



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0515061-2 B1



(22) Data do Depósito: 07/09/2005

(45) Data de Concessão: 01/12/2020

(54) Título: DISPOSITIVO DE INFUSÃO E MÉTODO PARA REDUZIR A FORMAÇÃO DE BOLHAS NA RECONSTITUIÇÃO DE UMA FÓRMULA

(51) Int.Cl.: A61M 5/142.

(30) Prioridade Unionista: 10/09/2004 US 60/609,081.

(73) Titular(es): BECTON, DICKINSON AND COMPANY.

(72) Inventor(es): VINCENT J. SULLIVAN; GE JIANG; MATTHEW S. FERRITER; KENNETH G. POWELL; SPENCER P. KINSEY; CARL R. SAHI; JOHN M. POLIDORO.

(86) Pedido PCT: PCT US2005031658 de 07/09/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/031500 de 23/03/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/03/2007

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE INFUSÃO COM RECONSTITUIÇÃO Trata-se de um sistema e método para um dispositivo de infusão de substância do tipo adesivo ("patch"), independente, com vários componentes, que proporciona uma ou mais agulhas ocultas ao paciente que podem ser colocadas em comunicação de fluido com uma montagem de reservatório de fluido que inclui uma parte de bexiga rígida utilizada junto com uma película de bexiga não distensível, tal como uma película metalizada. O dispositivo pode ser preso a uma superfície da pele via um contato adesivo e um sistema de pressurização fornece uma pressão para o conteúdo de uma montagem de reservatório de fluido. Também são revelados aperfeiçoamentos para as fórmulas em pó seco para reconstituição para uso preferido no dispositivo.

“DISPOSITIVO DE INFUSÃO E MÉTODO PARA REDUZIR A FORMAÇÃO DE
BOLHAS NA RECONSTITUIÇÃO DE UMA FÓRMULA”

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se relaciona de forma geral com dispositivos médicos e métodos para a preparação e administração de compostos terapêuticos ou de outros a um paciente, e mais particularmente com sistemas e métodos de administração e reconstituição de droga que facilitam a reconstituição, mistura e diluição ideal de uma droga e / ou de outro composto com um diluente líquido, e a administração seguinte da mistura resultante a partir de um dispositivo do tipo infusão.

Antecedentes da Invenção

[002] A terapia por infusão é uma terapia bastante conhecida pelos pacientes que precisam da distribuição de medicamentos em um intervalo de tempo. A terapia com bomba de infusão para diabéticos, que envolve a aquisição de uma bomba de alto custo que dura cerca de três anos, possui talvez a maior população de terapias por infusão utilizadas por pacientes externos. O custo inicial da bomba é um grande obstáculo para esse tipo de terapia. Entretanto, do ponto de vista do usuário, a maior parte dos pacientes que utilizaram bombas prefere continuar com as bombas pelo resto da vida. Isso porque as bombas de infusão, apesar de mais complexas do que as seringas e agulhas, oferecem as vantagens de infusão contínua de insulina, dosagem com precisão e horários de distribuição programáveis. Isso resulta no melhor controle da glicose e uma melhor sensação de bem-estar.

[003] À medida que mais pacientes usuários de agentes orais passam a utilizar insulina e aumenta seu interesse por terapia intensiva, os usuários normalmente recorrem a bombas de insulina. Entretanto, além do alto custo (aproximadamente 8 a 10 vezes maior que o custo diário da terapia com seringas) e do tempo de vida útil limitado, as bombas de insulina representam uma

tecnologia relativamente antiga e são complicadas de se utilizar. Além disso, sob uma perspectiva do estilo de vida, a tubagem (conhecida como “conjunto de infusão”) que liga a bomba ao local de distribuição no abdômen do usuário é muito incômoda e as bombas são relativamente pesadas, dificultando o transporte da bomba.

[004] Portanto, há um aumento no interesse por melhores terapias, responsável pelo crescimento observado na terapia com bomba e pelo maior número de injeções diárias. Neste exemplo de infusão e em outros similares, o que é necessário para satisfazer esse maior interesse é uma forma de distribuição ou infusão de insulina que combine as melhores características da terapia por injeção diária (baixo custo e facilidade de uso) com as da bomba de insulina (infusão contínua e dosagem com precisão), e que também evite as desvantagens de cada um.

[005] Foram feitas várias tentativas de proporcionar dispositivos de infusão de droga ambulantes ou “portáteis” que possuam baixo custo e comodidade de uso. Alguns destes dispositivos são feitos para poderem ser parcialmente ou totalmente descartáveis. Em teoria, os dispositivos desse tipo podem oferecer muitas das vantagens de uma bomba de infusão sem o custo e inconveniência associados. Entretanto, infelizmente, grande parte desses dispositivos sofre desvantagens como desconforto para o usuário (devido ao calibre e / ou ao tamanho da agulha de injeção utilizada), compatibilidade e interação entre a substância sendo distribuída e os materiais utilizados na construção do dispositivo de infusão, e possível mau funcionamento caso o usuário não o ative de maneira adequada (por exemplo, injeções “encharcadas” provocadas pela ativação precoce do dispositivo). A estabilidade da droga a longo prazo também é uma preocupação nesses tipos de dispositivos e, portanto, a maioria das drogas, quando em forma líquida, deve ser refrigerada.

[006] A fim de combater o problema de estabilidade da droga, pode-se fornecer estabilidade de armazenamento para os medicamentos por colocá-los em uma forma de pó seco. Algumas técnicas para fazer isto incluem secagem por congelamento, secagem por congelamento de atomização, liofilização, entre outras. Entretanto, a reconstituição de tais medicamentos é difícil e envolve muitas etapas. Além disso, os líquidos reconstituídos normalmente não possuem as mesmas propriedades que uma fórmula de droga líquida, pelo menos devido à formação de bolhas durante a reconstituição.

[007] No passado, foram tentados vários métodos para desfazer bolhas em fórmulas reconstituídas. A maior parte desses métodos utiliza a aplicação de energia ultra-sônica. O efeito ultra-sônico se baseia no que é chamado de cavitação, ou seja, cavidades contendo gás formado por ondas de som. Estas cavidades colidem uma com as outras, formando cavidades maiores que então sobem à superfície e se dissipam. Esses métodos requerem equipamentos e fontes de energia especiais e volumosos. Além disso, outra desvantagem da cavitação é a rajada de calor momentânea, porém intensa, gerada pelo colapso de cada bolha. O calor gerado pode certamente destruir alguns componentes ativos ou drogas instáveis no produto. Seria desejável ter um método para remover bolhas de uma solução reconstituída que não tivesse problemas tais como alto consumo de energia e geração de calor. Outro método para reduzir a formação de bolhas que foi tentado é a aplicação de uma alta pressão. Especula-se que altas pressões reduzem a formação de bolhas pelo fato de a taxa de colapso de bolha ser proporcional a G , o gradiente entre a tensão externa e a pressão interna da bolha. A tensão externa superior pode reduzir o tamanho das bolhas. Com uma diminuição no diâmetro das bolhas, a pressão interna aumentada do gás força o gás dentro da bolha a ser dissolver, resultando no colapso da bolha à medida que o gás é forçado para dentro da solução. Contudo, essa abordagem também requer meios de proteção adicionais

para o equipamento e não é factível para muitas aplicações devido a questões de segurança ou de custo. Além disso, uma bolha irá se formar novamente após a alta pressão ser removida, por exemplo, quando o produto reconstituído for extraído de uma ampola pressurizada.

[008] Entretanto, até o presente momento, há a necessidade de um sistema para administração de medicamentos em que o medicamento esteja em uma forma seca estável no armazenamento, que possa ser reconstituída rapidamente e administrada diretamente via um dispositivo do tipo infusão. Além disso, a droga reconstituída deve possuir propriedades que se assemelhem à fórmula líquida pré-misturada. Por conseqüência, há a necessidade de uma alternativa aos atuais dispositivos de infusão, como por exemplo, bombas de infusão para insulina, que também proporcione simplicidade de fabricação e facilidade de uso tanto para aplicações de insulina como para outras aplicações sem insulina.

Sumário da invenção

[009] O presente sistema de reconstituição e administração de drogas é uma disposição de vários componentes normalmente incluída dentro de um alojamento, o que permite que uma droga concentrada, ou outra composição, seja misturada com um diluente líquido proveniente de uma montagem de cartucho pré-enchida, com o sistema adicionalmente permitindo que o reservatório do aparelho para infusão seja cheio com a mistura resultante para administração no paciente. O sistema permite que as drogas sejam armazenadas e manipuladas de maneira eficiente na forma concentrada e também facilita a diluição ou reconstituição das drogas até a concentração desejada logo antes da administração através do uso dos componentes integrados do sistema.

[010] De acordo com as modalidades ilustradas, o presente sistema inclui um recipiente, ou cartucho, para conter uma droga ou outro medicamento, com o recipiente possuindo um tampão perfurável para fechar o recipiente.

O sistema adicionalmente inclui uma montagem de aparelho de infusão que inclui um reservatório que possui uma extremidade para enchimento, e uma extremidade da agulha do paciente definindo uma passagem de fluxo entre as mesmas. O reservatório define uma câmara interna em comunicação de fluido com a passagem de fluxo de modo que o líquido possa ser movido para dentro e para fora da câmara interna via a passagem de fluxo. O reservatório pode ser construído de acordo com a construção do reservatório do pedido de Patente US de Cindrich *et al.*, de No de Série 10/916.649 e 10/916.648, depositado em 12 de Agosto de 2004, cujo conteúdo na íntegra é incorporado a título de referência neste documento.

[011] O presente sistema adicionalmente inclui uma montagem de adaptador para mistura para misturar um líquido na montagem do reservatório com um medicamento no cartucho. A montagem de adaptador inclui uma entrada de recepção geralmente cilíndrica que possui uma agulha de acesso para conexão de fluido com o tampão perfurável do cartucho associado. Através desta disposição, a extremidade do cartucho, e o tampão posicionado na mesma, podem ser posicionadas em uma extremidade da manga de entrada de recepção da montagem de adaptador. A entrada de recepção possui um diâmetro interno maior do que o diâmetro externo do cartucho associado, permitindo assim posicionar a montagem de cartucho geralmente de forma telescópica dentro da entrada de recepção durante a utilização do sistema.

[012] A agulha de acesso da entrada de recepção e a montagem de cartucho se conectam à passagem de fluxo da montagem de reservatório e à agulha do paciente em comunicação seletiva de fluido uma com a outra. Opcionalmente, coloca-se uma válvula no caminho de fluido entre a agulha do paciente e o reservatório. Através desta disposição, o presente sistema permite a reconstituição de uma droga concentrada por posicionar a montagem de cartucho enchida com droga geralmente dentro da extremidade aberta da entrada

de recepção com os componentes engatados de forma corrediça uns aos outros. Nesta configuração, pode-se provocar o fluxo de um líquido, tal como um diluente, enchido antecipadamente na câmara interna da montagem de reservatório, através da passagem de fluxo da agulha de acesso, em direção à montagem de cartucho pela ação de uma condição de baixa pressão na montagem de cartucho. A reconstituição é efetuada pelo diluente entrando em contato com a droga. Em seguida, a montagem de cartucho é deslizada na direção longitudinal ainda mais para dentro da entrada de recepção, entretanto, o tampão é impedido de deslocar-se ainda mais devido à interação com o conector da agulha de acesso. Assim, o tampão é fixo em relação ao alojamento e agora é transladado em relação à montagem de cartucho de modo que o tampão force a atual mistura de droga / diluente a partir da câmara interna do cartucho e através da agulha de acesso para dentro da montagem de reservatório. Dessa forma, o líquido da montagem de reservatório é misturado com o medicamento do cartucho dentro da câmara do cartucho e forçado sob pressão de volta para a montagem de reservatório. Assim, proporciona-se a mistura de droga diluída desejada dentro da montagem de reservatório agora enchida, com a câmara agora vazia encaixada dentro da entrada de recepção.

[013] Quando a mistura estiver completa, o presente sistema facilita a administração da mistura pelos métodos e dispositivos de acordo com o pedido de Patente US de Cindrich *et al.*, de No de Série 10/916.649 e 10/916.648, depositado em 12 de Agosto de 2004, cujo conteúdo na íntegra é incorporado a título de referência neste documento. Segue uma descrição geral da ação do aparelho de infusão: O dispositivo é independente e é ligado à superfície da pele do usuário pelo adesivo disposto em uma superfície inferior. Uma vez posicionado apropriadamente e ativado pelo usuário, um sistema de pressurização que age sobre uma superfície do reservatório dentro do dispositivo pode ser utilizado para esvaziar o conteúdo do reservatório parcialmente flexível

através de uma ou mais agulhas do paciente via um distribuidor de agulhas. Em seguida, a substância dentro do reservatório é distribuída através da pele do usuário pelas agulhas, que são movidas para dentro da pele. Entende-se que são possíveis outras modalidades nas quais o sistema de pressurização é substituído por um tipo diferente de dispositivo movido à energia, o qual pode ser de natureza mecânica, elétrica e / ou química, entre outros, dispositivos de pressurização por geração de gás, atuadores mecânicos ou ligas com memória de forma.

[014] Na forma preferida, a montagem de reservatório é proporcionada em uma forma fechada para manter sua esterilidade, tal como por proporcionar de forma preferida uma embalagem tipo blíster com um par de vedações descoláveis, ou elementos de fechamento parecidos posicionados nas respectivas extremidades opostas da montagem de adaptador. De preferência, a disposição é configurada para uso único, e para isto, é proporcionada uma disposição de travamento que impede remover o cartucho da montagem de adaptador após ele ter sido conectado à entrada de recepção.

[015] Além disso, descobriu-se que os tratamentos com pressão do medicamento dentro do cartucho possuem um benefício inesperado na qualidade na solução de droga/diluente reconstituída. Por exemplo, as condições de baixa pressão no reservatório de droga não servem somente para a finalidade de encher o cartucho com o diluente ao realizar a conexão de fluido com o reservatório, a mistura resultante também possui uma quantidade consideravelmente menor de bolhas. Além disso, em certas aplicações, pode ser desejado substituir os gases atmosféricos normalmente presentes com a droga no cartucho por gases inertes, entre outros, argônio, hélio, para aperfeiçoar ainda mais as características de reconstituição.

[016] Estes e outros aspectos da invenção são obtidos substancialmente por proporcionar sistemas e métodos para um dispositivo de infusão de

substância reconstituída independente, portátil, do tipo adesivo (“patch”) que proporciona uma ou mais agulhas substancialmente ocultas do paciente que podem ser colocadas em comunicação de fluido com uma montagem de reservatório de substâncias que inclui uma parte de bexiga rígida utilizada junto com uma película de bexiga não distensível, tal como uma película metalizada. É proporcionada uma conexão para um fluido de reconstituição e / ou uma droga em pó seco. É proporcionada uma montagem de ativação do tipo pressão que pode então ser utilizada para remover um pino de retenção e permitir que uma montagem de mola de Disco para aplicar uma pressão essencialmente uniforme e constante às substâncias de uma montagem de reservatório. Em seguida, a montagem de ativação do tipo pressão libera e coloca uma ou mais agulhas do paciente, sob ação de mola, na pele do paciente e estabelece um caminho de comunicação de fluido entre as agulhas do paciente e as substâncias do reservatório pressurizado, dessa forma distribuindo uma infusão das substâncias na pele do usuário. Ao término e remoção do dispositivo de infusão, pode-se engatar uma série de mecanismos de segurança para cobrir as agulhas para descarte.

Breve Descrição dos Desenhos

[017] Os vários objetivos, vantagens e aspectos novos das modalidades preferidas da presente invenção serão apreciados mais prontamente com base na descrição detalhada seguinte, quando lida junto com os desenhos anexos, nos quais:

[018] A Fig. 1A é uma vista de topo em perspectiva de um sistema injetor ou de infusão do tipo adesivo, usando um sistema de mistura de dois componentes antes da ativação.

[019] Fig. 1B é uma vista de baixo em perspectiva do injetor do tipo adesivo da Fig. 1A.

[020] A Fig. 2A é uma primeira vista explodida do injetor do tipo adesivo da Fig. 1A apresentando a montagem de reservatório e o alojamento superior.

[021] A Fig. 2B é uma segunda vista explodida do injetor do tipo adesivo da Fig. 1A apresentando a montagem de botão, o distribuidor de agulhas e o alojamento inferior.

[022] A Fig. 2C é uma terceira vista explodida do injetor do tipo adesivo da Fig. 1A apresentando a montagem de cartucho e a agulha de acesso.

[023] A Fig. 3 é uma vista plana do injetor do tipo adesivo da Fig. 1A, apresentando os eixos geométricos A-A, C-C e B-B.

[024] A Fig. 3A é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico A-A do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado antes da inserção do cartucho.

[025] A Fig. 3B é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado antes da inserção do cartucho.

[026] A Fig. 3C é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico C-C do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado antes da inserção do cartucho.

[027] A Fig. 3D é uma vista de topo em seção transversal, em perspectiva, ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado antes da inserção do cartucho.

[028] A Fig. 4A é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico A-A do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a inserção do cartucho.

[029] A Fig. 4B é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a inserção do cartucho.

[030] A Fig. 4C é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico C-C do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a inserção do cartucho.

[031] A Fig. 4D é uma vista de topo em perspectiva, em seção transversal, ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a inserção do cartucho.

[032] A Fig. 5A é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico A-A do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após o acesso ao reservatório.

[033] A Fig. 5B é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após o acesso ao reservatório.

[034] A Fig. 5C é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico C-C do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após o acesso ao reservatório.

[035] A Fig. 5D é uma vista de topo em perspectiva, em seção transversal, ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após o acesso ao reservatório.

[036] A Fig. 6A é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico A-A do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a transferência do fluido.

[037] A Fig. 6B é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a transferência do fluido.

[038] A Fig. 6C é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico C-C do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a transferência do fluido.

[039] A Fig. 6D é uma vista de topo em perspectiva, em seção transversal, ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a transferência do fluido.

[040] A Fig. 7A é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico A-A do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a pressurização do reservatório.

[041] A Fig. 7B é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a pressurização do reservatório.

[042] A Fig. 7C é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico C-C do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a pressurização do reservatório.

[043] A Fig. 7D é uma vista de topo em perspectiva, em seção transversal, ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a pressurização do reservatório.

[044] A Fig. 8A é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico A-A do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a aplicação da agulha.

[045] A Fig. 8B é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a aplicação da agulha.

[046] A Fig. 8C é uma vista lateral em seção transversal ao longo do eixo geométrico C-C do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a aplicação da agulha.

[047] A Fig. 8D é uma vista de topo em perspectiva, em seção transversal ao longo do eixo geométrico B-B do injetor do tipo adesivo da Fig. 3, apresentado após a aplicação da agulha.

[048] Por todos os desenhos, números de referência iguais serão entendidos como se referindo a partes, componentes ou estruturas iguais.

Descrição Detalhada das Modalidades Ilustrativas

[049] Os aspectos do presente dispositivo descrito abaixo podem ser utilizados como um dispositivo cômodo do tipo adesivo para distribuir uma dose pré-medida de uma substância, tal como uma droga ou medicamento, que tenha sido separado em pelo menos dois componentes (normalmente um diluente líquido e um pó seco), para a um usuário através de um dispositivo de infusão ligado de forma adesiva. O dispositivo é independente e é ligado à superfície da pele do usuário pelo adesivo dispositivo na superfície de baixo. Normalmente, os dois componentes são misturados pelo dispositivo e em seguida transferidos para o reservatório. Uma vez posicionado de forma apropriada e ativado pelo usuário, um sistema de pressurização em uma superfície do reservatório dentro do dispositivo pode ser utilizado para esvaziar o conteúdo do reservatório parcialmente flexível através de uma ou mais agulhas do paciente via um distribuidor de agulhas. Em seguida, a substância misturada dentro do reservatório é distribuída através da pele do usuário pelas agulhas, as quais são movidas para dentro da pele.

[050] Será entendido que são possíveis outras modalidades nas quais o sistema de pressurização é uma variação de uma mola de disco, ou de um tipo diferente de dispositivo de energia armazenada, que pode ser de natureza mecânica, elétrica e/ou química. Também será entendido que os termos mistura e reconstituição são utilizados alternadamente neste documento ao se referir à mistura dos componentes de droga no cartucho e no reservatório. Os componentes de medicamento a serem misturados podem ser gases, sólidos, líquidos, pós secos, suspensões ou uma mistura de qualquer um desses. Embora muitos exemplos neste documento sejam de sistemas binários, por exemplo, pó seco e diluente, será entendido que podem ser realizadas várias

operações de mistura de modo que mais de dois componentes possam ser misturados de forma sequencial. Como os versados da técnica irão apreciar, existem inúmeras maneiras de pôr em prática o sistema injetor ou de infusão do tipo adesivo revelado neste documento. Apesar de ser feita referência às modalidades descritas nos desenhos e às descrições seguintes, as modalidades reveladas neste documento não pretendem abranger todos os vários projetos e modalidades alternativas que são abrangidos pela invenção revelada. Em cada modalidade revelada, o dispositivo é referido como um aparelho de infusão; entretanto, o dispositivo também pode injetar substâncias a uma taxa de bólus muito mais rápida do que a obtida normalmente por dispositivos de infusão. Por exemplo, as substâncias podem ser distribuídas em um período tão curto quanto vários segundos, ou tão longo quanto vários dias.

[051] Conforme apresentado nas Figs. 1A a 8D, a modalidade de certos aspectos da presente invenção pode ser construída para proporcionar um dispositivo de infusão de substância independente, portátil, do tipo adesivo, que pode ser utilizado para distribuir uma variedade de medicamentos com múltiplos componentes para um paciente, por exemplo, pó seco e diluente. O dispositivo também proporciona um recipiente de droga separado denominado cartucho, o qual é cheio com pelo menos um componente da droga a ser distribuída ao paciente. O dispositivo proporciona uma agulha ou agulhas ocultas ao paciente antes e durante o uso, e pode ser preso a um paciente via uma superfície adesiva. A pressurização do conteúdo do reservatório pode ser obtida por remover ou deslocar o disco de retenção de mola, conforme descrito em mais detalhes abaixo, para pressurizar o conteúdo do dispositivo, e em seguida, o dispositivo pode ser adicionalmente ativado via uma força razoável aplicada à superfície de pressão de cima para assentar as agulhas do paciente. De forma alternativa, o paciente pode pressionar a parte lateral do dispositivo para permitir que um mecanismo assentar as agulhas. Fazendo isso, o disposi-

tivo facilita a auto-injeção e reduz ou elimina variações nas técnicas de injeção entre os usuários.

[052] Em uma modalidade ilustrativa dos aspectos da presente invenção apresentada nas FIGS. 1A a 8D, um dispositivo de infusão 1000 inclui uma submontagem de reservatório 100, incluindo um alojamento superior 110, uma superfície de base do reservatório 120, pelo menos uma mola de Disco 130, um pino de retenção 140, um bujão de enchimento 150, septo 160 e película do reservatório 170. O dispositivo de infusão 1000 adicionalmente inclui uma submontagem de alojamento, incluindo um alojamento inferior 210, e distribuidor de agulhas do paciente 220 possuindo pelo menos uma agulha do paciente 222 e uma película do distribuidor 224. A submontagem de alojamento adicionalmente inclui um protetor da agulha 230, e uma tampa ajustável da agulha 240. Uma camada adesiva 250 é disposta na superfície inferior do alojamento inferior 210, e pode ser coberta por uma película removível (não apresentada), e uma alça de puxar 260. Uma braçadeira, tal como uma braçadeira em forma de “E”, pode ser utilizada para prender o pino de retenção 140 junto à alça de puxar 260. De forma alternativa, o pino 140 pode ser formado como parte integral da alça de puxar 260. O dispositivo de infusão 1000 adicionalmente inclui uma submontagem de botão de pressão 300, incluindo pelo menos uma mola de acionamento do distribuidor de agulhas do paciente 310, uma correção do botão de pressão 320, pelo menos uma agulha do septo 330 e um tubo de comunicação de fluido 350. Uma face do botão 360 pode ser proporcionada para completar a submontagem de botão de pressão 300. O dispositivo de infusão adicionalmente inclui a montagem de cartucho 3000, que contém uma parte do medicamento a ser distribuído ao paciente. O cartucho 3000 é inserido no alojamento 110. Após isso, através de uma série de etapas, os componentes de medicamento no reservatório 100 são misturados com os componentes de medicamento no cartucho 3000, e são finalmente depositados no

reservatório 100 para infusão no paciente via microagulhas 222. Na descrição abaixo, o termo reservatório é utilizado com frequência para descrever a superfície de base do reservatório 120 separada e montada, os bujões de enchimento 150, 151, as divisões 160, 161 e a película do reservatório 170 da submontagem de reservatório 100.

[053] A FIG. 1A é uma vista de topo em perspectiva de uma primeira modalidade do dispositivo de infusão 1000. Na FIG. 1A, são apresentados os alojamentos superior e inferior montados 110 e 210, respectivamente, entre os quais está contida a submontagem de botão de pressão 300. A alça de puxar 260, descrita em mais detalhes abaixo, é apresentada em uma posição pré-energizada, pré-ativada, e serve para prender o pino de retenção 140 dentro do dispositivo e proteger o botão de pressão 360 contra qualquer força aplicada. Como ilustrado mais claramente na FIG. 1B, a qual é uma vista de baixo em perspectiva da primeira modalidade, a alça de puxar 260 é adicionalmente travada internamente com a tampa da agulha 240 e o pino de retenção 140 via a braçadeira 270. Além disso, a alça de puxar 260 é, de forma opcional e em adição, travada internamente com a correição do botão de pressão 320.

[054] Conforme apresentado nas FIGS. 2A a 2C, a modalidade da presente invenção 1000 pode ser construída a partir destas submontagens para proporcionar um dispositivo de infusão de substâncias independente, portátil, do tipo adesivo, que pode ser utilizado para distribuir uma variedade de medicamentos a um paciente. O dispositivo 1000, apresentado em uma posição de pré-reconstituição, pré-energizada, pré-ativada, na FIG. 1A, proporciona uma agulha ou agulhas ocultas ao paciente antes e durante o uso, e pode ser preso a um paciente via uma superfície adesiva. A reconstituição da droga completa a ser distribuída pode ser obtida pela inserção do cartucho 3000 no alojamento 110. A pressurização do conteúdo do reservatório pode ser obtida por remover a alça de puxar 260 para “energizar” o dispositivo e o conteúdo do

dispositivo e em seguida o dispositivo pode ser “ativado” via uma força razoável aplicada ao botão de pressão 360 para assentar as agulhas do paciente e estabelecer um caminho de fluxo entre o reservatório e as agulhas. Fazendo isso, o dispositivo 1000 facilita a auto-injeção e reduz ou elimina variações nas técnicas de injeção entre os usuários.

[055] Na FIG. 2A, é apresentada a submontagem de reservatório 100 do dispositivo de infusão 1000, a qual pode compreender uma parte rígida 120 utilizada junto com uma ou mais películas não distensíveis, porém flexíveis 170, tal como películas metalizadas. A submontagem de reservatório 100 pode conter qualquer número de substâncias entre uma primeira e uma segunda película, onde qualquer uma da primeira ou segunda película também é posicionada junto à parte rígida, ou entre uma primeira película e a parte rígida. De preferência, o reservatório é cheio com um diluente líquido. A parte rígida 120, ou base do reservatório, pode compreender e servir como uma parte rígida do reservatório junto à qual pode ser pressionada a película flexível 170, conforme descrito em mais detalhes abaixo. Como observado anteriormente, o reservatório da modalidade apresentada na FIG. 2A pode ser construído para possuir de preferência uma superfície interna ou invólucro rígido, e pelo menos uma película flexível ligada ao redor do perímetro do invólucro ou superfície interna rígida. A película flexível 170 pode ser a vedada a quente junto à parte rígida 120 para criar uma câmara, ou bexiga, para armazenamento do conteúdo do dispositivo. Pelo menos uma parede da câmara compreende uma película flexível 170 e pelo menos uma parede da câmara compreende uma superfície rígida, uma ou mais molas de Disco 130 podem ser colocadas adjacentes à película flexível 170 e utilizadas para aplicar uma pressão substancialmente constante à película flexível 170, e pressurizar a câmara do reservatório e o conteúdo. Apesar de uma mola de disco ter sido revelada primeiramente, qualquer tipo de sistema de pressurização pode ser utilizado com os aspectos da

invenção. O septo 160 é inserida na parte rígida 120 no rebaixo 1600 para vedar o caminho de acesso às microagulhas 222 e o septo 161 é inserido na parte rígida no rebaixo 1610 para vedar o caminho de acesso ao cartucho 3000. Adicionalmente, o bujão de enchimento 160 é inserido no rebaixo 1500 e o bujão de enchimento 151 é inserido no rebaixo 1510 para proporcionar o fechamento da câmara 127 no reservatório 100.

[056] De preferência, o reservatório da submontagem de reservatório 100 é adicionalmente capaz de ser armazenado, a favor da vida útil prescrita do conteúdo do reservatório, em ambientes aplicáveis controlados sem efeitos adversos para o conteúdo, e é capaz de aplicações em uma variedade de condições ambientais. Em adição, a barreira proporcionada pelos componentes do reservatório não permite o transporte de materiais gasosos, líquidos e sólidos para dentro ou para fora do conteúdo a uma taxa maior do que a permitida a fim de corresponder à vida útil desejada. Na modalidade apresentada na FIG. 2A, os materiais da submontagem de reservatório são capazes de serem armazenados e operados em uma faixa de temperatura de aproximadamente 0 a 48,88 graus C (0 a 120 graus F), e podem possuir uma vida útil de dois anos ou mais. Podem ser escolhidas outras variações de materiais que permitam ciclos térmicos à temperatura ambiente e de volta ao congelamento, bem como outras faixas de operação de temperatura, além de 0 a 48,88 graus C (0 a 120 graus F).

[057] Faremos referência agora à Fig. 2C, a qual apresenta a montagem de cartucho 3000. A montagem de cartucho proporciona o cilindro do cartucho 3100, o qual é de natureza prismática com uma seção transversal cilíndrica, embora possa ser utilizado qualquer formato. O cilindro do cartucho 3100 possui uma extremidade de botão 3175 e uma extremidade de acesso 3125, e uma parte interna 3150. Na extremidade de acesso 3125 do corpo do cilindro 3100, encaixa-se um tampão perfurável, deslizável 3160. O tampão 3160 é

engatado de forma corretdia ao diâmetro interno 3150 do cilindro do cilindro 3100. O tampão 3160 pode ser deslizado da extremidade de acesso 3125 até a extremidade de botão 3175. Na extremidade de botão 3175 do cilindro do cartucho 3100 está o bujão 3200, o qual veda a extremidade de botão 3175 do cilindro do cartucho 3100. O cilindro do cartucho 3100 também possui pelo menos uma espiga 3300, e como apresentado nos desenhos, duas espigas 3300A e 3300B. As espigas 3300 são proporcionadas para guiar o cartucho 3000 para dentro do alojamento 110 e, opcionalmente, para travar o cartucho 3000 no alojamento 110 ao final da etapa de mistura. Em uma modalidade alternativa, o cilindro do cartucho 3100 é uma estrutura do tipo tubo de ensaio, com uma única abertura que forma a extremidade de acesso, eliminando assim a necessidade do bujão 3200. Opcionalmente, a cobertura do bujão 3170 cobre o bujão 3200 para uma aparência estética mais agradável. Em outra modalidade alternativa, o cilindro do cartucho 3100 é uma estrutura do tipo tubo para coleta de sangue evacuado, com uma única abertura que forma a extremidade de acesso, e propriedades de barreira que se assemelham aos tubos de coleta de sangue evacuado, eliminando assim a necessidade do bujão 3200. Quando montados, os componentes da montagem de cartucho 3000 formam a câmara interna 3500 que contém uma parte do medicamento a ser misturado e distribuído, entre outros, um pó seco.

[058] De preferência, os materiais da submontagem de cartucho 3000 são adicionalmente capazes de serem armazenados durante a vida útil prescrita do conteúdo do cartucho em ambientes aplicáveis controlados sem efeito adverso para o conteúdo. Em adição, a barreira proporcionada pelos componentes do reservatório não permite o transporte de materiais gasosos, líquidos e sólidos para dentro ou para fora do conteúdo a uma taxa maior do que a permitida para corresponder à vida útil desejada. Na modalidade apresentada na FIG. 2C, os materiais da submontagem de cartucho são capazes de serem

armazenados em uma faixa de temperatura de aproximadamente 0 a 48,88 graus C (0 a 120 graus F), e podem possuir uma vida útil de dois anos ou mais. De preferência, a submontagem de cartucho é adaptada para conter um vácuo para toda a vida útil do sistema. Podem ser escolhidas outras variações de materiais que permitam ciclos térmicos à temperatura ambiente e de volta ao congelamento, bem como outras faixas de operação de temperatura, além de 0 a 48,88 graus C (0 a 120 graus F).

[059] A Fig. 2C também apresenta uma vista explodida da montagem de agulha de acesso 2000 que é um conector possuindo uma montagem de agulha de ponta dupla. Nesta modalidade, a montagem de agulha de ponta dupla possui a agulha de tampão 2400 e a agulha do septo 2330 afixadas ao conector 2500. Em uma modalidade alternativa, a agulha de acesso 2000 é formada a partir de uma única agulha de ponta dupla que possui uma extremidade de tampão 2450 e uma extremidade de septo 2350. A agulha de acesso 2000 é contida dentro do, e engatada de forma corrediça ao alojamento 110. A extremidade de tampão 2450 é adaptada para penetrar o tampão 3160 e a extremidade de Septo 2350 é adaptada para penetrar o septo 161. A Agulha de acesso 2000 proporciona um conduto de fluido selecionável a partir da câmara 127 do reservatório 1000 até a câmara 3500 do cartucho 3000.

[060] De preferência, o reservatório da submontagem de reservatório 100 é evacuado antes do enchimento, como descrito em mais detalhes abaixo. Em adição, o formato do reservatório pode ser configurado para se adaptar ao tipo de mecanismo de energização utilizado, por exemplo, um disco ou mola de Belleville 130 possuindo qualquer número de diâmetros e dimensões de altura. Adicionalmente, a utilização de um reservatório flexível evacuado durante o enchimento minimiza qualquer ar ou bolha dentro do reservatório enchido. O uso de um reservatório flexível também é muito benéfico quando o dispositivo é sujeito à pressão externa ou a variações de temperatura, o que pode re-

sultar em pressões internas aumentadas no reservatório. Em tal caso, o reservatório flexível se expande e contrai com o conteúdo, dessa forma prevenindo possíveis vazamentos devido às forças de expansão e contração exercidas sobre os bujões de enchimento 150, 151 e o septo 160, 161. Isso também ajuda a eliminar a variação da dose devido a oscilações de temperatura e de pressão no ambiente. Em adição, um reservatório flexível assegura a capacidade de um vácuo no cartucho para possibilitar o enchimento temporário do cartucho 3000 para reconstituição, e o re-enchimento seguinte do reservatório 100.

[061] Ainda outro aspecto da submontagem de reservatório 100 inclui a capacidade de permitir inspeção automatizada do particulado no momento do enchimento, ou por um usuário no momento de uso. Uma ou mais barreiras do reservatório, tal como a parte rígida 120, podem ser moldadas a partir de um material plástico transparente, claro, que permita a inspeção da substância contida dentro do reservatório. O material plástico transparente, claro, é de preferência um copolímero de olefina cíclica que é caracterizado pela alta transparência e clareza, poucos extraíveis e biocompatibilidade com a substância contida no reservatório.

[062] A parte rígida 120 da submontagem de reservatório 100 da FIG. 2A adicionalmente compreende pelo menos um caminho de fluido 128 conforme apresentado na FIG. 2A, o qual acessa a câmara principal 127 do reservatório. Na modalidade apresentada na FIG. 2A, o caminho de fluido 128 sai da câmara principal 127 do reservatório, passando sob ou através da área de vedação a quente proporcionada ao redor do perímetro da parte rígida 120 para prender a película flexível 170, e para dentro de uma câmara 129 entre um tampão de cabeçote de enchimento 150 e um septo 160, permitindo que o fluido do reservatório percorra do reservatório para o septo 160. Na modalidade apresentada na FIG. 2A, o caminho de fluido 128 é de preferência construído

para reduzir o volume morto e incorporar uma geometria de recepção do cabeçote de enchimento.

[063] O septo 160 da FIG. 2A é posicionado entre o primeiro caminho de fluido 128 e um segundo caminho de fluido constituído pela agulha do septo 330, distribuidor de agulhas do septo 322 e pelo tubo 350, e pode ser um bujão elastomérico que, quando penetrado por uma ponta do septo ou agulha do septo ou 330, cria um caminho de fluxo estéril entre o reservatório e as agulhas do paciente 222. A agulha do septo 330, a qual é utilizada para penetrar o septo 160 e criar um caminho de fluxo entre o primeiro e o segundo caminhos de fluido, pode incluir uma capa de proteção da agulha do septo que mantém a esterilidade da agulha do septo antes e após a capa de proteção ser rompida e o caminho de fluxo ser criado.

[064] Como descrito em mais detalhes abaixo, a agulha do septo 330 pode ser significativamente maior do que as agulhas do paciente 222, tal como de calibre 25 a 29, para facilitar o manuseio e impedir a restrição do fluxo. Como apresentado de forma mais clara na FIG. 8D, a agulha do septo é dimensionada para se engatar ao septo 160 e permanecer enterrada no septo 160. Esse engate entre o septo 160 e a agulha do septo 330 cria um ambiente estéril através do qual percorre a agulha do septo 330 ao perfurar o septo 160, de modo que em momento algum a agulha do septo seja exposta a um ambiente não estéril.

[065] Retornando à FIG. 2B, é proporcionado um alojamento de baixo, ou inferior 210 que pode se acoplar ao alojamento superior 110 e à submontagem de reservatório 100 descrita acima. O alojamento inferior 210 pode ser utilizado para capturar e conter todos os componentes restantes, e pode proporcionar componentes de encaixe para receber e ligar componentes e membros do alojamento. O alojamento inferior 210 também pode incluir um ou mais componentes de guia para prender, liberar e direcionar a correção do botão

320 e o distribuidor de agulhas do paciente 220 conforme descrito em mais detalhes abaixo. Uma linha de rompimento entre as montagens, tal como entre as montagens de alojamento superior e inferior, pode ser posicionada em direção ao centro vertical do dispositivo, o que cria uma montagem mais estável uma vez que a submontagem de botão de pressão descrita abaixo pode ser carregada de cima para baixo em um alojamento substancial em vez de em uma chapa. Em seguida, os alojamentos superior e inferior 110 e 210, respectivamente, podem ser encaixados ou unidos de forma ultra-sônica um ao outro.

[066] O dispositivo revelado também contém pelo menos uma agulha do paciente 222, ou microagulha, mas pode conter várias, tal como as três microagulhas apresentadas na submontagem de botão de pressão 300 da FIG. 2B. De preferência, cada microagulha 222 possui calibre 31 ou menor, tal como calibre 34, e é fixada dentro de um distribuidor de agulhas do paciente 220 que pode ser colocado em comunicação de fluido com o reservatório. Cada microagulha é presa para impedir o desencaixe do distribuidor 220 a qualquer força menor do que 0,454 quilogramas (1 libra). Quando mais de uma for incluída no dispositivo, as microagulhas 222, também podem ser de diferentes tamanhos, ou calibres, ou uma combinação de tamanhos e calibres diferentes, e podem conter um ou mais orifícios ao longo da extensão do corpo, de preferência localizados próximo à ponta da agulha ou próximo à inclinação da ponta, caso a agulha possua.

[067] Na modalidade descrita acima, o uso de várias agulhas de calibre 34 para distribuir o conteúdo do reservatório é prático na medida em que a infusão ocorre durante um período mais longo do que o período normalmente associado a uma injeção de seringa imediata que requer uma cânula ou agulha muito maior. Nas modalidades reveladas, pode-se utilizar qualquer agulha que vise de preferência o espaço intradérmico ou subcutâneo; entretanto, a modalidade apresentada na FIG. 2B inclui microagulhas com um tamanho exposto

entre 1 e 4 mm (ou seja, 2 mm), e a disposição dessas agulhas do paciente pode ser em uma série linear ou não linear, e pode incluir qualquer número de agulhas, conforme requerido pela aplicação específica. Podem ser utilizadas outras faixas de tamanhos de agulha, tal como 0.5 a 1 mm. Além disso, as injeções feitas pelo dispositivo podem ser em qualquer espaço de tecido, já que não é necessário que a injeção esteja limitada aos espaços de tecido discutidos no contexto do relatório descritivo. Os aspectos de mistura e de reconstituição da invenção poderiam ser útil na administração parenteral em geral (por exemplo, distribuição subcutânea, intravenosa, intramuscular e intradérmica) ou na administração direta de medicamentos a orifícios no corpo (por exemplo, administração intranasal). Assim, embora as modalidades específicas reveladas neste documento estejam relacionadas a um aparelho e método de infusão intradérmica, deve-se observar que a invenção não deve ser limitada somente a um dispositivo de infusão intradérmico, posto que dispositivos com os aspectos da invenção podem ser úteis nos dispositivos que realizam administração parenteral em geral.

[068] Na FIG. 2B, uma submontagem de botão de pressão 300 é apresentada e integra uma agulha do septo 330, o distribuidor de agulhas do septo 322 e a corredeira do botão de pressão 320 em uma peça; entretanto, a fabricação da submontagem de botão de pressão 300 pode ser um tanto simplificada por proporcionar uma chapa de frente de encaixe do botão de pressão 360 para permitir duas ou mais peças de botão moldadas de forma mais simples. A corredeira do botão de pressão 320 também proporciona um mecanismo para fixar o distribuidor de agulhas do paciente em uma posição retraída, e libera o distribuidor quando o dispositivo é ativado de forma apropriada. A tubagem 350, utilizada para estabelecer um caminho de fluido conforme descrito em mais detalhes abaixo, sai do distribuidor de agulhas do septo 322 no mesmo lado que uma entrada de tubagem para o distribuidor de agulhas do paci-

ente 220, permitindo uma montagem mais fácil e criando um caminho de fluido flexível entre o distribuidor de agulhas do septo e o distribuidor de agulhas do paciente. O distribuidor de agulhas do paciente 220 contendo as agulhas do paciente 222 é montado em trilhos 324 proporcionados pela corredeira do botão 320 e cria um mecanismo estável de fixação e liberação, conforme descrito em mais detalhes abaixo. Assim, a agulha do septo 330, o distribuidor de agulhas do septo 332, a tubagem 350, o distribuidor de agulhas 220 e a agulha 222 proporcionam um conduto de fluido seletivo entre a câmara 127 do reservatório 100 e o paciente.

[069] Uma vista de topo da primeira modalidade apresentada na FIG. 3 ilustra o alinhamento e deslocamento entre a corredeira do botão de pressão 320 e o dispositivo, o que é requerido para ativação. A FIG. 3A é uma vista em elevação lateral da primeira modalidade e ilustra o perfil baixo do dispositivo e o posicionamento centralizado da abertura da agulha do paciente, que é ilustrado de forma mais clara na vista de baixo da primeira modalidade apresentada na FIG. 1B. As FIGS. 3A a 8D ilustram uma série de vistas em seção transversal (A-A, B-B e C-C na FIG. 3) da presente modalidade e ilustram a construção, posicionamento e operação de cada submontagem em uma posição pré-misturada (FIGS. 3A a 3D), de mistura (FIGS. 4A a 4D), de mistura (FIGS. 5A a 5D), cheia (FIGS. 6A a 6D), energizada (FIGS. 7A a 7D) e pós-ativada (FIGS. 8A a 8D), cada uma delas descrita em mais detalhes nas seções separadas abaixo.

[070] Como apresentado na FIG. 3A a 3D, o dispositivo de infusão está em um estado pré-misturado. O cartucho está fora do alojamento e as câmaras, tanto do reservatório como dos cartuchos, estão vedadas. O cartucho 3000 é alinhado para inserção no alojamento 110 para começar a mistura dos constituintes do medicamento.

[071] Como apresentado nas FIGS. 4A a 4D, que é a primeira parte da etapa de mistura. O cartucho 3000 é inserido pelo menos parcialmente no alojamento 110 de modo que o conector 2500 da agulha de acesso 2000 esteja em contato com o tampão 3160 e a extremidade de tampão 2450 da agulha de acesso tenha entrado na câmara 3500 do cartucho 3000 de modo que a permitir a comunicação entre a câmara 3500 e o interior da agulha de acesso 2000. Uma vez que o conector 2500 está em contato com o tampão 3160, qualquer inserção adicional do cartucho 3000 no alojamento 110 fará com que a extremidade do septo 2350 da agulha de acesso 2000 penetre o septo 161, já que a agulha de acesso 2000 é engatada de forma corrediça ao alojamento 110.

[072] Como apresentado nas FIGS. 5A a 5D, que é a segunda parte da etapa de mistura que apresenta o Cartucho 3000 inserido no alojamento 110 ligeiramente mais adiante do que nas FIGS. 4A a 4D. Por consequência, o conector 2500 foi empurrado pelo tampão 3160 de modo que a extremidade do septo 2350 da agulha de acesso 2000 tenha rompido o septo 161. Um caminho de fluido entre a câmara 3500, a agulha de acesso 2000 e a câmara 127 do reservatório 100 é estabelecido; desse modo, a comunicação de fluido entre a câmara 3500 e a câmara 127 do reservatório 100 agora é possível, permitindo a mistura dos constituintes do medicamento. De preferência, para extrair os constituintes do medicamento a partir da câmara 127 para a câmara 3500, a câmara 3500 possui uma pressão inferior previamente selecionada em relação à câmara 127. De forma alternativa, as pressões na câmara 127 e na câmara 3500 podem ser substancialmente iguais e um fluxo de fluido é estabelecido pelo manuseio do cartucho 3000 para extrair os constituintes para uma câmara 3500. De forma alternativa, as pressões na câmara 127 e na câmara 3500 podem ser substancialmente iguais, e não ocorre praticamente nenhum fluxo de fluido e nenhuma mistura como apresentado na FIG. 6A a 6D.

[073] Como apresentado nas FIGS. 6A a 6D, o conteúdo da câmara 3500 foi substancialmente injetado na câmara 127 do reservatório 100 pela inserção adicional do cartucho 3000 no alojamento 110. A inserção adicional do cartucho 3000 no alojamento 110 provocou a translação do tampão 3160 dentro do cartucho 3000 para reduzir o volume da câmara 3500. À medida que o tampão translada dentro do cartucho 3000, o volume da câmara 3500 é reduzido até alcançar um volume morto predeterminado. De preferência, o volume morto da câmara 3500 é minimizado. Como apresentado, a mistura do medicamento é contida substancialmente dentro da câmara 127 do reservatório 100. Nesse momento, a mistura do medicamento pode ser vista pelo paciente através das partes claras do reservatório para averiguar a adequação das características da mistura. Os aspectos adicionais da invenção descritos neste documento proporcionam a otimização dessas características.

[074] Como apresentado na FIG. 7A a 7C, que demonstra o estado pressurizado, onde um sistema de pressurização ilustrativo na forma de uma mola de Disco 130 é incluído no dispositivo 1000 para aplicar uma força essencialmente uniforme e constante ao reservatório para forçar a saída do conteúdo do reservatório, e daqui pra frente é referida algumas vezes por “mola de força constante”. A mola de força constante 130 é utilizada para armazenar energia que, quando liberada pela ativação do dispositivo, pressuriza o reservatório no momento de uso. A mola 130 é retida em um estado flexionado por um pino 140 posicionado no centro de uma pluralidade de retentores de mola. Com isso, a mola é impedida de fazer tensão sobre a película 170 da submontagem do reservatório 100 ou em qualquer componente restante do dispositivo durante o armazenamento e a reconstituição.

[075] O pino 140, ou pino de retenção, pode ser qualquer pino, tubo ou anel adequado, que seja suficientemente rígido para resistir à tensão e deformação da mola, e fixar o pino junto a um mecanismo de remoção, tal como

uma alça de puxar 260 descrita em mais detalhes abaixo. O pino 140 não deverá falhar sob carga normal de tensão ou, se for parte de uma montagem, não deverá desmontar sob forças que podem ser induzidas pelo transporte e manuseio e provocar uma ativação involuntária. A alça de puxar 260 é proporcionada para auxiliar na remoção do pino de retenção 140 descrito acima. A alça de puxar 260 é posicionada de forma adjacente à superfície de baixo do dispositivo e inclui um ou mais membros que se estendem para um lado do dispositivo, criando uma vantagem mecânica para a remoção do pino de retenção 140. Na modalidade apresentada, a alça de puxar 260 inclui um membro 262 que estende e protege a cabeça do botão 360 da submontagem de botão de pressão 300. Ao fazer isto, a alça de puxar 260 impede a aplicação de uma força ao botão de pressão 360 até a alça de puxar ser removida. Isso impede a ativação acidental do dispositivo via o botão de pressão antes da colocação correta. Opcionalmente, a alça de puxar 260 inclui um membro que impede a aplicação de uma força ao botão de pressão. Em outras versões desta modalidade, a alça de puxar pode incluir um membro que se estende entre o botão de pressão e o alojamento do dispositivo para impedir o movimento do botão de pressão quando uma força é aplicada ao botão de pressão.

[076] Quando o pino de retenção 140 é puxado para fora da mola de Disco 130, os retentores da mola são liberados e liberados para se inclinarem em direção à película, e ao fazer isto, exercem uma força sobre a tampa de película 170 da submontagem de reservatório 100. A borda da mola 130 é presa entre o reservatório e o alojamento superior e pode ser configurada para de preferência criar uma pressão dentro do reservatório de cerca de 6.894,76 a 344.738 pascal (1 a 50 psi), e mais de preferência cerca de 13.789,52 a 172.369 pascais (2 a 25 psi), e mais de preferência cerca de 103.421,4 a 137.895,2 pascais (15 a 20 psi), para distribuição intradérmica do conteúdo do reservatório. Para injeção ou infusão subcutânea, uma faixa de cerca de

13.789,52 a 172.369 pascais (2 a 5 psi) pode ser suficiente. A mola de Disco pode ser dimensionada para um diâmetro entre cerca de 2,921 a 3,81 centímetros (1.15 a 1.50 polegadas), de preferência 3,2 centímetros (1.26 polegadas), para permitir uma distribuição total de 750 microlitros. Uma arruela de Belleville, ou mola de disco, manifesta uma característica de carga, apresentada como uma porcentagem da deflexão de carga em posição plana, à medida que a mola se desloca de um estado plano ou flexionado para um estado relaxado. Um indivíduo versado na técnica pode escolher um tamanho e taxa de mola para distribuir uma variedade de volumes.

[077] Como apresentado nas FIGS. 7A e 7D, uma mola de disco 130 é proporcionada para aplicar uma pressão substancialmente uniforme e constante à película flexível 170 da submontagem de reservatório 100, comprimindo o conteúdo do reservatório entre a película flexível 170 e a parte rígida 120, e forçando o conteúdo a partir do reservatório através de um ou mais caminhos de fluxo conforme apresentado em mais detalhes na FIG. 8D, a qual ilustra uma vista em seção transversal parcial do caminho de fluido e do reservatório. Como observado acima, o reservatório da FIG. 1A também pode ser constituído de duas ou mais películas flexíveis, não distensíveis, onde o conteúdo pode ser contido entre as películas, onde pelo menos uma película é ligada à parte rígida 120 para proporcionar uma base rígida para comprimir e pressurizar o conteúdo do reservatório. Em ainda outra modalidade da submontagem de reservatório 100, a taxa de fluxo é ajustada automaticamente a partir de uma taxa inicial alta para uma ou mais taxas de fluxo inferiores diminuídas. Detalhes adicionais de um ajuste da taxa de fluxo são discutidos em mais detalhes no pedido de patente US de No de Série 10/936.719, intitulado “*Multi-Stage Fluid Delivery Device and Method*”, depositado em 26 de março de 2003, cujo conteúdo na íntegra é incorporado a título de referência neste documento.

[078] Como apresentado na Fig. 8A a 8D, é proporcionada uma posição ativada, ou posição em uso. Visto que o distribuidor de agulhas do paciente 220 permanece estacionário em relação ao movimento correção da correção do botão 320, a posição ativada é proporcionada à medida que a correção do botão é engatada de forma correção e trava nesta posição. Na posição ativada, o septo 160 é penetrado e o distribuidor é liberado e forçado para baixo em direção à superfície da pele do usuário, acionado pela mola 310. Na modalidade apresentada, a força requerida para penetrar o septo 160, mover a agulha dentro do septo e liberar o distribuidor de agulhas do paciente 220, ao se mover para esta posição ativada, é de tipicamente entre 0,907 e 1,814 quilogramas (2 e 4 libras).

[079] As montagens de agulha do paciente e de distribuidor de agulhas do septo 220 e 322, respectivamente, permitem o acesso e descarga do fluido contido dentro do reservatório e a distribuição do fluido para as agulhas do paciente 222. Portanto, cada alojamento do distribuidor contém uma série de caminhos de fluxo de fluido para direcionar o conteúdo do reservatório recebido a partir da agulha do septo 330, ou de outra protuberância, e de qualquer tubagem ou conduto associado 350, e distribuir o conteúdo para as agulhas do paciente 222 e para a pele do usuário. O distribuidor de agulhas do paciente 220, na qual são fixadas as agulhas do paciente 222, está em comunicação de fluido com o distribuidor de agulhas do septo 322, no qual está fixada a agulha do septo 330, por meio de uma tubagem flexível 350. Alternativamente, a tubagem 350 poderia ser um conduto formado pela montagem à prova de fluido de dois ou mais componentes.

[080] O distribuidor de agulhas do paciente 220 é mantido em um estado de pré-liberação, ou “para cima”, sob carga fornecida por uma ou mais molas 310, pela submontagem de botão de pressão 300 e o alojamento inferior 210. Na primeira versão a fixação do distribuidor de agulhas do paciente 220

em um estado “para cima” descrito acima, o distribuidor de agulhas do paciente 220 se engata de forma corrediça com um conjunto de trilhos 324 dispostos na corrediça do botão 320. Uma vez que o distribuidor de agulhas do paciente 220 permanece estacionário dentro de uma calha 212 proporcionada pelo alojamento inferior 210, a corrediça do botão 320 se desloca de forma corrediça até uma abertura do trilho 325 se alinhar com o distribuidor de agulhas do paciente 220, liberando o distribuidor de agulhas do paciente 220 dos trilhos 324 dentro da calha.

[081] Em cada versão descrita acima, uma ou mais molas de acionamento 310 exercem uma força sobre a parte de cima do distribuidor de agulhas do paciente 220 para acionar o distribuidor quando ativado, ou liberado do estado “para cima”, permitindo assentar a agulha do paciente 222 quando o distribuidor for liberado, e criando um caminho de fluido entre a agulha do septo o distribuidor de agulhas do septo, a tubagem flexível, o distribuidor de agulhas do paciente e a série de agulhas do paciente. As molas de acionamento 310 servem para “plantar” as agulhas na pele via o distribuidor de agulhas sob ação de mola do paciente 220 que pode se deslocar a uma velocidade que varia entre 6 e 12 metros por segundo (15 e 26 milhas por hora).

[082] O movimento corrediço da corrediça do botão 320 também empurra a agulha do septo 330 através do septo 160, criando um caminho de fluxo entre o reservatório e a agulha do septo. Um distribuidor contendo a agulha do septo 322 pode ser ligado ou construído como um componente da corrediça do botão 320 e se move com a corrediça do botão durante as etapas de ativação até a agulha do septo 330 penetrar a capa protetora do septo 340 e, em seguida, o septo 160. Dependendo da seqüência desejada, antes de, ao mesmo tempo, ou ligeiramente após a agulha do septo 330 penetrar o septo 160, o distribuidor de agulhas do paciente 220 é liberado e alcança o limite máximo contra a superfície da pele, assentando as agulhas do paciente 222 e desse

modo iniciando o fluxo de fluido energizado a partir do reservatório, através da agulha do septo e do distribuidor de agulhas do septo, através da tubagem flexível ligada ao distribuidor de agulhas do septo e para as agulhas do paciente do distribuidor de agulhas do paciente.

[083] Podem ser proporcionadas uma ou mais agulhas do septo 330, separadas das microagulhas do paciente 222, as quais permitem um fluxo maior dentro do caminho de fluido completo entre o reservatório e as agulhas do paciente. Na modalidade descrita acima, o caminho de fluido completo inclui, em parte, duas ou mais agulhas, de forma específica, pelo menos uma agulha do septo 330, e pelo menos uma microagulha do paciente 222. Isso permite ao dispositivo incorporar agulhas de construções diferentes, dependendo das características de caminho de fluido desejadas. Por exemplo, as microagulhas do paciente 222 podem incluir uma ou mais agulhas de calibre 34, onde a agulha do septo 330 pode incluir uma ou mais agulhas iguais ou maiores conforme requerido. Adicionalmente, a separação das agulhas do paciente e do septo permite maior liberdade de movimento das agulhas do paciente durante a operação do dispositivo. Além disso, podem ser empregados um ou mais reservatórios no dispositivo, o que permite características de fluxo maiores ou alteradas dentro do caminho de fluido completo entre o reservatório e as agulhas do paciente.

[084] Um tubo flexível 350 pode ser utilizado para conectar a agulha do septo 330 e / ou o distribuidor de agulhas do septo 322 ao distribuidor de agulhas do paciente 220. A natureza flexível do acoplamento de tubos permite ao distribuidor de agulhas do paciente 220 se mover com mais independência dos componentes restantes do dispositivo, permitindo um assentamento mais efetivo da agulha. Como tal, o termo “tubagem” 350 abrange qualquer conduto que possa ser formado pela montagem à prova de fluido de dois ou mais componentes e que permita fluxo entre os distribuidores desejados. Uma vez as-

sentado de forma apropriada, o distribuidor de agulhas do paciente 220 completa o caminho de fluido entre a tubagem flexível 350 e a série de microagulhas do paciente 222 e a pele do usuário. Como observado acima, o distribuidor de agulhas do paciente 220 é guiado para a posição pelos componentes no alojamento inferior 210, e as molas de acionamento 310 descritas acima exercem uma força sobre a parte de cima do distribuidor de agulhas do paciente 220, permitindo assentar a agulha quando o distribuidor é liberado. Existe uma variedade de opções de mola de acionamento, incluindo o uso de apenas uma ou de até quatro molas espirais, ou de uma ou mais molas lamelares.

[085] As modalidades de submontagem apresentadas acima não são restritivas, e podem ser reconfiguradas conforme necessário em uma determinada aplicação. A modalidade dos aspectos da presente invenção descrita acima é um projeto de botão de pressão em que o dispositivo é primeiro energizado, em seguida posicionado e afixado a uma superfície de pele, e ativado por pressionar delicadamente um botão correção conforme ilustrado nas FIGS. 7A a 8D. De forma específica, o usuário primeiro remove o dispositivo de um acondicionamento estéril e energiza o sistema antes de aderir o dispositivo à pele por remover a alça de puxar 260 da superfície de baixo do dispositivo, conforme apresentado na FIG. 7A a 7C, em um movimento similar à abertura de uma lata de refrigerante ou à ação de descascar uma laranja. A alça de puxar 260 é posicionada e se estende ate um lado do dispositivo, criando assim uma vantagem mecânica para a remoção da alça de puxar e do pino de retenção ligado 140, o qual pode ser removido com não mais do que uma quantidade razoável de força que pode ser exercida pela grande maioria dos usuários (ou seja, tipicamente menos de 1,361 quilogramas (3 libras)). Como apresentado na FIG. 7A, a remoção da alça de puxar 260 remove o pino de retenção 140 e também pode remover simultaneamente uma cobertura adesiva (não apresentada) e / ou uma tampa da agulha 240, como descrito em mais deta-

lhes abaixo. Em ainda outra versão desta modalidade, a alça de puxar 260 pode ser incorporada ao acondicionamento do produto, de modo que quando a embalagem for aberta e o dispositivo removido, o pino de retenção 140, a cobertura adesiva e / ou a tampa da agulha 240 também seja removido.

[086] Ao remover o dispositivo da embalagem e antes do uso, os recursos descritos acima permitem ao usuário inspecionar na mesma hora tanto o dispositivo como o conteúdo no mesmo, incluindo a verificação de componentes ausentes ou danificados, data(s) de vencimento, drogas turvas ou com cor alterada e assim por diante. Após o uso, o usuário pode inspecionar novamente o dispositivo para assegurar-se de que toda a dose foi distribuída. Nesse aspecto, o dispositivo pode incluir um indicador de dose administrada, por exemplo, uma área de medição legível que ocupa pelo menos 20% da área de superfície do alojamento do dispositivo e com uma margem de erro de +/- 10% da dose indicada. Tanto o cartucho 3000 como o reservatório 100 podem ser inspecionados desta maneira.

[087] Após a inspeção, o cartucho 3000 é inserido no alojamento 110, o que permite que a baixa pressão da câmara 3500 no cartucho 3000 extraia o medicamento da câmara 127 do reservatório 100 para o cartucho 3000. Ao misturar os constituintes do medicamento no cartucho 3000 com os constituintes do medicamento originalmente no reservatório 100, o cartucho 3000 é inserido ainda mais no alojamento 110, o que move o tampão 3160 dentro do cartucho 3000 e expelle a mistura do cartucho 3000 de volta para o reservatório 100. No momento em que a mistura estiver pronta para injeção, ela pode ser adicionalmente inspecionada via observação através das partes claras do reservatório 100. Uma vez completa a inspeção, o usuário pode puxar o pino de retenção 140, pressurizando assim o reservatório 100. Uma vez que o pino 140 tenha sido puxado por uma distância suficiente a partir do dispositivo para se desencatar da mola, os retentores da mola de Disco 130 são liberados e se

tornam livres para caírem contra a película do reservatório 170 dentro do dispositivo. O botão de ativação 360 e a corrediça do botão 320 da submontagem de botão 300 podem ser travados internamente com e / ou protegidos pela alça de puxar 260, de modo que o botão ativado 360 não possa ser pressionado até a alça de puxar 260 ter sido removida, impedindo assim a ativação involuntária ou a ordem de operação incorreta pelo usuário. Quando a remoção da alça de puxar 260, do pino de retenção 140, da cobertura adesiva e da tampa da agulha 240 for realizada conforme apresentado na FIG. 7A, o dispositivo é energizado e está pronto para posicionamento e ativação. Esta etapa de energização libera a mola de Disco 130, deixando-a exercer pressão contra a película flexível 170 da submontagem de reservatório 100, pressurizando o reservatório e o caminho de comunicação de substâncias até o septo 160, e prepara o dispositivo para ativação.

[088] Após a pressurização, o dispositivo é posicionado e aplicado à superfície da pele do usuário. Como um adesivo, o usuário pressiona com firmeza o dispositivo sobre a pele e o alojamento inferior 210 inclui uma superfície de baixo que permite que a camada adesiva 250 segure o dispositivo junto à pele do usuário. Esta superfície de baixo do alojamento inferior 210 pode ser plana, com curvas de nível ou formada de qualquer maneira adequada, e inclui uma camada adesiva 250 na mesma, que mais provavelmente seria coberta antes do transporte. Antes do uso, o usuário remove a cobertura adesiva, tal como uma película cobrindo o adesivo, desse modo expondo o adesivo para colocação junto à pele. De preferência, o adesivo deve se aderir à superfície de baixo do dispositivo com uma força de desgarre de não menos que 0,907 quilogramas (2 libras), e inclui uma cobertura que de preferência deve se soltar do adesivo com uma força de desgarre de menos que 0,227 quilogramas (1/2 libras). Uma vez removido, o usuário está então apto a colocar o dispositivo junto à pele e pressionar para assegurar a adesão apropriada (ou seja, aplica-

ção de uma carga vertical de 1,361 quilogramas (3 libras)). Nas versões da modalidade em que é proporcionada uma cobertura removível da agulha 240, a cobertura da agulha de preferência deve se soltar do dispositivo com uma força que não deve exceder 0,907 quilogramas (2 libras).

[089] Uma vez posicionado de forma apropriada, o dispositivo é ativado por deslizar o botão 360 e a corrediça ligada ao botão 320 da submontagem de botão de pressão 300 em direção ao centro do dispositivo, conforme apresentado na FIG. 8A. Com uma quantidade de força não mais que razoável aplicada pelo usuário (ou seja, entre 0,907 e 1,814 quilogramas (2 e 4 libras)), o botão de ativação pode ser pressionado completamente para permitir a ativação. O botão e a corrediça do botão se estendem dentro do dispositivo e incluem pelo menos uma fenda que, em uma posição sem liberação, sustenta o distribuidor de agulhas do paciente 220 contra a força compressiva de uma ou mais molas de acionamento 310.

[090] À medida que o usuário pressiona o botão, o primeiro evento a ocorrer é o botão pressionando a agulha do septo 330 através do septo 160, criando um caminho de fluxo entre o reservatório e as agulhas do paciente. Como observado acima, a parte de “transporte” já colocou em contato a agulha do septo e o septo. O movimento adicional do botão então libera o distribuidor de agulhas do paciente 220 conforme descrito acima, permitindo que as agulhas do paciente 222 sejam assentadas na pele do paciente, movidas pela força de uma ou mais molas de acionamento 310. Nesse momento, o botão 360 e a corrediça do botão 320 se travam no local, dando ao usuário um retorno positivo audível e tátil para indicar que a infusão teve início.

[091] A seqüência de operação da submontagem de botão 300 descrita acima pode ser variada em outras modalidades do mesmo dispositivo ou de um dispositivo similar. Em uma tal modalidade, por exemplo, à medida que o botão é pressionado pelo usuário, o primeiro evento a ocorrer é a liberação do

distribuidor de agulhas do paciente 220 que permite que as agulhas do paciente 222 se assentem na pele do paciente, movidas pela força das molas de acionamento 310. Em seguida, o movimento adicional do botão pressiona a agulha do septo 330 através da tampa protetora da agulha do septo 340 e do septo 160 para criar um caminho de fluido. Ambos os métodos podem ser implementados, mas os modos de falha de cada um deles podem ser diferentes. Por exemplo, em uma sequência de operação na qual o fluxo é iniciado antes do distribuidor de agulhas do paciente ser liberado, se as agulhas do paciente falharem ao se assentarem de forma apropriada, normalmente irá ocorrer uma injeção encharcada.

[092] A tubagem flexível 350 em cada modalidade conecta a agulha do septo 330 ou o distribuidor de agulhas do septo 322, agora em comunicação de fluido com o reservatório, ao distribuidor de agulhas do paciente 220 agora em comunicação de fluido com o usuário, e é suficientemente flexível para permitir que o distribuidor de agulhas do paciente se mova independentemente de qualquer outro componente do dispositivo. Em adição, com o caminho tortuoso estabelecido pelos canais do distribuidor de agulhas do paciente descritos acima, a tubagem 350 também pode servir como uma restrição de fluxo quando necessário.

[093] Uma vez ativado, o usuário normalmente deixa o dispositivo na posição, ou “veste” o dispositivo, durante algum período de tempo, tal como cinco minutos a setenta e duas horas, para distribuição completa do conteúdo do dispositivo, e em seguida remove e descarta o dispositivo sem dano algum no tecido subjacente. Entretanto, caso ocorra remoção intencional ou acidental, um ou mais componentes de segurança podem entrar em ação, conforme descrito em mais detalhes abaixo, para proteger as agulhas expostas resultantes da ativação. Entretanto, os componentes de segurança podem ser configurados para não entrarem em ação caso o botão e a correição do botão não

tenham sido pressionados e as agulhas do paciente não tenham sido estendidas.

[094] Além das vantagens de performance descritas acima, outra vantagem da modalidade da FIG. 1 descrita acima é a capacidade de formar duas ou mais submontagens distintas, independentes, que permitem flexibilidade na montagem. Cada submontagem é independente e estável e proporciona a capacidade de separar a montagem de reservatório dos demais componentes, permitindo o enchimento separado e a inspeção do reservatório, enquanto impedindo o manuseio desnecessário dos demais componentes. Adicionalmente, caso algum dos componentes adicionais seja descartado, o conteúdo de alto custo do reservatório pode ser mantido e utilizado em outra montagem. Além disso, o reservatório não contém nenhuma peça desnecessária e por isso, induz uma baixa carga de partículas nas operações de enchimento. Além disso, todos os componentes de energia armazenada estão na submontagem de corpo de modo que eles não possam ser acionados de forma não intencional durante o enchimento do reservatório. De forma específica, nenhuma mola é incluída no reservatório, o que evita o risco de liberação indesejada da mola durante o enchimento. Como observado, a quantidade mínima de componentes externos no reservatório reduz a carga de partícula e somente contém componentes necessários, tal como o reservatório, a tampa de película, o septo e o tampão. Nenhuma peça pendurada está presente, e as demais peças para as outras submontagens normalmente requerem somente etapas de montagem de encaixe na posição.

[095] Uma vantagem adicional da modalidade da FIG. 1 descrita acima inclui a localização das agulhas do paciente próxima ao centro da área de superfície do dispositivo. Tal colocação reduz os efeitos do deslocamento da agulha devido ao movimento do dispositivo, tal como “movimento para trás e para frente”. O distribuidor de agulhas do paciente é construído com uma mas-

sa pequena, devido em parte à provisão de um distribuidor separado para o septo, proporcionando assim uma maior velocidade do distribuidor de agulhas do paciente durante a ativação. O distribuidor de agulhas do paciente é proporcionado com acionamento direto independente das agulhas do paciente, à medida que as molas de acionamento estão localizadas diretamente acima do distribuidor do paciente, e servem para acionar somente o distribuidor de agulhas do paciente. A força de penetração no septo e a força de colapso na capa protetora não influenciam o movimento do distribuidor de agulhas do paciente. Em adição, há espaço para incluir um espaçamento de agulhas maior e uma força de ativação inferior é suficiente, entretanto, a ativação involuntária devido a tais forças inferiores é impedida por vários bloqueadores de ativação.

[096] Também é proporcionado espaço suficiente para um septo tradicional, bem como espaço suficiente para permitir o uso de tubagem flexível, ou qualquer número de restritores de fluxo, tais como tubos capilares, para restrição de fluxo. Isto pode ser proporcionado enquanto ainda mantendo uma área de superfície menor para o dispositivo. Em adição, o reservatório pode estar localizado na parte de cima do dispositivo, o que pode permitir uma visão total e não obscura do reservatório de droga através de um componente transparente, permitindo ao usuário ou fabricante ver o conteúdo do reservatório.

[097] Em cada modalidade descrita acima, a submontagem de reservatório do dispositivo de infusão pode compreender uma parte rígida utilizada junto com uma ou mais películas não distensíveis porém flexíveis, tais como películas metalizadas, e pode conter qualquer número de substâncias entre uma primeira e uma segunda película, onde a primeira ou a segunda película também é posicionada junto à parte rígida, ou entre uma primeira película e a parte rígida. A parte rígida, ou base do reservatório, pode compreender e servir como uma parte rígida do reservatório junto à qual pode ser pressionada a película flexível, como descrito em mais detalhes abaixo. A parte rígida pode con-

ter uma seção central repartida e um flange, proporcionado ao redor do perímetro da parte rígida, para permitir a vedação a quente da película flexível, ou tampa de película junto à parte rígida, e formar um reservatório ou câmara de conteúdo entre as mesmas. À medida que pelo menos uma parede da câmara compreende uma película flexível e pelo menos uma parede da câmara compreende uma superfície rígida, um ou mais sistemas de pressurização podem ser colocados de forma adjacente à película flexível e utilizados para aplicar uma pressão substancialmente constante à película flexível e pressurizar a câmara do reservatório e o conteúdo. Como observado acima, o reservatório também pode ser constituído de duas ou mais películas flexíveis, não distensíveis, onde o conteúdo pode ser contido entre as películas e pelo menos uma película é ligada à parte rígida para proporcionar uma base rígida para comprimir e pressurizar o conteúdo do reservatório. Em ainda outra modalidade da submontagem de reservatório, a taxa de fluxo é ajustada automaticamente a partir de uma taxa inicial alta para uma ou mais taxas de fluxo inferiores diminuídas. Detalhes adicionais de uma taxa de fluxo de ajuste são discutidos em detalhes em um pedido de patente US pertencente a Jim Fentress *et al.*, de No de Série 10/936.719, depositado em 26 de Março de 2003, intitulado “*Multi-Stage Fluid Delivery Device and Method*”, cujo conteúdo na íntegra é incorporado a título de referência neste documento.

[098] A película flexível da submontagem de reservatório pode ser feita a partir de materiais ou laminados não distensíveis, tais como películas revestidas com metal ou outras substâncias similares. Por exemplo, uma possível película laminada flexível que pode ser utilizada na submontagem de reservatório da primeira modalidade pode ser composta de uma primeira camada de polietileno, uma segunda camada química conhecida pelos versados na técnica para proporcionar um mecanismo de ligação para uma terceira camada de metal que é escolhida com base nas características de barreira, e seguida por

uma quarta camada composta de poliéster ou náilon. Por utilizar uma película revestida com metal ou metalizada junto com uma parte rígida, as propriedades de barreira do reservatório são aperfeiçoadas, dessa forma aumentando ou aperfeiçoando a vida útil do conteúdo contido no mesmo. Por exemplo, quando o conteúdo do reservatório inclui insulina, os principais materiais de contato na submontagem de reservatório da modalidade descrita acima incluem polietileno de baixa densidade (LLDPE), polietileno de baixa densidade (LDPE), copolímero de olefina cíclica (COC) e Teflon. Como descrito em mais detalhes abaixo, os principais materiais de contato no caminho de fluxo restante do conteúdo do reservatório inclui polietileno (PE), acrílico de grau médico e aço inoxidável. Tais materiais que estão em contato prolongado com o conteúdo da submontagem de reservatório de preferência passam pelo ISO 10-993 e por outros testes aplicáveis de biocompatibilidade.

[099] Adicionalmente, o reservatório da submontagem de reservatório é de preferência capaz de ser armazenado durante a vida útil prescrita do conteúdo do reservatório em ambientes aplicáveis controlados sem efeito adverso para o conteúdo e é capaz de aplicações em uma variedade de condições ambientais. Adicionalmente, a barreira proporcionada pelos componentes do reservatório não permite o transporte de materiais gasosos, líquidos e sólidos para dentro ou para fora do conteúdo a uma taxa maior do que a permitida para corresponder à vida útil desejada. Nas modalidades apresentadas acima, os materiais da submontagem de reservatório são capazes de serem armazenados e operados em uma faixa de temperatura de aproximadamente 0 a 48,88 graus C (0 a 120 graus F), e podem possuir uma vida útil de dois anos ou mais. Podem ser escolhidas outras variações de materiais que permitam ciclos térmicos à temperatura ambiente e de volta ao congelamento, bem como outras faixas de operação de temperatura, além de 0 a 48,88 graus C (0 a 120 graus F).

[0100] Além de satisfazer os requisitos de estabilidade, o reservatório também pode assegurar a operação pela passagem com êxito por qualquer número de testes de vazamento, como por exemplo, manter uma amostra de 206.842,8 pascais (30 psi) durante 20 minutos sem vazamento. Os outros benefícios de enchimento, armazenamento e distribuição obtidos pela configuração da submontagem de reservatório incluem espaço vazio minimizado e adaptabilidade, conforme descrito em mais detalhes abaixo.

[0101] O reservatório da submontagem de reservatório de preferência é evacuado antes do enchimento, conforme descrito em mais detalhes abaixo. Por evacuar o reservatório antes do enchimento, e possuir somente uma ligeira depressão na base rígida da parte rígida, pode-se minimizar o espaço vazio e resíduos em excesso dentro do reservatório. Além disso, o formato do reservatório pode ser configurado para se adaptar ao tipo de mecanismo de energização utilizado, por exemplo, um disco ou mola de Disco possuindo qualquer número de dimensões de diâmetro e de altura. Em adição, o uso de um reservatório flexível evacuado durante o enchimento minimiza qualquer ar ou bolha dentro do reservatório enchido. O uso de um reservatório flexível também é muito benéfico quando o dispositivo é sujeito à pressão externa ou a variações de temperatura, o que pode resultar em pressões internas aumentadas no reservatório. Em tal caso, o reservatório flexível se expande e contrai com o conteúdo, desse modo impedindo possíveis vazamentos devido às forças de expansão de contração. Também podem ser empregados métodos alternativos de enchimento, tal como descrito no Pedido de Patente US de No de Série 10/679.271, depositado em 7 de outubro de 2003, cujo todo conteúdo é incorporado a título de referência neste documento na íntegra.

[0102] Ainda outro aspecto da submontagem de reservatório inclui a capacidade de permitir inspeção automatizada do particulado no momento de enchimento, ou por um usuário no momento de uso. Uma ou mais barreiras do

reservatório, tal como a parte rígida, podem ser moldadas a partir de um material plástico transparente, claro, que permita a inspeção da substância contida dentro do reservatório. O material plástico transparente, claro, é de preferência um copolímero de olefina cíclica que é caracterizado por alta transparência e clareza, poucos extraíveis e biocompatibilidade com a substância contida no reservatório. Em tais aplicações, o reservatório inclui componentes mínimos, que poderiam possivelmente obstruir a inspeção (ou seja, permite-se a rotação durante a inspeção).

[0103] Um caminho de fluido entre o reservatório e as microagulhas do paciente nas modalidades descritas acima é construído a partir de materiais similares ou idênticos aos descritos acima para a submontagem de reservatório e que satisfazem muitos testes de biocompatibilidade e armazenamento. Por exemplo, como apresentado na Tabela 1 abaixo, quando o conteúdo de um dispositivo inclui insulina, os principais materiais de contato na submontagem de reservatório das modalidades incluem polietileno linear de baixa densidade, copolímero de olefina cíclica e Teflon, e também podem incluir um plástico claro e transparente. Os principais materiais de contato no caminho de fluxo restante entre a submontagem de reservatório e as microagulhas do distribuidor de agulhas do paciente incluem polietileno, acrílico de grau médico e / ou aço inoxidável.

Tabela 1

Componente do Caminho	Material
Reservatório	Polietileno, copolímero de olefina cíclica e / ou Teflon
Película do Reservatório	película revestida com metal, tal como polietileno, alumínio, poliéster e / ou náilon com uma camada de ligação química, tal como o produto A83, fabricado pela Beacon Converters de Saddle Brook, N.J.
Cartucho	Vidro ou Plástico (igual ao reservatório) ou combinação dos mesmos.

Tampa do Cartucho	Elastômero
Distribuidor de agulhas do Paciente	Polietileno e / ou acrílico de grau médico
Agulha do Paciente	Aço inoxidável
Agulha de Acesso	Aço inoxidável

[0104] De forma específica, as agulhas do paciente podem ser construídas a partir de aço inoxidável e o distribuidor de agulhas do paciente pode ser construído a partir de polietileno e / ou acrílico de grau médico. Tais materiais, quando em contato prolongado com o conteúdo da submontagem de reservatório, de preferência passam pelo teste de biocompatibilidade ISO 10-993.

[0105] Como apresentado em cada modalidade acima, um disco ou mola de Disco é incluído no dispositivo para aplicar ao reservatório uma força essencialmente uniforme, constante para forçar o conteúdo a partir do reservatório, e é referido algumas vezes daqui pra frente como mola de força constante. A mola de força constante é utilizada para armazenar energia que, quando liberada pela energização do dispositivo, pressuriza o reservatório no momento de uso. A mola é mantida em um estado flexionado por um disco de retenção, ou alça, que é posicionado no centro de uma pluralidade de retentores de mola. Ao fazer isso, a mola é impedida de exercer tensão sobre a película da submontagem de reservatório ou em qualquer outro componente do dispositivo durante o armazenamento. O disco de retenção é suficientemente rígido para resistir à tensão e deformação da mola, e não deve falhar sob carga normal de tensão.

[0106] Cada modalidade descrita acima também contém pelo menos uma agulha do paciente, ou microagulha, mas pode conter várias, tais como as três microagulhas. De preferência, cada microagulha possui calibre 31 ou menor, tal como calibre 34, e é fixada dentro de um distribuidor de agulhas do paciente que pode ser colocado em comunicação de fluido com o reservatório.

Quando mais de uma microagulha for incluída no dispositivo, elas também podem ser de diferentes tamanhos, ou calibres, ou uma combinação de tamanhos e calibres diferentes, e podem conter um ou mais orifícios ao longo da extensão do corpo, de preferência localizados próximo à ponta da agulha ou próximo à inclinação da ponta, caso a agulha possua.

[0107] Nas modalidades descritas acima, o uso de várias agulhas de calibre 34 para distribuir o conteúdo do reservatório é prático na medida em que a infusão ocorre durante um período mais longo do que o período normalmente associado a uma injeção de seringa imediata que requer uma cânula ou agulha muito maior. Nas modalidades reveladas, pode-se utilizar qualquer microagulha que vise de preferência o espaço intradérmico ou subcutâneo, entretanto, as modalidades apresentadas acima incluem microagulhas intradérmicas com um tamanho entre 0.5 e 4 mm (ou seja, 2 mm), e a disposição dessas agulhas do paciente pode ser em uma série linear ou não linear, e pode incluir qualquer número de agulhas, conforme requerido pela aplicação específica. De forma alternativa, podem ser utilizados outros tamanhos e calibres para distribuição parenteral para outros espaços de tecido.

[0108] As agulhas do paciente são posicionadas em um distribuidor de agulhas do paciente. No distribuidor de agulhas do paciente de cada modalidade descrita acima, pelo menos um caminho de comunicação de fluido, ou canal de alimentação, é proporcionado para cada agulha do paciente. O distribuidor pode simplesmente possuir um único caminho para uma ou mais agulhas do paciente, ou pode proporcionar vários caminhos ou canais de fluido direcionando o conteúdo separadamente para cada agulha. Estes caminhos ou canais podem adicionalmente compreender um caminho tortuoso para o deslocamento do conteúdo, afetando assim as pressões e taxas de distribuição de fluido e agindo como um restritor de fluxo. Os canais ou caminhos dentro do distribuidor de agulhas do paciente podem variar de largura, profundidade e

configuração, dependendo da aplicação, onde as larguras dos canais tipicamente são entre 38,1 e 0,102 centímetros (0.015 e 0.04 polegadas), de preferência 0,051 centímetros (0.02 polegadas), e são construídas de forma a minimizar espaços mortos dentro do distribuidor.

[0109] Os dispositivos e métodos descritos neste documento são adequados para uso na administração de várias substâncias, incluindo medicamentos e agentes farmacêuticos, a um paciente, e de preferência a um paciente humano. Como utilizado neste documento, um agente farmacêutico inclui uma substância que possui atividade biológica que pode ser distribuída através das membranas e superfícies do corpo, e em particular pela pele. Alguns exemplos, listados em mais detalhes abaixo, incluem antibióticos, agentes antivirais, analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, antidepressivos, antihistamínicos, agentes antiinflamatórios, agentes antineoplásticos, vacinas, incluindo vacinas de DNA, entre outros. Outras substâncias que podem ser distribuídas a um paciente de forma intradérmica ou subcutânea incluem hormônio do crescimento humano, insulina, proteínas, peptídeos e fragmentos dos mesmos. As proteínas e peptídeos podem ser de ocorrência natural, sintetizados ou produzidos de forma recombinante. Em adição, o dispositivo pode ser utilizado na terapia celular, tal como durante a infusão intradérmica de células dendríticas. Ainda outras substâncias que podem ser distribuídas de acordo com o método da presente invenção podem ser escolhidas do grupo que consiste de drogas, vacinas e outros utilizados na prevenção, diagnóstico, mitigação, tratamento ou cura de doenças, com as drogas incluindo Alfa-1 antitripsina, agentes Anti-Angiogênese, anti-sentido, butorfanol, Calcitonina e equivalentes, Ceredase, inibidores COX-II, agentes dermatológicos, dihidroergotamina, agonistas e antagonistas de Dopamina, Encefalinas e outros peptídeos opióides, fatores de crescimento Epidérmicos, Eritropoietina e equivalentes, hormônio estimulante Folicular, G-CSF, Glucágon, GM-CSF, granisetron, hor-

mônio do Crescimento e semelhantes (incluindo hormônio de liberação do hormônio de crescimento), antagonistas do hormônio de Crescimento, Hirudina e equivalentes de Hirudina tal como hirulog, supressores de IgE, Insulina, insulintropina e equivalentes, fatores de crescimento do tipo insulina, Interferons, Interleucinas, hormônio Luteinizante, hormônio de liberação do hormônio Luteinizante e equivalentes, heparina de baixo peso molecular, M-CSF, metoclopramida, Midazolam, anticorpos monoclonais, analgésicos Narcóticos, nicotina, agentes antiinflamatórios não esteróides, Oligossacarídeos, ondansetron, hormônio paratireóide e equivalentes, antagonistas do hormônio Paratireóide, antagonistas de Prostaglandina, Prostaglandinas, receptores solúveis Recombinantes, escopolamina, agonistas e antagonistas de Serotonina, Sildenafil, Terbutalina, Trombolíticos, ativadores de plasminogênio Tecidual, TNF-- e antagonista de TNF--, as vacinas, com ou sem transportadores/adjuvantes, incluindo antígenos profiláticos e terapêuticos (incluindo mas não limitado a proteína de submontagem, peptídeo e polissacarídeo, conjugados de polissacarídeo, toxóides, vacinas baseadas em genética, células inteiras vivas atenuadas, recombinantes, inativas, vetores vitais e bacterianos) relativos à dependência, artrite, cólera, dependência de cocaína, difteria, tétano, HIB, doença de Lyme, meningococo, sarampo, rubéola, varicela, febre amarela, vírus sincicial Respiratório, encefalite japonesa transmitida por carrapatos, pneumococo, streptococo, febre tifóide, gripe, hepatite, incluindo hepatite A, B, C e E, otite média, raiva, poliomielite, HIV, parainfluenza, rotavírus, Vírus de Epstein Barr, CMV, clamídia, haemophilus não tipificável, moraxella catarrhalis, vírus do papiloma humano, tuberculose incluindo BCG, gonorréia, asma, aterosclerose, malária, E. coli, mal de Alzheimer, H. Pylori, salmonela, diabetes, câncer, herpes simplex, papiloma humano e outros, outras substâncias incluindo todas os principais terapêuticos tais como agentes para o resfriado comum, Antidependentes, anti-alérgicos, antieméticos, antiobesidade, antiosteoporóticos, anti-infecciosos,

analgésicos, anestésicos, anoréxicos, antiartríticos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antihistamínicos, agentes antiinflamatórios, preparados antieméticos, preparados contra a doença da locomoção, antinauseantes, antineoplásticos, droga contra o mal de Parkinson, antiprurítico, antipsicóticos, antipiréticos, anticolinérgicos, antagonistas de enzodiazepina, vasodilatadores, incluindo gerais, coronários, periféricos e cerebrais, agentes de estimulação óssea, estimulantes do sistema nervoso central, hormônios, hipnóticos, imunossupressores, relaxantes musculares, parassimpáticos, parassimpatomiméticos, prostaglandinas, proteínas, peptídeos, polipeptídeos e outras macromoléculas, psicoestimulantes, sedativos, hipofunção sexual e tranquilizadores, e diagnósticos principais tal como tuberculina e outros agentes de hipersensibilidade como descrito na Patente US No 6.569.143 intitulada "*Method of Intradermally Injecting Substances*", cujo conteúdo na íntegra é incorporado explicitamente a título de referência neste documento.

[0110] As fórmulas de vacina que podem ser distribuídas de acordo com os sistemas e métodos dos aspectos da presente invenção podem ser escolhidas do grupo que inclui uma composição de antígeno ou antigênica capaz de obter uma resposta imune contra um patógeno humano, antígeno ou composição antigênica esta que é derivada de HIV-1 (tal como tat, nef, gp120 ou gp160), vírus da herpes humana (HSV), tal como gD ou derivados do mesmo, ou proteína de Resposta Imediata, tal como ICP27 de HSV1 ou HSV2, citomegalovírus (CMV (esp. Humano) (tal como gB ou derivados do mesmo), Rotavírus (incluindo vírus atenuados vivos), vírus de Epstein Barr (tal como gp350 ou derivados do mesmo), Vírus Varicella Zoster (VZV, tal como gpl, II e IE63) ou de um vírus de hepatite tal como o vírus da hepatite B (por exemplo, antígeno de Superfície da Hepatite B ou um derivado do mesmo), vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite C e vírus da hepatite E, ou de outros patóge-

nos virais, tal como paramixovírus: vírus Sinciciais Respiratórios (RSV, tais como proteínas F e G ou derivados das mesmas), vírus da parainfluenza, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus do papiloma humano (HPV, por exemplo, HPV6, 11, 16, 18), flavivirus (por exemplo, Vírus da Febre Amarela, Vírus da Dengue, vírus da encefalite transmitida por carrapatos, Vírus da Encefalite Japonesa) ou vírus Influenza (vírus inteiro vivo ou inativado, vírus influenza fracionado, cultivado em ovos ou células MDCK, ou virossomas de gripe inteiros ou proteínas purificadas ou recombinantes dos mesmos, tais como proteínas HA, NP, NA ou M, ou combinações das mesmas), ou derivada de patógenos bacterianos, tal como espécies *Neisseria*, incluindo *N. Gonorrhea* e *N. meningitidis* (por exemplo, polissacarídeos capsulares e conjugados dos mesmos, proteínas de ligação à transferrina, proteínas de ligação à lactoferrina, PilC, adesinas); *S. pyogenes* (por exemplo, proteínas M ou fragmentos das mesmas, protease C5A, ácidos lipoteicóicos), *S. agalactiae*, *S. mutans*; *H. ducreyi*; espécies *Moraxella*, incluindo *M. catarrhalis*, também conhecido como *Branhamella catarrhalis* (por exemplo, adesinas e invasinas de peso molecular alto e baixo); espécies *Bordetella*, incluindo *B. pertussis* (por exemplo, pertactina, toxina pertussis ou derivados dos mesmos, hemaglutinina filamentosa, adenilato ciclase, fímbrias), *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica*; espécies *Mycobacterium*., incluindo *M. tuberculosis* (por exemplo, ESAT6, Antígeno 85A, -B ou -C), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. paratuberculosis*, *M. smegmatis*; espécies *Legionella*, incluindo *L. pneumophila*; espécies *Escherichia*, incluindo *E. coli* enterotóxica (por exemplo, fatores de colonização, toxina termolábil ou derivados da mesma, toxina termoestável ou derivados da mesma), *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteropatogênica (por exemplo, toxina do tipo toxina shiga ou derivados da mesma); espécies *Vibrio*, incluindo *V. cholera* (por exemplo, toxina de cólera ou derivados da mesma); espécies *Shigella*, incluindo *S. sonnei*, *S. dysenteriae*, *S. flexnerii*; espécies *Yersinia*, incluindo *Y. enterocolitica* (por exemplo,

uma proteína Yop), *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*; espécies *Campylobacter*, incluindo *C. jejuni* (por exemplo, toxinas, adesinas e invasinas) e *C. coli*; espécies *Salmonella*, incluindo *S. typhi*, *S. paratyphi*, *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*; espécies *Listeria*, incluindo *L. monocytogenes*; espécies *Helicobacter*, incluindo *H. pylori* (por exemplo, urease, catalase, toxina vacuolizante); espécies *Pseudomonas*, incluindo *P. aeruginosa*; espécies *Staphylococcus*, incluindo *S. aureus*, *S. epidermidis*; espécies *Enterococcus*, incluindo *E. faecalis*, *E. faecium*; espécies *Clostridium*., incluindo *C. tetani* (por exemplo, toxina de tétano e derivados da mesma), *C. botulinum* (por exemplo, toxina de Botolinum e derivados da mesma), *C. difficile* (por exemplo, toxinas de clostridium A ou B e derivados da mesma) ; espécies *Bacillus*., incluindo *B. anthracis* (por exemplo, toxina de botolinum e derivados da mesma) ; espécies *Corynebacterium*, incluindo *C. diphtheriae* (por exemplo, toxina de difteria e derivados da mesma) ; espécies *Borrelia*, incluindo *B. Burgdorferi* (por exemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. garinii* (por exemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. afzelii* (por exemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. andersonii* (por exemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. Hermsii* ; espécies *Ehrlichia*, incluindo *E. equi* e o agente da Erliquiose Granulocítica Humana ; espécies *Rickettsia*, incluindo *R. rickettsii* ; espécies *Chlamydia*, incluindo *C. Trachomatis* (por exemplo, MOMP, proteínas de ligação à heparina), *C. pneumoniae* (por exemplo, MOMP, proteínas de ligação à heparina), *C. psittaci*; espécies *Leptospira*, incluindo *L. interrogans*; espécies *Treponema*, incluindo *T. pallidum* (por exemplo, as proteínas de membrana externa rara), *T. denticola*, *T. hyodysenteriae*; ou derivada de parasitas tais como espécies *Plasmodium*, incluindo *P. falciparum* ; espécies *Toxoplasma*, incluindo *T. gondii* (por exemplo, SAG2, SAG3, Tg34); espécies *Entamoeba*, incluindo *E. histolytica*; espécies *Babesia*, incluindo *B. microti*; espécies *Trypanosoma*, incluindo *T. cruzi*; espécies *Giardia*, incluindo *G. lamblia*; espécies *Leshmania*, incluindo *L. major*; espécies *Pneumocystis*, incluindo *P. carinii*; es-

pécies *Trichomonas*, incluindo *T. vaginalis*; espécies *Schistosoma*, incluindo *S. mansoni*, ou derivada de leveduras tais como espécies *Candida*, incluindo *C. albicans*; espécies *Cryptococcus*, incluindo *C. neoformans*, como descrito na Publicação de Patente PCT No WO 02/083214, intitulada “*Vaccine Delivery System*”, cujo conteúdo na íntegra é incorporado explicitamente a título de referência neste documento.

[0111] Estes também incluem outros antígenos específicos preferidos para *M. tuberculosis*, por exemplo, Tb Ra12, Tb H9, Tb Ra35, Tb38-1, Erd 14, DPV, MTI, MSL, mTTC2 e hTTC1. As proteínas para *M. tuberculosis* também incluem proteínas de fusão e variantes das mesmas onde pelo menos dois, de preferência três polipeptídeos de *M. tuberculosis* são fundidos em uma proteína maior. Fusões preferidas incluem Ra12-TbH9-Ra35, Erd14-DPV-MTI, DPV-MTI-MSL, Erd14-DPV-MTI-MSL-mTCC2, Erd14-DPV-MTI-MSI, DPV-MTI-MSL-mTCC2, TbH9-DPV-MTI. Antígenos mais preferidos para *Chlamydia* incluem, por exemplo, a Proteína de Alto Peso Molecular (HWMP), ORF3, e proteínas de membrana putativa (Pmps). Vacinas bacterianas preferidas compreendem antígenos derivados das espécies *Streptococcus*, incluindo *S. pneumoniae* (por exemplo, polissacarídeos capsulares e conjugados dos mesmos, PsaA, PspA, estreptolisina, proteínas de ligação à colina) e o antígeno de proteína Pneumolysin (Biochem Biophys Acta, 1989, 67, 1007; Rubins *et al.*, Microbial Pathogenesis, 25, 337 a 342) e derivados desintoxicados mutantes dos mesmos. Outras vacinas bacterianas preferidas compreendem antígenos derivados das espécies *Haemophilus*, incluindo *H. influenzae* tipo B (“Hib”, por exemplo, PRP e conjugados do mesmo), *H. influenzae* não tipificável, por exemplo, OMP26, adesinas de alto peso molecular, P5, P6, proteína D e lipoproteína D, e fimbrina e peptídeos derivados de fimbrina ou várias variações de cópia ou proteínas de fusão dos mesmos. Os derivados do antígeno de Superfície de Hepatite B são bem conhecidos na técnica e incluem, entre outras coisas, an-

tígenos PreS1, PreS2 S. Em um aspecto preferido, a fórmula de vacina da invenção compreende o antígeno de HIV-1, gp120, especialmente quando expresso em células CHO. Em uma modalidade adicional, a fórmula de vacina da invenção compreende gD2t como definido anteriormente.

[0112] As modalidades da presente invenção descritas neste documento incluem um projeto superfície de pressão (ou seja, botão de pressão) onde o dispositivo pode ser posicionado e afixado a uma superfície de pele, e energizado e / ou ativado pelo pressionamento sutil de um botão de pressão ou superfície de pressão. De forma específica, o usuário primeiro remove o dispositivo de um acondicionamento estéril e também pode remover uma cobertura adesiva (não apresentada) e / ou uma tampa da agulha. Ao remover o dispositivo do acondicionamento e antes do uso, os componentes descritos acima permite que o usuário inspecione tanto o dispositivo como o conteúdo no mesmo, incluindo a verificação de componentes ausentes ou danificados, data(s) de vencimento, drogas turvas ou com cor alterada e assim por diante. Após o uso, o usuário pode inspecionar novamente o dispositivo para assegurar-se de que toda a dose foi distribuída. Nesse aspecto, o dispositivo pode incluir um indicador de dose administrada, por exemplo, uma área de medição legível que ocupa pelo menos 20% da área de superfície do alojamento do dispositivo e com uma margem de erro de +/- 10% da dose indicada. A próxima etapa é a etapa de reconstituição. O dispositivo pode incluir um orifício de recepção para a recepção de um recipiente de droga que interage com o conteúdo do reservatório dentro do alojamento para formar uma solução de medicamento reconstituída.

[0113] A próxima etapa é o posicionamento e aplicação do dispositivo junto à superfície da pele do usuário. Como um adesivo, o usuário pressiona com firmeza o dispositivo sobre a pele. O dispositivo inclui uma superfície de baixo com uma camada adesiva para manter o dispositivo junto à pele do usu-

ário. Esta superfície de baixo pode ser plana, com curvas de nível ou formada de qualquer maneira adequada, e inclui uma camada adesiva na mesma, que mais provavelmente seria coberta antes do transporte. Antes do uso, o usuário remove a cobertura adesiva, tal como uma película cobrindo o adesivo, desse modo expondo o adesivo para colocação junto à pele, se ela já não tiver sido removida junto com os dispositivos de desproteção ou pela remoção do acondicionamento estéril.

[0114] Uma vez removido, o usuário pode então colocar o dispositivo junto à pele e pressioná-lo para garantir a adesão adequada. Como observado acima, uma vez posicionado adequadamente, o dispositivo pode ser ativado por deslizar o botão ou pressionar uma superfície de pressão. Esta etapa de ativação libera a mola de Disco, deixando-a exercer pressão contra a película flexível da submontagem de reservatório, pressurizando o reservatório. Essa etapa de ativação também pode servir para liberar o distribuidor de agulhas do paciente e assentar as agulhas do paciente. Finalmente, a etapa de ativação também pode servir para abrir uma ou mais das montagens de válvula descritas acima, estabelecendo um caminho de comunicação de fluido entre o reservatório e as agulhas do paciente. Um benefício significativo associado a cada modalidade descrita acima inclui a capacidade de realizar cada etapa em uma única ação do botão de pressão. Adicionalmente, outro benefício significativo inclui o uso de um caminho de comunicação de fluido contínuo constituído pela submontagem de reservatório.

[0115] Uma vez ativado, o usuário normalmente deixa o dispositivo na posição, ou veste o dispositivo, durante algum período de tempo, tal como dez minutos a setenta e duas horas para distribuição completa do conteúdo do dispositivo, e em seguida remove e descarta o dispositivo sem dano algum no tecido adjacente. Entretanto, caso ocorra remoção intencional ou acidental, um ou mais componentes de segurança podem entrar em ação conforme descrito

em detalhes adicionais no pedido de Patente US pertencente a Cindrich *et al.*, de No de Série 10/916.649 e 10/916.648, depositado em 12 de agosto de 2004.

[0116] Além das vantagens de performance descritas acima, outra vantagem das modalidades descritas acima é a capacidade de formar duas ou mais submontagens distintas, independentes, que permitem flexibilidade na montagem. Cada submontagem é independente e estável e proporciona a capacidade de separar a montagem de reservatório o a montagem de cartucho dos demais componentes, permitindo o enchimento separado e a inspeção do reservatório e / ou da montagem de cartucho, enquanto impedindo o manuseio desnecessário dos demais componentes. Adicionalmente, caso algum dos componentes adicionais seja descartado, o conteúdo de alto custo do reservatório pode ser mantido e utilizado em outra montagem. Além disso, o reservatório não contém nenhuma peça desnecessária e por isso, induz uma baixa carga de partículas nas operações de enchimento. Além disso, todos os componentes de energia armazenada estão na submontagem de corpo de modo que eles não possam ser acionados de forma não intencional durante o enchimento do reservatório. De forma específica, nenhuma mola é incluída no reservatório, o que evita o risco de liberação indesejada da mola durante o enchimento.

[0117] Outro aspecto da invenção proporciona métodos para reduzir a formação de bolhas durante a reconstituição do produto pelo uso de pelo menos um vácuo parcial enquanto o produto é acondicionado em uma forma seca. Supõe-se que produtos secos contendo algum componente de formação de bolha, por exemplo, um surfatante, irão gerar bolhas no momento da reconstituição do produto, especialmente quando for necessária agitação para reconstituição. Para a maioria das aplicações, as soluções parenterais devem estar livres de todo o material particulado visível. Partículas medindo 50 micra

ou mais podem ser detectadas por inspeção visual. É necessário equipamento especial para detectar partículas com tamanho menor do que 50 micra. O USP 27/NF 22 Seção <788> define limites sobre o número e tamanho dos partículas permitidos nas fórmulas parenterais. Para parenterais de pequeno volume, o limite é de 3000 partículas / recipiente que sejam iguais ou maiores do que 10 micra, e não mais do que 300 / recipiente que sejam iguais ou maiores do que 25 micra. Portanto, o profissional de saúde ou o paciente precisa ter certeza de que o soluto está totalmente dissolvido e a solução parece clara antes da administração. A presença de bolhas na solução reconstituída pode tornar turva a aparência da solução, o que por sua vez interfere na observação e determinação da dissolução completa do produto. A turvação da solução torna muito difícil determinar se há bolhas ou partículas insolúveis. Como mencionado antes, as últimas não seriam desejáveis em um produto injetado.

[0118] Adicionalmente, a injeção das bolhas também pode causar problemas substanciais. Portanto, o profissional de saúde e o paciente tem de esperar até que as bolhas se dissipem e a solução pareça transparente. Pode levar um tempo bem longo até que as bolhas se dissipem, principalmente em uma solução viscosa. Os aspectos dos métodos da presente invenção ditam que, se o produto seco for acondicionado e vedado sob vácuo ou vácuo parcial, e se o vácuo não for liberado totalmente durante a reconstituição (por exemplo, usando uma seringa para introduzir diluente por perfurá-la no tampão de uma ampola vedada), o vácuo ajuda a aperfeiçoar a dissipação das bolhas. Detalhes podem ser encontrados no seguinte exemplo.

EXEMPLO I

[0119] Este exemplo utilizou uma fórmula seca por congelamento que continha 216 mg de um peptídeo anti-HIV, 200 mg de PEG 1500 e quantidade traço de hidróxido de sódio e ácido acético em cada ampola para um pH desejado. O PEG 1500 ajuda a aperfeiçoar a solubilidade do peptídeo anti-HIV. Du-

rante a reconstituição desta fórmula, a massa seca por congelamento se umedeceu instantaneamente e se dissolveu rapidamente. Contudo, a dissolução do PEG 1500 gera grandes quantidades de bolhas e estas bolhas levam aproximadamente 20 min para se dissiparem. Para preparar amostras para o experimento, a fórmula foi reconstituída e reprocessada por secagem por congelamento e secagem por congelamento de atomização usando ampolas Iyo de 3mL ou 5mL. As ampolas foram vedadas sob 2000mT (vácuo parcial) ou por pressão atmosférica. Em seguida, foi realizado um teste de dissolução e os resultados podem ser encontrados na Tabela 2. Observou-se que um vácuo parcial maior restante na ampola após a reconstituição reduz a formação de bolhas. Por exemplo, a dissolução do produto e a dissipação das bolhas com as amostras na ampola de 5mL foram mais rápidas do que na ampola de 3mL e vedada sob 2000mT, a despeito do fato de que a quantidade de amostra em ambas as ampolas eram comparáveis. O efeito de volume das ampolas na dissipação das bolhas foi inesperado, e supõe-se que a ampola maior fornece mais capacidade para manter um vácuo parcial maior do que as ampolas menores após o diluente ter sido adicionado. Com o mesmo tamanho de ampola de 3 mL, as ampolas vedadas sob 2000mT tinham menos formação de bolhas do que as vedadas a 1 ATM. Supõe-se que o vácuo ajuda as bolhas a escaparem da solução e, portanto, a solução clareia com mais rapidez.

[0120] Tabela 2. Resultado do teste de reconstituição das fórmulas de peptídeo anti-HIV e PEG 1500 secas por congelamento e secas por congelamento de atomização.

Processamento do Pó Seco	Peso do Pó (g)	Recons. Água para volume de Inje-	Pureza	Observação Visual das Propriedades de Dissolução, em minutos			Vácuo na ampola	Tipo de ampola	Formação Qualitativa de Bolhas
				Totalmente	Totalmente	Bolhas eliminadas			

		ção		úmida (min)	Dissol- vido (min)	nadas (min)			
Seco por Congelamento	186	384	100%	<1	~10	20	ATM	3mL Wheaton	+++
	214	433	ND	<1	~10	18	2000 mT	3mL Wheaton	++
	211	436	ND	<1	~10	18	2000 mT	3mL Wheaton	++
	207	428	ND	<1	~10	18	2000 mT	3mL Wheaton	++
Seco por Ato- mização- Congelamento	184	381	100%	3	12	15	ATM	3mL Wheaton	+++
	174	359	ND	<1	5	8	2000 mT	5mL Kimble	+
	168	347	ND	<1	8	11	2000 mT	5mL Kimble	+
	133	276	ND	<1	10	20	ATM	3mL Wheaton	+++

[0121] Ao contrário dos métodos da técnica anterior, os métodos e dispositivos de redução de bolhas de acordo com os aspectos da presente invenção podem ser aplicados de maneira conveniente durante a fabricação e acondicionamento em pequena e larga escala do produto. O vácuo pode ser aplicado durante a vedação inicial do frasco / ampola, como na fabricação do recipiente ou cartucho de droga. Em outra modalidade, o vácuo também pode ser induzido por um dispositivo especial no momento da reconstituição.

EXEMPLO II

[0122] Pode ser desejável manter a pressão no recipiente de droga abaixo pressão atmosférica durante todo o processo de reconstituição do medicamento. Para isto, espera-se que a evacuação inicial do recipiente a uma pressão menor do que cerca de 6666.118 pascais (50 Torr) seja adequada, visto que a pressão de vapor introduzida pelo diluente é mínima. A pressão de vapor da água a 22 C é de 2666.447 pascais (20 Torr). Uma vez misturado, a pressão de vapor do medicamento aquoso reconstituído seria geralmente menor.

[0123] Por exemplo, em um reservatório de droga de 1 mL de volume e uma pressão inicial de 266.6447 pascais (2 Torr), a lei de gás ideal permite uma estimativa da pressão final esperada:

$$P_1V_1=P_2V_2$$

[0124] Ao encher o recipiente com 0,99 mL de diluente, a pressão final devido ao gás inicial no reservatório (P_2) é:

$$2 \text{ T} \times 1 \text{ mL} = P_2 \times (1-0,99) \text{ mL}$$

[0125] A pressão total pode ser estimada como a soma das pressões parciais do gás inicial no reservatório e do diluente.

$$P^{\text{total}} = P^{\text{vap}} + P^2 = 20 \text{ T} + 2 \times 1/0,01 = 220 \text{ T}$$

[0126] Como um segundo exemplo, com pressão inicial de 6666.118 pascais (50 Torr), adicionando 0,9 mL de diluente:

$$P_2 = 20 + 50 \times 1/0,1 = 520 \text{ T}$$

[0127] Nos dois exemplos, a pressão final permanece sub-atmosférica.

[0128] Embora somente algumas modalidades ilustrativas da presente invenção tenham sido descritas em detalhes acima, os versados na técnica irão apreciar de imediato que são possíveis várias modificações nas modalidades ilustrativas sem divergir materialmente dos novos ensinamentos e vanta-

gens desta invenção. Por consequência, todas tais modificações são pretendidas de serem incluídas dentro do escopo desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de infusão **CARACTERIZADO** por compreender:

um primeiro reservatório (100) possuindo uma parte rígida (120) e uma película flexível não distensível (170) formando uma primeira câmara (127), o primeiro reservatório (100) contendo uma primeira substância a uma primeira pressão;

pelo menos uma agulha do paciente (222);

um conduto de fluido seletivo (320, 332, 220, 350) adaptado para estabelecer seletivamente comunicação de fluido entre o dito primeiro reservatório (100) e a dita pelo menos uma agulha do paciente (222);

uma montagem de cartucho (3000) alojando uma segunda câmara (3500) e possuindo pelo menos um tampão móvel (3160), a dita segunda câmara (3500) contendo uma segunda substância a uma segunda pressão, em que as ditas primeira e segunda pressões formam uma pressão diferencial;

um caminho de fluido seletivo (2000) entre o dito primeiro reservatório (100) e a dita segunda câmara (3500), em que quando o dito caminho de fluido seletivo (2000) entre o dito primeiro reservatório (100) e a dita segunda câmara (3500) é ativado, a dita primeira substância e a dita segunda substância são misturadas para formar um medicamento, e sendo que a dita mistura é provocada pela dita pressão diferencial;

o dito pelo menos um tampão móvel (3160) sendo adaptado para se mover para injetar o medicamento no dito primeiro reservatório (100);

uma mola (130) possuindo uma pluralidade de retentores de mola e sendo adaptada para aplicar pressão à dita película flexível não distensível (170) para fazer com que fluido flua do dito primeiro reservatório (100) para a dita agulha do paciente (222); e

um pino (140) adaptado para se engatar aos ditos retentores de mola e se desengatar seletivamente dos mesmos para fazer com que a dita mola

(130) comece a aplicar uma terceira pressão ao dito medicamento no dito primeiro reservatório (100).

2. Dispositivo de infusão, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que desengate do dito pino (140) dos ditos retentores de mola ocorre de forma automática quando o usuário realiza outra operação no dito dispositivo de infusão.

3. Dispositivo de infusão, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita operação compreende remover um protetor ou trava do botão de pressão (260).

4. Dispositivo de infusão, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita mola (130) é uma mola de disco.

5. Dispositivo de infusão, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um adesivo disposto em uma superfície do dispositivo de infusão, tal dispositivo sendo do tipo adesivo, para fixar o dispositivo de infusão à pele de um paciente.

6. Método para reduzir a formação de bolhas na reconstituição de uma fórmula em um dispositivo de infusão independente, portátil, do tipo adesivo (1000), o método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

proporcionar uma quantidade predeterminada de fórmula de medicamento dentro de um recipiente (3000) a uma pressão menor do que a pressão atmosférica;

inserir o recipiente (3000) em um alojamento do dispositivo (1000) para estabelecer um caminho de fluido para conectar o recipiente (3000) e um reservatório (100) do dispositivo (1000), o dito reservatório (100) possuindo uma parte rígida (120) e uma ou mais películas flexíveis não distensíveis (170);

adicionar um volume predeterminado de diluente líquido do dito reservatório (100) ao dito recipiente (3000) por meio do dito caminho de fluido, em

que o dito volume predeterminado de diluente líquido é adicionado ao dito recipiente (3000), enquanto mantém o dito diluente abaixo da pressão atmosférica;

misturar a dita fórmula de medicamento e o dito diluente líquido dentro do dito recipiente (3000) em uma atmosfera compreendida de um gás inerte para formar a dita fórmula reconstituída;

mover uma parede móvel (3160) do dito recipiente (3000) para forçar a dita fórmula reconstituída no dito reservatório (100) por meio do dito caminho de fluido;

retardar pressurização do dito reservatório (100) até toda a dita fórmula reconstituída ter sido forçada no dito reservatório (100); e

pressurizar o dito reservatório (100) enquanto o dito recipiente (3000) está conectado ao dito reservatório (100).

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a dita fórmula reconstituída está abaixo da pressão atmosférica.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a dita pressão menor do que a pressão atmosférica do dito recipiente (3000) é maior do que 2000 mT de vácuo.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a dita fórmula reconstituída está entre 2000 mT de vácuo e a pressão atmosférica.

10. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó liofilizado.

11. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó seco por congelamento de atomização.

12. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó liofilizado.

13. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó seco por congelamento de atomização.

14. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó liofilizado.

15. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó seco por congelamento de atomização.

16. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um lipossoma.

17. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó seco.

18. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um lipossoma.

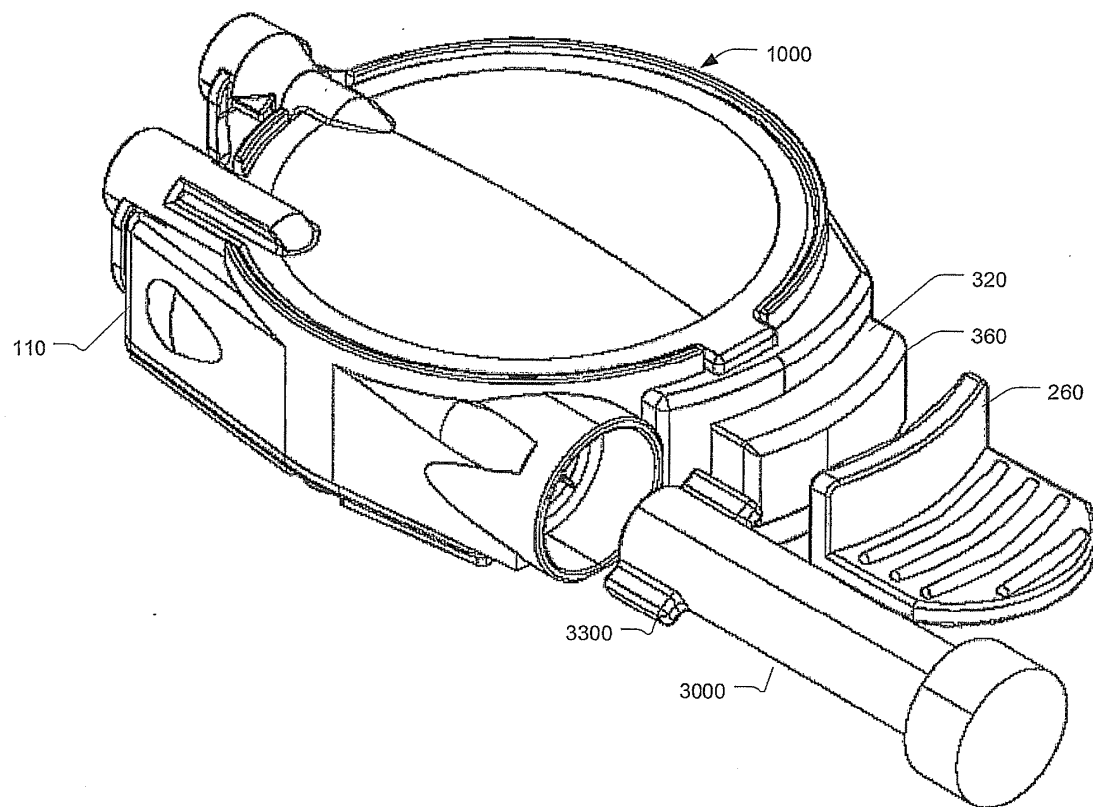
19. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó seco.

20. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um lipossoma.

21. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito medicamento é um pó seco.

22. Método, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o dito gás inerte é selecionado do grupo que consiste em argônio e hélio.

FIG. 1A



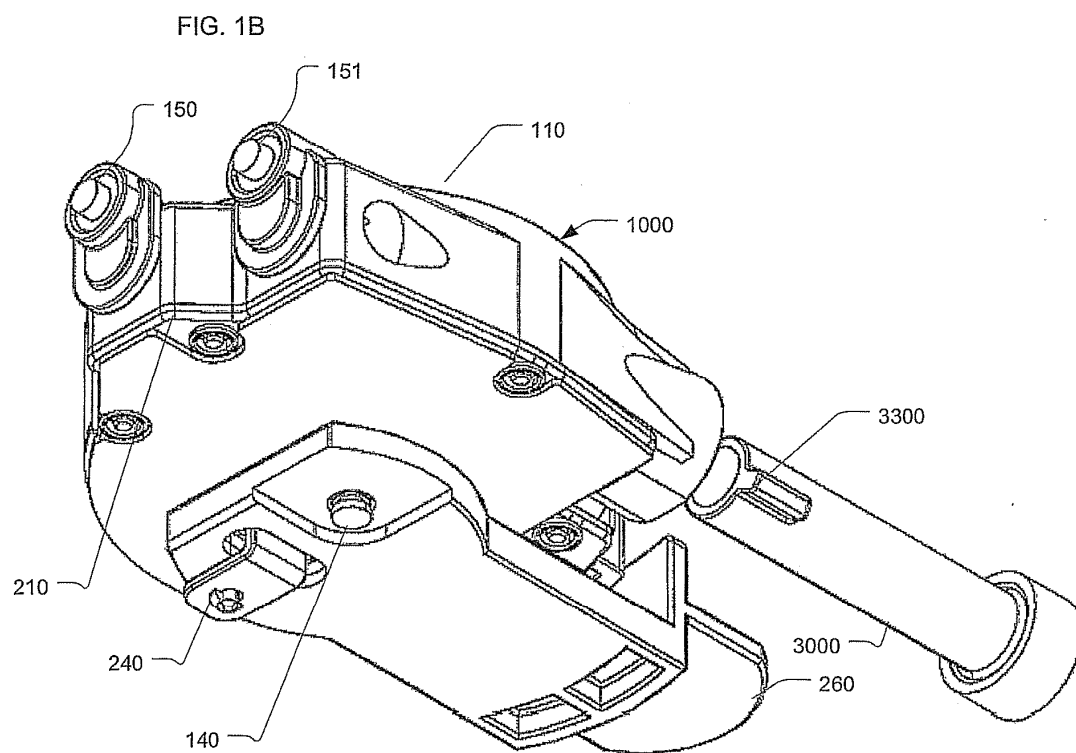


FIG. 2A

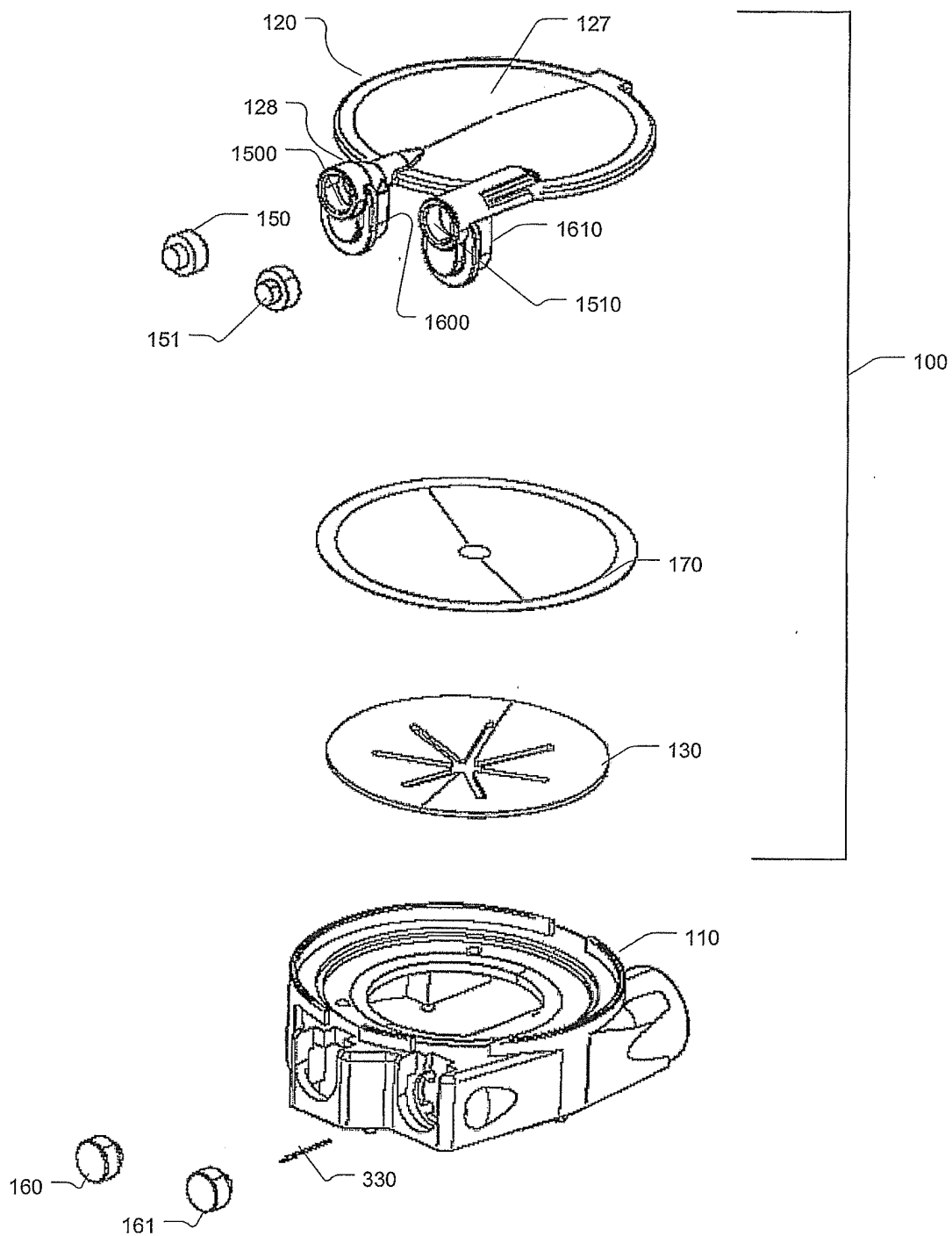


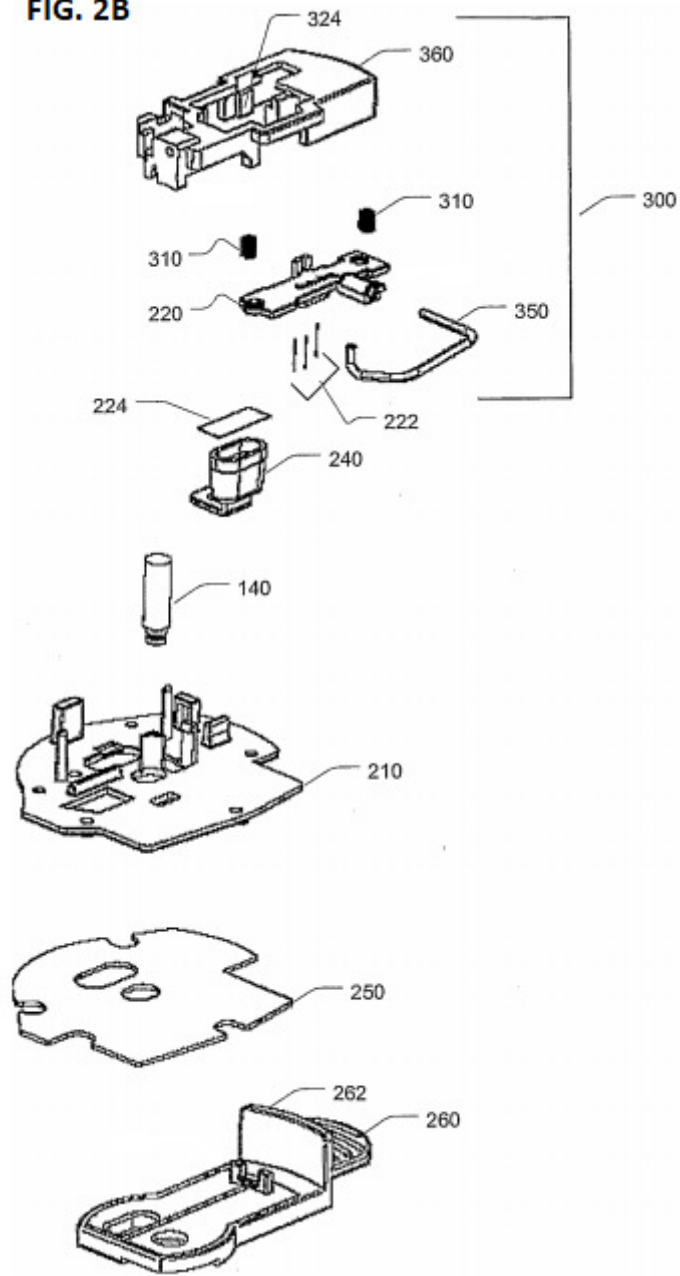
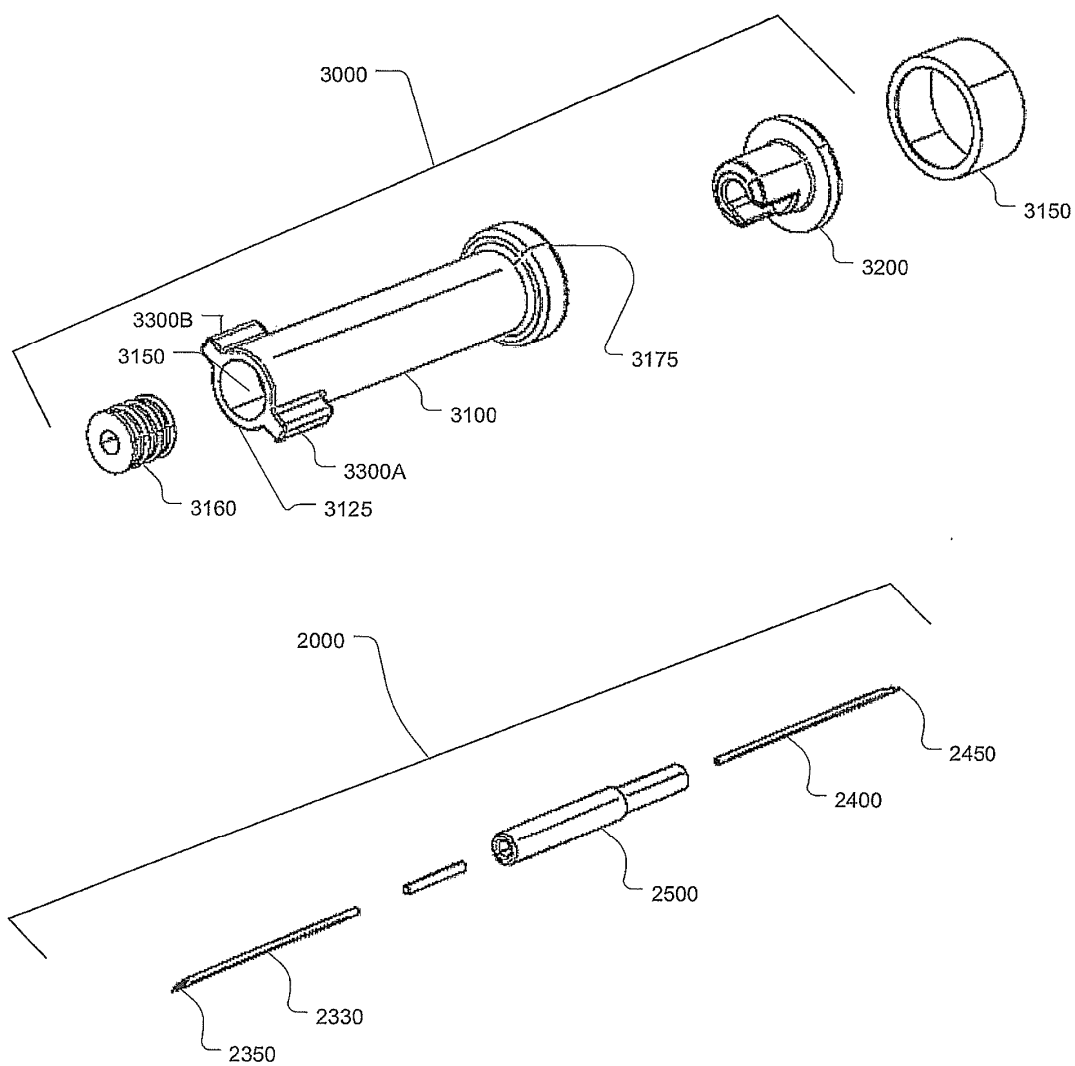
FIG. 2B

FIG. 2C



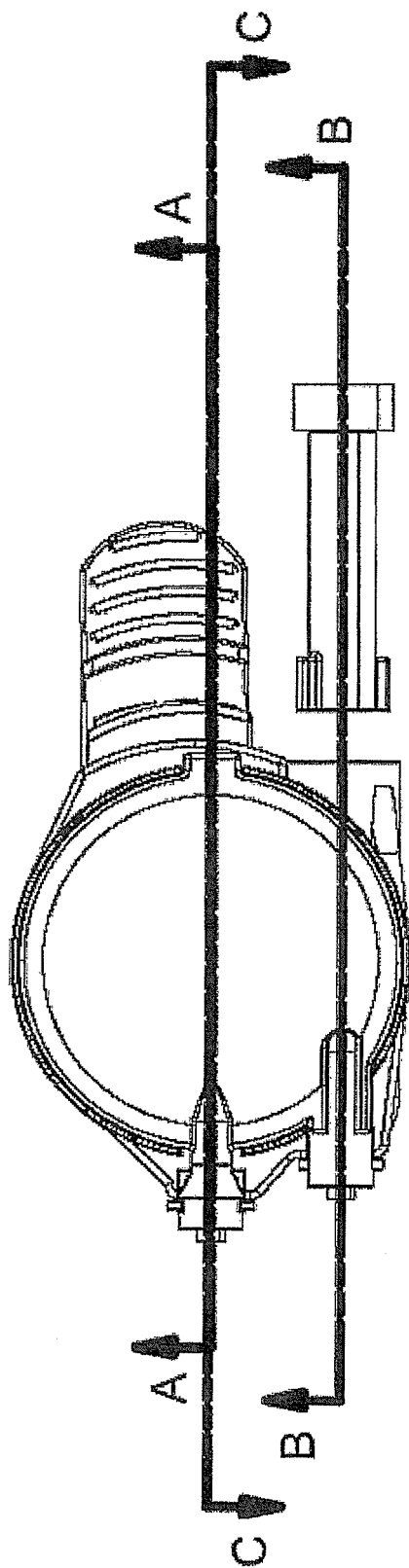


FIG. 3

FIG. 3A

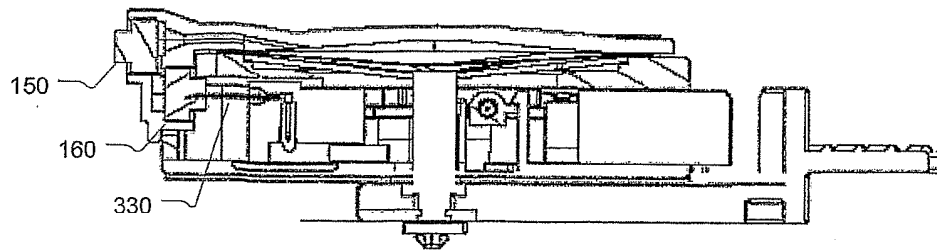


FIG. 3B

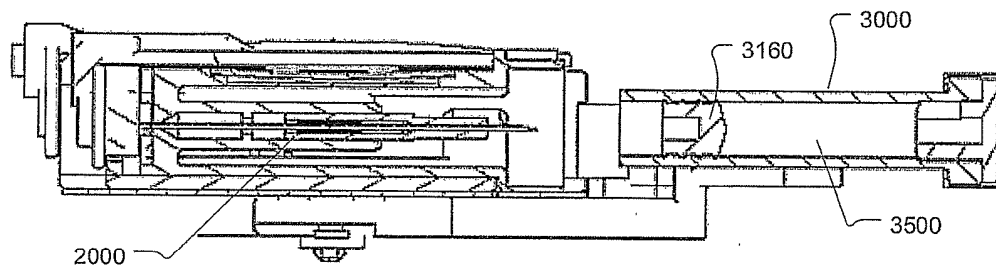


FIG. 3C

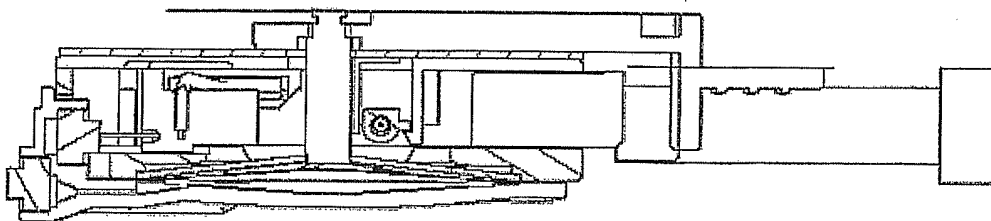


FIG. 3D

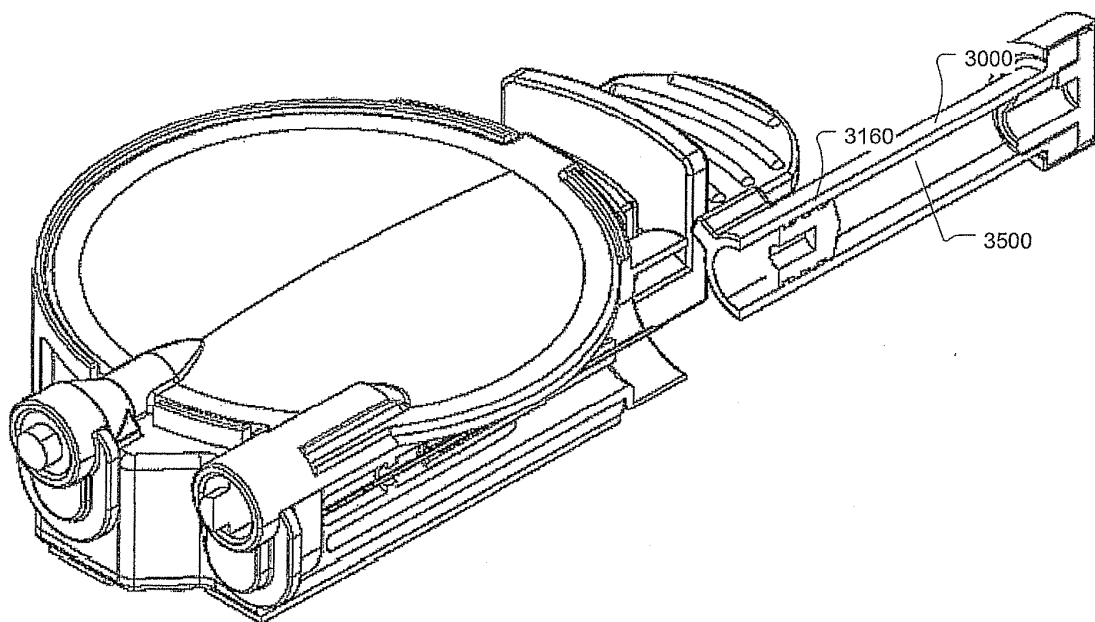


FIG. 4A

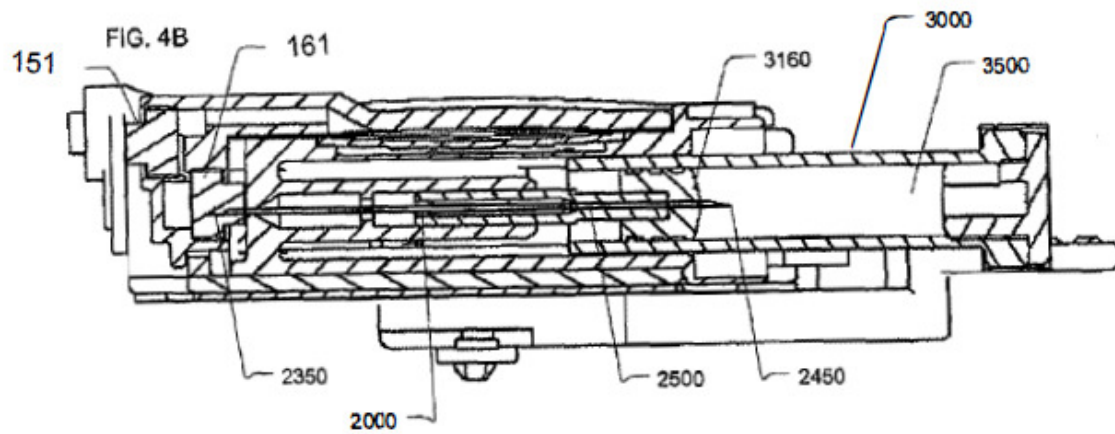
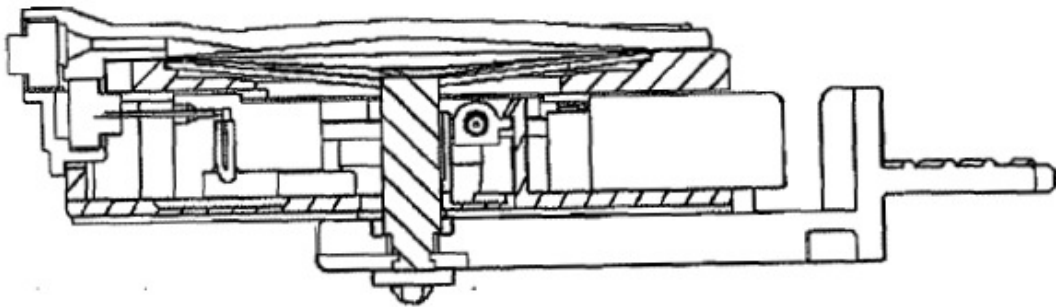


FIG. 4C

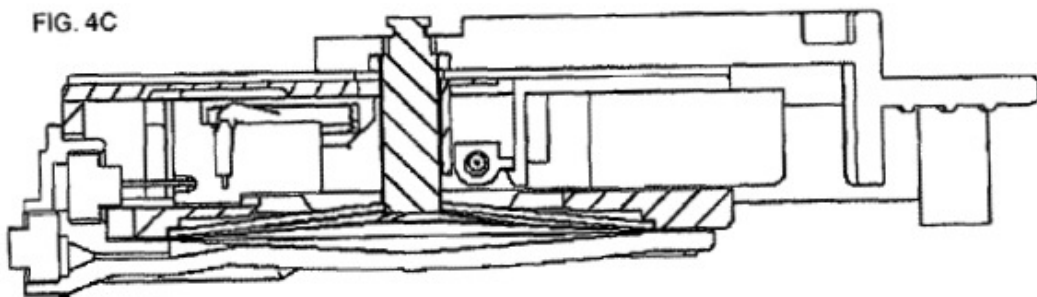


FIG. 4D

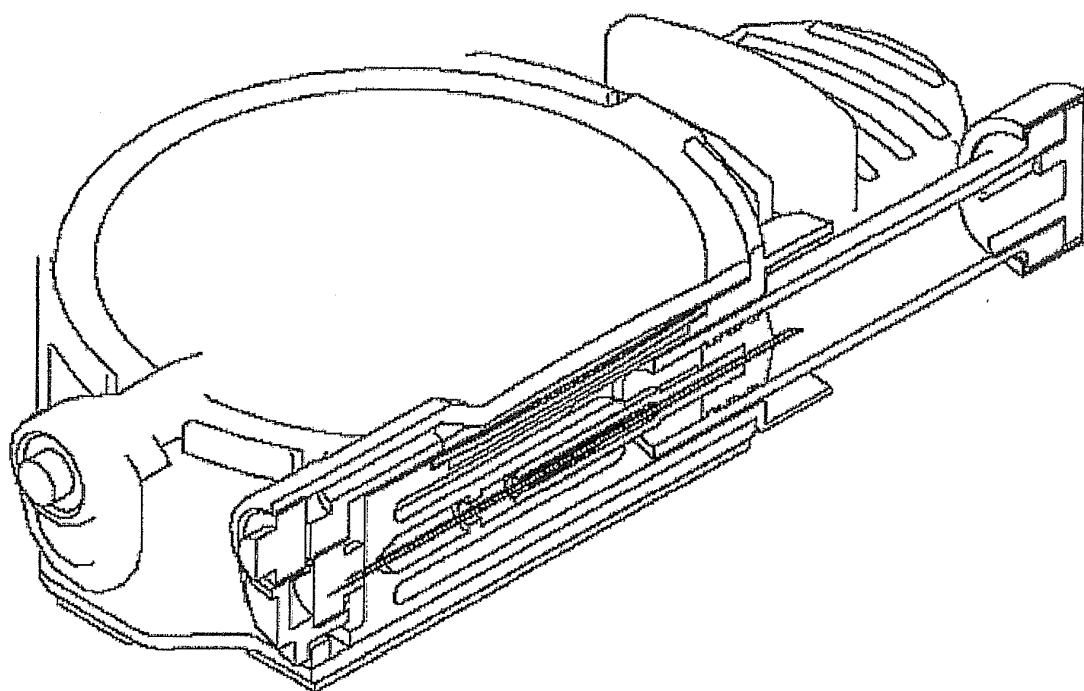


FIG. 5A

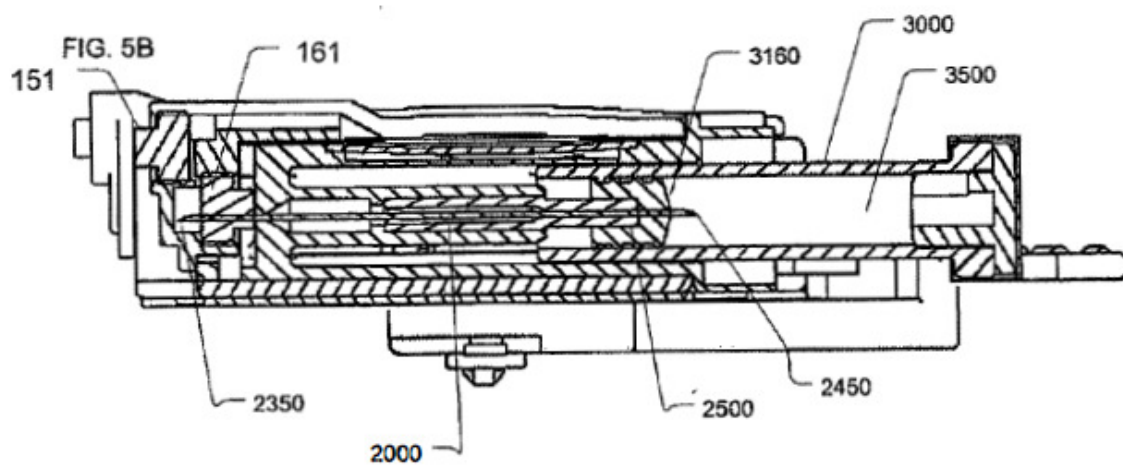
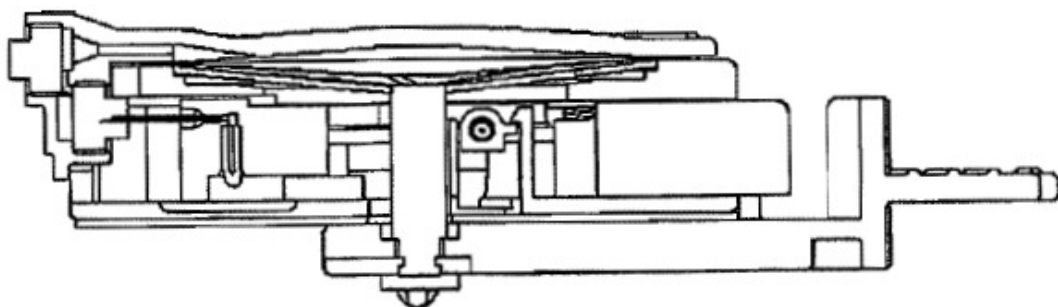


FIG. 5C

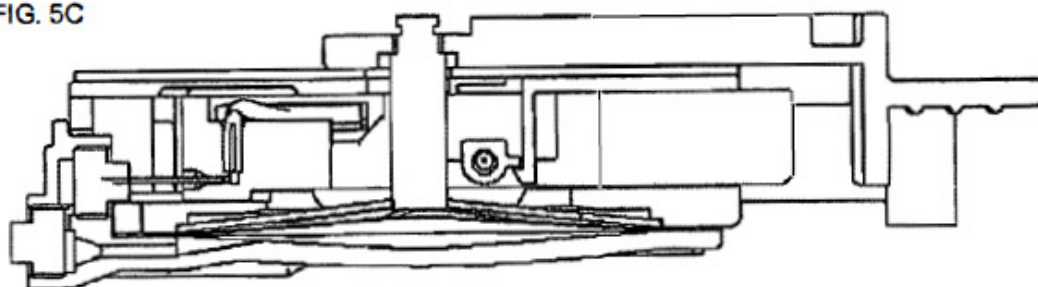


FIG. 5D

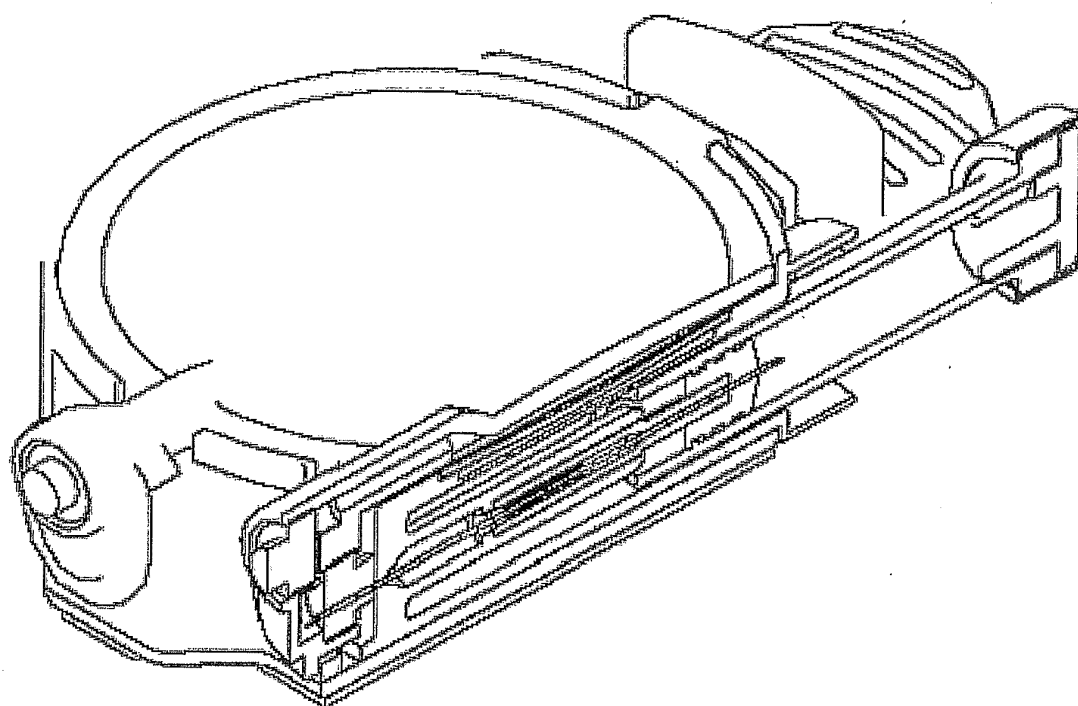


FIG. 6A

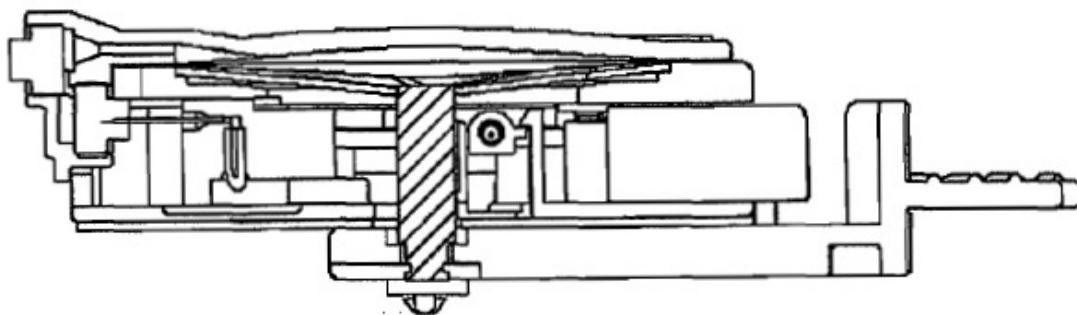


FIG. 6B

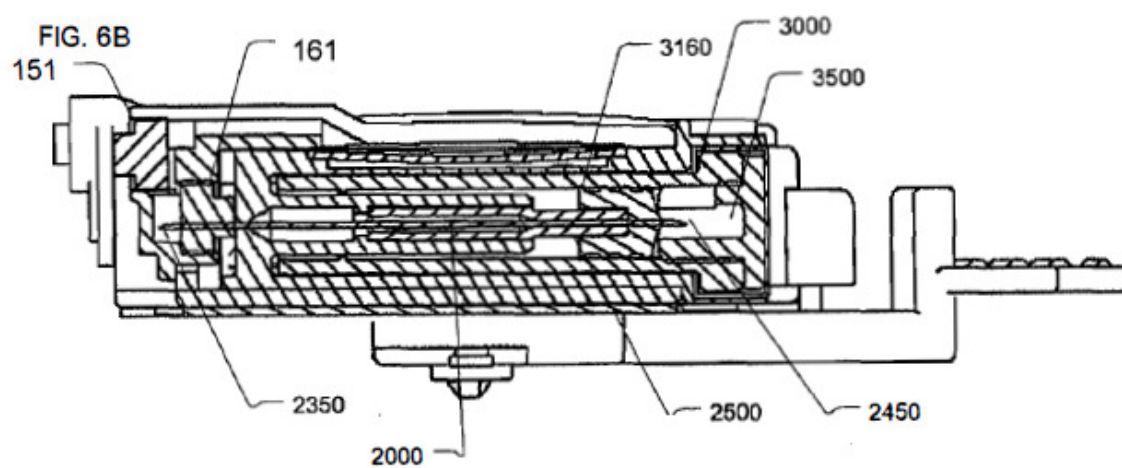


FIG. 6C

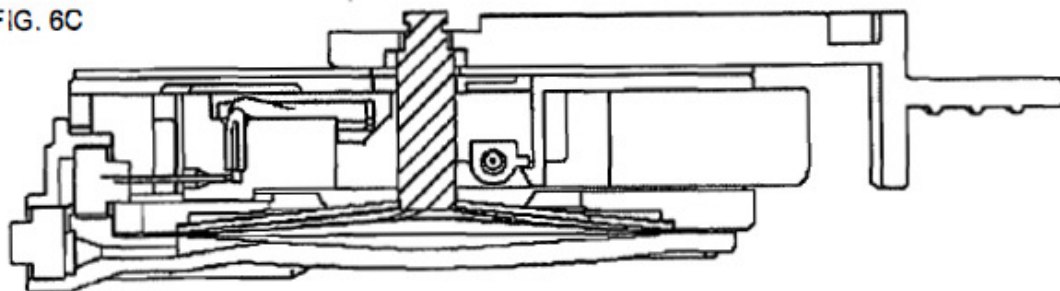


FIG. 6D

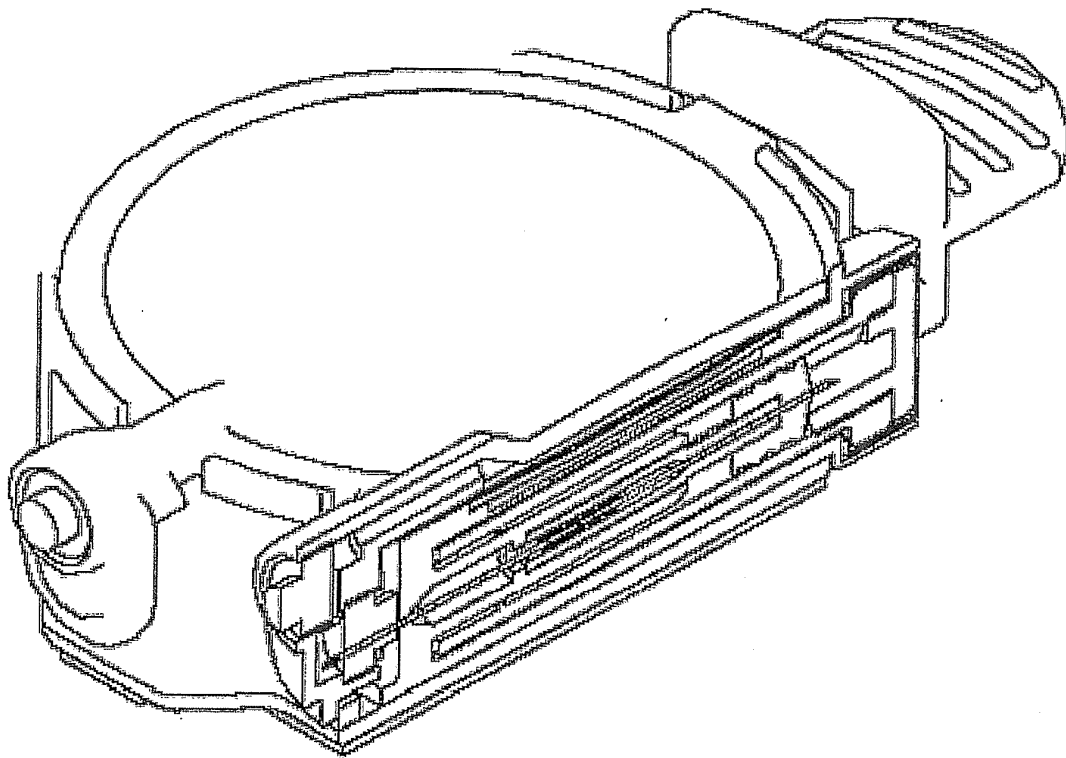


FIG. 7A

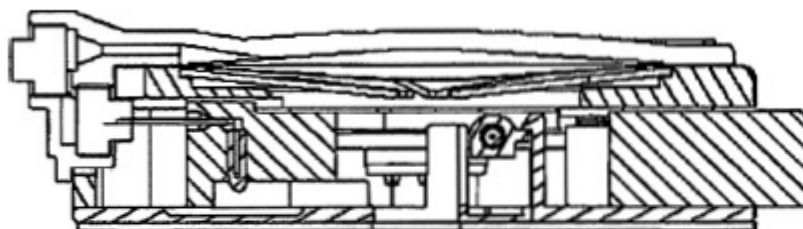


FIG. 7B

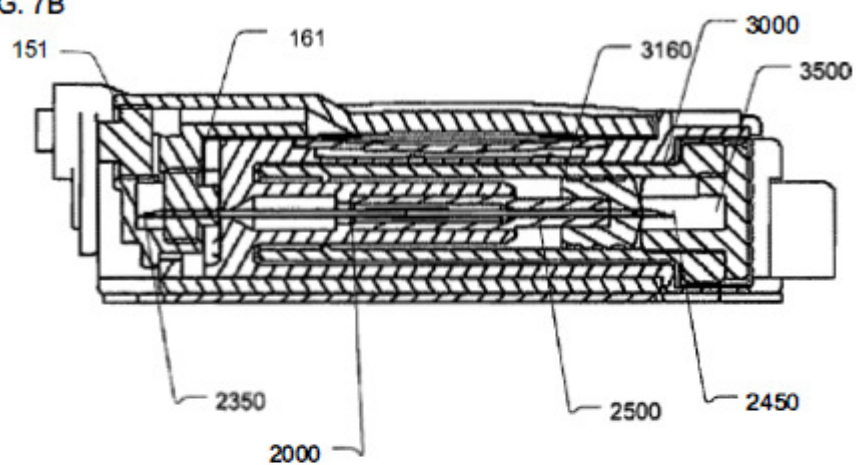


FIG. 7C

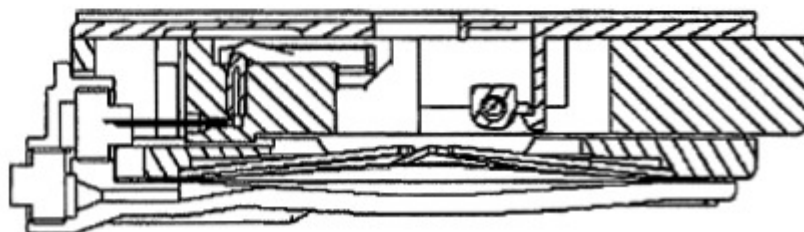


FIG. 7D

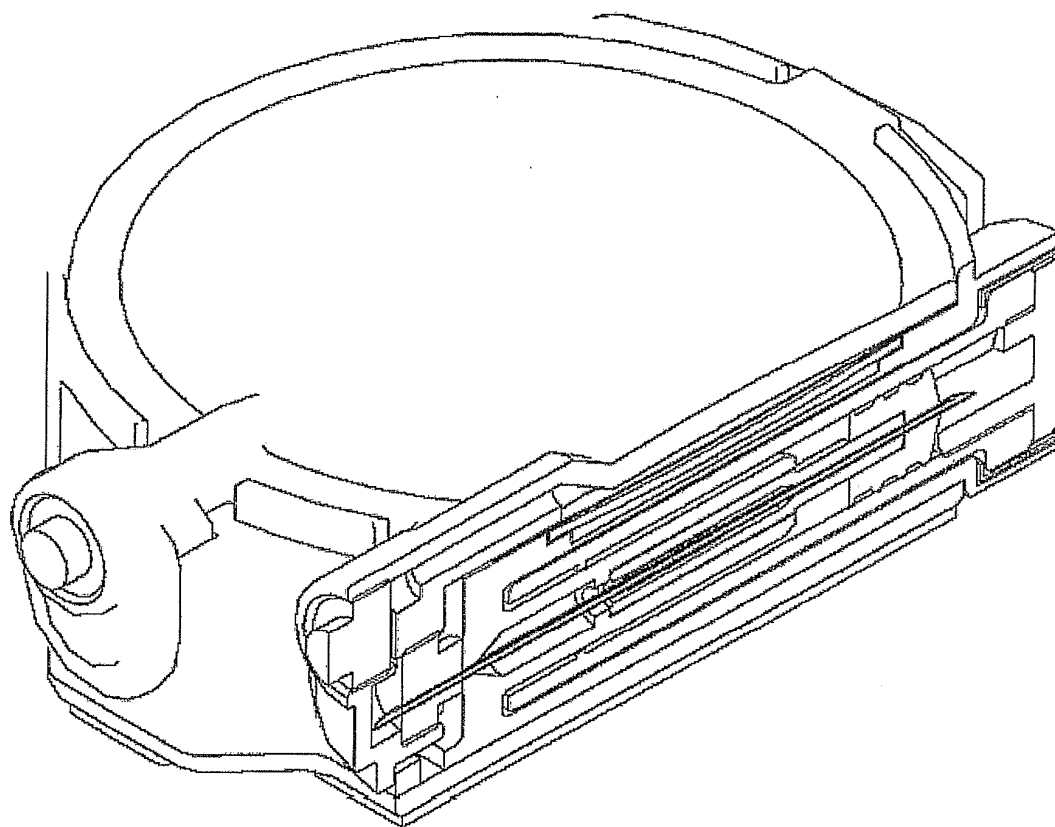


FIG. 8A

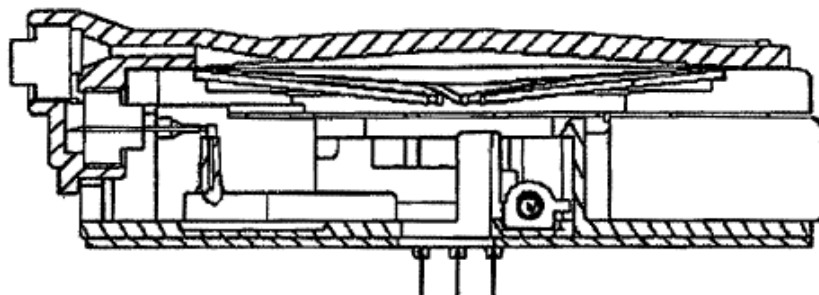


FIG. 8B

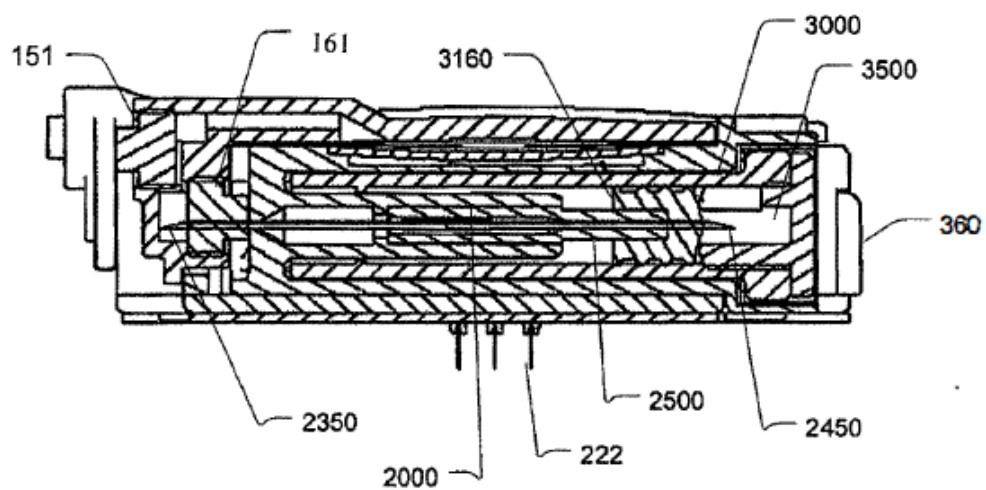


FIG. 8C

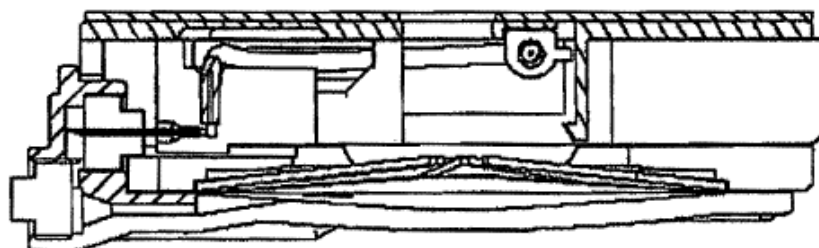


FIG. 8D

