

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 941 082**

51 Int. Cl.:

A61M 5/20 (2006.01)

A61M 5/30 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017** **PCT/EP2017/084031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18115249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017** **E 17828736 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2023** **EP 3558425**

54 Título: **Inyector sin aguja**

30 Prioridad:

22.12.2016 EP 16206086

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

16.05.2023

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

FACHINGER, VICKY y
COX, ERIK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 941 082 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

Inyector sin aguja

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un inyector sin aguja que tiene un alojamiento que comprende dos o más cámaras separadas definidas dentro de dicho inyector para contener el líquido que se va a inyectar, en donde cada cámara comprende una salida de líquido situada en el extremo frontal del inyector y un elemento de distribución en contacto con el líquido en dicha cámara y que se puede mover en una primera dirección para reducir el volumen de dichas cámaras para hacer que el líquido contenido en las mismas sea expulsado a través de dicha salida de líquido.

Antecedentes

Los dispositivos de inyección sin aguja son conocidos en la técnica para administrar productos medicinales a animales y seres humanos. En lugar de usar una aguja hipodérmica, los dispositivos de inyección sin aguja utilizan un chorro estrecho de un fluido a alta presión que se inyecta a través de la piel.

Un ejemplo convencional de aplicación de los dispositivos de inyección sin aguja es la vacunación masiva en animales. El dispositivo de inyección sin aguja es capaz de administrar una molécula objetivo en varias profundidades de tejido que van desde la dermis hasta el músculo, dependiendo de la fuerza generada por el inyector (Mitrage S., Nat Rev Drug Discov. 2006; 5:543-548; Schramm-Baxter J., *et al.*, J. Control Release, 2004; 97:527-535).

Los dispositivos de inyección sin aguja conocidos comprenden un alojamiento dentro del que se forma una cámara para contener un producto medicinal que se inyecta a través de una salida de distribución fuera de la cámara. También se proporciona un mecanismo de distribución para realizar la inyección del producto medicinal.

Un ejemplo de un dispositivo de inyección sin aguja se divulga en el documento WO03103751. El dispositivo de inyección sin aguja divulgado en este documento comprende una cámara adaptada para contener un producto a inyectar fuera de la cámara a través de una boquilla de descarga. La cámara está conectada a través de una línea de suministro a un depósito que contiene el producto que se va a inyectar. El dispositivo incluye un mecanismo de distribución que comprende una leva motorizada adaptada para desplazar un pistón que está dispuesto en la cámara contra un resorte.

El dispositivo del documento WO03103751 comprende una cámara y una boquilla de descarga, así como un mecanismo de distribución. Cuando se va a inyectar más de una vacuna, es necesario utilizar más de un dispositivo del documento WO03103751 o es necesario cambiar la composición de la vacuna por otra que requiere la limpieza del dispositivo de inyección. En algunos casos, la vacuna combinada o vacunas polivalentes, que comprenden dos o más antígenos diferentes. Desafortunadamente, algunos antígenos pueden no combinarse bien y requieren vacunación separada en sitios de inyección distintos para evitar la interferencia de los antígenos. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración simultánea pero independiente de cuatro vacunas monovalentes diferentes contra el dengue, es decir, suministro multi-monovalente, a las capas dérmicas proporciona a los cuatro virus monovalentes de la vacuna la misma oportunidad de replicarse y provocar una respuesta inmunitaria, evitando así la interferencia observada cuando se administra en una sola formulación tetravalente. Los documentos US2002/0065483 y DE20016079U describen también dispositivos de inyección sin aguja para la administración simultánea pero independiente de múltiples sustancias/dosis.

Por lo tanto, es deseable proporcionar un dispositivo de inyección sin aguja que suministre simultáneamente composiciones a áreas discretas de las capas intradérmicas de la piel. Preferiblemente, las composiciones no interfieren entre sí en las capas intradérmicas de la piel.

Sorprendentemente, se ha encontrado que este objetivo se puede conseguir y, en consecuencia, se pueden superar una o más desventajas de la técnica anterior, proporcionando un inyector sin aguja que comprende dos o más cámaras separadas dentro de dicho inyector para contener el líquido que se va a inyectar, en donde cada cámara comprende una salida de líquido situada en el extremo frontal del inyector; y comprende un elemento de distribución en contacto con el líquido de dichas cámaras para provocar la expulsión del líquido contenido en las mismas a través de dicha salida de líquido. Se ha encontrado que la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es de al menos 20 mm. Se ha encontrado que cuando la distancia entre las salidas de líquido es inferior a 20 mm, se producen reacciones locales en la piel, que son significativamente menores o incluso inexistentes cuando la distancia entre las salidas de líquido es de al menos 20 mm, mientras que el dispositivo sigue siendo fácil de manipular por una sola persona.

El documento WO2014/004462 divulga un dispositivo de suministro de múltiples fármacos capaz de usar uno o más cartuchos de vacunas que tienen microagujas. El dispositivo puede usarse para realizar múltiples suministros de vacunas a la capa intradérmica. La vacuna o fármaco se suministra a través de microagujas y, por lo tanto, no necesita agujas. Además, los cartuchos están separados a una distancia de menos de 1 cm de los cartuchos de fármacos

adyacentes.

El documento US2006/011663 describe un inyector sin aguja que comprende una pluralidad de boquillas. Las boquillas están conectadas a una sola cavidad interior que está conectada a una sola ampolla. Las dos boquillas están separadas 4,39 mm (0,173 pulgadas). El objetivo es suministrar dosis más pequeñas a través de la pluralidad de boquillas en comparación con la misma dosis total suministrada a través de una sola ampolla de boquilla. La configuración permite que el componente de manipulación de fluidos de múltiples boquillas se use en aplicaciones de dosis más altas, tal como una aplicación de dosificación de 1 ml sin suministrar un bolo grande en un solo sitio de inyección.

Sumario de la invención

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un inyector sin aguja que tiene un alojamiento en donde el alojamiento comprende dos o más cámaras separadas que están definidas dentro de dicho inyector para contener el líquido que se va a inyectar. Cada cámara comprende una salida de líquido y un elemento de distribución. Las salidas de líquido están ubicadas en el extremo frontal del inyector. El elemento de distribución está en contacto con el líquido en dichas cámaras y se puede mover en una primera dirección para reducir el volumen de dicha cámara para hacer que el líquido contenido en la misma sea expulsado a través de dicha salida de líquido. El inyector sin aguja comprende además un medio de accionamiento para accionar dicho inyector. La distancia entre la salida de líquido de cada una de dichas cámaras es de al menos 20 mm. Se ha encontrado que cuando las salidas de líquido de cada cámara están separadas al menos 20 mm, el líquido de cada cámara se administra al sujeto en posiciones discretas y no se observa interferencia. También se ha encontrado que si las salidas de líquido de cada cámara están separadas por al menos 20 mm menos o incluso ninguna reacción local se produce en el sujeto. Adecuadamente, la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es de al menos 25 mm, al menos 27 mm, al menos 29 mm, al menos 32 mm, al menos 35 mm, al menos 40 mm, al menos 45 mm o al menos 50 mm.

Como se ha indicado anteriormente, fue sorprendente que fuera posible suministrar dos líquidos diferentes a un sujeto en posiciones discretas de forma que la interferencia de los líquidos y las reacciones locales sean mínimas, donde al mismo tiempo las dos cámaras separadas pueden colocarse en un alojamiento de un dispositivo de inyección y donde todavía es posible manipular este dispositivo de inyección sin mucho esfuerzo. Se ha encontrado que si la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es inferior a 100 mm, todavía es posible usar el dispositivo de inyección sin mucho esfuerzo por parte de un experto. Por lo tanto, preferiblemente la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es inferior a 100 mm, inferior a 95 mm, inferior a 90 mm, inferior a 85 mm, inferior a 80 mm, inferior a 75 mm, inferior a 70 mm, inferior a 65 mm, o inferior a 60 mm.

Cualquier tipo de inyector sin aguja que comprenda dos o más cámaras para contener líquidos y cada cámara comprenda una salida de líquido desde la que se expulsa el líquido puede usarse de acuerdo con la invención y sus realizaciones siempre que la distancia entre las salidas de líquido de las cámaras sea como se indica.

Un inyector sin aguja adecuado que se puede usar en la presente invención y sus realizaciones es un inyector en donde el elemento de distribución es un pistón accionado por resorte que se mueve en dicha cámara por el resorte en la primera dirección a una posición preferida en la que el volumen de dicha cámara está en un mínimo y el resorte está casi descargado, y cuyo pistón se puede mover en una segunda dirección opuesta a la primera dirección mediante la actuación de los medios de accionamiento mientras contrarresta una fuerza del resorte y mueve el pistón a una posición no preferida en la que se carga el resorte. Adecuadamente, el pistón se fija a un elemento móvil que tiene un seguidor de leva colocado en dicho elemento, y el medio de accionamiento está conectado a una leva giratoria que tiene un punto más alto y un punto más bajo inmediatamente después de dicho punto más alto, leva que coopera con dicho seguidor de leva, a fin de hacer que el giro de la leva se convierta en movimiento longitudinal del elemento y del pistón que se encuentra fijado a dicho elemento.

El inyector de la presente invención y de las realizaciones de la misma comprende al menos dos cámaras; sin embargo, es ventajoso que la distribución del líquido se accione mediante una sola medida, tal como un interruptor o un disparador. En un caso de este tipo, la persona que usa el inyector solo necesita accionar el inyector una vez para poder administrar dos o más líquidos diferentes simultáneamente. Por lo tanto, se proporciona un inyector sin aguja de acuerdo con la invención y las realizaciones, en donde los elementos de distribución son accionados por un solo disparador. Adecuadamente, el inyector sin aguja de acuerdo con la invención y/o las realizaciones comprende un único medio de accionamiento para accionar dicho inyector.

Ventajosamente, el inyector puede estar provisto de un cartucho o recipiente o vial que contiene un líquido que se va a inyectar, de forma que el dispositivo puede usarse varias veces con diferentes líquidos. Preferiblemente, el inyector está dispuesto para poder alojar un cartucho, recipiente o vial que contiene un líquido y comprende una entrada de líquido en la cámara. Por lo tanto, se proporciona un inyector sin aguja de acuerdo con la invención y las realizaciones en donde cada una de las cámaras tiene una entrada de líquido que está dispuesta para permitir que el líquido entre en la cámara cuando se desee. Deseablemente, el inyector comprende líneas de suministro que pueden conducir fluido desde el recipiente, cartucho o vial que contiene un líquido hasta las entradas de líquido. Por lo tanto, se proporciona un inyector sin aguja de acuerdo con la invención y las realizaciones en donde para cada cámara se

proporciona una línea de suministro para dejar entrar líquido en la cámara.

Adecuadamente, se puede desear un mecanismo de seguridad para que el inyector solo pueda expulsar fluido cuando haya fluido presente en el inyector para evitar una activación "en vacío" que pueda causar daños al inyector y a la persona que manipula la inyección. Adecuado, el inyector sin aguja comprende un sensor que puede detectar líquido en la línea de suministro. Adecuadamente, el inyector sin aguja comprende uno o más sensores que pueden detectar líquido en la línea de suministro para cada una de dichas cámaras. Adecuadamente, el funcionamiento de los medios de accionamiento depende del uno o más sensores, por ejemplo, a través de un medio de conmutación o un medio de bloqueo.

También puede ser ventajoso que el inyector solo pueda expulsar fluidos cuando el inyector se presiona contra la piel de un sujeto. Una acción de este tipo puede ser realizada adecuadamente por un sensor de presión, por ejemplo, cerca de las boquillas o salidas de líquido. Adecuadamente, el sensor de presión solo permitirá expulsar fluidos cuando el inyector se presione con suficiente presión sobre la piel del sujeto y/o cuando esté en la posición correcta. Adecuadamente, el sensor de presión está conectado a un medio de conmutación que controla el medio de accionamiento y/o la fuente de alimentación. Por lo tanto, se proporciona un inyector sin aguja de acuerdo con la invención y las realizaciones, en donde el inyector comprende un sensor de presión para detectar la presión axial, sensor de presión que está conectado a un primer medio de conmutación dentro del alojamiento que está conectado a los medios de accionamiento y a una fuente de alimentación para dicho medio de accionamiento, y primer medio de conmutación que es capaz de establecer contacto entre el medio de accionamiento para accionar dicho inyector y la fuente de alimentación cuando el sensor de presión es accionado por una cantidad seleccionada de presión axial. Adecuadamente, para cada salida de líquido de cada cámara se proporciona un sensor de presión para garantizar que cada salida esté colocada correctamente antes de que se active la inyección. Sin embargo, también se prevé un único sensor de presión que sea capaz de detectar la posición correcta del inyector en la piel del sujeto.

También se puede preferir que haya un interruptor disparador que pueda ser controlado por la persona que usa el inyector de manera que la persona pueda controlar si se inyecta fluido o no. Adecuadamente, el interruptor disparador está conectado a un medio de conmutación que controla el medio de accionamiento y/o la fuente de alimentación. Por lo tanto, se proporciona un inyector sin aguja de acuerdo con la invención y/o las realizaciones que comprende un interruptor disparador, interruptor disparador que está conectado a un segundo medio de conmutación dentro del alojamiento que está conectado a los medios de accionamiento y a una fuente de alimentación para dichos medios de accionamientos, caracterizado por que en el estado accionado del interruptor disparador, el segundo medio de conmutación está habilitado para establecer contacto entre la fuente de alimentación y los medios de accionamiento para accionar el inyector y segundo medio de conmutación que es capaz de establecer contacto entre los medios de accionamiento para accionar dicho inyector y la fuente de alimentación cuando el gatillo es accionado por una cantidad seleccionada de presión sobre el gatillo.

Descripción detallada

La presente invención se puede describir adecuadamente mediante la figura 1. Aquí se indican las dos cámaras separadas (11). La figura 2 muestra después las salidas de líquido (1), el alojamiento (2, 3). La distancia entre las salidas de líquido es la distancia entre las pequeñas aberturas por donde se va a expulsar el líquido (1). Esta distancia es de al menos 20 mm, preferiblemente al menos 22 mm, más preferiblemente al menos 26 mm, más preferiblemente al menos 28 mm, más preferiblemente al menos 30 mm, más preferiblemente al menos 34 mm, más preferiblemente al menos 36 mm, más preferiblemente al menos 38 mm, más preferiblemente al menos 42 mm, más preferiblemente al menos 44 mm, más preferiblemente al menos 46 mm, más preferiblemente al menos 48mm.

Se ha encontrado que si la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es inferior a 100 mm, todavía es posible usar el dispositivo de inyección sin mucho esfuerzo por parte de un experto. Por lo tanto, preferiblemente la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es inferior a 100 mm, inferior a 98 mm, inferior a 96 mm, inferior a 94 mm, inferior a 92 mm, inferior a 88 mm, inferior a 84 mm, inferior a 78 mm, inferior a 74 mm, inferior a 72 mm, inferior a 68 mm, inferior a 64 mm, o inferior a 62 mm.

Cada cámara comprende una salida de líquido y un elemento de distribución. El elemento de distribución está en contacto con el líquido en dichas cámaras y se puede mover en una primera dirección para reducir el volumen de dicha cámara para hacer que el líquido contenido en la misma sea expulsado a través de dicha salida de líquido. Adecuadamente, el elemento de distribución es un pistón accionado por resorte que se mueve en dicha cámara por el resorte en la primera dirección a una posición preferida en la que el volumen de dicha cámara está en un mínimo y el resorte está casi descargado, y cuyo pistón se puede mover en una segunda dirección opuesta a la primera dirección mediante la actuación de los medios de accionamiento mientras contrarresta una fuerza del resorte y mueve el pistón a una posición no preferida en la que se carga el resorte. La ventaja de tal elemento de distribución es que se evita un elemento de impacto separado que provoque el movimiento del elemento de distribución. Una construcción particularmente adecuada del inyector sin aguja de acuerdo con la invención está caracterizada por que el pistón está fijado a un elemento móvil que tiene un seguidor de leva colocado en dicho elemento, y por que los medios de accionamiento están conectados a una leva giratoria que tiene un punto más alto y un punto más bajo inmediatamente después de dicho punto más alto, leva que coopera con dicho seguidor de leva, a fin de hacer que el giro de la leva

se convierta en movimiento longitudinal del elemento y del pistón que se encuentra fijado a dicho elemento.

Adecuadamente, al menos parte de la entrada de líquido de la cámara está formada por el extremo frontal del pistón. Esta construcción ofrece algunas ventajas que resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción. Además, al menos parte de la entrada de líquido de la cámara puede estar formada por un orificio central que se extiende a través de al menos parte del pistón, orificio central que tiene una salida a la cámara. Esta construcción ofrece algunas ventajas adicionales que resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción. Es ventajoso que cerca de la posición no preferida del pistón, el orificio central esté en comunicación fluida abierta con una línea de suministro para el fluido.

Los beneficios de la construcción antes mencionada se logran completamente cuando la línea de suministro tiene una salida adyacente a la que se proporcionan órganos de sellado, que cooperan con el pistón y que el pistón está provisto de al menos un canal esencialmente radial que se extiende hasta el orificio dentro del pistón y cuyo canal tiene una abertura en la circunferencia del pistón que está en comunicación fluida abierta con la salida del suministro línea sólo cuando el pistón está cerca de la posición no preferida. Adecuadamente, los órganos de sellado son juntas tóricas y el pistón se puede mover a través de dichas juntas tóricas.

Dependiendo totalmente de la posición que adopte el pistón con respecto a la apertura de la línea de suministro, las cámaras se pueden llenar después con líquido para su uso con fines de inyección. Mientras se retrae el pistón de la posición preferida a la posición no preferida, la salida de líquido de cada una de las cámaras puede cerrarse por la acción de una válvula de retención.

En consecuencia, la retracción del pistón provoca una depresión en las cámaras. En el momento en que el pistón asume o está cerca de la posición no preferida, el líquido para fines de inyección fluye desde la salida de la línea de suministro a través del canal radial del pistón y perfora la cámara bajo la influencia de la subpresión que está presente en cada una de dicha cámara.

Otra ventaja de las construcciones antes indicadas es la siguiente: Cuando el pistón está en la posición no preferida y el inyector sin aguja está listo para funcionar para que el líquido sea expulsado a través de las salidas de líquido del inyector, el pistón puede acelerarse inicialmente para reducir el volumen de la cámara en la que está contenido el líquido, aceleración que puede ocurrir sin mucha pérdida o fricción. La cantidad de líquido de acceso en cada una de las cámaras que de otro modo restringiría la aceleración del pistón puede salir inicialmente de cada una de las cámaras a través del orificio central y el canal radial del pistón por medio de su comunicación fluida abierta con la línea de suministro para el fluido. Esto puede continuar hasta el momento en que el pistón haya abandonado la posición no preferida hasta tal punto que se pierda la comunicación fluida abierta del canal radial del pistón con la salida de la línea de suministro.

Adecuadamente, la línea de suministro está provista de un sensor para detectar la presencia de líquido con fines de inyección, mientras que el funcionamiento de los medios de accionamiento depende del sensor. Puede ser deseable además que los medios de accionamiento estén habilitados para hacer que el motor se habilite cuando el sensor detecta líquido con fines de inyección. Cuando eso sucede, el elemento móvil y el pistón conectado a él disminuyen progresivamente el volumen de cada una de dichas cámaras. Inicialmente el pistón se acelera después rápidamente debido a que la cantidad de líquido de acceso en la cámara puede salir de dicha cámara a través del orificio central, el canal radial conectado al mismo y desde allí a través de la salida de regreso a la línea de suministro. Con el movimiento continuo del pistón, el canal radial se mueve más allá de la junta tórica izquierda y cierra la comunicación de fluido abierta entre el orificio central y la salida de la línea de suministro, lo que finalmente expulsa el líquido contenido en la cámara mientras pasa el no- válvula de retorno para efectuar una inyección con ese líquido. Posteriormente, el motor puede retraer el pistón de su posición preferida a la que llegó cuando el volumen de la cámara es mínimo para volver a la posición inicial para repetir la operación de inyección.

El sensor puede, por ejemplo, ser una combinación de un diodo emisor de luz (LED) y un detector sensible a la luz opuesto al LED, colocado sobre la línea de suministro. La línea de suministro está preferiblemente hecha de un material transparente tal como Teflón.

Si no hay líquido o un líquido de limpieza incoloro, como agua, en la línea de suministro, la luz del LED será detectada por el sensor sensible a la luz. Sin embargo, si un líquido para fines de inyección pasa por el sensor, el sensor detectará menos o ninguna luz del LED. Esto se debe al hecho de que el líquido para inyección es, por naturaleza, prácticamente siempre opaco.

El funcionamiento del inyector sin aguja de acuerdo con la invención puede ser idéntico al modo de funcionamiento del inyector sin aguja de acuerdo con la técnica anterior. Por ejemplo, esta operación puede depender de que la parte del extremo frontal se coloque bajo presión contra la epidermis de un animal. Un elemento de distribución adecuado se describe en el documento WO03103751 o en el documento WO9813085.

En algunas realizaciones, el inyector comprende un interruptor disparador. En el estado accionado del interruptor disparador, los medios de conmutación están habilitados para establecer contacto entre una fuente de alimentación y los medios de accionamiento para accionar el inyector para hacer que el líquido sea expulsado de la cámara a través

de dicha salida de líquido, y que los medios de conmutación inhabiliten aún más contacto entre la fuente de alimentación y los medios de accionamiento hasta que al menos el interruptor disparador ya no esté accionado y devuelva el inyector al estado descargado.

5 El inyector también puede tener un sensor de presión. Ventajosamente, el sensor de presión es una porción frontal que se puede mover con respecto al alojamiento por la cantidad seleccionada de presión axial desde una posición descargada a una cargada. En la figura 3 se muestra un ejemplo que muestra una vista superior de un inyector de acuerdo con la invención y realizaciones del mismo. En la figura 3 el sensor de presión (12) está posicionado en la porción frontal del inyector y se puede mover con respecto al alojamiento aplicando presión, por ejemplo, cuando el
10 inyector se presiona contra la piel del animal que se va a inyectar. El sensor de presión puede ser electrónico o una solución mecánica simple, como una varilla que se extiende desde el alojamiento; sin embargo, una solución mecánica fiable y preferida se caracteriza porque el sensor de presión es una parte frontal que se puede mover con respecto al alojamiento por la cantidad seleccionada de presión axial de una posición descargada a una cargada.

15 En un ejemplo, el inyector se puede describir como sigue: El inyector comprende un alojamiento (2, 3) al que se une una porción frontal móvil 12 que se puede mover en la dirección del alojamiento cuando se carga debido a la colocación contra la epidermis de un ser humano, animal o planta. Un resorte a través de una varilla y un resorte a través de un pasador obligan a la porción frontal 12 a asumir la posición descargada distante del alojamiento (2, 3). Esta posición se muestra en el dibujo de la figura 3. El extremo frontal soporta un cilindro con una cámara 11 para el líquido, en cuyo
20 cilindro se puede ubicar un pistón de forma sellada. El pistón es preferiblemente hueco, pero cerrado en ambos extremos, en el caso del extremo derecho por un tapón duro. El cilindro se puede conectar a través de una válvula de retención, empujada a su posición cerrada por un resorte de compresión, y un tubo a un depósito que contiene un líquido para ser inyectado. El depósito tiene ventajosamente una entrada de aire para permitir que el aire entre en la botella a medida que se distribuye el líquido de la misma. Una boquilla de descarga 4 está sellada conectada a la
25 cámara 11 dentro del cilindro, y una válvula de retención, empujada a su posición cerrada por un resorte de compresión, evita que entre aire en el cilindro durante la carrera de inducción.

El pistón puede estar suelto dentro de un agujero en el extremo de una biela, para que pueda moverse libremente en dirección longitudinal. Se puede fijar un pasador al pistón, extendiéndose el pasador radialmente desde el mismo en
30 lados opuestos del mismo. El pasador se desliza en una ranura en una biela. La biela se ubica de forma deslizante en cojinetes y es empujada hacia delante por un resorte de compresión.

Un conjunto de motor y caja engranajes se puede colocar debajo de las dos cámaras. El motor se describe a continuación como eléctrico, pero podría ser de algún otro tipo, por ejemplo, a gasolina.

35 En una realización particular, en la posición semicargada el volumen de la cámara está cerca de su máximo debido al hecho de que en esta posición el elemento impactante o pistón se retira en gran parte del área de esta cámara. En una realización alternativa que tiene la porción frontal en la posición descargada, el pistón llenaría en gran parte el área de esta cámara. Cuando en esta última realización del inyector de acuerdo con la invención la porción frontal se desplaza después hacia el alojamiento, se activa un interruptor. Esto pone los medios de conmutación, por ejemplo, un circuito lógico o un pequeño microprocesador, en un estado habilitado para establecer contacto entre una fuente de alimentación y los medios de accionamiento. El funcionamiento del inyector puede requerir además la activación de un interruptor disparador 5 que proporcione una entrada de habilitación para los medios de conmutación antes
40 mencionados. En una realización alternativa, los medios de conmutación 5 podrían habilitarse únicamente mediante un interruptor para establecer contacto entre la fuente de alimentación y los medios de accionamiento. Por ejemplo, el interruptor disparador lleva el inyector a una posición semicargada hasta que también la porción frontal se mueva de la posición descargada a su posición cargada. En esta última situación, el inyector solo expulsará el fluido si se produce el accionamiento simultáneo del interruptor (por el interruptor disparador) y la porción frontal (por la presión del sensor).

50 El accionamiento mencionado anteriormente de los medios de accionamiento puede efectuar el movimiento de la varilla o del elemento de impacto alejándolo del pistón o del elemento de distribución contra la fuerza de empuje proporcionada por el resorte. A medida que la biela se retrae, el pistón inicialmente permanece estacionario, hasta que los extremos izquierdos de las ranuras de la biela entren en contacto con los pasadores en el pistón. A continuación, el pistón se desplaza con la biela y extrae el líquido de inyección de un depósito a través de la línea de suministro hacia la cámara. Esto afecta a la liberación de la varilla o elemento de impacto para permitir que se desplace hacia el pistón e impacte contra el mismo para hacer que el líquido que ha entrado en la cámara sea expulsado de la misma a través de la salida de líquido. Después de la liberación del líquido de la cámara a través de la salida de líquido, los medios de conmutación inhabilitan el contacto adicional entre la fuente de alimentación y los medios de accionamiento hasta que al menos la porción frontal haya asumido de nuevo la posición descargada.

60 Adecuadamente, el inyector de la presente invención y/o sus realizaciones están adaptados para inyectar el producto medicinal a través de la piel transdérmica, intradérmica, subcutánea o intramuscularmente. Una sustancia o producto medicinal se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que pueden usarse para prevenir o tratar una afección, incluyendo enfermedades, es decir, para ayudar a prevenir, mejorar, tratar o curar la afección. Una sustancia de este tipo puede ser, por ejemplo, un compuesto químico, farmacéutico o biológico, tal como un péptido o proteína natural o sintética, un (poli)sacárido o cualquier otra molécula orgánica o inorgánica, un microorganismo muerto o vivo,
65

tal como bacterias, virus, hongo, fagos, parásitos, etc. El producto medicinal puede ser suministrado en un recipiente, tal como una botella o vial. Adecuadamente, el recipiente se coloca en el receptáculo de recipientes (7). La figura 4 muestra un receptáculo de recipientes de este tipo adaptado para contener dos recipientes simultáneamente. Las agujas de suministro (10), como se indica en la figura 4, pueden penetrar en el recipiente para permitir que el fluido del recipiente fluya a través de la línea de suministro a la cámara.

A pesar de lo anterior, el recipiente puede contener también productos de limpieza como tales líquidos o soluciones desinfectantes, por ejemplo, alcohol de bencilo, para descontaminar y limpiar el dispositivo antes y después de las sesiones de inyección, por ejemplo, las sesiones de vacunación.

El receptáculo de recipientes puede contener diferentes tipos de recipientes. Ejemplos de recipientes que se pueden recibir en el receptáculo de recipientes son viales, matraces o similares que son bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos recipientes para contener los productos medicinales que se van a inyectar pueden ser de distinta naturaleza. Por ejemplo pueden ser de vidrio o materiales plásticos tal como, por ejemplo, HDPE (Polietileno de Alta Densidad), LDPE (Polietileno de Baja Densidad), PP (Polipropileno), PET (Tereftalato de Polietileno), etc.

Como se usa en el presente documento, la inyección consiste en administrar dicho producto medicinal a un animal a través de la piel (es decir, vía transdérmica), y en concreto por vía intradérmica. La administración intramuscular o subcutánea también puede ser posible dependiendo de los parámetros de inyección (presión de inyección, volumen de inyección, diámetro de la boquilla) que se pueden fijar en el dispositivo.

Los signos de referencia relacionados con dibujos y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son únicamente para intentar aumentar la inteligibilidad de la reivindicación, y no se interpretarán como una limitación del alcance de la reivindicación.

La invención se describirá ahora con más detalle los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Un total de 60 cerditos con anticuerpos (MDA) contra PCV2 se distribuyeron en 6 grupos de tratamiento: seis grupos de 10 cerditos cada uno. Todos los grupos fueron vacunados sin agujas cuando los cerditos tenían aproximadamente tres semanas de edad. Los cerditos de los grupos 1 al 4 fueron vacunados a 0, 1, 2 y 3 mm de distancia de la piel con una dosis única de Porcilis PCV ID (0,2 ml). Los cerditos de los grupos 5 a 8 fueron vacunados con Lawsonia Freeze Dried (LFD) mezclado con Porcilis PCV ID (0,2 ml) a 0, 1, 2, 3 cm del sitio de administración de Porcilis M Hyo ID ONCE (0,2 ml). Todas las vacunas del grupo 1-8 se administraron en el lado derecho del cuello. Los cerditos del grupo 9 fueron vacunados simultáneamente con Porcilis PCV ID mezclado con LFD (0,2 ml) en el lado derecho del cuello y Porcilis M Hyo ID ONCE (0,2 ml) en el lado izquierdo del cuello. El grupo 10 no se vacunó (grupo de control).

Todos los cerditos fueron observados diariamente después de la vacunación en busca de signos clínicos. Las reacciones locales se vigilaron por palpación cada dos días, a partir del día de la vacunación hasta 28 días después de la vacunación. Se recogieron muestras de suero de todos los animales el día de la vacunación así como 3 y 4 semanas después de la vacunación. Las muestras se analizaron en busca de anticuerpos contra PCV2 y se compararon entre sí.

Después de la vacunación, la gravedad de las reacciones locales con animales vacunados solo con Porcilis PCV ID (grupos 1-4) con distancia regulada de la piel fue inferior a 0,7 cm con una reacción local máxima de 4 cm (grupo 3). Para los grupos en los que Porcilis PCV ID se mezcló con LFD y se vacunaron al mismo tiempo con Porcilis M Hyo ID ONCE (grupo 5-8) fue el más alto en el grupo 6 (tamaño máximo medio de 2,1 cm). Las reacciones locales más bajas se dieron en el grupo que fue vacunado al mismo tiempo (grupo 9). Las reacciones locales máximas medio fueron comparables entre los otros grupos de prueba (entre 1,2 y 1,6 cm)

En el momento de la vacunación (SD0), el título medio de anticuerpos Ig totales frente a PCV2 fue moderado en todos los grupos (medio de 8,1 log₂) y todos los animales dieron negativo para anticuerpos PCV2 IgM.

Después de la vacunación, el título medio de anticuerpos totales contra PCV2 se mantuvo similar en todos los grupos vacunados y disminuyó en el grupo de control. Tres y cuatro semanas después de la vacunación (SD21 y SD28), los grupos 2 (PCV ID 1 mm) y 4 (PCV ID 3 mm) tuvieron una respuesta de IgM ligeramente más débil que todos los demás grupos vacunados. El resto de los grupos vacunados tuvieron una respuesta IgM del 90-100 %.

Al comienzo del estudio, entre el 30-50 % de todos los animales tenían anticuerpos contra M Hyo. Después de la vacunación en 3sdv, el 0 % de los animales fueron positivos frente a M Hyo. A las 4sdv, el 10 % de los animales del grupo 5 y 7 fueron positivos y el 20 % de los animales del grupo 9 fueron positivos para anticuerpos contra M Hyo.

Al comienzo del estudio, todos los animales dieron negativo para anticuerpos contra Lawsonia. Durante el transcurso

del estudio, el porcentaje de animales positivos en los grupos con el inyector Twin (5, 6, 7 y 8) aumentó del 50 % al 80 % al final del estudio. El porcentaje de animales positivos en el grupo que fue vacunado en ambos lados del cuello (grupo 9) fue menor (30 %) que los grupos de inyectores Twin. Ninguno de los animales del grupo de control tuvo una respuesta serológica de *Lawsonia* durante todo el estudio.

5

Tabla 1: esquema de vacunación

N.º de animales	Grupo	Primera Vacuna	Aplicación*	Segunda Vacuna	Aplicación*	Distancia
10	1	Porcilis PCV ID	0,2 ml ID R	-	-	0 mm de distancia de la piel
10	2	Porcilis PCV ID	0,2 ml ID R	-	-	1 mm de distancia de la piel
10	3	Porcilis PCV ID	0,2 ml ID R	-	-	2mm de distancia de la piel
10	4	Porcilis PCV ID	0,2 ml ID R	-	-	3mm de distancia de la piel
10	5	Porcilis PCV ID+LFD	0,2 ml ID R	Porcilis M Hyo ID Once	0,2 ml ID R	0 cm derecha (mismo sitio de inyección)
10	6	Porcilis PCV ID+LFD	0,2 ml ID R	Porcilis M Hyo ID Once	0,2 ml ID R	1 cm de separación#
10	7	Porcilis PCV ID+LFD	0,2 ml ID R	Porcilis M Hyo ID Once	0,2 ml ID R	2 cm de separación#
10	8	Porcilis PCV ID+LFD	0,2 ml ID R	Porcilis M Hyo ID Once	0,2 ml ID R	3 cm de separación#
10	9	Porcilis PCV ID+LFD	0,2 ml ID R	Porcilis M Hyo ID Once	0,2 ml ID L	-
10	10	Ninguno	-	-	-	-

*ID Intradérmica; R (lado derecho del cuello); L (lado izquierdo del cuello)
indica la distancia entre las salidas

Procedimientos experimentales

10 Observación diaria

Todos los cerdos se observaron diariamente en busca de signos clínicos de enfermedad. El día de la vacunación se observaron los animales antes y 4 horas después de la vacunación. Las observaciones consistieron en reacciones sistémicas como pérdida de apetito, renuencia a moverse, tendencia a acostarse, apatía o somnolencia, escalofríos, erizado, edema (especialmente alrededor de los ojos), vómitos y diarrea y disnea.

15

Palpación

Todos los cerdos del estudio fueron palpados en busca de reacciones locales en el lugar de la inyección. Se realizaron palpaciones en el lado derecho del cuello o para los grupos 1 a 8 y 10 y en el lado derecho e izquierdo del cuello para el grupo 9 cada dos días desde el segundo día después de la vacunación hasta 28 días después de la vacunación. El diámetro y una descripción del tipo de reacción tal como firmeza (duro-blando), color (rojo-azul), extensión (focal difusa). Se registró la temperatura (calor-frío) y el dolor. En caso de dos reacciones locales separadas del sitio de inyección, se registraron los aspectos de ambas reacciones locales. Para la determinación del diámetro se utilizó una regla.

25

Muestreo de sangre

Se recogieron muestras de sangre el día de la vacunación y 3 y 4 semanas después. Esto se hizo con todos los cerdos individualmente.

30

Serología

Todos los Sueros ELISA de anticuerpos PCV2 de analizaron detectar anticuerpos contra PCV2.

35

En resumen, las muestras de suero diluidas en serie se incubaron en placas de microvaloración revestidas con antígeno PCV2 ORF2 expresado en baculovirus. Después de retirar los sueros, todos los pocillos se incubaron con una cantidad fija de anticuerpo monoclonal (MoAb) específico de PCV2 marcado con biotina. El MoAb unido se incubó luego con estreptavidina conjugada con peroxidasa seguido de detección cromófora.

40

Los resultados se expresaron como títulos log₂.

ELISA de anticuerpos IgM contra PCV2

Para determinar la respuesta serológica de IgM específica de PCV2, se utilizó un enfoque cualitativo en el que se determinó la relación S/P.

Se analizaron sueros de 0, 3 y 4 sdv para anticuerpos IgM contra PCV2 de acuerdo con el siguiente procedimiento. En resumen, Las muestras de suero diluidas 25x se incubaron en dos veces en placas de microtitulación revestidas con anticuerpo IgM. Después de retirar los sueros, todos los pocillos se incubaron con antígeno PCV2 ORF2 expresado en baculovirus. A continuación, todos los pocillos se incubaron con una cantidad fija de anticuerpo monoclonal específico de PCV2 marcado con biotina. El MoAb unido se incubó finalmente con estreptavidina conjugada con peroxidasa seguido de detección cromófora. Los resultados se determinaron basándose en la relación S/P con respecto al punto de corte y se expresaron como positivos o negativos.

ELISA de anticuerpos de Lawsonia

Los sueros relevantes se analizaron con una prueba comercial (ELISA-LAW-BioScreen). Brevemente, Se recubrieron placas de microtitulación con antígeno de Lawsonia. Después de recubrir las placas, se lavaron y se prepararon diluciones seriadas triples de sueros. Después de la incubación y posterior lavado, los anticuerpos unidos se cuantificaron usando conjugado anti-cerdo y TMB como sustrato.

ELISA de anticuerpos MHyo

Los sueros relevantes se analizaron con una prueba comercial (ELISA-MH-IDEXX) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Evaluación/interpretación de resultados

Los grupos del uno al nueve se compararon con el grupo diez y entre sí para determinar las diferencias en la seguridad y eficacia de las vacunas después de la aplicación intradérmica.

En el día 12 del estudio (SD12), el animal 66 (grupo 7) se trató con depocilina (penicilina procaína) y después de dos días, el animal volvió a estar sano. En SD19, el animal 135 (grupo 4) fue encontrado muerto. En la necropsia se observó deterioro post mortem grave; No se pudo establecer la causa de la muerte.

Ninguno de los otros animales mostró ningún signo de enfermedad.

Reacciones locales

Las reacciones locales medio a lo largo del tiempo para los grupos con el inyector doble se resumen en la Figura 5.

Después de la vacunación a diferentes distancias de la piel, las reacciones locales medio fueron bajas (máx. 0,7 cm) en todos los grupos con una reacción local máxima de 4 cm (animal 125, grupo 3) y 60-100 % de los animales con reacción local. Una distancia de 0 y 2 mm dio como resultado las reacciones locales medio más grandes. La máxima reacción local fue la mayor del grupo 3 (4 cm).

Para los grupos vacunados al mismo tiempo, el tamaño de las reacciones locales se resumió en el caso de dos reacciones locales para hacer una comparación entre grupos. Después de la vacunación simultánea, la gravedad de las reacciones locales en los grupos donde se mezcló Porcilis PCV ID con LFD y se vacunaron al mismo tiempo con Porcilis M Hyo ID ONCE fue mayor en el grupo con una distancia de 1 cm entre los puntos de vacunación (grupo 6, tamaño máximo medio de 2,1 cm). Las reacciones locales más pequeñas se dieron en el grupo que fue vacunado en ambos lados del cuello (grupo 9). Las reacciones locales máximas medio fueron comparables entre los otros grupos de prueba (entre 1,2 y 1,6 cm).

Serología PCV2

Los resultados de la serología PCV2 se resumen en la Tabla 2.

En el momento de la vacunación (SD0), el título medio de anticuerpos Ig totales frente a PCV2 fue moderado en todos los grupos (medio de 8,1 log₂) y todos los animales dieron negativo para anticuerpos PCV2 IgM.

Después de la vacunación, el título medio de anticuerpos totales contra PCV2 se mantuvo similar en todos los grupos vacunados y disminuyó en el grupo de control. Tres y cuatro semanas después de la vacunación (3 y 4 sdv), los grupos 2 (PCV ID 1 mm) y 4 (PCV ID 3 mm) tuvieron una respuesta de IgM ligeramente más débil que todos los demás grupos vacunados. El resto de los grupos vacunados tuvieron una respuesta IgM del 90-100 %.

Tabla 2: Respuesta serológica media específica de PCV2 tras la vacunación

n.º de Grupo	Grupo	Ab ELISA (log2)			Respuesta IgM (% animales positivos)		
		0sdv	3sdv	4sdv	0sdv	3sdv	4sdv
1	PCV ID 0 mm	7,6	7,2	7,6	0,0	90,0	100,0
2	PCV ID 1 mm	8,0	6,4	6,4	0,0	60,0	60,0
3	PCV ID 2 mm	8,3	6,9	7,3	0,0	100,0	100,0
4	PCV ID 3 mm	8,4	6,8	6,6	0,0	77,8	66,7
5	(PCV ID+LFD) + M Hyo ID 0 cm	8,0	6,9	7,4	0,0	90,0	100,0
6	(PCV ID+LFD) + M Hyo ID 1 cm	8,5	7,2	7,6	0,0	100,0	100,0
7	(PCV ID+LFD) + M Hyo ID 2 cm	8,1	7,0	6,9	0,0	80,0	100,0
8	(PCV ID+LFD) + M Hyo ID 3 cm	8,6	7,3	7,5	0,0	80,0	90,0
9	(PCV ID+LFD) R + M Hyo ID L	7,4	6,6	6,0	0,0	90,0	90,0
10	Control	7,7	5,8	5,5	0,0	0,0	0,0

Ejemplo 2:

- 5 Un total de 65 cerditos con anticuerpos moderados (MDA) contra PCV2 se distribuyeron en 4 grupos de tratamiento de 15 cerditos cada uno. El grupo de control contenía 5 cerditos y no se vacunó. Todos los grupos fueron vacunados por vía intradérmica cuando los cerditos tenían aproximadamente cinco semanas de edad.

- 10 Los cerditos se vacunaron en el cuello con Porcilis PCV ID y Porcilis PRRS o Porcilis M Hyo ID ONCE y Porcilis PRRS cada una a 2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación de cada sitio de administración o en el lado izquierdo y derecho del cerdito.

- 15 Todos los cerditos fueron observados diariamente después de la vacunación en busca de signos clínicos. Las reacciones locales se vigilaron por palpación cada dos días, a partir del día de la vacunación hasta 26 días después de la vacunación. En SD10 y SD15 se tomaron fotografías de la reacción local de cada animal. Se recogieron muestras de suero de todos los animales en SD0, SD15, SD22 y SD28 después de la vacunación. Las muestras se analizaron en busca de anticuerpos contra PCV2, PRRSV y Mhyo y se compararon entre sí.

- 20 Después de la vacunación, la gravedad de las reacciones locales varió entre los diferentes grupos de tratamiento. El tamaño máximo medio varió de 0,7 cm a 1,5 cm con un tamaño máximo de 2,0 cm. Todos los animales que fueron vacunados mostraron una reacción local. Al vacunar Porcilis PCV ID o Porcilis M Hyo ID ONCE a 2,9 $\pm$ 0,2 cm de Porcilis PRRS, la reacción local de Porcilis PRRS y Porcilis M Hyo ID ONCE fue más severa en comparación cuando se vacunaron en ambos lados.

- 25 En el momento de la vacunación (SD0), el título medio de anticuerpos Ig totales contra PCV2 era relativamente alto en todos los grupos (medio de 7,2 log₂) y todos los animales dieron negativo para anticuerpos PCV2 IgM, excepto un animal del grupo 4, este animal tuvo una respuesta serológica IgM con una relación S/P ligeramente por encima del umbral.

- 30 Después de la vacunación, el título medio de anticuerpos totales contra PCV2 se mantuvo similar en los grupos vacunados con Porcilis PCV ID y disminuyó en los otros grupos vacunados y en el grupo de control. En SD14, el 100 % de los animales de los grupos vacunados con Porcilis PCV ID tenían una respuesta serológica IgM. Al final del estudio (SD28), la respuesta total de anticuerpos específicos de PCV2 en los grupos vacunados con Porcilis PCV ID (grupos 1-2) fue considerablemente mayor que en el grupo de control.

- 35 En el momento de la vacunación (SD0), todos los grupos tenían títulos de anticuerpos PRRSV negativos. El porcentaje de animales que dieron positivo para anticuerpos específicos contra PRRSV aumentó al 100 % hacia el punto temporal del final del estudio (SD28). No se observaron diferencias entre los cuatro grupos vacunados con Porcilis PRRS.

- 40 De este estudio se puede concluir lo siguiente:

- No hay diferencia entre las reacciones locales y la respuesta serológica de Porcilis PCV ID, ya sea vacunado a 2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación de Porcilis PRRS o vacunado en el otro lado del cuello.
- Las reacciones locales de Porcilis M Hyo ID ONCE vacunados a la izquierda y Porcilis PRRS a la derecha duraron más que el grupo que fue vacunado 2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación de Porcilis PRRS.
- Las reacciones locales provocadas por la vacunación con Porcilis PRRS aumentaron ligeramente al vacunar muy cerca de Porcilis PCV ID o Porcilis M Hyo ID ONCE.
- No hubo efecto negativo sobre la eficacia serológica de PRRS entre todos los grupos cuando se vacunaron a 2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación o en ambos lados del cerdito.

- 50 Dosificación y administración

Las vacunas se realizaron por vía intradérmica, 0,2ml, en el lado derecho o izquierdo del cuello. Las vacunas se

registraron en formularios estándar.

Tabla 3: Esquema de vacunación

N.º de animales	Grupo	Vacuna	Aplicación*	Vacuna	Aplicación*	Distancia
15	1	Porcilis PCV ID	0,2 ml ID R	Porcilis PRRS	0,2 ml ID R	2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación#
15	2	Porcilis PCV ID	0,2 ml ID R	Porcilis PRRS	0,2 ml ID L	-
15	3	Porcilis M Hyo ID ONCE	0,2 ml ID R	Porcilis PRRS	0,2 ml ID R	2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación#
15	4	Porcilis M Hyo ID ONCE	0,2 ml ID R	Porcilis PRRS	0,2 ml ID L	-
5	5	-	-	-	-	-
*ID Intradérmica; R (lado derecho del cuello); L (lado izquierdo del cuello) # indica la distancia entre las salidas. Se tomaron muestras de sangre el día de la vacunación y 15, 22 y 28 días después de la vacunación.						

5 RESULTADOS

Reacciones locales

Las reacciones locales se resumen en las Figuras 6, 7 y 8. En caso de posibles dos reacciones locales por animal de diferentes vacunas, las reacciones locales se dividieron en tres gráficos diferentes. Todos los animales que fueron vacunados mostraron reacciones locales. El grupo de control no mostró reacciones locales.

Reacciones locales Porcilis PCV ID (con Porcilis PRRS 2,9cm $\pm$ 0,2 cm de separación o ambos lados del cuello)

Después de la vacunación, la gravedad de las reacciones locales (tamaño máximo medio, porcentaje de animales con reacciones locales) fue comparable entre los dos grupos que fueron vacunados con Porcilis PCV ID (grupo 1 y 2). El tamaño máximo medio para el grupo 1 fue de 1,1 cm. En SD26, el 13 % de los animales tenían todavía una pequeña reacción local. El tamaño máximo medio para el grupo 2 fue de 1,0cm. Al final del estudio, el 7 % (1 animal) todavía presentaba una pequeña reacción local.

Reacciones locales Porcilis M Hyo ID ONCE (con Porcilis PRRS 2,9cm $\pm$ 0,2 cm de separación o en ambos lados del cuello)

Después de la vacunación, la gravedad de las reacciones locales (tamaño máximo medio, porcentaje de animales con reacciones locales) fue comparable entre los dos grupos que fueron vacunados con Porcilis M Hyo ID ONCE (grupo 3 y 4) hasta SD12. Desde SD12 en adelante, las reacciones locales del grupo 4 se mantuvieron en un tamaño máximo medio más alto hasta el final del estudio. El tamaño máximo medio para el grupo 3 fue de 1,5cm. En SD24 todas las reacciones locales habían disminuido. El tamaño máximo medio para el grupo 4 fue de 1,5cm. Al final del estudio, el 87 % de los animales aún presentaban reacciones locales pequeñas (en promedio 0,6 cm).

Reacciones locales Porcilis PRRS (con Porcilis PCV ID o Porcilis M Hyo ID ONCE 2,9cm $\pm$ 0,2 cm de separación o concurrentes)

Tras la vacunación, la gravedad de las reacciones locales debidas a Porcilis PRRS (tamaño máximo medio, porcentaje de animales con reacciones locales) fue comparable entre los grupos que fueron vacunados 2,9cm $\pm$ 0,2cm de separación de Porcilis PCV ID o Porcilis M Hyo ID ONCE (grupo 1 tamaño máximo medio 1,1cm y grupo 3 tamaño máximo medio 1,0cm) y el grupo donde se vacunó Porcilis PCV ID del otro lado del cuello en comparación con Porcilis PRRS (grupo 2 tamaño máximo medio 1,0 cm). Las reacciones locales fueron ligeramente inferiores en el grupo que fue vacunado en ambos lados del cuello con Porcilis M Hyo ID ONCE y Porcilis PRRS (tamaño máximo medio 0,7cm).

Serología PCV2

Los resultados individuales de la serología PCV2 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Respuesta serológica media específica de PCV2 tras la vacunación.

	Ab E Total		LISA (log2)		Respuesta IgM (% animales positivos)			
	SD0	SD14	SD20	SD28	SD0	SD14	SD20	SD28
1. PCV ID + PRRS (2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación)	6,9	6,8	8,2	8,9	0,0	100,0	93,3	100,0
2. PCV ID + PRRS (ambos lados)	7,1	6,5	8,5	7,8	0,0	100,0	100,0	93,3

(continuación)

	Ab E Total		LISA (log2)		Respuesta IgM (% animales positivos)			
	SD0	SD14	SD20	SD28	SD0	SD14	SD20	SD28
3. M Hyo ID + PRRS (2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación)	7,2	5,6	4,8	3,9	0,0	6,7	13,3	0,0
4. M Hyo ID + PRRS (ambos lados)	7,1	6,0	6,0	4,3	13,3	13,3	6,7	0,0
5. Control	8,0	6,9	6,5	4,6	0,0	0,0	0,0	20,0

En el momento de la vacunación (SD0), el título medio de anticuerpos Ig totales frente a PCV2 fue moderado en todos los grupos (medio de 7,2 log2) y todos los animales dieron negativo para anticuerpos PCV2 IgM, excepto un animal del grupo 4, este animal tuvo una respuesta serológica IgM con una relación S/P ligeramente por encima del umbral.

Después de la vacunación, el título medio de anticuerpos totales contra PCV2 aumentó en los grupos vacunados con Porcilis PCV ID y disminuyó en los otros grupos vacunados y en el grupo de control. En SD14, el 100 % de los animales de los grupos vacunados con Porcilis PCV ID tenían una respuesta serológica IgM. Al final del estudio (SD28), la respuesta total de anticuerpos específicos de PCV2 en los grupos vacunados con Porcilis PCV ID (grupos 1-2) fue considerablemente mayor que en el grupo de control.

Durante el estudio, se encontró que algunos animales del grupo 3 y 4 y en el grupo de control tenían una respuesta serológica IgM específica de PCV2 con una relación S/P ligeramente por encima del umbral, indicando una posible infección del campo PCV2 durante el estudio.

Serología PRRSV

Los resultados individuales de la serología PCV2 se muestran en la Tabla 5.

En el momento de la vacunación (SD0), todos los grupos tenían títulos de anticuerpos PRRSV negativos. A partir del SD14, los animales del grupo 1 al 4 comenzaron a seroconvertir y el porcentaje de animales positivos para anticuerpos específicos contra PRRSV aumentó al 100 % hacia el final del estudio (SD28). No se observaron diferencias entre los cuatro grupos vacunados con Porcilis PRRS.

Tabla 5: Porcentaje de respuesta serológica de PRRS tras la vacunación.

	SD0		SD14		SD20		SD28	
	S/P	% Pos/Neg	S/P	% Pos/Neg	S/P	% Pos/Neg	S/P	% Pos/Neg
1. PCV ID + PRRS (2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación)	0,0	0,0	1,1	80,0	1,8	100,0	2,1	100,0
2. PCV ID + PRRS (ambos lados)	0,0	0,0	1,3	93,3	2,0	100,0	2,1	100,0
3. M Hyo ID ONCE + PRRS (2,9 cm $\pm$ 0,2 cm de separación)	0,0	0,0	1,4	100,0	1,9	100,0	2,1	100,0
4. M Hyo ID ONCE + PRRS (ambos lados)	0,0	0,0	1,1	80,0	1,7	93,3	1,8	100,0
5. Control	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Leyenda de las figuras

Figura 1: Parte del interior del inyector que muestra los cilindros que componen las dos cámaras por donde se puede expulsar el fluido a través de la salida de fluido.

Figura 2: Vista del inyector que muestra las dos salidas de líquido (1) en las boquillas (4), el interruptor disparador (5), el alojamiento (2, 3), el receptáculo para los recipientes (7), el interruptor de presión (12) y el portapilas (19).

Figura 3: Vista desde arriba que muestra el alojamiento (2, 3), las boquillas (4), el interruptor de presión (12), el receptáculo para los recipientes (7), las agujas de suministro (10), la pantalla (9) y la pantalla táctil (8), botones para controlar el menú (21), y un clip para la correa (20).

Figura 4: Vista esquemática del inyector que muestra el alojamiento (2,3), las boquillas (4), las salidas de líquido (1), el interruptor de presión (12), el receptáculo para los recipientes (7), las agujas de suministro (10), la pantalla (9) y la pantalla táctil (8), el interruptor disparador (5), el contacto para la pila (14), el motor (13), la cubierta superior (15) y la cubierta inferior (16) para la pila, el interruptor para la pila (17), los contactos para la pila (18).

Figura 5: Reacciones locales medias a lo largo del tiempo para Porcilis PCV ID mezclado con Lawsonia FD y

concurrente con Porcilis M Hyo ID ONCE con diferente distancia entre vacunas. (Las reacciones locales se sumaron en el caso de dos reacciones locales visibles).

5

Figura 6: Tamaño máximo medio de las reacciones locales causadas por Porcilis PCV ID

Figura 7: Tamaño máximo medio de las reacciones locales causadas por Porcilis MHyo ID ONCE

Figura 8: Tamaño máximo medio de las reacciones locales causadas por Porcilis PRRS

REIVINDICACIONES

1. Un inyector sin aguja que tiene un alojamiento (2, 3), que comprende:

5 dos o más cámaras separadas (11) definidas dentro de dicho inyector para contener el líquido que se va a inyectar;
- comprendiendo cada cámara

10 - una salida de líquido (1) situada en el extremo frontal del inyector; y
- un elemento de distribución en contacto con el líquido en dichas cámaras y que se puede mover en una primera dirección para reducir el volumen de dicha cámara para hacer que el líquido contenido en la misma sea expulsado a través de dicha salida de líquido;

15 comprendiendo además el inyector sin aguja un medio de accionamiento para accionar dicho inyector, **caracterizado por que** la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es de al menos 20 mm.

2. Un inyector sin aguja de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es de al menos 29 mm.

20 3. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es de al menos 32 mm.

25 4. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la distancia entre la salida de líquido para cada una de dichas cámaras es como máximo de 100 mm.

30 5. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el elemento de distribución es un pistón accionado por resorte que se puede mover en dicha cámara por medio del resorte en la primera dirección a una posición preferida en la que el volumen de dicha cámara está en un mínimo y el resorte está casi descargado, y cuyo pistón se puede mover en una segunda dirección opuesta a la primera dirección mediante la actuación de los medios de accionamiento mientras contrarresta una fuerza del resorte y mueve el pistón a una posición no preferida en la que se carga el resorte.

35 6. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde un pistón está fijado a un elemento móvil que tiene un seguidor de leva situado en dicho elemento, y el medio de accionamiento está conectado a una leva giratoria que tiene un punto más alto y un punto más bajo directamente posterior a dicho punto más alto, leva que coopera con dicho seguidor de leva, a fin de hacer que el giro de la leva se convierta en movimiento longitudinal del elemento y del pistón que se encuentra fijado a dicho elemento.

40 7. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los elementos de distribución son accionados por un solo disparador (5).

45 8. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el inyector sin aguja comprende un único medio de accionamiento para accionar dicho inyector.

9. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde cada una de dichas cámaras tiene una entrada de líquido que está dispuesta para permitir que el líquido entre en la cámara cuando se desee.

50 10. Un inyector sin aguja de acuerdo con la reivindicación 9, en donde se proporciona una línea de suministro para dejar entrar líquido en cada una de las cámaras y en donde está presente un sensor para detectar la presencia de líquido con fines de inyección, que es capaz de detectar líquido en la línea de suministro, y que el funcionamiento de los medios de accionamiento depende del sensor.

55 11. Un inyector sin aguja de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde el medio de accionamiento está habilitado para bloquear la salida de líquido cuando el sensor no detecta líquido con fines de inyección.

60 12. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el inyector comprende un sensor de presión (12) para detectar la presión axial, sensor de presión que está conectado a un primer medio de conmutación dentro del alojamiento que está conectado a los medios de accionamiento y a una fuente de alimentación para dicho medio de accionamiento, y primer medio de conmutación que es capaz de establecer contacto entre el medio de accionamiento para accionar dicho inyector y la fuente de alimentación cuando el sensor de presión es accionado por una cantidad seleccionada de presión axial.

65 13. Un inyector sin aguja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que incluye un interruptor disparador, interruptor disparador que está conectado a un segundo medio de conmutación dentro del alojamiento que

- 5 está conectado a los medios de accionamiento y a una fuente de alimentación para dichos medios de accionamiento, **caracterizado por que** en el estado accionado del interruptor disparador, el segundo medio de conmutación está habilitado para establecer contacto entre la fuente de alimentación y los medios de accionamiento para accionar el inyector y el segundo medio de conmutación que es capaz de establecer contacto entre los medios de accionamiento para accionar dicho inyector y la fuente de alimentación cuando el gatillo es accionado por una cantidad seleccionada de presión sobre el gatillo.

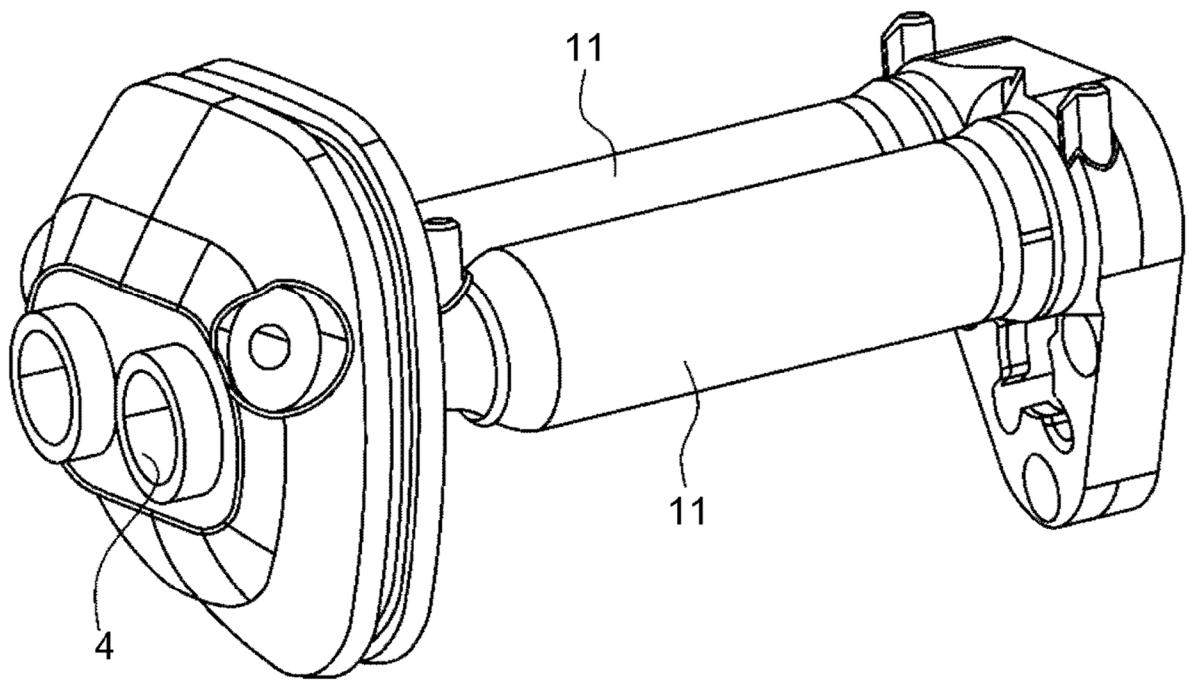


FIG. 1

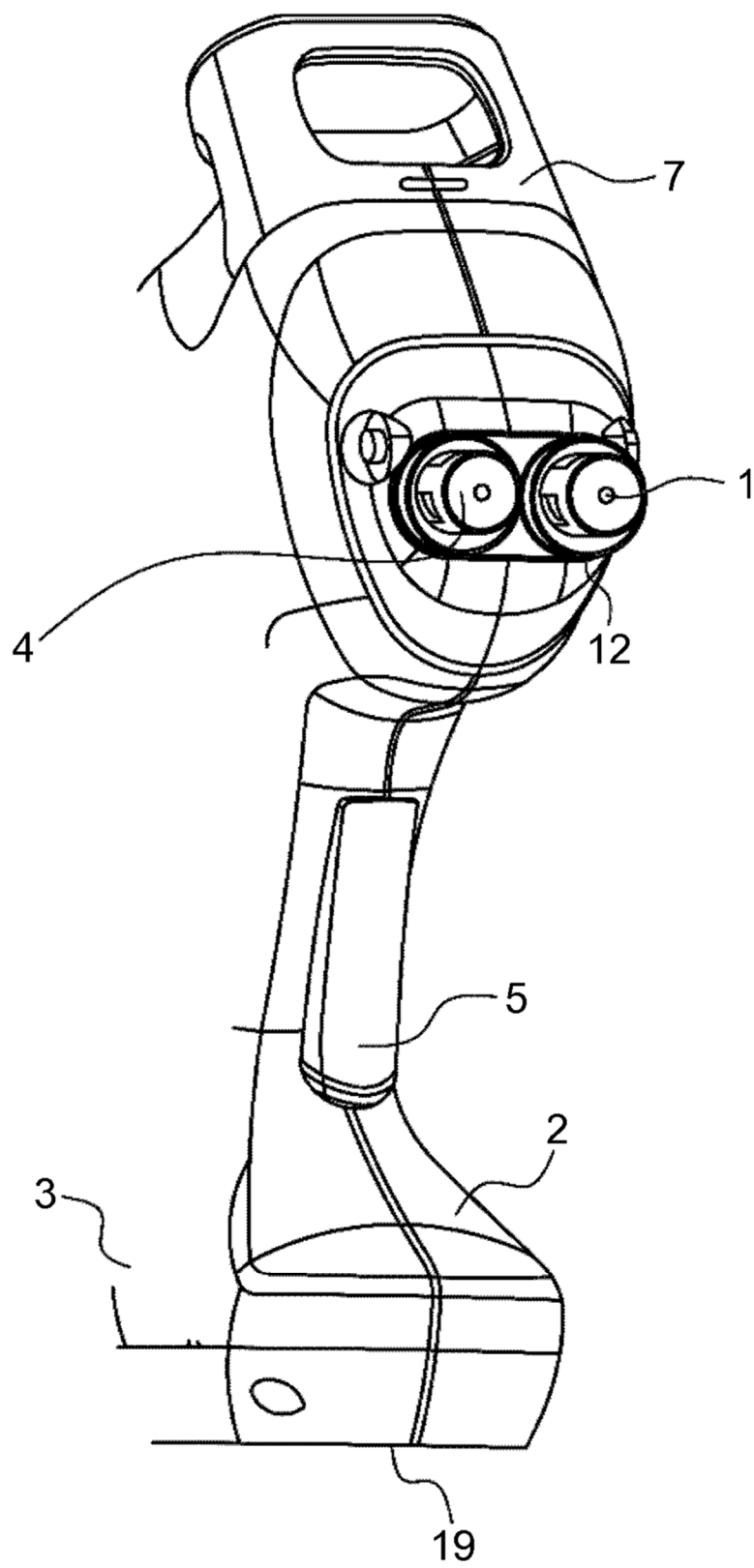


FIG. 2

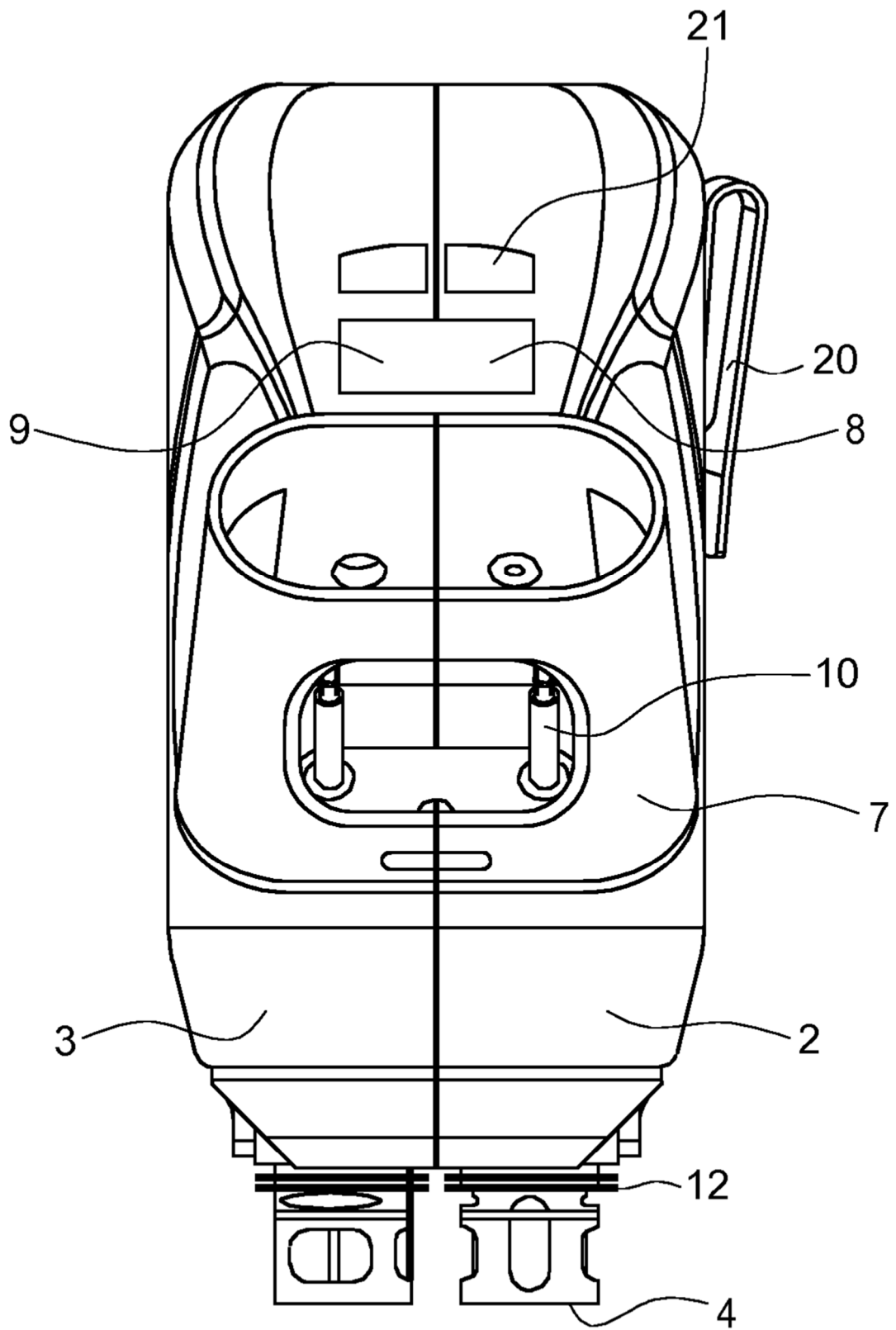


FIG. 3

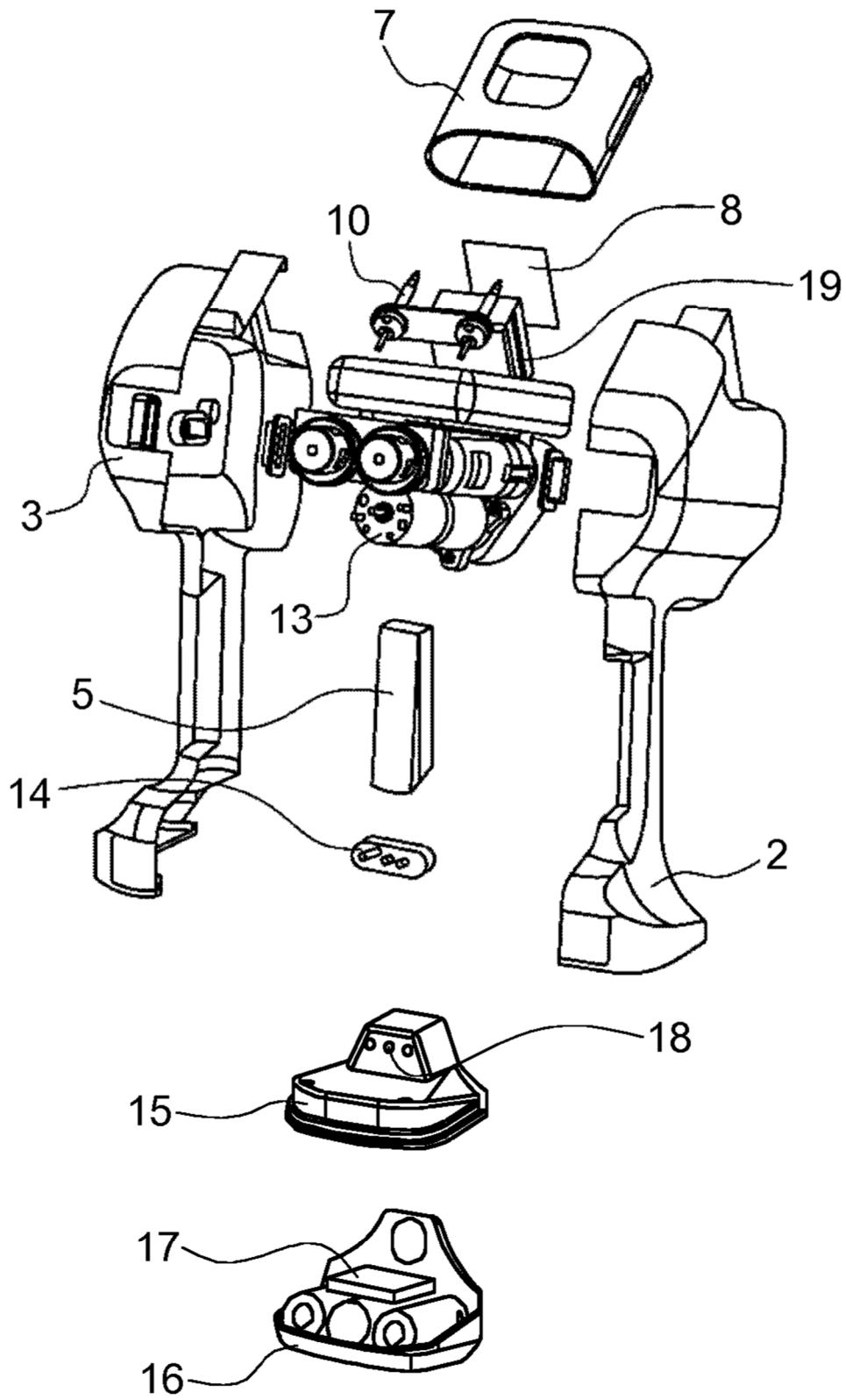


FIG. 4

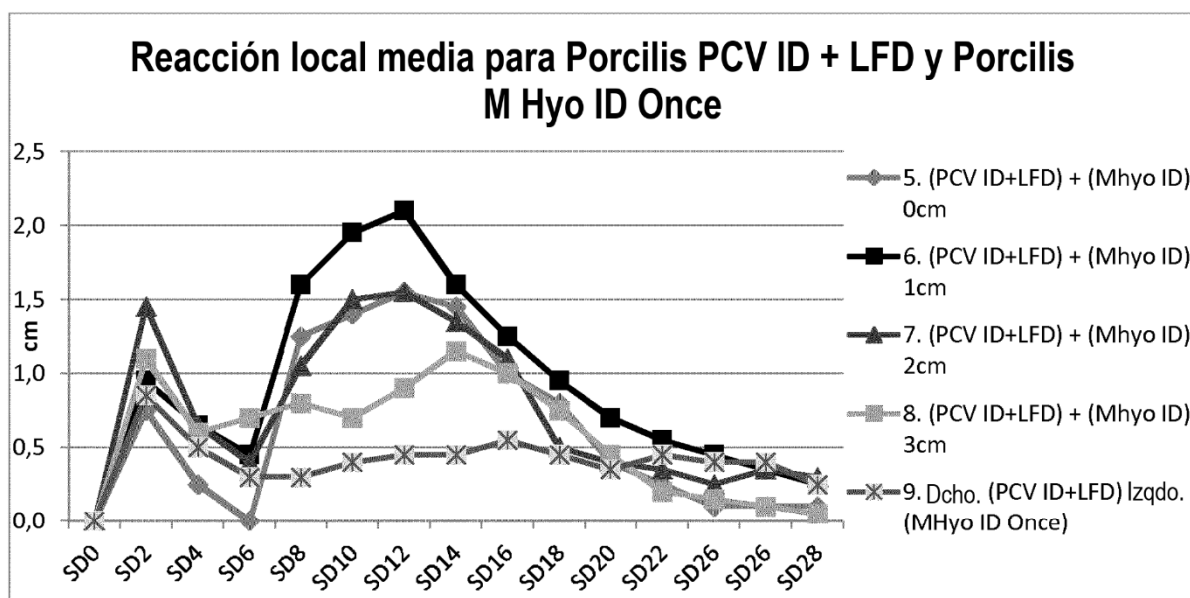


FIG. 5

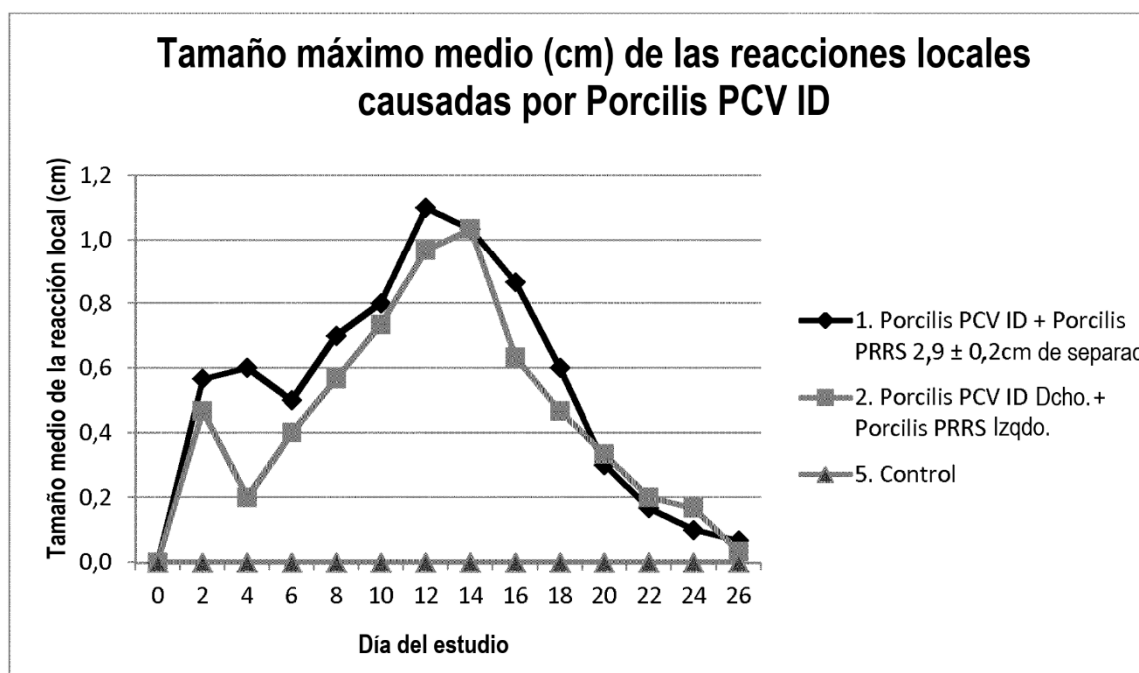


FIG. 6

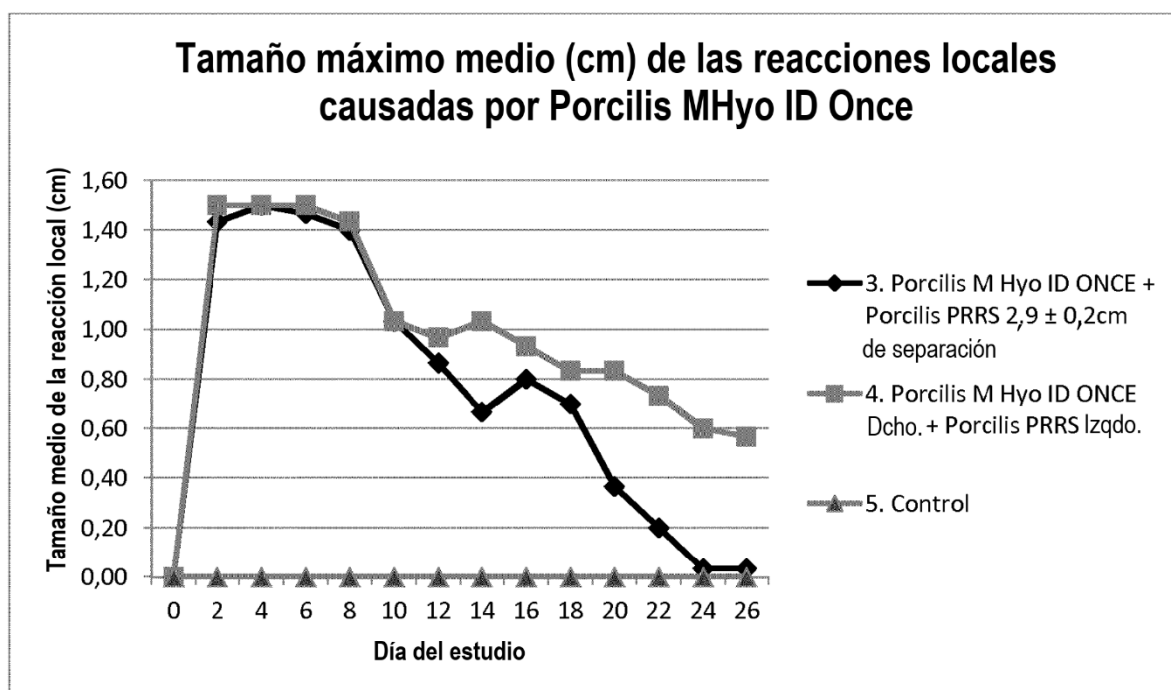


FIG. 7

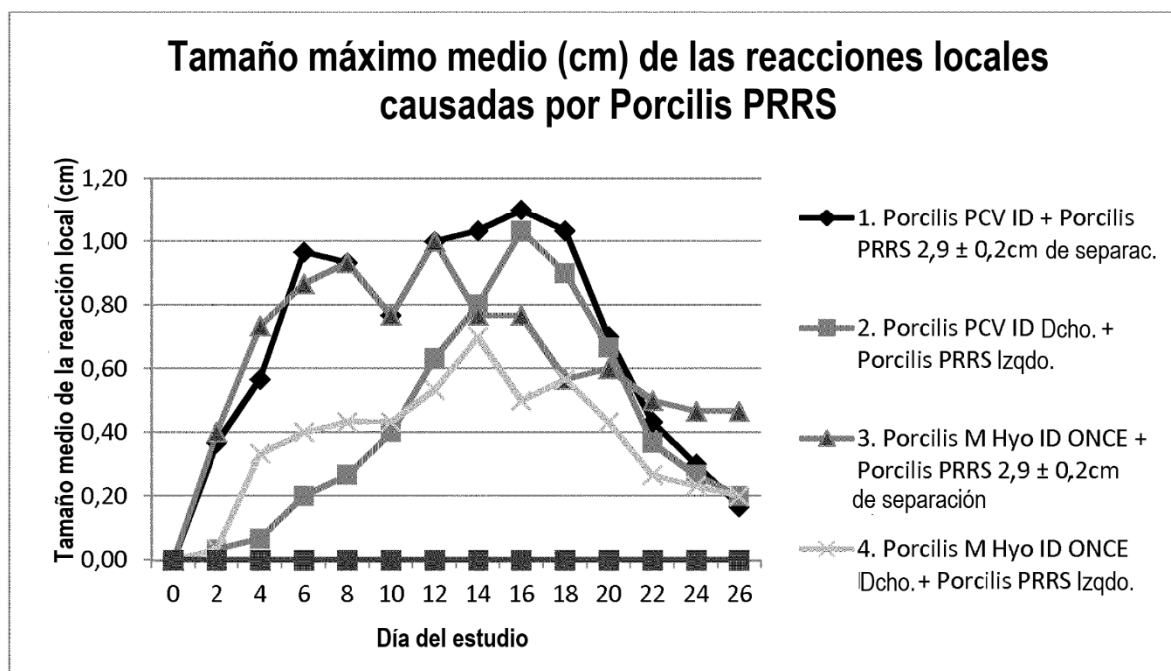


FIG. 8