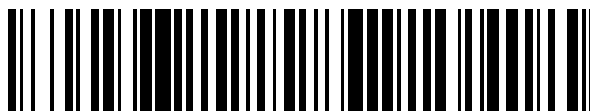


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 098**

51 Int. Cl.:

**A61M 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2003 PCT/US2003/022767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2004 WO04032990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2003 E 03808035 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 1523355**

54 Título: **Dispositivo de infusión similar a un parche**

30 Prioridad:

**22.07.2002 US 397038 P**  
**03.09.2002 US 407284 P**  
**23.10.2002 US 420233 P**  
**14.02.2003 US 447359 P**  
**03.03.2003 US 450681 P**  
**03.03.2003 US 450680 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.07.2019**

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)**  
**1 Becton Drive**  
**Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**SHERMER, CHARLES;**  
**POWELL, KENNETH;**  
**LASTOVICH, ALEXANDER;**  
**KINSEY, SPENCER, P.;**  
**SMUTNEY, CHAD;**  
**POLIDORO, JOHN;**  
**BROWKA, ED;**  
**SAHI, CARL;**  
**FENTRESS, JIM;**  
**CHAPIN, DAVID;**  
**STIPE, DANIEL;**  
**MOSS, JEFF y**  
**KURODA, MELODY**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 720 098 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de infusión similar a un parche

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio según 35 U.S.C. §119(e) de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/397.038, titulada "Dispositivo de infusión similar a un parche", presentada el 22 de julio de 2002; de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/407.284, titulada "Dispositivo de infusión similar a un parche", presentada el 3 de septiembre de 2002; de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/420.233, titulada "Dispositivo de infusión similar a un parche", presentada el 23 de octubre de 2002; de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/447.359, titulada "Dispositivo de infusión similar a un parche", presentada el 14 de febrero de 2003; de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/450.680, titulada "Dispositivo de infusión similar a un parche", presentada el 3 de marzo de 2003; y de la solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/450.681, titulada "Dispositivo de infusión similar a un parche", presentada el 3 de marzo de 2003.

15 Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general a dispositivos de administración de sustancias y está particularmente dirigida a un dispositivo de infusión de sustancias autocontenido, portátil, similar a un parche, que se puede usar para administrar una variedad de sustancias o medicamentos a un paciente.

20 Antecedentes de la Invención

Un gran número de personas requieren la administración periódica de fármacos u otros compuestos para mantener su salud. Por ejemplo, las personas que padecen diabetes usan infusiones diarias de insulina para mantener un control estrecho de sus niveles de glucosa. Actualmente, en el ejemplo del tratamiento de infusión de insulina, hay dos modos principales de terapia diaria con insulina. El primer modo incluye jeringas y bolígrafos de insulina. Estos dispositivos son fáciles de usar y tienen un coste relativamente bajo, pero requieren una punción con una aguja en cada inyección, generalmente de tres a cuatro veces al día. La segunda es la terapia con bomba de infusión, que implica la compra de una bomba cara que dura aproximadamente tres años. El coste inicial de la bomba es una barrera alta para este tipo de terapia. Sin embargo, desde la perspectiva del usuario, la gran mayoría de los pacientes que han usado bombas prefieren permanecer con bombas durante el resto de sus vidas. Esto se debe a que las bombas de infusión, aunque resultan más complejas que las jeringas y los bolígrafos, ofrecen las ventajas de la infusión continua de insulina, una dosificación de precisión y calendarios de administración programables. Esto da como resultado un mayor control de la glucosa y una mejor sensación de bienestar.

A medida que aumenta su interés por la terapia intensiva, los usuarios suelen recurrir a bombas de insulina. Sin embargo, además de su alto coste (aproximadamente de 8 a 10 veces el coste diario de la terapia con jeringa) y su duración limitada, las bombas de insulina representan una tecnología relativamente antigua y su uso es incómodo. Además, desde un punto de vista de estilo de vida, el entubado (conocido como el "conjunto de infusión") que une la bomba con el sitio de administración en el abdomen del usuario es muy incómodo y las bombas son relativamente pesadas, lo que hace que llevar la bomba sea una molestia.

Sin embargo, los pacientes con agentes orales finalmente se pasan a la insulina, y la terapia con bomba existente es muy costosa. El interés por una mejor terapia está en aumento, lo que explica el crecimiento observado en la terapia con bomba y el aumento en el número de inyecciones diarias. En este y en ejemplos de infusión similares, lo que se necesita para satisfacer completamente este mayor interés es una forma de administración o infusión de insulina que combina las mejores características de la terapia de inyección diaria (bajo coste y facilidad de uso) con las de la bomba de insulina (infusión continua y dosificación de precisión) y que evita las desventajas de cada una.

Se han realizado varios intentos para proporcionar dispositivos de infusión de fármacos ambulatorios o "portátiles" que sean de bajo coste y convenientes de usar. Algunos de estos dispositivos están destinados a ser parcial o totalmente desechables. En teoría, los dispositivos de este tipo pueden proporcionar muchas de las ventajas de una bomba de infusión sin el coste y los inconvenientes asociados. Desafortunadamente, sin embargo, muchos de estos dispositivos presentan desventajas que incluyen molestias para el usuario (debido al calibre y/o la longitud de la aguja de inyección utilizada), la compatibilidad e interacción entre la sustancia que se administra y los materiales utilizados en la construcción del dispositivo de infusión, y el posible funcionamiento incorrecto si el usuario no lo activa correctamente (por ejemplo, inyecciones "húmedas" resultantes de la activación prematura del dispositivo. También se han encontrado dificultades en la fabricación y en el control de la profundidad de penetración de la aguja, especialmente cuando se utilizan agujas de inyección cortas y/o de calibre fino), y también ha resultado problemática la posibilidad de causar lesiones por pinchazo de aguja a quienes entran en contacto con el dispositivo usado.

Por consiguiente, existe la necesidad de una alternativa a los dispositivos de infusión actuales, tales como las bombas de infusión para insulina, que proporcione además simplicidad en la fabricación y uso para la administración periódica de fármacos y otros compuestos al paciente.

El documento US 6.186.982 B1 y el documento US 2002/022798 A1 describen, cada uno de ellos, un dispositivo según el preámbulo de la reivindicación 1.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que pueda llevarse convenientemente contra la piel mientras proporciona la infusión de una sustancia deseada.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proporcione una aguja o agujas de paciente ocultas antes y durante el uso, a diferencia de una jeringa convencional.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proporcione una incomodidad mínima al utilizar una o más microagujas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que se pueda asegurar a un paciente mediante una superficie adhesiva.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proporcione un depósito de contenido presurizable.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proporcione un depósito de contenido presurizable utilizando una ampolla y un conjunto de resorte Belleville.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que permita presurizar el contenido de un depósito de contenido mediante una etapa de energización secundaria única u opcional.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que permita presurizar el contenido de un depósito de contenido mediante la retirada de un pasador de retención de resorte Belleville mediante un conjunto de mango de tracción en una segunda etapa de energización secundaria única u opcional.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proporcione la implantación de una aguja al paciente y la administración de contenido de depósito mediante una etapa de activación secundaria única u opcional.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que pueda activarse mediante una fuerza razonable aplicada a un botón pulsador vertical u horizontal en una sola etapa de activación secundaria u opcional.

40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que permita presurizar el contenido de un depósito de contenido, la implantación de una aguja al paciente y la administración del contenido de depósito a través de una única etapa combinada de energización y activación.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que permita la inspección visual del contenido del dispositivo antes, durante y después de su uso.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proteja o cubra automáticamente la aguja o agujas de paciente tras la retirada intencional o accidental de la superficie de la piel.

50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que proporcione un enclavamiento entre el conjunto del mango de tracción y el botón pulsador para evitar la activación accidental.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que permita la extracción de una tapa de aguja de paciente y/o un conjunto de mango de tracción, y/o una cubierta adhesiva en uno o más movimientos.

55 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de infusión similar a un parche que facilite la autoinyección y reduzca o elimine las variaciones en las técnicas de inyección entre usuarios.

60 Compendio de la Invención

El objeto de la invención se define por la reivindicación 1.

Estos y otros objetos se logran sustancialmente al proporcionar un dispositivo de infusión de sustancias autocontenido, portátil, similar a un parche, que proporciona una o más agujas de paciente sustancialmente ocultas que pueden colocarse en comunicación de fluido con un conjunto de depósito de contenido que incluye una parte de

65

ampolla rígida utilizada en conjunto con una película de ampolla, tal como una película metalizada que normalmente no es distensible en uso normal.

La simple extracción de un pasador de retención permite que un disco o conjunto de resorte Belleville aplique una presión esencialmente uniforme y constante al contenido del conjunto de depósito, y permite que el dispositivo se fije a una superficie de la piel mediante una superficie de contacto adhesiva. Se proporciona un conjunto de activación de botón pulsador que luego se puede usar para liberar y asentar una o más agujas de paciente cargadas por resorte en la superficie de la piel, y establecer una ruta de comunicación de fluido entre las agujas de paciente y el contenido de depósito presurizado administrando así una infusión de contenido dentro de la piel del usuario.

#### Breve descripción de los dibujos

Los diversos objetos, ventajas y características novedosas de las realizaciones preferidas de la presente invención se apreciarán más fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee junto con los dibujos anexos, en los que:

La figura 1 es una vista en perspectiva desde arriba de una primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral antes de energizarse y activarse;

La figura 2 es una vista en perspectiva desde abajo de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral;

La figura 3 es una vista desde arriba de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral;

La figura 4 es una vista en alzado lateral de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral;

La figura 5 es una vista desde abajo de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral;

La figura 6 es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral;

La figura 7 es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) desde un primer ángulo en perspectiva de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que utiliza un botón pulsador lateral;

La figura 8 es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) desde un segundo ángulo de perspectiva de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral;

La figura 9 es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) desde un tercer ángulo en perspectiva de la primera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que utiliza un botón pulsador lateral;

La figura 10A es una vista en despiece de un subconjunto de depósito de la primera realización mostrada en la figura 1;

La figura 10B es una vista en despiece de un subconjunto de alojamiento de la primera realización mostrada en la figura 1;

La figura 10C es una vista en despiece de un subconjunto de botón pulsador de la primera realización mostrada en la figura 1;

La figura 11A es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización mostrada en la figura 1 antes de energizarse y activarse;

La figura 11B es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización mostrada en la figura 1 después de energizarse y antes de la activación;

La figura 11C es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización mostrada en la figura 1 después de la activación;

La figura 12 es una vista en sección transversal parcial de la ruta de fluido y el subconjunto de depósito de la figura 10A;

La figura 13 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos de estabilidad de insulina para un subconjunto de depósito según una realización de la presente invención;

La figura 14 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos de cálculo de resorte Belleville según una realización de la presente invención;

La figura 15A es una vista en perspectiva de una realización preferida de la configuración de la superficie de contacto del paciente con el colector de aguja del paciente;

La figura 15B es una vista en perspectiva de otra configuración de superficie de contacto del paciente para el colector de aguja de paciente de la figura 15A;

La figura 16A es una vista en perspectiva desde arriba de otra realización de los subconjuntos de las figuras 10A a 10C parcialmente ensamblados;

La figura 16B es una vista en sección transversal de los subconjuntos mostrados en la figura 16A antes de energizarse y activarse;

La figura 16C es una vista en sección transversal de los subconjuntos mostrados en la figura 16A después de energizarse y activarse;

La figura 17A es una vista en perspectiva de una característica de protección de seguridad giratoria de una realización de la presente invención antes de energizarse y activarse;

La figura 17B es una vista en perspectiva de una característica de protección de seguridad giratoria de una realización de la presente invención después de energizarse, activarse y retirarse de la superficie de la piel del usuario;

La figura 18A es una vista en perspectiva de una característica de protección de seguridad extensible de una realización de la presente invención antes de energizarse y activarse;

La figura 18B es una vista en perspectiva de una característica de protección de seguridad extensible de una realización de la presente invención después de energizarse, activarse y retirarse de la superficie de la piel del usuario;

La figura 19A es una vista en perspectiva en despiece de una segunda realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que utiliza un botón pulsador lateral;

La figura 19B es una vista en sección transversal del sistema de colector de aguja de aguja/septo de paciente de la segunda realización mostrada en la figura 19A;

La figura 19C es una vista en sección transversal de la segunda realización mostrada en la figura 19A antes de energizarse y activarse;

La figura 19D es una vista en sección transversal de la segunda realización mostrada en la figura 19A después de energizarse y activarse;

La figura 20A es una vista en perspectiva en despiece de una tercera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que utiliza un botón pulsador lateral;

La figura 20B es una vista en sección transversal de la tercera realización mostrada en la figura 20A antes de energizarse y activarse;

La figura 20C es una vista en sección transversal de la tercera realización mostrada en la figura 20A después de energizarse y activarse;

La figura 21A es una vista en perspectiva en despiece de una cuarta realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que utiliza un botón pulsador superior;

La figura 21B es una vista en sección transversal parcial de la cuarta realización mostrada en la figura 21A antes de energizarse y activarse;

La figura 21C es una vista en sección transversal parcial de la cuarta realización mostrada en la figura 21A después de energizarse y activarse;

La figura 22 es un ejemplo de datos de infusión in vitro que muestran un caudal durante un período de 38 horas;

La figura 23 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos del nivel de glucosa en sangre;

La figura 24 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos del nivel de insulina en sangre;

La figura 25 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos de respuesta de insulina;

La figura 26 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos de presión versus volumen administrado.

En todos los dibujos, se entenderá que los números de referencia similares se refieren a partes, componentes o estructuras similares.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

##### Introducción

Las realizaciones del presente dispositivo descrito a continuación se pueden usar como un dispositivo conveniente similar a un parche para administrar una dosis predeterminada de una sustancia, tal como un fármaco o medicamento, a un usuario mediante un dispositivo de infusión fijado con adhesivo. El dispositivo es autocontenido y está fijado a la superficie de la piel del usuario mediante un adhesivo dispuesto en una superficie inferior. Una vez colocado y activado apropiadamente por el usuario, se puede usar la presión de un resorte Belleville liberado en la superficie del depósito dentro del dispositivo para vaciar el contenido de depósito flexible a través de una o más microagujas de paciente a través de un colector de aguja. La sustancia dentro del depósito se administra entonces a través de la piel del usuario por medio de las microagujas que son introducidas en la piel por uno o más resortes contenidos en el dispositivo.

Como apreciará un experto en la técnica, existen numerosas maneras de llevar a cabo el sistema inyector o infusor similar a un parche descrito en la presente memoria. Aunque se hará referencia a las realizaciones representadas en los dibujos y las siguientes descripciones, las realizaciones descritas en la presente memoria no pretenden ser exhaustivas de los diversos diseños y realizaciones alternativos que resultan abarcados por la invención descrita. En cada realización descrita, el dispositivo se denomina como un infusor; sin embargo, el dispositivo también puede inyectar sustancias a una velocidad de bolo mucho más rápida que la que comúnmente alcanzan los dispositivos infusores. Por ejemplo, el contenido se puede administrar en un período tan corto como varios segundos o tan largo como varios días.

##### Estructura general

En una primera realización mostrada en las figuras 1 a 11, un dispositivo de infusión 1000 incluye un subconjunto de depósito 100, que incluye un alojamiento superior 110, una superficie de base de depósito 120, al menos un resorte Belleville 130, un pasador de retención 140, un tapón de llenado 150, un septo 160 y una película de depósito 170. El dispositivo de infusión 1000 incluye además un subconjunto de alojamiento 200, que incluye un alojamiento inferior 210, y un colector de aguja de paciente 220 que tiene al menos una aguja de paciente 222 y una película de

colector 224. El subconjunto de alojamiento 200 incluye además un protector de aguja 230, un resorte de accionamiento de protector de aguja 232 y una tapa de aguja ajustable 240. Una capa adhesiva 250 está dispuesta sobre la superficie inferior del alojamiento inferior 210, y puede cubrirse con una película extraíble (no mostrada) y un mango de tracción 260. Una pinza 270, tal como una pinza en "E" se puede usar para asegurar el pasador de retención 140 al mango de tracción 260. El dispositivo de infusión 1000 incluye además un subconjunto de botón pulsador 300, que incluye al menos un resorte de accionamiento de colector de aguja de paciente 310, una corredera de botón 320, al menos una aguja de septo 330, un capuchón de aguja de septo 340 y un tubo de comunicación de fluido 350. Se puede proporcionar una cara de botón pulsador 360 para completar el subconjunto de botón pulsador 300. En la siguiente descripción, el término depósito se usa a menudo para describir la superficie de base de depósito 120 ensamblada y separada, el tapón de llenado 150, el septo 160 y la película de depósito 170 del subconjunto de depósito 100.

Como se indicó anteriormente, los componentes de la realización mostrada en las figuras 10A a 10C se pueden clasificar en varios subconjuntos para facilitar la descripción que se presenta a continuación. Tales subconjuntos incluyen, pero no se limitan a, el subconjunto de depósito 100, el subconjunto de alojamiento 200 y el subconjunto de botón pulsador 300. Se muestra en las figuras 1 a 5, una realización ensamblada de la presente invención, y se muestran vistas ilustrativas en sección transversal en las figuras 5 a 9.

Como se muestra en las figuras 1 a 5, la realización 1000 se puede construir a partir de estos subconjuntos para proporcionar un dispositivo de infusión de sustancias autocontenido portátil similar a un parche, que se puede usar para administrar una variedad de medicamentos a un paciente. El dispositivo 1000, que se muestra en una posición preenergizada y preactivada en la figura 1, proporciona una aguja o agujas de paciente ocultas antes y durante el uso, y puede asegurarse a un paciente mediante una superficie adhesiva. La presurización del contenido de depósito se puede lograr retirando el mango de tracción 260 para "energizar" el dispositivo y el contenido del dispositivo, y luego el dispositivo puede "activarse" mediante una fuerza razonable aplicada al botón pulsador 360 para asentar las agujas de paciente y establecer una ruta de flujo entre el depósito y las agujas. Al hacerlo, el dispositivo 1000 facilita la autoinyección y reduce o elimina las variaciones en las técnicas de inyección entre los usuarios.

La figura 1 es una vista en perspectiva desde arriba de una primera realización del dispositivo de infusión 1000. En la figura 1, se muestra el alojamiento superior e inferior ensamblado 110 y 210 respectivamente, entre las cuales está contenido el subconjunto de botón pulsador 300. El mango de tracción 260, que se describe con mayor detalle a continuación, se muestra en una posición preenergizada y preactivada y sirve para asegurar el pasador de retención 140 dentro del dispositivo y proteger el botón pulsador 360 de cualquier fuerza aplicada. Como se ilustra más claramente en la figura 2, que es una vista en perspectiva desde abajo de la primera realización, el mango de tracción 260 está además enclavado con la tapa de aguja 240 y el pasador de retención 140 mediante una pinza 270. También, como se ilustra en la figura 6, que es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización, el mango de tracción 260 está además enclavado con la corredera de botón pulsador 320. Una vista desde arriba de la primera realización mostrada en la figura 3 ilustra la alineación y el recorrido entre la corredera de botón pulsador 320 y el dispositivo, que se requiere para la activación. La figura 4 es una vista en alzado lateral de la primera realización e ilustra el bajo perfil del dispositivo y el posicionamiento centrado de la abertura de aguja de paciente, que se ilustra más claramente en la vista inferior de la primera realización mostrada en la figura 5.

Las figuras 6 a 9, y las figuras 11A a 11C, ilustran una serie de vistas en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización e ilustran la construcción, el posicionamiento y el funcionamiento de cada subconjunto en una posición preenergizada, preactivada y las posiciones subsiguientes energizada y activada posteriormente, cada una de ellas descrita con mayor detalle en secciones separadas a continuación.

#### Subconjunto de depósito

En la figura 10A, se muestra el subconjunto de depósito 100 del dispositivo de infusión 1000, y puede estar compuesto por una parte rígida 120 utilizada junto con una o más películas 170 no distensibles pero flexibles, tales como películas metalizadas. El subconjunto de depósito 100 puede contener cualquier cantidad de sustancias entre una primera y una segunda película, donde la primera o la segunda película también se coloca contra la parte rígida, o entre una primera película y la parte rígida.

La parte rígida 120, o base de depósito, puede comprender y servir como una parte dura del depósito contra la que se puede presionar la película flexible 170 como se describe con mayor detalle a continuación. Como se muestra más claramente en la figura 6, la parte rígida 120 puede contener una sección central convexa 122 y una pestaña 124, dispuestas alrededor del perímetro de la parte rígida para permitir el termosellado de la película flexible 170, o la tapa de película, a la parte rígida y para formar un depósito de contenido, o cámara, entre ellas. El subconjunto de depósito de la figura 10A puede proporcionar además una abertura de guía 112 para recibir de manera conjugada una guía 126 para un posicionamiento y fijación precisos entre la parte rígida 120 y el alojamiento superior 110 utilizando cualquier número de técnicas, tales como recalcado ultrasónico.

Como se señaló anteriormente, el depósito de la realización mostrada en la figura 10A puede construirse para tener preferiblemente una envuelta dura o superficie interior, y al menos una película flexible fijada alrededor del perímetro de la envuelta dura o superficie interior. La película flexible 170 se puede termosellar a la parte rígida 120 con el fin de crear una cámara, o ampolla, para el almacenamiento del contenido del dispositivo. Como al menos una pared de la cámara comprende una película flexible 170, y al menos una pared de la cámara comprende una superficie rígida, uno o más resortes Belleville 130 pueden colocarse adyacentes a la película flexible 170 y usarse para aplicar una presión sustancialmente constante a la película flexible 170, y presurizar la cámara y el contenido de depósito.

Como se muestra en las figuras 6 y 10A, se proporciona un resorte Belleville 130 para aplicar una presión sustancialmente uniforme y constante a la película flexible 170 del subconjunto de depósito 100, comprimiendo el contenido de depósito entre la película flexible 170 y la parte rígida 120, y forzando el contenido desde el depósito a través de una o más rutas de flujo como se muestra con mayor detalle en la figura 12, que ilustra una vista en sección transversal parcial de la ruta de fluido y el subconjunto de depósito de la figura 10A. Como se señaló anteriormente, el depósito de la figura 10A también puede estar formado por dos o más películas no distensibles y flexibles, en donde el contenido puede estar comprendido entre las películas donde al menos una película está fijada a la parte rígida 120 para proporcionar una base rígida para comprimir y presurizar el contenido de depósito. En otra realización más del subconjunto de depósito 100, el caudal se ajusta automáticamente desde una alta tasa inicial hasta uno o más caudales reducidos. Los detalles adicionales de un caudal de ajuste se exponen con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 10/396.719, titulada "Dispositivo y método de administración de fluido en etapas múltiples", presentada el 26 de marzo de 2003, cuyo contenido completo se incorpora en esta memoria como referencia.

La película flexible 170 del subconjunto de depósito 100 puede estar hecha de materiales o laminados no distensibles, tales como películas recubiertas de metal u otras sustancias similares. Por ejemplo, una posible película laminada flexible, que se puede usar en el subconjunto de depósito 100 de la primera realización, puede comprender una primera capa de polietileno, una segunda capa química conocida por los expertos en la técnica para proporcionar un mecanismo de fijación para una tercera capa metálica, que se elige en función de las características de la barrera, y le sigue una cuarta capa compuesta de poliéster o nailon. Al utilizar una película metalizada o recubierta con metal 170 en conjunto con una parte rígida 120, se mejoran las propiedades de barrera del depósito, lo que aumenta o mejora así la vida útil del contenido que comprende. Por ejemplo, cuando el contenido de depósito incluye insulina, los materiales primarios de contacto en el subconjunto de depósito 100 de la realización descrita anteriormente incluyen polietileno lineal de baja densidad (LLDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), copolímero de olefina cíclica (COC) y teflón. Como se describe con mayor detalle a continuación, los materiales de contacto primarios en la ruta de flujo restante del contenido de depósito incluyen polietileno (PE), acrílico de grado médico y acero inoxidable. Tales materiales que están en contacto prolongado con el contenido del subconjunto de depósito pasan preferiblemente la norma ISO 10-993 y otras pruebas de biocompatibilidad aplicables.

El depósito del subconjunto de depósito 100 puede además almacenarse preferiblemente durante la vida útil prescrita del contenido de depósito en entornos controlados aplicables sin efecto adverso al contenido y es capaz de aplicaciones en una variedad de condiciones ambientales. Además, la barrera proporcionada por los componentes del depósito no permite el transporte de gas, líquidos y materiales sólidos dentro o fuera del contenido a una tasa mayor que la permitida para cumplir con la vida útil deseada. En la realización mostrada en la figura 10A, los materiales del subconjunto de depósito pueden almacenarse y operarse en un intervalo de temperatura de aproximadamente 34 a 120 grados F, y pueden tener una vida útil de dos o más años. Por ejemplo, como se muestra en la figura 13, el subconjunto de depósito como se describió anteriormente no tiene impacto en la estabilidad de la insulina durante el uso con el dispositivo. La figura 13 es un gráfico que ilustra un ejemplo de datos de estabilidad de insulina para el subconjunto de depósito de la figura 10A.

En la figura 13, la estabilidad de la insulina del contenido de depósito, que se representa como niveles de concentración de insulina a lo largo del eje Y, se muestra para 6 dispositivos que contienen insulina durante un período de almacenamiento de 25 (o más) días. Los dispositivos comparados incluyen la primera realización de la presente invención que tiene un depósito de 4 CC, un depósito de 25 CC y un depósito de 37 CC, así como un dispositivo de vidrio que contiene insulina de vial de 4 CC, 25 CC y 37 CC. Como se muestra en la figura 13, la concentración de insulina en las muestras de estabilidad varía muy poco durante el período de 25 días, y se observa poca o ninguna diferencia entre los gráficos para cada dispositivo durante el mismo período. Además de cumplir con los requisitos de estabilidad, el depósito puede asegurar aún más la operación al pasar con éxito cualquier número de pruebas de fuga, como albergar una muestra de 30 psi durante 20 minutos sin fugas. Los beneficios adicionales de llenado, almacenamiento y administración resultantes de la configuración del subconjunto de depósito incluyen espacio de cabeza minimizado y adaptabilidad, tal como se describe con mayor detalle a continuación.

El depósito del subconjunto de depósito 100 se evacua preferiblemente antes del llenado, como se describe con mayor detalle a continuación. Al evacuar el depósito de la figura 10A antes del llenado, y al tener solo una ligera depresión 122 en el piso duro de la parte rígida 120, se puede minimizar el espacio de cabeza y el exceso de desechos dentro del depósito. Además, la forma del depósito puede configurarse para adaptarse al tipo de mecanismo de energización utilizado, por ejemplo, un disco o resorte Belleville 130 que tenga cualquier medida de

diámetro y altura. Además, el uso de un depósito flexible evacuado durante el llenado minimiza el aire o las burbujas dentro del depósito lleno. El uso de un depósito flexible también es muy beneficioso cuando el dispositivo está sujeto a presiones externas o variaciones de temperatura, lo que puede llevar a un aumento de las presiones internas del depósito. En tal caso, el depósito flexible se expande y se contrae con el contenido, evitando así posibles fugas debido a las fuerzas de expansión y contracción ejercidas en el tapón de llenado 150 y el septo 160. Esto también ayuda a eliminar la variación de la dosis debido a fluctuaciones de temperatura y presión en el ambiente.

Como se señaló anteriormente, la pequeña depresión 122 ubicada en la superficie de la parte rígida 120 ayuda a inhibir la formación de bolsas de retención de fluido cuando la película de depósito 170 se colapsa bajo la presión del resorte Belleville 130. Esta depresión también ayuda a llenar el sistema de depósito al proporcionar una ruta de flujo de fluido, ya que es preferible evacuar el sistema antes de introducir fluido en él. Esta introducción de líquido se puede realizar en el momento en que se fabrica el dispositivo, o justo hasta el momento en que el usuario final ha de utilizarlo. Por ejemplo, en un método de llenado, el depósito se puede evacuar, se llena a través de la lumbrera de llenado 152, luego se proporciona un tapón de cabezal de llenado 150. Alternativamente, en un segundo método de llenado, el depósito se puede evacuar, luego se proporciona un tapón de cabezal de llenado 150, y luego se llena a través del tapón de llenado 150 antes de usarlo. Esto permite que el depósito del dispositivo sea recibido en un lugar de llenado de medicamento de tal manera que permita un llenado aséptico con poco espacio de cabeza y una conexión que mantiene la esterilidad de las rutas de fluido. Como se describe con mayor detalle a continuación, cualquier aguja de acceso al depósito y a las agujas de paciente también se pueden tapar de esta manera para mantener la esterilidad.

Otra característica más del subconjunto de depósito 100 incluye la capacidad de permitir la inspección automatizada de partículas en el momento del llenado, o por parte de un usuario en el momento del uso. Una o más barreras de depósito, como la parte rígida 120, se pueden moldear de un material plástico claro transparente, que permite la inspección de la sustancia contenida dentro del depósito. El material plástico claro y transparente es preferiblemente un copolímero de olefina cíclica que se caracteriza por su alta transparencia y claridad, bajo contenido de materiales extraíbles y biocompatibilidad con la sustancia contenida en el depósito. En tales aplicaciones, el depósito incluye características mínimas que podrían obstruir posiblemente la inspección (es decir, se permite la rotación durante la inspección).

Ruta de fluido

La parte rígida 120 del subconjunto de depósito 100 de la figura 10A comprende además al menos una ruta de fluido 128 como se muestra en la figura 12, que accede a la cámara principal 127 del depósito. En la realización mostrada en la figura 12, la ruta de fluido 128 sale de la cámara principal 127 del depósito, pasando por debajo o a través del área de termosellado dispuesta alrededor del perímetro de la parte rígida 120 para asegurar la película flexible 170, y hacia el interior de una cámara 129 entre un tapón de cabezal de llenado 150 y un septo 160, lo que permite que el fluido del depósito se desplace desde el depósito hasta el septo 160. En la realización mostrada en la figura 12, la ruta de fluido 128 se construye preferiblemente para reducir el volumen muerto e incorpora la geometría de recepción del cabezal de llenado como se describe con mayor detalle a continuación.

La ruta de fluido 128 está construida con materiales similares o idénticos a los descritos anteriormente para el subconjunto de depósito, y que satisfacen numerosas pruebas de biocompatibilidad y almacenamiento. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1 siguiente, donde el contenido del dispositivo incluye insulina, los materiales primarios de contacto en el subconjunto de depósito 100 de la realización incluyen polietileno lineal de baja densidad, copolímero de olefina cíclica y Teflón, y también puede incluir un plástico claro transparente. Los materiales de contacto primarios en la ruta de flujo restante entre el subconjunto de depósito y las microagujas 222 del colector de aguja de paciente 220 incluyen polietileno, acrílico de grado médico y/o acero inoxidable.

Tabla 1

Componente de ruta	Material
Depósito	Polietileno, copolímero de olefina cíclica y/o Teflón
Película de depósito	Película recubierta de metal, tal como polietileno, aluminio, poliéster y/o nailon con una capa de ligadura química, tal como el producto A83, fabricado por Beacon Converters de Saddle Brook N.J.
Septo	Caucho halobutílico
Aguja de septo	Acero inoxidable
Colector de aguja de septo	Polietileno y/o acrílico de grado médico
Tubo	Polietileno con una capa exterior de PVC y una capa de ligadura de etil-acetato de vinilo
Colector de aguja de paciente	Polietileno y/o acrílico de grado médico
Película de colector de aguja de paciente	Poliéster, aluminio y una capa sellante, tal como el producto A40, fabricado por Beacon Converters de Saddle Brook N.J.
Aguja de paciente	Acero inoxidable



Específicamente, las agujas de paciente y septo 222 y 330, respectivamente, se pueden construir de acero inoxidable, el colector de aguja de septo 322 y el colector de aguja de paciente 220 se pueden construir de polietileno y/o acrílico de grado médico, el septo 160 se puede construir de halo-butilo caucho, y el tubo flexible 350 entre la aguja de septo y/o el colector de aguja de septo y el colector de aguja de paciente se puede construir de polietileno con una capa exterior de PVC y una capa de enlace de acetato de etilvinilo. Tales materiales, cuando están en contacto prolongado con el contenido del subconjunto de depósito, pasan preferiblemente las pruebas de biocompatibilidad ISO 10-993.

El septo 160 de la figura 10A, se coloca entre la primera ruta de fluido 128 y una segunda ruta de fluido que comprende la aguja de septo 330, el colector de aguja de septo 322 y el tubo 350, y puede ser un tapón elastomérico que cuando es penetrado por una punta de septo o una aguja de septo 330, crea una ruta de flujo estéril entre el depósito y las agujas de paciente 222. La aguja de septo 330, que se utiliza para penetrar el septo 160 y crear una ruta de flujo entre las rutas de fluido primera y segunda, puede incluir un capuchón de aguja de septo 340 que mantiene la esterilidad de la aguja de septo antes y después de que se haya colapsado el capuchón y se haya creado la ruta de fluido.

Como se describe con mayor detalle a continuación, la aguja de septo 330 puede ser significativamente más grande que las agujas de paciente 222, tales como calibre 25-29, para permitir un manejo más fácil y prevenir la restricción de flujo. Como se muestra más claramente en las figuras 10C y 12, el capuchón de aguja de septo 340, o vaina, está dimensionado para acoplarse con una abertura de rebajo 342 proporcionada por el tapón elastomérico de septo 160 antes de ser perforado por la aguja de septo 330. Este acoplamiento entre el capuchón de aguja de septo 340 y la abertura de rebajo 342 proporcionada por el tapón elastomérico de septo 160 crea un ambiente estéril a través del cual la aguja de septo 330 se desplaza al perforar el capuchón de aguja de septo y el septo, de tal manera que en ningún momento la aguja de septo se expone a un ambiente no estéril.

#### Lumbrera de cabezal de llenado

Volviendo a las figuras 10A y 12, también se puede acceder a la cámara 129 entre el septo 160 y el depósito a través de una lumbrera de cabezal de llenado 152 ubicada en el subconjunto de depósito 100, que se puede cerrar con un tapón de cabezal de llenado 150. El tapón de cabezal de llenado 150 y el septo 160 pueden ser partes idénticas, lo que reduce aún más la complejidad de fabricación.

Mediante el uso de la lumbrera de cabezal de llenado 152, el dispositivo puede permitir el llenado del depósito desde una fuente externa incluso después de un ensamblaje completo y/o en el punto de uso. En un primer método de llenado, se puede proporcionar un dispositivo completo y totalmente ensamblado sin un tapón de llenado 150 en el lugar de la lumbrera de cabezal de llenado 152, y luego se puede agregar el tapón de llenado o el tapón de cabezal de llenado después de llenar el depósito con un dispositivo de llenado. Alternativamente, en un segundo método de llenado, se puede proporcionar un dispositivo completo, totalmente ensamblado y aún sin llenar con el tapón de cabezal de llenado 150 en el lugar de la lumbrera de cabezal de llenado 152, y luego llenarlo, inyectando a través del tapón de cabezal de llenado, utilizando una jeringa o dispositivo similar estándar. Dado que la parte superior del depósito puede estar hecha de un material transparente, los niveles de llenado y el exceso de aire se pueden ver y extraerse fácilmente con la misma jeringa. De esta manera, se puede mantener un control cuidadoso del volumen de llenado y la administración de la dosis.

Para los dispositivos de infusor que están precargados, la lumbrera de cabezal de llenado 152 está provista del tapón de cabezal de llenado 150 que cierra la lumbrera de cabezal de llenado. El alojamiento superior 110 se puede utilizar entonces para mantener el tapón de cabezal de llenado 150 en su lugar y evitar que el retén se salga al mismo tiempo que proporciona acceso al tapón de cabezal de llenado para rellenarlo cuando se desee. Para los dispositivos de infusor que permiten el llenado en el momento de su uso, la lumbrera de cabezal de llenado 152 puede permanecer accesible, ya sea a través del tapón de cabezal de llenado 150 como se describió anteriormente, o a través de un collar interno más allá del tapón de cabezal de llenado retirado. En cada aplicación de llenado, la lumbrera de cabezal de llenado 152 permite que el fluido se desplace desde una fuente externa a través de la ruta de fluido 128 descrita anteriormente, hacia la cámara principal 127 del subconjunto de depósito 100, que puede incluir además lumbreras de entrada y salida para ayudar al llenado.

Cuando se produce el llenado en el momento de uso, el dispositivo no requiere las etapas de activación que se detallan a continuación. Cuando se ha de llenar el dispositivo en el momento de su uso, no se requiere que el resorte Belleville 130 se mantenga en una posición retraída por un pasador de retención 140, ya que la presión aplicada al depósito vacío por el resorte Belleville liberado no tendrá efecto. El llenado del dispositivo en el momento de su uso sirve para desplazar el resorte Belleville 130, que es libre para presionar el subconjunto de depósito y forzar el contenido del depósito una vez que la fuente de presión de llenado externa se retira de la comunicación con el depósito. Además, tal llenado en el momento de uso permite realizar etapas de envasado estériles sin las restricciones presentadas por un dispositivo que contiene un medicamento.

#### Resorte Belleville

Como se muestra en la figura 10A, un disco o resorte Belleville 130 está incluido en el dispositivo 1000 para aplicar una fuerza constante, esencialmente uniforme, al depósito con el fin de forzar el contenido del depósito y, en lo sucesivo, se denomina a veces un "resorte de fuerza constante". El resorte de fuerza constante 130 se utiliza para almacenar energía que, cuando se libera por la activación del dispositivo, presuriza el depósito en el momento de su uso. El resorte 130 se mantiene en un estado flexionado por un pasador 140 colocado en el centro de una pluralidad de dedos de resorte. Al hacerlo, se evita que el resorte ejerza tensión sobre la película 170 del subconjunto de depósito 100 o cualquier componente restante del dispositivo durante el almacenamiento.

El pasador 140, o pasador de retención, puede ser cualquier pasador, tubo o anillo adecuados, que sea lo suficientemente rígido para resistir la tensión y la deformación del resorte, y asegurar el pasador a un mecanismo de extracción, como un mango de tracción 260 descrito en mayor detalle a continuación. El pasador 140 no debe fallar bajo una carga tensil normal o, si forma parte de un conjunto, no debe desmontarse bajo las fuerzas que pueden ser inducidas por el envío y manipulación, y que resultan de una activación inadvertida.

En la figura 10B, se proporciona un mango de tracción 260 para ayudar a retirar el pasador de retención 140 descrito anteriormente. El mango de tracción 260 está posicionado adyacente a la superficie inferior del dispositivo e incluye uno o más miembros que se extienden a un lado del dispositivo, creando una ventaja mecánica para la extracción del pasador de retención 140. En la realización mostrada en la figura 10B, el mango de tracción 260 incluye un miembro 262 que se extiende y protege el cabezal de botón pulsador 360 del subconjunto de botón pulsador 300. Al hacerlo, el mango de tracción 260 evita la aplicación de una fuerza al botón pulsador 360 hasta que se retira el mango de tracción. Esto evita la activación accidental del dispositivo a mediante el botón pulsador antes de colocarlo correctamente.

En la realización descrita anteriormente, el mango de tracción 260 incluye un miembro que impide la aplicación de una fuerza al botón pulsador. En otras versiones de esta realización, el mango de tracción puede incluir un miembro que se extiende entre el botón pulsador y el alojamiento del dispositivo para evitar el movimiento del botón pulsador cuando se aplica una fuerza al botón pulsador.

Se pueden proporcionar otros enclavamientos de mango de tracción/botón pulsador entre el mango de tracción 260 y la tapa de aguja 240 y el pasador de retención 140, asegurando un funcionamiento adecuado y evitando la activación accidental. Por ejemplo, en la figura 10B, el mango de tracción 260 también incluye unos miembros 264 que se extienden desde la superficie del mango de tracción hacia las aberturas en la corredera de botón pulsador 320 e impide que la aplicación de una fuerza al botón pulsador 360 mueva la corredera hasta que se retirado el mango de tracción, activando el dispositivo.

En otra versión más de la realización descrita anteriormente, el botón pulsador y la corredera de botón misma pueden servir para liberar el pasador de retención. En esta versión, cuando el botón pulsador está activado, el pasador de retención está sesgado desde una posición sustancialmente perpendicular con respecto al resorte Belleville. A medida que el pasador de retención se inclina más y más, el pasador de retención se libera finalmente del resorte Belleville. La extracción del mango de tracción 260 también puede incluir un indicador táctil y audible que proporcione retroalimentación del usuario.

Cuando el pasador de retención 140 se suelta del resorte Belleville 130, caen los dedos del resorte y, al hacerlo, ejerce una fuerza sobre la tapa de película 170 del subconjunto de depósito 100. El borde del resorte 130 es atrapado entre el depósito y el alojamiento superior, y puede configurarse para crear preferiblemente una presión dentro del depósito de aproximadamente 1 a 50 psi, y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 psi, y lo más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 psi para la administración intradérmica del contenido del depósito. Para inyección o infusión subcutánea, puede ser suficiente un intervalo de aproximadamente 2 a 5 psi.

El resorte Belleville puede dimensionarse entre aproximadamente 2,92 a 3,81 centímetros (1,15 a 1,50 pulgadas) de diámetro, preferiblemente 3,20 centímetros (1,26 pulgadas), para permitir una administración completa de 600 µl. Como se muestra en la figura 14, un gráfico de cálculo de resorte Belleville comúnmente encontrado conocido por los expertos en la técnica se puede usar para calcular una geometría de resorte óptima. Como se muestra en la figura 14, los gráficos múltiples muestran las características de deflexión de la carga de las arandelas Belleville con diferentes relaciones de altura a espesor. Como saben los expertos en la técnica, una arandela Belleville, o resorte Belleville, exhibe una característica de carga, mostrada como un porcentaje de la desviación de la carga en posición plana, cuando el resorte se desplaza desde un estado plano o flexionado a un estado relajado. Como se muestra en la figura 14, la selección de un resorte que tenga una relación de altura a espesor específica se puede usar para crear un perfil de desviación de carga deseado.

#### Subconjunto de alojamiento

Volviendo a la figura 10B, se proporciona un alojamiento inferior o de fondo 210 que puede emparejarse con el alojamiento superior 110 y el subconjunto de depósito 100 descrito anteriormente. El alojamiento inferior 210 se puede usar para atrapar y contener todos los componentes restantes, y puede proporcionar características de

abrochado automático para recibir y fijar componentes y miembros de alojamiento. El alojamiento inferior 210 también puede incluir una o más características de guiado para asegurar, liberar y dirigir la corredera de botón 320 y el colector de aguja de paciente 220 como se describe con mayor detalle a continuación. Una línea de ruptura entre unidades, tal como por ejemplo entre las unidades de alojamiento superior e inferior, se puede colocar hacia el centro vertical del dispositivo, lo que crea un conjunto más estable ya que el subconjunto de botón pulsador que se describe a continuación se puede cargar de arriba a abajo en un alojamiento sustancial en lugar de en una placa. Los alojamientos superior e inferior 110 y 210, respectivamente, se pueden ajustar a presión o unirse por ultrasonidos entre ellos.

Los alojamientos superior e inferior 110 y 210 respectivamente permiten además el uso de componentes de subconjunto independientes, donde cada componente puede ser autocontenido y estable. Por ejemplo, el depósito ensamblado y separado, específicamente la superficie de base de depósito 120, el tapón de llenado 150, el septo 160 y la película de depósito 170 del subconjunto de depósito 100, no contiene partes innecesarias y, como resultado, produce una carga de partículas baja en las operaciones de llenado. Además, todos los componentes de energía almacenados pueden estar contenidos separados del depósito, por lo que no pueden ser desplegados inadvertidamente durante el llenado.

#### Microagujas

Volviendo a las figuras 10B y 10C, el dispositivo descrito también contiene al menos una aguja de paciente 222, o microaguja, pero puede contener varias, tales como las tres microagujas mostradas en el subconjunto de botón pulsador 300 de la figura 10C. Cada microaguja 222 es preferiblemente al menos de un calibre 31 o más pequeño, tal como un calibre 34, y está anclada dentro de un colector de aguja de paciente 220 que puede colocarse en comunicación de fluido con el depósito. Cada microaguja está asegurada para evitar el desmontaje del colector 220 bajo una fuerza menor de 1 libra. Las microagujas 222, cuando se incluye más de una en el dispositivo, también pueden tener diferentes longitudes, o calibres, o una combinación de ambas longitudes y calibres diferentes, y pueden contener una o más lumbreras a lo largo de la longitud del cuerpo, preferiblemente ubicadas cerca de la punta de la aguja o cerca del bisel de la punta si la aguja tiene una.

En la realización descrita anteriormente, resulta práctico el uso de múltiples agujas de calibre 34 para administrar el contenido del depósito, ya que la infusión se produce durante un período más largo que el asociado típicamente a una inyección inmediata en jeringa que requiere una cánula o aguja mucho más grande. En las realizaciones descritas, se puede usar cualquier microaguja que se dirija al espacio intradérmico o subcutáneo; sin embargo, la realización mostrada en la figura 10C incluye microagujas de entre 1 y 4 mm en una longitud expuesta (es decir, 2 mm), y la disposición de estas agujas de paciente puede estar en una formación lineal o no lineal, y puede incluir cualquier número de agujas según se requiera por la aplicación específica.

#### Subconjunto de botón pulsador

En la figura 10C, se muestra un subconjunto de botón pulsador 300 que integra una aguja de septo 330, el colector de aguja de septo 322 y la corredera de botón pulsador 320 en una pieza; sin embargo, la fabricación del subconjunto de botón pulsador 300 se puede simplificar un poco al proporcionar una placa frontal de botón pulsador 360 aplicable a presión para dar cabida a dos o más piezas de botón moldeadas más sencillas. La corredera de botón pulsador 320 también proporciona un mecanismo para asegurar el colector de aguja de paciente en una posición retraída y liberar el colector cuando el dispositivo está correctamente activado.

Como se muestra en la figura 10C, el entubado 350 que se usa para establecer una ruta de fluido como se describe con mayor detalle a continuación sale del colector de aguja de septo 322 en el mismo lado que una entrada de entubado al colector de aguja de paciente 220, lo que permite un ensamblaje más fácil y crea una ruta de fluido flexible entre el colector de aguja de septo y el colector de aguja de paciente. El colector de aguja de paciente 220 que contiene las agujas de paciente 222 se ensambla en unas pistas 324 proporcionadas por la corredera de botón 320 y crea un mecanismo de sujeción y liberación estable, como se describe con mayor detalle a continuación.

Como se muestra en la figura 10C, se pueden proporcionar un par de trinquetes 326 y 328 a lo largo de las pistas 324 para mantener la corredera de botón 320 en su lugar en diversas etapas o posiciones. Por ejemplo, el subconjunto de botón 300 de la figura 10C proporciona múltiples posiciones para permitir la carga del depósito, la soldadura del conjunto de la aguja de paciente y del colector de aguja de septo y del alojamiento y la activación del usuario. Específicamente, se proporcionan al menos tres posiciones.

Se proporciona una primera posición, o posición de montaje, para la carga del depósito y la soldadura del alojamiento. Cuando el colector de aguja de paciente 220 se mantiene estacionario con relación al movimiento deslizable de la corredera de botón 320, se proporciona la primera posición en la que las ranuras 221 del colector de aguja de paciente se acoplan con el primer conjunto de trinquetes 326 de la corredera de botón 320. En esta posición, la carga puede ocurrir sin interferencia entre el capuchón de septo 340 y el septo 160.

Se proporciona una segunda posición, o posición de envío, para el envío y establece el sellado del capuchón de aguja de septo 340 y del septo 160. A medida que el colector de aguja de paciente 220 permanece estacionario con relación al movimiento deslizable de la corredera de botón 320, se proporciona la segunda posición cuando la

corredera de botón se acopla de manera deslizante y las ranuras 221 del colector de aguja de paciente se desacoplan del primer conjunto de trinquetes 326, quedando colocado dentro de las pistas 324, y luego se acopla con el segundo conjunto de trinquetes 328 de la corredera de botón 320. En esta posición, el capuchón de aguja de septo 340 se acopla con una abertura 342 proporcionada por el tapón elástico de septo 160 antes de ser perforada por la aguja de septo 330. Este acoplamiento entre el capuchón de aguja de septo y la abertura de rebajo crea un entorno estéril a través del cual la aguja de septo se desplaza cuando perfora el capuchón de aguja de septo y el septo. Por lo tanto, en ningún momento se expone la aguja de septo 330 a un entorno no estéril, y esto elimina de manera efectiva los efectos de la soldadura de campo lejano menor.

Se proporciona una tercera posición como posición activada o en uso. A medida que el colector de aguja de paciente 220 permanece estacionario con relación al movimiento deslizante de la corredera de botón 320, se proporciona la tercera posición cuando el botón de deslizamiento se acopla de manera deslizante y las ranuras 221 del colector de aguja de paciente se desacoplan del segundo conjunto de trinquetes 326, quedando posicionado dentro de las pistas 324 hasta que se alinee con la abertura 325 de la pista, desprendiéndose luego de la corredera de botón 320. En esta tercera posición, se penetra el septo 160, y se liberan el colector y el mecanismo de seguridad, ambos descritos con mayor detalle a continuación, y se fuerzan hacia abajo hacia la superficie de la piel del usuario, impulsados por el resorte 310. En la realización mostrada, la fuerza requerida para penetrar el septo 160, comprimir el capuchón de aguja de septo y liberar el colector de aguja de paciente 220, al moverse hacia esta tercera posición es típicamente entre 2 y 4 libras.

Los conjuntos de colector de aguja de paciente y de septo 220 y 322, respectivamente, permiten el acceso y la descarga del fluido contenido dentro del depósito y la administración del fluido a las agujas de paciente 222. Por lo tanto, cada alojamiento de colector contiene una serie de rutas de flujo de fluido para enrutamiento del contenido de depósito recibido de la aguja de septo 330, u otra protuberancia, y cualquier entubado 350 asociado, y para administración del contenido a las agujas de paciente 222 y a la piel del usuario. El colector de aguja de paciente 220 en el que están ancladas las agujas de paciente 222 está en comunicación de fluido con el colector de aguja de septo 332, en el que se ancla la aguja de septo 330, por medio de un entubado flexible 350.

El colector de aguja de paciente 220 es sujeto en un estado de preliberación, o "hacia arriba", bajo carga, proporcionado por uno o más resortes 310, por el subconjunto de botón pulsador 300 y el alojamiento inferior 210. En la primera versión de aseguramiento del colector de aguja de paciente 220 en un estado hacia arriba descrito anteriormente, el colector de aguja de paciente 220 se acopla de manera deslizante con un conjunto de pistas 324 dispuestas en la corredera de botón 320. Cuando el colector de aguja de paciente 220 permanece estacionario dentro de un tobogán 212 proporcionado por el alojamiento inferior 210, la corredera de botón 320 se desplaza deslizablemente hasta que la abertura de pista 325 se alinea con el colector de aguja de paciente 220, liberando el colector de aguja de paciente 220 de las pistas 324 dentro del tobogán.

En una segunda versión del aseguramiento del colector de aguja de paciente 220 en un estado hacia arriba, uno o más bloques sobresalientes (no mostrados) se extienden desde la corredera de botón 320 y mantienen el colector de aguja 220 en un estado hacia arriba, bajo carga, proporcionado por uno o más resortes 310. Durante la activación, la corredera de botón 320 se desplaza de manera deslizante, liberando los bloques del colector de aguja de paciente 220, que se libera y se desplaza hacia la superficie de la piel del usuario, guiada a lo largo de una ruta de deslizamiento por características en el alojamiento inferior 210 y la corredera de botón 320. A medida que los bloques se separan del colector de aguja de paciente 220, el colector cae y las agujas 222 se asientan en la piel del usuario. Los detalles adicionales de los bloques de soporte se discuten con mayor detalle en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/420.233, referenciada anteriormente, cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia.

En cada versión descrita anteriormente, uno o más resortes de accionamiento 310 ejercen una fuerza sobre la parte superior del colector de aguja de paciente 220 para impulsar el colector cuando se activa, o se libera del estado hacia arriba, permitiendo que la aguja de paciente 222 se asiente cuando el colector se libera, y se crea una ruta de fluido entre la aguja de septo, el colector de aguja de septo, el entubado flexible, el colector de aguja de paciente y la formación de agujas de paciente. Los resortes de accionamiento 310 sirven para "plantar" las agujas en la piel a través del colector de aguja de paciente 220 cargado por resorte que puede desplazarse a una velocidad que oscila entre 15 y 26 millas por hora (entre 6 y 12 metros por segundo)

El movimiento deslizante de la corredera de botón 320 también empuja la aguja de septo 330 a través del capuchón de aguja de septo 340 y el septo 160, creando una ruta de flujo entre el depósito y la aguja de septo. El colector de aguja de septo 322 puede fijarse o construirse como un componente de la corredera de botón 320, y se mueve con la corredera de botón durante las etapas de activación hasta que la aguja de septo 330 penetra en el capuchón de septo 340, y posteriormente en el septo de 160. Dependiendo de la secuencia deseada, antes de, concurrentemente con, o ligeramente después de que la aguja de septo 330 penetre en el septo 160, el colector de aguja de paciente 220 se libera y se apoya contra la superficie de la piel, asentando las agujas de paciente 222 e iniciando así el flujo de fluido energizado desde el depósito, a través de la aguja de septo y el colector de aguja de septo, a través del entubado flexible fijado al colector de aguja de septo, y a las agujas de paciente del colector de aguja de paciente.

Se pueden proporcionar una o más agujas de septo 330, separadas de las microagujas de paciente 222, lo que permite un mayor flujo dentro de la ruta de fluido completa entre el depósito y las agujas de paciente. En la realización descrita anteriormente, la ruta completa de fluido incluye en parte, dos o más agujas, específicamente, al menos una aguja de septo 330, y al menos una microaguja de paciente 222. Esto permite que el dispositivo incorpore agujas de diferentes construcciones dependiendo de las características de ruta de fluido deseadas. Por ejemplo, las microagujas de paciente 222 pueden incluir una o más agujas de calibre 34, donde la aguja de septo 330 puede incluir una o más agujas iguales o más grandes según se requiera. Además, la separación del paciente y las agujas de septo permite una mayor libertad de movimiento de las agujas de paciente durante el funcionamiento del dispositivo.

Se puede usar un tubo flexible 350 para conectar la aguja de septo 330 y/o el colector de aguja de septo 322 al colector de aguja de paciente 220. La naturaleza flexible del acoplamiento del tubo permite que el colector de aguja de paciente 220 se mueva con mayor independencia desde los componentes restantes del dispositivo, permitiendo un asiento de aguja más efectivo. Una vez que está correctamente asentado, el colector de aguja de paciente 220 completa la ruta de fluido entre el entubado flexible 350 y la formación de microagujas de paciente 222, y la piel del usuario. Como se indicó anteriormente, el colector de aguja de paciente 220 es guiado a su posición por las características en el alojamiento inferior 210, y los resortes de accionamiento 310 descritos anteriormente ejercen una fuerza sobre la parte superior del colector de aguja de paciente 220 permitiendo el asentamiento de la aguja cuando se libera el colector. Existe una variedad de opciones de resortes de accionamiento, que incluyen el uso de tan solo uno o hasta cuatro resortes helicoidales, o uno o más resortes de lámina.

En las figuras 15A y 15B, se muestra una realización detallada del colector de aguja de paciente 220. La figura 15A es una vista en perspectiva de una realización preferida de la configuración de la superficie de contacto de paciente del colector de aguja para el colector de aguja de paciente 220, y la figura 15B es una vista en perspectiva de la segunda configuración de la superficie de contacto de paciente. Los detalles adicionales de los colectores se divulgan en una solicitud de patente estadounidense comúnmente cedida a Alex Lastovich y otros, número de serie 10/357.502, presentada el 4 de febrero de 2003 y titulada "Dispositivo y método para administrar o extraer una sustancia a través de la piel", y en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/447.359, número de serie 60/450.680, y número de serie 60/450.681.

En la realización del colector de aguja de paciente mostrada en las figuras 10C y 15, se proporciona al menos una ruta de comunicación de fluido, o canal de alimentación, a cada aguja de paciente 222. El colector puede simplemente tener una ruta única a una o más agujas de paciente, o puede proporcionar múltiples rutas o canales de fluido que enrutén contenido a cada una aguja por separado. Estas rutas o canales pueden comprender además una ruta tortuosa para que se desplace el contenido, afectando así a las presiones y tasas de administración del fluido, y actuando como un limitador de flujo. Los canales o rutas dentro del colector de aguja de paciente 220 pueden variar en anchura, profundidad y configuración, dependiendo de la aplicación, donde los anchos de los canales suelen estar entre aproximadamente 0,015 y 0,04 pulgadas, preferiblemente 0,02 pulgadas, y se construyen para minimizar el espacio muerto dentro del colector. Como se muestra adicionalmente en la figura 10C, el colector de aguja de paciente 220 también puede incluir una tapa de película 224, compuesta por materiales descritos en la Tabla 1, para sellar el colector y los canales de colector expuestos. Al igual que con el análisis de la ruta de fluido anterior y descrito en la Tabla 1, el material de la tapa de película 224 también se elige para que sea totalmente compatible con el contenido del dispositivo y proporcione un mínimo de materiales extraíbles que produzcan menos partículas. En otras realizaciones adicionales del colector de aguja de paciente, el colector puede estar sellado sin película, tal como cuando el colector incluye canales encerrados dentro del cuerpo de colector.

La superficie de contacto con la piel del colector de aguja de paciente 220 que se muestra en la figura 15A muestra una superficie de contacto con la piel que tiene una pluralidad de agujas expuestas, extendiéndose cada aguja desde un cono de aguja 226. Cada cono de aguja 226 puede incluir, o colocarse junto a, uno o más pocillos de cola 228 dispuestos para permitir la fijación entre la aguja de paciente 222 y el colector de aguja de paciente 220. Como se ilustra en la figura 15A, cada cono de aguja de paciente 226 es preferiblemente no uniforme en toda la circunferencia del cono y puede incluir una parte retirada de cono de aguja de tamaño y profundidad variables. Tal segmento o sección recortada del cono de aguja de paciente 226 se puede quitar para crear un pozo de cola 228, o proporcionar acceso a una soldadura con láser, para asegurar cada aguja dentro del cono de aguja a la altura requerida con una intrusión mínima en las rutas de flujo del colector.

En la figura 15B se muestra una segunda versión de la superficie de contacto con la piel del colector de aguja de paciente 220 (sólo se muestra la superficie de contacto). Los conos de aguja de la figura 15B incluyen una sección de cono removida tanto por encima como por debajo de la superficie de contacto del paciente, posicionada como se describe para la versión en la figura 15A. Sin embargo, en la versión mostrada en la figura 15B, también se proporciona un rebajo cónico que se extiende debajo de la parte removida del cono de aguja de paciente, adyacente a la abertura de aguja. Por lo tanto, como se muestra en la figura 15A, la parte removida puede ser simplemente un segmento eliminado de la circunferencia del cono por encima de la superficie de contacto de paciente, o como se muestra en la figura 15B, se puede eliminar un segmento más grande de la circunferencia del cono, que entonces se extiende aún más en la superficie del colector para proporcionar un pocillo de cola más extenso.

La parte removida y el rebajo adyacente descritos anteriormente se pueden usar para ayudar en el encolado frontal de las agujas de paciente 222 dentro del colector de aguja de paciente 220 durante la fabricación, y pueden facilitar otros tipos de fijación, tales como la soldadura por láser. Tal método de cola frontal permite una reducción en la altura de la cámara dentro del colector en el que se coloca el extremo romo de la aguja 222, y además evita que la cola se deposite en y alrededor de la ruta de fluido dentro del colector. La introducción no deseada de cola en estas rutas de fluidos puede crear problemas en las interacciones de cola/medicamento, así como crear volúmenes muertos desconocidos o variables dentro del colector de aguja de paciente 220. El uso de encolado frontal proporciona además un mayor grado de repetibilidad, lo que permite realizar cálculos precisos de cualquier volumen muerto menor causado por cola que aparezca. Sin embargo, tal posicionamiento de cola sobre las superficies de contacto con el paciente mostradas en las figuras 15A y 15B deben supervisarse con cuidado para evitar domos de cola alrededor de las bases de las agujas, lo que puede reducir la longitud de aguja expuesta.

Las realizaciones de subconjunto presentadas anteriormente no son restrictivas y pueden reconfigurarse según se requiera en una aplicación dada. Por ejemplo, se muestra en las figuras 16A a 16B otra realización de los subconjuntos descritos anteriormente. La figura 16A es una vista en perspectiva desde arriba de otra realización de los subconjuntos de las figuras 10A a 10C parcialmente ensamblados, y las figuras 16B y 16C son vistas en sección transversal de los subconjuntos mostrados en la figura 16A antes y después de energizarse y activarse, respectivamente. Como se muestra en la figura 16A, el alojamiento inferior 180 se puede configurar para recibir de manera deslizable una corredera de botón pulsador deslizable de una pieza 182 que tiene una aguja de septo 184 similar al conjunto de corredera de botón 320 descrito anteriormente. También se puede incluir un colector de aguja de paciente 186 más ancho que tiene al menos una aguja de paciente (no mostrada), que se extiende paralelamente al recorrido de la corredera de botón e incluye un resorte de accionamiento primero y segundo 188. En la realización de subconjunto que se muestra en la figura 16A, la aguja de septo 184 y el colector de aguja de paciente permanecen en comunicación de fluido a través de un entubado flexible 190 sustancialmente como se describió anteriormente, lo que permite que el colector de aguja de paciente se desplace sin restricciones una vez liberado, como se muestra en la figura 16C.

El acoplamiento del conjunto de corredera de botón 320 dentro del alojamiento inferior 180 en la realización mostrada en las figuras 16A a 16C proporciona además un perfil general más bajo del dispositivo, además de mejorar los requisitos de manejo y fabricación. El entubado flexible 190 se conforma más fácilmente en la realización y permite una corredera de botón pulsador más simplificada.

#### FUNCIONAMIENTO

El dispositivo descrito anteriormente es adecuado para su uso en la administración de diversas sustancias, incluidos medicamentos y agentes farmacéuticos, a un paciente, y en particular a un paciente humano. Como se usa en la presente memoria, un agente farmacéutico incluye una sustancia que tiene actividad biológica que puede administrarse a través de las membranas y superficies corporales y, en particular, de la piel. Los ejemplos, que se enumeran con mayor detalle a continuación, incluyen antibióticos, agentes antivirales, analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, antidepresivos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, vacunas, incluyendo vacunas de ADN y similares. Otras sustancias que pueden administrarse por vía intradérmica o subcutánea a un paciente incluyen hormona de crecimiento humana, insulina, proteínas, péptidos y fragmentos de los mismos. Las proteínas y los péptidos pueden ser naturales, sintetizados o producidos de forma recombinante. Además, el dispositivo puede usarse en terapia celular, tal como durante la infusión intradérmica de células dendríticas.

Aún otras sustancias que pueden administrarse según la presente invención son fármacos, vacunas y similares utilizados en la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o cura de enfermedades, con los fármacos que incluyen Alpha-1 -antitripsina, agentes de antiangiogénesis, antisentido, butorfanol, calcitonina y análogos, ceredasa, inhibidores de COX-II, agentes dermatológicos, dihidroergotamina, agonistas y antagonistas de dopamina, encefalinas y otros péptidos opioides, factores de crecimiento epidérmico, eritropoyetina y análogos, hormona de estimulación polícular, G-CSF, glucagón, GM-CSF, hormona del crecimiento y análogos (incluida la hormona liberadora de hormona de crecimiento), antagonistas de hormona de crecimiento, hirudina y análogos de hirudina tales como hirulog, supresores de IgE, insulina, insulintropina y análogos, factores de crecimiento similares a insulina, interferones, interleucinas, hormona leutenizante, hormona liberadora de hormona leutenizante y análogos, heparina de bajo peso molecular, M-CSF, metoclopramida, midazolam, anticuerpos monoclonales, analgésicos narcóticos, nicotina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, oligosacáridos, ondansetrón, hormona paratiroidea y análogos, antagonistas de hormona paratiroidea, antagonistas de prostaglandina, prostaglandinas, receptores solubles recombinantes, escopolamina, agonistas y antagonistas de serotonina, sildenafil, terbutalina, trombolíticos, activadores de plasminógeno tisular, TNF, y antagonistas de TNF, las vacunas, con o sin portadores/adyuvantes, incluidos profilácticos y antígenos terapéuticos (incluyendo, pero sin limitación, proteínas subunitarias, péptidos y polisacáridos, conjugados de polisacáridos, toxoides, vacunas de base genética, células enteras vivas atenuadas reordenadas inactivadas, vectores virales y bacterianos) en relación con, adicción, artritis, cólera, adicción a la cocaína, difteria, tétanos, HIB, enfermedad de Lyme, meningococo, sarampión, paperas, rubéola, varicela, fiebre amarilla, virus sincitial respiratorio, encefalitis japonesa transmitida por garrapatas, neumococo, estreptococo, tifoidea, gripe, hepatitis, incluyendo hepatitis A, B, C y E, otitis media, rabia, polio, VIH, paragripe, rotavirus, virus de Epstein Barr, CMV, clamidia, hemofilus no tipificable, moraxella catarrhalis, virus de

- papiloma humano, tuberculosis incluyendo BCG, gonorrea, asma, aterosclerosis, malaria, E-coli, Alzheimer, H. Pylori, salmonela, diabetes, cáncer, herpes simple, papiloma humano y otras sustancias similares, incluidas todas las principales terapias, tales como los agentes para el resfriado común, antiadicción, antialergia, antieméticos, antiobesidad, antiosteoporeteicos, antiinfecciosos, analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, agentes antiinflamatorios, preparaciones antimigraña, preparaciones contra el mareo, antinauseas, antineoplásticos, fármacos antiparkinsonismo, antipruríticos, antipsicóticos, antipiréticos, anticolinérgicos, antagonistas de benzodiazepinas, vasodilatadores, incluyendo vasodilatadores generales, coronarios, periféricos y cerebrales, agentes de estimulación ósea, estimulantes del sistema nervioso central, hormonas, hipnóticos, inmunosupresores, relajantes musculares, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, proteínas, péptidos, polipéptidos y otras macromoléculas, psicoestimulantes, sedantes, hipofunción sexual y tranquilizantes y diagnósticos principales, tales como tuberculina y otros agentes de hipersensibilidad, como se describen en la patente EE.UU. número de serie 6.569.143, titulada "Método de inyección intradérmica de sustancias".
- Las formulaciones de vacunas que pueden administrarse según la presente invención pueden seleccionarse del grupo que consiste en un antígeno o composición antigénica capaz de provocar una respuesta inmune contra un patógeno humano, cuyo antígeno o composición antigénica se deriva del VIH-1, (tal como tat, nef, gp120 o gp160), virus del herpes humano (HSV), tal como gD o sus derivados o proteína temprana inmediata tal como ICP27 de HSV1 o HSV2, citomegalovirus (CMV (esp humano) (tal como gB o derivados del mismo), rotavirus (incluidos virus vivos atenuados), virus de Epstein Barr (tal como gp350 o derivados del mismo), virus de varicela zoster (VZV, tal como gpl, II y IE63) o de un virus de hepatitis tal como virus de hepatitis B (por ejemplo, antígeno de superficie de hepatitis B o un derivado del mismo), virus de hepatitis A (VHA), virus de hepatitis C y virus de hepatitis E, o de otros patógenos virales, tales como paramixovirus: virus sincitial respiratorio (VSR), tal como proteínas F y G o sus derivados), virus de paragripe, virus de sarampión, virus de paperas, virus del papiloma humano (HPV, por ejemplo, HPV6, 11, 16, 18), flavivirus (por ejemplo, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la encefalitis japonesa o virus de la gripe (virus vivo o inactivado entero, virus de gripe dividido, crecido en huevos o células MDCK, virosomas de gripe enteros o sus proteínas purificadas o recombinantes) tales como proteínas HA, NP, NA o M, o combinaciones de las mismas), o derivadas de patógenos bacterianos como *Neisseria* spp, incluidas *N. gonorrea* y *N. meningitidis* (por ejemplo, "polisacáridos capsulares y sus conjugados, proteínas de fijación de transferrina, proteínas de fijación de lactoferrina, PilC, adhesinas); *S. pyogenes* (por ejemplo, proteínas M o fragmentos de las mismas, proteasa C5A, ácidos lipoteicoicos), *S. agalactiae*, *S. mutans*; *H. ducreyi*; *Moraxella* spp, incluyendo *M. catarrhalis*, también conocida como *Branhamella catarrhalis* (por ejemplo, adhesinas e invasinas de peso molecular alto y bajo); *Bordetella* spp, incluyendo *B. pertussis* (por ejemplo, pertactina, toxina pertussis o sus derivados, hemaglutinina filamentosa, adenilato ciclasa, fim briae), *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*; *Mycobacterium* spp., incluyendo *M. tuberculosis* (por ejemplo, ESAT6, antígeno 85A, B o C), *M. bovis*, *M. lepra*, *M. avium*, *M. paratuberculosis*, *M. smegmatis*; *Legionella* spp, incluyendo *L. pneumophila*; *Escherichia* spp, incluyendo *E. coli* enterotóxica (por ejemplo, factores de colonización, toxina termolábil o sus derivados, toxina termoestable o derivados de la misma), *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteropatógena (por ejemplo, toxina similar a la toxina Shiga o derivados de la misma); *Vibrio* spp, incluido *V. cholera* (por ejemplo, toxina del cólera o sus derivados); *Shigella* spp, incluyendo *S. sonnei*, *S. dysenteriae*, *S. flexnerii*; *Yersinia* spp, incluyendo *Y. enterocolitica* (por ejemplo, una proteína Yop), *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*; *Campylobacter* spp, incluyendo *C. jejuni* (por ejemplo toxinas, adhesinas e invasinas) y *C. coli*; *Salmonella* spp, incluyendo *S. typhi*, *S. paratyphi*, *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*; *Listeria* spp., incluyendo *L. monocytogenes*; *Helicobacter* spp, incluyendo *H. pylori* (por ejemplo, ureasa, catalasa, toxina vacuoladora); *Pseudomonas* spp, incluyendo *P. aeruginosa*; *Staphylococcus* spp., incluyendo *S. aureus*, *S. Epidermidis*; *Enterococcus* spp., incluyendo *E. faecalis*, *E. faecium*; *Clostridium* spp., incluyendo *C. tetani* (por ejemplo, toxina tetánica y sus derivados), *C. botulinum* (por ejemplo, toxina botulínica y sus derivados), *C. difficile* (por ejemplo, toxinas A o B de clostridium y sus derivados); *Bacillus* spp., incluyendo *B. anthracis* (por ejemplo, toxina botulínica y sus derivados); *Corynebacterium* spp., incluyendo *C. diphtheriae* (por ejemplo, toxina de la difteria y sus derivados); *Borrelia* spp., incluyendo *B. Burgdorferi* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. garinii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. afzelii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. andersonii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. Hermsii*; *Ehrlichia* spp., incluyendo *E. equi* y el agente de la Ehrlichiosis granulocítica humana; *Rickettsia* spp, incluyendo *R. rickettsii*; *Chlamydia* spp., incluyendo *C. Trachomatis* (por ejemplo, MOMP, proteínas de fijación de heparina), *C. pneumoniae* (por ejemplo, MOMP, proteínas de fijación de heparina), *C. psittaci*; *Leptospira* spp., incluyendo *L. interrogans*; *Treponema* spp., incluyendo *T. pallidum* (por ejemplo, las proteínas de membrana externa raras), *T. denticola*, *T. hyodysenteriae*; o derivados de parásitos tales como *Plasmodium* spp., incluyendo *P. Falciparum*; *Toxoplasma* spp., incluyendo *T. gondii* (por ejemplo, SAG2, SAG3, Tg34); *Entamoeba* spp., incluyendo *E. histolytica*; *Babesia* spp., incluyendo *B. microti*; *Trypanosoma* spp., incluyendo *T. cruzi*; *Giardia* spp., incluyendo *G. lamblia*; *Leshmania* spp., incluyendo *L. major*; *Pneumocystis* spp., incluyendo *P. Carinii*; *Trichomonas* spp., incluyendo *T. vaginalis*; *Schistosoma* spp., incluyendo *S. mansoni*, o derivados de levadura tales como *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*; *Cryptococcus* spp., incluyendo *C. neoformans*, como se describe en la publicación de patente PCT número WO 02/083214, titulada "Sistema de administración de vacunas".
- Estos también incluyen otros antígenos específicos preferidos para *M. tuberculosis*, por ejemplo Tb Ral2, Tb H9, Tb Ra35, Tb38-1, Erd 14, DPV, MTI, MSL, mTTC2 y hTCC1. Las proteínas para *M. tuberculosis* también incluyen proteínas de fusión y variantes de las mismas, donde al menos dos, preferiblemente tres polipéptidos de *M.*

tuberculosis se fusionan en una proteína más grande. Las fusiones preferidas incluyen Ra12-TbH9-Ra35, Erd14-DPV-MTI, DPV-MTI-MSL, Erd14-DPV-MTI-MSL-mTCC2, Erd14-DPV-MTI-MSL, DPV-MTI-MSL-mTCC2, TbH9-DPV-MTI. Los antígenos más preferidos para clamidia incluyen, por ejemplo, la proteína de alto peso molecular (HWMP), ORF3 y proteínas de membrana putativas (Pmps). Las vacunas bacterianas preferidas comprenden antígenos derivados de *Streptococcus* spp, incluyendo *S. pneumoniae* (por ejemplo, polisacáridos capsulares y conjugados de los mismos, PsaA, PspA, estreptolisina, proteínas de fijación de colina) y el antígeno de proteína neumolisina (Biochem Biophys Acta, 1989,67,1007; Rubins y otros, Microbial Pathogenesis, 25,337-342), y sus derivados detoxificados mutantes. Otras vacunas bacterianas preferidas comprenden antígenos derivados de *Haemophilus* spp., incluyendo *H. influenzae* tipo B ("Hib", por ejemplo, PRP y sus conjugados), *H. influenzae* no tipificable, por ejemplo OMP26, adhesinas de alto peso molecular, P5, P6, proteína D y lipoproteína D, fimbrina y péptidos derivados de fimbrina o variantes de copia múltiple o proteínas de fusión de los mismos. Los derivados del antígeno de superficie de hepatitis B son bien conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, los antígenos PreS1, PreS2S. En un aspecto preferido, la formulación de vacuna de la invención comprende el antígeno de VIH-1, gp120, especialmente cuando se expresa en células CHO. En una realización adicional, la formulación de vacuna de la invención comprende gD2t como se definió anteriormente en esta memoria.

Además de la administración de sustancias enumeradas anteriormente, el dispositivo y el método también pueden usarse para extraer una sustancia de un paciente, o para controlar el nivel de una sustancia en el paciente. Los ejemplos de sustancias que se pueden supervisar o extraer incluyen sangre, líquido intersticial o plasma. Las sustancias extraídas pueden analizarse entonces en busca de analitos, glucosa, fármacos y similares.

La realización de la presente invención descrita anteriormente es un diseño de botón pulsador en el que el dispositivo se energiza primero, luego se coloca y se fija a una superficie de la piel, y se activa presionando suavemente un botón de corredera como se muestra en las figuras 11A a 11C. La figura 11A es una vista en sección transversal (6-6 en la figura 1) de la primera realización que se muestra en la figura 1 antes de energizarse y activarse. La figura 11B es una vista en sección transversal de la primera realización mostrada después de energizar y antes de la activación, y la figura 11C es una vista en sección transversal de la primera realización después de la activación.

Específicamente, como se muestra en las figuras 11A y 11B, el usuario primero retira el dispositivo de la figura 11A de un envase estéril y energiza el sistema antes de adherir el dispositivo a la piel retirando el mango de tracción 260 de la superficie inferior del dispositivo como se muestra en la figura 11B, con un movimiento similar al de abrir una lata de refresco o pelar una naranja. El mango de tracción 260 está posicionado y se extiende a un lado del dispositivo, creando así una ventaja mecánica para la extracción del mango de tracción y el pasador de retención fijado 140, que puede retirarse con una fuerza no mayor que la razonable y que se puede ejercer por una amplia gama de usuarios (es decir, típicamente menos de 3 libras).

Como se muestra en la figura 11B, la extracción del mango de tracción 260 retira el pasador de retención 140, y también puede quitar simultáneamente una cubierta adhesiva (no mostrada) y/o una tapa de aguja 240, como se describe con mayor detalle a continuación. En otra versión más de esta realización, el mango de tracción 260 puede incorporarse con el envase de producto, de tal manera que cuando se abre el envase y se retira el dispositivo, también se retira el pasador de retención 140, la cubierta adhesiva y/o la tapa de aguja 240.

Al retirar el dispositivo del envase y antes de su uso, las características descritas anteriormente le permiten al usuario inspeccionar el dispositivo y su contenido, incluida la inspección de componentes ausentes o dañados, fecha(s) de vencimiento, fármacos confusos o cambiados de color, y así sucesivamente. Después del uso, el usuario puede volver a inspeccionar el dispositivo para asegurarse de que se haya administrado la dosis completa. A este respecto, el dispositivo puede incluir un indicador de dosis administrada, por ejemplo, un área de calibre legible que sea al menos el 20% del área de superficie del alojamiento del dispositivo y con una precisión de +/- 10% de la dosis marcada.

Una vez que se ha tirado del pasador de retención 140 una distancia suficiente del dispositivo para desacoplarse del resorte, los dedos del resorte Belleville 130 se liberan y quedan libres para caer contra la película de depósito 170 dentro del dispositivo. El botón de activación 360 y la corredera de botón 320 del subconjunto de botón 300 pueden estar envlavados y/o protegidos por el mango de tracción 260, de tal manera que el botón de activación 360 no se puede presionar hasta que se haya retirado el mango de tracción 260, evitando así la activación inadvertida u orden de operación incorrecta por parte del usuario. Una vez que se logra la retirada del mango de tracción 260, el pasador de retención 140, la cubierta adhesiva y la tapa de aguja 240 como se muestra en la figura 11B, el dispositivo está energizado y listo para su colocación y activación. Esta etapa de energización libera el resorte Belleville 130 que le permite presionar contra la película flexible 170 del subconjunto de depósito 100, presurizando el depósito y la ruta de comunicación de sustancia hasta el septo 160, y prepara el dispositivo para la activación.

La siguiente etapa es el posicionamiento y la aplicación del dispositivo a la superficie de la piel del usuario. Como un parche, el usuario presiona firmemente el dispositivo sobre la piel y el alojamiento inferior 210 incluye una superficie inferior que permite que la capa adhesiva 250 asegure el dispositivo a la piel del usuario. Esta superficie inferior del alojamiento inferior 210 puede ser plana, contorneada o conformada de cualquier manera adecuada, e incluye una



capa adhesiva 250 sobre la misma, que probablemente se cubra antes del envío. Antes de su uso, el usuario retira el recubrimiento adhesivo, tal como una película que cubre el adhesivo, exponiendo así el adhesivo para colocarlo contra la piel. El adhesivo debe adherirse preferiblemente a la superficie inferior del dispositivo con una fuerza de desprendimiento de no menos de 2 libras, e incluir un recubrimiento que preferiblemente debe desprenderse del adhesivo con una fuerza de desprendimiento menor que ½ libra. Una vez retirado, el usuario puede colocar el dispositivo contra la piel y presionar para asegurar una adhesión adecuada (es decir, la aplicación de una carga vertical de 3 libras). En versiones de la realización en la que se proporciona una cubierta de aguja extraíble 240, la cubierta de la aguja debe retirarse preferiblemente del dispositivo con una fuerza que no exceda de 2 libras.

Una vez colocado correctamente, el dispositivo se activa deslizando el botón 360 y la corredera de botón anexa 320 del subconjunto de botón pulsador 300 hacia el centro del dispositivo como se muestra en la figura 11C. Con una cantidad razonable de fuerza aplicada por el usuario (es decir, entre 2 y 4 libras), el botón de activación se puede presionar completamente para permitir la activación. El botón y la corredera de botón se extienden dentro del dispositivo e incluyen al menos una ranura que, en una posición sin liberación, sujeta el colector de aguja de paciente 220 contra la fuerza de compresión de uno o más resortes de accionamiento 310.

A medida que se presiona el botón por el usuario, el primer evento que ocurre es que el botón empuja la aguja de septo 330 a través del capuchón de aguja de septo 340, y luego a través del septo 160, creando una ruta de flujo entre el depósito y las agujas de paciente. Como se indicó anteriormente, la posición de "envío" ya ha puesto en contacto el capuchón de septo y el septo. El movimiento adicional del botón libera entonces el colector de aguja de paciente 220 como se describió anteriormente, permitiendo que las agujas de paciente 222 se asienten en la piel del paciente impulsadas por la fuerza de uno o más resortes de accionamiento 310. En este punto, el botón 360 y la corredera de botón 320 se bloquea en su lugar brindando al usuario una realimentación positiva audible y táctil que indica que la infusión ha comenzado.

La secuencia de operación del subconjunto de botón 300 descrita anteriormente se puede variar en otras realizaciones del mismo dispositivo o similar. En una de tales realizaciones, por ejemplo, cuando el usuario presiona el botón, el primer evento que se produce es que el colector de aguja de paciente 220 libera y permite que las agujas de paciente 222 se asienten en la piel del paciente impulsadas por la fuerza de los resortes de accionamiento 310. El movimiento adicional del botón empuja luego la aguja de septo 330 a través del capuchón de aguja de septo 340 y el septo 160 para crear una ruta de fluido. Se puede implementar cualquier método, pero los modos de fallo de cada uno pueden ser diferentes. Por ejemplo, en una secuencia de operación en la que el flujo se inicia antes de que se libere el colector de aguja de paciente, si las agujas de paciente no se asientan correctamente, se producirá en general una inyección húmeda.

El entubado flexible 350 en cada realización conecta la aguja de septo 330 o el colector de aguja de septo 322 ahora en comunicación de fluido con el depósito, al colector de aguja de paciente 220 ahora en comunicación de fluido con el usuario, y es lo suficientemente flexible para permitir que el colector de aguja de paciente se mueva independientemente de cualquier otro componente del dispositivo. Además, al igual que con la ruta tortuosa establecida por los canales del colector de aguja de paciente descritos anteriormente, el entubado 350 también puede servir como una restricción de flujo cuando sea necesario.

Una vez activado, el usuario generalmente deja el dispositivo en posición o "usa" el dispositivo durante un período de tiempo, tal como de diez minutos a setenta y dos horas para la administración completa del contenido del dispositivo, y luego elimina y desecha el dispositivo sin daño al tejido subyacente. Sin embargo, tras la retirada intencional o accidental, pueden implementarse una o más características de seguridad como se describen con mayor detalle a continuación para proteger las agujas expuestas resultantes de la activación. Sin embargo, las características de seguridad pueden configurarse para que no se desplieguen si el botón y la corredera de botón no se han presionado y las agujas de paciente no están extendidas.

#### Funciones de seguridad

Para evitar pinchazos involuntarios o accidentales con la aguja, la reutilización intencional del dispositivo y para proteger las agujas expuestas, se puede proporcionar y activar automáticamente un mecanismo de seguridad de bloqueo de aguja inmediatamente después de retirar el dispositivo de la superficie de la piel.

En una versión de una realización de una característica de seguridad, se proporciona una cubierta de aguja de paciente giratoria pasiva como se muestra en las figuras 17A y 17B. La figura 17A es una vista en perspectiva de una característica de la protección de seguridad de una realización de la presente invención antes de la energización y la activación, y la figura 17B es una vista en perspectiva de la característica del protector de seguridad después de la energización y la activación.

La protección giratoria 230 se puede alimentar por un resorte de torsión 232 precargado, que se muestra en la figura 10B, y permanece cargado en una posición girada "hacia arriba" hasta que se presiona el botón del subconjunto del botón pulsador. La protección 230 queda entonces libre para girar, pero se evita que gire a una posición de despliegue completo por la presencia de la piel del usuario contra la superficie cubierta con adhesivo del dispositivo. Cuando el dispositivo ya no está contra la piel del usuario, tal como cuando se retira o se suelta el dispositivo, el

protector 230 ya no está obstruido por la superficie de la piel y gira alrededor de 180 grados, y luego se fija en su lugar, cubriendo completamente las agujas de paciente 222 y evitando lesiones por pinchazos.

5 En otra versión de una realización de característica de seguridad, se proporciona un alojamiento de seguridad como se muestra en las figuras 18A y 18B, que proporciona en parte una parte de superficie plana 252 que está en contacto con la piel del paciente. La figura 18A es una vista en perspectiva de una característica de la protección de seguridad de una realización de la presente invención antes de la energización y la activación, y la figura 18B es una vista en perspectiva de la característica del protector de seguridad después de la energización y la activación.

10 La superficie 252 también incluye un adhesivo dispuesto sobre la misma de manera que cuando el paciente retira el dispositivo de la piel, el adhesivo actuará para desplegar (es decir, retraer o extraer), el alojamiento de seguridad 254 del interior del dispositivo, protegiendo así las agujas de paciente 222 que de otro modo estarían expuestas al retirarse del paciente. El alojamiento de seguridad extendido 254 se bloquea en su lugar como se muestra en la figura 18B y evita lesiones accidentales o la exposición a las agujas de paciente.

15 Todavía otras versiones de una realización de características de seguridad incluyen una tapa de aguja de paciente flexible 240 que sirve para proteger las agujas de paciente y proporcionar una barrera estéril. La tapa de la aguja puede servir para proteger las agujas de paciente durante la fabricación del dispositivo, proteger al usuario antes de su uso y proporcionar una barrera de esterilidad en cualquier punto antes de retirarla. La tapa 240 de la aguja se puede unir mediante un ajuste a presión con el colector de aguja de paciente 220, y además proporciona un miembro flexible 242 que se puede usar para asegurar la tapa al mango de tracción 260. Como se describió anteriormente, la extracción del pasador de retención 140 también puede servir para retirar la tapa de aguja 240, y la tapa y/o el mango de tracción pueden proporcionar además un enclavamiento con el botón del subconjunto de botón pulsador.

25 Otra característica más del dispositivo de seguridad activa se puede proporcionar por separado, o en combinación con las características descritas anteriormente, lo que permite al usuario colocar o activar la protección cuando sea necesario. Por ejemplo, la seguridad puede incluir una o más palancas o mecanismos giratorios como se describió anteriormente, que pueden alternarse manualmente, o voltearse, entre una posición expuesta y una protegida, lo que permite al usuario proteger activamente las agujas de paciente después de su uso, y evitar lesiones accidentales o exposición a las agujas.

35 En cada versión del dispositivo de seguridad descrita anteriormente, la fuerza para desplegar los mecanismos de seguridad descritos es menor que la fuerza de desprendimiento para retirar el dispositivo de la superficie de la piel, y típicamente requiere una fuerza aplicada para vencer el mecanismo de bloqueo de más de 3 libras. Por ejemplo, cada uno de los mecanismos de seguridad debe proporcionar protección a la punta de la aguja frente a una carga aplicada de la punta de los dedos de 2 libras. Los detalles adicionales de una protección y uso extendido se discuten con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. 60/397.038, y número de serie. 60/407.284, referenciada anteriormente. Los detalles adicionales de una protección giratoria y su uso se explican con mayor detalle en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/447.359, número de serie 60/450.680, y número de serie 60/450.681.

45 Además de las ventajas de rendimiento descritas anteriormente, otra ventaja de la realización de la figura 1 descrita anteriormente es la capacidad de hacer dos o más subconjuntos autocontenidos distintos que permiten la flexibilidad de ensamblaje. Cada subconjunto es autocontenido y estable, y brinda la capacidad de separar el conjunto de depósito de los componentes restantes, lo que permite el llenado y la inspección por separado del depósito, al tiempo que evita el manejo innecesario de los componentes restantes. Además, si se desecha alguno de los componentes adicionales, se puede excluir el contenido costoso del depósito. Además, el depósito no contiene partes innecesarias y, como resultado, ofrece una carga de partículas baja en las operaciones de llenado. Además, todos los componentes de energía almacenados están en el subconjunto del cuerpo, por lo que no pueden ser desplegados inadvertidamente durante el llenado del depósito. Específicamente, no se incluyen resortes en el depósito, lo que evita la posibilidad de que el resorte se suelte durante el llenado. Como se señaló, los componentes extraños mínimos en el depósito reducen la carga de partículas y sólo contienen los componentes necesarios, tales como el depósito, la tapa, el septo y el retén. No hay partes colgantes presentes, y las partes restantes para los subconjuntos restantes generalmente requieren solo etapas de ensamblaje.

50 Una ventaja adicional de la realización de la figura 1 descrita anteriormente incluye la ubicación de las agujas de paciente cerca del centro de la huella del dispositivo. Tal colocación reduce los efectos del desplazamiento de la aguja debido al movimiento del dispositivo, tal como el "balanceo". El colector de aguja de paciente está construido con una masa baja, debido en parte a que proporciona un colector separado para el septo proporcionando así una mayor velocidad del colector de aguja de paciente durante la activación. El colector de aguja de paciente está provisto de un accionamiento directo independiente de las agujas de paciente, ya que los resortes de accionamiento están ubicados directamente sobre el colector de paciente y sirven para impulsar exclusivamente el colector de aguja de paciente. La fuerza de penetración del septo y la fuerza de colapso del capuchón no influyen en el movimiento del colector de aguja de paciente. Además, hay espacio para incluir una mayor separación entre las

agujas y es suficiente una fuerza de activación más baja, sin embargo, numerosos bloqueos de activación impiden la activación involuntaria debida a tales fuerzas menores.

Asimismo, se proporciona espacio suficiente para un capuchón tradicional de aguja de septo de uretano, así como espacio suficiente que permita el uso de entubado flexible, o cualquier número de limitadores de flujo, tales como los tubos capilares, para la restricción de flujo. Esto se puede proporcionar mientras se mantiene una huella de dispositivo más pequeña. Además, el depósito puede ubicarse en la parte superior del dispositivo, lo que permite una visión completa y despejada del depósito de medicamento a través de un componente transparente, lo que permite ver el contenido del depósito al usuario o fabricante.

#### Segunda realización

Una segunda realización del dispositivo, mostrada en las figuras 19A y 19B, es un diseño de botón pulsador 400 en el que la activación y energización del dispositivo se realiza en un solo proceso multifunción/etapa. La figura 19A es una vista en perspectiva en despiece de una segunda realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que utiliza un botón pulsador lateral, la figura 19B es una vista en sección transversal del sistema de colector de aguja de paciente/septo de la segunda realización, la figura 19C es una vista en sección transversal de la segunda realización mostrada en la figura 19A antes de la energización y la activación, y la figura 19D es una vista en sección transversal de la segunda realización mostrada en la figura 19A después de la energización y la activación.

El dispositivo de las figuras 19A a 19D incluye un alojamiento superior 410 y un fondo rígido 415, un pasador de bloqueo de resorte 420, un botón pulsador 430, un colector 440, un resorte Belleville 460 y una tapa de depósito 480. El colector 440 incluye además una o más agujas de paciente 442 y al menos una aguja de septo 444 para perforar un septo 486.

El dispositivo de las figuras 19A y 19C se energizan y se activan presionando el botón de corredera 430 de tal manera que unas levas 431 y 432 en una parte interior del botón levantan el pasador de bloqueo de resorte 420 y liberan el resorte 460, presurizando así el sistema de depósito. A medida que el botón 430 continúa a lo largo de su recorrido como se muestra en la figura 19D, el botón se acopla con varios mecanismos de leva que bajan el conjunto de aguja y el colector 440, con las agujas de paciente 442 y la aguja de septo 444 (posicionadas en la misma dirección), como se muestra en la figura 19B, hacia la piel del paciente.

Específicamente, además de energizar el depósito del dispositivo al liberar el resorte de fuerza constante 460, las superficies de leva en el interior del botón 430 se acoplan con una superficie de emparejamiento en el conjunto de colector de aguja 440, impulsando así el conjunto de colector hacia una abertura en la parte inferior del dispositivo. El recorrido continuo del botón fuerza las agujas salientes 442 del colector de la aguja 440 hacia la piel del usuario y provoca que el pinchazo de acceso del fluido, o la aguja de septo 444, ingrese en el interior del depósito, iniciando así el flujo del fluido desde el depósito a la piel del usuario una vez colocadas las agujas. Como las agujas 442 y 444 miran hacia la superficie de la piel, se garantiza el contacto con la piel y la función de perforación de la ampolla de cada una de ellas. Como reconocerá un experto en la materia, las superficies de leva en el conjunto de botón pueden configurarse para alterar la velocidad o reorganizar la secuencia de eventos que se acaba de describir. Los detalles adicionales de un diseño de botón pulsador en el que la activación y la energización del dispositivo se realizan en un solo proceso multifunción/etapa se analizan más detalladamente en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/397.038.

#### Tercera realización

Una tercera realización del dispositivo, mostrada en las figuras 20A a 20C, es un diseño de botón pulsador 500 en el que la ampolla misma se mueve hacia la piel del paciente y entra en contacto con un colector que tiene tanto las agujas de paciente como la aguja de septo (posicionadas en direcciones opuestas), y fuerza las agujas de paciente hacia la piel del paciente y la aguja de septo hacia el septo. La figura 20A es una vista en perspectiva en despiece de una tercera realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador lateral, la figura 20B es una vista en sección transversal de la tercera realización mostrada antes de la energización y la activación y la figura 20C es una vista en sección transversal de la tercera realización mostrada después de la energización y la activación.

El dispositivo de las figuras 20A a 20C incluye un mango de pasador de tracción 505, un alojamiento superior 510, un resorte de lámina 520, una parte superior de depósito 525, un resorte Belleville 530, una tapa de depósito 535, un fondo de depósito 540, un septo 545, un sistema de colector 550, un botón pulsador 555, un alojamiento inferior 560, una pinza de seguridad 565 y una pinza de aguja 570. De manera similar a la primera realización descrita anteriormente, el usuario energiza el dispositivo de la tercera realización mostrado en la figura 20B al retirar el mango de pasador de tracción 505 del dispositivo. Una vez hecho esto, el dispositivo se energiza, ya que el resorte Belleville 530 ahora puede presionar hacia abajo el depósito, presurizando el fluido dentro del sistema de depósito y forzando el depósito hacia abajo para que se acople como se muestra en la figura 20C y se describe con mayor detalle a continuación.

En la tercera realización mostrada en la figura 14, el dispositivo se activa deslizando el botón 555 hacia el centro del dispositivo hasta que el botón ya no sujeta el fondo de depósito 540 en su lugar contra el alojamiento superior 510 y contra la fuerza del resorte de lámina 520. Dado que una parte del sistema de depósito, la parte superior de depósito 525 es preferiblemente rígida y está cargada por resorte, y la tapa de depósito 535 está conectada de manera sellada al fondo de depósito 540, el sistema del depósito ahora se mueve descendiendo hacia la piel del paciente como una sola unidad. Un septo 545 también puede estar ubicado en el fondo de depósito 540. Una aguja que contiene el colector 550 está fijada al conjunto rígido de ampolla, y también se mueve hacia la piel del paciente hasta que las agujas de paciente penetran en la piel. En este momento, el colector de la aguja llega al fondo del alojamiento inferior 560 del dispositivo. El conjunto de depósito continúa ligeramente hacia abajo y hace que la punta de acceso al fluido, o la aguja de septo, penetre el septo 545, iniciando así el flujo de líquido desde el depósito y a través de la aguja o agujas de paciente.

Una característica única de la tercera realización es que la aguja de septo accede al depósito desde abajo a medida que el depósito se mueve hacia abajo. Esto permite que el dispositivo se colapse en altura y permite que el dispositivo tenga un perfil más bajo una vez activado. Además, dado que la penetración de la aguja de septo es en la dirección opuesta a la de la penetración de la aguja del paciente, no requiere una altura adicional dentro del dispositivo, lo que permite que la aguja de septo se mantenga en una condición estéril sin la necesidad de espacio interior adicional o de toda la altura del dispositivo. Detalles adicionales de un diseño de botón pulsador en el que la ampolla misma se mueve hacia la piel del paciente y entra en contacto con un colector que tiene tanto las agujas de paciente como la aguja de septo, se analizan más detalladamente en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/397.038, referenciada anteriormente.

#### Cuarta realización

Una cuarta realización del dispositivo, mostrada en las figuras 21A a 21C, es un diseño de botón pulsador en el que el botón pulsador está ubicado en la parte superior, la superficie exterior del dispositivo, y el usuario energiza y activa el flujo de fluido presionando el botón hasta su posición más baja. La figura 21A es una vista en perspectiva despiezada de una cuarta realización de un sistema inyector o infusor similar a un parche que usa un botón pulsador superior, la figura 21B es una vista en sección transversal parcial de la cuarta realización mostrada en la figura 21A antes de la energización y la activación, y la figura 21C es una vista en sección transversal parcial de la cuarta realización mostrada en la figura 21A después de la energización y la activación.

El dispositivo de la figura 21A incluye un botón pulsador superior 602, un alojamiento superior 605, resortes de lámina 610, un conjunto de colector 615, un pasador de tracción 620, una guía de liberación 630, un retenedor 635, un resorte Belleville 640 y un depósito 645. Al igual que en las realizaciones previas descritas anteriormente, el adhesivo 655 y 660 en la superficie inferior del dispositivo está expuesto y el usuario presiona el dispositivo contra la piel en el área deseada del cuerpo para fijarlo de manera segura. Una vez que el dispositivo está en su lugar y fijado, el usuario presiona el botón 602 ubicado en la parte superior en esta realización. La presión del botón 602 fuerza hacia abajo al conjunto de colector 615 ubicado directamente debajo del botón, y el conjunto de colector contiene una superficie angulada que se empareja con una protuberancia en la guía de liberación 630. A medida que el conjunto del colector 615 se desplaza hacia abajo, la guía de liberación 630 se mueve hacia abajo a lo largo de los resortes de lámina 610 en las ranuras o guías del retenedor 635 hacia el pasador de tracción 620 y su fijación del resorte de fuerza constante 640. El pasador de tracción 620 está configurado y conformado para encajar dentro del retenedor 635 y quedar retenido en él, preferiblemente mediante un pasador de retención 625. Esta configuración permite que el pasador de tracción 620 gire libremente alrededor del pasador de retención 625. Mientras tanto, la guía de liberación 630 es forzada a lo largo de las guías dentro del retenedor 635. La parte inferior de la guía de liberación 630 tiene una superficie achaflanada que se desliza a lo largo de una superficie achaflanada conjugada en el pasador de tracción 620, oprimiendo los resortes de lámina 610 y un extremo del pasador de tracción y haciendo que el pasador de tracción gire alrededor del pasador de retención 625 y levante el otro extremo del pasador de tracción donde está fijado al resorte de fuerza constante 640. Esta rotación y elevación supera la fuerza de retención del pasador de tracción y hace que éste libere el resorte de fuerza constante y, por lo tanto, energice el depósito 645.

Simultáneamente con el desplazamiento hacia abajo del botón pulsador, el conjunto de colector 615 que contiene una aguja o punta perforadora de septo y la aguja o agujas que penetran en la piel también se presionan hacia abajo hasta que las agujas están totalmente incrustadas a la profundidad deseada en la piel. La punta de perforación de septo accede luego al fluido dentro del depósito, antes o después de que el depósito se energice dependiendo de la configuración, permitiendo que fluya fluido dentro del depósito. Al igual que con las realizaciones descritas anteriormente, cada configuración puede alterarse para afectar la temporización y la secuencia de los eventos descritos anteriormente. Los detalles adicionales de un diseño de botón pulsador en el que el botón pulsador está ubicado en la parte superior, la superficie exterior del dispositivo, y el usuario energiza y activa el flujo de fluido presionando el botón hasta su posición más baja, se discuten con mayor detalle en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/407.284, referenciada anteriormente.

#### Resultados de las pruebas

En las figuras 22 a 26 se muestran diversos resultados y comparaciones entre realizaciones del dispositivo preferido y otras técnicas y dispositivos. La gráfica de la figura 22 muestra la uniformidad del caudal durante un tiempo de

administración prolongado in vitro para establecer el caudal medido que se usa posteriormente en un ensayo de cerdos diabéticos. Esto se ilustra adicionalmente en la figura 26, que muestra datos de presión frente al volumen administrado según una realización de la presente invención. El uso del resorte Belleville para aplicar presión al depósito flexible da como resultado una tasa de administración casi constante durante un período de infusión de 25 horas utilizando la realización de la figura 1 descrita anteriormente.

El gráfico de la figura 24 muestra los niveles medios de insulina en sangre (respuesta farmacocinética) medidos en varios animales durante el período de administración de insulina. Este es inicialmente muy bajo, debido al estado diabético del animal, y luego aumenta a niveles mucho más altos durante la infusión. Al final de la infusión, los niveles de insulina vuelven a los niveles iniciales bajos. Se producen picos menores en los niveles medios de insulina iniciales de los animales de control negativo que no reciben insulina. Estos picos reflejan una mínima secreción de insulina endógena por parte de los animales en respuesta a los tiempos de alimentación de -1, 7, 14, 21 y 28 h. Los datos de infusión ilustrados en la figura 22 muestran además que los resultados según una realización de la presente invención descrita anteriormente son sustancialmente tan deseables como los resultados obtenidos usando una bomba de insulina estándar. Detalles adicionales de los perfiles farmacocinéticos se discuten en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2002/0095134, titulada "Método para alterar la farmacocinética de medicamentos basada en una plataforma de administración médica", presentada el 29 de junio de 2001.

La gráfica de la figura 23 muestra los niveles medios de glucosa en sangre (medidos en varios animales durante el período de administración de insulina (respuesta farmacodinámica) según una realización de la presente invención. El nivel de glucosa en la sangre se ve influido por la alimentación y cualquier glucosa adicional que se administre al animal para prevenir lesiones por hipoglucemia. Como resultado, hay picos periódicos en el nivel de glucosa, correspondientes a los tiempos de alimentación a las horas -1, 7, 14, 21 y 28. Los valores de glucosa en sangre de los animales tratados tanto con infusor como con bomba de insulina caen drásticamente dentro de las primeras 5 horas de administración de insulina. Los niveles de glucosa en sangre permanecen sustancialmente por debajo de la respuesta de los animales diabéticos de control negativo que no recibieron insulina durante el resto del período experimental. Los efectos de la glucosa en sangre obtenidos con el infusor, como se ilustra en la figura 23, son sustancialmente equivalentes a los resultados obtenidos utilizando una bomba de insulina estándar. Tengase en cuenta que en ambas figuras 22 y 23, el rendimiento de la bomba y el microinfusor son bastante similares, lo que resulta en respuestas fisiológicas muy similares.

La gráfica de la figura 25 muestra los niveles de insulina en sangre (respuesta farmacocinética) medidos en un animal que recibe insulina de un infusor diseñado para administrar una dosis mayor de insulina como un "bolo medido" durante un período de pocos minutos. En la realización de la figura 1, el infusor rinde sustancialmente igual que los resultados obtenidos por una inyección subcutánea utilizando una jeringa estándar.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de infusión similar a un parche (400, 500, 600, 1000), que comprende:
- 5 un depósito (120, 170, 480, 535, 540, 645) que tiene paredes opuestas flexibles y rígidas que definen una cámara de fluido entre ellas; y  
 al menos una aguja de paciente (222, 442) en comunicación de fluido con dicho depósito; y  
 un dispositivo de energía almacenada (130, 460, 530, 640) para aplicar presión a la pared flexible de dicho  
 10 depósito con el fin de hacer que el fluido fluya desde dicho depósito a dicha aguja de paciente, que es un resorte Belleville,  
**caracterizado por que**  
 dicho resorte Belleville (130, 460, 530, 640) tiene una pluralidad de dedos y una abertura central;  
 un pasador (140, 420, 505, 620) está colocado de manera extraíble en el centro de los dedos para sujetar  
 dicho resorte en un estado comprimido, estando asegurado dicho pasador a un mecanismo de extracción, en  
 15 donde la extracción de dicho pasador permite que dicho resorte Belleville aplique dicha presión a la pared flexible; y  
 un botón pulsador (300, 430, 602) está adaptado para activar el dispositivo después de ser presionado, estando enclavados dicho botón pulsador y dicho mecanismo de extracción.
- 20 2. Un dispositivo de infusión similar a un parche según la reivindicación 1, en el que dicho depósito (645) es al menos parcialmente transparente para permitir que el contenido del mismo sea inspeccionado visualmente.
3. Un dispositivo de infusión similar a un parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha pared flexible comprende una película de plástico.
- 25 4. Un dispositivo de infusión similar a un parche según la reivindicación 3, en el que dicha película de plástico incluye una primera capa de polietileno lineal de baja densidad, una segunda capa de polietileno de baja densidad, una tercera capa de aluminio, una cuarta capa de polietileno de baja densidad y una quinta capa seleccionada del grupo que consta de nailon y poliéster.
- 30 5. Un dispositivo de infusión similar a un parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha pared rígida comprende una capa de copolímero de olefina cíclica (COC).
6. Un dispositivo de infusión similar a un parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho mecanismo de extracción es un mango de tracción (260, 505) y la extracción del mango de tracción del dispositivo retira dicho pasador de dicho resorte Belleville (130, 530).
- 35 7. Un dispositivo de infusión similar a un parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho botón pulsador (430, 602) está adaptado para activar y energizar el dispositivo al ser presionado, y dicho botón pulsador tiene levas en una superficie interior adaptadas para levantar el pasador (420, 620) de su acoplamiento con el resorte Belleville (460, 640) al presionar el botón pulsador.
- 40 8. Un dispositivo de infusión similar a un parche según la reivindicación 7, que comprende además:
- 45 un conjunto de colector (615) situado directamente debajo del botón pulsador (430, 602) que contiene una superficie angulada que se empareja con una protuberancia en una guía de liberación (630), en el que la guía de liberación (630) está adaptada para moverse a lo largo de unas guías de un retenedor (635), y el pasador (420, 620) está configurado y conformado para encajar dentro del retenedor (635) y quedar retenido en el mismo, y en el que la parte inferior de la guía de liberación (630) tiene una superficie achaflanada que está  
 50 adaptada para deslizarse a lo largo de una superficie achaflanada conjugada en el pasador (420, 620), haciendo que el pasador gire alrededor de un pasador de retención (625) y levante el otro extremo del pasador en donde está fijado al resorte de fuerza constante.
9. Un dispositivo de infusión similar a un parche según la reivindicación 8, que comprende además:
- 55 resortes de lámina (610) dispuestos en las guías del retenedor (635); y la guía de liberación (630) está adaptada para moverse a lo largo de los resortes de lámina (610) y para oprimirlos.

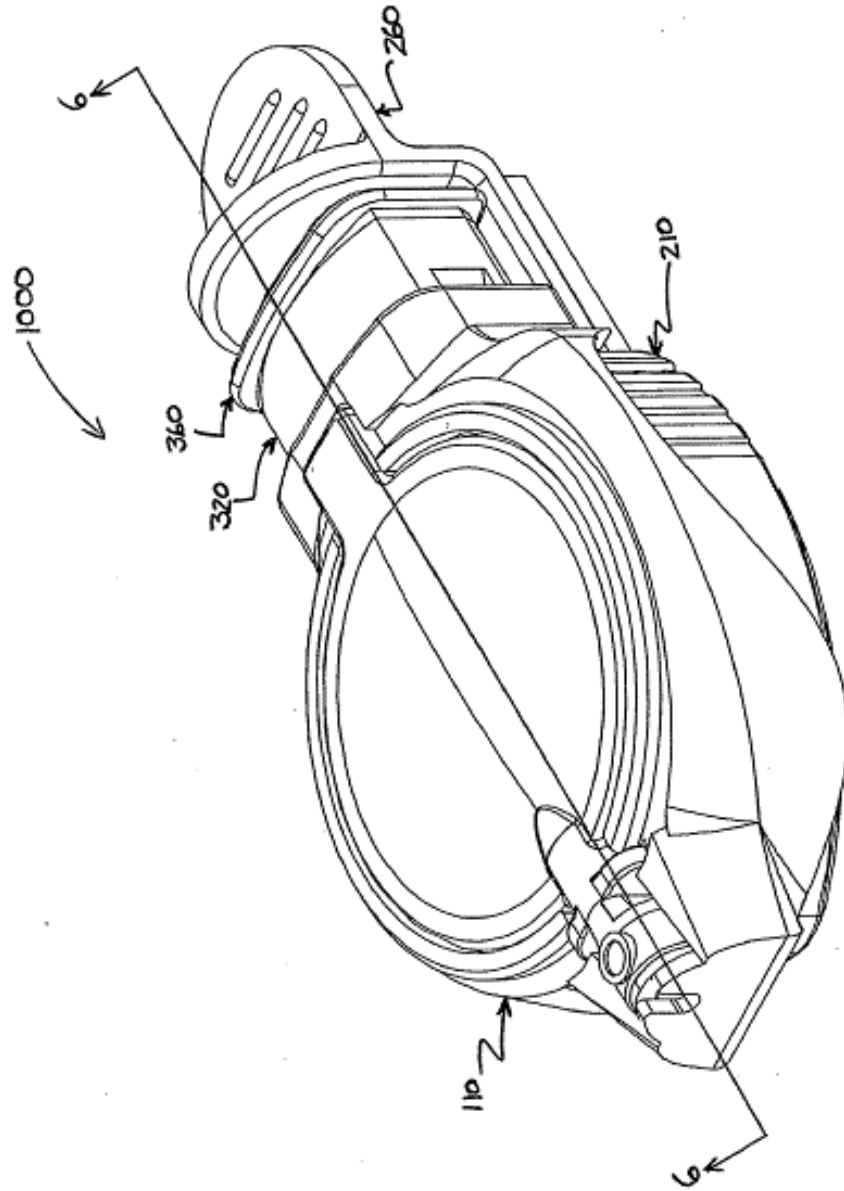


Fig. 1

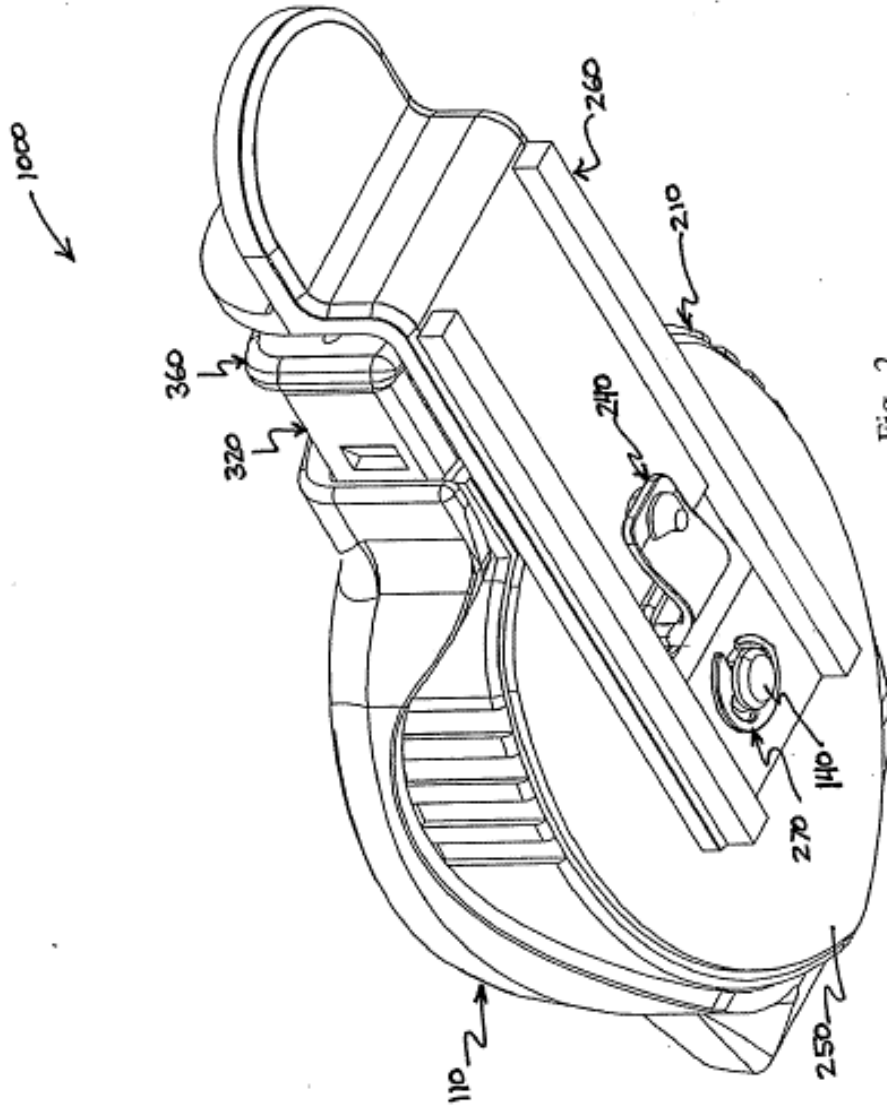


Fig. 2



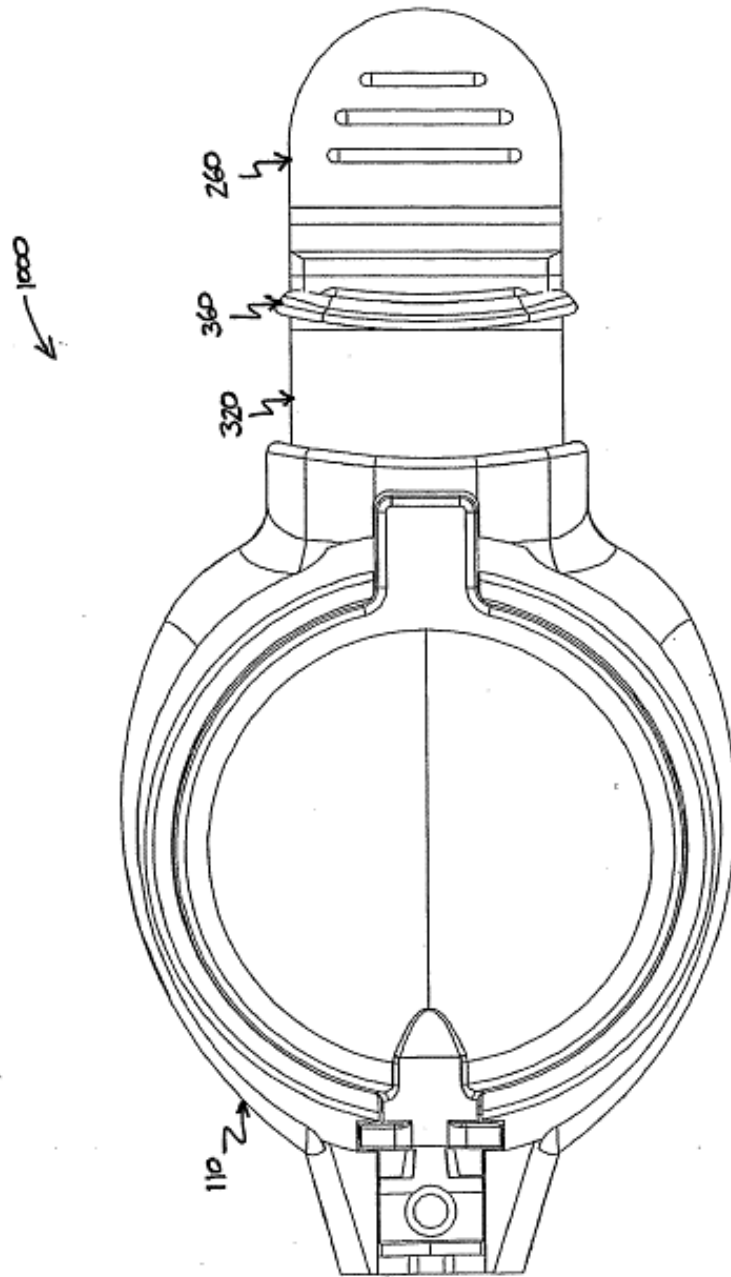


Fig. 3

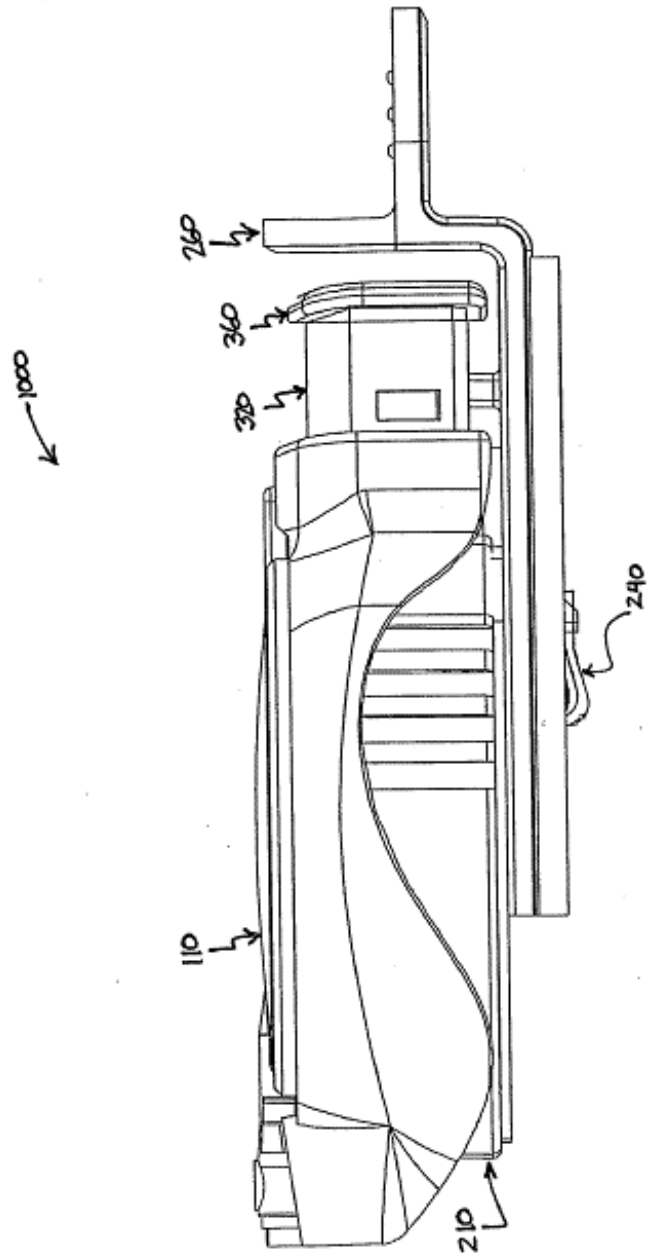


Fig. 4

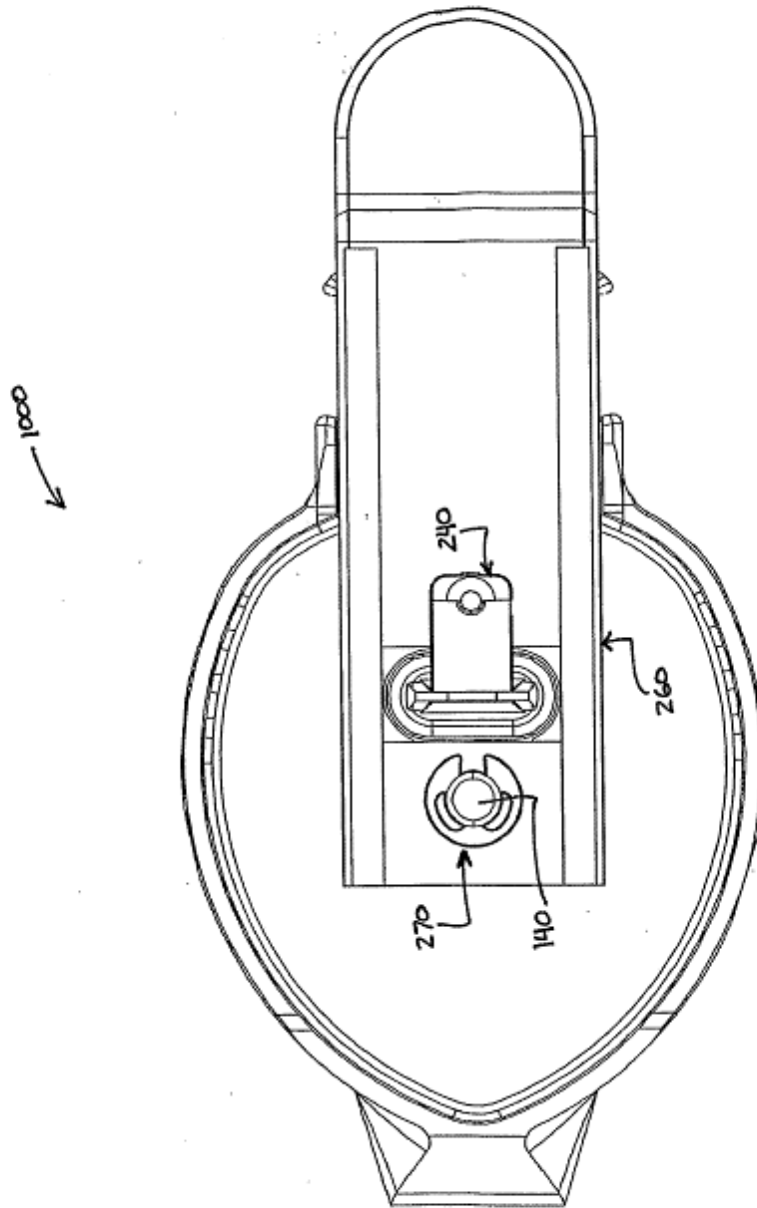


Fig. 5

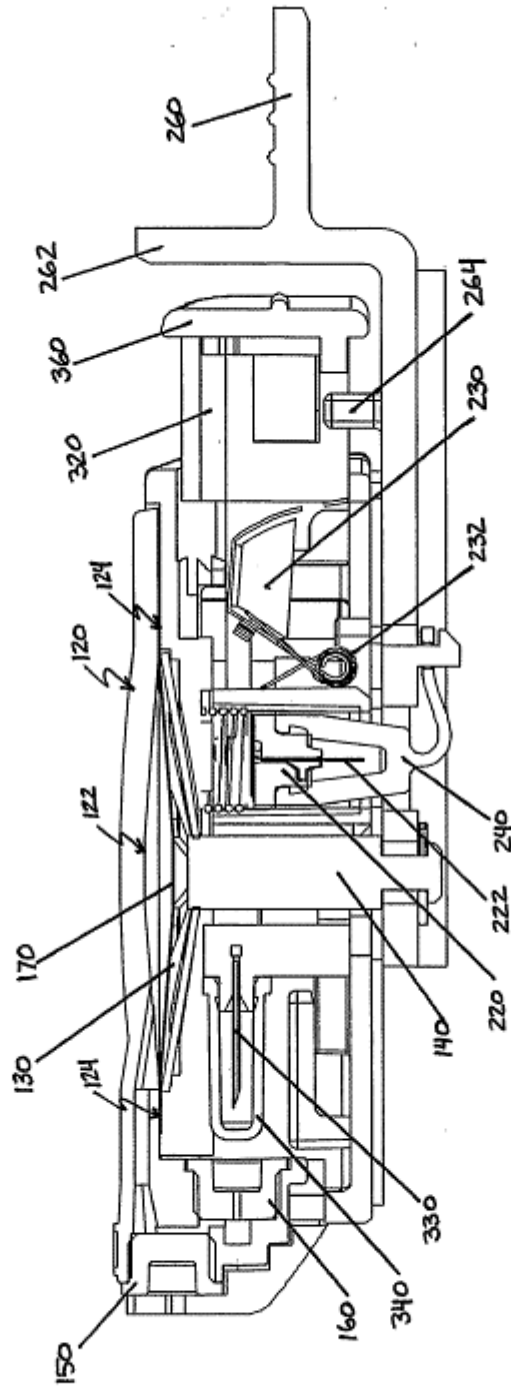


Fig. 6

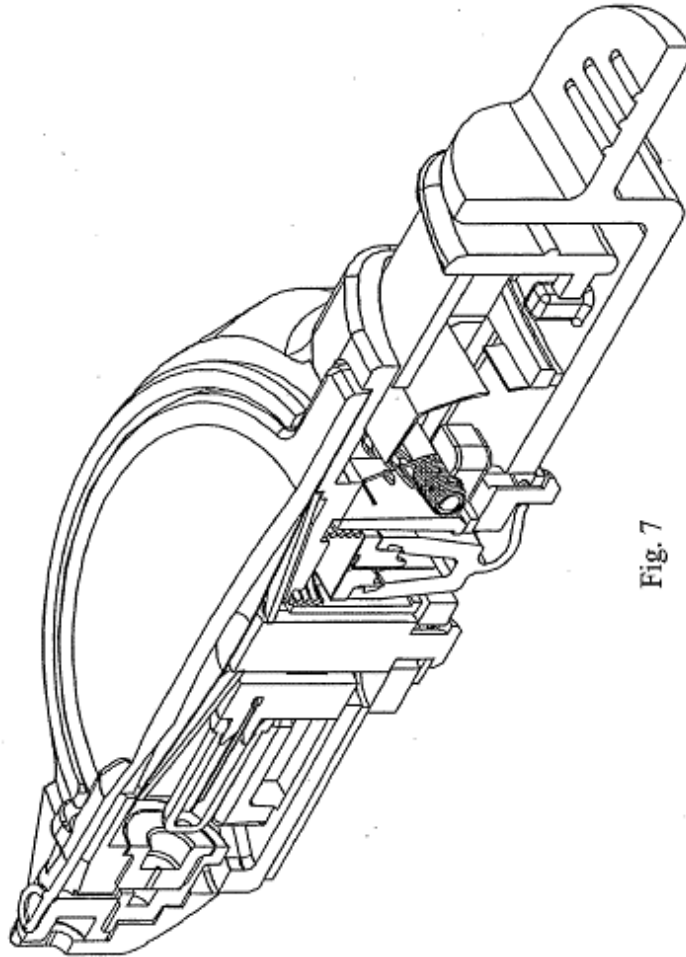


Fig. 7

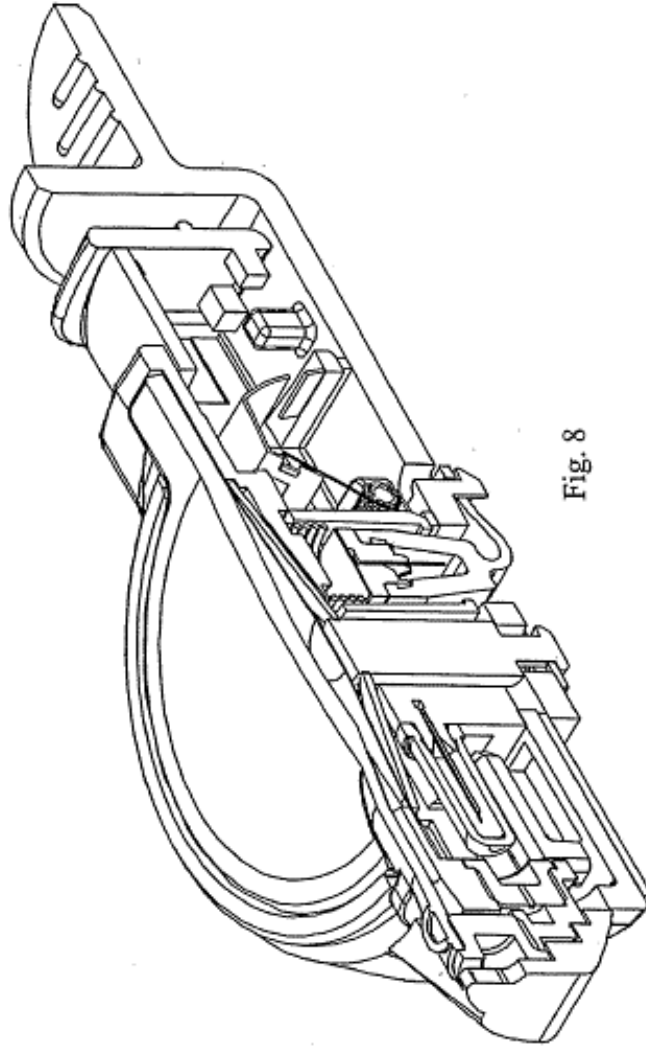


Fig. 8

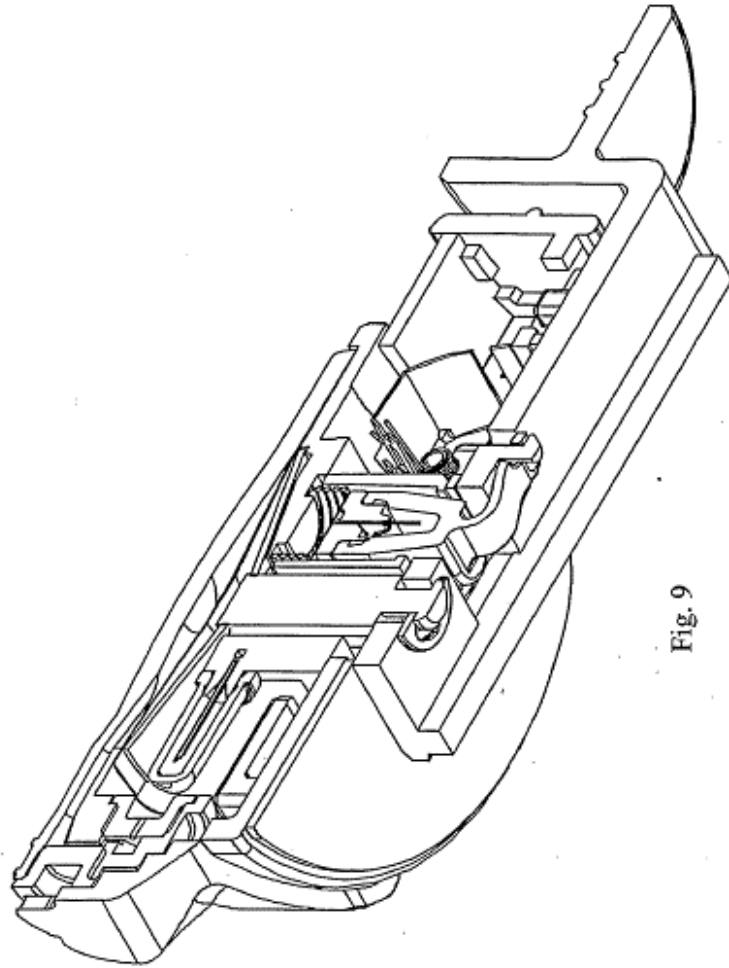


Fig. 9

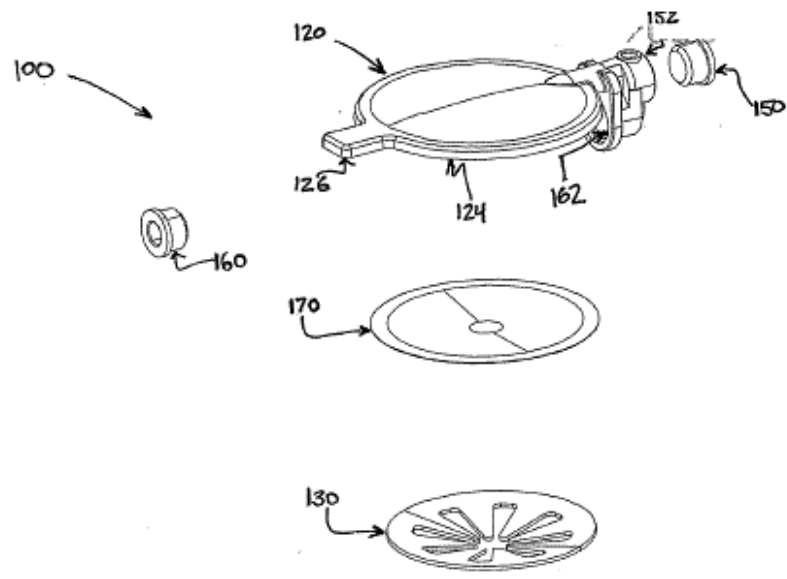
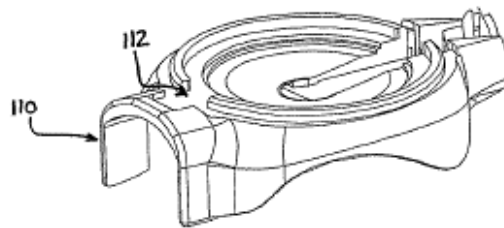
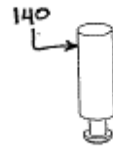


Fig. 10A





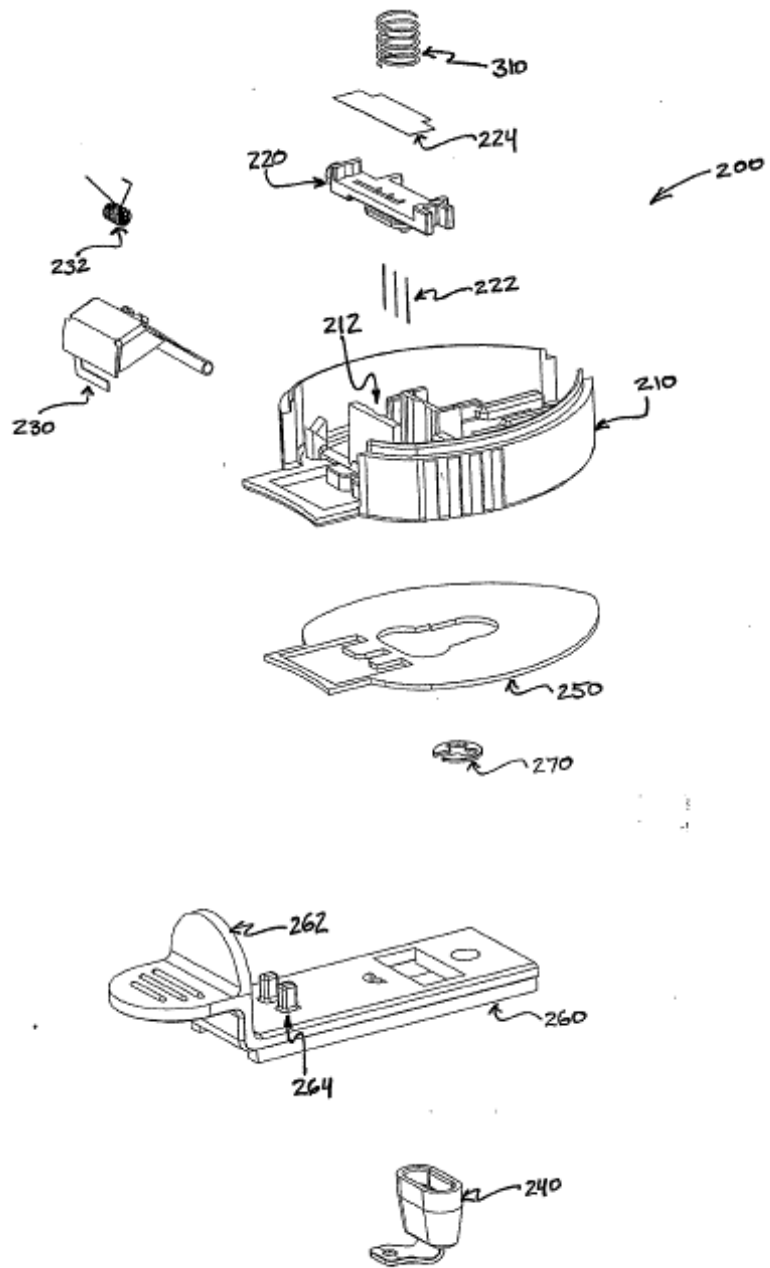


Fig. 10B

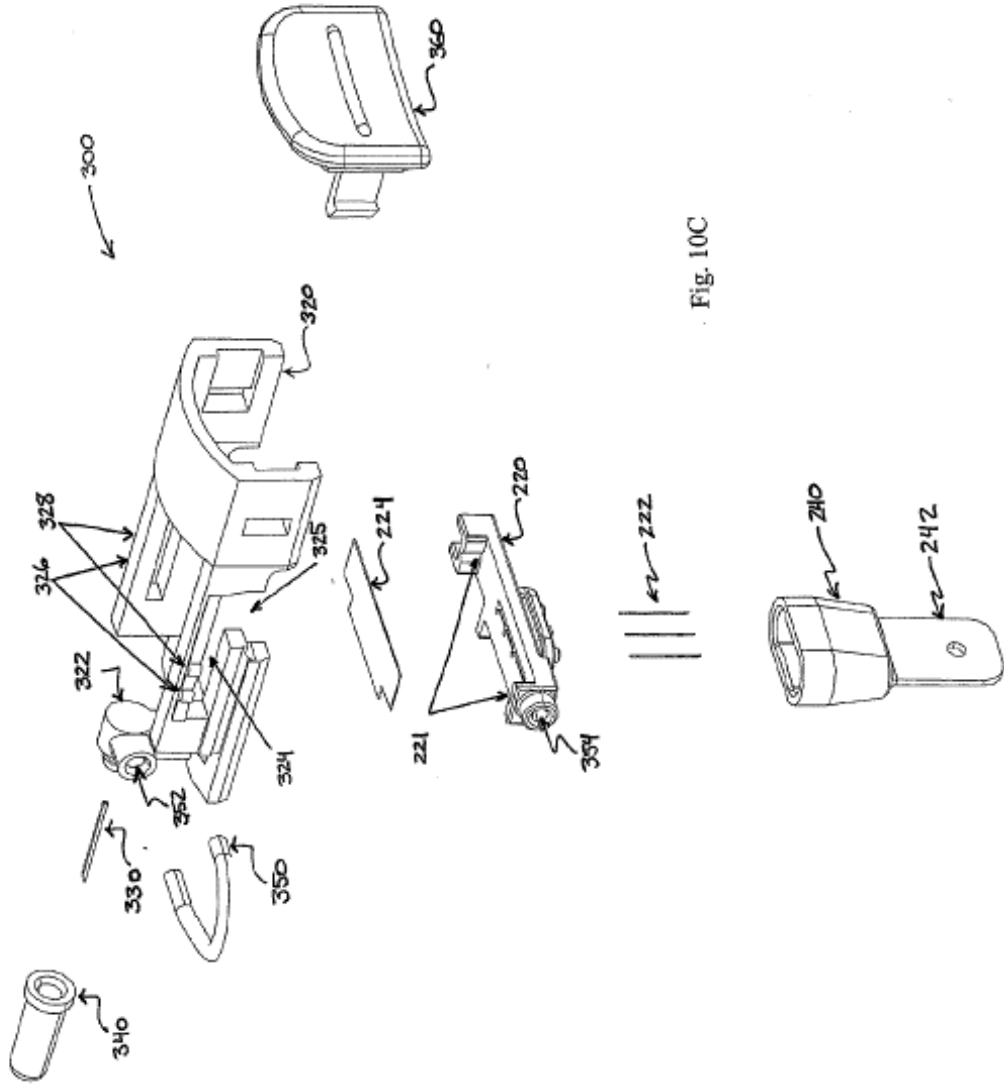


Fig. 10C

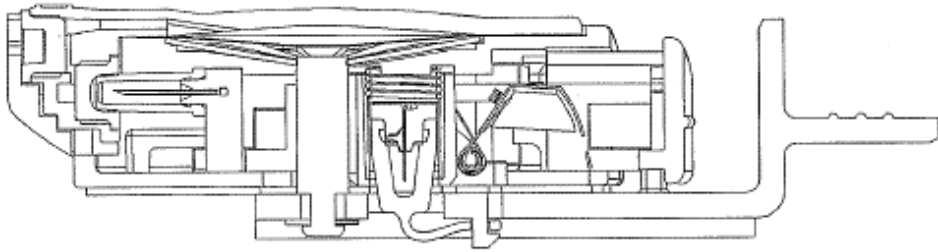


Fig. 11A

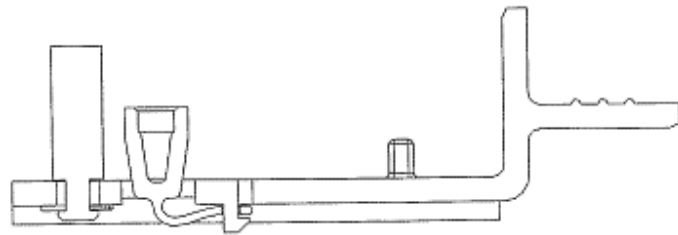
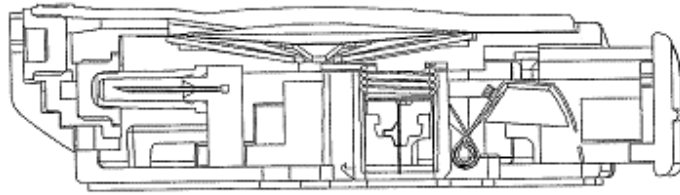


Fig. 11B

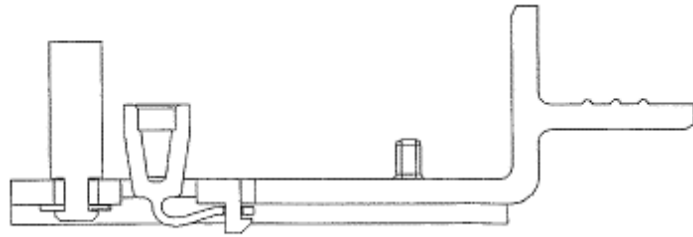
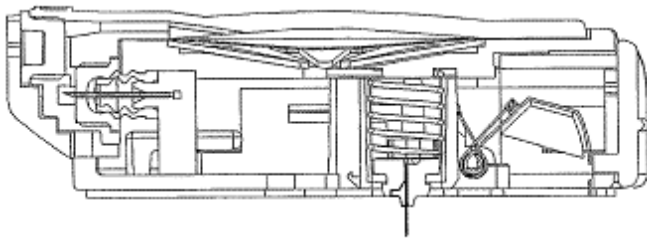


Fig. 11C

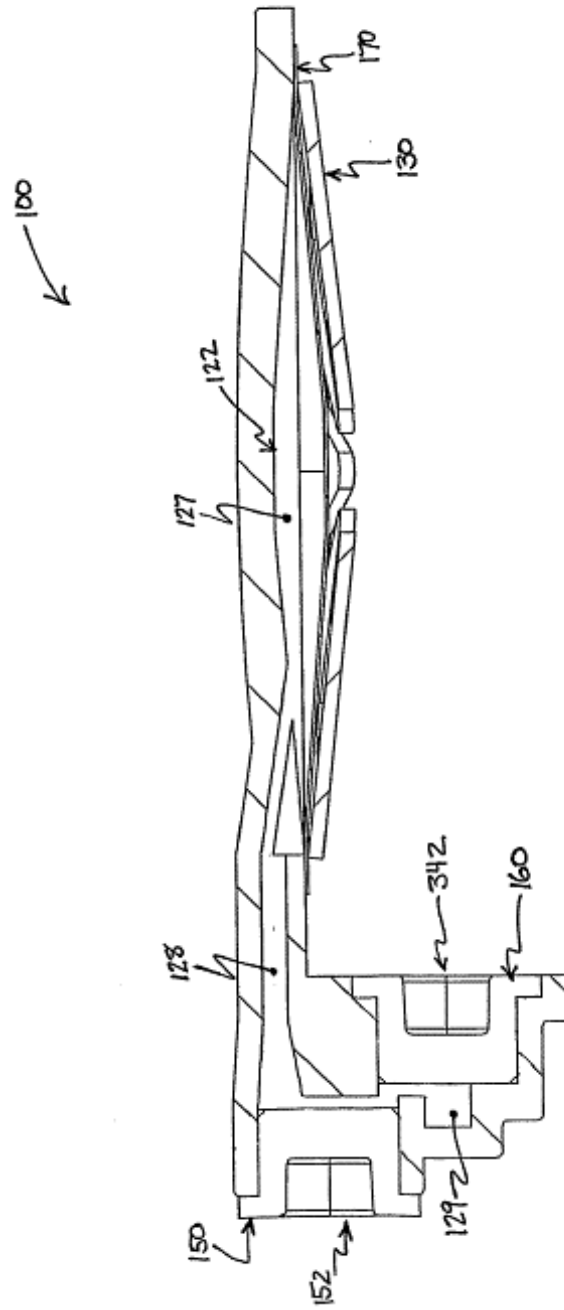


Fig. 12

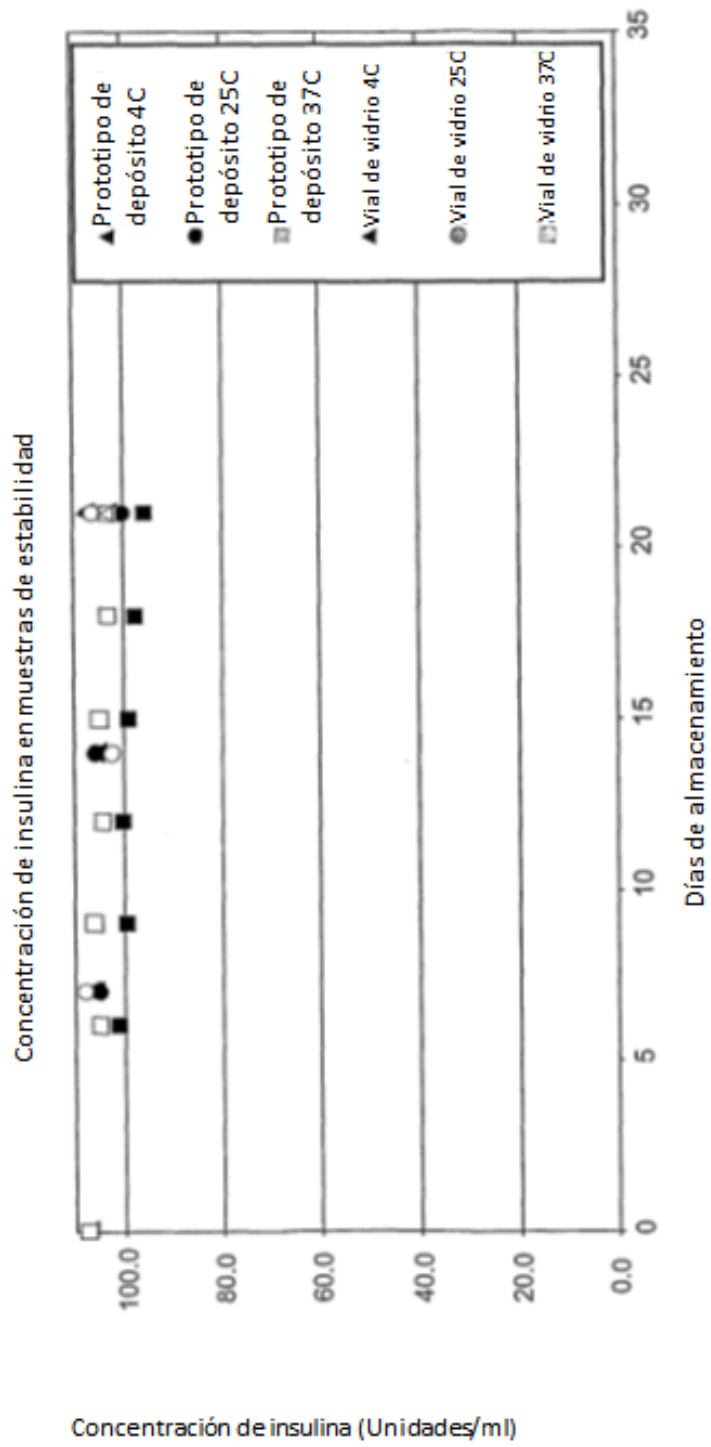


Fig. 13

Características de deflexión bajo carga para arandelas Belleville

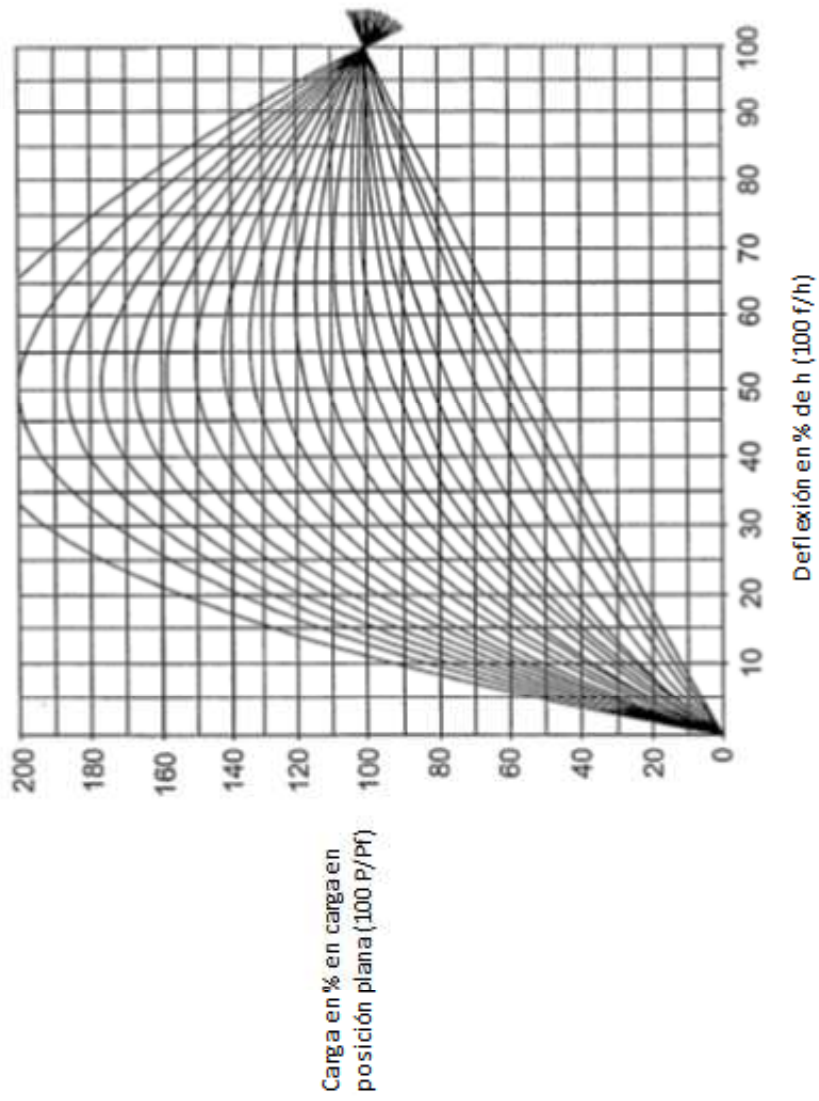


Fig. 14



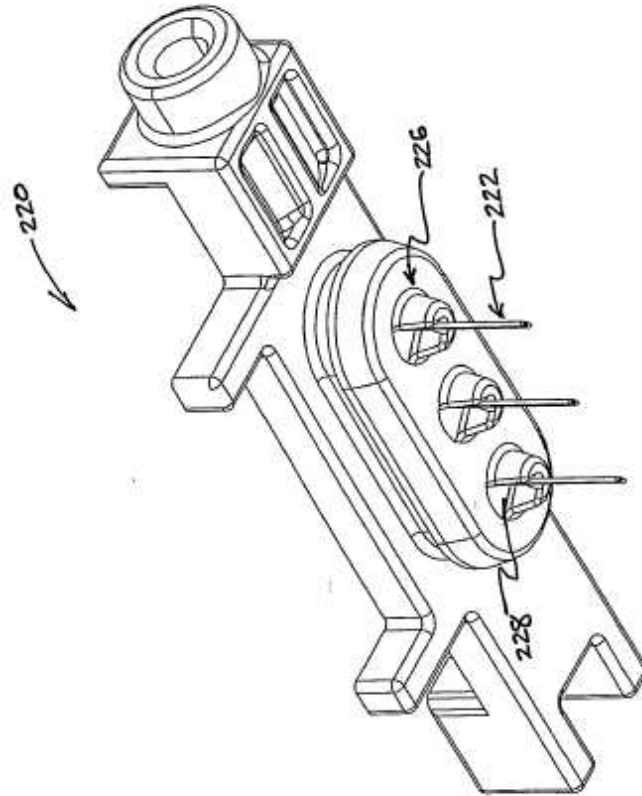


Fig. 15A

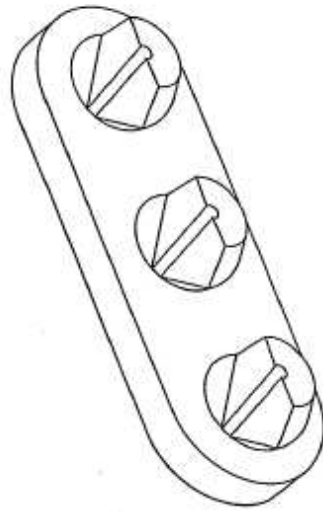
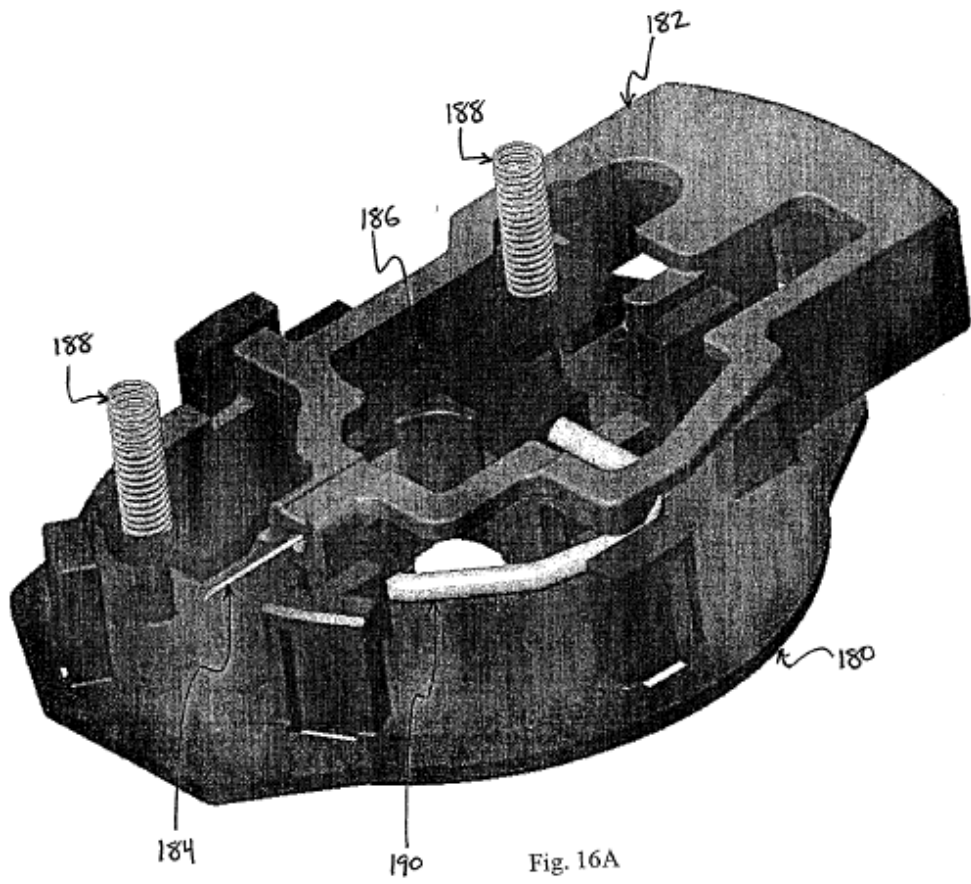


Fig. 15B



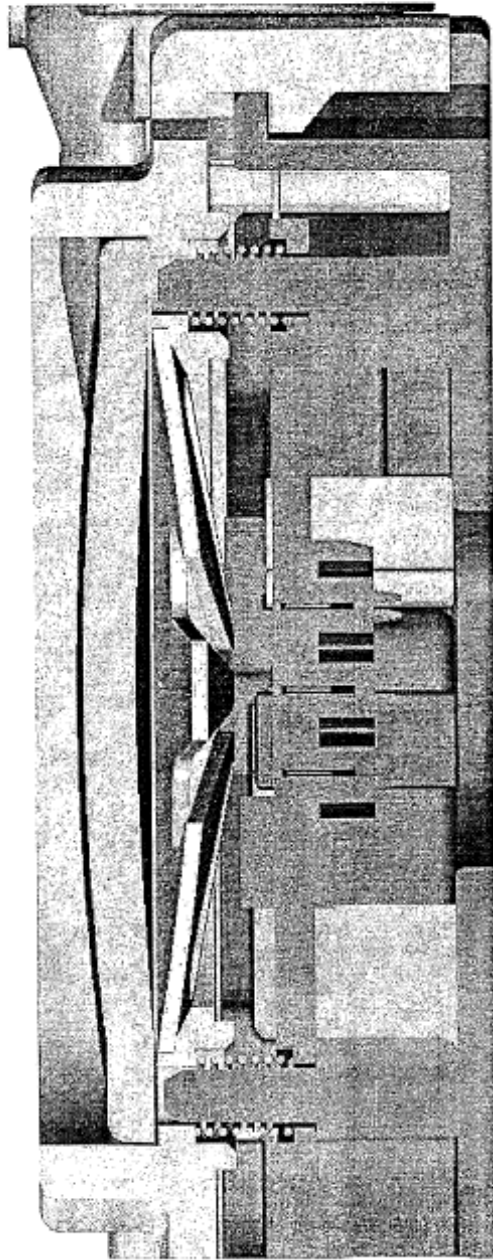


Fig. 16B

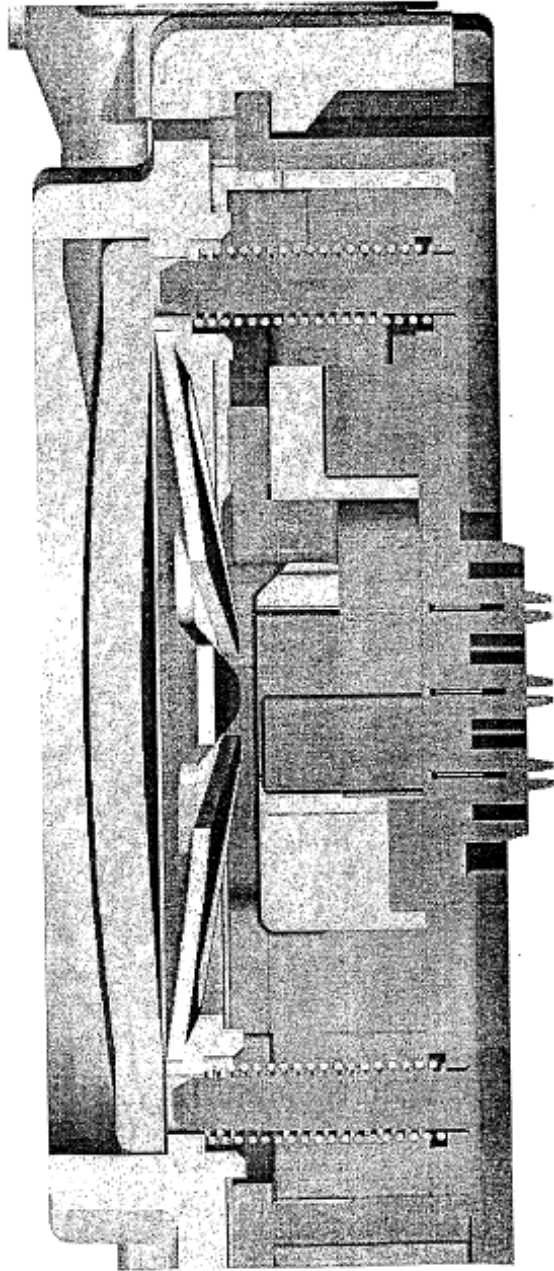


Fig. 16C

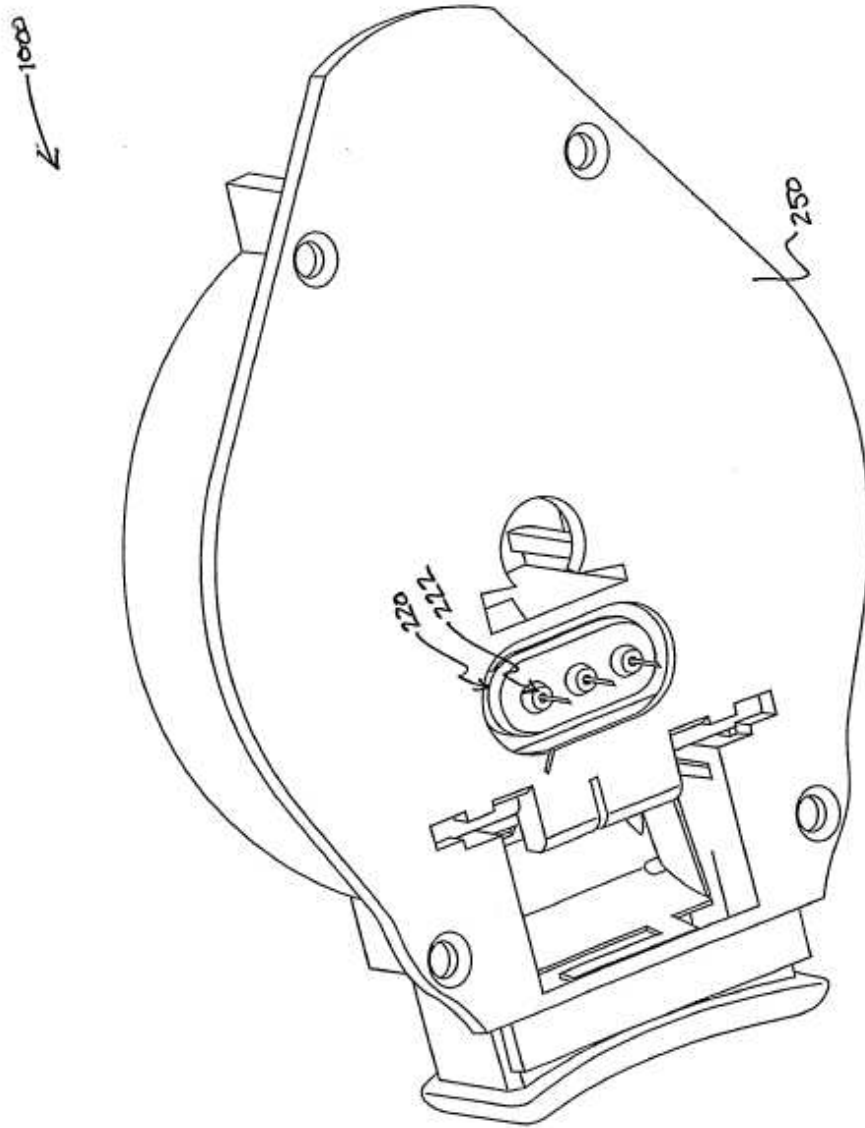


Fig. 17A

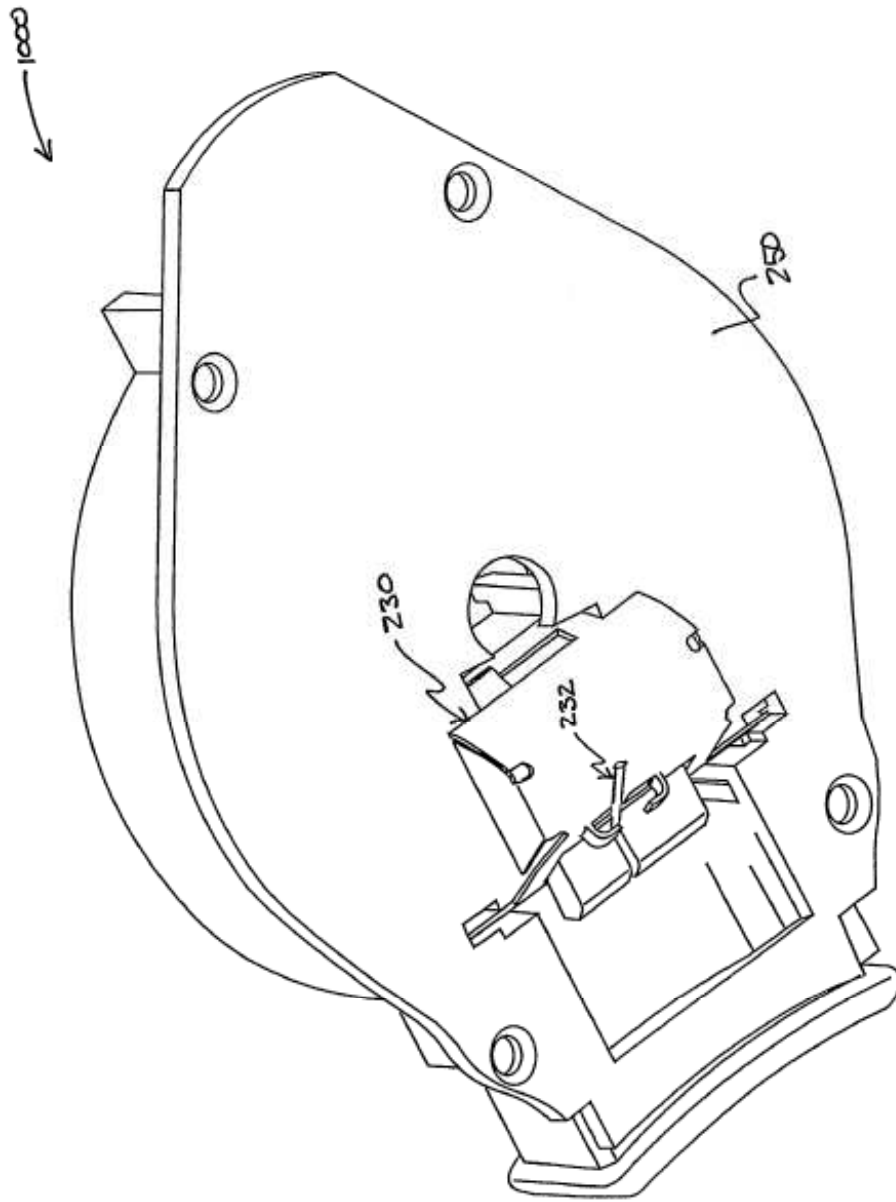


Fig. 17B

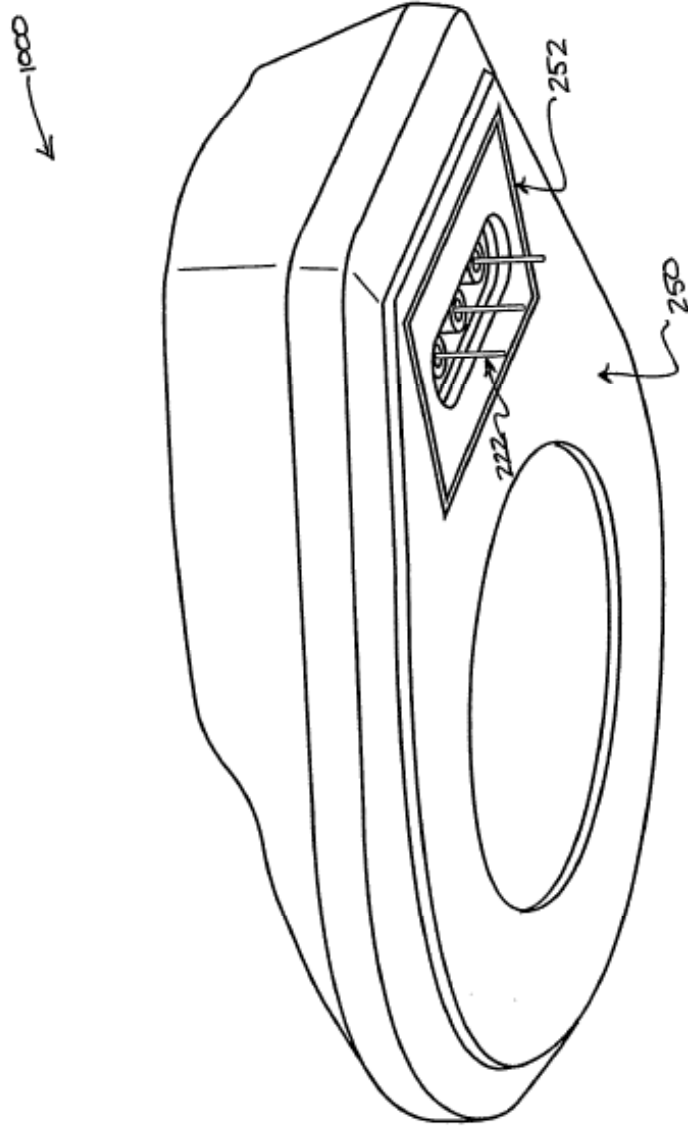


Fig. 18A



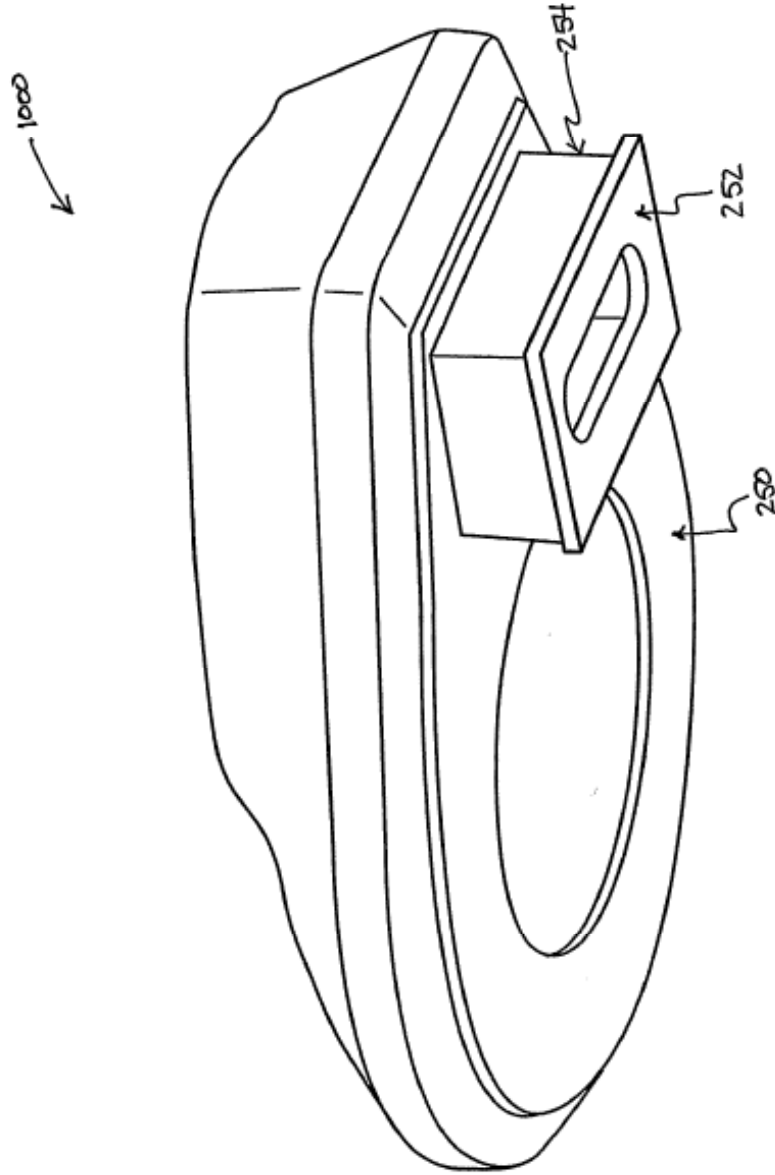


Fig. 18B

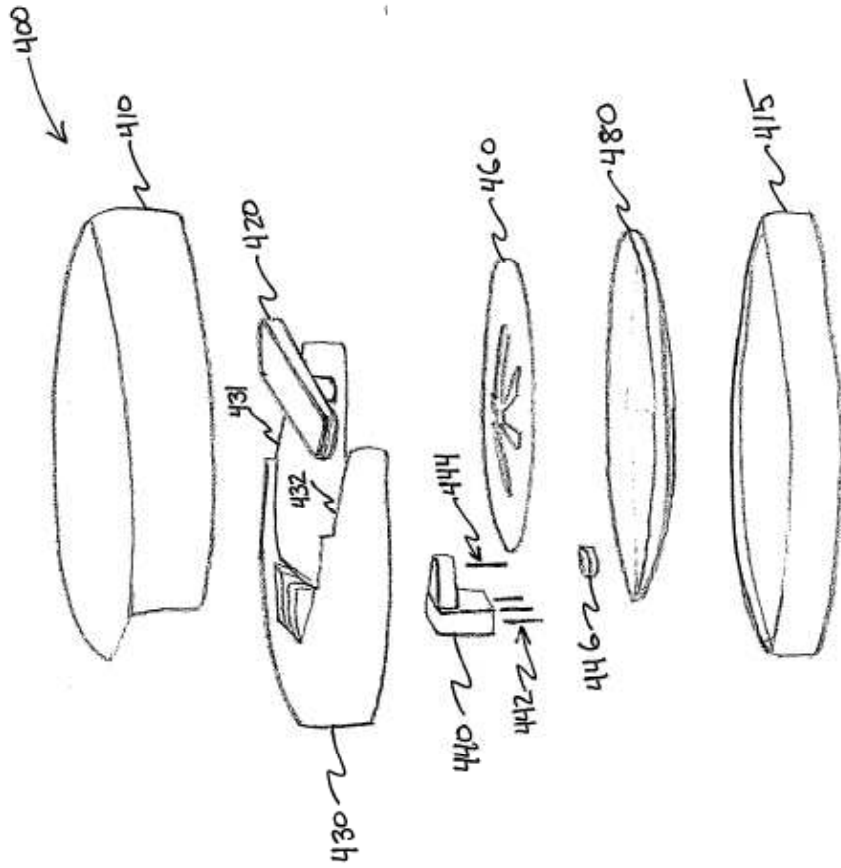


Fig. 19A

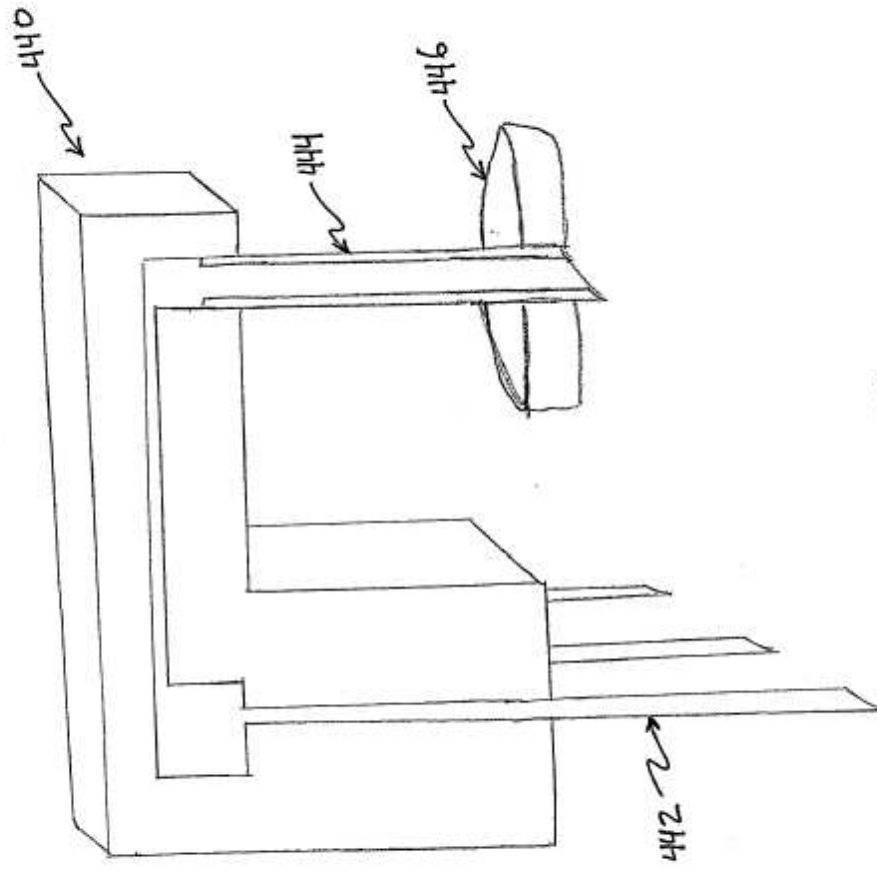


Fig. 19B

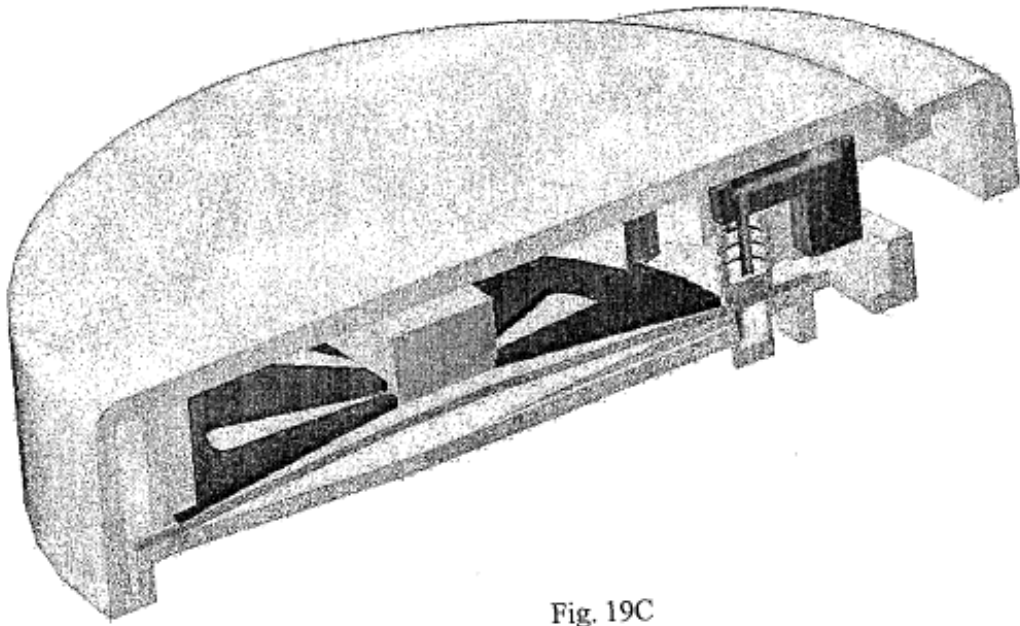


Fig. 19C

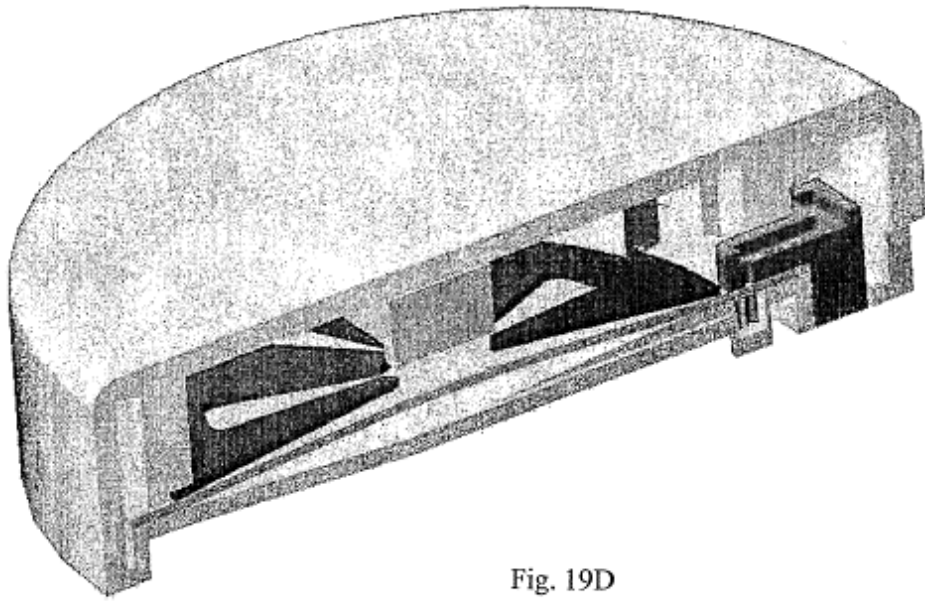


Fig. 19D

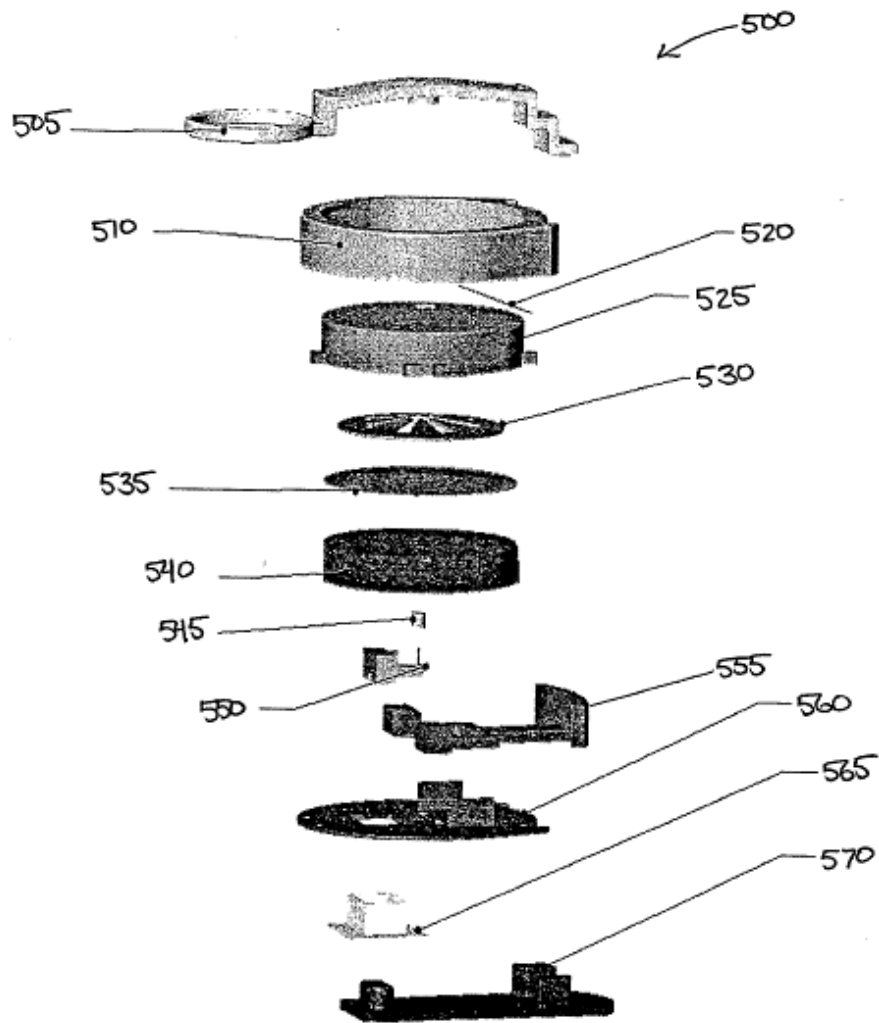


Fig. 20A

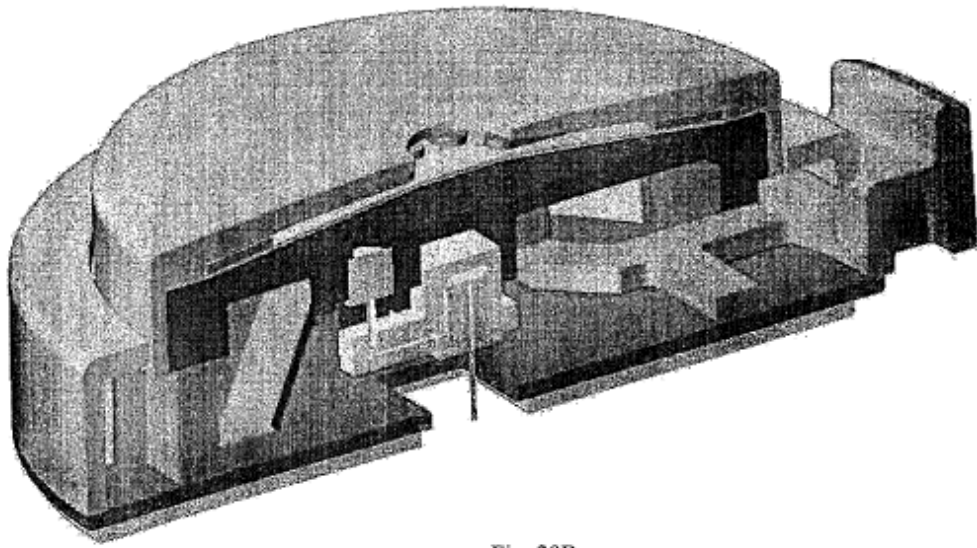


Fig. 20B

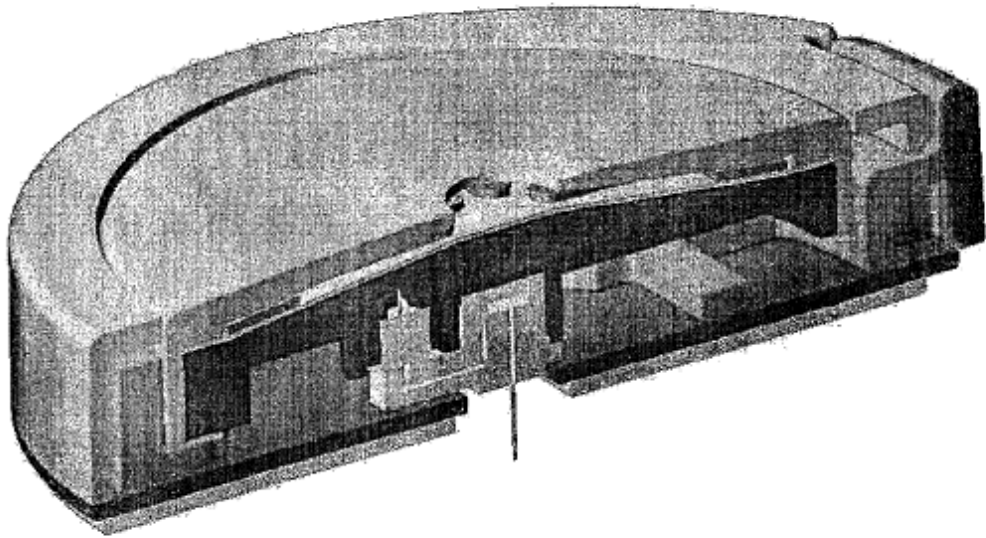


Fig. 20C



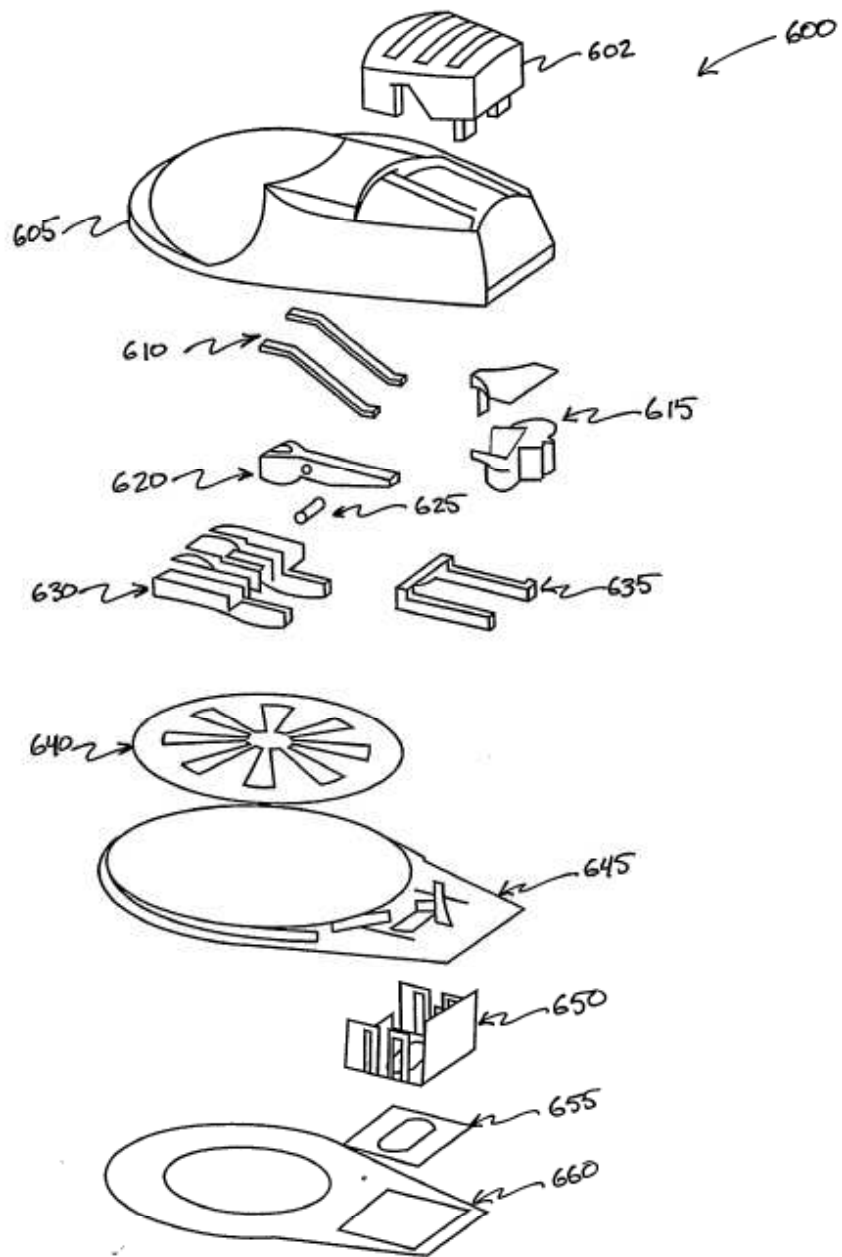


Fig. 21A

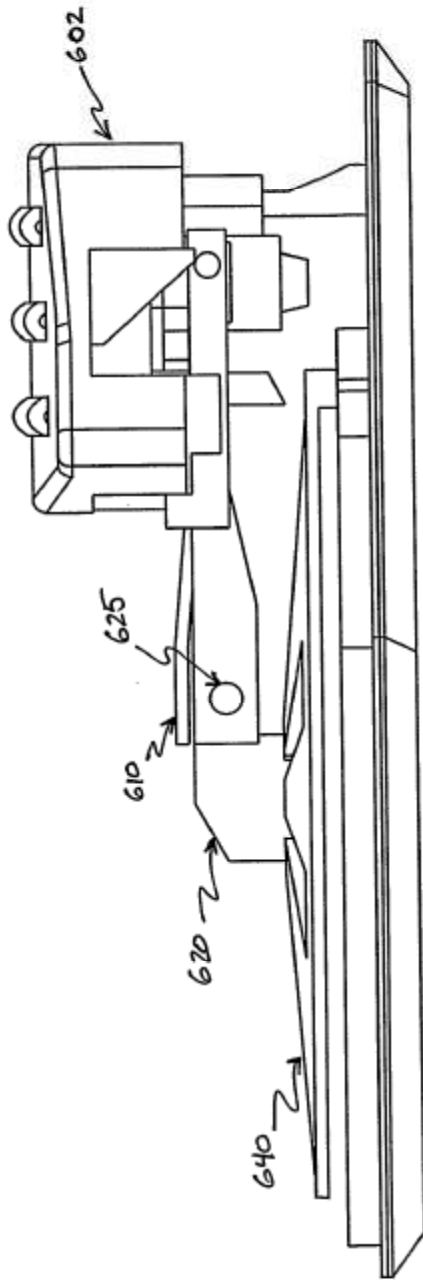


Fig. 21B

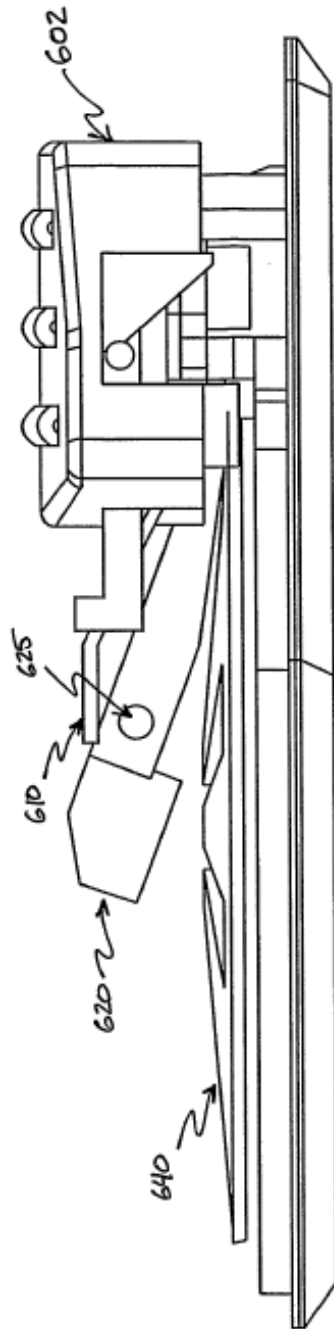


Fig. 21C

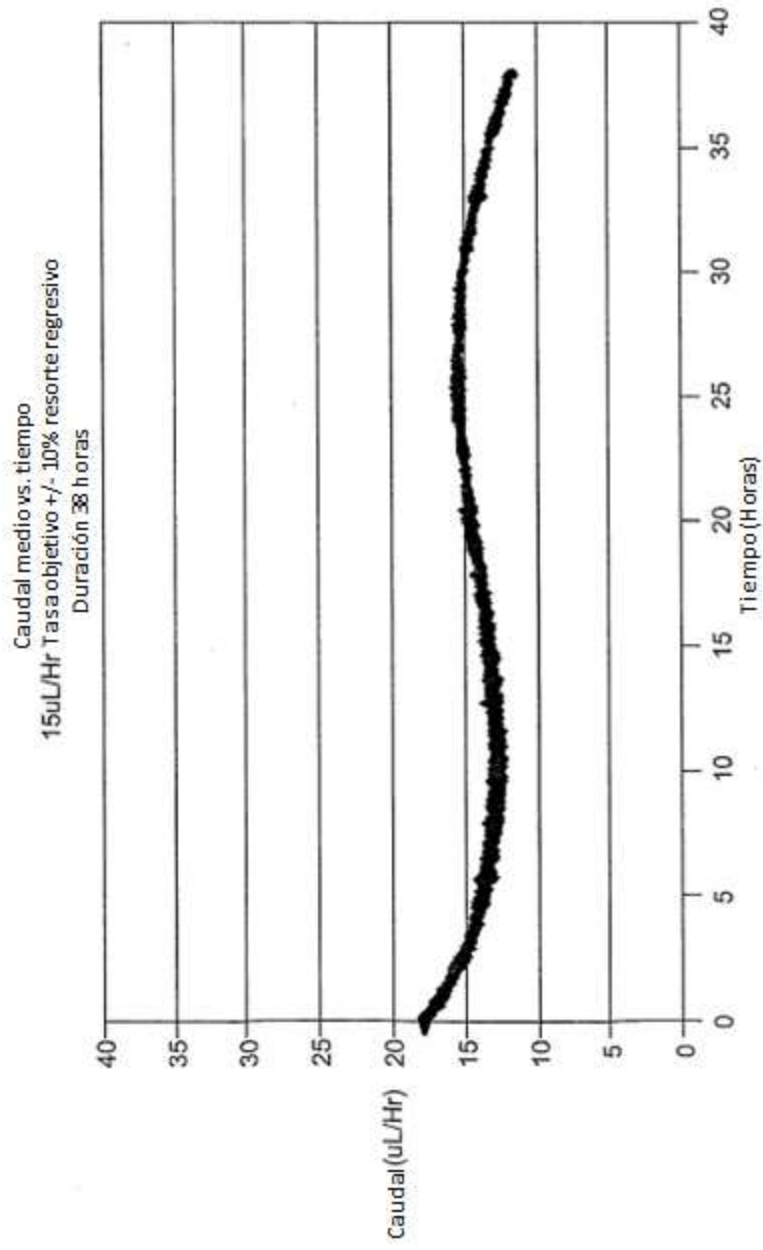


Fig. 22

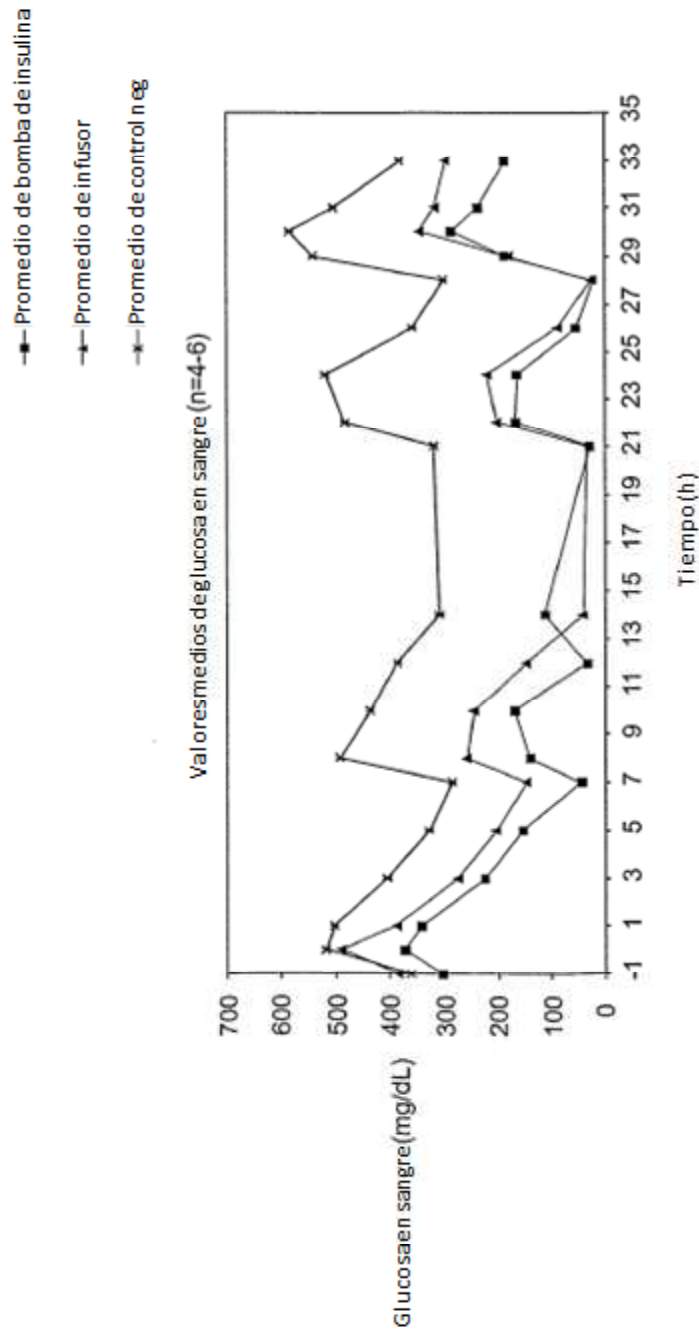


Fig. 23

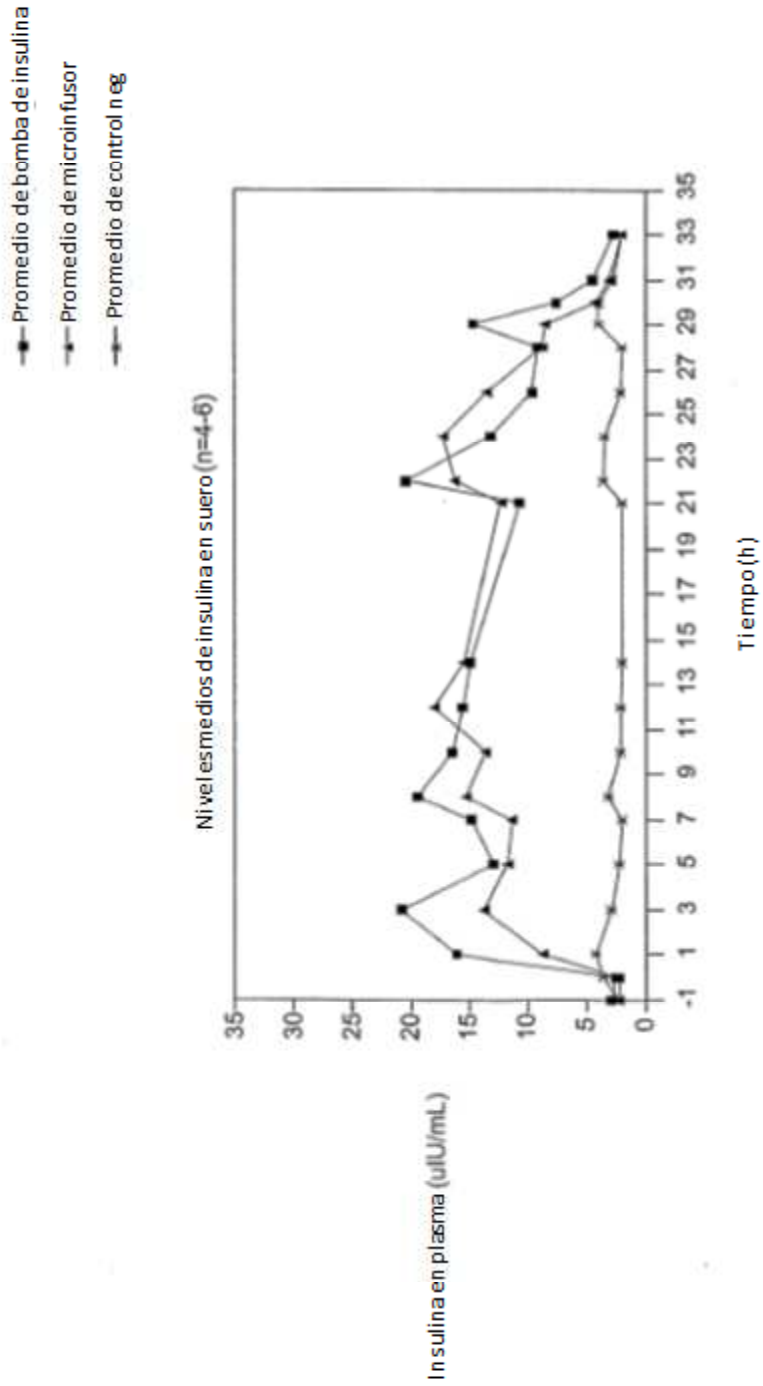


Fig. 24

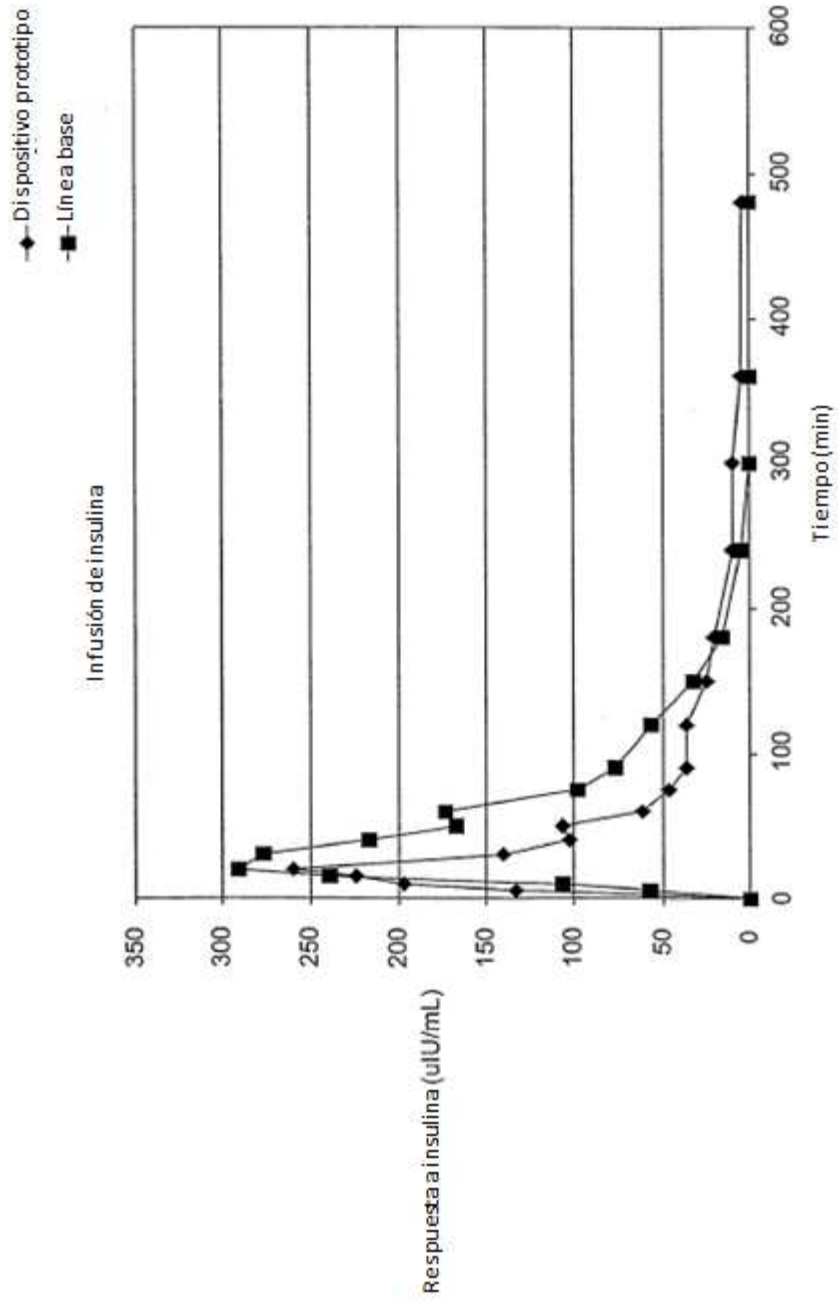


Fig. 25

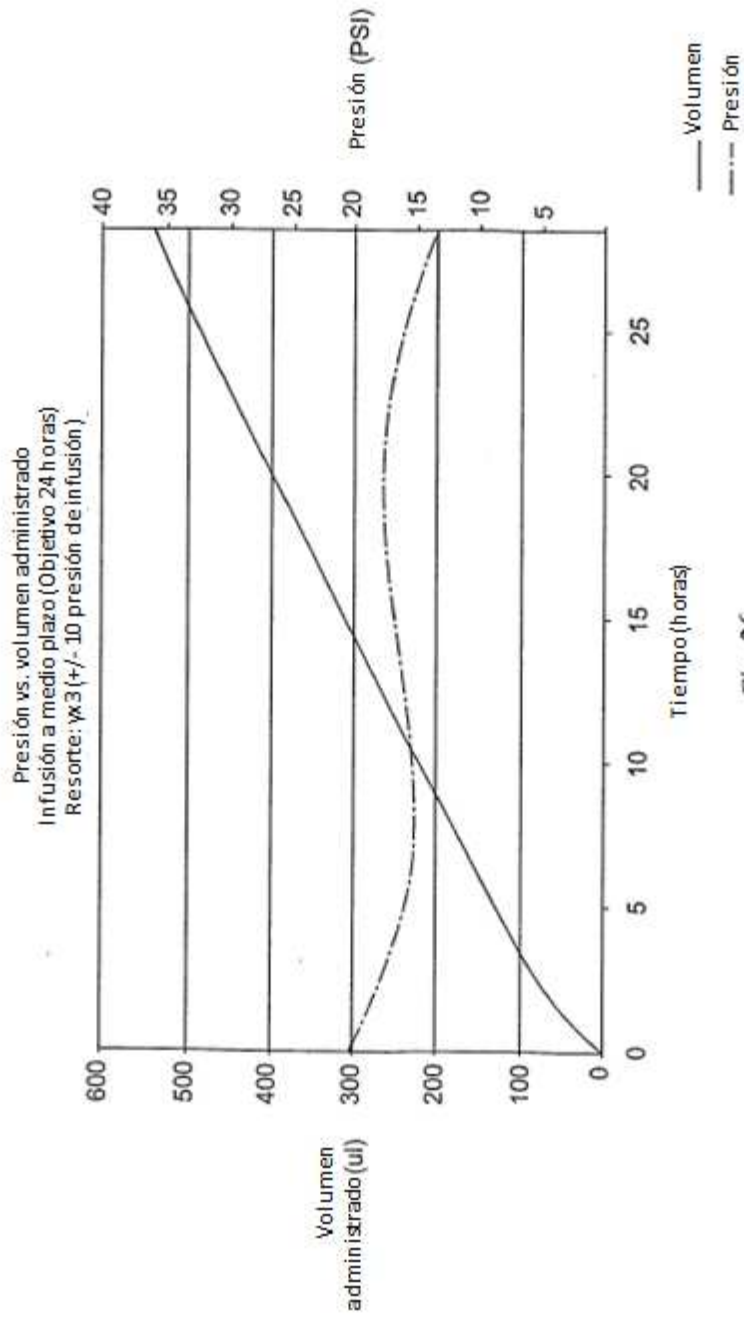


Fig. 26