos una microaguja (14,  
50a, 50b, 50c) a fin de administrar dicha sustancia a un paciente.
- 15 29. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha superficie de contacto  
con la piel comprende además el poste de limitación de profundidad (16, 52a, 52b, 52c) para soportar y limitar una  
profundidad de inserción para dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c), estando dicho poste (16, 52a, 52b, 52c) formado  
alrededor de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) y extendiéndose por encima de dicha superficie de contacto con la  
piel.
- 20 30. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 29, en el que dicho poste de limitación de  
profundidad (16, 52a, 52b, 52c) incluye una dimensión axial y una cara exterior, y en el que dicha microaguja (14,  
50a, 50b, 50c) se extiende axialmente desde dicha cara exterior.
- 25 31. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 29, en el que dicho poste de limitación de  
profundidad (16, 52a, 52b, 52c) tiene una altura por encima de dicha superficie de contacto con la piel y una anchura  
suficiente para permitir la penetración sustancialmente completa de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c).
- 30 32. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha superficie de contacto  
con la piel comprende además el anillo de tensado (12, 54) para tensar la piel del paciente durante la inserción de  
dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c), comprendiendo dicho anillo (12, 54) una cresta elevada desde dicha superficie  
de contacto con la piel y localizada concéntricamente alrededor de dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c).
- 35 33. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 32, en el que dicho anillo de tensado (12, 54)  
se extiende desde dicha superficie de contacto en una altura menor o igual que dicha altura de dicho poste de  
limitación de profundidad (16, 52a, 52b, 52c).
- 40 34. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha abertura de acoplamiento  
comprende un mecanismo de acoplamiento mecánico (28, 48) para acoplarse de forma segura a dicho alojamiento  
de suministro (80), poniendo dicho acoplamiento a dicho miembro de perforación (22, 42) en contacto con dicho  
contenido de dicho cartucho de medicación (68) y permitiendo la comunicación de dicho contenido a dicha  
microaguja (14, 50a, 50b, 50c).
- 45 35. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho mecanismo de  
acoplamiento mecánico (28, 48) se selecciona del grupo que consiste en un racor roscado, un racor luer y un racor  
de abrochado de golpe.
- 50 36. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha superficie de contacto  
con el paciente se forma en un ángulo de 90 grados o menor con relación a una línea central de dicho alojamiento  
de cubo (10, 40).
- 55 37. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho miembro de perforación  
(22, 42) está hecho de un material seleccionado del grupo que consiste en acero inoxidable, silicio, un compuesto de  
silicio y plástico.
38. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho miembro de perforación  
(22, 42) comprende una aguja.
39. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el dicho miembro de perforación (22,  
42) comprende una aguja del calibre 31.
- 60 40. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b,  
50c) está hecha de un material seleccionado del grupo que consiste en acero inoxidable, silicio, un compuesto de  
silicio y plástico.
41. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b,  
50c) comprende una microaguja de al menos el calibre 30.

42. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) comprende una microaguja de al menos el calibre 31.
- 5 43. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) comprende una microaguja de al menos el calibre 34.
44. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) incluye unos extremos primero y segundo, teniendo dicho primer extremo un calibre menor que dicho segundo extremo y comprendiendo dicho segundo extremo dicho miembro de perforación (22, 42).
- 10 45. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 0,3 mm y alrededor de 5,0 mm.
- 15 46. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 0,3 mm y alrededor de 2,0 mm para acceder al espacio de tejido intradérmico.
- 20 47. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 0,75 mm y alrededor de 1,70 mm para acceder el espacio de tejido intradérmico.
- 25 48. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 2,0 mm y alrededor de 5,0 mm para acceder al espacio de tejido subcutáneo somero.
- 30 49. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 1,7 mm y alrededor de 5,0 mm para acceder al espacio de tejido subcutáneo somero.
- 35 50. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha microaguja (14, 50a, 50b, 50c) tiene una longitud expuesta de entre alrededor de 1,7 mm y alrededor de 3,0 mm para acceder al espacio de tejido subcutáneo somero.
- 40 51. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicha tapón (70) está hecho de un material que es sustancialmente no compresible en uso administrando dicha sustancia a un paciente.
- 45 52. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho émbolo (72) está hecho de un material que es sustancialmente no compresible en uso administrando dicha sustancia a un paciente.
- 50 53. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho septo (64) está hecho de un material que es sustancialmente no compresible en uso administrando dicha sustancia a un paciente.
- 55 54. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho cartucho (68) está hecho de un material que es sustancialmente no compresible en uso administrando dicha sustancia a un paciente.
56. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 28, en el que dicho dispositivo comprende una pluralidad de dichas microagujas (50a, 50b, 50c) que se extienden desde dicha superficie de contacto con la piel.
56. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 29, en el que dicho dispositivo comprende una pluralidad de dichos postes de limitación de profundidad (52a, 52b, 52c) que se extienden desde dicha superficie de contacto con la piel.
57. Dispositivo de administración de sustancias según la reivindicación 32, en el que dicho dispositivo comprende una pluralidad de dichos anillos de tensado (54) que se extienden desde dicha superficie de contacto con la piel.



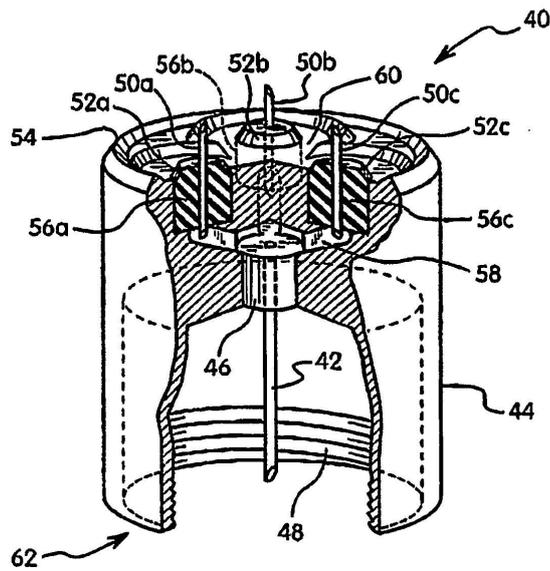


Fig. 2A

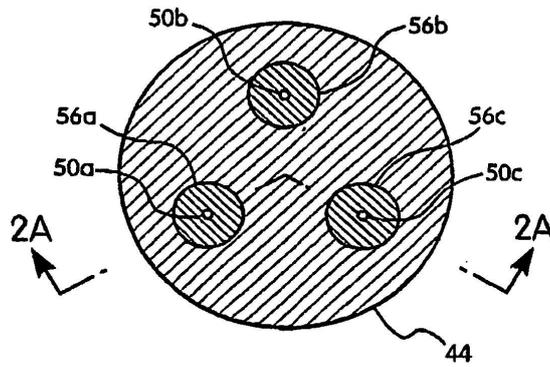


Fig. 2B

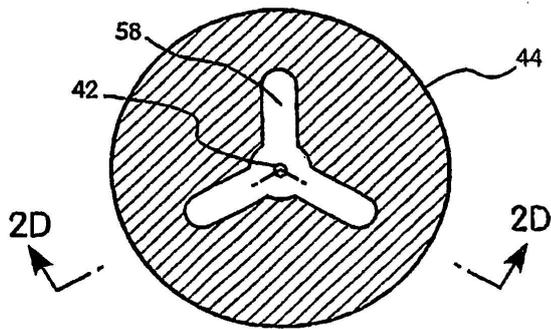


Fig. 2C

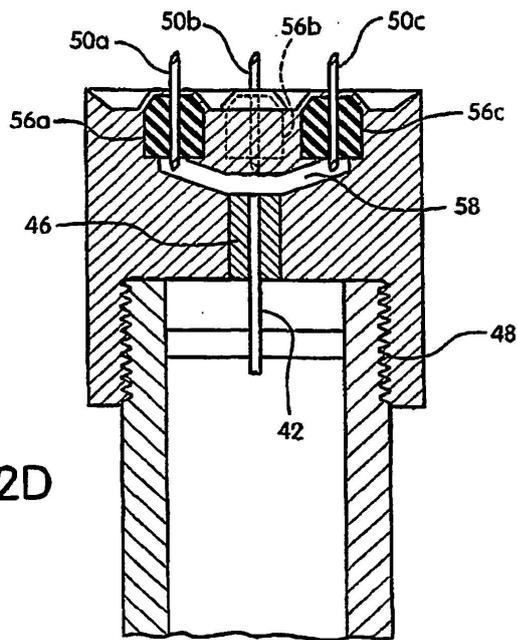


Fig. 2D

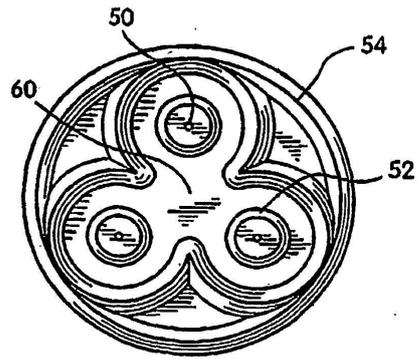


Fig. 3B

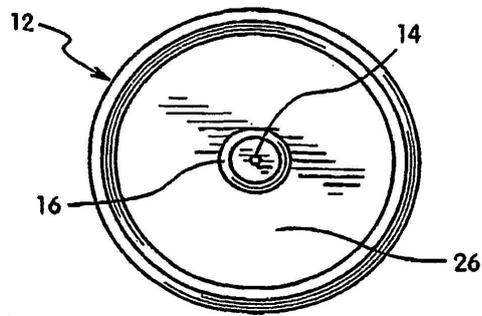


Fig. 3A

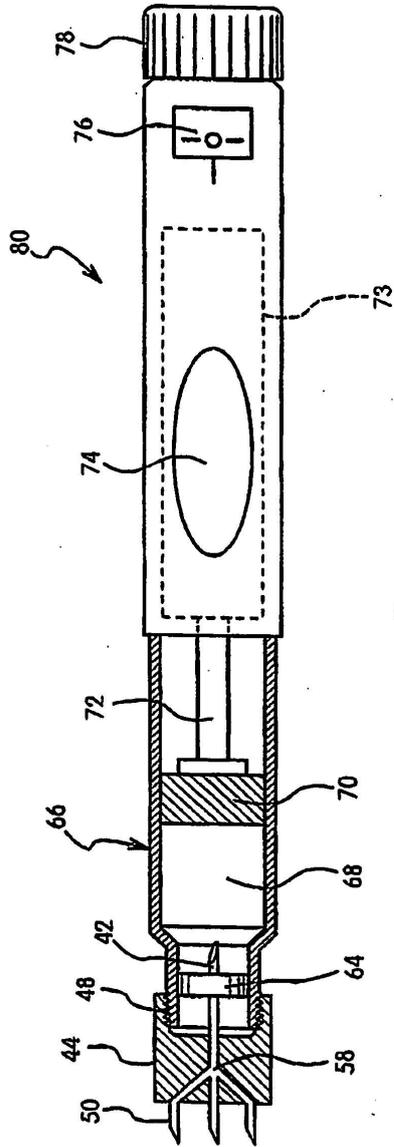
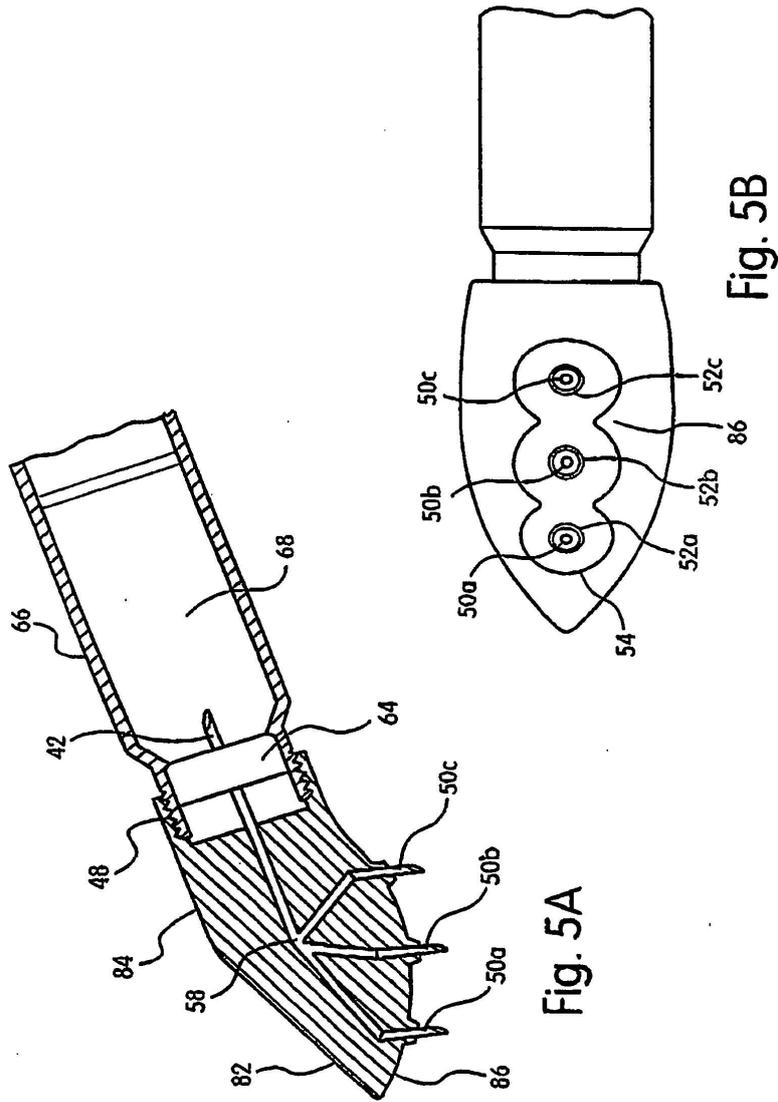


Fig. 4



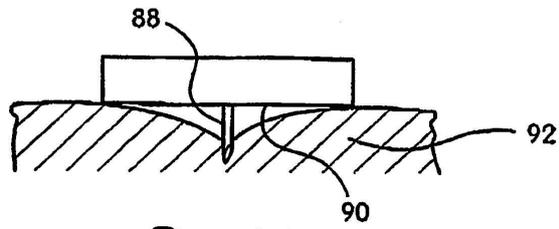


Fig. 6A

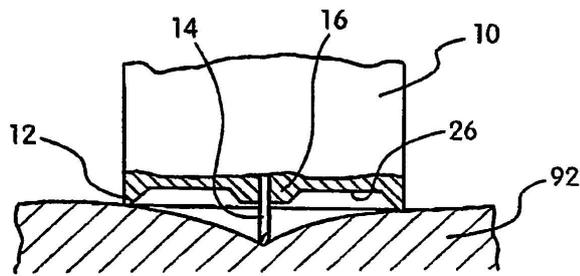


Fig. 6B

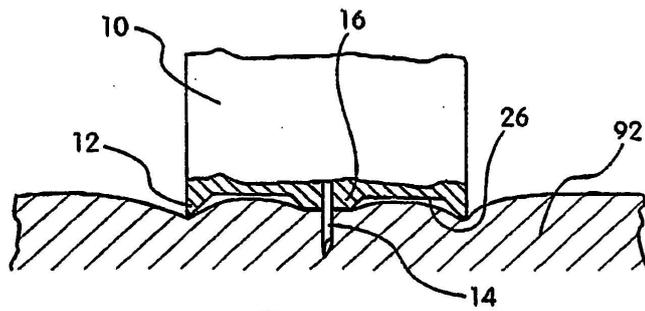


Fig. 6C