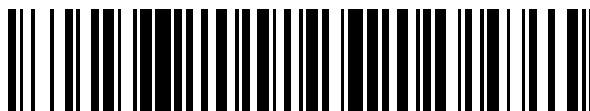


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 452**

51 Int. Cl.:

A61M 5/30 (2006.01)

A61M 5/19 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2006** **E 06254181 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 1752174**

54 Título: **Dispositivo de inyección a chorro sin aguja de administración de fármacos**

30 Prioridad:

10.08.2005 US 201071

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.12.2014

73 Titular/es:

**ALZA CORPORATION (100.0%)
1900 CHARLESTON ROAD
MOUNTAIN LAKES, CA 94043, US**

72 Inventor/es:

GILBERT, SCOTT J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 524 452 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).

Dispositivo de inyección a chorro sin aguja de administración de fármacos**Descripción****5 CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere, en general, a la administración de fármacos y, en particular, a un dispositivo y un método nuevo y útil para la administración sin aguja de fármacos con mínimo traumatismo al tejido y que son adecuados para la administración de fármacos en zonas sensibles del cuerpo tales como el ojo, los conductos nasales, la boca y otras zonas del cuerpo.

A pesar de los continuos avances en la tecnología médica, en particular en el tratamiento de diversas enfermedades tales como las cardiopatías, la enfermedad vascular, la enfermedad oftálmica, el cáncer, el dolor, las alergias, la reparación ortopédica y muchas otras enfermedades y afecciones, existe un número significativo de pacientes para los cuales los tratamientos quirúrgicos y las intervencionistas convencionales no son factibles o son insuficientes para tratar la enfermedad o afección. Para muchos pacientes, el tratamiento médico con fármacos y similares es el único tratamiento posible disponible.

Se han producido muchos avances recientes en los tratamientos farmacológicos, particularmente con respecto a los agentes terapéuticos específicos de sitio o de célula, también conocidos como administración "local" de fármacos. A diferencia de la administración sistémica de agentes terapéuticos, por lo general por vía oral o por vía intravenosa, gran parte de la eficacia de la administración local de fármacos o agentes terapéuticos específicos de sitio o de célula se basa en la capacidad de administrar con exactitud y precisión los agentes terapéuticos al sitio diana dentro del cuerpo.

Los dispositivos de inyección con aguja son los medios más utilizados para la administración local o la administración específica de sitio de agentes o soluciones. Aunque ha habido avances en los sistemas de administración/inyección de fármacos basados en agujas, estos sistemas tienen deficiencias y desventajas significativas. Una de tales desventajas es que el uso de una aguja u otros medios de penetración para inyectar la zona de tejido diana implica inevitablemente realizar un orificio en el sitio diana provocando de este modo traumatismo y lesión tisular en el sitio de tejido local.

Otra desventaja con este enfoque de inyección y penetración con aguja es que es muy común que una cantidad considerable de la sustancia inyectada gotee o rezume desde el orificio creado por la aguja o elemento de penetración. A menudo, esta sustancia inyectada que gotea se libera a nivel sistémico en todo el cuerpo o se desperdicia, privando al paciente del tratamiento prescrito o de las cantidades de dosificación del fármaco. Esto también da como resultado un aumento de los costos de tratamiento y requiere más inyecciones, tiempo y agente a fin de conseguir el efecto deseado.

Además, se sabe que la penetración o las inyecciones con aguja en el tejido puede dañar o destruir las células de los tejidos y, como consecuencia, aumentar el riesgo de traumatismo post-operatorio, dolor y molestias para el paciente en el sitio local y la zona circundante. Esto se debe especialmente a la dificultad de controlar con precisión la penetración de la aguja durante la inyección. Cuantas más inyecciones o penetraciones, mayor es la destrucción de células y el traumatismo al tejido que probablemente se experimentará. Otra desventaja de las inyecciones basadas en agujas, especialmente cuando se requieren múltiples inyecciones, es la incapacidad para rastrear cuidadosamente la ubicación de cada sitio de inyección a fin de evitar la administración accidental de fármaco al tejido no enfermo o repetir la administración del fármaco al mismo orificio de inyección.

Otros dispositivos y métodos conocidos de administración de fármacos no implican la administración de fármacos basada en agujas. En su lugar, se utilizan dispositivos tales como catéteres permanentes para liberar el agente terapéutico de una manera constante de liberación controlada. Estos tipos de dispositivos podrían presentar un mayor riesgo de liberar el agente a nivel sistémico. Además, con estos tipos de dispositivos, es más difícil evaluar la dosificación real a la zona diana que tiene lugar. Por lo tanto, estos tipos de dispositivos tienen las desventajas de ser menos eficaces, posiblemente no tan seguros y sin duda más costoso que los enfoques y la tecnología de inyección con aguja comúnmente conocidos.

Otra afección en la que se emplea comúnmente la administración de fármacos local o específica de sitio es en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica (tal como la trombosis venosa profunda y las embolias). Uno de tales tratamientos es el tratamiento lítico venoso, la disolución de coágulos sanguíneos (trombos) en la vasculatura periférica (por ejemplo, arterias y venas femorales e ilíacas). El tratamiento lítico implica la infusión a nivel sistémico de trombolíticos, tales como uroquinasa, estreptoquinasa, reteplasa y tPA. Otros procedimientos desarrollados más recientemente implican la administración de los trombolíticos directamente en el sitio del trombo mediante el uso de catéteres permanentes para infusión. A fin de lisar eficazmente el trombo, los trombolíticos se infunden por lo general durante muchas horas, incluso hasta un día o más, lo que aumenta el tiempo de hospitalización necesario y el costo global del procedimiento.

Un enfoque común para eliminar las agujas en la administración local de fármacos es utilizar inyectores a chorro sin aguja convencionales. La tecnología de inyección a chorro sin aguja se introdujo hace casi 40 años para su uso en campañas de vacunación masiva. Hoy en día, más de quince empresas desarrollan y fabrican inyectores a chorro para la administración intradérmica y transdérmica (subcutánea e intramuscular) de fármacos. Y aunque estos diseños modernos ofrecen enormes mejoras en cuanto a tamaño, costo y comodidad frente a sus predecesores, la funcionalidad fundamental se ha mantenido sin cambios. Principalmente, se utiliza gas comprimido para impulsar un fármaco (ya sea líquido o en polvo seco) a través de un único orificio a una velocidad moderadamente alta, permitiendo que el fármaco se deposite en o debajo de la piel, perforándola. Un ejemplo de un inyector a chorro sin aguja conocido se describe en el documento WO 00/35520 y en la patente de EE.UU. 6.406.455 B1 (Willis *et al.* - cedida a BioValve Technologies, Inc.).

Además, la inyección a chorro sin aguja se ha promocionado durante mucho tiempo como un procedimiento indoloro, pero los estudios clínicos que comparan los dispositivos de inyección a chorro con una aguja y jeringa convencionales han demostrado que las puntuaciones de dolor son equivalentes a las de una aguja de calibre 25. En gran parte, esto se debe al tamaño del flujo de inyección y, por lo tanto, al tamaño del orificio de la boquilla. Todos los dispositivos existentes utilizan un orificio de boquilla de aproximadamente 150-200 micrómetros (0,006" a 0,008") de diámetro. Estos inyectores a chorro sin aguja convencionales son conocidos por incorporar una única cámara de inyección solamente y por inyectar todo el contenido de fármaco a través de una sola boquilla de plástico que tiene un diámetro de orificio típico de 150 - 200 micrómetros (0,15 mm - 0,2 mm ó 0,006" - 0,008"). Estos inyectores a chorro administran por lo general volúmenes que van desde 0,100 cc (100 microlitros) hasta 0,500 cc (500 microlitros), e incluso hasta 1 cc (1.000 microlitros). Existen varias limitaciones significativas con la tecnología de inyección a chorro actual. En primer lugar, los tiempos de inyección asociados con estos inyectores a chorro sin aguja convencionales son por lo general de varios segundos, lo que pone al paciente en riesgo de laceración si se mueve (por ejemplo, se estremece) o si el inyector se mueve del sitio de inyección durante la inyección. En segundo lugar, el dolor percibido es equivalente al de una aguja y jeringa convencionales. Esta ha sido quizás la principal razón por la que la inyección a chorro no ha sido aceptada más ampliamente. En tercer lugar, los inyectores a chorro son propensos a administrar las llamadas "inyecciones húmedas" en las que el fármaco gotea desde el sitio de la inyección, un resultado que ha dado lugar a inquietudes acerca de la precisión de la dosis administrada.

Los dos primeros asuntos, el dolor y las inyecciones húmedas, son el resultado del tamaño del orificio de la boquilla (aproximadamente 150 micrómetros (0,006") en los inyectores a chorro actuales). Este tamaño es más el resultado de las limitaciones prácticas del moldeo de plástico por inyección para la fabricación comercial en grandes cantidades que de cualquier esfuerzo en la optimización del tamaño para la comodidad del usuario y la minimización o eliminación de cualquier "goteo" del fármaco inyectado. Esta compensación de rendimiento subóptimo por factibilidad de fabricación ha dado como resultado un producto marginado que no ha contado con la aceptación en el mercado que de otro modo podría tener.

Se describe un tipo concreto de inyector a chorro sin aguja convencional en la Patente de EE.UU. N° 6.716.190 B1 (Glines *et al.*), que ilustra un dispositivo y unos métodos para administrar e inyectar agentes terapéuticos y de diagnóstico a un sitio diana dentro del cuerpo. Este dispositivo y método utiliza un sistema complejo que comprende un conjunto de boquillas que tienen un cuerpo de ampolla y unos canales fresados o mecanizados dentro de la superficie distal del cuerpo de ampolla. Estos canales funcionan como un colector y están dispuestos ortogonales a un orificio de depósito. El orificio de depósito eyecta o expelle el contenido que se encuentra dentro del cuerpo de ampolla a los canales dispuestos ortogonalmente que canalizan el contenido hasta una pluralidad de orificios de dispersión dispuestos ortogonalmente con respecto a los canales. Los orificios de dispersión son ortogonales a los canales y están situados dentro de la superficie de cara a la diana distal generalmente plana. Esta disposición particular no es sólo compleja, sino que requiere altas presiones de administración del contenido de la ampolla en un intervalo de aproximadamente 12 MPa a 34 MPa (1.800 psi a 5.000 psi), estando algunas aplicaciones en un intervalo de aproximadamente 12 MPa a 16 MPa (1.800 psi a 2.300 psi). Además, los orificios de dispersión tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,3 mm (100 a 300 micrómetros). Aunque un dispositivo de este tipo no utiliza aguja, el resultado negativo implicado con el uso de un dispositivo y disposición de este tipo es que es probable que produzca un traumatismo excesivo al tejido en el sitio de administración, así como que produzca dolor y/o malestar no deseado e innecesario al paciente o usuario final debido a las altas presiones de administración necesarias, así como el tamaño relativamente grande de los orificios de dispersión. Por consiguiente, el dispositivo y método de Glines *et al.* no son adecuados para la administración a microchorro ("microjet") de fármacos especialmente en las zonas sensibles del cuerpo, tales como el ojo, los conductos nasales y la boca u otras zonas sensibles del cuerpo, especialmente aquellas zonas que son fácilmente propensas a traumatismo, dolor y molestias.

Por consiguiente, existen varias zonas sensibles en el cuerpo y patologías que son sumamente difíciles de tratar mediante la administración local de fármacos. Por ejemplo, existe una miríada de enfermedades oftálmicas que son difíciles de tratar y la administración del fármaco al sitio de la enfermedad, es decir, el ojo, suele ser doloroso o psicológicamente incómodo para el paciente. Algunos ejemplos pertinentes de estas enfermedades que son sumamente difíciles de tratar incluyen la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética, la neovascularización coroidea (CNV), el edema macular, la uveítis, y similares.

Para estos tipos de enfermedad, la administración sistémica del fármaco produce comúnmente concentraciones subterapéuticas de fármaco en el ojo y puede tener efectos adversos significativos. Por consiguiente, el tratamiento actual de las enfermedades del ojo implica a menudo la inyección directa del fármaco en el ojo a través de una aguja y jeringa convencionales - un medio doloroso y no deseado de administración para el paciente. Además, el tratamiento crónico requiere inyecciones repetidas que pueden dar como resultado formaciones en placa y cicatrización en el ojo, desprendimiento de retina y endoftalmitis.

Como consecuencia de estas complicaciones, se están desarrollando medios alternativos de administración de fármacos al ojo. Las áreas de investigación para la administración incluyen iontoforesis, implantes oculares farmacoadactivos, tratamiento fotodinámico, gotas oftálmicas "adhesivas", y similares. Y está bien establecido que cada uno de estos enfoques tiene sus propias limitaciones.

Por ejemplo, la iontoforesis tiene un límite práctico para el tamaño de la molécula de fármaco que se está administrando. Por ejemplo, no cabría esperar la administración de moléculas con un peso molecular superior a 20.000 Daltons. Sin embargo, muchos de los nuevos compuestos, especialmente algunas proteínas prometedoras, están muy por encima de este tamaño, que llega a ser de hasta 150.000 Daltons.

Además, los implantes oculares requieren un procedimiento quirúrgico para su implante y explante - procedimientos que son costosos, dolorosos y que pueden dar como resultado cicatrices en el ojo. Los implantes tienen la limitación adicional del tamaño físico y la cantidad de fármaco que puede cargarse o ponerse en el implante.

También se sabe que el tratamiento fotodinámico es una tecnología de eficacia no probada cuyos efectos a largo plazo no se entienden y que bien podría ser perjudicial para la retina. Como alternativa, las gotas oftálmicas se han considerado durante mucho tiempo el método más conveniente (y por lo tanto percibido como más aceptable) de administración de fármacos al ojo. Sin embargo, las gotas oftálmicas son eliminadas muy rápidamente del ojo por lavado y ofrecen sólo una administración mínima del fármaco que contienen.

Como resultado, se han desarrollado gotas oftálmicas "adhesivas", es decir gotas oftálmicas que proporcionan adhesión a la mucosa, para evitar el efecto de "lavado". Pero, se cree que la rapidez de renovación celular en la superficie del ojo es limitativa para la eficacia de este medio de administración. Además, el mecanismo de administración de las gotas oftálmicas es la difusión pasiva a través de la esclerótica. Y la difusión pasiva no puede administrar fármacos con un peso molecular superior a aproximadamente 500 Daltons. Aún más, la administración es sistémica más que específica al propio ojo.

Por consiguiente, en la actualidad no existen medios verdaderamente aceptables de administración de agentes terapéuticos activos al ojo y a otras zonas sensibles del cuerpo, especialmente de las macromoléculas emergentes prometedoras en el tratamiento de diversas enfermedades oftálmicas y enfermedades asociadas con estas otras zonas sensibles del cuerpo.

En el documento US 2002/0035348 se describe un dispositivo inyector para la administración de un líquido a partir de una fuente a alta presión y también a un método para realizar una inyección de este tipo.

Hasta la fecha, no ha habido dispositivos o métodos conocidos que proporcionen una verdadera administración sin aguja de fármacos, independientemente del tamaño de las moléculas de fármaco involucradas, ni que proporcionen una verdadera administración sin aguja de fármacos con mínimo traumatismo al tejido y que sean adecuados para la administración de fármacos en zonas sensibles del cuerpo, tales como el ojo, los conductos nasales o la boca.

Hasta la fecha tampoco ha habido dispositivos conocidos que proporcionen una verdadera administración sin aguja de fármacos en la que los dispositivos sean dispositivos de administración a microchorro que sean simples y eficaces en cuanto a diseño y construcción, de bajo costo y fáciles de fabricar.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos y útiles dispositivos para la administración sin aguja de fármacos con mínimo traumatismo al tejido y que son adecuados para la administración de fármacos en zonas sensibles del cuerpo, tal como el ojo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un dispositivo para administrar un fármaco según se reivindica que comprende:

- un alojamiento;
- al menos una boquilla en una parte del alojamiento;
- una fuente de fármaco en el alojamiento;

una fuente de energía para proporcionar una presión motriz de aproximadamente 6 MPa a aproximadamente 14 MPa (800 psi a 2.000 psi) para impulsar el fármaco a través de la al menos una boquilla y fuera del alojamiento, estando dispuesta la al menos una boquilla (34) en una placa de boquillas (30a) conformada para acoger un ojo.

Además, el fármaco es impulsado a través de la al menos una boquilla en un plazo de tiempo que va desde aproximadamente 10 mseg hasta aproximadamente 200 mseg tras la activación de la fuente de energía. Además, la al menos una boquilla de inyección tiene un diámetro que oscila entre aproximadamente 10 μ m y aproximadamente 50 μ m.

Además, la presente descripción se refiere también a un dispositivo para administrar un fármaco que comprende:

un tubo de administración, teniendo el tubo de administración una cámara de presión en el mismo; al menos una boquilla en un extremo distal del tubo de administración y en comunicación fluida con la cámara de presión; una fuente de fármaco adyacente a la al menos una boquilla; una empuñadura en un extremo proximal del tubo de administración; y una fuente de energía en la empuñadura para proporcionar una presión motriz de aproximadamente 6 MPa a aproximadamente 14 MPa (800 psi a 2.000 psi) para impulsar el fármaco a través de la al menos una boquilla y fuera del tubo de administración.

Además, la presente descripción se refiere también a un método para fabricar un dispositivo de administración de fármacos de inyección a chorro, en el que el dispositivo de administración de fármacos tiene al menos un depósito de fármaco y al menos una boquilla de inyección, en el que el método comprende las etapas de:

identificar un fármaco que se desea administrar; identificar un volumen del fármaco que se desea administrar; establecer un diámetro de depósito para el al menos un depósito de fármaco; establecer un diámetro de la boquilla para la al menos una boquilla de inyección; identificar un modelo tisular para la administración del fármaco; identificar una profundidad de penetración en el modelo tisular para la administración del fármaco; e inyectar el fármaco en el modelo tisular a presión variable hasta que se consiga la profundidad de penetración deseada.

Además, el método comprende adicionalmente identificar un intervalo óptimo de presiones para el dispositivo de administración de fármacos que consiga la profundidad de penetración deseada. Un intervalo óptimo de presiones para el dispositivo según la presente invención es de aproximadamente 6 MPa a aproximadamente 14 MPa (800 psi a 2.000 psi) y un intervalo óptimo de presiones en una punta de la al menos una boquilla de inyección para el dispositivo de la presente invención es de aproximadamente 28 MPa a aproximadamente 170 MPa (4.000 psi a aproximadamente 25.000 psi).

La presente descripción también se refiere a un método para administrar un fármaco a un tejido que comprende las etapas de:

proporcionar un dispositivo de administración de fármacos que tenga al menos una boquilla y un fármaco contenido en una parte del dispositivo; identificar un sitio para la administración del fármaco en o sobre el tejido; colocar una parte del dispositivo en o cerca del sitio; y administrar el fármaco al tejido en el sitio a través de al menos una boquilla del dispositivo por propulsión a microchorro a una presión motriz de aproximadamente 6 MPa a aproximadamente 14 MPa (800 psi a 2.000 psi).

El método comprende adicionalmente administrar el fármaco al tejido en el sitio con una presión en una punta de la al menos una boquilla que va desde aproximadamente 28 MPa hasta aproximadamente 170 MPa (4.000 psi a 25.000 psi).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Sin embargo, la propia invención, tanto en cuanto a organización como a métodos de funcionamiento, junto con otros objetos y ventajas de la misma, puede entenderse por referencia a la siguiente descripción, al considerarse junto con los dibujos adjuntos en los que:

la FIG. 1 es una vista en perspectiva de una forma de realización de un dispositivo de administración de fármacos por microchorro según la presente invención;

la FIG. 2 es una vista despiezada del dispositivo de la FIG. 1 según la presente invención;

la FIG. 3 es una vista en sección transversal del dispositivo de la FIG. 1 en una configuración anterior al disparo según la presente invención;

5 la FIG. 4 es una vista en sección transversal del dispositivo de la FIG. 1 en una configuración disparada según la presente invención;

10 la FIG. 5 es una vista en perspectiva proximal de otra forma de realización de un dispositivo de administración de fármacos por microchorro especialmente útil para aplicaciones tales como el uso ocular según la presente invención;

la FIG. 6 es vista en perspectiva distal del dispositivo de la FIG. 5 según la presente invención;

la FIG. 7A es una vista en sección transversal del dispositivo de la FIG. 5 según la presente invención;

15 la FIG. 7B es una vista en sección transversal de una forma de realización alternativa del dispositivo de la FIG. 7A que tiene una luz de enfoque LED según la presente invención;

20 la FIG. 8 es una vista lateral en sección transversal parcial de otra forma de realización de un dispositivo de administración de fármacos por microchorro especialmente útil para aplicaciones tales como el uso nasal según la presente invención;

la FIG. 9 es una vista lateral parcial ampliada del extremo distal del dispositivo de la FIG. 8 según la presente invención;

25 la FIG. 10 es una ilustración del dispositivo en la FIG. 8 durante el funcionamiento para una aplicación nasal según la presente invención; y

30 la FIG. 11 es un gráfico que representa la profundidad de penetración frente al estudio de presión para el dispositivo de administración de fármacos por microchorro con un diámetro de boquilla de 50 μm y un volumen de fármaco suministrado de 100 μl según la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERENTES

35 La presente invención se refiere a dispositivos novedosos de administración de fármacos, a sus métodos de fabricación y a sus métodos de uso. Como se muestra mejor en las FIGS. 1 - 10, la presente invención es un dispositivo de administración de fármacos por microchorro sin aguja 20, 20a y 20b, sus métodos de fabricación y sus métodos de uso que se desarrollan con mayor detalle más adelante. El dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b, según la presente invención es un dispositivo de inyección a chorro sin aguja que administra a un paciente fármacos tales como formulaciones farmacéuticas líquidas, inyectando flujos muy finos de las formulaciones farmacéuticas a alta velocidad. El dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b proporciona un medio de administración de fármacos menos doloroso que los dispositivos de aguja y jeringa convencionales, así como los dispositivos de inyección sin aguja conocidos. El dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b, según la presente invención, puede utilizarse en diversas aplicaciones médicas, incluida la administración de fármacos por vía transdérmica, dérmica, intraocular, intranasal, oral, y, en general, transmucosa.

45 Las expresiones "dispositivo de administración de fármacos", "dispositivo de administración", "dispositivo de administración de fármacos sin aguja", "dispositivo de administración de fármacos por microchorro sin aguja", "dispositivo de administración de fármacos por microchorro", "dispositivo de inyección a chorro sin aguja", "dispositivo de inyección a chorro", "dispositivo de microchorro" y "microchorro", incluidas diversas combinaciones de cualquiera de las partes de estas expresiones, pretenden tener el mismo significado y se utilizan indistintamente en el presente documento.

50 Las expresiones "formulación de agente activo" y "formulación farmacéutica" y el término "formulación" pretenden incluir el fármaco o agente activo opcionalmente en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables e ingredientes inertes adicionales. La formulación puede estar en forma de sólido, líquido o semisólido o semilíquido o combinaciones de los mismos.

60 Los términos "fármaco" y "agente", y las expresiones "agente activo" y "composición farmacéutica" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla de los mismos, incluida su formulación, que proporciona cierto efecto terapéutico, a menudo beneficioso. Esto incluye pesticidas, herbicidas, germicidas, biocidas, algicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores del crecimiento vegetal, inhibidores de crecimiento vegetal, conservantes, anticonservantes, desinfectantes, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, agentes de fermentación, alimentos, complementos alimentarios, nutrientes, cosméticos, fármacos, vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad, promotores de la fertilidad, atenuadores de microorganismos y otros agentes que benefician el ambiente de uso. Tal como se utiliza en el presente documento, los términos y expresiones

incluyen adicionalmente cualquier sustancia fisiológicamente o farmacológicamente activa que produzca un efecto o efectos localizados o sistémicos en animales, incluidos mamíferos de sangre caliente, seres humanos y primates; aves; animales domésticos o de granja tal como gatos, perros, ovejas, cabras, vacas, caballos y cerdos; animales de laboratorio tales como ratones, ratas y cobayas; peces; reptiles; animales salvajes y de zoológico; y similares. El fármaco activo que puede administrarse incluye compuestos inorgánicos y orgánicos, incluidos, sin limitación, fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, los sitios sinápticos, los sitios de unión neuroefectora, los sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunitario, el sistema reproductor, el sistema esquelético, los sistemas de autacoides, los sistemas alimentario y excretor, el sistema de la histamina y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, antiparkinsonianos, analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos locales, contractores musculares, antimicrobianos, antimaláricos, agentes hormonales incluidos anticonceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucemiantes, complementos y agentes nutricionales, complementos para el crecimiento, grasas, agentes oftálmicos, agentes antienteritis, electrolitos y agentes de diagnóstico.

Los ejemplos de fármacos o agentes útiles en la presente invención incluyen edisilato de proclorperazina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, clorhidrato de mecixilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de anfetamina, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de benzfetamina, sulfato de isoproteronol, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, clorhidrato de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de metilfenidato, colinato de teofilina, clorhidrato de cefalexina, difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperazina, anisindiona, difenadiona, tetranitrato de eritrilo, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, clorpropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de aluminio, metotrexato, acetil sulfisoxazol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, dexametasona y sus derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-beta-estradiol, etinil estradiol, etinil estradiol 3-metil éter, prednisolona, acetato de 17-beta-hidroxiprogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgestrona, noretinodrel, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindaco, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, captopril, mandol, quanbenz, hidrocortizida, ranitidina, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenaco, mefenámico, flufenámico, difuninal, nimodipina, nifedipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamil, galopamil, amlodipina, mioflazina, lisinopril, enalapril, captopril, ramipril, enalapril, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetatolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina e imipramina. Son ejemplos adicionales las proteínas y péptidos que incluyen, pero no se limitan a, insulina, colchicina, glucagón, hormona estimuladora de la tiroides, hormonas paratiroides y pituitarias, calcitonina, renina, prolactina, corticotrofina, hormona tirotrópica, hormona estimuladora del folículo, gonadotropina coriónica, hormona liberadora de gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopresina, prolactina, somatostatina, lipresina, pancreocimina, hormona luteinizante, LHRH, interferones, interleucinas, hormonas de crecimiento tales como la hormona humana del crecimiento, hormona bovina del crecimiento y hormona porcina del crecimiento, inhibidores de la fertilidad tales como las prostaglandinas, promotores de la fertilidad, factores de crecimiento, factor de liberación de hormona pancreática humana, agentes antiproliferativos/antimitóticos incluidos productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D) daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza a nivel sistémico la L-asparagina y desprovee a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios tal como inhibidores de G(GP)IIb/IIIa y antagonistas del receptor de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (mecloreteamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos - busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracil, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina {cladribina}); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógeno); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antiselector (breveldina); antiinflamatorio: tales como esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina, derivados de para-aminofenol, es decir, acetaminofeno; ácidos acéticos de indol e indeno (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroaril acéticos (tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados),

ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina; bloqueador de los receptores de angiotensina; donadores de óxido nítrico; oligonucleótidos contrasentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR, inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento, compuesto químico, molécula biológica, ácidos nucleicos tales como ADN y ARN, aminoácidos, péptidos, proteínas o combinaciones de los mismos.

Debe entenderse que pueden combinarse o mezclarse entre sí más de un fármaco o agente y que se incorporan en o son utilizados por la presente invención, y que el uso del término "fármaco", "agente" o "fármaco" o la expresión "composición farmacéutica" no excluye de ninguna manera el uso de dos o más de tales fármacos, agentes o agentes activos y/o composiciones farmacéuticas.

En las FIGS. 1 - 4 se ilustra una forma de realización del dispositivo de administración de fármacos 20 según la presente invención. El dispositivo de administración de fármacos 20 es un dispositivo de inyección a chorro sin aguja especialmente útil para inyectar un fármaco administrado por propulsión a microchorro en flujos muy finos a alta velocidad en diversos tipos de tejido corporal, que incluye los órganos. A modo de ejemplo, el dispositivo de administración de fármacos 20 según la presente invención es especialmente útil para la administración dérmica o transdérmica de fármacos a un paciente, es decir, como dispositivo de administración de fármacos dérmica o transdérmica para administrar fármacos sin aguja a las diversas capas de la piel o a través de las capas de la piel y al torrente sanguíneo y sistema circulatorio del paciente. Sin embargo, el dispositivo de administración de fármacos 20, según la presente invención, no se limita a aplicaciones dérmicas y transdérmicas, sino más bien está destinado a utilizarse para otros tipos de tejidos y otras aplicaciones médicas, terapéuticas y de diagnóstico.

El dispositivo de administración de fármacos 20 tiene un alojamiento 24 y una tapa 28 en un extremo proximal del alojamiento 24 y una placa de boquillas 30 en el extremo distal del alojamiento 24. En la placa de boquillas 30 están dispuestas una o más boquillas 34 o una pluralidad de boquillas 34, que son boquillas de inyección a chorro (también conocidas como "microboquillas"). Como se muestra en las FIGS. 1 - 4, las boquillas de inyección 34 terminan como pequeñas protuberancias externas desde la superficie exterior de la placa de boquillas 30 proporcionando así al usuario una retroalimentación táctil para el correcto posicionamiento y alineación de las boquillas de inyección 34 en la superficie del tejido corporal del usuario. Como se ilustra mejor en las FIGS. 2, 3 y 4, el alojamiento 24 incluye adicionalmente uno o más depósitos 38 alineados con y en comunicación fluida con la una o más boquillas 34. Cada depósito 38 está dispuesto longitudinalmente en el alojamiento 24 y hace de depósito de fármaco o espacio de almacenamiento para el fármaco 40.

Cada depósito está conformado para acoger una varilla de empuje 48 y una junta de estanquidad del depósito 54 unida o fijada al extremo distal de cada varilla de empuje 48. La varilla de empuje 48 y la junta de estanquidad del depósito 54 están en alineación longitudinal directa con cada depósito 38 y la varilla de empuje 48 y la junta de estanquidad del depósito están situadas de forma móvil (pueden desplazarse longitudinalmente) dentro de cada depósito de fármaco 38. Cada junta de estanquidad del depósito 54 está diseñada para evitar que el fármaco 40 lixivie o gotee desde el depósito de fármaco 38. Por lo tanto, la junta de estanquidad del depósito 54 está en contacto sellable móvil con la pared interior del depósito de fármaco 38.

La varilla de empuje 48 y la junta de estanquidad del depósito 54 pueden deslizarse longitudinalmente en cada depósito 38. El pistón 44 está integrado o fijado al extremo proximal de cada varilla de empuje 48 y hace de plataforma impulsora para acumular y ejercer una fuerza impulsora a las varillas de empuje 48. El pistón 44 puede fijarse como una sola unidad al extremo proximal de todas las varillas de empuje 48 a fin de accionar y desplazar cada varilla de empuje 48 simultáneamente dentro de cada depósito 38 o el pistón 44 puede fijarse al extremo proximal de cada varilla de empuje 48 individualmente a fin de accionar y desplazar de manera selectiva e individualmente cada varilla de empuje 48 dentro del depósito 38.

En este ejemplo, el pistón 44 tiene una forma cilíndrica conformada para encajar de forma segura dentro y en acoplamiento móvil con la pared interior del alojamiento 24 que también tiene forma cilíndrica. El pistón 44 tiene un espacio circunferencial conformado para acoger una junta tórica 52 que también está conformada para encajar de forma segura dentro y en acoplamiento móvil con la pared interior del alojamiento 24 junto con el pistón 44. La junta de estanquidad 52 puede ser cualquier tipo de junta de estanquidad siempre que evite que el gas, el contenido de descarga o cualquier otra materia gotee o penetre más allá del pistón 44.

Como se muestra mejor en la FIG. 3 (dispositivo de administración de fármacos 20 cargado con un fármaco 40 y en su configuración anterior al disparo), hay una fuente de energía para descargar una fuerza impulsora al pistón 44 situada próxima a o por encima del pistón 44 dentro del alojamiento 24, por ejemplo, en una forma de realización según la presente invención, un alojamiento de la carga 60 situado en la parte proximal o superior del alojamiento 24. La carga pirotécnica 64 está contenida dentro de un alojamiento de la carga 60. Hay un cebador 68 situado adyacente a la carga pirotécnica 64 para sujetar una pequeña carga explosiva que proporciona energía

pirotécnica o energía de ignición a la carga pirotécnica 64 para encender la carga pirotécnica 64 tras la activación del cebador 68.

Hay una punta percutora 70 situada en la tapa 28 y se acopla de forma móvil o entra en contacto de forma móvil con el cebador 68 para activar el cebador 68 e iniciar la carga explosiva contenida en el cebador 68. La punta percutora 70 está conectada de forma móvil a un elemento de activación tal como un botón de activación 74 que es desviado de forma móvil por un resorte 72. Por lo tanto, el botón de activación es desviado de forma móvil hasta la punta percutora 70 dentro de la tapa 28 para impulsar la punta percutora 70 al interior del cebador 70 tras una fuerza suficiente hacia abajo ejercida sobre el botón de activación 74, por ejemplo, por el pulgar del usuario o paciente.

Como se muestra mejor en la FIG. 4 (dispositivo de administración de fármacos 20 en su configuración disparada después de haber inyectado el fármaco 40 por propulsión a microchorro), tras presionar el botón de activación 74, la punta percutora 70 golpea el cebador 68 activando así el cebador 68, que, a su vez, provoca la combustión sumamente rápida de una carga pirotécnica 64. Esta explosión controlada proporciona la fuerza impulsora necesaria para hacer avanzar de manera deslizante el pistón 44 y las varillas de empuje fijadas 48 a través de los depósitos 48 haciendo que las varillas de empuje 48 expelan por propulsión a microchorro el fármaco 40 a través de las boquillas de inyección 34.

La fuente de energía, tal como la carga pirotécnica 64 o el gas comprimido 36 (FIGS. 8 y 10) proporciona suficiente energía y una presión motriz al pistón impulsor principal 44 y a las varillas de empuje 48 asociadas que va desde aproximadamente 6 MPa hasta aproximadamente 14 MPa (de 800 psi a 2.000 psi). A su vez, la energía y la presión en las puntas de las microboquillas 34 varía entre aproximadamente 28 MPa y aproximadamente 170 MPa (4.000 psi a aproximadamente 25.000 psi) en cada punta de microboquilla, y preferentemente en un intervalo de aproximadamente 55 MPa a aproximadamente 83 MPa (8.000 psi a 12.000 psi) en cada punta de microboquilla, y más preferentemente aproximadamente 69 MPa (10.000 psi) en cada punta de microboquilla.

Para todas las formas de realización de la presente invención, se utilizan los mismos números de referencia para señalar las mismas o similares características y partes. Por consiguiente, las FIGS. 5, 6, 7A y 7B, ilustran otra forma de realización de la presente invención que es especialmente útil para aplicaciones oftálmicas y oculares tales como la administración del fármaco 40 al ojo de un paciente 100. Por lo tanto, la placa de boquillas 30a en el extremo distal del alojamiento 24 tiene un extremo distal contorneado 31 que es un anillo cóncavo con una abertura en una parte central del mismo. En este ejemplo, el extremo distal contorneado 31 tiene una pluralidad de boquillas de inyección 34 dispuestas circunferencialmente dentro del contorno (región cóncava) definido por el extremo distal contorneado 31 y espaciadas proximalmente una distancia lejos del borde de la superficie exterior de la circunferencia exterior (periferia o borde exterior) del extremo distal contorneado 31. Por consiguiente, en este ejemplo, la placa de boquillas 30a con el extremo distal contorneado 31 está conformada para acoger el ojo 100 de un paciente, en el que la pupila del ojo 100 puede situarse dentro de la parte central (espacio abierto) del anillo circunferencial del extremo distal contorneado 31. Por lo tanto, si se desea, puede administrarse el fármaco 40 por propulsión a microchorro a las zonas del ojo 100 fuera de la pupila, tales como el humor vítreo o la esclerótica, como se muestra mejor en la FIG. 5.

La FIG. 7B representa una forma de realización alternativa del dispositivo de administración de fármacos 20a en el que se proporciona una cavidad del diodo emisor de luz (LED) 76 en la parte central (espacio abierto) del anillo circunferencial del extremo distal contorneado 31 de la placa de boquillas 30a. Hay un LED 80 situado en la cavidad del LED 76 para dispersar una luz de enfoque (luz LED de enfoque) 88 bajo el control operativo del interruptor 86 situado de forma móvil en una parte exterior del alojamiento 24 (en este ejemplo cerca del extremo proximal del alojamiento 24). El interruptor 86 hace de interruptor de alimentación para activar el LED 80 para que proyecte una luz de enfoque 88, es decir, el interruptor 86 hace de interruptor "Encendido", "Apagado" para el LED 80 y la luz 88. En aras de la brevedad, no se muestran los contactos, conductores y cables que conectan operativamente el LED 80 al interruptor 86, pero un experto habitual en este campo los conoce y puede comprenderlo bien.

La luz de enfoque 88 se utiliza para atraer la atención directa del paciente, alinear y enfocar la pupila del ojo 100 y hace de punto focal de la atención del paciente a fin de conseguir que el paciente se relaje mentalmente (básicamente distraer al paciente) mientras se administra al ojo 100 el fármaco 40 por propulsión a microchorro. Por lo tanto, el LED 80 y la luz de enfoque 88 hacen de medio para reducir los niveles de estrés y la ansiedad del paciente, asociados normalmente con la recepción de una inyección de fármaco, especialmente en una zona tan sensible como el ojo 100.

Como alternativa, en lugar de un LED 80, un elemento o característica que sea luminiscente (incluido autoluminiscente) o un elemento o característica con un recubrimiento luminiscente, tal como un punto con un recubrimiento autoluminiscente que se utiliza como punto focal y puede utilizarse para atraer la atención directa del paciente y el enfoque de la pupila del ojo 100 para hacer de punto focal de la atención del paciente a fin de conseguir que el paciente se relaje mentalmente mientras espera y recibe el fármaco inyectado 40 por propulsión a microchorro. Un punto recubierto con tritio es uno de estos sustitutos adecuados a modo de ejemplo.

Las FIGS. 8, 9 y 10 ilustran otra forma de realización de la presente invención en la que el dispositivo de administración de fármacos 20b utiliza un tubo cilíndrico alargado como tubo de administración 25 que tiene una cámara de presión 27 en el mismo. Una empuñadura 23 está conectada al tubo de administración 25 en una parte proximal del tubo de administración 25. Una válvula 33 está conectada al extremo proximal del tubo de administración 25 y la cámara de presión 27 y una fuente de gas comprimido 36, tal como gas CO₂ comprimido contenido en un cartucho 36 y está conectado en el otro extremo de la válvula 33 y contenido dentro de la empuñadura 23. El cartucho 36 es un cilindro de gas comprimido en miniatura que contiene un gas comprimido tal como CO₂ con la capacidad de alcanzar presiones de administración de hasta 14 MPa (2.000 psi). La válvula 33 regula la liberación del gas comprimido desde el cartucho 23 hasta la cámara de presión 27 del tubo de administración 25 mediante el botón de activación 74a situado en una ubicación conveniente en la empuñadura 23, por ejemplo, fácilmente accesible con la yema del dedo índice del paciente o la mano del usuario.

Si se desea, puede utilizarse una cubierta conectada de forma separable (no mostrada) con la empuñadura 23 a fin de proporcionar un acceso directo al cartucho de gas 36 para cambiar el cartucho 36 después de gastar su contenido (cuando se vacía) con un cartucho de gas 36 recién cargado (lleno) haciendo así del dispositivo de administración de fármacos 20b un dispositivo de varios usos o dispositivo reutilizable.

Como se muestra en la FIG. 9, la placa de boquillas 30 y las boquillas 34 están situadas en el extremo distal del tubo de administración 25 y la cámara de presión 27 y están dispuestas como protuberancias que se prolongan hacia el exterior desde la superficie exterior de la placa de boquillas 30 para proporcionar al usuario 90 una retroalimentación táctil para el apropiado posicionamiento y alineación de las boquillas de inyección 34 en una superficie de tejido corporal del usuario, por ejemplo, en el tejido situado dentro de una fosa nasal de la nariz 110 (como se muestra en la FIG. 10) o el tejido situado dentro de la boca del paciente (aplicación bucal), tal como las encías o el paladar, o una ubicación dentro del oído de un paciente, etc. Por lo tanto, el dispositivo de administración de fármacos 20b es apropiado para administrar el fármaco 40 a zonas de difícil acceso del cuerpo de un paciente debido al diseño de perfil bajo y alargado.

Los depósitos de fármaco 38, el fármaco 40, las juntas de estanquidad del depósito 54, las varillas de empuje 48, el pistón 44 y la junta tórica 52 están dispuestas y funcionan de la misma manera o de manera similar a la descrita para las formas de realización de las FIGS. 1 - 7B, salvo porque estas características se encuentran situadas dentro del tubo de administración 25 y la cámara de presión 27 en el extremo distal del tubo de administración 25 y la cámara de presión 27.

La cámara de presión 27 permite que el gas comprimido sea liberado desde el cartucho 36 y canaliza el gas desde la empuñadura 23 hasta el pistón 44 a lo largo de toda la longitud del tubo de administración 25 que proporciona la fuerza impulsora necesaria para hacer avanzar de manera deslizante el pistón 44 y las varillas de empuje fijadas 48 a través de los depósitos 48, haciendo que las varillas de empuje 48 expelan mediante propulsión a microchorro el fármaco 40 a través de las boquillas de inyección 34.

El dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) pretende ser de diseño compacto, por ejemplo, con unas dimensiones de la superficie exterior que miden aproximadamente 2,00" de longitud y 0,600" de diámetro (para las formas de realización de las FIGS. 1 - 4 y las FIGS. 5, 6, 7A y 7B, respectivamente), y muy ligero de peso, por ejemplo, con un peso de sólo varias onzas. Ergonómicamente, puede ser deseable aumentar el tamaño o cambiar significativamente la geometría, pero la funcionalidad subyacente sigue siendo exactamente la misma que la presentada en estas figuras.

Como alternativa, la fuente de energía para descargar una fuerza impulsora al pistón 44 es un gas comprimido, tal como CO₂ a modo de ejemplo, alojado de forma liberable en un cartucho de gas 36 (FIG. 8). Además, la fuente de energía para descargar una fuerza impulsora al pistón 44 puede ser cualquier tipo de fuerza energética siempre que sea capaz de administrar el fármaco por propulsión a microchorro según los requisitos que se establecen más adelante en la presente descripción. Por ejemplo, la fuente de energía debe descargar abundante energía suficiente para impulsar el pistón impulsor principal 44 y las varillas de empuje asociadas 48 a una presión motriz que va desde aproximadamente 800 psi hasta aproximadamente 2.000 psi. A su vez, la energía y la fuerza en las puntas de las microboquillas 34 varía entre aproximadamente 4.000 psi y aproximadamente 25.000 psi en cada punta de microboquilla, y preferentemente en un intervalo de aproximadamente 8.000 psi a aproximadamente 12.000 psi en cada punta de microboquilla, y más preferentemente aproximadamente 10.000 psi en cada punta de microboquilla.

El volumen de fármaco 40 administrado por propulsión a microchorro por el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10), según la presente invención, es personalizable, ajustable y variable para que se adapte a la administración de cualquier tipo de fármaco, cualquier tipo de tejido y cualquier tipo de aplicación médica. Los volúmenes totales de fármaco liberado pueden ajustarse según un intervalo de volúmenes que es de aproximadamente 10 microlitros (µl) o menos a aproximadamente 1 mililitro (ml) o más dependiendo de la configuración o diseño del dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b.

Además, el diámetro de la(s) boquilla(s) de inyección 34 es variable y va de aproximadamente 10 (μm) a aproximadamente 50 (μm) o más, produciendo flujos de inyección excepcionalmente finos del fármaco 40 y minimizando el número de receptores nerviosos impactados por una inyección, reduciendo así el traumatismo, el dolor y la incomodidad para el paciente. Un aspecto de la novedad y la singularidad del dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) según la presente invención es su uso de uno o más depósitos de fármaco 38 separados que hacen de cámaras de inyección en las que cada depósito contiene el fármaco 40 como parte del volumen de inyección global de la dosis total del fármaco 40 como se muestra mejor en la FIG. 3 (el dispositivo de administración de fármacos 20 se muestra en su configuración anterior al disparo antes de la administración del fármaco 40). Y cada depósito 38 tiene su propia boquilla de inyección dedicada 34 de un diámetro sumamente pequeño. Por ejemplo, el diámetro de cada boquilla 34 varía entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 50 micrómetros o de aproximadamente 10 micrómetros a 50 micrómetros (0,0004" a aproximadamente 0,002"). Por lo tanto, el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) según la presente invención divide el volumen total de administración para el fármaco 40 en y a través de múltiples depósitos 38 separados (para aquellas formas de realización según la presente invención que tienen más de un depósito de inyección 38), y administra cada volumen de fármaco contenido en el mismo al tejido del paciente a mayores velocidades, como se muestra mejor en la FIG. 4 (el dispositivo de administración de fármacos 20 se muestra en la configuración disparada después de la administración del fármaco 40 por propulsión a microchorro) que las velocidades de inyección conseguidas con los inyectores a chorro convencionales tales como los inyectores a chorro descritos anteriormente.

Por consiguiente, una ventaja asociada con el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) según la presente invención es una drástica disminución del tiempo necesario para inyectar el fármaco 40 en el que este tiempo puede ser tan breve como 40 milisegundos (mseg). Incluso para el requisito de administrar una inyección de 0,5 cc (ó 0,5 ml) del fármaco 40, el tiempo de inyección conseguido por el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) varía entre aproximadamente 10 mseg y aproximadamente 200 mseg (y, en un ejemplo, varía entre aproximadamente 40 mseg y aproximadamente 100 mseg para aproximadamente 0,5 ml de determinados tipos de fármacos). Un aspecto adicional de la presente invención es que puesto que el área del flujo en chorro disminuye con el cuadrado del diámetro, se da casi una reducción de 100 veces del área de piel o tejido afectada por la inyección con el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) en comparación con la aguja hipodérmica convencional más fina conocida (aguja de insulina ultrafina que tiene una cánula de calibre 31 con un diámetro de 0,010").

En una forma de realización según la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) es de un dispositivo de administración de fármacos precargado de un solo uso (diseñado para un solo uso como unidad desechable, es decir, para uso en un único paciente solamente, una vez) que no necesita ajuste o preparación previa por parte del asistente sanitario o del paciente. Por lo tanto, el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) está listo para usar tal como se fabrica y se suministra.

Como alternativa, el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) también pretende ser una unidad reutilizable (por ejemplo, el alojamiento principal 24, la tapa 28 con el botón de activación 74 y el tubo de administración 25 y la empuñadura 23 con el botón de activación 74a se reutilizarán y volverán a esterilizarse, de ser necesario) con un montaje interior desechable de un solo uso que es precargado o recargado por el paciente o el asistente sanitario antes de la administración, se inserta en el alojamiento 24 o la empuñadura 23 y el tubo de administración 25 (para el dispositivo de administración de fármacos 20b) y a continuación se retira y se desecha después de su uso. En este caso, el conjunto interior desechable comprende el cebador 68, la carga pirotécnica 64 (o el cilindro de gas comprimido 36), las varillas de empuje de depósito de fármaco 48, los depósitos de fármaco 38, las boquillas de inyección 34. El alojamiento reutilizable 24 y el tubo de administración 25 y la empuñadura 23 y otros componentes, tales como la tapa 28 y los botones de activación 74 y 74a están hechos de un material apropiado tal como metal o aleación de metales capaz de soportar la reutilización y la re-esterilización de ser necesario.

Además, en todas las formas de realización de la presente invención, las boquillas de inyección 34 pueden tener forma de conjunto de boquillas de inyección 34 (en cualquier patrón deseado en la placa de boquillas 30 y 30a) que están configuradas fuera de plano o en diferentes ángulos de trayectoria, por ejemplo, a fin de proporcionar una convergencia dirigida del fármaco 40 a un punto diana concreto en el tejido, es decir, un único punto diana en el tejido para recibir todo el volumen inyectado de fármaco 40 o una pluralidad de puntos diana deseados en el tejido.

Optimización de la administración de fármaco por propulsión a microchorro y método de fabricación

Existen dos mecanismos que se utilizan para caracterizar y medir el rendimiento del dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b (FIGS. 8 - 10) según la presente invención. El primer mecanismo es un modelo predictivo basado en la denominada ecuación de Hagen-Poiseuille. Esta ecuación se utilizó para hacer una estimación de los efectos de diferentes diseños en los principales elementos y componentes del dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4), 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) y 20b

(FIGS. 8 - 10) y sus métodos de uso y las fuerzas impulsoras resultantes necesarias para accionar el dispositivo de administración de fármacos según los criterios de rendimiento de la presente invención. Además, las fuerzas reales necesarias para administrar las cantidades necesarias de fármaco 40 por propulsión a microchorro se determinaron empíricamente a través de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, la FIG. 11 es un gráfico que representa los resultados de uno de estos estudios *in vitro* pertinentes utilizados para determinar la profundidad de penetración frente a la presión para el dispositivo de administración de fármacos por microchorro (20, 20a y 20b) con un diámetro de boquilla de 50 μm y un volumen de fármaco administrado de 100 μl según la presente invención.

En el desarrollo y la fabricación del dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención, hay una compensación fuerza/volumen/longitud basada en el diámetro de los depósitos de fármaco individuales 38, así como los diámetros de las boquillas de inyección 34 y la velocidad de inyección o gasto másico deseado de la formulación farmacéutica 40 o fármaco 40 expelido. Además, el diseño de estos componentes tiene implicaciones para la duración de la inyección, el número de depósitos de fármaco 38 y boquillas de inyección 34 que se utilizan, el tamaño del pistón principal 44 e incluso las propiedades físicas que necesitan los materiales de construcción para muchos de los elementos clave del dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b.

Esta relación tiene como modelo la ecuación de Hagen-Poiseuille de la siguiente manera:

$$F = 8Q\mu L(R^2/r^4)$$

en la que:

F = fuerza de inyección

Q = caudal de la formulación farmacéutica o sustancia inyectada

μ = viscosidad de la formulación farmacéutica o sustancia inyectada

L = Longitud de la boquilla de inyección

R = Radio del depósito de fármaco

r = radio de la boquilla de inyección

Para demostrar la utilidad de esta ecuación, asúmase que es deseable administrar 500 microlitros (1/2 cc) de una formulación farmacéutica acuosa 40 (una solución farmacéutica 40 con viscosidad $\mu = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$) a la capa subcutánea de tejido a un caudal Q de 5 cc/segundo. Además, asúmase que se está utilizando un microchorro de inyección o diámetro de boquilla de 50 micrómetros (0,002"), o un $r = 25$ micrómetros (0,001"). Aunque quiere minimizarse la longitud del depósito de fármaco, también quiere minimizarse la fuerza de inyección. Por lo tanto, aunque es mejor una menor longitud, un menor diámetro también supone menos fuerza pero una mayor longitud. Por lo tanto, se selecciona un tamaño conveniente con respecto a una longitud del depósito adecuada para un dispositivo de administración de fármacos por microchorro de mano (20, 20a y 20b), al tiempo que se intenta también minimizar la fuerza de inyección. Por consiguiente, se seleccionaron depósitos de fármaco de 1,83 mm (0,072") de diámetro, o $R = 0,914 \text{ mm}$ (0,036"). La longitud L de la boquilla de inyección 34 viene determinada por las restricciones de fabricación (un orificio muy pequeño sólo puede hacerse en un material determinado para una longitud limitada). Por consiguiente, se supone que una longitud adecuada L es de 1,27 mm (0,050"). Por lo tanto, la ecuación de Hagen-Poiseuille puede hacer una estimación de la fuerza de inyección necesaria para cualquier boquilla de inyección de la siguiente manera:

Con: Q = 5 cc/s

$\mu = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$

L = 0,050" = 0,127 cm

R = 0,036" = 0,091 cm

r = 25 $\mu\text{m} = 0,0025 \text{ cm}$

$F = 8Q\mu L(R^2/r^4) = 10.218.121 \text{ dinas}$ o aproximadamente 100 (23 lbf).

El número de depósitos de fármaco 38 viene determinado por la fuerza total que el pistón impulsor principal 44 puede ejercer, dividida por la fuerza necesaria para impulsar cada una de las varillas de empuje del depósito de fármaco 48 que actúan como pistones individuales simultáneamente en este ejemplo (expresado como un número entero completo). La presión práctica conseguida por la carga pirotécnica 64 o un cilindro de gas comprimido 36 está limitada a aproximadamente 14 MPa (2.000 psi). Por consiguiente, dado un diámetro de pistón principal 44 de 12,7 mm (0,500") y el área resultante de (6,35 mm (0,250"))² veces $\pi = 127 \text{ mm}^2$ (0,196 pulgadas cuadradas), la fuerza impulsora máxima disponible es de 14 MPa (2.000 psi) $\times 127 \text{ mm}^2$ (0,196 pulgadas cuadradas) o 1.740 N (392 libras de fuerza). Siendo necesarios 102 N (23 libras de fuerza) para impulsar cada varilla de empuje de depósito de fármaco 48 y disponiendo de 1.740 N (392 libras de fuerza), el número máximo de depósitos de fármaco 38 que pueden alojarse (como un número entero completo) es 392 dividido por 23 o una total de diecisiete (17) depósitos 38.

La longitud de cada depósito de fármaco 38 se calcula como resultado del requisito de volumen para cada uno. A efectos de ejemplo, supóngase que se utilizan cinco (5) depósitos. Por lo tanto, dado que se necesita

administrar un total de 500 microlitros a través de los cinco (5) depósitos 38, cada depósito 38 administrará 100 microlitros de fármaco 40. Dado un diámetro de depósito de 1,83 mm (0,072"), la longitud de cada depósito será de 100 microlitros dividido por el área del depósito ($\pi \times (0,914 \text{ mm})^2$) ó 38,1 mm de longitud (1,50").

5 Y el caudal de inyección Q ya se ha definido como 5 cc/s (como se ha descrito anteriormente). Por consiguiente, el tiempo total de inyección viene determinado por el tiempo necesario para inyectar el volumen de fármaco 40 contenido dentro de cada depósito individual 38, que ha resultado ser de 100 microlitros ó $1/10^a$ de un cc. Por lo tanto, el tiempo de inyección es 0,10 cc veces el recíproco del caudal Q o 20 milisegundos.

10 Como modelo predictivo, la ecuación de Hagen-Poiseuille es una herramienta útil para el análisis preliminar y la predicción de parámetros de diseño necesarios para los elementos del dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b, pero como cabía esperar, los resultados empíricos diferían del análisis predictivo. Los ensayos *in vitro* que incluían el uso de una gelatina balística de 2 mm de espesor sobre una solución saturada de Pluronic (F127) y los ensayos *in vivo* que incluían ensayar el dispositivo de administración de fármacos según la
15 presente invención en el modelo de cobaya sin pelo habían demostrado que es necesario presurizar la formulación farmacéutica 40 a aproximadamente 55 MPa (8.000 psi) a fin de conseguir la propulsión a microchorro, es decir, las velocidades necesarias para la formulación farmacéutica 40 a administrar a través de las boquillas de inyección 34 a una profundidad de penetración en el tejido, tal como la piel, necesaria para la administración terapéutica, es decir, en este caso, la administración subcutánea.

20 Dado, por ejemplo, que los depósitos de fármaco 38 tienen un diámetro de 1,83 mm (0,072"), el área en sección transversal de cada depósito de fármaco 38 es $(0,91 \text{ mm } (0,036"))^2$ veces π ó $2,6 \text{ mm}^2$ (0,004 pulgadas cuadradas). Siendo la fuerza F igual a una presión P veces el área A, la fuerza necesaria para impulsar las varillas de empuje 48 para conseguir una presión de 55 MPa (8.000 psi) en la formulación farmacéutica 40 es 55 MPa
25 (8.000 psi) veces $2,6 \text{ mm}^2$ (0,004 pulgadas cuadradas) ó 142 N (treinta y dos (32) libras de fuerza). Este fue un aumento modesto sobre los 102 N (23 libras de fuerza) predichos por Hagen-Poiseuille, pero sin duda en el mismo orden de magnitud. Gran parte del aumento se explica por la fricción de las juntas de estanquidad del depósito deslizantes 54 y la junta tórica 52.

30 Siguiendo con los valores utilizados en el ejemplo para la ecuación de Hagen-Poiseuille, suponiendo que se necesitan 500 microlitros de formulación farmacéutica 40 para la administración total y se utilizan cinco (5) depósitos de fármaco 38 para el diseño, cada depósito 38 contiene 500/5 ó 100 microlitros de formulación farmacéutica 40. Siendo necesarios 142 N (treinta y dos (32) libras de fuerza) para cada depósito de fármaco 38 y un total de cinco depósitos de fármaco, se calculó que se necesitan 32×5 ó 710 N (160 libras de fuerza total) para impulsar todas las
35 varillas de empuje de depósito de fármaco 48. Por lo tanto, el pistón impulsor principal 44 debe ejercer una fuerza de 710 N (160 libras).

40 Dado un diámetro de 12,7 mm (0,500") para el pistón impulsor principal 44 (advértase que esta dimensión puede ser mayor o menor dependiendo de la aplicación y de las limitaciones ergonómicas prácticas del tamaño físico), el área del pistón 44 es $(6,35 \text{ mm } (0,250"))^2$ veces π ó 127 mm^2 (0,196"). Por lo tanto, la fuente de energía debe aplicar una presión de F/A ($710/127$ (160/0,196)) ó 5,6 MPa (816 psi) al pistón impulsor principal 44. Este requisito de presión está dentro de las especificaciones de rendimiento de una carga pirotécnica 64 o una fuente de gas comprimido en miniatura 36. Las longitudes de los depósitos de fármaco 38 y la duración de la inyección
45 seguirán siendo iguales que las dadas en el ejemplo de Hagen-Poiseuille.

50 El conjunto de pistón impulsor principal 44 actúa como acumulador para la presión generada por la carga pirotécnica 64, como se muestra en las FIGS. 2, 3, 7A y 7B (o, como alternativa, una fuente de gas comprimido 36, como se muestra en las FIGS. 8 y 10), que distribuye la presión y la traduce en fuerza impulsora para las varillas de empuje 48 individuales. Las varillas de empuje 48 están integradas en el pistón impulsor principal 44, de manera que la carga total aplicada al pistón 44 se transfiere proporcionalmente a cada una de las varillas de empuje 48. En caso de necesitar un diámetro del pistón principal de mayor tamaño, esto se traducirá en una fuerza ejercida mayor para cualquier presión del motor dada. Por ejemplo, si se aumenta el diámetro del pistón principal en los ejemplos
55 anteriores de 12,7 mm (0,500") a 15,2 mm (0,600"), la fuerza resultante de una presión máxima del motor de 14 MPa (2.000 psi) aumentará de 14 MPa (2.000 psi) $\times 127 \text{ mm}^2$ (0,196 pulgadas cuadradas) = 173 N (392 libras de fuerza) a 14 MPa (2.000 psi) $\times 180 \text{ mm}^2$ (0,283 pulgadas cuadradas) = 2,5 kN (565 libras de fuerza). Este aumento de la fuerza impulsora efectiva permite el uso de boquillas de inyección 34 adicionales, que, a su vez, reduce el volumen de cada boquilla 34, que, a su vez, reduce la duración del tiempo de inyección, etc.

60 Por último, la geometría de la boquilla viene determinada por el diámetro deseado del flujo de fármaco, la resistencia a la tracción / límite elástico de los materiales de construcción y las limitaciones prácticas de fabricación de un orificio muy pequeño a una economía de escala rentable. Aunque uno de los objetivos de conseguir un dispositivo de administración de fármaco 20, 20a y 20b compacto, de mano y ligero con respecto a la geometría de la boquilla es "cuanto menor, mejor", existen límites prácticos a la construcción de tales boquillas 34.

65 En los inyectores de fármaco sin aguja conocidos y convencionales, estos dispositivos conocidos tienen un orificio relativamente grande (aproximadamente 152 μm a 203 μm (0,006" - 0,008")) porque estos son los límites

prácticos del moldeo por inyección de alto volumen en materiales termoplásticos adecuados (es decir, los mandriles de soplado menores que este diámetro no son prácticos a las altas presiones y la alta cizalladura que necesita el moldeo por inyección en la producción de alto volumen).

Como se ha indicado para el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b utiliza boquillas 34 del orden de 10 a 50 micrómetros y a una presión de funcionamiento significativamente superior a la que se obtiene con los inyectores a chorro sin aguja convencionales conocidos, tales como los descritos anteriormente.

Por consiguiente, el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención aprovecha materiales con propiedades de alta resistencia a la tracción y al estallido para los componentes del dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b. Tales materiales incluyen cerámica, diversos metales y aleaciones de metales, materiales termoplásticos de ingeniería de alta resistencia (tales como PEEK™, Torlon™, Ultem™, etc.), y otros. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a utilizar la combinación más rentable de tales materiales y minimizar el contenido de piezas, es decir, minimizar el número de piezas y componentes necesarios.

Puesto que el material utilizado tendrá que soportar una presión de inyección determinada superior a 55 MPa (8.000 psi) justo en la punta de la boquilla, es deseable utilizar boquillas 34 separadas hechas de metal, aleación de metales o cerámica (por ejemplo, alúmina o circonia) y montarlas en el alojamiento 24 (FIGS. 1 - 7B) o en el tubo de administración 25 (FIG. 8) mediante unión o soldadura por ultrasonidos, por ejemplo. Todos estos materiales pueden formarse mediante moldeo por inyección, aunque el orificio de la boquilla final se forme secundariamente utilizando perforación por láser, perforación ultrasónica, mecanizado por electroerosión por hilo, o similares. Aunque en la actualidad no se considera práctico, la evolución del moldeo por microinyección puede hacer que el moldeo de boquillas de inyección integradas totalmente terminadas sea totalmente factible y más rentable que los enfoques actuales que implican operaciones de acabado secundarias. Sin embargo, el moldeo por inyección en materiales de alta resistencia acoplado con la perforación por láser para producir boquillas de inyección 34 precisas y repetibles debería satisfacer los requisitos de ingeniería y de costos asociados con la presente invención.

En otro ejemplo según la presente invención, las FIGS. 1 - 4 representan diversas vistas del dispositivo de administración de fármacos 20 que puede utilizarse para acelerar una multiplicidad de pequeños volúmenes de fármaco 40 a una velocidad adecuada para la liberación en el tejido, por ejemplo, a través de la piel como parte de un procedimiento de administración transdérmica de fármacos. Mediante este ejemplo para ilustrar la función del dispositivo de administración de fármacos 20 bajo el supuesto de que el diseño del dispositivo de administración de fármacos 20 necesite un total de treinta (30) boquillas de inyección 34, teniendo cada boquilla 34 un diámetro de 40 micrómetros y un volumen de fármaco calculado de 3,3 μ l por depósito de fármaco 38, o un volumen total de fármaco de $30 \times 3,3 = 100 \mu$ l. Además, dada una velocidad necesaria de 200 m/s para la administración del fármaco 40, puede calcularse la fuerza necesaria para cada boquilla de inyección 34 a partir de la ecuación de Hagen-Poiseuille, obteniéndose un valor de aproximadamente 10 libras por boquilla de inyección 34. Dadas treinta (30) boquillas de inyección 34, la fuerza de carga total necesaria es de $30 \times 10 = 1,3$ kN (300 lbf). Suponiendo que el área superficial del pistón principal 44 sea 345 mm² (1 pulgada cuadrada), se necesitan 2 MPa (300 psi) de presión para conseguir los parámetros de rendimiento necesarios. Una vez más, puede alcanzarse este criterio de rendimiento utilizando el cilindro de gas comprimido en miniatura 36 (FIGS. 8 y 10) o la carga pirotécnica 64 (FIGS. 2, 3, 7A y 7B). La ventaja de la carga pirotécnica es que puede controlarse el perfil de presiones durante todo el ciclo de dosificación, proporcionando diferentes presiones en diferentes momentos para optimizar la dosificación del fármaco. Además, como se comprenderá fácilmente, pueden existir varias fuentes de energía adecuadas que pueden utilizarse con el fin de acelerar el fármaco 40 hasta las velocidades necesarias para alcanzar los criterios de propulsión a microchorro según la presente invención y los ejemplos proporcionados en el presente documento no pretenden en modo alguno limitar el tipo de fuente de energía que puede utilizarse en la presente invención.

Como se ilustra mejor en el gráfico representado en la FIG. 11, se llevó a cabo un estudio *in vitro* para el dispositivo de administración de fármacos por microchorro (20, 20a y 20b) según la presente invención a fin de determinar un intervalo óptimo para la profundidad de penetración (en cm) frente a un intervalo óptimo de presiones (en psi). El diámetro de la boquilla 34 era de aproximadamente 50 micrómetros de diámetro, en la que el volumen de fármaco administrado 40 era de aproximadamente 100 μ l. Como se ilustra claramente en la FIG. 11, las presiones de administración para el dispositivo de administración de fármacos por microchorro (20, 20a y 20b) pueden ajustarse fácilmente para dirigirse a cualquier tejido seleccionado. Por lo tanto, el dispositivo de administración de fármacos por microchorro (20, 20a y 20b) puede personalizarse de manera que asegure que pueda administrarse cualquier fármaco concreto a una profundidad de penetración concreta en un tipo de tejido concreto en base a una presión de administración concreta según el gráfico de la FIG. 11. Por consiguiente, este enfoque personalizable permite incluso dirigirse a capas concretas de tejido para la administración del fármaco. Por ejemplo, puede dirigirse a la capa de submucosa de tejido exactamente según el algoritmo representado en la FIG. 11.

Además, puede utilizarse una multitud de depósitos de fármaco 38 y boquillas de inyección 38 para la presente invención (dentro de unos límites prácticos). Como se ha demostrado anteriormente, esto puede ser en

cualquier lugar desde un solo depósito 38 y una sola boquilla 34 hasta un máximo de cincuenta (50) o más depósitos 38 y boquillas 34 respectivamente.

Los procesos de semiconductores convencionales pueden fabricar fácilmente las boquillas de inyección 34 de manera similar a la fabricación de boquillas utilizada en la impresión de inyección de tinta. Por lo tanto, las boquillas de inyección 34 pueden ser dispositivos de silicio producidos en masa con un diámetro de orificio de entre 3 y 10 micrómetros a modo de ejemplo. Las boquillas de inyección 34 pueden fabricarse como conjuntos densos en una oblea de silicio y cortarse posteriormente con la geometría deseada. Los patrones de la oblea, y por lo tanto la geometría del conjunto, pueden fabricarse con cualquier diseño deseado. Por consiguiente, el conjunto de microboquillas puede fabricarse con cualquier patrón deseado, tal como un patrón circular, elíptico o semicircular, por ejemplo, y con cualquier densidad práctica de las boquillas de inyección 34 que se necesite. Por lo general, se haría todo lo posible por reducir el tamaño de las boquillas de inyección 34 y por maximizar el número de boquillas de inyección 34 que pudiera producir una oblea de este tipo.

El micromoldeo de materiales termoplásticos es una tecnología emergente que también puede ser útil para fabricar el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención. Las ventajas serían significativas. Mientras que las obleas de silicio son estructuras planas, los plásticos moldeados por inyección no lo son. Por lo tanto, el conjunto de boquillas de inyección 34 puede configurarse fuera de plano, por ejemplo, lo que proporcionaría un enorme beneficio en la creación de un conjunto que pretende colocarse con una convergencia dirigida. Una ventaja significativa adicional es el costo. Un conjunto de microboquillas moldeado en un material termoplástico costaría centavos, en comparación con un dispositivo de silicio que fácilmente podría variar en dólares.

Otros métodos que pueden utilizarse para construir las microboquillas 34 incluyen el micromecanizado de los orificios *in situ* como parte de la placa de boquillas 30 o la placa de boquillas 30a que tiene el extremo distal contorneado 31 (copa anular), el mecanizado o formado de los orificios en vidrio, metal, cerámica, plástico u otro material adecuado y a continuación el montaje (por ejemplo, ajuste a presión) en el extremo distal contorneado 31 (copa anular), etc. Al igual que los demás componentes principales del dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención, el diseño o la fabricación de las microboquillas 34 no pretenden limitarse a una forma de realización específica.

Por lo tanto, en general, la presente invención se refiere a un método para hacer o fabricar un dispositivo de administración de fármacos 20, 20a, y 20b según la presente invención. Por consiguiente, este método comprende varias etapas clave, tal como identificar un fármaco que se desea administrar (puede basarse en cualquier tratamiento deseado o patología o afección objeto de tratamiento). Además, también se identifica un volumen del fármaco que se desea administrar. Por otra parte, se determinan los parámetros clave para las características del dispositivo 20, 20a y 20b. Esto incluye parámetros tales como el diámetro para el uno o más depósitos de fármaco 38 y el diámetro para la una o más boquillas de inyección 34 que se establecen por adelantado. Además, se identifica un modelo tisular para el tipo de tejido o la enfermedad a tratar. Por ejemplo, el modelo tisular es cualquier modelo *in vitro* o *in vivo* apropiado aceptable para este fin. Por lo tanto, el modelo tisular puede basarse en material, por ejemplo, un modelo tisular que sea sintético, natural, de mamífero (que incluye cualquier tejido animal o humano), tejido vivo, tejido conservado, etc.

Además, otras etapas clave incluyen identificar una profundidad de penetración en el modelo tisular para la administración del fármaco. Esto incluye dirigirse a cualquier capa deseada o concreta del tejido que se considere apropiado para la inyección a microchorro del fármaco 40. Y el fármaco 40 se ensaya en el modelo tisular inyectando el fármaco 40 en el modelo tisular utilizando el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención a presión variable hasta conseguir la profundidad de penetración deseada o la capa de tejido deseada.

Al utilizar el método según la presente invención, se identifica un intervalo óptimo de presiones para el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b que alcanza la profundidad de penetración deseada o la capa de tejido deseada. Como se ha descrito anteriormente, se ha identificado que un intervalo óptimo de presiones es ≤ 14 MPa (2.000 psi) en el pistón principal 44 y se ha identificado un intervalo óptimo de presiones de ≤ 55 MPa (8.000 psi) para el área en la punta de la boquilla de inyección 34.

El método según la presente invención también incluye el uso de modelos de predicción para predecir el intervalo óptimo de presiones necesario determinando la fuerza de inyección necesaria (F). La determinación de la fuerza de inyección (F) se logra según la fórmula: $F = 8Q\mu L (R^2/r^4)$; en la que Q = caudal del fármaco; μ = viscosidad del fármaco; L = longitud de la boquilla de inyección; R = radio del depósito de fármaco; y r = radio de la boquilla de inyección.

Métodos de uso

Para la administración transdérmica o dérmica, el dispositivo de administración de fármacos 20 (FIGS. 1 - 4) está en su configuración anterior al disparo y cargado con el volumen total de fármaco 40 a administrar, en el que el dispositivo de administración de fármacos 20 se coloca firmemente contra y perpendicular a cualquier sitio de

inyección deseado (por lo general la parte posterior del brazo, el estómago o el muslo) mientras se pellizca la piel de manera convencional. Puesto que las boquillas de inyección 34 terminan como pequeñas protuberancias externas desde la superficie exterior de la placa de boquillas 30, se proporciona al usuario una retroalimentación táctil instantánea para el correcto posicionamiento y alineación de las boquillas de inyección 34 en la superficie del tejido corporal del usuario en el sitio de inyección deseado.

Como se muestra mejor en la FIG. 4, tras presionar el botón de activación 74, la punta percutora 70 golpea el cebador 68 activando así el cebador 68, que, a su vez, provoca una combustión sumamente rápida de la carga pirotécnica 64. Esta explosión controlada proporciona la fuerza impulsora necesaria para hacer avanzar de forma deslizante el pistón 44 y las varillas de empuje fijadas 48 a través de los depósitos 38 que hace que las varillas de empuje 48 expelan mediante propulsión a microchorro el fármaco 40 a través de las boquillas de inyección 34.

Aunque este ejemplo que acaba de describirse se refiere a la administración subcutánea o cutánea, hay otros ejemplos para el dispositivo de administración de fármacos 20a y 20b que se utilizan en aplicaciones tales como la administración intraocular (dispositivo de administración de fármacos 20a), intraoral (dispositivo de administración de fármacos 20b), intranasal (dispositivo de administración de fármacos 20b), intraótica (dispositivo de administración de fármacos 20b), y, en términos más generales, la administración intramucosa en general (dispositivos de administración de fármacos 20, 20a y 20b). Cabe señalar también que administración "transdérmica" pretende referirse a todas las formas de administración, tales como: intradérmica, subcutánea e intramuscular.

En otra forma de realización según la presente invención, el dispositivo de administración de fármaco 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) resulta especialmente adecuado para el uso ocular y puede administrar cualquier fármaco 40 necesario para la microinyección intraocular (especialmente inyecciones dentro de la esclerótica o intravítreas). Tales fármacos conocidos para estas aplicaciones concretas incluyen antagonistas de VEGF, corticosteroides y fármacos antiangiogénicos en general. Las indicciones tratadas mediante el dispositivo de administración de fármaco 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) según la presente invención incluyen, por ejemplo, la retinopatía diabética, la degeneración macular y otras enfermedades que implican la neovascularización en el ojo.

En esta forma de realización, el extremo distal contorneado o copa 31 se coloca sobre o en la superficie del ojo 100 con la parte del centro abierta de la copa 31 cubriendo la córnea. Las microboquillas o boquillas de inyección 34 están espaciadas y configuradas alrededor del anillo concéntrico del extremo distal contorneado 31 de manera que queden en contacto con la esclerótica. En una forma de realización según la presente invención, las boquillas de inyección 31 están configuradas en un patrón circular o elíptico. Sin embargo, la presente invención contempla que las boquillas de inyección 34 puedan disponerse o configurarse en cualquier configuración o patrón deseado.

Tras presionar el botón de activación 74, el flujo de inyección de fármaco 40, como se muestra en la FIG. 5, penetra profundamente en el ojo 100 a través de la esclerótica, y en el humor acuoso o el humor vítreo o cualquier otra capa de tejido deseada de la parte del ojo 100. Preferentemente, el fármaco inyectado 40 por propulsión a microchorro se dirige hacia la parte posterior del ojo 100 como se representa en el presente documento. Como se ha mencionado anteriormente, en la actualidad muchos de los fármacos de interés se administran inyectándolos directamente en el ojo con una aguja y jeringa convencionales. Como bien puede comprenderse, este es un procedimiento un tanto arriesgado y requiere que la inyección sea administrada por un oftalmólogo entrenado. Existen riesgos significativos para el paciente, asociados con estas técnicas convencionales que incluyen el desprendimiento de retina, la cicatrización después de repetidas inyecciones e incluso la ceguera. Además, la propia inyección es desalentadora para el paciente y requiere que el paciente esté muy quieto durante los varios segundos de la propia inyección.

En la presente invención, la inyección del fármaco 40 en el ojo 100 es sumamente rápida. Por ejemplo, dada una velocidad de flujo del fármaco inyectado 40 por propulsión a microchorro de 100 m/s para un depósito de fármaco 38 con un volumen de 20 microlitros, toda la inyección requiere sólo aproximadamente 10 milisegundos utilizando el dispositivo de administración de fármacos 20a según la presente invención. Suponiendo que el paciente moviera intencionalmente sus ojos 100 de un lado a otro durante la inyección, y suponiendo que el movimiento del ojo se produjera a una velocidad de aproximadamente 1 cm/s, el ojo sólo podría desplazarse a aproximadamente $1/10^3$ de un milímetro en este período de tiempo, una distancia sin importancia cuando se utiliza el dispositivo de administración de fármacos 20a según la presente invención. Por consiguiente, la presente invención también representa un medio más seguro y más cómodo de administrar fármacos al ojo 100, tanto para el médico como para el paciente.

Tal como contempla la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) según la presente invención ofrece varias ventajas sobre la tecnología y las técnicas convencionales. Por ejemplo, las boquillas de inyección 34 pueden diseñarse para "dirigir" el flujo de inyección a zonas específicas del ojo 100 (por ejemplo, la parte posterior del ojo 100). Además, puede controlarse la profundidad de penetración del fármaco 40 sin depender de la habilidad del cuidador no profesional. Por otra parte, el riesgo de lesiones en el ojo 100 se minimiza con el dispositivo de administración de fármacos 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) según la presente invención, al minimizarse la energía y la rotura (traumatismo) a las que se somete al ojo 100 debido a la naturaleza

sumamente rápida de la propulsión a microchorro del fármaco en el tejido del ojo 100 (que se estima es tan rápido como de aproximadamente 10 milisegundos para la inyección de pequeñas dosis de fármaco 40).

Además, el dispositivo de administración de fármaco 20a tiene la capacidad de modular la energía de inyección a chorro y la geometría del flujo de inyección como medio para controlar la profundidad de la administración del fármaco en el ojo. Además, el diseño de la geometría de la microboquilla permite controlar la trayectoria, la cohesión, el enfoque y el diámetro del flujo. Además, la flexibilidad en el diseño del conjunto de microboquillas permite optimizar el perfil de administración de fármacos para cualquier enfermedad, localización de enfermedad o fármaco determinado dentro del ojo. Además, el dispositivo de administración de fármacos 20a proporciona un medio sumamente rápido de administración del fármaco 40 al ojo 100 de manera que el movimiento del ojo no represente un elemento de riesgo.

Además, muchos fármacos 40 actualmente bajo investigación preclínica y/o clínica son fármacos potentes y requieren sólo administraciones periódicas de pequeñas dosis al ojo 100. El dispositivo de administración de fármacos 20a (FIGS. 5, 6, 7A y 7B) según la presente invención ofrece un medio más controlado, repetible, seguro y cómodo para administrar estos fármacos 40 al ojo 100 frente a los dispositivos y técnicas conocidas disponibles hasta la fecha.

Otra forma de realización según la presente invención es una aplicación intranasal representada en la FIG. 10. Por consiguiente, el dispositivo de administración de fármacos 20b (FIGS. 8 - 10) tiene una aplicación especialmente útil en la administración de fármacos 40 para el SNC (sistema nervioso central) mediante la inyección a microchorro al bulbo olfatorio de la nariz 110 del paciente 90.

En esta forma de realización, el dispositivo de administración de fármacos 20b (FIGS. 8 - 10) se utiliza para proporcionar una inyección directa de fármaco 40 por propulsión a microchorro en el espacio submucoso de la nariz 110 al CSF del lóbulo olfatorio. Con este fin, pueden inyectarse con suma rapidez (<50 milisegundos) dosis de fármaco 40 de 20 mg o más al espacio submucoso y puede controlarse con precisión la profundidad de inyección, de manera que el fármaco 40 se administre con precisión a esta zona sin ningún riesgo de penetración en una ubicación no deseada.

En otra forma de realización según la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos 20b también se utiliza para la administración intraoral del fármaco 40 en la que el fármaco puede microinyectarse en cualquier zona deseada en la boca, tal como intramucosa, para aplicaciones tales como el tratamiento de tumores, es decir, la administración dirigida del fármaco 40 por propulsión a microchorro destinada a tratar un tumor, por ejemplo.

En otra forma de realización según la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos 20b se utiliza para la administración intraótica del fármaco 40 de manera que el fármaco 40 puede microinyectarse en cualquier parte deseada del oído o conducto auditivo para tratar diversas enfermedades y afecciones del oído o aquellas afecciones que afectan a la audición, por ejemplo.

Además, en otras formas de realización según la presente invención, el dispositivo de administración de fármacos 20b también es útil para zonas del cuerpo de difícil acceso, tales como diversos conductos, canales, cavidades o superficies de difícil acceso. El tubo de administración prolongado 25 facilita el acceso a estos sitios de inyección para la inyección del fármaco 40 por propulsión a microchorro a estas zonas difíciles.

Por lo tanto, como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b según la presente invención tiene muchas características y ventajas novedosas. Algunas de estas características y ventajas novedosas se resumen en el presente documento para mayor comodidad, tal como las boquillas de inyección sumamente pequeñas (0,002" o menores); los múltiples depósitos de inyección y boquillas de inyección que minimizan cada volumen de inyección y el tiempo de inyección, que da como resultado menos dolor; las inyecciones de presión variable personalizables que incluye la inyección a alta presión para alcanzar tejidos profundos y menor presión para dirigirse a tejidos más superficiales; la capacidad para concentrar la dosis de fármaco en un área reducida o extenderlo sobre un área superficial mayor; las inyecciones de gran volumen divididas en un pequeño volumen, los inyectores separados (pueden conseguir volúmenes de inyección equivalentes o superiores a los inyectores a chorro convencionales en tiempos de administración más rápidos); las múltiples aplicaciones médicas (es decir, transdérmica, intraocular, intranasal, intrabucal, etc.); el funcionamiento eficaz que incluye las necesidades totales de energía equivalentes a esas necesidades totales de energía disponibles con los dispositivos de la técnica anterior, pero siendo la presente invención mucho más rápida al administrar el fármaco y una inyección mucho menos dolorosa para el paciente; la capacidad de administrar múltiples fármacos (es decir, pueden alojarse diferentes fármacos en diferentes depósitos de fármaco, lo que no es posible con los dispositivos conocidos de administración de fármacos disponibles en la actualidad); y la capacidad para separar los excipientes durante el almacenamiento hasta el momento de la inyección, lo que mejora la estabilidad a largo plazo del fármaco 40.

No hay ninguna tecnología conocida o existente que ofrezca las ventajas proporcionadas por la presente invención, incluidas la seguridad, la facilidad de uso, la precisión en la dosis y en la profundidad de penetración, la comodidad y la aceptación del paciente. Otra ventaja asociada con la presente invención es que puede proporcionar la administración dirigida y precisa de moléculas pequeñas y de moléculas grandes por igual, que incluye macromoléculas tales como proteínas grandes, células u otras moléculas biológicas y fármacos. Y otra ventaja es que el dispositivo de administración de fármacos por microchorro según la presente invención es sumamente rápida en su administración del fármaco, es decir, una administración de aproximadamente < 10 ms, lo que da como resultado una inyección casi indolora.

La presente invención contempla que una reducción significativa del tamaño del orificio de la boquilla dará como resultado una reducción del dolor para el paciente. Además, la presente invención permite nuevos usos prácticos de la tecnología de inyección a chorro tal como la administración transmucosa.

Es una ventaja de la presente invención que puede emplearse una pluralidad de boquillas, dispuestas en un conjunto y con espacio entre cada boquilla adyacente, que define una estructura bidimensional plana que puede recostarse en la piel y, por lo tanto, garantizar la perpendicularidad.

Además, la presente invención proporciona una verdadera administración sin aguja de fármacos, independientemente del tamaño de las moléculas de fármaco implicadas, además de proporcionar una verdadera administración sin aguja de fármacos con mínimo traumatismo al tejido y que es adecuada para administrar fármacos en zonas sensibles del cuerpo, tal como el ojo, los conductos nasales, la boca, etc.

Y el dispositivo de administración de fármacos 20, 20a y 20b es simple y eficaz en cuanto a diseño y construcción, de bajo costo y fácil de fabricar. Por consiguiente, el dispositivo de administración de fármacos por microchorro según la presente invención tiene un diseño apropiado que es sumamente adecuado para un dispositivo desechable para uso en un único paciente solamente, si se desea.

Puesto que la memoria descriptiva anterior comprende las formas de realización preferentes de la invención, se entiende que pueden realizarse variaciones y modificaciones en el presente documento, según los principios de la invención descritos, sin alejarse del alcance de la invención.

Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito las formas de realización preferentes de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la técnica que tales formas de realización se proporcionan a modo de ejemplo solamente. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin alejarse de la invención. Por consiguiente, la invención pretende estar limitada solamente por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1. Dispositivo (20) para administrar un fármaco (40) que comprende:

- 5 un alojamiento (24);
al menos una boquilla (34) en una parte del alojamiento;
una fuente de fármaco en el alojamiento;
una fuente de energía para proporcionar una presión motriz de aproximadamente 6 MPa a aproximadamente 14 MPa (aproximadamente 800 psi a aproximadamente 2.000 psi) para impulsar el fármaco a través de la al
10 menos una boquilla y fuera del alojamiento,
caracterizado porque
la al menos una boquilla (34) está dispuesta en una placa de boquillas (30a) conformada para acoger un ojo.
- 15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el fármaco es impulsado a través de la al menos una boquilla en un plazo de tiempo que va desde aproximadamente 10 mseg hasta aproximadamente 200 mseg tras la activación de la fuente de energía.
- 20 3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que la al menos una boquilla de inyección tiene un diámetro que oscila entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 50 µm.
- 25 4. Dispositivo según la reivindicación 3, que comprende adicionalmente un elemento de activación (74) en el alojamiento para activar la fuente de energía.
5. Dispositivo según la reivindicación 4, que comprende adicionalmente al menos un depósito (38) para contener el fármaco dentro del alojamiento, estando el al menos un depósito en comunicación fluida con la al menos una boquilla.
- 30 6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que el al menos un depósito contiene un volumen de fármaco que va desde aproximadamente 10 µl hasta aproximadamente 1 ml.
7. Dispositivo según la reivindicación 6, que comprende adicionalmente un pistón (44) para impulsar el fármaco a través de la al menos una boquilla.
- 35 8. Dispositivo según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente al menos una varilla de empuje (48) conectada al pistón y situada de forma móvil en el al menos un depósito para impulsar el fármaco a través de la al menos una boquilla.
9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que el fármaco es impulsado a través de una punta de la al menos una boquilla a una presión que va desde aproximadamente 28 MPa hasta aproximadamente 170 MPa (4.000 psi a aproximadamente 25.000 psi).
- 40 10. Dispositivo según la reivindicación 9, que comprende adicionalmente una junta de estanquidad (52) en el alojamiento situado en una parte del pistón.
- 45 11. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que la junta de estanquidad comprende una junta tórica.
12. Dispositivo según la reivindicación 10, que comprende adicionalmente una junta de estanquidad del depósito (54) en un extremo distal de la al menos una varilla de empuje.
- 50 13. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que la fuente de energía comprende una carga pirotécnica (64).
14. Dispositivo según la reivindicación 13, que comprende adicionalmente un cebador (68) para encender la carga pirotécnica.
- 55 15. Dispositivo según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente una punta percutora (70) conectada operativamente al elemento de activación para activar el cebador.
16. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que la fuente de energía comprende un gas comprimido (36).
- 60 17. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que la al menos una boquilla está dispuesta para administrar el fármaco a un punto diana.
18. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que la al menos una boquilla comprende una pluralidad de boquillas dispuestas en un extremo distal del alojamiento.
- 65

19. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que la pluralidad de boquillas está dispuesta para proporcionar la convergencia dirigida del fármaco para administrar el fármaco a un punto diana.
- 5 20. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que el dispositivo es un dispositivo desechable para uso en un único paciente solamente.
21. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que el dispositivo es un dispositivo reutilizable.
- 10 22. Dispositivo según la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un extremo distal contorneado (31) en la placa de boquillas.
23. Dispositivo según la reivindicación 22, en el que el extremo distal contorneado es un anillo circunferencial.
- 15 24. Dispositivo según la reivindicación 23, en el que el anillo circunferencial tiene una cavidad en una parte central del mismo.
25. Dispositivo según la reivindicación 24, que comprende adicionalmente un elemento de enfoque en la cavidad.
- 20 26. Dispositivo según la reivindicación 25, en el que el elemento de enfoque es un LED (80).
27. Dispositivo según la reivindicación 25, en el que el elemento de enfoque es un elemento luminiscente.
28. Dispositivo según la reivindicación 27, en el que el elemento luminiscente es un recubrimiento de tritio.
- 25 29. Dispositivo según la reivindicación 21, que comprende adicionalmente una junta de estanquidad en el alojamiento situado en una parte del pistón.
30. Dispositivo según la reivindicación 29, en el que la junta de estanquidad comprende una junta tórica.
- 30 31. Dispositivo según la reivindicación 30, que comprende adicionalmente una junta de estanquidad del depósito en un extremo distal de la al menos una varilla de empuje.
32. Dispositivo según la reivindicación 17, en el que la fuente de energía comprende una carga pirotécnica.
- 35 33. Dispositivo según la reivindicación 17, en el que la fuente de energía comprende un gas comprimido.
34. Dispositivo según la reivindicación 21, en el que la al menos una boquilla está dispuesta para administrar el fármaco a un punto diana.
- 40 35. Dispositivo según la reivindicación 22, en el que la al menos una boquilla comprende una pluralidad de boquillas dispuestas en el extremo distal contorneado.
- 45 36. Dispositivo según la reivindicación 35, en el que la pluralidad de boquillas está dispuesta para administrar el fármaco a un punto diana.
37. Dispositivo según la reivindicación 36, en el que el dispositivo es un dispositivo desechable para uso en un único paciente solamente.
- 50 38. Dispositivo según la reivindicación 36, en el que el dispositivo es un dispositivo reutilizable.
39. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que la punta de la al menos una boquilla se prolonga como proyección externa desde un extremo distal del alojamiento.
- 55 40. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que el fármaco es impulsado a través de una punta de la al menos una boquilla a una presión que va desde aproximadamente 55 MPa hasta aproximadamente 83 MPa (8.000 psi a aproximadamente 12.000 psi).
- 60 41. Dispositivo según la reivindicación 40, en el que el fármaco es impulsado a través de una punta de la al menos una boquilla a una presión de aproximadamente 69 MPa (10.000 psi).

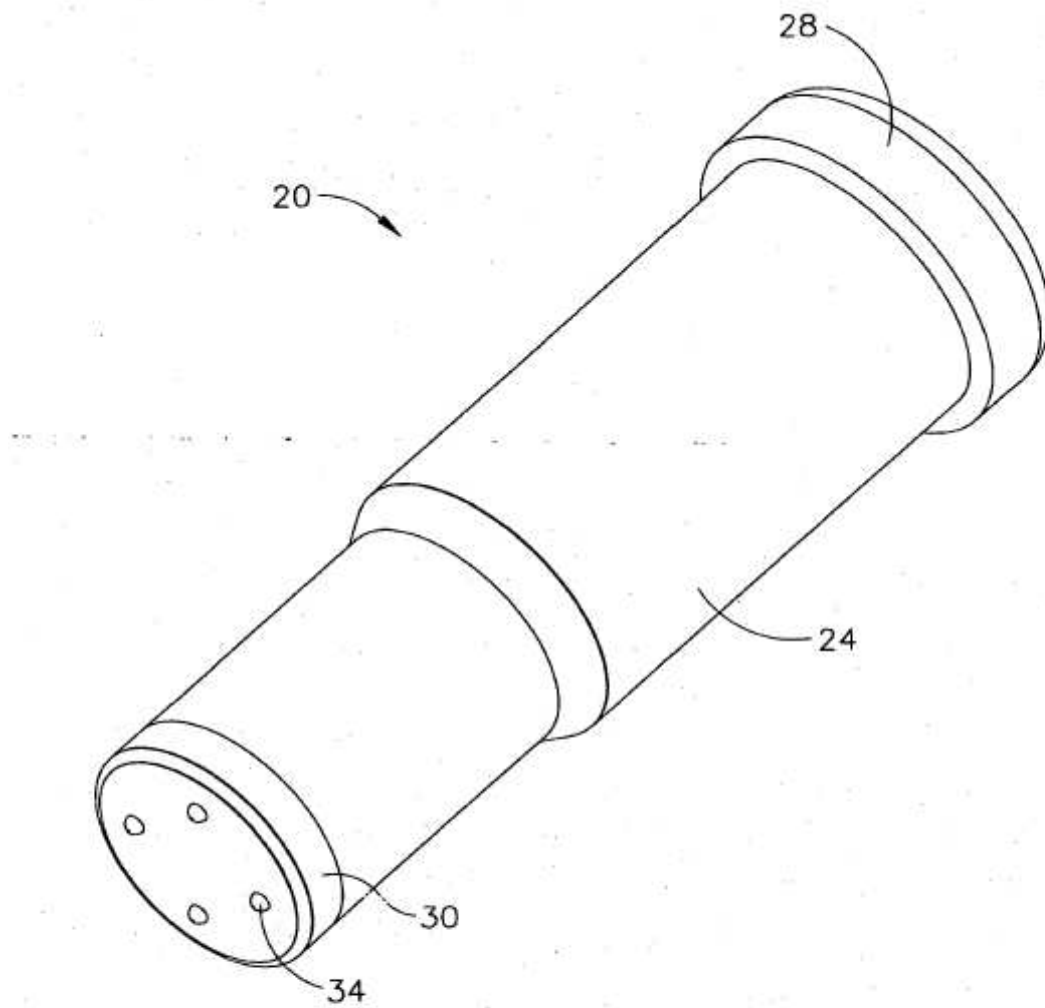


FIG. 1

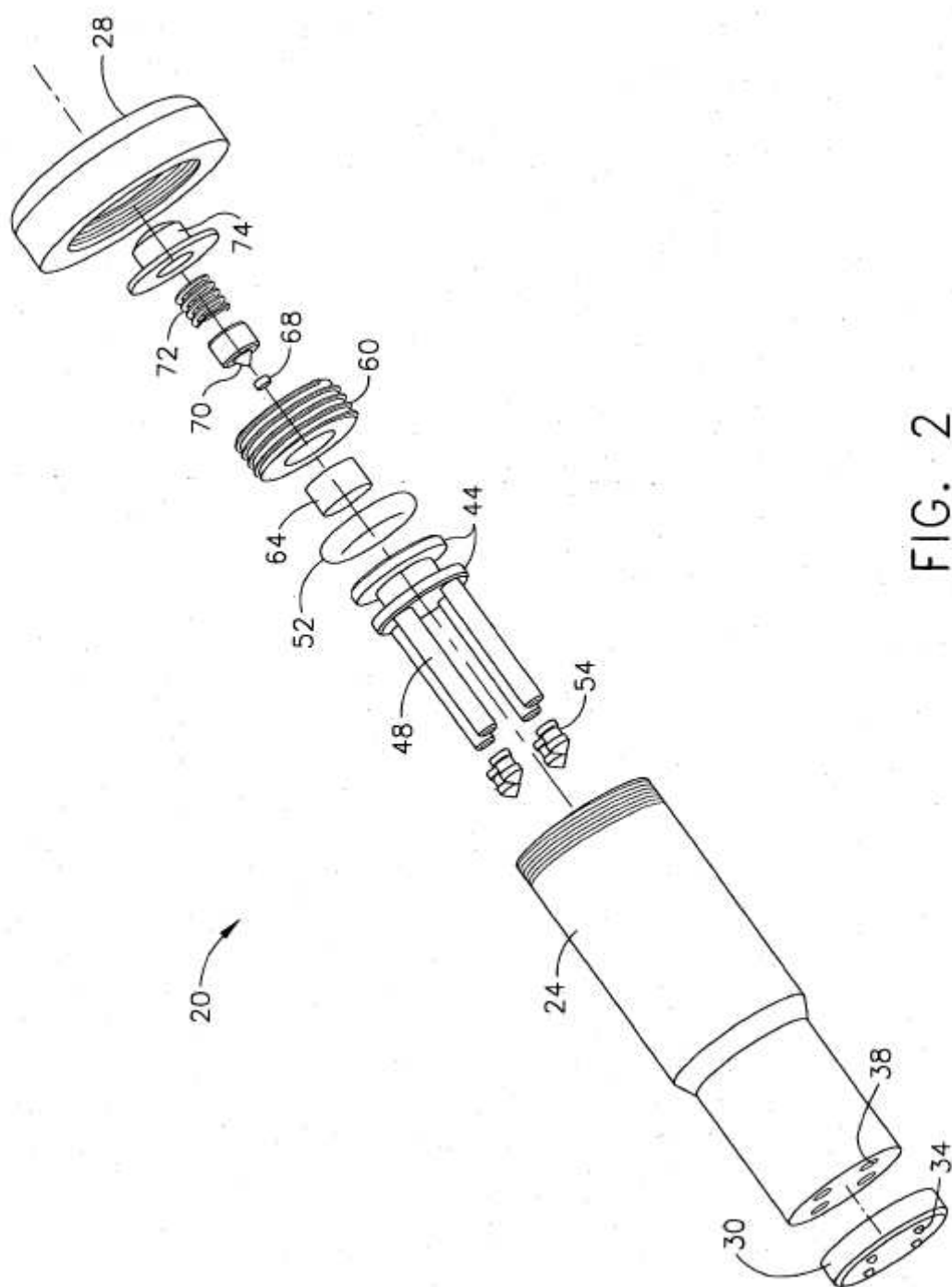


FIG. 2

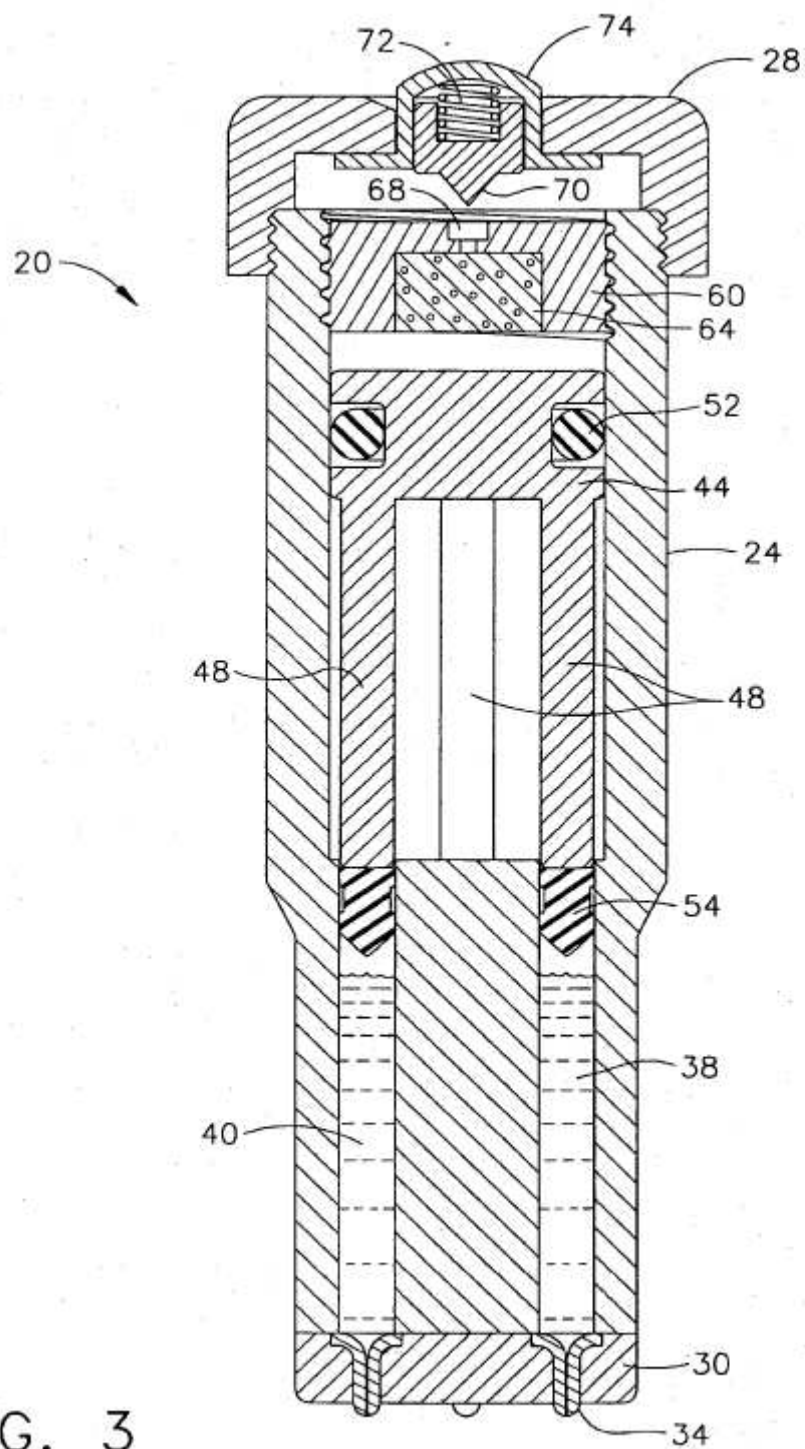


FIG. 3

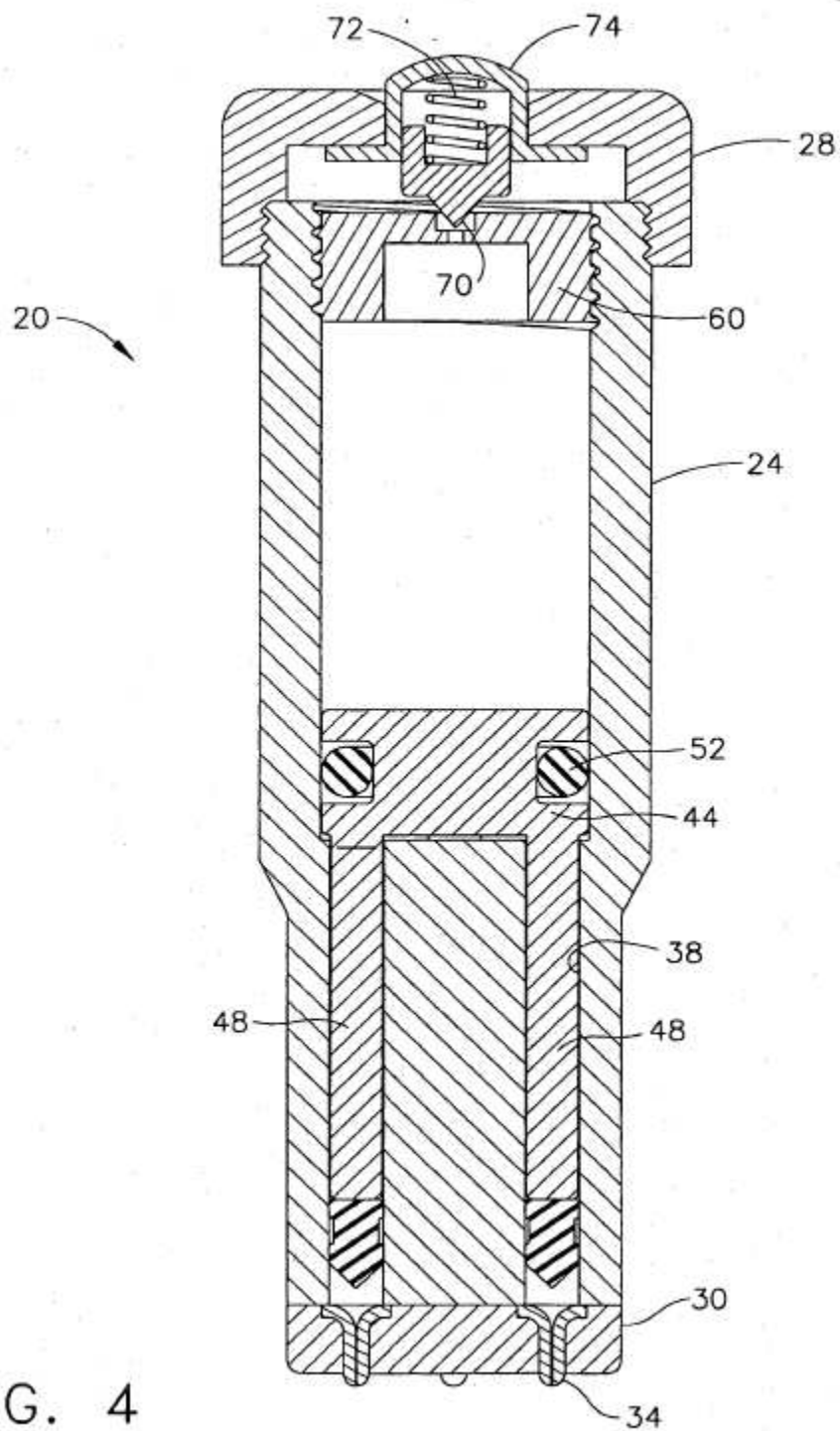


FIG. 4

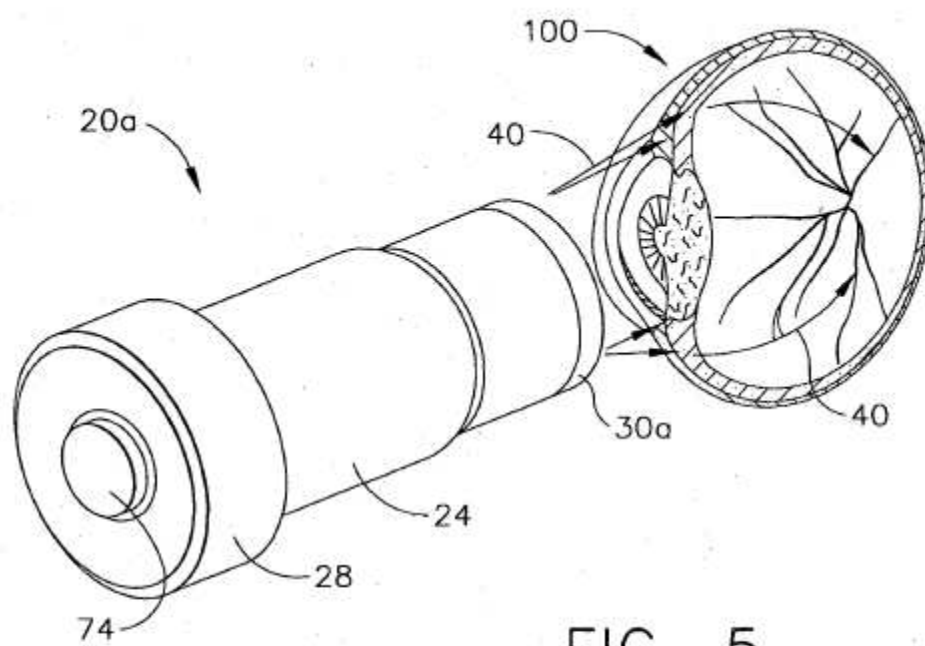


FIG. 5

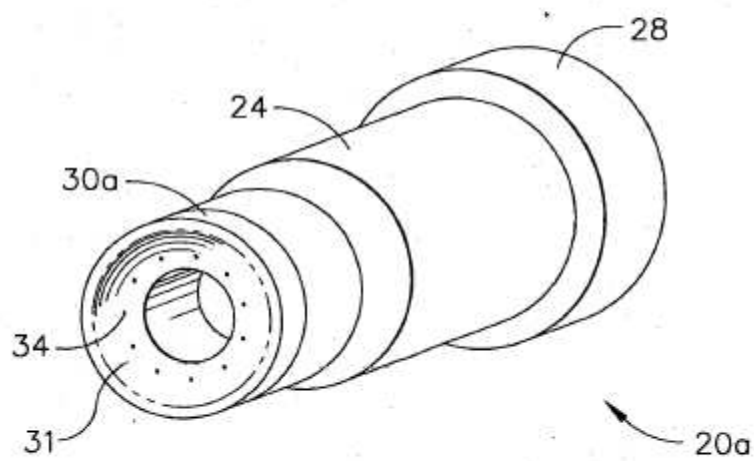
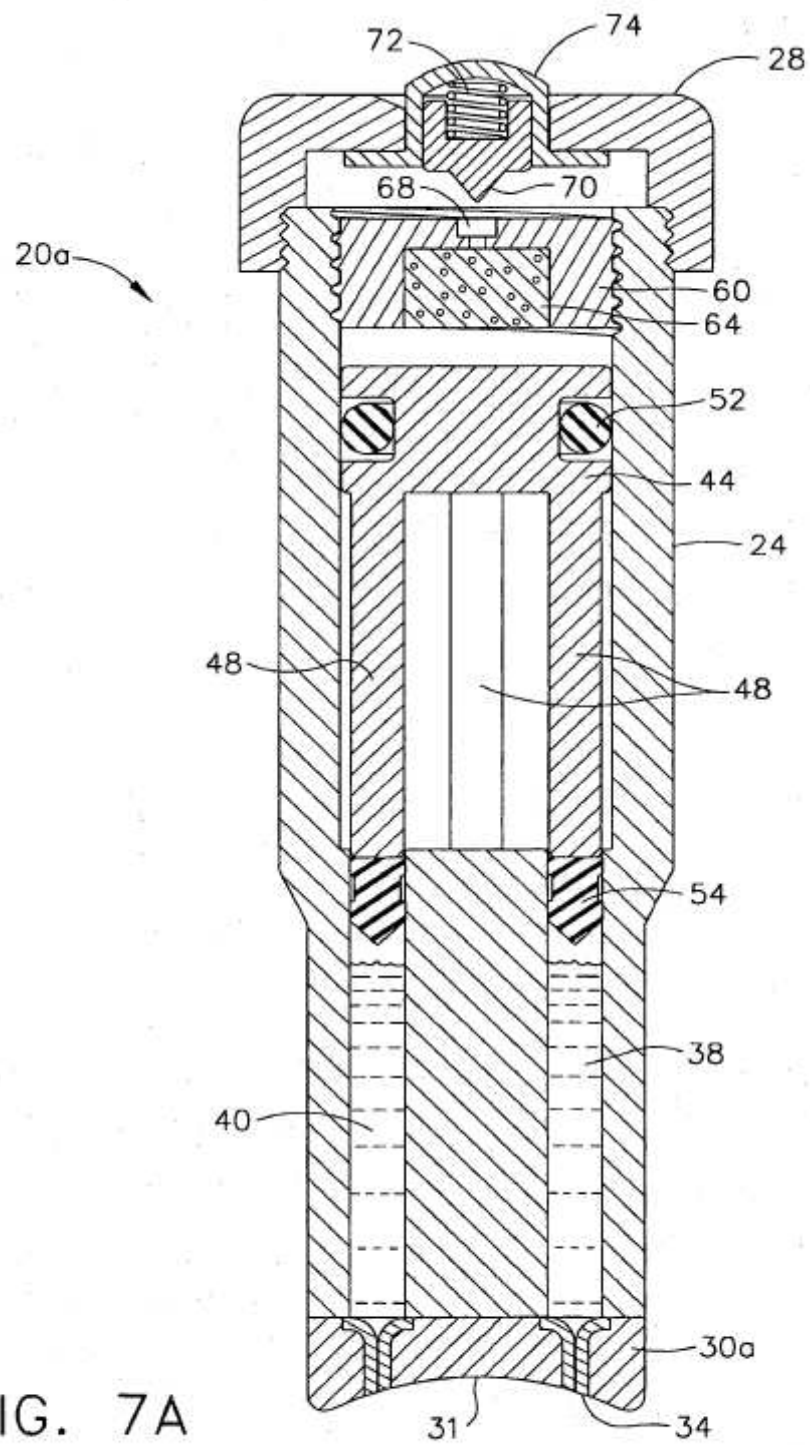
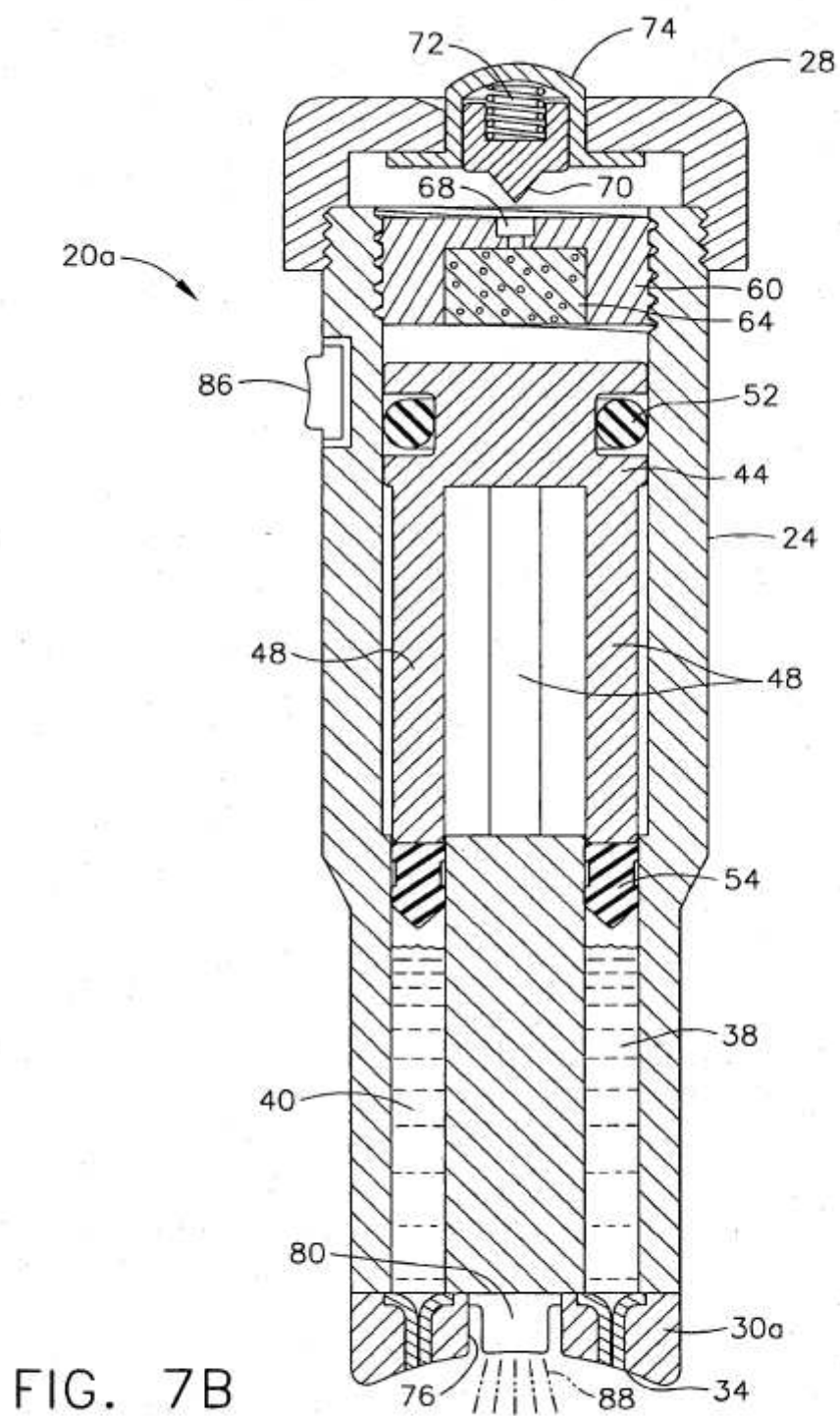


FIG. 6





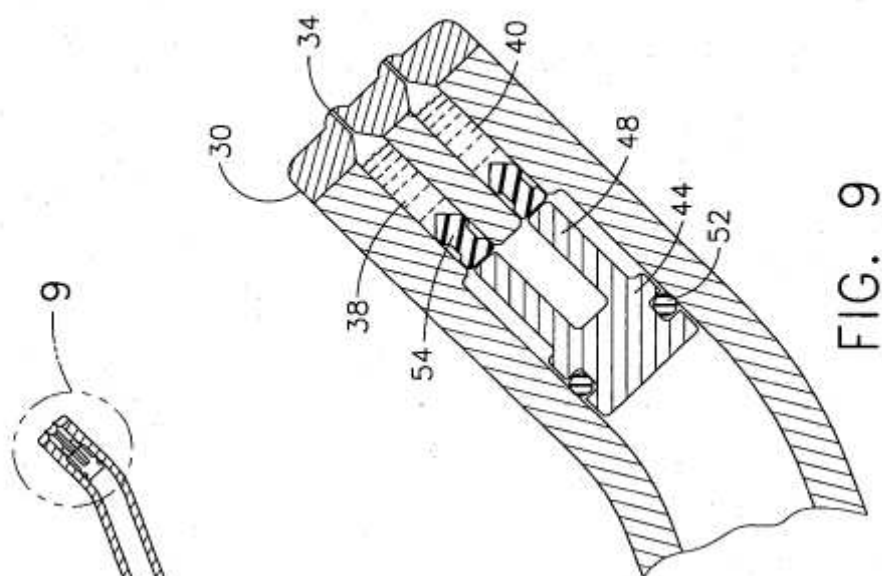


FIG. 9

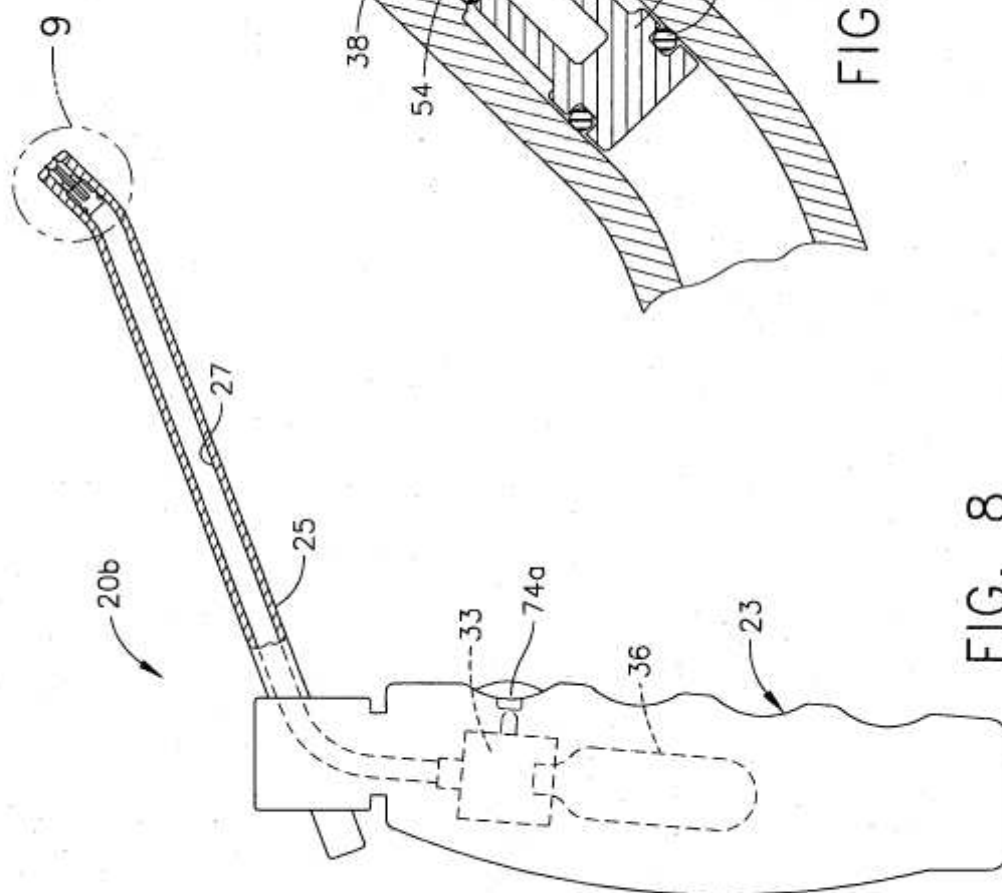


FIG. 8

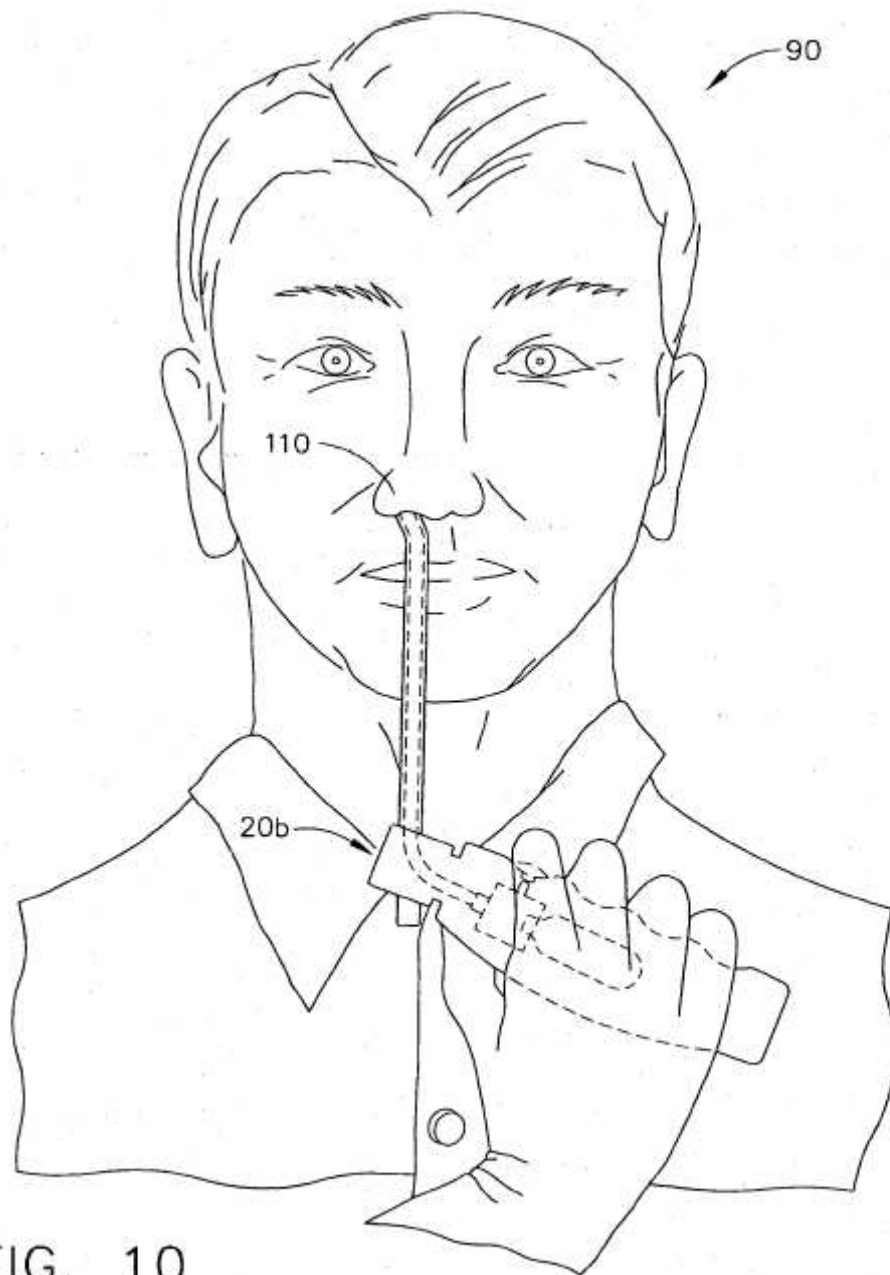


FIG. 10

ESTUDIO DE PROFUNDIDAD DE PENETRACIÓN IN VITRO

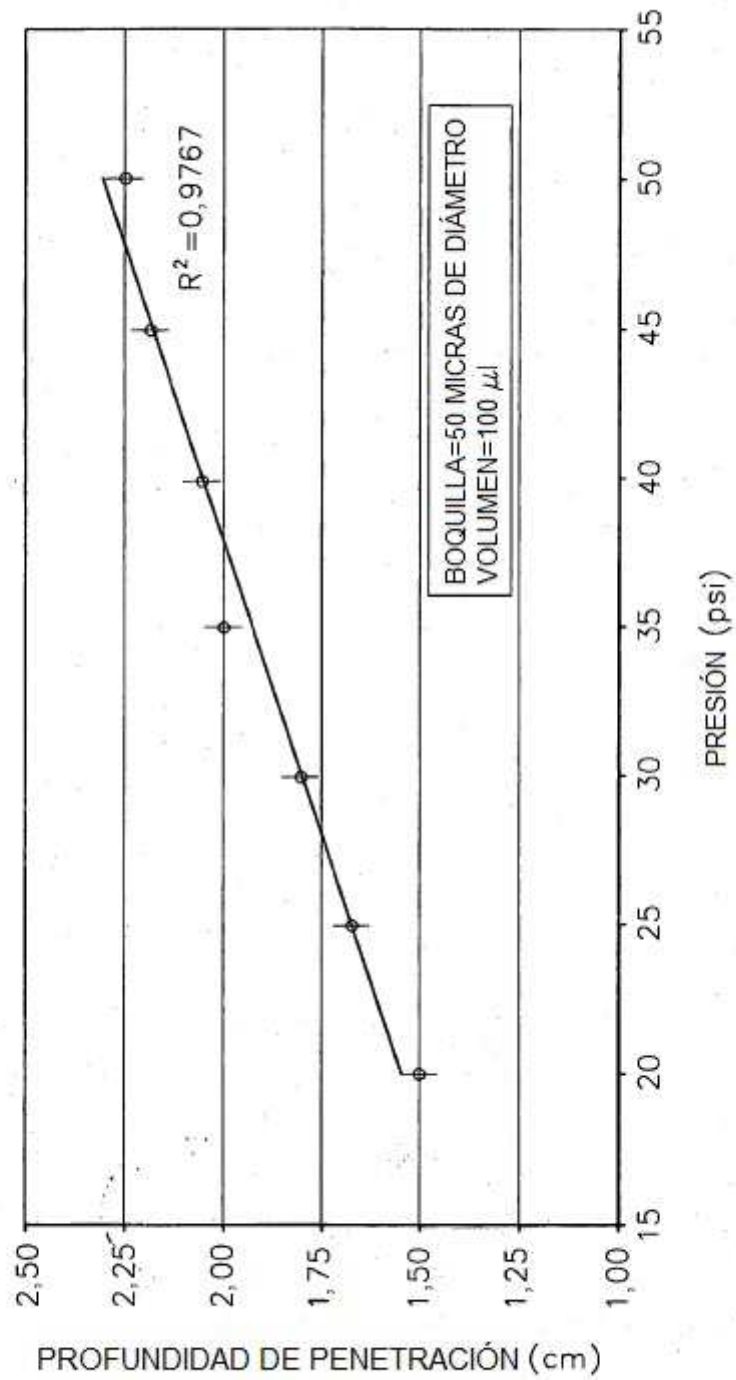


FIG. 11