

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 602**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01)
A61M 5/142 (2006.01)
A61M 5/20 (2006.01)
A61M 5/172 (2006.01)
A61B 5/01 (2006.01)
A61B 5/0215 (2006.01)
A61B 5/024 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2013 PCT/US2013/049881**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14011740**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2013 E 13740143 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020 EP 2872056**

54 Título: **Sistema de inyección integrado y dispositivo de comunicaciones**

30 Prioridad:

10.07.2012 US 201261669846 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2021

73 Titular/es:

**BECTON DICKINSON FRANCE S.A.S (100.0%)
11 rue Aristide Bergès
38800 Le Pont de Claix, FR**

72 Inventor/es:

**BUREAU, CHRISTOPHE y
MONCHOIX, HERVE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 831 602 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de inyección integrado y dispositivo de comunicaciones

Antecedentes de la invención**Campo técnico**

- 5 La presente invención hace referencia en general a un sistema de inyección integrado que incluye un dispositivo de inyección, el cual recoge y transmite datos en relación con el evento de inyección y las características físicas del paciente a un receptor.

Descripción detallada de la técnica relacionada

10 En la comunidad de los profesionales de la atención sanitaria, se acepta generalmente que el coste per cápita debe reducirse. En particular, debido a que la población envejece y a que los países tienen menos presupuesto para gastar en costes de atención sanitaria, la cantidad presupuestaria disponible para los gastos sanitarios por persona se verá necesariamente reducida. En consecuencia, los pacientes realizarán un mayor número de tratamientos por sí mismos para eliminar el coste asociado con la visita a un profesional sanitario para procedimientos simples (p.ej., no diagnósticos). Esta circunstancia ya ocurre con pacientes afectados por la diabetes, artritis reumatoide, o
 15 esclerosis múltiple, y podría llegar a ser el estándar para otros tratamientos entre los que se incluyen anticonceptivos, cosméticos, o vacunas en el futuro. Los individuos que realizan los tratamientos en ellos mismos presentan diferentes necesidades y requerimientos que los pacientes que reciben un tratamiento por parte de un profesional cualificado. Por consiguiente, los tipos de aparatos dispensadores de medicación que resulten atractivos para los individuos no cualificados serán diferentes a los tipos de aparatos utilizados por profesionales médicos cualificados.

20 Unos costes de atención sanitaria que se incrementan rápidamente requieren que los proveedores médicos reevalúen cómo se suministra la medicación a los pacientes y cómo se evalúa la eficacia de la medicación prescrita. Por ejemplo, es necesario tener un mejor control sobre el suministro y la demanda de medicamentos. También es necesario gestionar mejor las enfermedades crónicas, ya que los pacientes crónicos son la causa de la mayor parte
 25 de los costes de la atención sanitaria. Específicamente, es común el gasto excesivo con pacientes crónicos como resultado de la falta de seguimiento de los tratamientos prescritos por parte de dichos pacientes. Además, existe la necesidad de una focalización en la prevención y la detección temprana de riesgos potenciales para la salud.

30 Actualmente, el cumplimiento terapéutico del paciente de los tratamientos prescritos se basa generalmente en la información que el propio paciente comunica al profesional médico. El paciente puede llevar un diario que incluya información tal como cuándo se tomó la medicación y alguna información diagnóstica tal como, en el caso de diabetes, el nivel de glucosa. Ha de señalarse que, en cada uno de estos casos, el paciente tiene una responsabilidad significativa para el tratamiento y, en algunos casos, el diagnóstico. El paciente no solamente debe tomar la cantidad de medicación prescrita en el tiempo correcto, sino que también debe documentar que la medicación fue ingerida o inyectada, realizarse pruebas (es decir, una prueba de sangre para determinar los niveles
 35 de insulina), registrar los resultados, y, en algunos casos, interpretar los resultados para determinar si debe tomarse una medicación adicional. A medida que aumenta la cantidad de actividades que el paciente debe realizar, también aumenta la posibilidad de un incumplimiento terapéutico por parte del paciente de las instrucciones suministradas.

40 Alternativamente, un paciente puede visitar una instalación médica en diversos intervalos de tiempo para realizarse pruebas durante el transcurso de la pauta de tratamiento de la medicación. Requerir visitas adicionales a instalaciones médicas para procedimientos diagnósticos aumenta los costes de la atención sanitaria. Además, los pacientes a menudo ven los costes de la realización de pruebas y de diagnóstico como menos importantes que el tratamiento en sí y, como resultado, se muestran menos dispuestos a contraer tales gastos de pruebas. Por lo tanto, los pacientes renunciarán a la realización de la prueba prescrita mientras aún estén tomando su medicación, o bien evitarán por completo las opciones de tratamiento que requieran pruebas adicionales durante el transcurso de la
 45 pauta de tratamiento.

50 Por lo tanto, existe la necesidad de un dispositivo de inyección que sea capaz de extraer información del paciente para proporcionar una indicación de la salud del paciente durante la actividad de tratamiento. La información debe ponerse rápida y automáticamente a disposición de un profesional médico para activar un diagnóstico en curso y así modificar la pauta de tratamiento si fuera necesario. La información sobre el cumplimiento terapéutico del paciente de los tratamientos prescritos y su condición física debe poder correlacionarse junto con los datos de otros pacientes para determinar cuándo es más probable que los pacientes sigan las instrucciones del tratamiento, y para entender mejor las razones por las que los pacientes no siguen las instrucciones del tratamiento. Los datos pueden también ser utilizados para entrenar al paciente sobre cómo seguir mejor el tratamiento prescrito y, si fuera necesario, modificar las opciones de tratamiento de manera que el cumplimiento terapéutico del paciente se incentive de forma
 55 adicional.

El documento US 2002/0040208 A1, que puede considerarse como la técnica anterior más cercana, describe un sistema integrado para la inyección de un fluido a un paciente que comprende un dispositivo de inyección, un

dispositivo de administración de un fluido, un dispositivo de control remoto, y un colector de datos integrado para registrar información sobre los parámetros fisiológicos del paciente. El dispositivo incluye un alojamiento con un rebaje que rodea un depósito que se encuentra de forma fluido-comunicante con un dispensador. El dispensador está acoplado a un conjunto de abertura de salida, que termina en una cánula que penetra la piel. El dispensador es
 5 activado por un microcontrolador electrónico en unos intervalos de tiempo específicos, que son especificados mediante su programación para lograr el volumen de flujo o la tasa de flujo que se desee. El microcontrolador electrónico recibe la energía eléctrica de una fuente de alimentación. La programación del microcontrolador electrónico se ajusta mediante la información recibida a través de un elemento de comunicaciones del dispositivo de control remoto.

10 Otro ejemplo se describe en el documento US 2003/0153900 A1. Éste también describe un sistema integrado para la inyección que incluye un dispositivo para el control remoto del mismo.

Compendio de la invención

Una realización de la presente invención se dirige a un sistema integrado para inyección que incluye un dispositivo de inyección en conexión electrónica con un dispositivo de comunicaciones. El dispositivo de comunicaciones
 15 externa puede ser un dispositivo electrónico de mano tal como un teléfono inteligente o un lector dedicado tal como un lector capaz de leer información contenida en una etiqueta RFID. El dispositivo de inyección incluye una aguja, una parte de administración del fármaco, y un alojamiento externo. Opcionalmente, un módulo de captura de datos, que incluye una pluralidad de sensores, se fija a la superficie de la aguja. El dispositivo de inyección además comprende un chip electrónico que tiene la capacidad de almacenar información sobre de la inyección y sobre la
 20 condición física del paciente. El chip electrónico puede ser un chip electrónico legible y grabable, tal como un chip de memoria no volátil, por ejemplo, una memoria de sólo lectura programable y borrable eléctricamente (EEPROM, por sus siglas en inglés de Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory). Alternativamente, el chip electrónico puede ser una etiqueta RFID de lectura pasiva. El dispositivo de inyección puede incluir además un transmisor de datos para enviar la información obtenida desde el módulo de captura de datos al dispositivo de
 25 comunicaciones externo.

En ciertas configuraciones, el transmisor de datos es una conexión de hardware por cable tal como un puerto USB o Firewire. Alternativamente, el transmisor de datos puede ser un módulo de comunicaciones inalámbrico que incluye una antena para comunicaciones inalámbricas.

30 En ciertas configuraciones, el dispositivo de inyección además incluye una fuente de alimentación tal como una batería. Alternativamente, el dispositivo de inyección puede configurarse para recibir energía eléctrica ya sea directamente o de forma inalámbrica desde un dispositivo externo tal como un teléfono inteligente.

La presente invención además incluye una parte miniaturizada para la administración de fármacos que incluye un depósito que contiene un fluido que va a ser administrado a un usuario, y una microaguja de forma fluido-comunicante con el depósito y extensible a través de al menos una parte del alojamiento. De acuerdo con una
 35 realización de la presente invención, la microaguja de la parte de administración de fármacos está configurada para la inyección intradérmica. Opcionalmente, la microaguja está configurada para extenderse desde el alojamiento alrededor de 2mm, permitiendo la inyección a una profundidad de 2mm. En otra configuración, la microaguja está configurada para extenderse desde el alojamiento alrededor de 1mm, permitiendo la inyección a una profundidad de 1mm.

40 En otra configuración de la parte de administración de fármacos, el depósito que contiene el fluido contiene una única dosis de un agente terapéutico. Además, el mecanismo de accionamiento expulsa fluido desde el depósito como una única dosis continua administrada a un ratio de dosis clínica estándar. Opcionalmente, el ratio clínico es de aproximadamente 10 segundos.

45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, el componente de administración de fármacos del dispositivo de inyección incluye además un activador para acoplarse al mecanismo de accionamiento. Además, una vez que es acoplado por el activador, el mecanismo de accionamiento expulsa fluido del depósito de forma pasiva. El activador puede situarse en el alojamiento del dispositivo. Alternativamente, el activador es accionado por una acción de activación realizada por un usuario en un dispositivo externo, tal como un teléfono inteligente u otra implementación en remoto.

50 En otra realización del dispositivo de auto inyección, el dispositivo además incluye un indicador que alerta a un usuario cuando el fluido ha sido completamente expulsado del depósito completando la inyección. Opcionalmente, el indicador es una indicación externa que aparece en un dispositivo externo tal como un teléfono inteligente u otro dispositivo de implementación remoto.

55 En otra configuración del depósito de la parte de administración de fármacos del dispositivo, la parte de administración de fármacos incluye además un tabique que puede perforarse situado en una pared del depósito para acceder al depósito cuando se rellena dicho depósito. Opcionalmente, el tabique perforable es auto-sellante.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, un dispositivo de inyección intradérmica incluye un mecanismo de activación no tradicional para iniciar la expulsión de un fluido de un alojamiento, un mecanismo para reducir la percepción del dolor en el receptor del fluido expulsado del alojamiento, y un mecanismo de retroalimentación para proporcionar información externamente en relación a la terminación de la expulsión de fluido del alojamiento hacia el paciente.

En una configuración, el mecanismo de retroalimentación incluye una indicación de finalización de la dosis. En otra configuración, el mecanismo de retroalimentación incluye la transmisión de información en referencia a la terminación del tratamiento a una tercera parte.

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, un sistema de inyección integrado incluye un dispositivo de inyección que comprende una parte de administración de fármacos, un transmisor de datos, y un módulo de captura de datos que incluye al menos un sensor. El módulo de captura de datos está configurado para detectar información acerca de una condición física y/o el comportamiento de un paciente durante un evento de inyección. El transmisor de datos está configurado para estar en comunicación electrónica con un dispositivo de comunicaciones que es externo al dispositivo de inyección, y el transmisor de datos también está configurado para transmitir al menos una parte de la información detectada al dispositivo de comunicaciones.

La parte de administración de fármacos incluye una aguja, y el, al menos un sensor, puede situarse en una parte de la aguja que está destinada a ser posicionada en el interior del cuerpo del paciente durante el evento de inyección. El, al menos un, sensor puede colocarse dentro del cuerpo del paciente durante el evento de inyección.

20 En ciertas configuraciones, el dispositivo de inyección además incluye un alojamiento externo que contiene la parte de administración de fármacos y el transmisor de datos, en donde la parte de administración de fármacos incluye un depósito que contiene un agente farmacéutico que va a ser administrado al paciente, y en donde la aguja está de forma fluido-comunicante con el depósito y se puede extender a través de al menos una parte del alojamiento externo. El transmisor de datos puede configurarse para transmitir una señal al dispositivo de comunicaciones cuando el agente farmacéutico ha sido completamente expulsado del depósito. En ciertas configuraciones, el dispositivo de comunicaciones se configura para proporcionar una indicación que alerta a un usuario de que el agente farmacéutico ha sido expulsado del depósito en respuesta a la señal. La parte de administración de fármacos puede incluir un activador configurado para acoplar un mecanismo de accionamiento configurado para expulsar un agente farmacéutico del dispositivo de inyección, y el activador puede estar configurado para ser accionado por una acción de activación realizada por un usuario en el dispositivo de comunicaciones.

30 En otras configuraciones, el sensor se configura para medir una característica física del paciente. La característica física puede ser el metabolismo, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la presión arterial o la composición de la grasa corporal. El dispositivo de comunicaciones puede configurarse para analizar al menos una parte de la información detectada para determinar el cumplimiento terapéutico de una rutina de tratamiento prescrita. El dispositivo de comunicaciones puede también configurarse para analizar la información detectada en correlación con datos obtenidos de otras fuentes para determinar el cumplimiento terapéutico de una rutina de tratamiento prescrita.

35 Al menos uno de entre el dispositivo de inyección y el dispositivo de comunicaciones, puede configurarse para almacenar la información detectada de una pluralidad de diferentes eventos de inyección. El dispositivo de inyección puede también incluir un chip electrónico configurado para almacenar la información detectada. El chip electrónico puede además configurarse para almacenar información que identifica al menos uno de entre, el tipo de dispositivo de inyección, la hora de inyección del evento de inyección, o la ubicación de la inyección del evento de inyección. El chip electrónico puede también configurarse para almacenar información adicional perteneciente al proceso de fabricación o de distribución del dispositivo de inyección.

40 El transmisor de datos puede incluir un transmisor inalámbrico de tal manera que la comunicación electrónica con el dispositivo de comunicaciones se realiza de forma inalámbrica. Alternativamente, el transmisor de datos puede incluir una conexión mediante cable que incluye un conector de clavija configurado para su inserción en un puerto correspondiente del dispositivo de comunicaciones, de tal manera que la comunicación electrónica con el dispositivo de comunicaciones se realiza mediante la conexión por cable. Opcionalmente, el dispositivo de inyección incluye además una fuente de alimentación interna. Alternativamente, el dispositivo de inyección está configurado para recibir energía eléctrica del dispositivo de comunicaciones.

45 En ciertas realizaciones, el dispositivo de comunicaciones se configura para transmitir al menos una parte de la información detectada a, al menos un, sistema externo. El dispositivo de comunicaciones puede incluir un visualizador de la interfaz de usuario configurado para proporcionar al menos una parte de la información detectada a un usuario.

50 En otras configuraciones, el sistema de inyección incluye además un agente farmacéutico dentro de la parte de administración de fármacos, con el sensor estando configurado para detectar si el agente farmacéutico se inyectó con éxito o no en el cuerpo del paciente. El sistema de inyección también incluye un dispositivo receptor configurado para ser situado en un área del cuerpo del paciente durante el evento de inyección. El dispositivo de inyección se configura para enviar una señal eléctrica con una forma de onda predefinida a través de una aguja al interior del

cuerpo del paciente, y el dispositivo receptor se configura para identificar y procesar la forma de onda predefinida para determinar si el agente farmacéutico se inyectó en el cuerpo del paciente. Opcionalmente, el dispositivo de comunicaciones puede ser un teléfono inteligente.

Breve descripción de los dibujos

- 5 Con el propósito de facilitar la comprensión de la invención, los dibujos anexos y la descripción ilustran unas realizaciones preferidas de la misma, a partir de la cual pueden entenderse y apreciarse la invención, diversas realizaciones de sus estructuras, su construcción y método de operación, y muchas de sus ventajas.
- La Figura 1A es una vista en perspectiva en despiece de una combinación de un dispositivo de inyección y un teléfono inteligente de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 10 La Figura 1B es una vista lateral del dispositivo de inyección y teléfono inteligente de la Figura 1A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 2 es una vista en perspectiva de una parte inferior del dispositivo de inyección y teléfono inteligente de la Figura 1A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 15 La Figura 3A es una vista en perspectiva de un dispositivo de inyección conectado a un teléfono inteligente de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 3B es una vista en perspectiva del dispositivo de inyección de la Figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 4 es una vista en perspectiva del dispositivo de inyección de la Figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 20 La Figura 5A es una vista superior del dispositivo de inyección de la Figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 5B es una vista lateral del dispositivo de inyección de la Figura 3A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 25 La Figura 6A es una vista superior de un depósito para un fluido de un dispositivo de inyección de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 6B es una vista lateral del depósito de fluido de la Figura 6A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 7A es una vista superior parcial aumentada de la Figura 6A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 30 La Figura 7B es una vista lateral parcial aumentada del depósito de fluido de la Figura 6A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 8A es una vista lateral de la parte de administración de fármacos del dispositivo de inyección de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 35 La Figura 8B es una vista lateral parcial aumentada de la parte de administración de fármacos de la Figura 8A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 9 es una vista en perspectiva en despiece de una parte de administración de fármacos de un dispositivo de inyección de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 10 es una vista en perspectiva en despiece de una parte de administración de fármacos de un dispositivo de inyección de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 40 La Figura 11 es una vista en perspectiva de un dispositivo de inyección que tiene una capa de cubierta retirada del mismo de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 12A es una vista en perspectiva de una parte de administración de fármacos de un dispositivo de inyección de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 45 La Figura 12B es una vista en perspectiva de una sección inferior de la parte de administración de fármacos de la Figura 12A de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 13 es un diagrama de bloques de una combinación de dispositivo de inyección y un dispositivo de comunicaciones de acuerdo con una realización de la presente invención.

Descripción de las realizaciones preferidas

Se proporciona la siguiente descripción para que los expertos en la técnica realicen y utilicen las realizaciones descritas contempladas para llevar a cabo la invención. Diversas modificaciones, equivalentes, variaciones y alternativas, sin embargo, seguirán resultando evidentes para los expertos en la técnica. Se pretende que todas y cada una de tales modificaciones, variaciones, equivalentes, y alternativas caigan dentro del alcance de la presente invención, según se define en las reivindicaciones anexas.

A efectos de la descripción de aquí en adelante, los términos "superior", "inferior", "derecho", "izquierdo", "vertical", "horizontal", "parte superior", "parte inferior", "lateral", "longitudinal", y derivados de los mismos harán referencia a la invención tal como está orientada en las figuras de los dibujos. Sin embargo, se ha de entender que la invención puede adoptar diversas variaciones alternativas y secuencias de pasos, excepto en los casos en que se especifique expresamente lo contrario. También ha de entenderse que los dispositivos y procesos específicos ilustrados en los dibujos adjuntos, y descritos en la siguiente especificación, son simplemente ejemplos de realizaciones de la invención. Por tanto, las dimensiones específicas y otras características físicas relacionadas con las realizaciones descritas en el presente documento no han de considerarse como limitativas.

En referencia a las Figuras 1A-5B y 13, la presente invención se dirige a un sistema de inyección integrado y a un dispositivo de comunicaciones que incluye un dispositivo 10 de inyección. El dispositivo de inyección puede incluir una parte 28 de administración de fármacos, un módulo 36 de captura de datos que incluye al menos un sensor 16, un receptor 38, un chip 40 electrónico, un transmisor 42 de datos en comunicación con un dispositivo A de comunicaciones y/o una fuente 44 de alimentación interna. El dispositivo A de comunicaciones puede ser un teléfono inteligente que incluye un visualizador 46 de la interfaz de usuario. El dispositivo 10 de inyección es capaz de detectar y registrar información acerca de la condición física y el comportamiento de un paciente durante un evento de inyección. Específicamente, una aguja 12 se encuentra en el interior del cuerpo del paciente y, consecuentemente, posicionada de forma ideal para acceder a muestras de tejido para obtener datos relativos al metabolismo del paciente. En una realización no limitativa, los sensores 16 se implantan en un extremo 14 distal de la aguja 12 para medir el metabolismo y otras características físicas. Los sensores pueden ser cualquier tipo de sensores disponibles en el comercio del tamaño adecuado, que proporcionen información útil para calcular el metabolismo, incluyendo, pero sin limitarse a, sensores que miden la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, o la composición de la grasa corporal. Los datos del metabolismo pueden utilizarse para sacar conclusiones generales sobre el comportamiento del paciente, tales como el cumplimiento terapéutico de una pauta de tratamiento prescrita, la actividad física, salud general, y el bienestar físico. Para los pacientes que reciben inyecciones programadas regularmente, se pueden recopilar datos de forma constante, proporcionando de este modo una indicación del cambio de los parámetros físicos en el tiempo. Los datos pueden ser capturados, almacenados, y correlacionados con indicios obtenidos de otras fuentes para incluso llegar a más conclusiones sobre el comportamiento y estado físico del paciente. Introducir una aguja 12 en el cuerpo del paciente proporciona una manera conveniente de medir características físicas, tales como el metabolismo, sin requerir que el paciente se someta a procedimientos de pruebas médicas adicionales. Específicamente, el dispositivo 10 de inyección puede ser utilizado para recopilar datos para pacientes que padecen condiciones crónicas tales como diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, o de condiciones más temporales que, sin embargo, requieren una administración coherente de la medicación mediante inyección.

En otras configuraciones, el sistema de inyección de la presente invención puede ser utilizado para recopilar datos de la salud del paciente para un paciente en general saludable que de otro modo no estaría disponible para pruebas médicas. Por ejemplo, un individuo saludable que recibe inyecciones anuales contra la gripe, puede no tener otra interacción con el personal médico a lo largo del año. Por lo tanto, la vacunación anual es el único momento en el que podrían recolectarse datos que no impondría un requerimiento adicional sobre el individuo. Por lo tanto, recolectar datos durante la vacunación ofrece una manera atractiva de asegurar que un individuo sea suficientemente monitorizado sin imponer requerimientos adicionales que el individuo pueda simplemente ignorar o dejar de realizar.

La aguja 12 de la presente invención puede adaptarse para su uso con cualquier dispositivo 10 de inyección conocido en el que una aguja se introduce en el tejido cutáneo de un paciente, incluyendo, pero sin limitarse a, agujas hipodérmicas independientes, agujas para bolígrafos inyectoros, autoinyectores, catéteres, dispositivos de auto-inyección miniaturizados, parches para la administración de fármacos, y otros. La presente invención se focaliza en aprovecharse del hecho de que el extremo 14 distal de la aguja 12 se introduce en el paciente para la administración del fármaco como una oportunidad para recopilar datos de utilidad sobre el paciente que se utilizarán para el diagnóstico, se registrarán para su comparación con valores posteriores, o se correlacionarán para sacar conclusiones sobre el comportamiento del paciente.

En algunas realizaciones, el sistema incluye además un mecanismo de comunicaciones que se configura para facilitar datos medidos de forma remota, ya sea descargando los datos directamente a un sistema de gestión de datos simultáneamente, después de que la inyección se complete, o bien mediante la transferencia simultánea de los datos a través de un sistema de transmisión por cable o inalámbrico. Los datos pueden transferirse a cualquier número de partes interesadas que tengan interés en la condición física del paciente y el cumplimiento terapéutico de un tratamiento incluyendo, pero sin limitarse a, cuidadores (tanto miembros de la familia como profesionales

sanitarios responsables), farmacéuticos, doctores, hospitales, clínicas, organizaciones de cuidado responsable, gestores de beneficios farmacéuticos, compañías de gestión de enfermedades, compañías farmacéuticas, compañías de seguros, proveedores de servicios sociales (tales como *Medicare* y *Medicaid* en los Estados Unidos o *Caissc Nationale d'Assurance Maladie* en Francia), o bien organizaciones no gubernamentales.

5 En una realización no limitativa, el sistema además incluye un módulo de captura de datos que almacena información sobre el propio dispositivo de inyección. En una realización, el módulo de captura de datos es un chip electrónico con la capacidad de almacenar información sobre una inyección tal como: el tipo de dispositivo de inyección, lote y/o número de serie del dispositivo, nombre del fabricante, fecha, lugar de fabricación, tipo de medicación, y la fecha de caducidad de la medicación. En una realización, la información permanece en el chip electrónico incluso cuando la electricidad no se proporciona al chip. Un ejemplo de este tipo de chip electrónico es un chip que tiene una memoria de sólo lectura programable y borrable eléctricamente (EEPROM). En esta realización, los datos se almacenan como bloques que pueden grabarse y borrarse individualmente. Se entiende además que, en esta configuración, los datos contenidos en el chip pueden borrarse, añadirse a, y leerse una y otra vez a lo largo la vida útil del chip. En algunas realizaciones del chip electrónico, los datos pueden grabarse en o leerse del chip sin requerir contacto físico con el chip. Por ejemplo, los contenidos del chip podrían ser modificados mediante inducción magnética. En ciertas configuraciones, el chip electrónico podría posicionarse ya sea en la superficie del sistema de inyección o incorporado en un componente del sistema de inyección, tal como una cubierta de aguja, una cubierta rígida de aguja, y/o una tapa para la punta rígida de plástico.

20 El paciente o usuario puede revisar los datos recopilados por la aguja 12 utilizando un teléfono A inteligente que ejecuta una aplicación de software que funciona como una interfaz de usuario dedicada. La información puede también enviarse directamente a personas de interés seleccionadas o a servidores de datos en remoto utilizando el equipo de comunicaciones del teléfono inteligente. En una realización, el teléfono A inteligente también hospeda un software para controlar el dispositivo 10 de inyección. Por ejemplo, puede requerirse que el usuario presione un botón electrónico en la pantalla del teléfono A inteligente para comenzar la inyección. La interfaz de usuario puede alertar al usuario cuando la inyección se completa presentando una indicación en la pantalla del teléfono A inteligente. En ciertas realizaciones, debe apreciarse también que, con la finalidad de monitorizar el cumplimiento terapéutico del paciente, el plan de prescripción y tomas de la medicación puede almacenarse en el teléfono A inteligente.

30 En referencia ahora a las Figuras 1A-2, el dispositivo 10 de inyección incluye además una parte 20 de alojamiento externo. La aguja 12 se extiende a través de la parte 20 de alojamiento externo. En una realización, una parte 22 superior del alojamiento 20 externo se adapta para adherirse a una cara inferior de un dispositivo de comunicaciones electrónico de mano, tal como el teléfono A inteligente. Puede establecerse una conexión eléctrica entre el dispositivo de inyección y el teléfono A inteligente utilizando un conjunto de conexión de datos disponible en el comercio, tal como un puerto bus serie universal (USB) o un puerto Firewire. Tanto la electricidad para alimentar el dispositivo de inyección como los datos procedentes de los sensores incluidos en la aguja, pueden ser transferidos entre el teléfono A inteligente y el dispositivo 10 de inyección a través de una conexión por cable. Alternativamente, la conexión entre el dispositivo 10 de inyección y el teléfono A inteligente puede ser una conexión inalámbrica. La batería del dispositivo de inyección puede recargarse mediante inducción magnética inalámbrica. Pueden transferirse datos entre los dispositivos utilizando cualquier protocolo inalámbrico disponible en el comercio, tal como WiFi. El WiFi es un protocolo de transmisión de datos que utiliza ondas de radio para transmitir datos digitales en base al estándar IEEE 802.11. Entre los ejemplos de módulos de comunicaciones inalámbricos disponibles en el comercio se incluyen antenas para comunicaciones inalámbricas que transmiten Bluetooth, comunicación de campo cercano (NFC), Zigbee, o señales ANT. Generalmente, el Bluetooth es preferible para aplicaciones de baja potencia en las que solo se necesita transmitir datos a corta distancia. El WiFi tiene un mayor consumo de energía, pero también tiene un mayor rango de transmisión de datos. Durante su uso, el dispositivo 10 se adapta para situarse plano sobre la piel de un paciente, de manera que la aguja 12 perfora la piel estableciendo el acceso del fluido al tejido subcutáneo. El usuario acciona el dispositivo 10 de inyección, de acuerdo con uno de los mecanismos de accionamiento descritos en mayor detalle a continuación, causando que un agente farmacéutico contenido en el mismo sea expulsado del dispositivo 10 de inyección, a través de una cánula (no se muestra) de la aguja 12.

50 En referencia a las Figuras 3A-4, se representa una realización adicional no limitativa del dispositivo de inyección en conexión con el teléfono A inteligente. El dispositivo de inyección incluye un conector 18 de clavija que se extiende desde un lado del dispositivo 10 de inyección adaptado para su introducción en un puerto correspondiente del teléfono A inteligente. El conector 18 de clavija se utiliza para transferir datos e instrucciones entre el dispositivo 10 de inyección y el teléfono A inteligente. En ciertas configuraciones, el conector 18 de clavija presenta un esquema de pines adaptado para ser recibido por un puerto bus serie universal (USB). Para conservar espacio y asegurar que el dispositivo 10 de inyección sea compatible con numerosos teléfonos móviles disponibles en el comercio, el esquema de pines podría configurarse como un conector mini-USB o micro-USB.

60 El teléfono A inteligente puede proporcionar energía eléctrica directamente al chip electrónico y otros elementos del dispositivo 10 de inyección. Alternativamente, el chip electrónico puede incluir una fuente de alimentación incorporada tal como una batería de película delgada. En una realización adicional, el chip electrónico tiene incorporada una batería recargable que puede cargarse de forma inalámbrica a través de un dispositivo externo mediante inducción electromagnética. Alternativamente, el chip electrónico es alimentado con energía proporcionada

por un dispositivo captador de energía, que también se adapta en el dispositivo 10 de inyección. En un ejemplo de realización, el dispositivo captador de energía es un generador de movimiento alimentado a partir de una pieza móvil del dispositivo 10 de inyección. Alternativamente, puede utilizarse el calor corporal para generar electricidad para alimentar el chip electrónico.

5 En una realización adicional, el chip electrónico es una etiqueta RFID pasiva equipada con una memoria no volátil que se fija a una parte del dispositivo 10 de inyección. De forma ventajosa, una etiqueta RFID pasiva no necesita recibir energía para su operación. La etiqueta RFID se lee utilizando un dispositivo de lectura alimentado externamente. Una ventaja adicional de la tecnología RFID es que la etiqueta RFID puede leerse sin requerir contacto físico entre la etiqueta y el lector externo. En su lugar, la información contenida en el chip o etiqueta RFID se transmite al lector mediante inducción magnética. Se entiende además que el dispositivo de lectura puede incluir un transmisor de comunicaciones inalámbricas tal como Bluetooth, WiFi, NFC (comunicación de campo cercano), Zigbee, o una antena ANT. El transmisor inalámbrico permite que los datos cargados desde dispositivo 10 de inyección al lector sean transmitidos a otros dispositivos externos para su almacenamiento, recopilación y análisis. Por ejemplo, los datos pueden transferirse a un dispositivo electrónico de mano tal como un teléfono inteligente, Tablet, u ordenador portátil. El usuario o paciente puede utilizar estos dispositivos electrónicos para revisar los datos recopilados. El sistema puede además incluir un software de interfaz que categoriza y presenta los datos registrados en una forma que se entiende fácilmente por los usuarios. Como ocurre con otras realizaciones del sistema integrado descrito anteriormente, los datos pueden también enviarse directamente desde el lector a las partes interesadas o a servidores de datos en remoto para su explotación adicional por terceras partes, tales como miembros de la familia, doctores, cuidadores, o compañías de gestión de enfermedades.

10 Durante su uso, un sistema de inyección integrado de acuerdo con cualquiera de las configuraciones descritas anteriormente podría utilizarse para gestión de inventario, trazando medicaciones específicas desde la producción hasta la inyección, y para evitar la falsificación del dispositivo de inyección o del agente farmacéutico. Por ejemplo, los dispositivos de lectura pueden posicionarse en localizaciones clave a lo largo de la cadena de distribución, tales como el fabricante del dispositivo de inyección, las plantas de llenado de las compañías farmacéuticas, los almacenes distribuidores, mayoristas, y la localización del usuario real. A lo largo de la cadena de distribución, el personal autorizado puede “escribir” información adicional sobre el proceso de fabricación y distribución en el chip utilizando un dispositivo de entrada de datos dedicado con características de seguridad apropiadas. La información puede leerse en puntos posteriores durante la cadena de distribución y/o fabricación ya sea por un dispositivo dedicado o bien por un dispositivo de mano de uso general tal como un teléfono inteligente.

15 En general, cualquier entidad dentro de la cadena de producción y distribución permitiría leer datos contenidos en el chip electrónico o etiqueta RFID. Para evitar la falsificación y otras brechas de seguridad, las capacidades para la escritura deberían estar limitadas únicamente a personal autorizado utilizando dispositivos desarrollados para ese propósito. En una realización, “leer” puede también incluir enviar la información del lector (localización, identificación, fecha, hora) a una parte seleccionada mediante cualquier protocolo de comunicación de datos por cable o inalámbrico seguro. Por ejemplo, el originador (p.ej., el fabricante) puede enviar el dispositivo a un distribuidor. Cuando el dispositivo es “leído” por un lector situado en la instalación de distribución, se envía un mensaje al originador alertándole de que el producto se ha recibido. De esta manera, el sistema puede ser utilizado para ayudar a monitorizar los tiempos de entrega de los envíos, optimizando de este modo la red de distribución.

20 Utilizando el mismo sistema, se puede localizar de forma rápida y sencilla un lote completo de productos en caso de retirada de un producto, acelerando de este modo las operaciones de retirada. De forma más ventajosa, el sistema permite que un usuario reúna datos en tiempo real sobre el rendimiento de fabricación y distribución.

25 En una realización alternativa, el sistema de la presente invención puede ser utilizado para mejorar el cumplimiento terapéutico y la monitorización de la distribución y la administración de la medicación tal como, por ejemplo, para la gestión de una enfermedad crónica. Específicamente, un sistema de acuerdo con la presente invención puede utilizarse para registrar y transmitir datos relativos al uso del dispositivo, incluyendo si el agente farmacéutico se inyectó o no con éxito en el cuerpo de un paciente. En una realización, esta información del uso se recopila pasando el dispositivo de inyección por una zona de estrecha proximidad a un lector después de que tenga lugar la inyección. Por ejemplo, en el caso de un dispositivo desechable, el lector podría estar situado en la abertura del recipiente de desechos para registrar que el dispositivo vacío fue desechado de forma apropiada. Para dispositivos no desechables, la activación del dispositivo puede desencadenar la transmisión de datos sobre que ha tenido lugar la inyección a las partes interesadas.

30 En algunos casos, simplemente registrar que el agente farmacéutico fue expulsado del dispositivo puede no ser suficiente para satisfacer a las partes interesadas. En lugar de ello, puede requerirse una prueba de que dicho agente fue inyectado en el cuerpo del paciente. En ese caso, en una realización de la presente invención, se envía una señal eléctrica con una forma de onda predefinida desde el chip electrónico a través de la aguja de inyección al interior del cuerpo del paciente. Como resultado de la conductividad del cuerpo, esta señal predefinida puede ser identificada y procesada por un receptor situado en otra área del cuerpo del paciente. Si la forma de onda de la señal medida por el receptor es sustancialmente similar a la forma de onda de la señal de inyección de referencia, se asume que la inyección fue completada. Tras la indicación de una inyección completada, se transmiten los datos

relacionados con la hora de inyección, su localización, además de otros datos, a las partes interesadas utilizando las capacidades de transmisión de datos del propio dispositivo de inyección o el dispositivo electrónico asociado.

5 Recopilando estos datos en referencia a la inyección, la duración y la frecuencia de la inyección pueden compararse con la dosis prescrita para evaluar el nivel de cumplimiento terapéutico del paciente en general. Con la finalidad de monitorizar el cumplimiento terapéutico, el plan de prescripción y toma de la medicación puede almacenarse en la memoria del dispositivo de lectura o bien en la memoria del teléfono inteligente del paciente. Además, el software de aplicación contenido en el lector dedicado o en el teléfono inteligente o Tablet asociado puede diseñarse para enviar recordatorios al paciente antes de cada inyección programada. Pueden enviarse recordatorios más urgentes al paciente si se salta una dosis. Si el paciente no responde a los recordatorios oportunamente, pueden enviarse recordatorios adicionales a otras partes interesadas tales como un miembro de la familia, un cuidador, el profesional médico que prescribió la medicación, o a un servicio de atención al cumplimiento terapéutico especializado que pueda tomar medidas adicionales para motivar al paciente a que siga la pauta de tratamiento prescrita.

15 En una realización, puede adoptarse el sistema para su uso por parte de una compañía de gestión de enfermedades (DMC). La DMC puede utilizar datos registrados desde el dispositivo para personalizar los esfuerzos hacia los individuos que al menos se muestran deseosos de cumplir con las instrucciones médicas. Por lo tanto, las DMC pueden dirigir mejor los recursos a aquellos miembros que tienen mayor necesidad de cuidados o supervisión adicional. Por ejemplo, de acuerdo con una realización del sistema, las DMC y las compañías de seguros sanitarios inscribirían a sus miembros en programas en los que el uso de tales dispositivos integrales de inyección sea obligatorio. Podrían ofrecerse incentivos a los miembros, tales como una mejor cobertura o tarifas reducidas, siempre que el paciente mantenga el nivel de cumplimiento terapéutico requerido.

Además de monitorizar el cumplimiento terapéutico del paciente, la información sobre el cumplimiento terapéutico del paciente podría enviarse a una farmacia para mejorar la gestión del inventario. La información podría también ser utilizada por la farmacia para renovar automáticamente las prescripciones del paciente en el momento apropiado, reduciendo más aún el nivel de responsabilidad para tomar la medicación requerida por el paciente.

25 Con referencia sucesiva a las Figuras 1A-5B, se representan diversos dispositivos 10 de inyección para su uso con el sistema integrado de administración de fármacos. En una realización, la relación entre el tamaño del alojamiento 20 externo del dispositivo 10 de inyección y un depósito 30 interno, tal como se muestra en las Figuras 6B-8A, que contiene el agente farmacéutico, se optimiza para mejorar los "factores humanos" tales como factores que aumentan la confianza del usuario a la hora de llevar a cabo una inyección utilizando el dispositivo. Entre los factores humanos se pueden también incluir: la facilidad de utilización del dispositivo para individuos sin formación médica; la percepción de un usuario de que la inyección no tendrá errores; confianza al final de la dosis de que la totalidad de la dosis fue administrada; y confianza de que el usuario no se saltará las horas programadas para administrar la medicación. En general, se entiende que el dispositivo debería tener un diseño más "inteligente" que requiera menos formación médica y un protocolo de administración más sencillo de manera que los que no sean profesionales sanitarios realicen la inyección sin requerir la ayuda de un profesional médico cualificado.

La presente invención reconoce además que la relación de compacidad es una indicación efectiva de la relación entre la parte de administración de fármacos del dispositivo y otras partes del dispositivo diseñadas para mejorar la experiencia del usuario. La relación de compacidad se define como:

$$\text{Relación de compacidad} = V^{\circ}/V$$

40 En la anterior ecuación, V° es el volumen total del dispositivo de inyección que incluye un actuador, un depósito, una conexión, o un émbolo. V es el volumen de líquido que va a ser administrado al paciente. La relación de compacidad ofrece una indicación de la optimización del espacio en el interior de un dispositivo de sistema micro-electromecánico (MEMS) e indica cuánto del volumen del MEMS está cerca al volumen de líquido disponible para su administración. Cuanto más alta es la relación de compacidad, mayor es la probabilidad de que el dispositivo se ha diseñado en base a características y consideraciones humanas en lugar de consideraciones funcionales en relación al tamaño de la parte de administración de fármacos del dispositivo.

50 En referencia ahora a las Figuras 6A-8B, se representa una parte 28 de administración del dispositivo 10 de inyección, de acuerdo con una realización no limitativa de la invención. La parte 28 de administración de fármacos incluye una estructura de administración tal como una aguja 12 de forma fluido-comunicante con un depósito 30 interno que incluye un fluido. Entre las estructuras alternativas para facilitar la administración de un fluido se incluyen un catéter para inyecciones, una pajita para la administración oral, o un difusor para la administración nasal o pulmonar. En la realización de las Figuras 8A y 8B, la aguja 12 es una aguja miniaturizada hueca con una punta 24 para la punción del paciente en un extremo del dispositivo y un extremo 26 opuesto en conexión con el depósito 30 que contiene el fluido. Una cánula (no se muestra) se extiende longitudinalmente a través de la aguja que forma una vía de paso para el flujo del fluido. La aguja 12 puede formarse de cualquier material con propiedades de resistencia adecuadas y que pueda afilarse hasta formar una punta que sea suficiente para perforar la piel de un usuario. Los ejemplos de materiales incluyen metales, aleaciones de metales, y polímeros de alta densidad de calidad médica. Aunque las dimensiones de la aguja 12 dependen en gran medida del tipo de agente terapéutico o fármaco para el que se prepara el aparato, para vacunación intradérmica, la aguja 12 será de aproximadamente 2 a 4 mm de

longitud con un diámetro transversal de aproximadamente 0,3 a 0,5 mm. Durante su uso, de acuerdo con una realización de la presente invención, la aguja 12 se extiende desde la base de la parte 28 de administración de fármacos del dispositivo 10 de inyección en aproximadamente 1 a 2 mm, lo que permite la aguja 12 introducirse en la piel de un usuario hasta una profundidad de entre 1 y 2 mm.

5 Se entiende además que la aguja 12 puede adaptarse para reducir adicionalmente el dolor de la inyección, reduciendo de este modo el temor y la anticipación asociada a menudo con realizar una inyección. Tal como se ha explicado anteriormente, el temor y la anticipación son dos de los “factores humanos” que disuaden a los usuarios potenciales de adoptar técnicas y dispositivos de auto-inyección. En general, el dolor de una inyección es el resultado del pH o la fuerza iónica de la solución inyectada, además del desgarro de los tejidos internos para “liberar” un espacio dentro de dichos tejidos internos capaz de recibir el volumen del líquido inyectado, más que la lesión en la piel. Por lo tanto, pueden utilizarse métodos de alivio del dolor para contrarrestar estas fuerzas de la solución para reducir el dolor de forma efectiva. Por ejemplo, podría recubrirse la aguja 12 con un anestésico o un agente contra el dolor o analgésico. El agente contra el dolor podría ser en forma de un recubrimiento polimérico hidrófobo en la superficie de la aguja 12 que se dispersa en la piel del paciente tras la inyección para aliviar la sensación de dolor. En una realización, el analgésico o anestésico, tal como la lidocaína, prilocaína, tetracaína, ametop gel, o tramadol, se disuelve o se dispersa o se emulsiona en aceite de silicona, y la mezcla se pulveriza o bien se aplica mediante recubrimiento por inmersión sobre la aguja. Alternativamente, las sales incrustadas en la superficie de la aguja tienen un efecto reductor del dolor similar, contrarrestando la fuerza iónica de la solución inyectada. También pueden aplicarse analgésicos u otros agentes de sedación, tales como lidocaína, prilocaína, tetracaína, ametop gel, o tramadol, en la piel del paciente antes de realizar la inyección y/o vacunación para reducir la sensación de dolor asociada con la penetración por la aguja. En una realización adicional, la aguja y la zona de contacto con la piel puede impregnarse con un agente de sedación, p.ej., cloruro de etilo, que adormece la piel alrededor del sitio de inyección a medida que se evapora el material.

La estructura de administración o aguja 12 establece una relación fluido-comunicante entre el depósito 30 y el paciente. El depósito 30 es vaciado por un mecanismo de expulsión. De acuerdo con una realización no limitativa del dispositivo, el depósito 30 juega un papel activo en la expulsión del fluido. Por ejemplo, una parte tipo émbolo puede presionar el líquido a través del depósito para su expulsión desde la aguja. Alternativamente, una parte del depósito 30 puede ser deformable y puede presionarse para expulsar el líquido (p.ej., un depósito plegable como en un microinfusor). De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, el depósito 30 es pasivo y no contiene ni incorpora una estructura para expulsar un fluido. En su lugar, el depósito simplemente contiene el líquido, y un mecanismo de bombeo externo extrae el líquido hacia el exterior del depósito.

En la mayoría de las áreas del cuerpo, una inyección de 1 a 2 mm de profundidad perfora y se extiende a través de la capa de la epidermis de la piel, permitiendo la administración de un fármaco en la dermis. Ventajosamente, muchos agentes terapéuticos que no pueden dispersarse a través de la epidermis son capaces de dispersarse a través de la dermis. Ha de señalarse, sin embargo, que la profundidad de la epidermis varía y tiene, en algunas áreas de la piel, un grosor de 1,5 mm. Para la inyección destinada a ser administrada en localizaciones en las que la piel es más gruesa, la profundidad de punción debe aumentarse para compensar el aumento de grosor de la piel.

En referencia a las Figuras 6A y 6B, el depósito 30 que contiene un agente terapéutico se forma dentro de una capa 32 de sustrato de la parte 28 de administración del dispositivo. De acuerdo con una realización no limitativa, el depósito es un laberinto circular formado en una superficie de la capa 32 de sustrato. El sustrato se realiza de silicio o vidrio, y más generalmente de cualquier material que pueda modelarse mediante litografía y tratarse al ácido para formar un depósito 30. La elección del material para la capa 32 está orientada en gran medida por la composición del agente terapéutico contenido en el depósito 30. Específicamente, el material de sustrato debería ser no reactivo con el agente terapéutico. El vidrio, por ejemplo el vidrio de borosilicato de tipo 1, es en gran medida inerte y no reactivo convirtiéndolo en un material de sustrato excelente para muchas aplicaciones. El vidrio es también impenetrable tanto para el agua como para el oxígeno. Alternativamente, el depósito puede ser una estructura prefabricada que se fija a la capa 32 de sustrato. La aguja 12 se extiende desde el depósito 30 a través de la capa 32 de sustrato. El volumen del depósito 30 se elige para que se corresponda estrechamente con el volumen de una única dosis del agente terapéutico que va a ser administrado al usuario. Configurando el depósito 30 en base al volumen de la dosis, el fluido que va a ser inyectado ocupa la mayor parte del volumen del depósito, dejando muy poco espacio perdido y reduciendo el tamaño total de la parte 28 de administración del dispositivo. En contraste, con las jeringuillas tradicionales, el fluido puede únicamente llenar un tercio o menos del volumen total del depósito.

La relación de compacidad descrita anteriormente proporciona una indicación de la relación entre el volumen de fluido que va a ser inyectado y el volumen total del dispositivo. Aunque la presente invención busca evitar espacio desperdiciado en el propio depósito, ha de señalarse que el volumen del fluido debe, sin embargo, ser pequeño en comparación con el volumen total de la parte de inyección del dispositivo. De esta manera, los factores humanos, más que la configuración del propio depósito, pueden guiar el diseño del dispositivo.

En referencia a las Figuras 6A-8B, la parte 28 de administración de fármacos incluye un activador (no se muestra) y un mecanismo 50 de expulsión de fluidos. El activador puede ser un botón elevado que se extiende desde el alojamiento 20 del dispositivo 10 de inyección. Alternativamente, el activador es un conmutador eléctrico que se acopla automáticamente cuando una señal se envía al dispositivo 10 de inyección desde el teléfono A inteligente. El

fluido es expulsado del depósito 30 por un material que es sólido a temperatura ambiente pero que se vuelve fluido cuando se expone al calor. Un ejemplo de material es la cera de parafina. Una capa 54 térmica se deposita encima de la capa 32 de sustrato que contiene el depósito. Específicamente, la capa 54 térmica contiene una película resistiva fina o bobinas 56 de resistencia que se calientan cuando se hace pasar una corriente eléctrica a través de las mismas. La corriente eléctrica es suministrada por una fuente de alimentación tal como una de las fuentes de alimentación descritas anteriormente. Un depósito 52 de expulsión que contiene el material fluido (p.ej., cera de parafina) se deposita encima de la capa 54 térmica. El depósito 52 de expulsión incluye un canal 58 de salida para establecer una conexión de fluido entre el depósito 52 de expulsión y el laberinto del fluido del depósito 30 interno. El canal 58 de salida se abre hacia la parte más distal (es decir, el inicio) del depósito 30 interno.

Cuando la capa 54 térmica se activa, el material contenido en el depósito 52 de expulsión se suaviza y se vuelve fluido causando que el material fluya hacia la parte inferior a través del canal 58 de salida. El material fluido se introduce en el depósito 30 interno en su parte más distal. A medida que el material fluido continúa introduciéndose en el depósito 30 interno, éste ejerce fuerza sobre un tope 60, forzando de este modo al tope 60 a avanzar a través del depósito 30 interno. El tope 60 puede ser una amplia variedad de estructuras o materiales que mantienen la separación entre el material fluido y el agente terapéutico fluido. En particular, el material no debería degradarse en respuesta al calor o interactuar de forma adversa ya sea con el fluido contenido en el depósito o con el material fluido. En una realización no limitativa, el tope 60 es una pequeña cantidad de aceite de silicona. A medida que el tope 60 avanza a través del depósito 30, el fluido contenido en el mismo es forzado hacia el centro de dicho depósito 30. El fluido sale del depósito a través de la aguja 12 situada en el centro del depósito 30 para su administración al usuario.

En referencia ahora a la Figura 9, de acuerdo con una realización no limitativa de la parte 28 de administración de fármacos del dispositivo 10 de inyección, el mecanismo de expulsión incluye un depósito 52 de expulsión que comprende un laberinto que contiene un medio de accionamiento. Una capa 154 de gas expansible se sitúa por encima del depósito 52 de expulsión, de tal manera que el gas expansible expulsa fluido del depósito 52 de expulsión presionando sobre el depósito 52 de expulsión. A medida que el gas contenido en la capa 154 de gas se expande, el fluido de accionamiento es conducido a través del laberinto del depósito 52 de expulsión. El fluido de expulsión pasa desde el depósito 52 de expulsión al depósito 30 que contiene el agente farmacéutico a través de la abertura situada en un borde exterior del depósito 52 de expulsión. El fluido de expulsión se introduce en el depósito 30 de fluido y conduce el agente terapéutico a través del laberinto del depósito 30 de fluido, causando que el fluido sea expulsado del dispositivo de administración de fármacos a través de la cánula de la aguja. La capa que contiene el depósito 52 de expulsión y la capa que contiene el depósito 30 de fluido están separadas por una capa 156 permeable. La capa 156 de gas permeable funciona como una capa de escape de gas que es permeable al aire para detener el accionamiento del gas. Específicamente, el gas de la capa 154 de gas expansible puede difundirse desde la parte 28 de administración de fármacos del dispositivo a través de la capa 156 permeable de manera que el gas expandido no ejerce presión sobre la capa 30 del depósito, causando que el agente terapéutico sea forzado desde la parte 28 de administración de fármacos del dispositivo prematuramente.

En referencia a la Figura 10, se representa una realización adicional de la parte 28 de administración de fármacos del dispositivo 10 de inyección, que incluye múltiples capas 252, 254 de expulsión que contiene el material de accionamiento y un depósito 30 de fluido con un laberinto doble. Cada una de las múltiples capas incluyen unas aberturas 260 de expulsión, de tal manera que una vez que se acciona el dispositivo, la cera fluye a través de cada abertura 260 hacia el depósito 30 de fluido. La cera de cada capa 252, 254 de expulsión fluye en vías definidas independientes del laberinto a través de las respectivas aberturas 260 de expulsión. La cera de las capas 252, 254 de expulsión separadas avanza a través las vías separadas del depósito 30 de fluido simultáneamente. De esta manera, se incrementa el volumen del agente terapéutico expulsado a la vez del depósito 30 de fluido del dispositivo.

En referencia ahora a la Figura 11, de acuerdo con una realización no limitativa adicional de la parte 28 de administración de fármacos, el mecanismo de expulsión es una bomba 352 piezoeléctrica. La bomba 352 se encuentra de forma fluido-comunicante tanto con el depósito 30 en forma de laberinto como con la cánula de una aguja 12 de tal manera que, cuando se acciona, la bomba 352 extrae el agente terapéutico del depósito 30 y expulsa el fluido a través de la aguja 12. En una realización no limitativa, la bomba 352 es una bomba mp6 Bartels fabricada por Bartels Mikrotechnik GmbH de Dortmund, Alemania. Sin embargo, puede utilizarse cualquier microbomba capaz de ser adaptada para ajustarse dentro del alojamiento externo dentro del alcance de la invención. La invención puede también configurarse para incluir múltiples bombas para incrementar la presión del fluido para aumentar el ratio al que el fluido es expulsado de la bomba.

Las partes de administración de fármacos del dispositivo de auto-inyección descrito anteriormente están diseñadas para contener pequeños volúmenes de fluido, tal como una mono-dosis de una inyección intradérmica de la vacuna contra la gripe (0,1 ml). Otras aplicaciones que requieren pequeños volúmenes de inyección incluyen inyecciones intradérmicas de otras vacunas (tales como el VPH), desensibilización para alergias, y tratamiento contra el dolor en emergencias (p.ej., lidocaína). Sin embargo, el dispositivo de administración de fármacos de la presente invención puede también aplicarse a inyecciones de volúmenes mayores. Las realizaciones descritas anteriormente de las partes de administración de fármacos pueden utilizarse para tamaños de depósito de hasta aproximadamente 0,5 ml. Con una ligera modificación del diseño, el depósito puede adaptarse adicionalmente para contener un volumen

de fluido en el intervalo de 100 ml. Una configuración capaz de contener mayores volúmenes de fluido se obtiene apilando chips de administración de fármacos de menor volumen uno encima del otro para crear un chip compuesto con un mayor volumen total de depósito.

5 En referencia a las Figuras 12A y 12B, en una realización, el dispositivo de administración de fármacos incluye además un tope 60 con un tabique que puede perforarse, el cual puede utilizarse para llenar el depósito 30 de fluido. Durante su uso, una aguja se introduce en el depósito a través del tope 60. La aguja puede estar conectada a una jeringuilla o a otro dispositivo de inyección. El usuario expulsa el fluido hacia el depósito 30 a través de la aguja utilizando la jeringuilla. De esta manera, el depósito 30 de fluido se llena y se prepara para su inyección en un paciente.

10 Un aspecto adicional, que no es parte de la presente invención, se dirige a un método de fabricación del sistema de inyección miniaturizado, a la instalación del sistema de inyección dentro de un alojamiento adecuado, y al llenado del dispositivo con un agente terapéutico tal como una vacuna o un fármaco. De acuerdo con una realización no limitativa, el método de fabricación se basa en gran medida en procesos de fabricación que fueron desarrollados para su uso en la industria de semiconductores y de la electrónica, y se utilizan comúnmente para realizar circuitos integrados, paquetes electrónicos, y otros dispositivos microelectrónicos o MEMS. Otras técnicas utilizadas en el método de fabricación se adaptan a partir del campo de la micro-mecanización. Sin embargo, el método de fabricación descrito a continuación está destinado a ser únicamente un ejemplo de método no limitativo para fabricar el dispositivo de la inyección. Se entiende que el dispositivo de autoinyección de la presente invención puede formarse de numerosas otras formas que no se basen en los principios de fabricación de semiconductores y, no obstante, caen dentro del alcance del dispositivo y método de la invención.

15 Se desea que el método de fabricación permita la fabricación por lotes a gran escala del dispositivo de inyección para reducir costes, además de permitir llenar los depósitos a una velocidad compatible con las necesidades del mercado. La producción por lotes es una técnica de fabricación en la que se preparan numerosos artículos en paralelo, en lugar de en forma de línea de ensamblaje en la que solamente se actúa sobre un único dispositivo a la vez. Se prevé que la fabricación por lotes aumentará la tasa de producción para el dispositivo de inyección, reduciendo de este modo los costes por dispositivo.

20 De acuerdo con el método de fabricación, se encuentra previsto un sustrato. Opcionalmente, el sustrato es una capa fina de vidrio producida mediante cualquier método aceptable, incluyendo proceso de flotado y proceso de fusión (proceso de estirado vertical descendente por rebosamiento). El proceso de flotado (también conocido como proceso Pilkington) implica hacer flotar el vidrio fundido sobre un lecho de metal fundido para crear una lámina de grosor uniforme. En el método de producción por fusión, el vidrio fundido se deja fluir por lados opuestos de un canal cónico que forma dos corrientes fundidas finas. Las dos corrientes fundidas se reunifican o se fusionan en la base del canal formando una única lámina con excelente uniformidad de profundidad y composición. El proceso de fusión es una técnica para producir vidrio plano utilizado con frecuencia en la fabricación de visualizadores de panel plano. De forma ventajosa, la técnica produce vidrio con una superficie más prístina, ya que la superficie no entra en contacto con el metal fundido. El vidrio producido mediante esta técnica se encuentra ampliamente disponible en el comercio y es producido por compañías entre las que se incluyen Schott, Corning, Samsung, y Nippon Electronic Glass. Alternativamente, podrían utilizarse materiales de sustrato entre los que se incluyen polímeros y silicio de grado médico, dentro del alcance del método de la invención.

30 El sustrato se encuentra previsto como una lámina grande sobre la cual se formarán numerosos dispositivos de administración de fármacos. Los recientes avances en las técnicas de fabricación de vidrio (especialmente en el campo del vidrio plano para visualizadores de panel plano) han aumentado enormemente el tamaño de los paneles planos de vidrio que se encuentran disponibles en el comercio. Actualmente, se encuentran disponibles en el comercio paneles que abarcan varios metros cuadrados. Preferiblemente, se utilizan como material de sustrato obleas de vidrio cuadradas de 20,3 x 20,3 cm a 43,2 x 43,2 cm (8 x 8 - a 17 x 17-pulgadas), que pueden fabricarse para contener entre aproximadamente 40 y 200 dispositivos de administración.

35 Una vez que se ha proporcionado el sustrato, se forman los depósitos o cavidades sobre el sustrato. Un experto en la técnica reconocerá que existen muchas técnicas para formar una oquedad en un sustrato de vidrio que se utilizará como una cavidad contenedora de fluido. De acuerdo con una realización, la cavidad se forma mediante ataque químico en húmedo en el que un ácido fuerte (p.ej., ácido fluorhídrico) se expone a partes no protegidas de la superficie de vidrio. La profundidad de la cavidad tratada químicamente puede controlarse aproximadamente calculando la velocidad de descomposición del sustrato en base a la composición del reactivo. Se entiende que algunos reactivos son isotrópicos en cuanto a que causan que el sustrato se degrade a igual velocidad en todas las direcciones formando una oquedad semiesférica. Los reactivos anisotrópicos solo degradan el sustrato en la dirección vertical (profundidad), dando como resultado unas oquedades que tienen una forma esencialmente rectangular. Se entiende pueden también utilizarse otras técnicas de ataque químico para formar el depósito, incluyendo el ataque químico por plasma (en seco), en el que se descarga en la muestra una corriente de plasma a alta velocidad (p.ej., partículas de descarga luminiscente) en una mezcla apropiada de gas, para formar la oquedad. También es posible unir un depósito preformado al sustrato en lugar de formar el depósito dentro del sustrato. Tal como se ha descrito anteriormente, las dimensiones de la cavidad o depósito deben ser tan pequeñas como sea

posible, pero suficientes para contener una mono-dosis del fármaco o vacuna. De acuerdo con una realización de la invención, adoptada para su uso con la vacuna de la gripe, el depósito es de 100µl.

Una vez que se ha formado el depósito, se coloca la microaguja en el depósito. Tal como se ha descrito anteriormente, la microaguja es una aguja hueca formada de metal u otro material adecuadamente fuerte. La aguja se coloca utilizando una máquina automática de "coger y colocar" similar a las máquinas utilizadas para colocar transistores en una placa de circuitos. Se contempla además, de acuerdo con una realización del método, que puedan colocarse múltiples agujas en depósitos separados de la oblea al mismo tiempo. De esta manera, el tiempo requerido para producir cada dispositivo de administración y depósito en el sustrato puede reducirse significativamente. Opcionalmente, la microaguja se ancla al sustrato utilizando un material adhesivo tal como cola. Además, la estructura de la microaguja puede además incluir un material de tope para evitar que el fluido sea expulsado del depósito de forma prematura. Por ejemplo, puede incluirse una película o membrana rompible dentro del lumen de la aguja. La película o membrana debe ser lo suficientemente fuerte y estable para evitar que el fluido escape del depósito. Sin embargo, una vez que el dispositivo de inyección se activa, y el mecanismo de expulsión comienza a reducir el volumen de la cámara del depósito, la fuerza aplicada a la membrana fina se incrementa. En respuesta a este incremento de la fuerza, la película o membrana se rompe permitiendo que el fluido pase a través de la aguja para su administración al usuario.

Unas capas superiores, que incluyen una o más de una capa de membrana de vidrio para delimitar y separar el depósito de fluido del resto del dispositivo de administración, unas capas superiores estructurales con dimensiones y composición similar a la de la capa de sustrato, un mecanismo de accionamiento, y un activador pueden depositarse por encima de la capa de sustrato y del depósito que contiene el fluido. Estas capas superiores y estructuras mecánicas se colocan utilizando técnicas de micro-fabricación similares al método para colocar la microaguja dentro del depósito. Tal como se ha descrito anteriormente, es deseable colocar los componentes de acuerdo con un método de protección por lotes en el que unos componentes para múltiples dispositivos de inyección se colocan simultáneamente.

Una vez que se ensamblan las capas y los componentes para cada depósito en el sustrato de oblea, la oblea se divide en dispositivos de inyección individuales. La oblea puede dividirse mediante un proceso adecuado capaz de realizar cortes rápidos pequeños y exactos a través de la oblea. Un proceso de corte adecuado para esta aplicación es el corte por láser. Las técnicas de corte mecánicas y por plasmas pueden también adaptarse para dividir la oblea de mayor tamaño en dispositivos de inyección individuales.

En algún punto durante el proceso de fabricación o distribución, los dispositivos de inyección se llenan con la vacuna o el fármaco que va a ser administrado al usuario. Una posibilidad es que los depósitos puedan llenarse durante el proceso de fabricación antes de que las obleas de mayor tamaño se separen en dispositivos individuales. En este caso, los dispositivos de inyección se venden a los consumidores como dispositivos de inyección precargados. Alternativamente, los dispositivos de inyección podrían llenarse posteriormente, tal como después de que sean adquiridos por y enviados a una compañía farmacéutica o una farmacia. En cualquier caso, el llenado puede lograrse mediante varias aproximaciones. Los ejemplos proporcionados en el presente documento son solo dos de entre los múltiples métodos disponibles para llenar un dispositivo de inyección. Un experto en la técnica apreciará que otros métodos de llenado se encuentran igualmente disponibles.

En un método de llenado, el dispositivo de inyección incluye un segundo canal de fluido formado en el sustrato para permitir acceso al depósito. El canal se cierra por un tapón elastomérico. El tapón está adaptado para ser perforado por una aguja de llenado. La aguja de llenado es presionada para atravesar el tapón, proporcionando de este modo una segunda fuente de acceso al depósito. A continuación se hace presión sobre el fluido para introducirlo en el depósito a través de la aguja de llenado. El aire se hace salir del depósito a través de la microaguja (aguja de inyección). La aguja de llenado se retira a continuación del depósito tirando del tapón elastomérico. Una vez que la aguja de llenado se retira del tapón, el material elastomérico flexible vuelve a sellarse, evitando de este modo que el fluido se filtre del depósito.

Alternativamente, el depósito se llena mediante un método de succión por vacío. De acuerdo con el método de succión por vacío, el dispositivo de inyección se coloca en una cámara de vacío para evacuar aire de la cavidad del depósito. Una vez que se evacúa el aire de la cámara, puede inyectarse una aguja de una máquina de llenado en el depósito e inyectarse un fluido a través de la aguja en el depósito. En particular, debido a que el depósito fue evacuado mediante vacío, no se requiere una purga, ya que no hay aire contenido en el interior del depósito. Adicionalmente, como resultado de la diferencia de presión entre el depósito y la máquina de llenado, el fluido se extrae por succión hacia el interior del depósito lo que significa que no se requiere ningún bombeo para introducir el fluido en el depósito. Una vez que el fluido se inyecta en el depósito, la aguja de llenado se retira y una cubierta de película se coloca sobre el sitio de inyección. Entre los ejemplos de materiales de cubierta se incluyen una película hidrófoba fina o un polímero curado por rayos UV.

De acuerdo con una realización del método de llenado mediante succión por vacío, la microaguja se instala después de que se haya llenado el depósito. Después del llenado, la microaguja se introduce en el depósito a través de la cubierta de película. La cubierta de película se utiliza a continuación como un tabique rompible para mantener el fluido en el depósito hasta que tenga lugar su activación. Una vez que se activa el dispositivo, el incremento de

fuerza contra la cubierta o el tabique hace que se rompa la cubierta y permite que el fluido fluya desde el depósito a través de la microaguja.

5 Una vez que el dispositivo se ha ensamblado y llenado completamente, la parte de inyección del dispositivo se coloca en un alojamiento. Tal como se ha expuesto anteriormente, es necesario que el alojamiento sea atractivo visualmente para los usuarios, para incentivarles a participar en procedimientos médicos opcionales tales como la inmunización voluntaria. El dispositivo de inyección se coloca en el alojamiento utilizando una máquina de tipo “coger y colocar” adaptada para esta finalidad.

10 Cuando se considera el método de fabricación para el dispositivo de auto-inyección, se entiende que pueden realizarse conjuntamente múltiples etapas que requieren máquinas de microfabricación. Por ejemplo, las etapas de dividir los dispositivos cortando la oblea y colocando las obleas individuales en alojamientos podrían realizarse simultáneamente por la misma máquina de tipo “coger y colocar”.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de inyección integrado, comprendiendo el sistema:
 - un dispositivo (10) que comprende una parte (28) de administración de un fármaco, que comprende una aguja (12) y un depósito (30) que contiene un agente farmacéutico, el dispositivo (10) de inyección comprendiendo además un transmisor (42) de datos, un módulo (36) de captura de datos que incluye al menos un sensor (16), y un dispositivo (38) receptor, en donde el dispositivo (10) de inyección está configurado para administrar el agente farmacéutico en el cuerpo de un paciente,
 - en donde el módulo (36) de captura de datos está configurado para detectar información acerca de una condición física y/o el comportamiento de un paciente durante un evento de inyección,
 - en donde el transmisor de datos está configurado para estar en comunicación electrónica con un dispositivo (A) de comunicaciones que es externo al dispositivo (10) de inyección, y
 - en donde el dispositivo (38) receptor está configurado para ser colocado en un área del cuerpo del paciente durante un evento de inyección.
 - en donde el dispositivo (10) de inyección está configurado para enviar una señal eléctrica con una forma de onda predefinida a través de la aguja (12) al interior del cuerpo del paciente, y en donde el dispositivo (38) receptor está configurado para identificar y procesar la forma de onda predefinida para determinar si la forma de onda de la señal medida por el dispositivo (38) receptor es sustancialmente similar a la forma de onda de una señal de inyección de referencia asociada con que el agente farmacéutico se inyecta con éxito en el cuerpo del paciente, para determinar si el agente farmacéutico se inyectó con éxito en el cuerpo del paciente, y
 - en donde el transmisor (42) de datos está configurado para transmitir al menos una parte de la información detectada sobre la condición física y/o el comportamiento del paciente durante la inyección, y una confirmación de que el agente farmacéutico ha sido completamente expulsado del depósito (30) y/o inyectado con éxito en el cuerpo del paciente al dispositivo (A) de comunicaciones.
2. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el, al menos un, sensor (16) se sitúa en una parte de la aguja (12) que está destinada a posicionarse en el interior del cuerpo del paciente durante el evento de inyección.
3. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 2, en donde el dispositivo (10) de inyección además comprende un alojamiento (20) externo que incluye la parte (28) de administración del fármaco y el transmisor (42) de datos, y en donde la aguja (12) se encuentra de forma fluido-comunicante con el depósito (30) y es extensible a través de al menos una parte del alojamiento (20) externo.
4. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (A) de comunicaciones está configurado para proporcionar una indicación que alerte al usuario de que el agente farmacéutico ha sido expulsado del depósito (30) en respuesta a la señal.
5. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde la parte (28) de administración del fármaco incluye un activador configurado para acoplarse con un mecanismo de accionamiento configurado para expulsar el agente farmacéutico del dispositivo (10) de inyección, y en donde el activador está configurado para ser accionado por una acción de activación realizada por un usuario en el dispositivo (A) de comunicaciones.
6. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el, al menos un, sensor (16) está configurado para medir una característica física del paciente, y en donde la característica física comprende al menos una de entre metabolismo, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial, y composición de la grasa corporal.
7. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (A) de comunicaciones está configurado para analizar al menos una parte de la información detectada para determinar el cumplimiento de una rutina de tratamiento prescrita.
8. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (A) de comunicaciones está configurado para analizar la información detectada en correlación con los datos obtenidos de otras fuentes para determinar el cumplimiento de una rutina de tratamiento prescrita.
9. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el, al menos un, dispositivo (10) de inyección y el dispositivo (A) de comunicaciones están configurados para almacenar la información detectada de una pluralidad de diferentes eventos de inyección.
10. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (10) de inyección además comprende un chip (40) electrónico configurado para almacenar al menos, una de la información detectada, una información que identifica al menos uno de un tipo de dispositivo (10) de inyección, una hora de inyección del evento

de inyección, o una localización de inyección del evento de inyección, y/o información perteneciente al proceso de fabricación o distribución del dispositivo (10) de inyección.

5 11. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el transmisor (42) de datos comprende un transmisor inalámbrico de tal manera que la comunicación electrónica con el dispositivo (A) de comunicaciones se realice de forma inalámbrica.

12. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el transmisor (42) de datos comprende una conexión por cable que incluye un conector (18) de clavija configurado para su introducción en un puerto correspondiente del dispositivo (A) de comunicaciones, de tal manera que la comunicación electrónica con el dispositivo (A) de comunicaciones se realice a través de la conexión por cable.

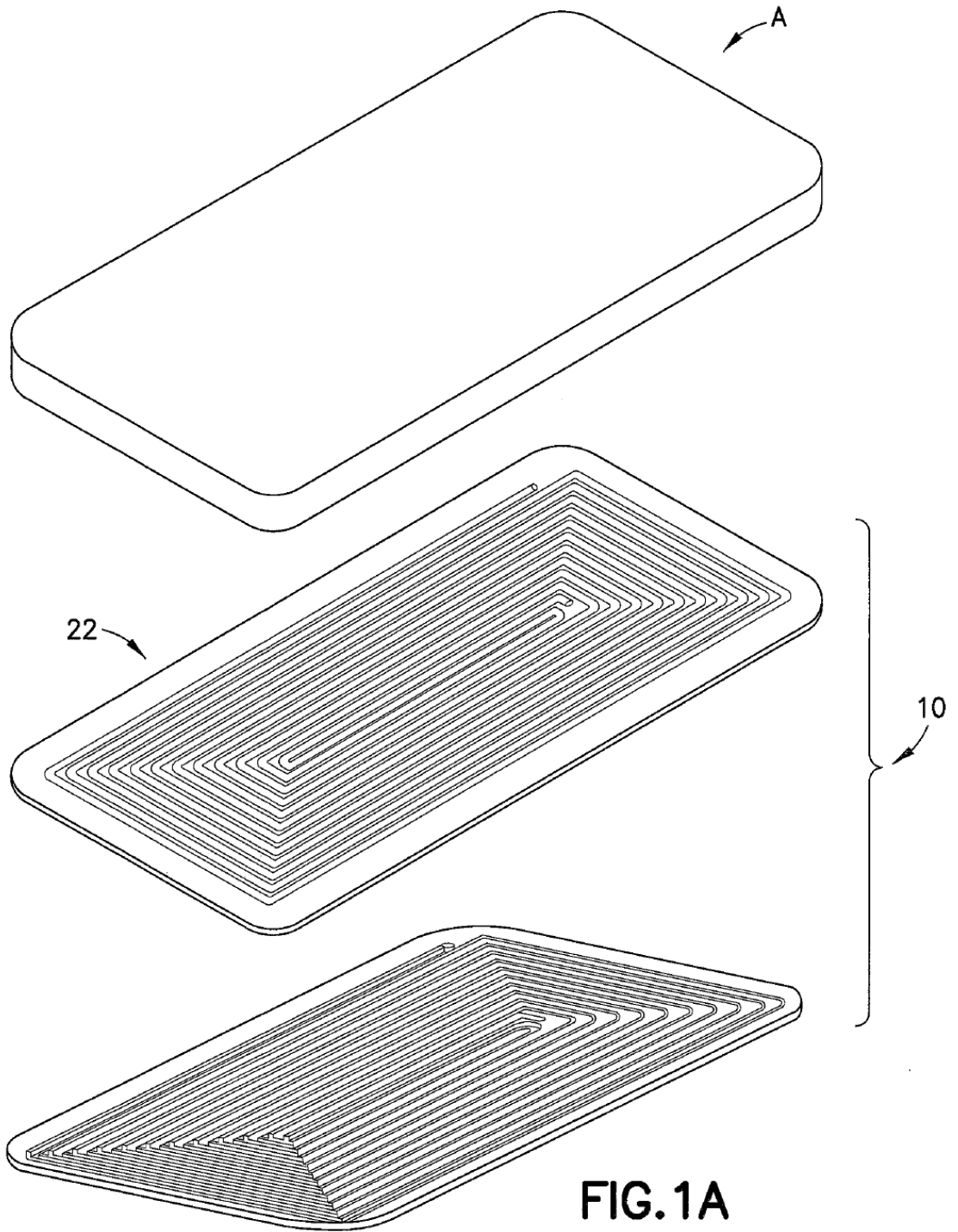
10 13. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (10) de inyección comprende además una fuente (44) de alimentación interna o en donde el dispositivo (10) de inyección está configurado para recibir energía eléctrica del dispositivo (A) de comunicaciones.

14. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (A) de comunicaciones está configurado para transmitir al menos una parte de la información detectada a, al menos un, sistema externo.

15 15. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (A) de comunicaciones comprende un visualizador (46) de la interfaz de usuario configurado para proporcionar al menos una parte de la información detectada a un usuario.

16. El sistema de inyección integrado según la reivindicación 1, en donde el dispositivo (A) de comunicaciones es un teléfono inteligente.

20



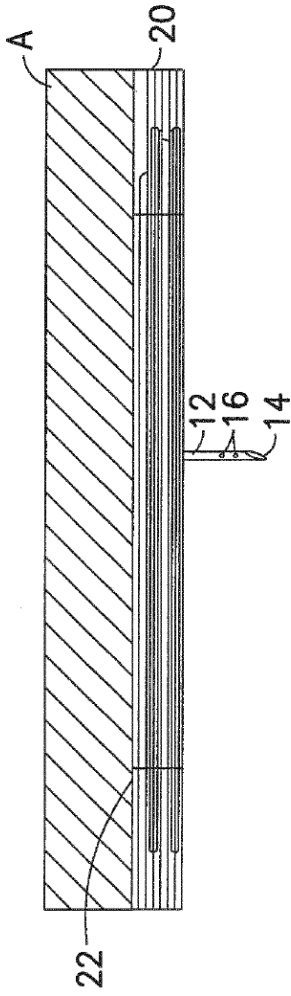


FIG. 1B

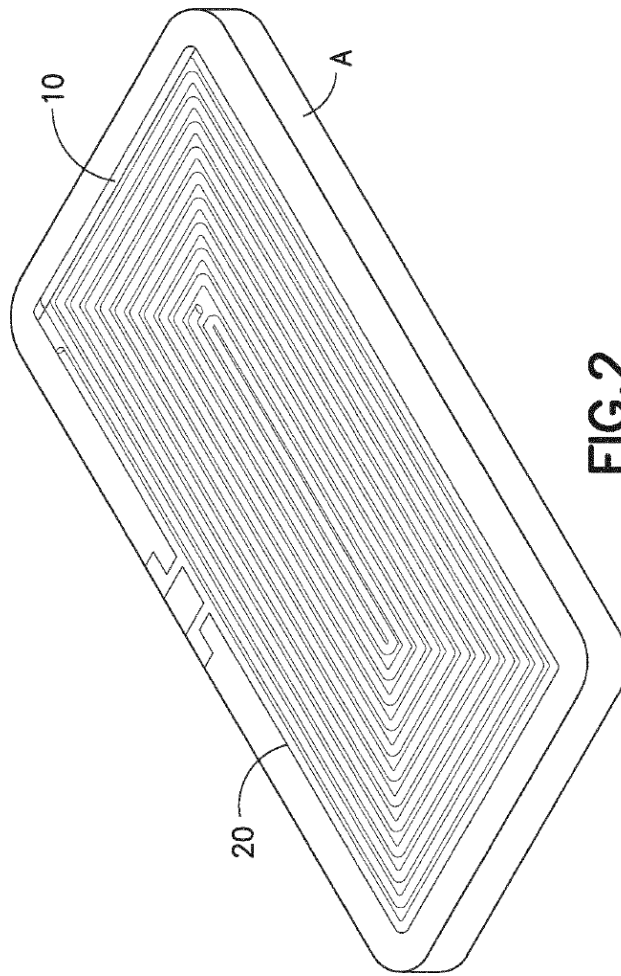


FIG. 2

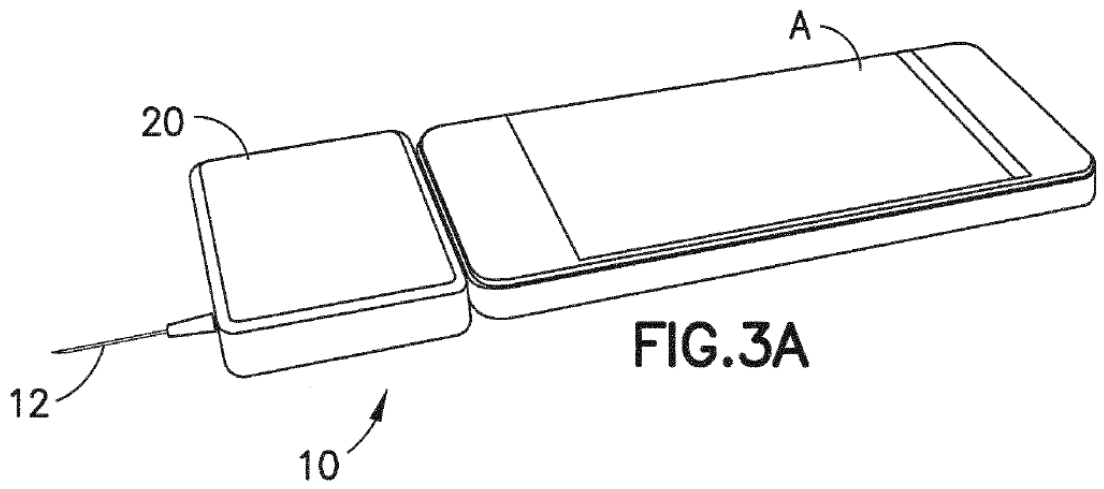


FIG.3A

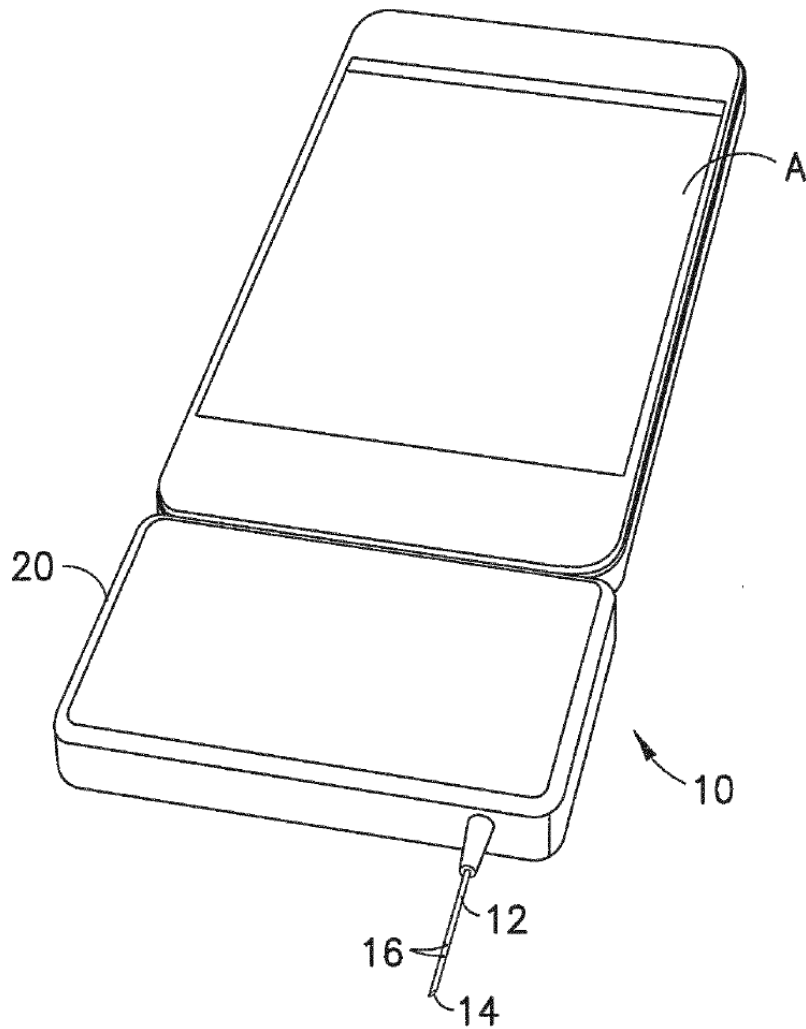


FIG.3B

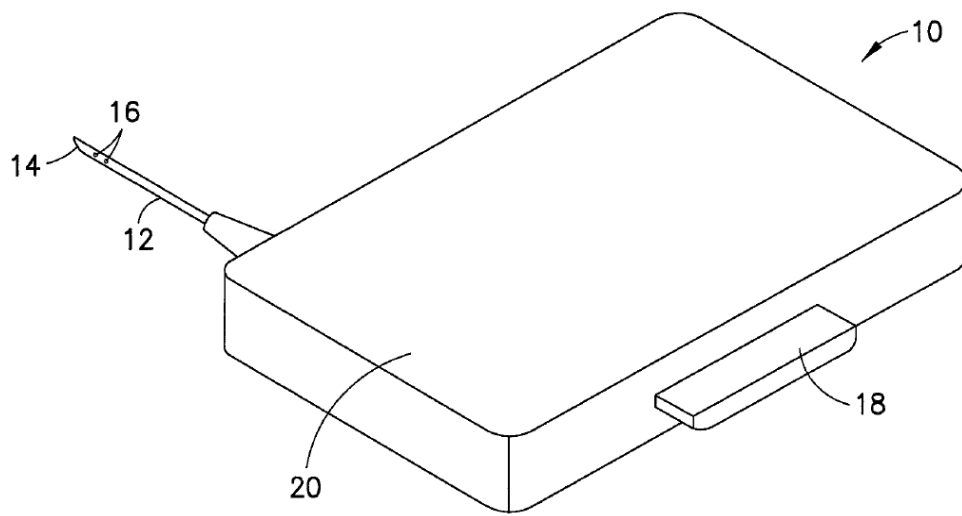


FIG. 4

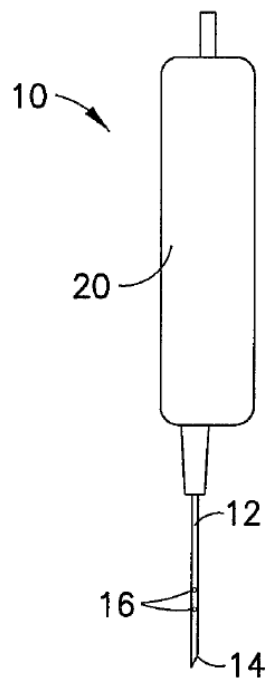
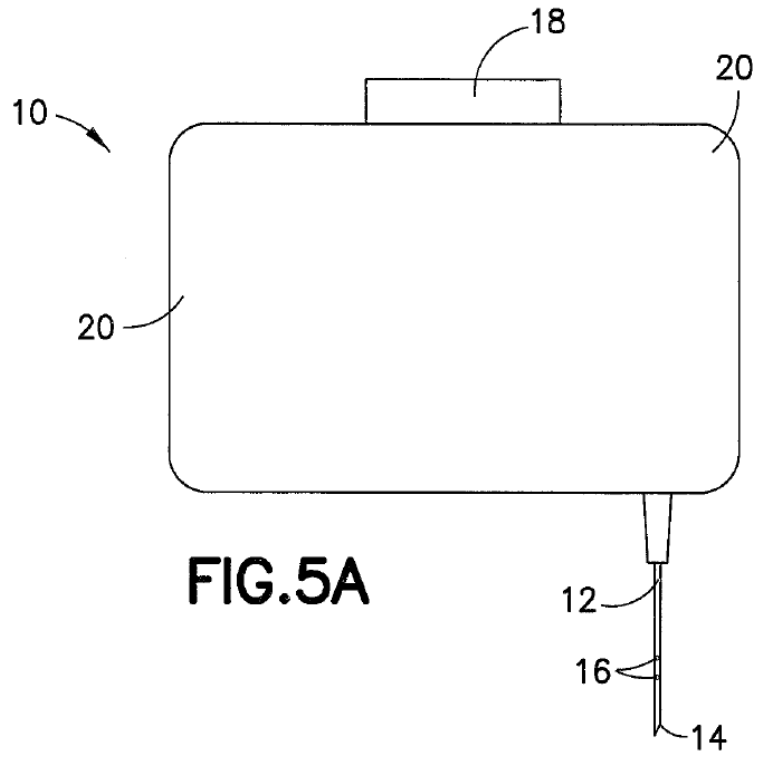


FIG.5B

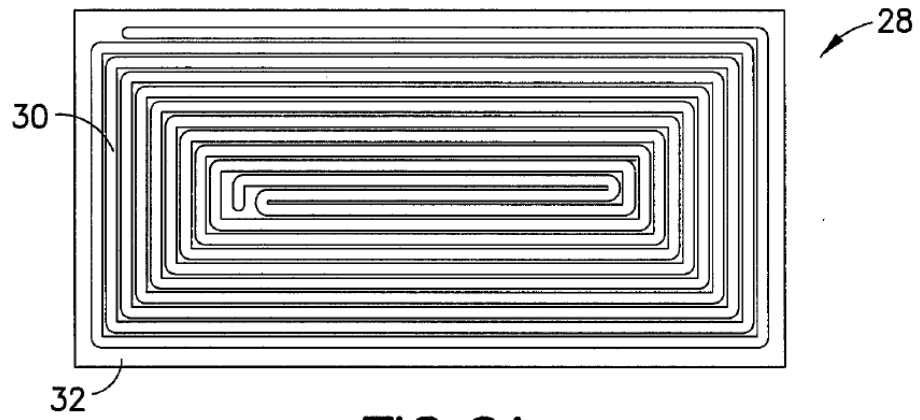


FIG. 6A

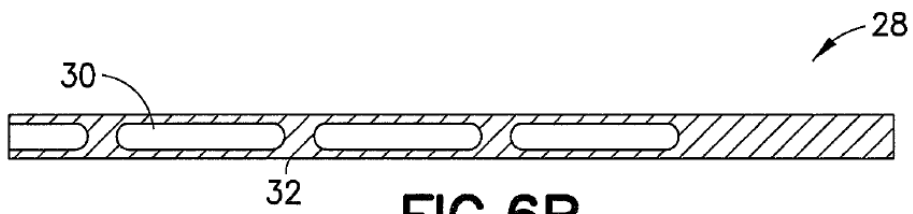


FIG. 6B

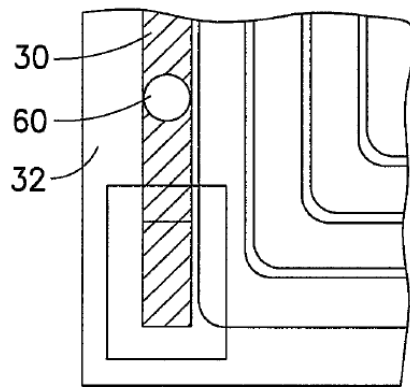


FIG. 7A

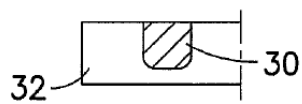


FIG. 7B

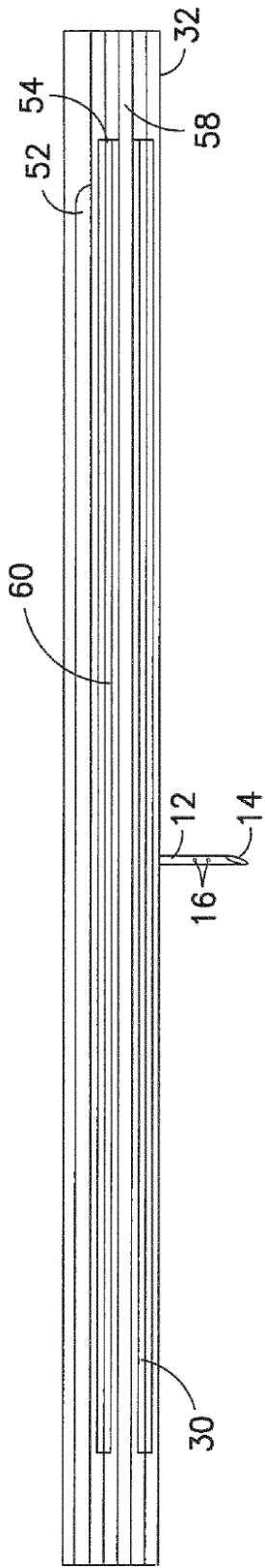


FIG. 8A

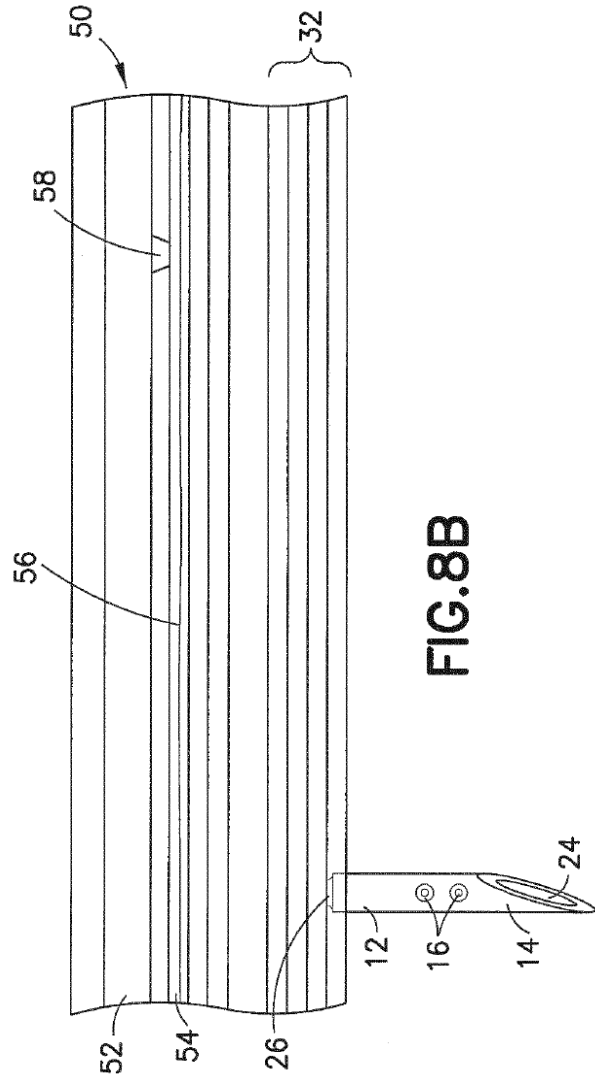


FIG. 8B

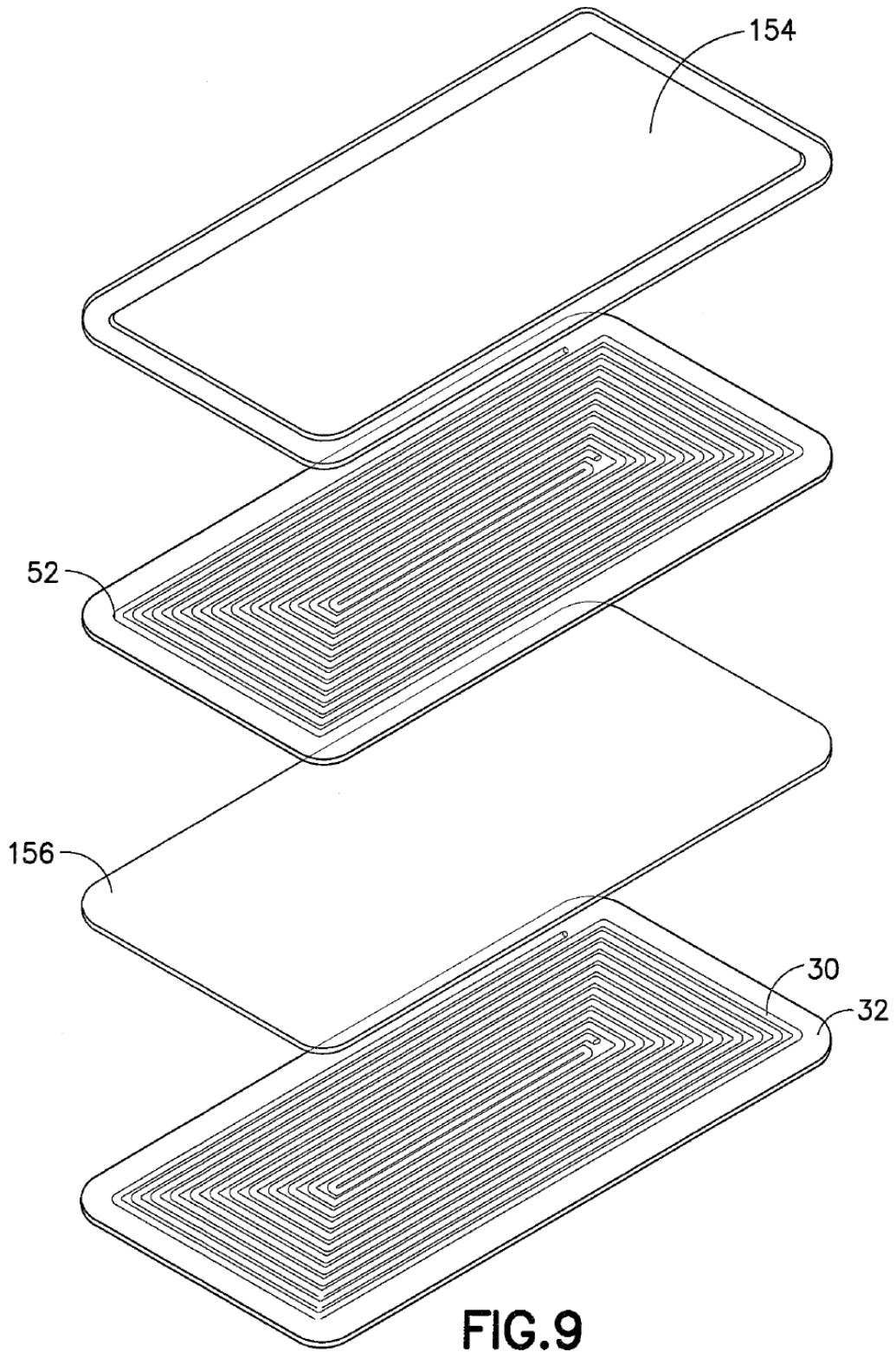
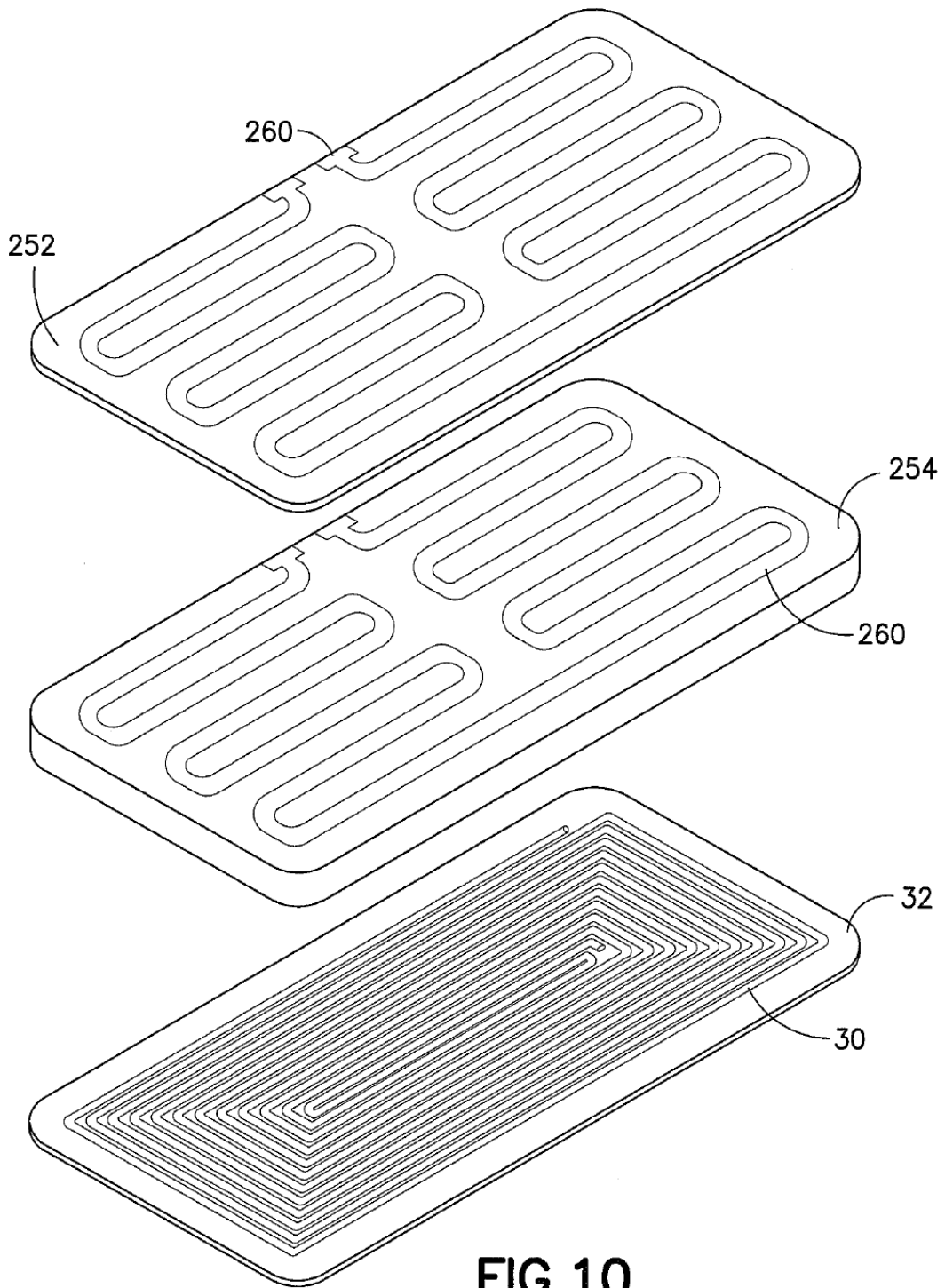


FIG.9



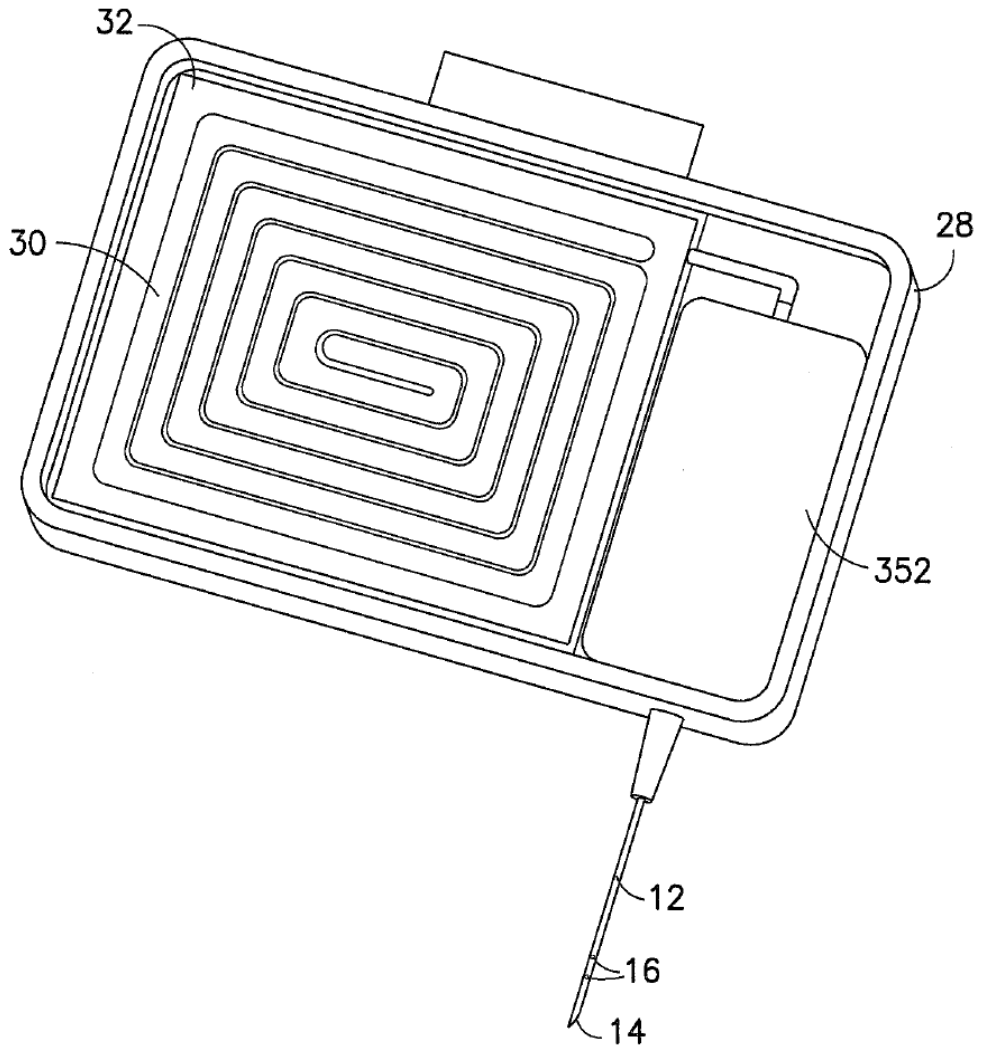


FIG.11

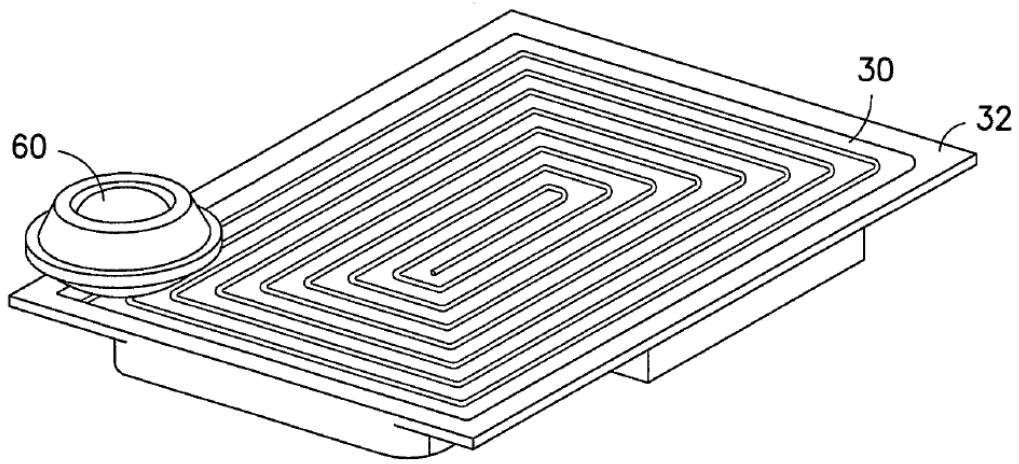


FIG. 12A

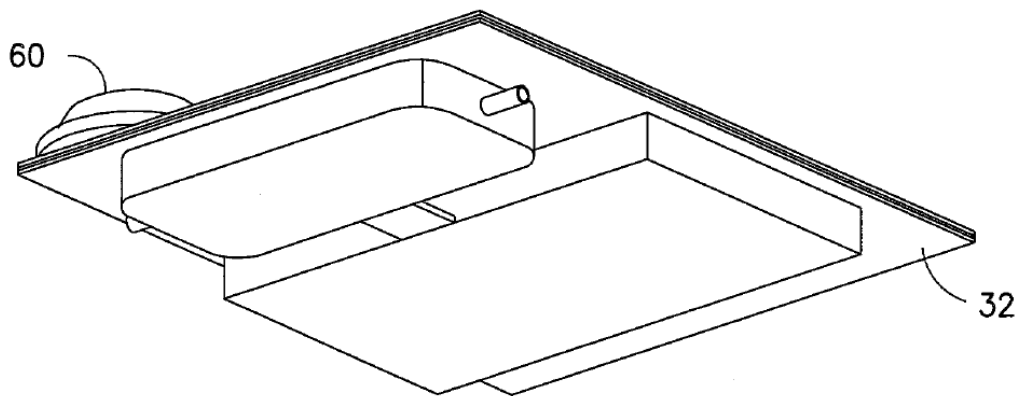


FIG. 12B

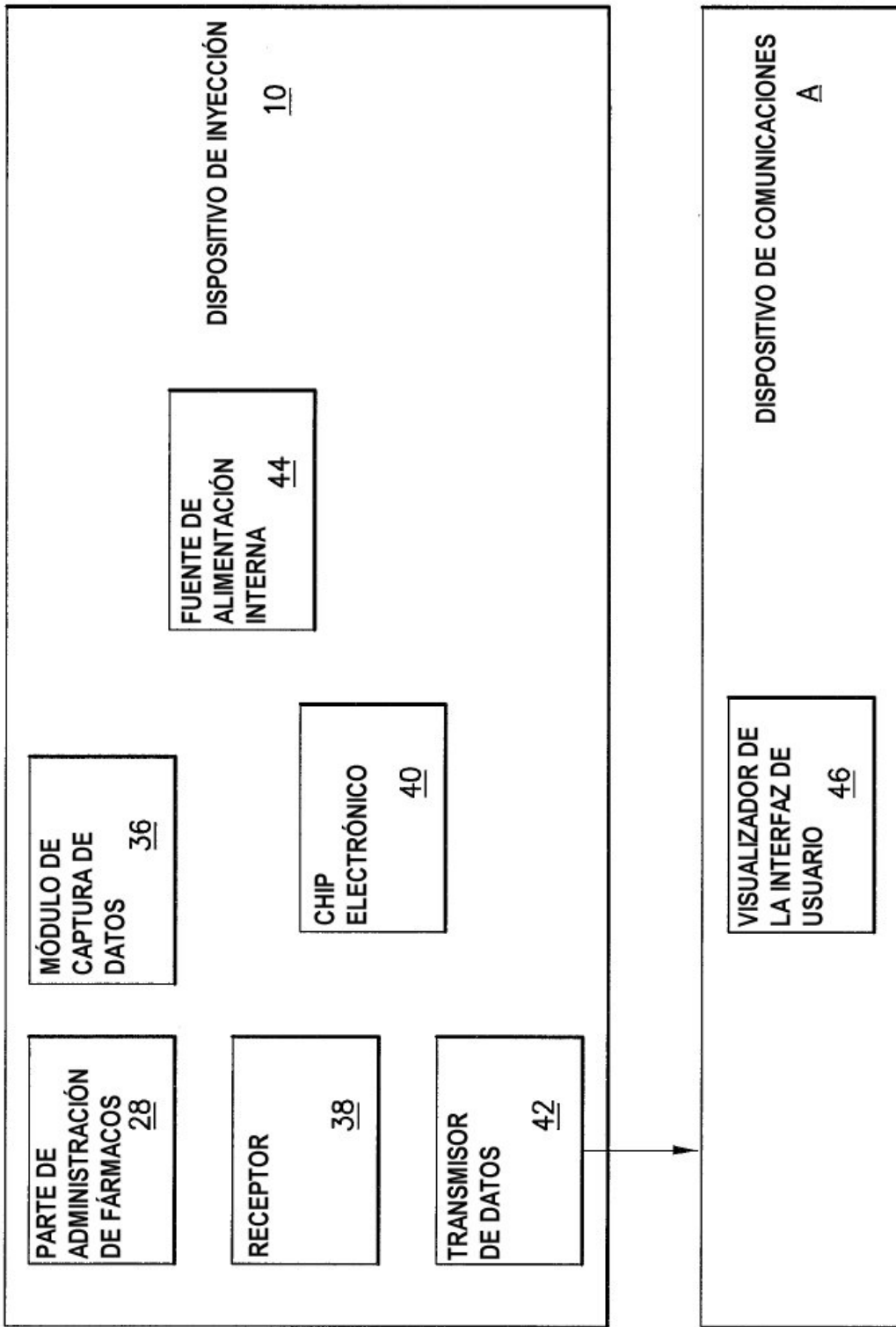


FIG.13