

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 606**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 37/00** (2006.01)

**A61B 5/15** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2009 PCT/US2009/064742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10059605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2009 E 09828101 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2355887**

54 Título: **Matriz de microagujas huecas**

30 Prioridad:

**18.11.2008 US 115840 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.11.2017**

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY  
(100.0%)**

**3M Center, Post Office Box 33427  
Saint Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**BURTON, SCOTT A.,;  
FREDERICKSON, FRANKLYN L.,;  
HANSEN, KRISTEN J.,;  
SIMMERS, RYAN PATRICK.,;  
FENN, PERCY T., y  
MOECKLY, CRAIG S.,**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 643 606 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Matriz de microagujas huecas

5 **Campo**

La presente invención se refiere a dispositivos de administración de medicamentos mediante microagujas huecas.

10 **Antecedentes**

10 Los parches transdérmicos se han utilizado desde hace tiempo para la administración de medicamentos lipófilos de moléculas pequeñas que se pueden absorber fácilmente a través de la piel. Esta ruta de administración no invasiva es ventajosa para la administración de muchos medicamentos incompatibles con la administración oral, ya que permite una absorción directa del medicamento en la circulación sistémica, salvando los sistemas portales digestivo y hepático que pueden reducir enormemente la biodisponibilidad de muchos medicamentos. La administración transdérmica salva también muchos de los desafíos asociados con la inyección subcutánea reduciendo en gran medida la incomodidad del paciente, el miedo a las agujas, el riesgo de lesiones accidentales al administrador y problemas relacionados con el desecho de materiales punzantes.

20 A pesar de estas muchas ventajas, la administración transdérmica de medicamentos está confinada a clases de moléculas compatibles con la absorción a través de la piel. La administración de sales en forma de moléculas pequeñas y proteínas terapéuticas no es viable de forma típica con la administración transdérmica tradicional, ya que la piel proporciona una barrera protectora eficaz frente a dichas moléculas incluso en presencia de excipientes mejoradores de la absorción.

25 Se han propuesto dispositivos de administración de medicamentos en forma de microagujas (incluidas microcuchillas). Algunos son sólidos, p. ej., con un medicamento recubierto en su superficie, y otros son huecos, p. ej., administrándose el medicamento desde un depósito. Algunos son de metal, mientras que otros están hechos de material de silicio y otros de plásticos tales como el policarbonato.

30 El número, tamaño, forma, y disposición de las microagujas también varía de forma considerable. Algunos tienen una aguja sencilla, mientras que otros, especialmente las microagujas sólidas, tienen cientos de agujas por matriz. La mayoría tienen un tamaño comprendido de 100 micrómetros a 2 mm.

35 Las microagujas se han mostrado prometedoras para la administración intradérmica y transdérmica de medicamentos, especialmente cuando se requiere una cantidad relativamente pequeña de medicamento, como en el caso de vacunas o medicamentos potentes.

40 Una de las ventajas deseadas de las microagujas es por supuesto sustituir, si procede, las agujas hipodérmicas convencionales, que pueden causar ansiedad y/o dolor a muchos pacientes. También hay ventajas en la administración de algunos medicamentos, p. ej., vacunas, en la piel, en lugar de administrarlos mediante inyección intramuscular. Sin embargo, los sistemas de suministro de microagujas se han considerado a menudo como sistemas que proporcionan unas velocidades de administración bastante bajas, limitando por lo tanto la utilidad de dichos sistemas al requerir o bien el uso de pequeñas cantidades de formulación de medicamento o tiempos de suministro amplios. Por ejemplo, se ha descrito la infusión transdérmica típica utilizando microagujas con velocidades de infusión lentas de menos de 45 30 mm<sup>3</sup>/hora (30 mcl/hora), y volúmenes de infusión bajos de menos de 200 mcl. Algunas descripciones han indicado también que se produce un dolor significativo si se intentan aplicar velocidades de infusión más elevadas.

50 El documento WO 03/074102 describe un dispositivo y un método de transporte de fluidos a través de barreras biológicas que mejora la penetración de una barrera biológica mediante el uso de inserción direccional, preferiblemente con microagujas asimétricas y/o microagujas con bordes afilados. También se describe un dispositivo y un método que combina la penetración superficial de microagujas huecas con inyección de chorro mediante microagujas para lograr una profundidad de penetración de líquido total superior a la profundidad de penetración mecánica de las microagujas.

55 El documento WO 2008/053481 describe una matriz de microagujas que incluye una pluralidad de microagujas sólidas o huecas que se diseñan para la administración de un agente en la piel para tratar irregularidades en el contorno de la piel o trastornos de la piel.

60 El documento US-2005/209565 describe matrices de microagujas que tienen unas distancias de separación entre microagujas en el intervalo de 100-300 micrómetros y, más preferiblemente, en el intervalo de 100-200 micrómetros.

60 **Sumario**

65 Se ha descubierto ahora que el número de microagujas utilizado y su densidad por región unitaria puede producir velocidades de suministro mucho mayores sin apenas inducir dolor. Esto ofrece por primera vez la posibilidad de utilizar matrices de microagujas para reemplazar las inyecciones hipodérmicas para una administración indolora y rápida de formulaciones de medicamentos inyectables.

5 La matriz de microagujas de la invención es una matriz (11) de microagujas hueca para la infusión intradérmica, de alto volumen y rápida sin apenas dolor, comprendiendo la matriz (11) de microagujas huecas: una matriz de 10 a 30 microagujas huecas (14) que tienen una longitud de más de 100  $\mu\text{m}$  a menos de 1 mm; estando la matriz de microagujas huecas (11) adaptada para bombear más de 200  $\mu\text{l}$  de fluido a través de las microagujas huecas a una velocidad superior a 20  $\text{mm}^3/\text{min}$  (20  $\mu\text{l}/\text{min}$ ); y caracterizada por que las microagujas (14) están separadas un promedio de al menos 2 mm entre sí.

10 En una realización preferida, la matriz de microagujas huecas tiene de 13 a 20 microagujas (14).

En otra realización preferida las microagujas huecas (14) tienen un orificio de canal promedio con un área de sección transversal de 20 a 50  $\mu\text{m}^2$ .

15 En otra realización preferida las microagujas (14) tienen una longitud de entre 500  $\mu\text{m}$  y 750  $\mu\text{m}$ .

En otra realización preferida las microagujas (14) tienen un agujero de salida situado en una pared lateral de cada microaguja (14).

20 En configuraciones preferidas, las matrices de microagujas de la presente invención pueden administrar hasta 1 ml, o más, de formulación líquida a la velocidad sorprendentemente alta de 500  $\text{mm}^3/\text{min}$  (500  $\mu\text{l}/\text{min}$ ). Por lo tanto, por ejemplo, a diferencia de otras matrices de microagujas descritas que solo administran 100  $\mu\text{l}$  a una velocidad reducida de 10  $\text{mm}^3$  por hora (10  $\mu\text{l}$  por hora) (no por minuto), las matrices de microagujas de la presente invención pueden administrar una inyección de 1 ml de forma intradérmica en aproximadamente un minuto o menos.

25 Una matriz de microagujas según la presente invención tendrá generalmente de 13 a 20 microagujas, con una densidad espacial de 30 a 50 microagujas por  $\text{cm}^2$ . En un ejemplo se utilizan 18 microagujas.

Las microagujas generalmente tendrán una longitud de entre 500  $\mu\text{m}$  y 750  $\mu\text{m}$ , y un orificio de canal promedio con un área de sección transversal de 20 a 50  $\mu\text{m}^2$ .

30 La matriz de microagujas huecas de la invención puede proporcionar una infusión en la que se bombean al menos 750  $\mu\text{l}$  de fluido a través de las microagujas. El fluido se puede bombear a través de las microagujas huecas a una velocidad de al menos 400  $\text{mm}^3/\text{min}$  (400  $\mu\text{l}/\text{min}$ ). La contrapresión durante el bombeo es generalmente no superior a 172,37 Kilopascales (25 psi) y generalmente se mantiene a 137,90 Kilopascales (20 psi).

35 Las microagujas tienen un agujero de salida situado en una pared lateral de cada microaguja.

Las microagujas penetran de forma típica de 100  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$  en la dermis (por lo que la profundidad de penetración no es la altura total de las propias microagujas).

40 Sin pretender imponer ninguna determinada teoría, muchas matrices de microagujas del estado de la técnica utilizan al parecer una gran cantidad de agujas situadas muy próximas entre sí, lo que puede limitar el volumen y la velocidad de fluido que se puede introducir en el tejido dérmico. Tratando de inyectar fluido rápidamente con dichos dispositivos se puede bien crear contrapresión indebida, pérdida del fluido por salida al exterior desde la piel durante la inyección, dislocación de la matriz de agujas, abultamiento del tejido y/o un dolor significativo.

45 En la presente memoria, se entenderá que determinados términos tienen los significados indicados a continuación: "Microaguja" se refiere a una estructura microscópica específica asociada con la matriz que se diseña para perforar la capa córnea para facilitar la administración transdérmica de agentes terapéuticos o el muestreo de fluidos a través de la piel. A modo de ejemplo, las microagujas pueden incluir agujas o estructuras similares a agujas, incluidas microcuchillas, así como otras estructuras capaces de perforar el estrato córneo.

50 Las características y ventajas de la presente invención se entenderán considerando la descripción detallada de la realización preferida, así como las reivindicaciones anexas. Estas y otras características y ventajas de la invención se pueden describir a continuación con diversas realizaciones ilustrativas de la invención. El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. Las Figuras y la descripción detallada que se proporciona a continuación ilustran de forma más específica realizaciones ilustrativas.

### 60 Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describirán más detalladamente realizaciones preferidas de la invención con referencia a los dibujos anexas, en donde:

65 Las Figuras 1A y B son una vista en perspectiva de una realización de matriz de microagujas, que muestra también una vista más próxima de una microaguja hueca individual.

Las Figuras 2A y B muestran imágenes de piel de cobaya sin pelo tras la retirada de un parche de microagujas huecas con tinción.

Las Figuras 3A y B muestran imágenes de un sitio de infusión con microagujas que muestra azul de metileno.

La Figura 4 muestra una gráfica comparativa de niveles de naloxona en sangre frente al tiempo por vía de administración.

La Figura 5 representa el dolor de infusión frente a determinadas categorías de infusión.

La Figura 6 representa la presión de infusión máxima frente a determinadas categorías de infusión.

La Figura 7 representa la velocidad de infusión máxima frente a determinadas categorías de infusión.

La Figura 8 representa el volumen de infusión máxima frente a determinadas categorías de infusión.

La Figura 9 representa el dolor de infusión frente a la presión de infusión máxima.

La Figura 10 representa el dolor de infusión frente a la velocidad de infusión máxima.

La Figura 11 representa el dolor de infusión frente al volumen de infusión.

Si bien las figuras identificadas anteriormente describen varias realizaciones de la presente invención, se contemplan también otras realizaciones, como se indica en la descripción. En todos los casos, esta exposición presenta la invención por vía de la representación y no de la limitación. Debe comprenderse que los expertos en la técnica pueden concebir muchas otras modificaciones y realizaciones que estén dentro del alcance de los principios de la presente invención. Las figuras pueden no estar dibujadas a escala. Se han utilizado los mismos números de referencia a lo largo de las figuras para designar partes iguales.

### Descripción detallada

La invención se describirá ahora por referencia a la siguiente realización no limitativa.

#### Matriz de microagujas

Un dispositivo 10 de microagujas tiene una matriz 11 de microagujas que comprende un sustrato 12 desde el que se extiende una pluralidad de dieciocho microagujas 14. Cada microaguja 14 tiene una altura de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  desde su base 16 hasta su punta 18. Un canal hueco (no mostrado) se extiende a través del sustrato 12 y una microaguja 14, desembocando en una abertura 20 de canal cerca de la punta de la microaguja. Esto permite una comunicación de fluidos desde la parte trasera de la matriz (p. ej., desde un depósito, no mostrado) a través de cada microaguja 14. El canal discurre a lo largo de un eje central de la microaguja 14, pero sale de forma similar a una aguja hipodérmica sobre una pared lateral inclinada de la microaguja para ayudar a prevenir bloqueos debidos al tejido tras la inserción. El canal tiene un área de sección transversal promedio de aproximadamente 20-50  $\mu\text{m}^2$ .

Las microagujas 14 están espaciadas de forma que la distancia  $d$  entre microagujas adyacentes 14 es de 2 mm. El sustrato 12 en forma de disco tiene un área de aproximadamente 1,27  $\text{cm}^2$  y las microagujas 14 se extienden sobre un área de aproximadamente, 42  $\text{cm}^2$  medida utilizando el perímetro de las filas de las microagujas 14 situadas más hacia el exterior. Esto proporciona una densidad de microagujas de aproximadamente 14 microagujas/ $\text{cm}^2$ .

La matriz 11 de microagujas se obtiene mediante moldeo por inyección en ciclos térmicos de un polímero tal como policarbonato de grado médico, seguido de perforación por láser para formar el canal de la microaguja.

Para unir al sustrato 12 de las microagujas un miembro de soporte (no mostrado) que incorpora un disco adhesivo (no mostrado) (3M 1513 Medical Tape, 3M Corp, St. Paul MN) que se extenderá hacia el exterior desde el perímetro 24 del sustrato 12 para fijar la matriz 11 de microagujas huecas a la piel durante la infusión se utiliza una estructura 22 de reborde en forma de matriz. La superficie de contacto con la piel de todo el dispositivo 10 de microagujas que incluye un anillo adhesivo será de aproximadamente 5,5  $\text{cm}^2$ .

El dispositivo 10 de microagujas se aplica de forma típica a la piel utilizando un aplicador externo (no mostrado). El aplicador está diseñado, p. ej., utilizando un mecanismo de resorte, para lograr una velocidad deseada de forma que las microagujas penetrarán en la piel en lugar de meramente deformar la piel. Una vez aplicado, el anillo adhesivo fija el dispositivo de microagujas contra la piel. Se describen diversos dispositivos aplicadores, por ejemplo, en WO2005/123173, WO2006/055802, WO2006/05579, WO2006/055771, WO2006/108185, WO2007/002521, y WO2007/002522.

El fluido que se desea administrar a través de la matriz de microagujas puede estar contenido en un depósito (no mostrado) que contenga el fluido o que tenga el fluido bombeado desde una fuente externa, tal como una jeringa u otro recipiente que se puede conectar, p. ej., mediante tubos o utilizando un adaptador luer. El medicamento se

puede disolver o suspender en la formulación, y las formulaciones típicas son aquellas del tipo que se puede inyectar desde una aguja hipodérmica.

Se puede utilizar cualquier sustancia que se pueda formular y administrar mediante inyección hipodérmica, incluidos agentes farmacéuticos, nutracéuticos, cosmacéuticos, de diagnóstico y terapéuticos cualesquiera (denominados en conjunto "medicamento" por razones de comodidad). Ejemplos de medicamentos que pueden ser útiles en formulaciones inyectables con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, ACTH (p. ej., inyección de corticotropina), hormona liberadora de hormona luteinizante (p. ej., hidrocloreuro de gonadorelina), hormona liberadora de hormona del crecimiento (p. ej., acetato de sermorelina), colecistoquinina (sincalida), hormona paratiroidea y fragmentos de la misma (p. ej., acetato de teriparatida), agentes liberadores de hormona tiroidea y análogos de la misma (p. ej., protirelina), secretina y similares, Alfa-1 anti-tripsina, agentes anti-angiogénesis, sustancias para terapia antisentido, butorfanol, calcitonina y análogos, ceredasa, inhibidores de COX-II, agentes dermatológicos, dihidroergotamina, agonistas y antagonistas de la dopamina, encefalinas y otros péptidos opioides, factores de crecimiento epidérmico, eritropoyetina y análogos, hormona estimulante del folículo, G-CSF, glucagón, GM-CSF, granisetron, hormona del crecimiento y análogos (incluida hormona liberadora de hormona del crecimiento), antagonistas de la hormona del crecimiento, hirudín y análogos de hirudín tales como hirulog, supresores de IgE, insulina, insulintropina y análogos, factores del crecimiento similares a la insulina, interferones, interleucinas, hormona luteinizante, hormona liberadora de hormona luteinizante y análogos, heparinas, heparinas de bajo peso molecular y otros glicosaminoglucuronanos naturales, modificados, o sintéticos, M-CSF, metoclopramida, midazolam, anticuerpos monoclonales, anticuerpos pegilados, proteínas pegiladas u otras proteínas cualesquiera modificadas con polímeros hidrófilos o hidrófobos u otros grupos funcionales adicionales, proteínas de fusión, fragmentos de anticuerpo de cadena sencilla o los mismos con una combinación cualquiera de proteínas unidas, macromoléculas, o grupos funcionales adicionales de las mismas, analgésicos narcóticos, nicotina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, oligosacáridos, ondansetrón, hormona paratiroidea y análogos, antagonistas de hormona paratiroidea, antagonistas de prostaglandinas, prostaglandinas, receptores solubles recombinantes, escopolamina, agonistas y antagonistas de la serotonina, sildenafil, terbutalina, agentes trombolíticos, activadores tisulares del plasminógeno, TNF y antagonistas de TNF, las vacunas, con o sin vehículos/adyuvantes, incluidos agentes profilácticos y terapéuticos (incluidos, aunque no de forma limitativa, subunidad proteica, péptido y polisacárido, conjugados de polisacárido, toxoides, vacunas de base genética, células enteras inactivadas, recombinadas, atenuadas vivas, vectores víricos y bacterianos) en relación con, adicción, artritis, cólera, adicción a la cocaína, difteria, tétanos, HIB, enfermedad de Lyme, meningococcus, sarampión, paperas, rubeola, varicela, fiebre amarilla, virus sincital respiratorio, encefalitis japonesa transmitida por garrapatas, pneumococcus, streptococcus, fiebre tifoidea, gripe, hepatitis, incluidas hepatitis A, B, C y E, otitis media, rabias, polio, VIH, virus parainfluenza, rotavirus, virus de Epstein-Barr, CMV, clamidia, haemophilus no tipable, moraxella catarrhalis, virus del papiloma humano, tuberculosis, incluida BCG, gonorrea, asma, aterosclerosis, malaria, E-coli, enfermedad de Alzheimer, H. Pylori, salmonella, diabetes, cáncer, herpes simplex, papiloma humano y similares, otras sustancias incluidas todas las sustancias terapéuticas principales, tales como agentes para el resfriado común, sustancias antiadicción, antialérgicas, antieméticas, antiobesidad, antiosteoporóticas, antiinfectivas, analgésicas, anestésicas, anoréxicas, antiartríticas, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, preparados contra la migraña, preparados contra el mareo por movimiento, sustancias contra las náuseas, agentes antineoplásicos, medicamentos contra el Parkinson, antipruríticos, antipsicóticos, antipiréticos, anticolinérgicos, antagonistas de las benzodiazepinas, vasodilatadores, incluidos agentes estimulantes del hueso, periféricos y cerebrales, coronarios y generales, estimulantes del sistema nervioso central, hormonas, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, agentes parasimpatolíticos, agentes parasimpatomiméticos, prostaglandinas, proteínas, péptidos, polipéptidos y otras macromoléculas, psicoestimulantes, sedantes y agentes para la hipofunción sexual y tranquilizantes.

Se entenderá que se puede utilizar una amplia variedad de formas de microaguja hueca, tales como formas de cono, cilíndrica, piramidal, truncada, asimétrica, y combinaciones de las mismas. También se pueden utilizar diversos materiales, tales como polímeros, metales, y materiales basados en silicio, y se pueden fabricar por cualquier método, por ejemplo, por moldeo por inyección, estampación, y utilizando fotolitografía. La disposición de las microagujas sobre el sustrato puede ser con cualquier diseño, tal como al azar, poligonal, cuadrado, y circular (visto orientado hacia la superficie de la matriz que entra en contacto con la piel).

Además de la descripción anterior, los siguientes documentos de patente describen dispositivos de microagujas, materiales, fabricación, aplicadores, y usos que son útiles o adaptables para usar según la presente invención: US-6.881.203; US-6.908.453; US-2005-0261631; WO2005/065765; WO2005/082596; WO2006/062974; WO2006/135794; US-2006/048640; la solicitud provisional US-60/793611; US-2007/064789; WO2006/062848; WO2007/002523; y la solicitud provisional US-60/793564.

60 Experimental

El dispositivo de matriz de microagujas como se ha descrito anteriormente en relación con la Figura 1A se utilizó para los siguientes experimentos y ejemplos.

65 Modelos animales y preparación de la piel

## Cobayas sin pelo (HGP)

Se hizo un pedido de HGP macho de Charles River Laboratories (Wilmington, MA, EE. UU.) en conformidad con una aplicación de uso de animales IACUC de 3M y se utilizaron según ese protocolo. Todos los animales utilizados en este estudio pesaban 0,8-1 kg.

## Cerdos domésticos

La prueba se llevó a cabo con cerdos domésticos hembra de aproximadamente 6-18 semanas de edad y que pesaban aproximadamente 10-30 kg, y se obtuvieron en conformidad con una aplicación de uso de animales IACUC de 3M. Durante la infusión y durante la totalidad de los estudios, los cerdos se mantuvieron anestesiados con una mezcla de oxígeno con isoflurano (2-5 %). La porción superior de la cadera de los cerdos se afeitó utilizando primero una hoja cortadora para cirugía (hoja cortadora núm. 50) y a continuación con una cuchilla Schick 3 utilizando una pequeña cantidad de crema de afeitar Espuma Gillette. Tras el afeitado, el sitio se aclaró con agua, y frotando suavemente se secó y a continuación se aplicó alcohol isopropílico (Phoenix Pharmaceutical, Inc., St. Joseph, MO, EE. UU.).

## Determinación de naloxona en suero

En cada momento, se recogieron 1,5-2 ml de sangre entera de la vena de la oreja de los cerdos utilizando un set de recogida Vacutainer (Becton Dickenson & Co., Franklin Lakes, NJ, EE. UU.). La sangre se dejó reposar a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de centrifugarla a 1.500 rpm durante 10 minutos. Tras la centrifugación, se separó el suero de la sangre entera y se almacenó en frío hasta la extracción.

Se prepararon muestras de suero a temperatura ambiente utilizando cartuchos de extracción en fase sólida (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.). Los cartuchos se acondicionaron con metanol (EMD Chemicals, Inc, Gibbstown, NJ, EE. UU.) y se equilibraron con agua de grado reactivo antes de cargarlos con muestras de suero. El suero se lavó con 2 ml de metanol al 5 % en agua de grado reactivo y eluyó naloxona con metanol 100 %. El eluyente se recogió en un tubo de vidrio de 14 ml o un tubo de 16x100 mm y se secó a 103,42 kPa (15 psi) de nitrógeno en un baño de agua a 37 °C.

Los extractos se reconstituyeron con acetonitrilo 5 %/ácido fórmico 95 % 0,1 % (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, EE. UU.) en agua, se transfirieron a tubos de microcentrífuga (Eppendorf, Westbury, NY, EE. UU.) y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 minutos.

Los extractos se analizaron cuantitativamente utilizando LCMSMS. La separación se logró utilizando una columna Agilent Eclipse XDB-C18 (Agilent Technologies, Wilmington, DE, EE. UU.) en secuencia con una columna Phenomenex C18 Guard Column (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.); la fase móvil era de ácido fórmico 0,1 % y acetonitrilo; El ácido fórmico se llevó de 95 % a 10 % en 1 minuto. Se utilizó un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) funcionando en modo de ion positivo utilizando la interfaz Turbo IonSpray para monitorizar cuantitativamente los iones de producto resultantes de las transiciones m/z siguientes: 328,17 → 310,10 y 342,16 → 324,30. El intervalo lineal para la naloxona fue de 0,1 a 100 mg/m<sup>3</sup> (de 0,1 a 100 ng/ml) evaluados utilizando una ponderación de curva de 1/x.

Se dosificaron diversos tamaños de cerdos, para normalizar los niveles de naloxona en la sangre con respecto al peso del cerdo, los niveles de naloxona en la sangre se multiplicaron por un factor de conversión de 62 ml de sangre/kg de peso de cerdo y a continuación se multiplicaron por el peso del cerdo correspondiente a la dosificación (kg). Los resultados finales se representan como µg de naloxona/cerdo.

## Profundidad de penetración en HGP y cerdos

Teniendo en cuenta la literatura técnica y considerando el tamaño de las microestructuras, se estimó que se requiere una fuerza de 0,004-0,16 N por microestructura para penetrar la capa córnea. S.P. David, B.J. Landis, Z.H. Adams, M.G. Allen, M.R. Prausnitz. *Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force. Journal of Biomechanics*. 37:115-116 (2004). Para asegurar suficiente durabilidad de las microestructuras utilizadas en la presente memoria, se comprimió la matriz contra una superficie no elástica; la flexión de la punta se produjo cuando se aplicaron aproximadamente 245 N de fuerza a la matriz.

Con la excepción de que no contiene glándulas sudoríparas, la piel porcina se considera generalmente similar a la piel humana en términos de espesor, densidad del pelo y unión al tejido subyacente. Si la profundidad de la epidermis del cerdo utilizada en estos estudios es aproximadamente similar a la de los humanos, los datos de profundidad de penetración indican que la profundidad de infusión probable de los dispositivos de microagujas huecas utilizados en la presente memoria (ver Figura 1A) es de 180-280 µm (promedio 250 µm), una profundidad que podría corresponder a la dermis o la epidermis, lo que puede afectar a la magnitud de la contrapresión encontrada durante la infusión. Se entenderá por lo tanto que, aunque el peso de la microaguja era de aproximadamente 500 µm, la profundidad real de penetración era aproximadamente la mitad de ese valor.

Los experimentos de profundidad de penetración (PDP) se completaron tanto en HGP como en cerdos domésticos; los resultados se resumen en la Tabla I.

Tabla I. Resumen de datos de PDP recogidos para HGP y cerdos domésticos.

	PDP en HGP	PDP en cerdos
<b>Número de aplicaciones*</b>	6	6
<b>Promedio (µm)</b>	210 µm	250 µm
<b>Desviación estándar (µm)</b>	30 µm	40 µm
<b>%RSD</b>	15 %	16 %

\* cada aplicación consiste en 1 matriz con 18 microestructuras medidas

No se observó fracturación de las microestructuras en el experimento de prueba de fuerza ni se observó ninguna aguja rota después de la prueba de PDP.

Las Figuras 2A y 2B muestran un sitio de aplicación sobre un HGP tras la retirada del parche. La Figura 2A muestra marcas hechas por tinte Rodamina B que se había recubierto sobre las microagujas antes de la aplicación. La Figura 2B muestra marcas hechas mediante tinción con azul de metileno después de retirar una matriz de microagujas. La penetración de la capa córnea por cada una de las 18 microestructuras resulta evidente a partir del diseño de puntos de azul de metileno en la Figura 2B. No se observó sangre durante o después de la aplicación.

En los cerdos, se realizaron diversas infusiones de hasta 1 ml utilizando una solución estéril de dextrosa al 5 % o azul de metileno al 0,001 %. Una vez suministrada la formulación, se mantuvo el dispositivo en su lugar durante un tiempo de hasta 10 minutos mientras la contrapresión sobre el sistema volvía a los niveles previos a la infusión. La Figura 2 muestra los resultados de una infusión intradérmica de 800 µl de una formulación de azul de metileno al 0,001 % a cerdos. La piel resulta seca al tacto tras la retirada del parche; el azul profundo de la formulación inyectada proporciona una valoración visual del tratamiento.

Las Figuras 3A y 3B muestran imágenes de infusión intradérmica de una formulación de azul de metileno al 0,05 % en cerdos a T= 0 y T= 9 min, respectivamente, después de la retirada del parche. La piel resultaba seca al tacto.

Cada punto azul sobre la piel corresponde a una de las dieciocho microestructuras huecas sobre la matriz. Aunque el tinte parece algo emborronado (difuso) al cabo de nueve minutos, la mancha azul permanecía esencialmente inalterada 24 horas después, aunque la roncha desapareció en menos de una hora. Es probable que el tinte realmente manchara o precipitara en el tejido y, en este sentido, probablemente no es un indicador eficaz de diseños de infusión intradérmica extendidos después de la infusión.

Después de la retirada del parche de microagujas hueco tras la infusión, se observa de forma típica una pequeña cantidad (1-3 µl) de formulación sobre la superficie de la piel. Cuando se retira este fluido frotando suavemente con un tejido, no se observa fluido adicional. De forma típica se ve una mancha rosácea, del tamaño de la matriz de microagujas huecas, tras la retirada del parche, pero la mancha desaparece volviéndose prácticamente indistinguible en el transcurso de 5 minutos. Se observó también un pequeño abultamiento, de nuevo de aproximadamente el tamaño de la matriz de microagujas huecas sobre la piel de los cerdos. El abultamiento cedía, pero no "supuraba", al aplicar una suave presión. El abultamiento desapareció, tanto en sentido visual como táctil, en el transcurso de 40 minutos desde la retirada del parche aplicado. Las observaciones del sitio de aplicación 24 y 48 horas después de la aplicación no mostraron señales de eritema o edema.

#### Ejemplo 1. Infusión de dextrosa de alto volumen en cerdos

Se han demostrado infusiones de alto volumen en cerdos domésticos. Conectado con el parche de matriz de microagujas huecas tras la aplicación, el sistema de infusión utilizado con los cerdos emplea instrumentación médica estándar para suministrar la formulación. El parche de aplicación de microagujas huecas se acopla a una bomba de jeringa Medfusion 3500 (Smiths Medical, St. Paul, MN, EE. UU.) mediante un set de extensión Polyethylene IV previamente esterilizado comercial (Vygon Corporation, Ecouen, Francia) que incluye un transductor para medir presiones DTX Plus TNF-R (BD Infusion Therapy Systems, Inc, Sandy, UT, EE. UU.). La bomba Medfusion 3500 es de uso hospitalario habitual y tiene características de parada segura ajustables previamente. Las lecturas de presión se registraron a una velocidad de aproximadamente una medición cada dos segundos. Se utilizó una solución dextrosa USP al 5 % para inyección (Baxter Healthcare, Deerfield, IL, EE. UU.) para utilizarla en infusión tal cual se recibió. Se preparó la solución de azul de metileno al 0,001 % utilizando agua estéril y se filtró antes de administrarla.

La prueba se llevó a cabo con cerdos domésticos hembra de aproximadamente 6-18 semanas de edad y que pesaban aproximadamente 10-30 kg, y se obtuvieron en conformidad con una aplicación de uso de animales IACUC de 3M. Durante la infusión y durante la totalidad de los estudios, los cerdos se mantuvieron anestesiados con isoflurano (2-5 %)

y una mezcla de oxígeno. La porción superior de la cadera de los cerdos se afeitó utilizando primero una hoja cortadora para cirugía (hoja cortadora núm. 50) y a continuación con una cuchilla Schick 3 utilizando una pequeña cantidad de crema de afeitar Espuma Gillette. Tras el afeitado, el sitio se aclaró con agua y frotando suavemente se secó y a continuación se aplicó alcohol isopropílico (Phoenix Pharmaceutical, Inc., St. Joseph, MO, EE. UU.).

5 Se suministró hasta 1 ml de dextrosa al 5 % en agua o hasta 425 mcl de naloxona a la parte de la cadera superior de los cerdos. Se observó continuamente la contrapresión durante la infusión para verificar la ausencia de fugas en el sistema de infusión. A continuación, en la Tabla II, se proporcionan perfiles de velocidad de infusión típicos utilizados en los cerdos.

10 Tabla II. Resumen de las condiciones de infusión para 2 infusiones aparte de 1 ml de dextrosa en cerdos

Infusión	Velocidad máxima (mm <sup>3</sup> /min [µl/min])	Programa de velocidad de infusión en mm <sup>3</sup> /min (µl/min) (tiempo)
1.003 µl dextrosa	50 (50)	10 (10) (5 min), 20 (20) (7,5 min), 30 (30) (10 min), 40 (40) (7,5 min), 50 (50) (4 min)
1.003 µl dextrosa	75 (75)	10 (10) (1 min), 25 (25) (2 min), 50 (50) (4 min), 75 (75) (aprox. 10 min)
425 µl naloxona	100 (100)	10 (10) (1 min), 25 (25) (1 min), 50 (50) (1 min), 100 (100) (duración)
330 µl naloxona	75 (75)	10 (10) (1 min), 25 (25) (2 min), 50 (50) (5 min), 75 (75) (duración)

15 Después de la infusión, se retiró la matriz de microagujas huecas, dejando una pequeña ampolla bajo la piel. Esta ampolla desapareció por completo en el transcurso de 40 minutos. No se observó reacción del sitio en los cerdos durante observaciones realizadas durante 48 horas después de la retirada del parche.

Se observó la contrapresión y se registró continuamente durante las infusiones de dextrosa y azul de metileno. En la Tabla III se proporciona la contrapresión máxima medida, junto con las condiciones de infusión.

20 Tabla III Resumen de las condiciones de infusión para 2 infusiones aparte de 1 ml de dextrosa en cerdos

Infusión	Velocidad máxima (mm <sup>3</sup> /min [µl/min])	Contrapresión máx. kPa (psi)	Programa de velocidad de infusión en mm <sup>3</sup> /min (µl/min) (tiempo)
1.003 µl dextrosa	50 (50)	62,74 (9,1)	10 (10) (5 min), 20 (20) (7,5 min), 30 (30) (10 min), 40 (40) (7,5 min), 50 (50) (4 min)
1003 µl dextrosa	75 (75)	30,33 (4,4)	10 (10) (1 min), 25 (25) (2 min), 50 (50) (4 min), 75 (75) (aprox. 10 min)
750 µl azul de metileno	100 (100)	111,69 (16,2)	10 (10) (1 min), 25 (25) (1 min), 50 (50) (1 min), 100 (100) (duración)

Ejemplo 2. Infusión de naloxona con perfil PK (farmacocinético) resultante

25 En un esfuerzo para cuantificar mejor la infusión, se realizó una infusión de una formulación comercial a una concentración de 1 kg/m<sup>3</sup> (1 mg/ml) de naloxona en los cerdos utilizando el dispositivo POC de microagujas huecas. La naloxona es un antagonista competitivo de receptores µ opioides utilizado principalmente para contrarrestar la sobredosis de drogas tales como la heroína. Administrada de forma típica por vía intravenosa para obtener una respuesta rápida, la naloxona tiene una biodisponibilidad de solamente aproximadamente el 2 % cuando se administra por vía oral. La naloxona se absorbe bien, pero se retira en prácticamente un 90 % durante la primera pasada. Estudios bibliográficos indican que la semivida de la naloxona en adultos humanos es de 30-81 minutos y es considerablemente más larga (aprox. 3 horas) en los niños. La naloxona es excretada en la orina en forma de metabolitos.

35 Se recogieron muestras de sangre de la vena de la oreja de los cerdos antes de realizar la infusión y en momentos específicos de hasta 2 horas después de la infusión. Las muestras se prepararon y se analizaron para determinar el nivel de naloxona en los sueros. Con fines comparativos, se dosificó a cerdos sin tratamiento previo la misma formulación de naloxona comercial utilizando inyección subcutánea o intravenosa. Del mismo modo que con la infusión intradérmica, se recogieron muestras de sangre y se analizaron para determinar los niveles de naloxona.

40 Se utilizaron tres animales diferentes para el estudio de comparación de los perfiles PK generados tras la infusión con microagujas huecas, inyección subcutánea e inyección intravenosa. Los cerdos pesaban entre 10-22 kg en el momento de la dosificación y sus edades estaban comprendidas entre 1,5-3 meses. Para la infusión se utilizó una formulación comercial de hidrocloreuro de naloxona (1 kg/m<sup>3</sup> [1 mg/ml]) (International Medication Systems, Ltd, So.

El Monte, CA, EE. UU.). La Tabla IV muestra los perfiles de infusión utilizados con las administraciones de naloxona realizadas con el dispositivo de microagujas huecas.

Tabla IV. Resumen de condiciones de infusión para la infusión de naloxona

Volumen total	Velocidad máx.	Perfil de velocidad de infusión en mm <sup>3</sup> /min (µl/min) (tiempo)
425 µl	30 mm <sup>3</sup> /min (30 [µl/min])	10 (10) (5 min), 20 (20) (7,5 min), 30 (30) (duración)
200 µl	75 mm <sup>3</sup> /min (75 [µl/min])	25 (25) (1 min), 50 (50) (2 min), 75 (75) (duración)
330 µl	75 mm <sup>3</sup> /min (75 [µl/min])	10 (10) (1 min), 25 (25) (2 min), 50 (50) (5 min), 75 (75) (duración)

La Figura 4 muestra una gráfica comparativa de niveles de naloxona en sangre frente al tiempo por vía de administración. Se administró también naloxona mediante inyección subcutánea a los cerdos, cuyo peso y edad eran similares a las de los cerdos a los que se había administrado naloxona mediante el dispositivo de microagujas hueco. Estos resultados indican una administración comparable de naloxona mediante las microagujas huecas y la inyección subcutánea. A partir de las muestras de sangre recogidas hasta 2 horas después de iniciar la infusión, se estima que la biodisponibilidad de la naloxona administrada por la tecnología de microagujas huecas era 107+/-35 % de la resultante de la administración subcutánea.

Ejemplo 3. Estudio de infusión humana con dextrosa

Utilizando el mismo aparato descrito anteriormente en la misma memoria, se realizó una demostración de la infusión de alta velocidad y alto volumen en humanos. Durante un experimento clínico en humanos, se administró a 28 individuos 4-6 infusiones de placebo con microagujas huecas secuenciales en la parte superior del brazo y/o de la pierna. Se observó la contrapresión de forma continua durante la infusión. Utilizando una escala de dolor de 10 puntos (ver Figura 4), se pidió a cada individuo que puntuase el dolor asociado con la aplicación y retirada del parche de microagujas huecas y que evaluase el dolor asociado con la infusión cada 10 minutos durante la infusión, o al final de la infusión si la infusión terminaba en menos de 10 minutos.

Las Figuras 5, 9, 10 y 11 representan datos correspondientes al dolor a partir de la siguiente escala de dolor.

Sin dolor	Molesto	Incómodo	Actividad	Insoportable						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor	Dolor leve		Dolor moderado			Dolor intenso			Peor dolor imaginable	

De las 125 infusiones iniciadas, se administraron 46 infusiones de un volumen igual o superior a 750 µl. Durante el estudio se utilizaron diferentes perfiles de velocidad de infusión, comprendiendo velocidades de infusión de 10-433 mm<sup>3</sup>/min (10-433 µl/min). No había ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el dolor percibido por los individuos y el volumen de la infusión. La Tabla V resume, por categorías, los valores más altos de velocidad de infusión, volumen de infusión y molestias durante la infusión para los pacientes que recibieron infusiones de alto volumen (categoría 3, >750 µl).

Tabla V. Resumen de parámetros de infusión por categoría

	Núm. de infusiones	Dolor promedio	Contrapresión promedio kPa (psi)	Vol. promedio µl	Máx. velocidad mm <sup>3</sup> /min (µl/min)
Categoría 1 (0-250 µl)	52	1,40+/-0,77	60,67+-35,85 (8,8+/-5,2)	133+/-60	76+/-79 (76+/-79)
Categoría 2 (250-750 µl)	27	1,96+/-1,66	93,07+-34,47 (13,5+/-5,0)	427+/-148	90+/-73 (90+/-73)
Categoría 3 (750-1000 µl)	46	1,83+/-1,12	92,18+-28,95 (13,37+/-4,20)	970+/-65	126+/-93(126+/-93)

Las Figuras 5-8 proporcionan un resumen de la distribución de parámetros de infusión agrupados por categorías. La Figura 5 representa el dolor de infusión según la categoría. La Figura 6 representa la presión de infusión máxima según la categoría. La Figura 7 representa la velocidad de infusión máxima según la categoría. La Figura 8 representa el volumen de infusión según la categoría.

La Tabla VI proporciona un resumen de parámetros de infusión para todas las infusiones de la categoría 3.

ES 2 643 606 T3

Tabla VI. Resumen de parámetros de infusión y puntuaciones de dolor para sujetos que recibieron infusiones de alto volumen

<b>Id. indiv.</b>	<b>Sitio</b>	<b>Velocidad final (mm<sup>3</sup>/min [μl/min])</b>	<b>Velocidad inicial (mm<sup>3</sup>/min [mcl/min])</b>	<b>Velocidad máx. (mm<sup>3</sup>/min [μl/min])</b>	<b>Vol. (μl)</b>	<b>Presión máx. kPa (psi)</b>	<b>Tiempo total de infusión (min)</b>	<b>Dolor de infusión</b>
7	LLT	30 (30)	10 (10)	30 (30)	800	66,18 (9,6)		2
7	LUT	35 (35)	10 (10)	35 (35)	1000	57,22 (8,3)		1
7	RUT	46,7 (46,7)	10 (10)	46,7 (46,7)	908	50,33 (7,3)		1
10	LUT	25 (25)		25 (25)	767	38,61 (5,6)		4
10	LLT	58,3 (58,3)	10 (10)	58,3 (58,3)	1001	81,35 (11,8)		4
10	RUT	58,3 (58,3)		58,3 (58,3)	1001	40,67 (5,9)		4
11	RLT	30 (30)	10 (10)	30 (30)	804	116,52 (16,9)		3
11	LUT	46,7 (46,7)	10 (10)	46,7 (46,7)	1000	88,94 (12,9)		2
12	LUT	46,7 (46,7)	10 (10)	46,7 (46,7)	1001	53,77 (7,8)		4
12	LLT	58,3 (58,3)	10 (10)	58,3 (58,3)	1001	59,29 (8,6)		4
12	RLT	80 (80)	10 (10)	80 (80)	1001	90,32 (13,1)		5
13	LLT	66,7 (66,7)	166,7 (166,7)	166,7 (166,7)	1000	91,70 (13,3)		3
13	RUT	95 (95)	25 (25)	95 (95)	1000	63,43 (9,2)		3
13	LUT	58,3 (58,3)	16,6 (16,6)	58,3 (58,3)	1000	58,60 (8,5)		3
14	RA	58,3 (58,3)	16,6 (16,6)	58,3 (58,3)	858	96,52 (14,0)		1
15	LLT	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1000	96,52 (14,0)		2
15	RLT	243,3 (243,3)	83,3 (83,3)	243,3 (243,3)	1000	68,94 (10,0)		2
16	LUT	100 (100)	83,3 (83,3)	100 (100)	1002	95,14 (13,8)		2
16	LLT	58,3 (58,3)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1001	105,48 (15,3)		1
17	RA	50 (50)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1000	79,97 (11,6)		1
17	LT	58,3 (58,3)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1000	97,21 (14,1)		2
17	RT	58,3 (58,3)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1000	114,45 (16,6)		3
18	LUT	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1001	76,53 (11,1)		2
18	RUT	100 (100)	83,3 (83,3)	100 (100)	1001	83,42 (12,1)		2
19	LLT	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1000	82,73 (12,0)		2
19	LUT	100 (100)	83,3 (83,3)	100 (100)	823	98,59 (14,3)		1
19	RUT	100 (100)	83,3 (83,3)	100 (100)	1000	29,64 (4,3)		1
20	LA	66,7 (66,7)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1001	100,66 (14,6)		1
20	RA	50 (50)	83,3 (83,3)	83,3 (83,3)	1001	100,66		1

ES 2 643 606 T3

21	LUT	100 (100)	100 (100)	100 (100)	1000	(14,6) 104,80 (15,2)	0:10:11	2
23	LLT	200 (200)	100 (100)	200 (200)	840	113,07 (16,4)	0:05:30	2
22	LLT	166,7 (166,7)	100 (100)	166,7 (166,7)	1000	121,34 (17,6)	0:08:30	1
22	LMT	183,3 (183,3)	116,7 (116,7)	183,3 (183,3)	1001	133,06 (19,3)	0:07:12	1
24	LUT	266,7 (266,7)	66,7 (66,7)	266,7 (266,7)	1000	107,55 (15,6)	0:06:30	1
26	LMT	250 (250)	100 (100)	250 (250)	880	105,48 (15,3)	0:06:00	1
26	LLT2	116,7 (116,7)	116,7 (116,7)	116,7 (116,7)	1002	102,04 (14,8)	0:10:50	1
26	RLT	100 (100)	133,3 (133,3)	133,3 (133,3)	1001	111,69 (16,2)	0:12:10	1
28	RUT	200 (200)	200 (200)	200 (200)	1000	119,27 (17,3)	0:07:06	1
28	LUT	150 (150)	400 (400)	400 (400)	913	114,45 (16,6)	0:07:58	1
28	LLT	100 (100)	433,3 (433,3)	433,3 (433,3)	1000	71,70 (10,4)	0:11:14	1
25	RMT	150 (150)	100 (100)	150 (150)	970	151,68 (22,0)	0:09:00	1
25	RUT	180 (180)	117 (117)	180 (180)	1000	137,89 (20,0)	0:08:48	1
27	LUT	117 (117)	150 (150)	150 (150)	1000	127,55 (18,5)	0:11:00	1
27	RUT	183 (183)	167 (167)	183 (183)	1000	106,17 (15,4)	0:07:00	1
27	RLT	200 (200)	200 (200)	200 (200)	1000	157,20 (22,8)	0:07:38	1
27	LMT	117 (117)	333 (333)	333 (333)	1000	117,21 (17,0)	0:10:17	1

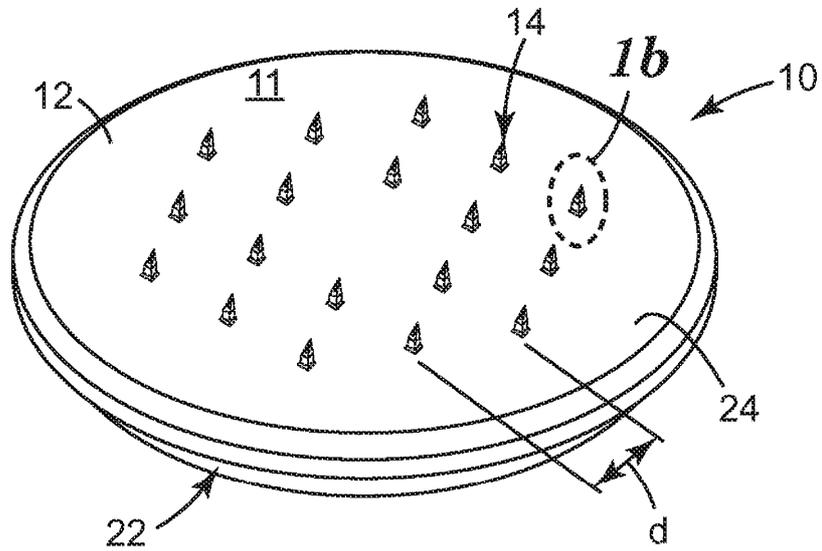
Leyenda del sitio: 1-I/D=izquierda/derecha; 2-B/S/M=bajo/superior/medio; 3-M/B=muslo/brazo

5 Las Figuras 9-11 representan las relaciones entre el dolor de infusión y diversos parámetros de infusión solamente para las infusiones de la Categoría 3 (750-1,000 µl). La Figura 9 representa el dolor de infusión frente a la presión de infusión máxima. La Figura 10 representa el dolor de infusión frente a la velocidad de infusión máxima. La Figura 11 representa el dolor de infusión frente al volumen de infusión.

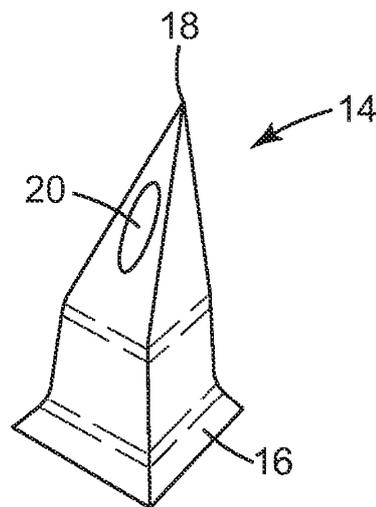
10 Se entenderá que diversas modificaciones y alteraciones no previstas de la presente invención resultarán obvias para los expertos en la técnica sin abandonar el ámbito de la presente invención. Se deberá entender que no está previsto limitar de forma indebida la presente invención a las realizaciones y ejemplos ilustrativos indicados en la presente memoria y que dichos ejemplos y realizaciones se presentan solamente a modo de ejemplo, por lo que se pretende que el alcance de la invención quede solamente limitado por el conjunto de reivindicaciones definidas de la siguiente forma.

**REIVINDICACIONES**

1. Una matriz (11) de microagujas huecas para la infusión intradérmica de alto volumen y rápida con un dolor mínimo, comprendiendo la matriz (11) de microagujas huecas:
- 5                                    una matriz de 10 a 30 microagujas huecas (14) que tienen una longitud de más de 100  $\mu\text{m}$  a menos de 1 mm;  
                                      estando la matriz (11) de microagujas huecas adaptada para bombear más de 200  $\mu\text{l}$  de fluido a través de las microagujas huecas a una velocidad superior a 20  $\mu\text{l}/\text{min}$ ;
- 10                                    y **caracterizada por que** las microagujas (14) están separadas un promedio de al menos 2 mm entre sí.
2. La matriz (11) de microagujas huecas de la reivindicación 1, en donde la matriz tiene de 13 a 20 microagujas (14).
- 15
3. La matriz (11) de microagujas huecas de las reivindicaciones 1 o 2, en donde las microagujas huecas (14) tienen un orificio de canal promedio con un área de sección transversal de 20 a 50  $\mu\text{m}^2$ .
4. La matriz (11) de microagujas huecas de la reivindicación 1, en donde las microagujas (14) tienen una longitud de entre 500  $\mu\text{m}$  y 750  $\mu\text{m}$ .
- 20
5. La matriz (11) de microagujas huecas de la reivindicación 1, en donde las microagujas (14) tienen un orificio de salida situado en una pared lateral de cada microaguja (14).



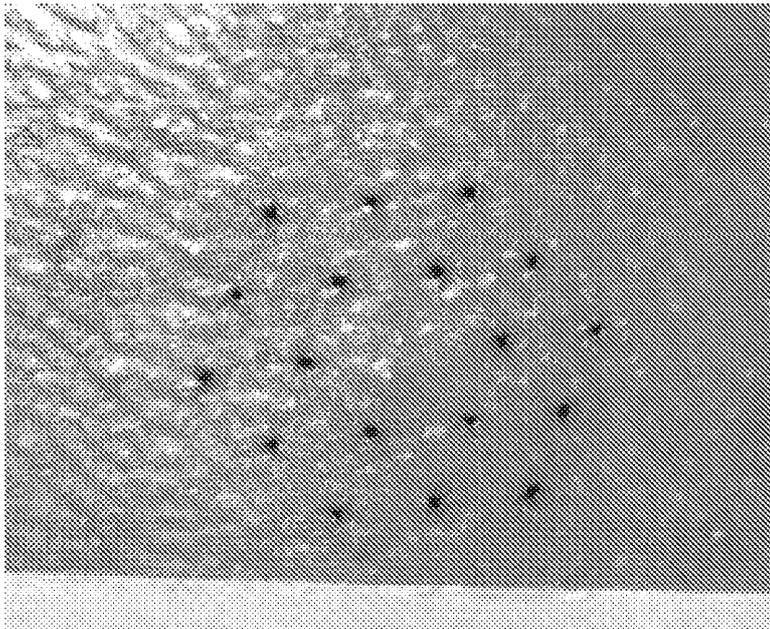
*Fig. 1A*



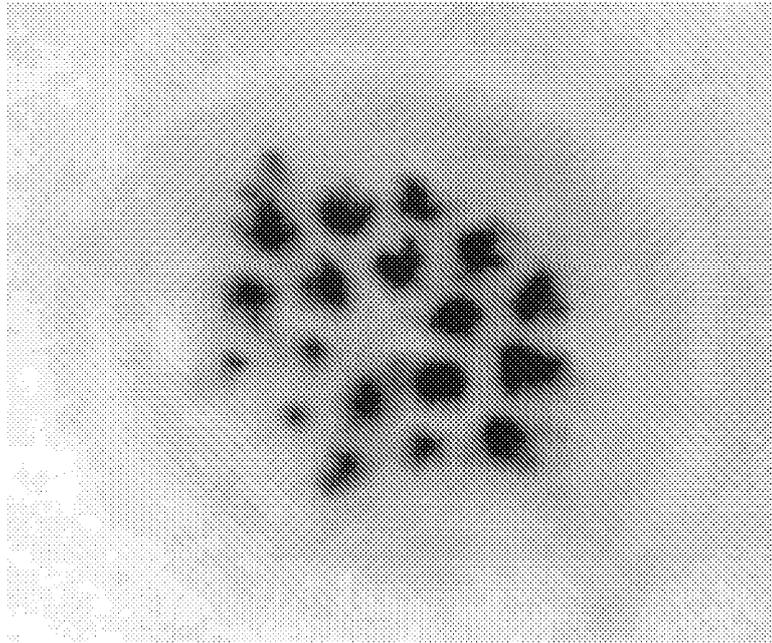
*Fig. 1B*



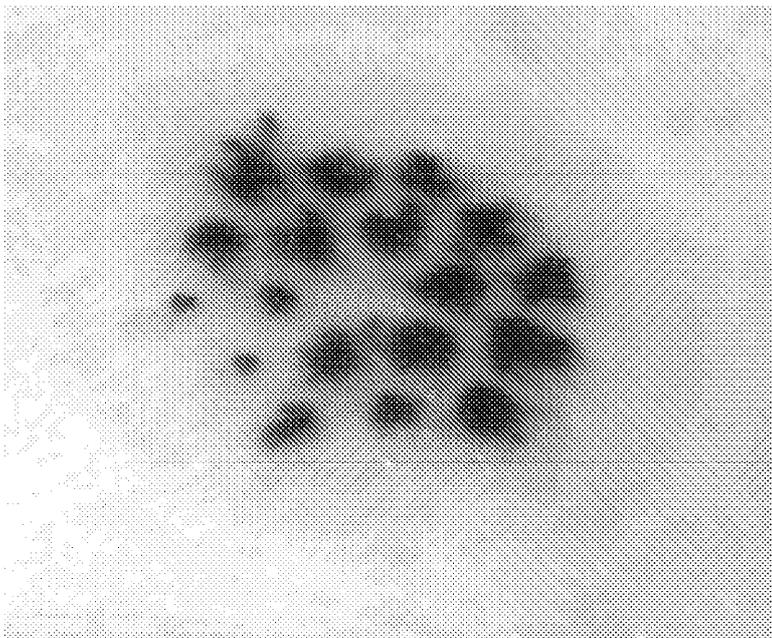
*Fig. 2A*



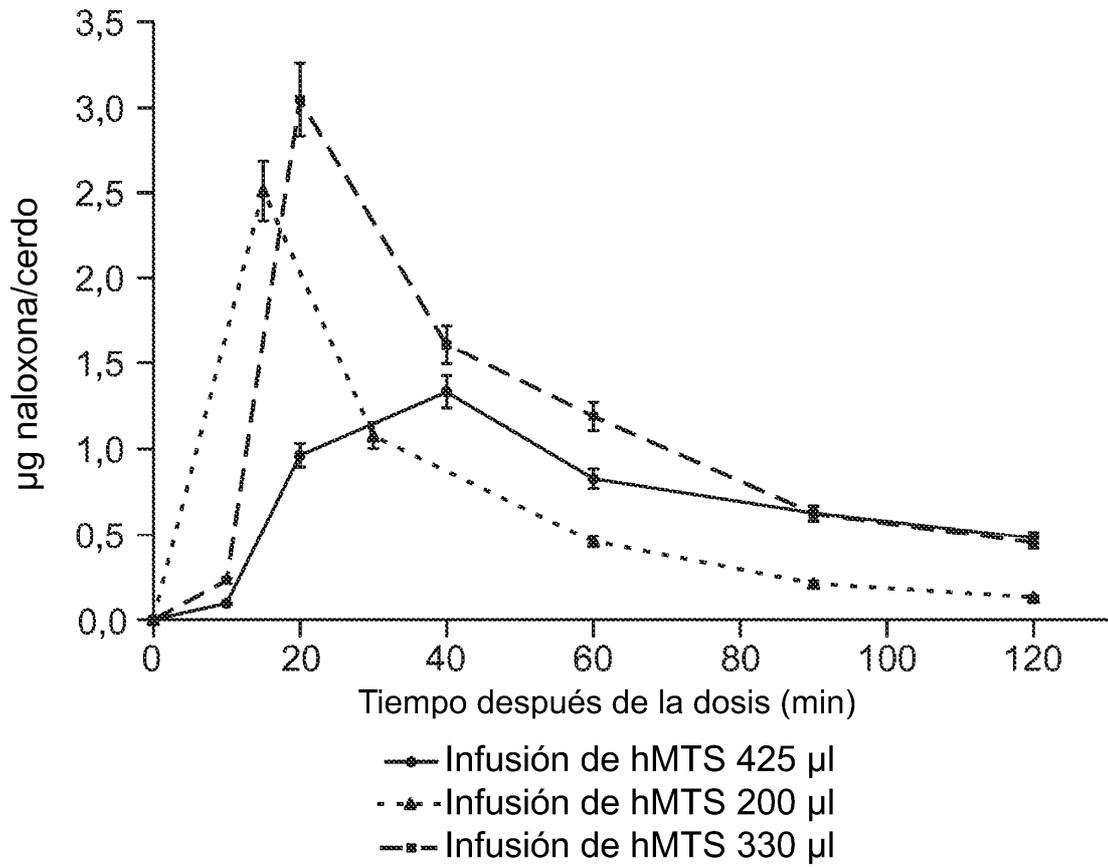
*Fig. 2B*



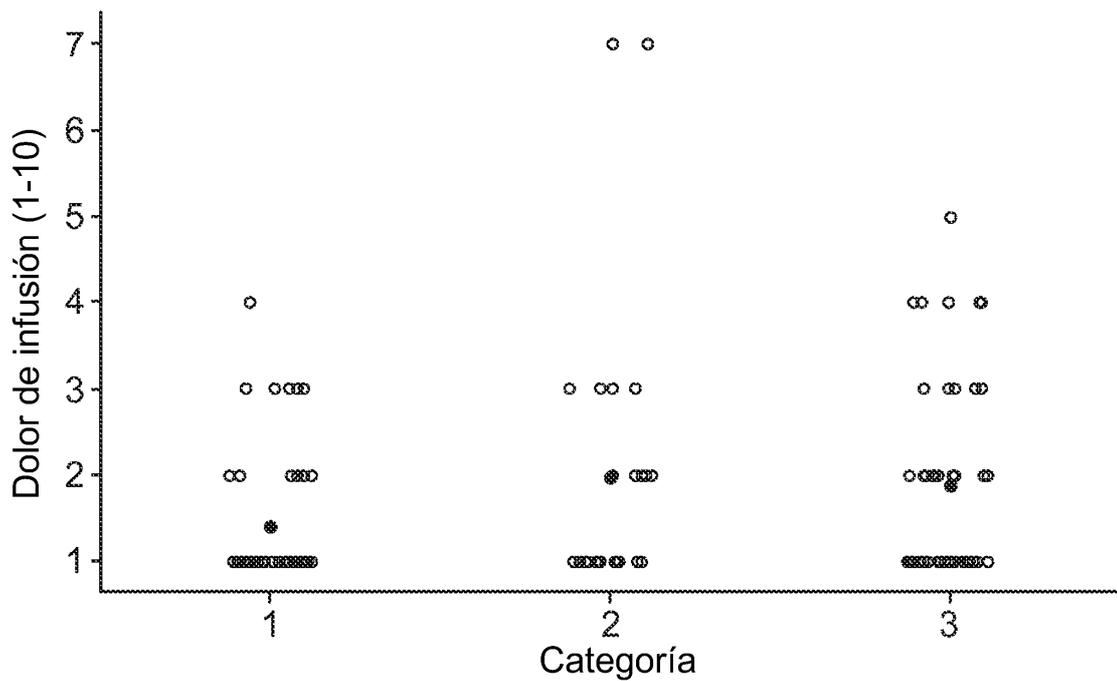
*Fig. 3A*



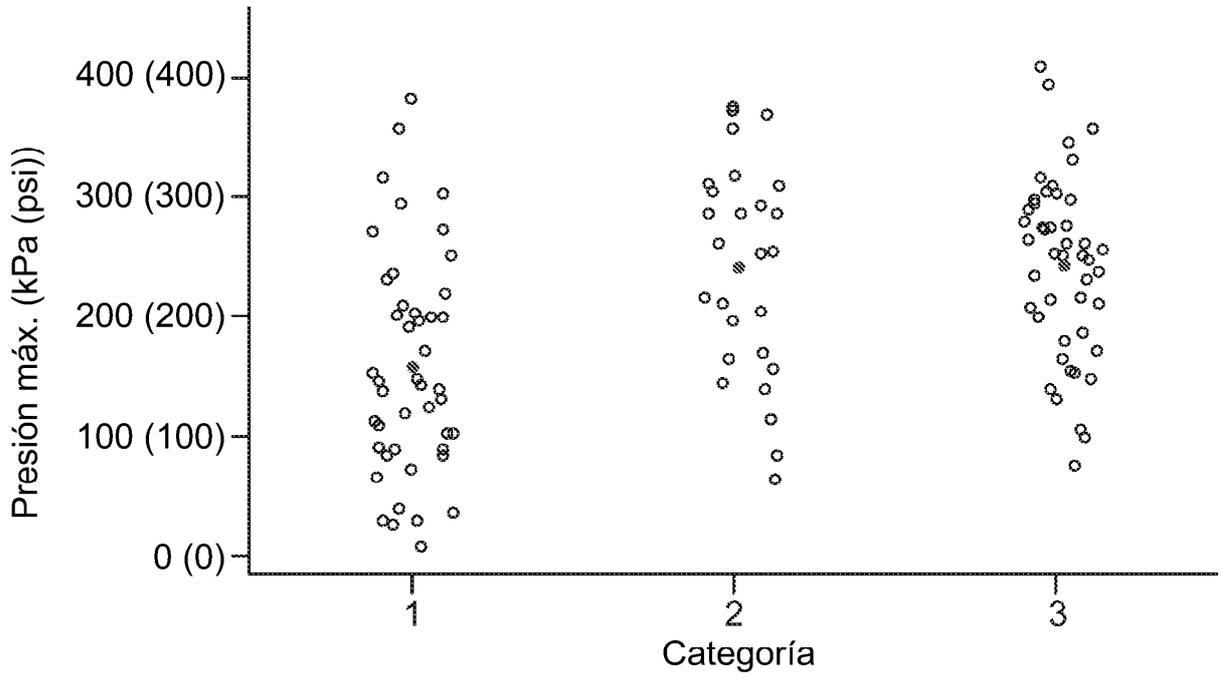
*Fig. 3B*



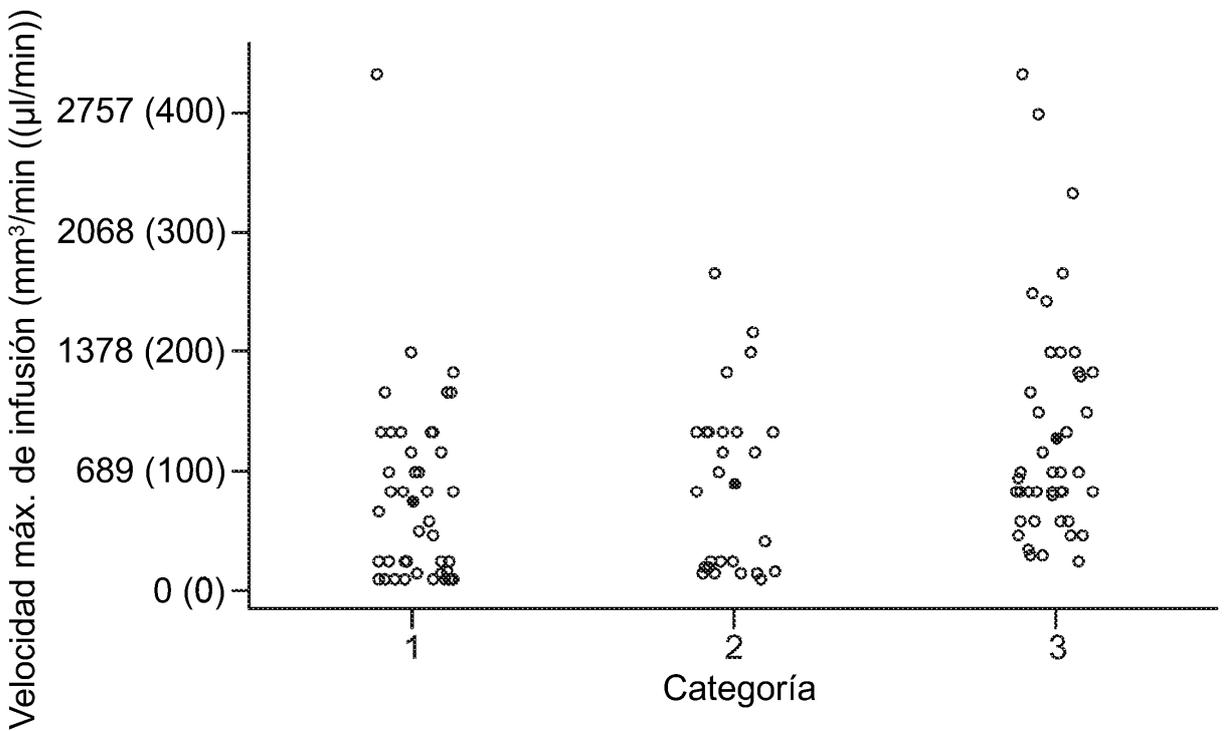
**Fig. 4**



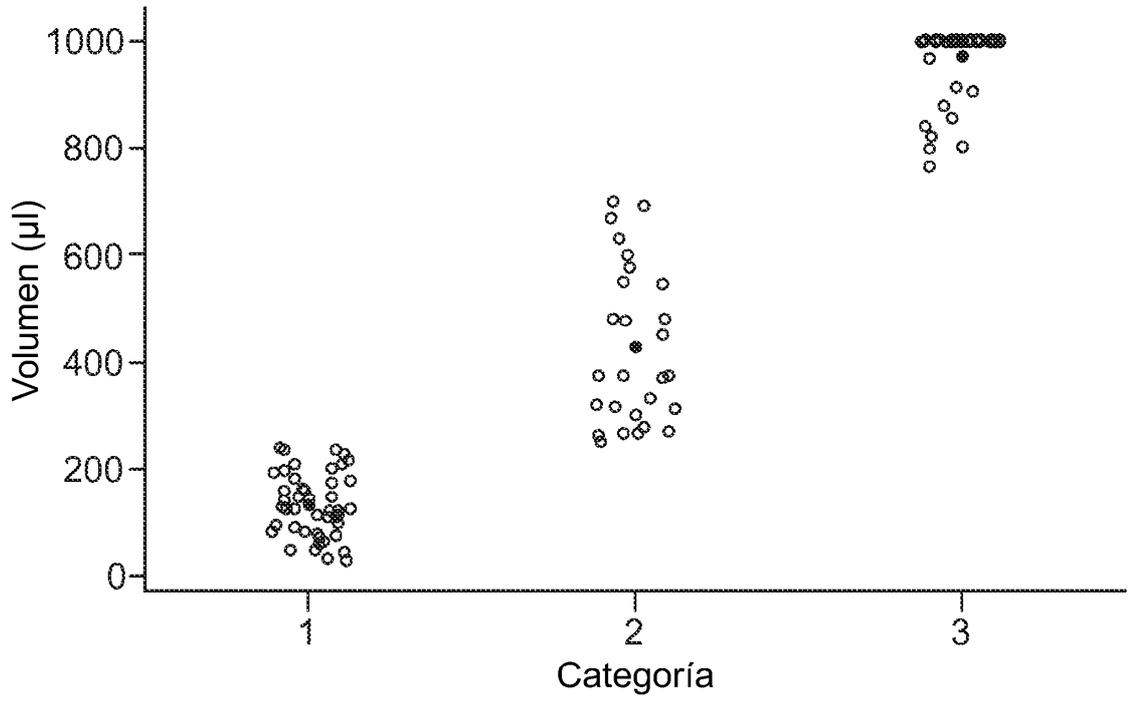
**Fig. 5**



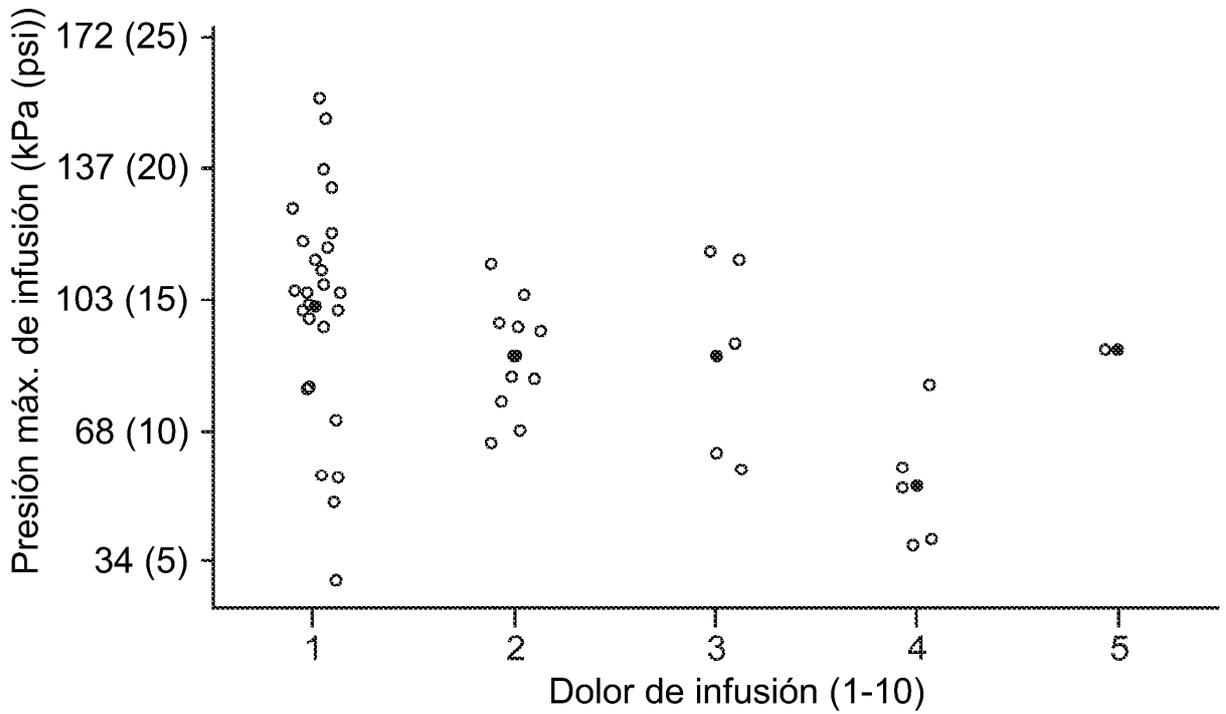
*Fig. 6*



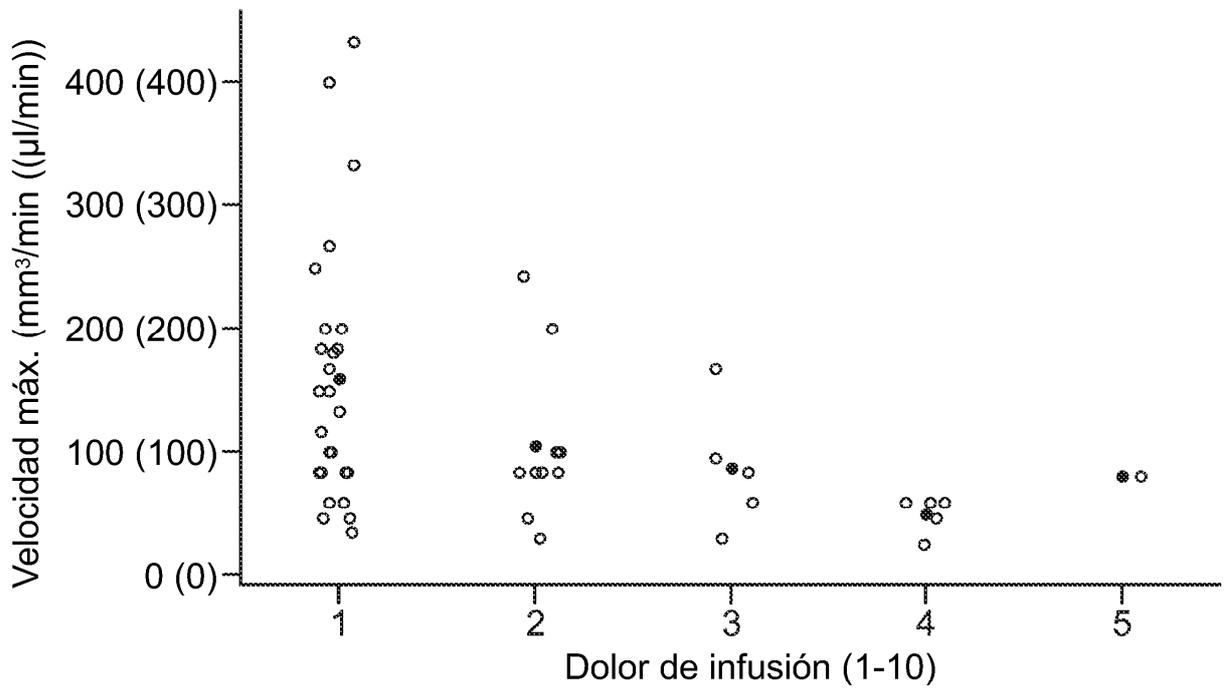
*Fig. 7*



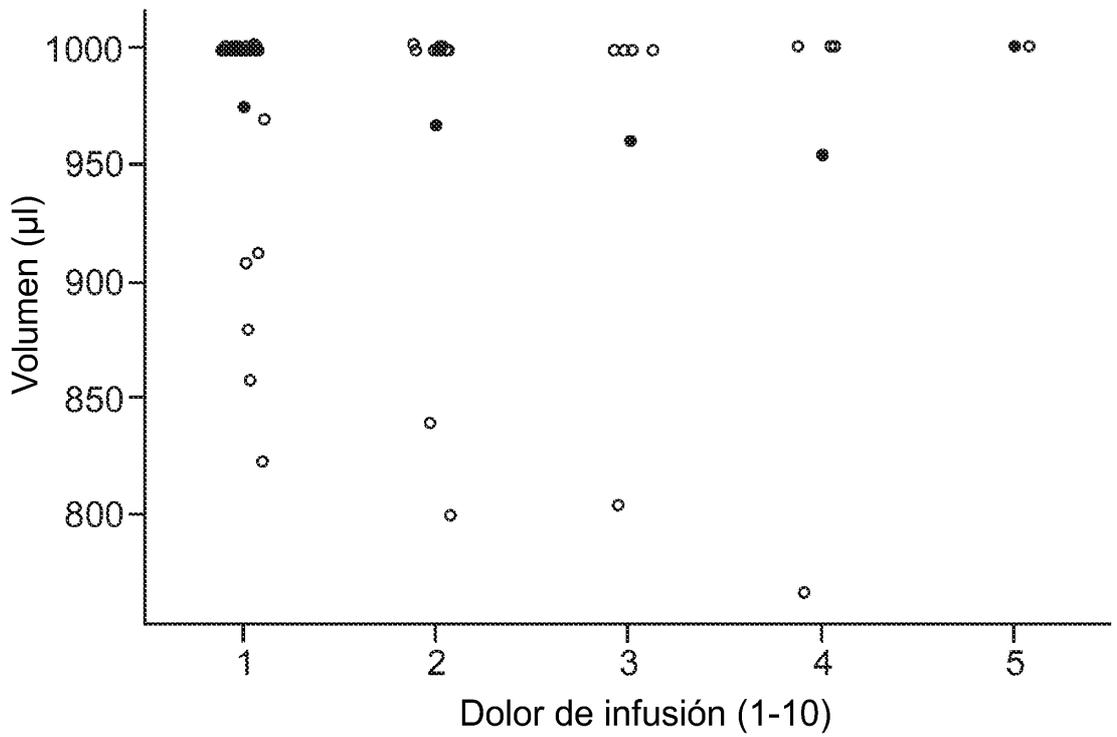
*Fig. 8*



*Fig. 9*



*Fig. 10*



*Fig. 11*