



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 414**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02763595 .2**

96 Fecha de presentación : **29.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1435919**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Dispositivo y método para la entrega precisa de un agente activo.**

30 Prioridad: **17.09.2001 US 323406 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2010

73 Titular/es: **Direct Corporation**
2 Results Way
Cupertino, California 95014-4166, US

72 Inventor/es: **Gillis, Edward, M.;**
Poutiatine, Andrew, I.;
Dinka, John;
Filice, James, A.;
Wickman, Peter y
Culwell, John

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 333 414 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y método para la entrega precisa de un agente activo.

5 Ámbito de la invención

La presente invención se refiere en general a dispositivos de entrega que se pueden implantar y, más particularmente, a controlar con precisión la entrega de un agente desde un dispositivo, además de evitar la liberación de un agente desde un dispositivo durante el almacenamiento en estanterías.

10 Antecedentes de la invención

La entrega controlada de agentes beneficiosos tales como fármacos en los campos médico y veterinario se ha conseguido con una variedad de métodos que pueden emplear varios tipos de dispositivo de entrega de fármaco. Una gama de dispositivos y métodos de ejemplo se describen bien en el documento "Enciclopedia de Entrega Controlada de Fármacos" de 1999, publicada por John Wiley e Hijos, Inc, editada por Edith Mathiowitz. Los dispositivos de entrega de fármacos que incluyen un dispositivo que se puede implantar, cuyo dispositivo puede basarse en, por ejemplo, sistemas convectivos, erosionables o difusivos, por ejemplo bombas, tales como bombas osmóticas, que pueden estar conectados o no a un catéter, implantes biodegradables, sistemas de electro-difusión, sistemas de electroósmosis, bombas de vapor a presión, bombas electrolíticas, bombas efervescentes, bombas piezoeléctricas, bombas electromecánicas, sistemas basados en erosión, sistemas electromecánicos, liposomas, depósitos o micro-esferas. Cada dispositivo en un recipiente requiere un orificio de un tipo u otro, y dicho dispositivo debe atender las necesidades particulares de entrega de fármaco en una determinada situación, tal como la necesidad de bajo régimen de flujo, régimen de flujo estable y predecible y la necesidad de mantener el orificio cerrado hasta que se requiera flujo.

Una solución para entregar un agente beneficioso implica el uso de sistemas de difusión que se pueden implantar. Por ejemplo, implantes subdérmicos para contracepción son descritos por Philip D. Darney en el documento Opinión Actual (Current Opinion) sobre Obstetricia y Ginecología, 1991, 3:470-476. Norplant. RTM, requiere la colocación de 6 cápsulas de silastic rellenas con levonorgestrel bajo la piel. Se consigue la protección contra la concepción durante hasta 5 años. Los implantes funcionan por difusión simple, es decir, el agente activo se difunde a través del material polimérico con un régimen que es controlado por las características de la formulación del agente activo y el material polimérico.

Otro método para la entrega controlada prolongada de un agente beneficioso implica el uso de un sistema de entrega osmótico que se puede implantar. Los sistemas de entrega osmóticos son muy fiables para entregar el agente beneficioso durante un largo periodo de tiempo. La presión osmótica generada por una bomba osmótica produce también un régimen de entrega del agente beneficioso dentro del cuerpo que es relativamente constante comparado con otros tipos de sistemas de entrega.

En general, los sistemas de entrega osmóticos funcionan absorbiendo fluido desde el entorno externo y liberando cantidades correspondientes de los agentes beneficiosos. Los sistemas de entrega osmóticos, a los que comúnmente se hace referencia como "bombas osmóticas", incluyen generalmente algún tipo de cápsula que tiene paredes que hacen pasar selectivamente agua adentro del interior de la cápsula que contiene un agente atrayente de agua. La absorción de agua por el agente atrayente de agua dentro del depósito de la cápsula crea una presión osmótica dentro de la cápsula que provoca que el agente beneficioso sea entregado desde la cápsula. El agente atrayente de agua puede ser el agente beneficioso entregado al paciente, sin embargo, en la mayoría de casos, se usa un agente separado específicamente por su capacidad de atraer agua dentro de la cápsula.

Cuando se usa un agente osmótico separado, el agente osmótico puede estar separado del agente beneficioso dentro de la cápsula por un pistón o miembro separador movable. La estructura de la cápsula es tal que la cápsula no se expande cuando el agente osmótico coge el agua. Cuando el agente osmótico se expande, provoca que el pistón o miembro separador movable se mueva, lo que a su vez provoca que el agente beneficioso sea descargado a través de un orificio con el mismo régimen volumétrico con el que el agua entra en el agente osmótico por osmosis.

Otro método para la entrega controlada prolongada de un agente beneficioso implica el uso de un sistema de entrega que se puede implantar electroquímico o químico. Un dispositivo de entrega controlada para contener y administrar un agente biológicamente activo incluye un alojamiento que incluye un miembro que se desplaza, una celda química o electroquímica que genera presión, y puede incluir un circuito de control y accionamiento. La celda química o electroquímica genera gas dentro del alojamiento y obliga al miembro que se desplaza contra los agentes beneficiosos contenidos dentro del alojamiento y obliga a los agentes beneficiosos a través de una lumbrera de salida y dentro del entorno de uso con un régimen predeterminado.

El orificio en cualquiera de los dispositivos anteriores controla la interacción del agente beneficioso con el entorno de fluido externo. El orificio proporciona la importante función de aislar al agente beneficioso del entorno fluido externo, ya que cualquier contaminación del agente beneficioso por fluidos externos puede afectar adversamente a la utilidad del agente beneficioso. Por ejemplo, el flujo hacia dentro de materiales del entorno fluido externo debido a la difusión u osmosis puede contaminar el interior de la cápsula, desestabilizando, diluyendo o alterando de otra forma

la formulación del agente beneficioso. Otra función importante del orificio es controlar o limitar el flujo de difusión del agente beneficioso a través del orificio dentro del entorno de fluido externo.

En dispositivos de entrega conocidos, estas funciones se han realizado típicamente con moderadores de flujo. Un moderador de flujo puede consistir en una galería tubular que tiene una longitud y un área en sección transversal particulares. La longitud y el área en sección transversal del moderador de flujo son elegidas de manera que la velocidad lineal promedio del agente beneficioso saliente es mayor que la del flujo lineal hacia dentro de materiales en el entorno externo debido a difusión u osmosis, por tanto atenuando o moderando la difusión hacia atrás y sus efectos deletéreos de contaminación del interior de la bomba de difusión u osmótica.

Además, las dimensiones del moderador de flujo pueden ser elegidas de manera que el flujo difusivo del agente beneficioso afuera del orificio sea pequeño en comparación con el flujo convectivo. Un problema con moderadores de flujo, sin embargo, es que la galería puede atascarse u obstruirse con partículas suspendidas en el agente beneficioso o en el fluido desde el entorno externo. Dicho atascamiento puede ser reducido o eliminado, por ejemplo aumentando el diámetro de la galería hasta 5 mm o más. Sin embargo, este aumento da lugar a un mayor régimen de difusión del agente beneficioso fuera de la bomba. Un aumento correspondiente ocurre también en la difusión hacia atrás del fluido externo dentro de la bomba que puede contaminar al agente beneficioso y afectar adversamente al régimen de entrega deseado del agente beneficioso. Las tolerancias durante la fabricación también dictaminan frecuentemente que el diámetro del orificio sea mayor de aproximadamente 5 mm.

Sistemas con un moderador de flujo recto y largo también son poco prácticos para aplicaciones de implantación ya que aumentan el tamaño del implante haciendo significativamente que el sistema sea difícil de implantar.

Pueden ocurrir fugas del agente beneficioso desde la bomba o dispositivo, antes de implantar el mismo, debido a cambios de presión en el depósito que contiene el agente beneficioso provocados por cambios en la temperatura del entorno en el que está almacenada la bomba. La pérdida de agente beneficioso hacia el entorno por evaporación es otra situación común en varios grados durante la vida en el estante o almacenamiento de diversas bombas que se pueden implantar.

Otro problema asociado con dispositivos de entrega de fármacos que se pueden implantar accionados por presión es conocido como el efecto de estallido, en el que, debido a la expansión térmica de un fármaco u otro agente beneficioso tras retirar el dispositivo que se puede implantar de un entorno de estantería a temperatura ambiente e implantarlo en un entorno a temperatura corporal, un volumen inicial o bolo de fármaco o agente beneficioso es entregado desde el dispositivo que a menudo es mucho mayor que una dosis medida predeterminada requerida. Este fenómeno puede ser un problema crítico, provocando daños severos o incluso la muerte al paciente en los peores escenarios.

Los moduladores de flujo actuales provocan también la separación de agentes beneficiosos que contienen suspensiones de macromoléculas bioactivas (proteínas, genes, etc.). Cuando dichas suspensiones pasan por una restricción en los moduladores de flujo actuales, la suspensión se separa y varía la concentración de entrega de macromoléculas bioactivas.

Adicionalmente, si se permite que una formulación de fármaco se asiente en un canal de salida de entrega durante el almacenamiento, entonces la precipitación de solutos fuera de la solución (debido a efectos de superficie y evaporación) puede provocar que el canal de salida de entrega se bloquee con soluto precipitado.

Los problemas anteriores son particularmente graves cuando el fármaco a entregar es altamente potente, cuando el volumen a entregar es pequeño y cuando la entrega se hace durante un periodo de tiempo prolongado.

Por tanto, existe la necesidad de métodos y dispositivos que resuelvan los problemas de mantener el sistema cerrado hasta que se necesite, controlando el estallido de fármaco debido a expansión por diferencial térmico del fármaco y el recipiente, reduciendo la precipitación de fármaco que provoca el bloqueo del canal de salida de flujo y proporcionando un flujo predecible, uniforme y regular de fármaco fuera del dispositivo de entrega de fármaco. La invención actual lleva a cabo estas necesidades.

Sumario de la invención

La invención es una válvula accionada positiva o manualmente en el orificio de salida del depósito de un dispositivo de bombeo que se puede implantar. La válvula permite que el sistema esté cerrado durante su vida en estanterías y evita por tanto la salida de fluido fuera del depósito del sistema durante el almacenamiento. Antes de la operación del sistema, la válvula es accionada positivamente (esto puede ser un accionamiento manual realizado por el usuario por medio de empujar, estirar o girar un componente de la válvula) por el usuario. Ejemplos de diseños de válvula que incorporan cada uno de los tres mecanismos se describen en las figuras adjuntas.

Los diseños de válvula deben contener varias características importantes. La primera característica es que la válvula debe permitir espacio para la expansión térmica de los contenidos de la bomba después de que haya sido accionada. Esto es importante para controlar la liberación de sustancia de fármaco que está contenida en la bomba debido al aumento de la temperatura de los contenidos de la bomba desde la temperatura ambiente a la temperatura del cuerpo. La siguiente característica que es importante para la válvula es que sea accionada manual o positivamente para permitir

que un orificio de salida o de ruta de flujo de salida sea completamente patente una vez que es accionada. Esto es importante para permitir un flujo uniforme de los contenidos de la bomba durante el funcionamiento. Los sistemas que están cargados por resorte o que usan la acumulación de presión en el sistema como medios para accionar la válvula se ha mostrado que proporcionan un comportamiento errático de bombeo debido a la acumulación y liberación de presión en el depósito de la bomba durante el funcionamiento. Un orificio completamente patente que es producido por el accionamiento manual positivo de la válvula no permite esta acumulación y liberación de presión en el depósito y la consecuente liberación errática de formulación de fármaco a la que da lugar. La siguiente característica que la válvula necesita tener es la capacidad de ser producida con materiales sustancialmente bio-compatibles si se usan en una aplicación de implante. Además, la válvula necesita ser capaz de soportar la acumulación de presión que sucede en el depósito del sistema cerrado durante los ciclos de presión atmosférica y temperatura del sistema en almacenamiento.

Éstos y otros objetos, ventajas y rasgos de la invención se harán claros a los expertos en la técnica tras leer los detalles de los dispositivos y métodos que se describen más completamente más adelante.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá más fácilmente tras leer la siguiente descripción detallada junto con los dibujos, una breve descripción de los cuales está continuación.

La figura 1 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea una disposición de control de flujo acorde con la presente invención en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 2 ilustra el dispositivo de entrega de la figura 1, pero con la disposición de control de flujo situada para permitir el flujo desde el dispositivo de entrega.

La figura 3 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea otra disposición de control de flujo acorde con la presente invención en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 4 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea todavía otra disposición de control de flujo acorde con la presente invención en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 5 ilustra el dispositivo de entrega de la figura 4, pero con la disposición de control de flujo situada para permitir el flujo desde el dispositivo de entrega.

La figura 6 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea una variación del dispositivo de control de flujo mostrado en las figuras 4-5, en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 7 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea una variación de la disposición de control de flujo mostrada en la figura 1, en una posición en la que se permite el flujo.

La figura 8 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea todavía otra disposición de control de flujo acorde con la presente invención, en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 9 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea una disposición de control de flujo que es giratoria para permitir o evitar el flujo a través de ella.

La figura 10 ilustra una parte de un dispositivo de entrega que emplea una variación de la disposición de control de flujo mostrada en la figura 9 con la disposición de control de flujo situada para permitir el flujo desde el dispositivo de entrega.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Antes de que se describan las actuales disposiciones de control de flujo, dispositivos de entrega y métodos para controlar el flujo, se ha de entender que esta invención no está limitada a los mecanismos particulares descritos, ya que por supuesto pueden variar. También se ha de entender que la terminología usada en esta memoria tiene la finalidad de describir sólo realizaciones particulares, y no está destinada a ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención sólo está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporcione un intervalo de valores, se entiende que cada valor que interviene, hasta la décima de unidad del límite inferior, a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior del intervalo se describe también específicamente. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor establecido o valor que interviene en un intervalo establecido y en cualquier otro valor que interviene o establecido en ese intervalo establecido está incluido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden ser incluidos o excluidos independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que cualquiera, ninguno o ambos límites están incluidos en los intervalos menores está también incluido dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye un límite

ES 2 333 414 T3

o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de estos límites incluidos también están incluidos de la invención.

5 A menos que se defina de otra forma, todos términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se puede usar cualquier método o material similar un equivalente a los descritos en esta memoria, en la práctica o ensayos de la presente invención, los materiales y métodos preferidos se describirán ahora.

10 Se debe observar que tal como se usa en esta memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “y” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dictamine claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un anillo” o “una junta tórica” incluye una pluralidad de dichos anillos o juntas tóricas y la referencia a “el recorrido de flujo” incluye referencia a uno o más recorridos de flujo y equivalentes suyos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

15 Las publicaciones descritas en esta memoria se proporcionan solamente por su descripción anterior a la fecha de edición de la presente solicitud. Nada en esta memoria debe ser construido como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicaciones proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas actuales de publicación que deben ser confirmadas independientemente.

20 Definiciones

El término “agente” incluye agua, un electrolito y cualquier sustancia o sustancias fisiológica y farmacológicamente activas, o combinaciones de ellos. Un agente puede incluir además opcionalmente otros portadores farmacéuticamente aceptables y/o ingredientes adicionales tales como antioxidantes, agentes estabilizadores, potenciadores de permeabilidad, etcétera.

El término “depósito” se refiere a una cámara o espacio contenedor dentro de un dispositivo de entrega para almacenar un agente que ha de ser entregado desde el dispositivo de entrega.

30 El término “recorrido de flujo” se refiere al camino tomado por un agente cuando es dispensado desde un depósito de un dispositivo de entrega hacia el exterior del dispositivo de entrega.

La presente invención incluye métodos y dispositivos para proporcionar un dispositivo de entrega de fármaco que se puede implantar que tiene un depósito cerrado de sistema que evita sustancialmente fugas o evaporación de los contenidos del depósito durante la vida en estanterías del dispositivo. La presente invención absorbe también la expansión térmica del fármaco o agente beneficioso además de cualquier medio conductor contenido dentro del dispositivo que se experimenta tras un cambio de temperatura en el entorno en el que reside el dispositivo. Un ejemplo de dicho cambio de temperatura es el experimentado cuando un dispositivo es movido desde un entorno en “estanterías” a aproximadamente temperatura ambiente, hacia un entorno a temperatura corporal tras la implantación del dispositivo en el paciente animal o humano. Sin embargo pueden suceder otros cambios de temperatura significativos, incluso durante el almacenamiento de un dispositivo (es decir durante su vida en estanterías). Dicha absorción evita efectos de deterioro por estallido tras la implantación de un dispositivo acorde con la presente invención.

45 Haciendo referencia a la figura 1, se muestra un ejemplo de un dispositivo 1 de entrega de fármaco que exhibe todas las características descritas antes. El dispositivo incluye un alojamiento o cuerpo 2 de bomba que aloja un depósito 3 para contener un fármaco o agente beneficioso a entregar desde el dispositivo 1. La fuerza de accionamiento para conducir el fármaco fuera del depósito 3 y el dispositivo y hacia un lugar de entrega puede ser osmosis, difusión, electro-difusión, electroósmosis, electroquímica por ejemplo, aunque la presente invención no está limitada sólo a dispositivos que se pueden implantar accionados por estas modalidades, sino que puede incluir también dispositivos accionados activamente (por ejemplo accionados por motor) por ejemplo, o por cierto otro dispositivo modulado por membrana que entrega fármaco a un lugar de tratamiento.

55 El alojamiento o cuerpo 2 de bomba puede estar hecho de titanio, por ejemplo, u otros materiales estructurales relativamente rígidos y/o biocompatibles tales como aleaciones de platino, tungsteno, oro, acero inoxidable de grado médico u otras aleaciones o metales inertes, plásticos tales como polietileno, nailon, PETS, etcétera. El alojamiento 2 rodea al depósito 3 que está dispuesto para contener un fármaco o agente beneficioso que será entregado desde el dispositivo 1 hacia un entorno de uso. En un extremo inferior del dispositivo 1 (no mostrado), el alojamiento 2 contiene además un pistón u otro activador, que separa el fármaco y el depósito 3 de otra cámara que aloja un mecanismo de accionamiento para el dispositivo. Como se observa, el mecanismo de accionamiento puede ser una disposición de bomba osmótica, disposición de bomba por difusión, disposición de bomba química o electroquímica u otra modalidad. Ejemplos de alguna de estas modalidades se pueden encontrar en las patentes de Estados Unidos números 5.169.383; 5.951.538; 5.567.287; 4.886.514; 5.593.552; 5.538.605; 5.454.922; 5.707.499; y 5.855.761, por ejemplo.

65 En el extremo superior del dispositivo hay fijado un mecanismo 10 de control y válvula al menos parcialmente dentro del alojamiento 2 para formar un depósito 3 de sistema cerrado para el almacenamiento del dispositivo 1 y para la entrega controlada de fármaco/agente beneficioso tras el accionamiento del mecanismo 10 de control y válvula.

ES 2 333 414 T3

Un conjunto de anillo inferior está asegurado junto al depósito 3 con un extremo inferior del conjunto de anillo inferior haciendo contacto en el fármaco/agente beneficioso contenido dentro del depósito 3. El conjunto de anillo inferior en este ejemplo incluye un miembro 12 de asiento de válvula fijado dentro del anillo inferior 16 y al menos una junta tórica 14 que forma una obturación entre el miembro 12 de asiento de válvula y las paredes internas del alojamiento 2. El miembro 12 de válvula puede estar formado de polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE), o polietileno, u otro polímero biocompatible que exhiba suficiente resistencia y características de baja fluencia para servir con un asiento de válvula con el émbolo 18 que actúan contra, por ejemplo (aunque no está limitado a los siguientes): fluoroelastómero (Viton™), polietileno de alta o baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, etcétera.

El conjunto de anillo inferior está fijado a presión (por ejemplo con aproximadamente 667 N (150 lbf) en este ejemplo) o fijado con seguridad de otra forma dentro del alojamiento 2 de forma que el fondo del miembro 12 de asiento de válvula hace contacto con el contenido del depósito 3. Cuando el conjunto de anillo inferior está situado contra el depósito 3 cualquier aire que haya entremedio es arrastrado fuera por una línea de vacío retirable (no mostrada) insertada a través de un cuello 12c de válvula y el miembro de asiento de válvula está situado en forma que un menisco 13 formado en la parte superior del agente beneficioso/fármaco se forma en la parte superior del cono inferior 12d formado en el miembro 12 de asiento de válvula. El cono inferior 12d actúa para concentrar o canalizar el fármaco/agente beneficioso dentro del cuello 12 de válvula del miembro 12 de asiento de válvula.

El anillo inferior 16 está bloqueado dentro de los escalones 12a, 12b del miembro 12 de asiento de válvula para proporcionar estabilidad adicional a la colocación del miembro 2 de asiento de válvula y proporcionar integridad del conjunto de anillo inferior durante la inserción dentro del alojamiento 2. El anillo inferior 16 puede estar formado de titanio, por ejemplo, u otros materiales estructurales relativamente rígidos y biocompatibles tales como aleaciones de platino, tungsteno, oro, acero inoxidable de grado médico u otras aleaciones o metales inertes, plásticos tales como polietileno, nailon, PETS, etc., y proporciona una función de anclaje superior debido a la mayor área de superficie de contacto entre el anillo inferior 16 y las paredes internas del alojamiento 2 (con relación al área de superficie de contacto entre el miembro 12 de asiento de válvula y el alojamiento 2) y/o haciendo que el anillo inferior 16 tenga un diámetro externo ligeramente mayor que el diámetro externo mayor del miembro 12 de válvula para desarrollar fuerzas comprensivas relativamente mayores cuando se inserta en el alojamiento 2. El interbloqueo con los escalones 12a, 12b evita el movimiento del miembro de asiento de válvula bien hacia arriba o hacia abajo con respecto al alojamiento 2, situándolo por tanto con seguridad en contacto con el fármaco o agente beneficioso en el depósito 3.

La junta o juntas tóricas 14 proporcionan una seguridad adicional de que no aparecerá fuga/evaporación del fármaco/agente beneficioso entre el miembro 12 de asiento de válvula/conjunto de anillo inferior y el alojamiento 2. La junta o juntas tóricas inferiores 14 pueden estar hechas de VITON™ o cualquier otro caucho o polímero biocompatible adecuados para realizar la función de obturación indicada, por ejemplo (aunque no está limitado a lo siguiente): caucho de silicona, caucho de butil, C-flex™, fluoroelastómero, polietileno de alta o baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, etcétera.

Un conjunto de anillo superior está asegurado al extremo abierto del alojamiento 2 con un extremo inferior del conjunto de anillo superior haciendo tope en el extremo superior del conjunto de anillo inferior para completar el mecanismo 10 de control y válvula. El conjunto de anillo superior en este ejemplo incluye un émbolo 18, colocado dentro de un anillo superior 20 y al menos una junta tórica 22 que forma una obturación entremedio. Como el émbolo 18 está diseñado para deslizarse dentro del anillo superior 20, la junta tórica 22 puede estar situada entre un par de escalones 18a, 18b para mantener la junta tórica 22 en la misma posición con relación al émbolo 18 cuando el émbolo 18 se desliza. Los escalones 18a, 18b mantienen la posición relativa de la junta o juntas tóricas 22 a la vez que permiten que la junta o juntas tóricas 22 se deslicen o rueden a lo largo de las paredes internas del anillo superior 20, teniendo todo el tiempo la obturación entre el émbolo 18 y el anillo superior 20.

El émbolo 18 se apoya también contra el escalón 20a del anillo superior 20 durante la inserción del conjunto de anillo superior dentro del dispositivo 1. El émbolo 18 y el anillo superior 20 están dimensionados de forma que tras la colocación dentro del alojamiento 2, el tope 20a, 18a de escalón asegura que el cierre 18c de émbolo del émbolo 18 esté situado apropiadamente dentro del cuello 12c de válvula de la válvula 12 donde se asienta con la válvula, cuando el extremo inferior del tapón superior 20 se apoye contra el extremo superior del tapón inferior 16. El conjunto de anillo superior está situado con seguridad dentro del alojamiento 2, por fijación a presión (por ejemplo con aproximadamente 222 N (50 lbf)) o por otro método hermético al vapor y a fluidos de seguridad, de forma que el depósito 3 se vuelva un sistema cerrado para el almacenamiento en estanterías. Al colocar a presión los componentes como se ha descrito, el conjunto 10 puede soportar presiones de retorno (es decir, presiones proporcionadas por el fármaco conducido por el sistema de bombeo) de hasta aproximadamente $3,45 \cdot 10^7$ Pa (5000 psi). Como la mayoría de sistemas de bombeo están diseñados para retornar a aproximadamente $6,89 \cdot 10^6$ Pa (1000 psi), esta disposición proporciona más que un margen adecuado de seguridad. La obturación formada entre el cierre 18c de émbolo y el cuello 12c de válvula forma una obturación hermética a fluidos y vapores, mientras que la junta o juntas tóricas 22 proporcionan un seguro adicional de que no hay fuga/evaporación de fármaco/agente beneficioso fugan o evaporan entre el émbolo 18 y el anillo superior 20 hacia el entorno. El anillo superior 20 y el émbolo 18 pueden estar hechos de titanio, por ejemplo, u otro material estructural relativamente rígido y biocompatible tal como los descritos anteriormente. La junta o juntas tóricas superiores 22 pueden estar hechas de VITON™ u otros materiales biocompatibles descritos antes para el uso en la fabricación de juntas tóricas 14.

ES 2 333 414 T3

Una ranura 18d de colocación está dispuesta en el émbolo 18 para asegurar la colocación apropiada del émbolo 18 con relación al anillo superior 20, lo que en último lugar asegura la obturación y colocación apropiada del cierre 18c del émbolo en el cuello 12c de válvula tras el montaje. Como el émbolo 18 se puede deslizar con relación al anillo superior 20, es posible que el émbolo 18 pueda ser presionado involuntariamente, o deslizado hacia abajo, al menos parcialmente con relación al anillo superior 20 durante el montaje. Esto posiblemente podría dar lugar a la distensión del cierre 18c de émbolo por debajo del cuello 12c de válvula de forma que no se formaría una obturación apropiada para el almacenaje en estanterías. La ranura 18d de colocación está formada en una ubicación a lo largo del émbolo 18 que asegura que, siempre que la ranura 18d de colocación sea visible, se asegure que el émbolo 18 está situado con el escalón 18a apoyado contra el escalón 20a, o el émbolo 18 está al menos suficientemente alto con relación al anillo superior 20 de forma que el cierre 18c de émbolo se asienta con el asiento 12 de válvula en el cuello 12c de válvula.

Al ensamblar ambas partes de anillo superior e inferior como se ha descrito antes, el mecanismo 10 de control y válvula convierte el depósito 3 en un depósito de sistema cerrado, obturando por tanto los contenidos del depósito 3 (fármaco/agente beneficioso) para el almacenamiento en estantes del dispositivo 1 y evitar las fugas o evaporación del fármaco/agente beneficioso desde el dispositivo 1 durante el almacenamiento y siempre y cuando el mecanismo 10 de control y válvula se mantenga en la configuración mostrada en la figura 1.

Cuando llega el momento de implantar el dispositivo 1 o colocarlo de otra forma en un entorno de uso, el mecanismo de control y válvula es accionado hasta una posición de uso como se muestra en la figura 2, abriendo por tanto el depósito 3 hacia un recorrido de flujo que lleva fuera del dispositivo 1 para la entrega de fármaco/agente beneficioso al entorno de uso. En el ejemplo de las figuras 1 y 2, el émbolo 18 es presionado con relación al alojamiento 2 hacia una posición en la que la parte superior del émbolo 18 está sustancialmente a nivel con el extremo superior del anillo superior 20. El accionamiento/opresión del émbolo 18 requiere aproximadamente 13,3-17,8 N (3-4 lbf), por ejemplo, y una vez oprimido, la junta tórica superior 22 mantiene el émbolo en la posición oprimida contra fuerzas de hasta aproximadamente 2,2 N (0,5 lbf). Estas fuerzas de accionamiento obligan al cierre 18c de émbolo fuera del cuello 12c de válvula y dentro del volumen definido por el cono inferior 12d, rompiendo por tanto la obturación formada en el cierre 18c de émbolo y el asiento de válvula (es decir, el cuello 12c de válvula) abriendo por tanto un recorrido de flujo a través del miembro 12 de asiento de válvula entre el cuello 12c de válvula y el émbolo 18. Este recorrido de flujo se conecta además con un espacio definido entre el émbolo 18 y el cono superior 12e formado en el miembro de asiento de válvula, que a su vez fluye dentro del canal 12e que conecta con el recorrido 20 de flujo de anillo superior formado en el anillo superior 20 y bordeado por las paredes internas del alojamiento 2. El camino de flujo definido así forma un canal de salida abierto o ampliamente patente que permite el flujo uniforme de fármaco/agente beneficioso desde el depósito 3 hacia el entorno de uso durante el funcionamiento del sistema de bombeo ya que proporciona una fuerza de accionamiento hacia el depósito 3.

Cuando se describe el canal de salida como “ampliamente patente” se quiere decir que el canal está claramente abierto y sin obturación con un tamaño continuo suficiente para permitir el flujo claro, uniforme y sin obstrucción de fluido a través de él. Esto es una ventaja importante del presente sistema sobre otros determinados diseños que emplean una acumulación de presión dentro del dispositivo para obligar a estar abierta a una válvula (tal como una válvula cargada por resorte). El problema con dichos diseños abiertos por presión es que se vuelven brevemente abiertos cuando la presión dentro se ha acumulado hasta un grado suficiente, una vez que la presión es liberada tras la apertura, la válvula tiende a cerrarse de nuevo, y aunque los cálculos teóricos indicarían que una presión constante se alcanzaría para producir un flujo uniforme, esto no ha probado el caso experimentalmente, dichos diseños de liberación por presión producen un flujo intermitente y/o no uniforme que puede ser altamente no deseado cuando se entrega fármaco potente.

En el ejemplo mostrado, el recorrido de flujo de anillo superior está formado como un camino en espiral, lo que proporciona una capacidad de volumen relativamente mayor que la que proporcionaría un recorrido de flujo recto, dadas las mismas dimensiones en sección transversal de los caminos. Los caminos de flujo descritos antes (incluyendo el recorrido 20b de flujo de anillo superior y los caminos que lo conectan con el agente beneficioso/fármaco) proporcionan una capacidad o espacio de expansión térmica para que el fármaco/agente beneficioso fluya dentro después del accionamiento del mecanismo de control de flujo y válvula (figura 2) para evitar un efecto de estallido tras la implantación del dispositivo 1 dentro del organismo u otro entorno de uso que tenga una temperatura significativamente mayor que provocaría que el volumen del fármaco/agente beneficioso se expandiera y llevara así una cantidad de fármaco/agente beneficioso desde el depósito antes de cualquier acción de bombeo por el mecanismo de bombeo. Por ejemplo, una formulación de fármaco en un dispositivo como se muestra podría expandirse aproximadamente 2 microlitros en un dispositivo 1 con un alojamiento 2 de titanio después de la estabilización de la temperatura del dispositivo después de haber sido movido desde un entorno de temperatura ambiente a un entorno de temperatura corporal humana. En dicho caso, los caminos de flujo estarían diseñados para tener un volumen de aproximadamente 3 microlitros para tener un margen extra de seguridad para asegurar que un estallido de fármaco no se entregaría inicialmente al paciente tras la implantación. Por supuesto, los volúmenes descritos son sólo un ejemplo, y el volumen actual de los caminos de flujo para evitar el estallido variará dependiendo del volumen total del fármaco en el depósito, el área o áreas en sección transversal de los caminos de flujo, el cambio de temperatura desde el primer al segundo entorno, etcétera. Generalmente, sin embargo, el volumen de los caminos de flujo estarán diseñados de forma que, tras la expansión térmica del fármaco/agente beneficioso en el entorno de uso, el fármaco/agente beneficioso se extenderán aproximadamente dos tercios del recorrido a lo largo de la longitud del recorrido 20b de flujo de anillo superior.

ES 2 333 414 T3

La figura 3 es una vista parcial del dispositivo 1 de entrega de fármaco que emplea otro ejemplo de un mecanismo de control de flujo y válvula de acuerdo con la presente invención. Componentes que son los mismos o sustancialmente similares en diseño y función a los equivalentes descritos en el ejemplo de las figuras 1 y 2 no se describen ahora. En este ejemplo, el miembro 12 de asiento de válvula puede estar formado de titanio u otro material similar rígido biocompatible, ya que no funciona para formar una obturación con el émbolo 18 en la posición de almacenamiento mostrada en la figura 3, pero de reformar un ajuste a presión con las paredes internas del alojamiento 2 que es sustancialmente equivalente al proporcionado tanto por el miembro 12 de asiento de válvula como el anillo inferior 16 en el ejemplo mostrado en las figuras 1 y 2.

Un disco o septo 24 que se puede perforar se superpone al miembro 12 de asiento de válvula de una manera amoldable y está emparedado entre el miembro de asiento de válvula y el anillo superior 20 que está ajustado a presión haciendo tope con el septo 24, en cuyo momento el septo 24 obtura con efectividad el depósito 3 formando un sistema cerrado adecuado para el almacenamiento sin fugas/evaporación del fármaco/agente beneficioso contenido dentro del depósito 3. El septo o disco 24 que se puede perforar puede estar hecho de caucho de silicona, fluoroelastómero, polietileno, PET, u otro caucho biocompatible, polímero o metal frangible delgado que puede ser perforado fácilmente.

El conjunto de anillo superior está asegurado en el extremo abierto del alojamiento 2 similarmente al descrito antes con el ejemplo de la figura 1, con un extremo inferior del conjunto de anillo superior apoyando en el septo y obturándolo entre el anillo superior 20 y el miembro 12 de asiento de válvula. El conjunto de anillo superior en este ejemplo incluye un émbolo 18, colocado dentro de un anillo superior 20 y al menos una junta tórica 22 formando una obturación entre ellos. El émbolo 18 en este ejemplo, no forma una obturación con el miembro 12 de asiento de válvula, ya que esa función está proporcionada por el septo 24. Aunque no se muestra, una ranura 18d de colocación puede estar provista también en el émbolo 18 de este ejemplo, para proporcionar la misma función que se ha descrito antes con respecto al ejemplo de las figuras 1 y 2.

El accionamiento del mecanismo 10 de control y válvula abre el depósito 3 a un recorrido de flujo que lleva fuera del dispositivo 1 para la entrega de fármaco/agente beneficioso hacia el entorno de uso. El accionamiento se realiza presionando manual o positivamente de otra forma el émbolo 18 con relación al alojamiento 2 hacia una posición en la que la parte superior del émbolo 18 está sustancialmente a nivel con la el extremo superior del anillo superior 20. El accionamiento/opresión del émbolo 18 conduce un extremo afilado 18i del émbolo 18 a través del septo 24, proporcionando por tanto una abertura a través del septo 24 y rompiendo la obturación del depósito 3. Una muestra, ranura, hueco u otro rasgo 18d de desvío es proporcionado por encima del punto 18i en una ubicación de atravesada el septo perforado 24 cuando el émbolo 18 está en la posición oprimida, proporcionando por tanto un recorrido de flujo abierto o más patente para el fármaco/agente beneficioso entre el septo 24 y el émbolo 18. El recorrido de flujo continúa fuera del recorrido 20b de flujo de anillo superior similarmente al descrito antes.

Volviendo a la figura 4, una parte del dispositivo 1 de entrega de fármaco es mostrada empleando una válvula de extracción o un tipo de acción de estirada para accionar el mecanismo 10 de control de flujo y válvula. En este ejemplo, el miembro 12 de asiento de válvula es similar al de la figura 3 en que puede estar hecho de titanio u otro material rígido biocompatible y proporciona las funciones tanto del miembro de asiento de válvula como del anillo inferior de la figura 1. Una junta tórica 14 está dispuesta para evitar las fugas/evaporación del fármaco/agente beneficioso entre el miembro 12 de asiento de válvula y las paredes internas del alojamiento 2. Un retén 26 de válvula de elastómero (hecho de materiales adecuados, por ejemplo, pero no limitado a los siguientes: fluoroelastómero (VITONTM), polietileno de alta o baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, etc.) se superpone a la superficie superior del miembro 12 de asiento de válvula de una forma adaptada para obturar el depósito 3, haciendo por tanto un sistema cerrado para el almacenamiento. Un recorrido 21 de flujo que conectaba el cuello 12c de válvula con el recorrido 20b de flujo de anillo superior puede verse claramente en la figura 4, y está obturado desde el cuello 12c de válvula en la posición cerrada por el asiento 26 de válvula.

El émbolo 18 en este ejemplo puede estar hecho de nuevo de titanio u otro material rígido biocompatible y estructuralmente fuerte capaz de ejercer una fuerza requerida para obturar con pequeña o sin distensión del material del émbolo (por ejemplo: desde aproximadamente 8,9-22,2N (2-5 lbf)). El émbolo 18 incluye una punta roma 18e que asegura un ajuste por fuerza directa del retén 16 de válvula contra los recorridos de flujo y pueden incluso distorsionar parcialmente el retén 16 de válvula para asumir una posición parcialmente dentro del cuello 12c de válvula como se muestra en la figura 4.

El anillo superior 20 es similar a realizaciones anteriores en las que contiene el recorrido 20b de flujo de anillo superior y en que está colocada a presión o fijada con seguridad de otra forma dentro del alojamiento 2. Sin embargo, la parte superior del anillo superior 20 está diseñada para contener del émbolo 18 y proporcionar topes 20c contra los que los escalones superiores del émbolo 18 se apoyan cuando es accionado el mecanismo 10 de control de flujo y válvula, como se muestra en la figura 5. Tras el montaje, el émbolo 18 es situado en la posición cerrada mostrada en la figura 4. Puede ser bloqueado hacia abajo por medio de un tapón con rosca que, cuando está roscado dentro del cuello del anillo (20), mantiene el émbolo hacia abajo. El tapón también puede ser presionado dentro del anillo (20) como un tapón simple sin rosca, y mantenerse ahí por fricción.

El accionamiento del mecanismo 10, en oposición a ejemplos anteriores, es tirando hacia atrás del émbolo (18) para volver a colocar el émbolo 18 de manera que el escalón 18a se apoya contra los topes 20c, abriendo por tanto el depósito 3 a los caminos 12c, 21, 20b de flujo como se muestra en la figura 5. Las figuras 4 y 5 no muestran los

ES 2 333 414 T3

medios por los que el émbolo (18) es extraído, pero dichos medios pueden usar la elasticidad del cierre 26 de válvula para empujar el émbolo fuera y abrir la válvula. En dicha realización, en la posición cerrada, el émbolo sería empujado hacia abajo contra la resistencia elástica del cierre de válvula y sería mantenido en su sitio por un dispositivo apropiado que tal como un pasador una disposición simple (no mostrada) de muesca y espiga por medio del cual el émbolo es oprimido y girado de forma que una espiga, que sobresale del émbolo 18, se desliza dentro de una ranura de muesca, cortado la superficie interna del anillo 20, para mantener el émbolo en su sitio. Cuando está liberado, la fuerza del cierre de válvula empuja el émbolo hacia atrás hacia su posición por defecto (abierta). Otro diseño simple para abrir y cerrar la válvula sería usar una rosca de tornillo entre el émbolo 18 y el anillo 20. Alternativamente, se puede proporcionar un medio para extraer el émbolo por una lengüeta de la que se puede tirar manualmente o una parte que sobresale unida al émbolo, o puede ser provista por una ranura de tipo de simple bloqueo y llave en la parte superior del émbolo que permitiría que el émbolo fuera extraído hacia atrás usando una herramienta muy simple. Durante la operación de extracción hacia atrás, el miembro 26 de cierre de elastómero, convierte la energía potencial en energía cinética para proporcionar una fuerza de accionamiento para volver a colocar el émbolo 18. Adicionalmente, este ejemplo tiene la posibilidad de volver a obturar el depósito 3 si se desea. El volver a obturar puede ser efectuado presionando hacia abajo en el anillo superior 20 para devolver el émbolo 18 a la posición mostrada en la figura 4. Opcionalmente, el mecanismo de bloqueo (no mostrado) puede estar dispuesto para bloquear el émbolo en la posición abierta mostrada en la figura 5. Dicho mecanismo de bloqueo puede ser pasivo y puede emplear las roscas del tornillo mencionadas antes.

La figura 6 muestra otro ejemplo de un mecanismo 10 de control y válvula que actúa por medio de la acción de mover el émbolo lejos del miembro 12 de obturación de válvula y el cierre elastomérico 26. En este ejemplo, las roscas 28 están dispuestas entre el émbolo 18 y el anillo superior 20, de forma que el émbolo 18 puede ser girado o apretado para trasladar su posición con relación al anillo superior 20. Por tanto para cerrar el mecanismo (figura 6), el émbolo 18 es girado bien en el sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario a las agujas del reloj (dependiendo de la mano de las roscas 28) hacia la posición mostrada en la figura 6 para ejercer una presión de obturación en el cierre elastomérico 26 y para obligarlo a conformarse al cono superior 12e del miembro 12 de cierre de válvula, cerrando por tanto el cuello 12c de válvula y el depósito 3 y convertir el depósito 3 en un sistema cerrado para el almacenamiento.

El miembro 26 de cierre está interbloqueado con el émbolo 18 en los escalones 18f y 18g con las partes 26a y 26b de escalón, respectivamente, para asegurar el movimiento directo positivo del miembro de cierre con los movimientos del émbolo 18 en ambas direcciones. Una ranura 18h u otra configuración de acoplamiento de herramienta (por ejemplo, ranura de cabeza Phillips, receptáculo Allen, o similar) puede estar dispuesto en el émbolo 18 para recibir una herramienta que puede ser usada para girar el émbolo 18. Alternativamente, una extensión, u otra conformación de agarre (no mostrada) puede estar formada para extenderse desde el émbolo 18 para su rotación manual.

El mecanismo 10 de control y válvula del dispositivo 1 mostrado parcialmente en la figura 7 funciona similarmente a lo que se ha descrito antes con relación a las figuras 1 y 2, y se muestra en una posición accionada o abierta. En este ejemplo, el miembro 12 de asiento de válvula puede estar formado de titanio u otro material compatible rígido similar, ya que forma un ajuste a presión con las paredes internas del alojamiento 2 que es sustancialmente equivalente al que se proporciona tanto por el miembro 12 de asiento de válvula como el anillo inferior 16 en el ejemplo mostrado las figuras 1 y 2. Como el émbolo 18 está formado también de titanio u otro material biocompatible rígido similar, una junta tórica 30 u otro miembro de obturación está colocado en el cierre 18c de émbolo, para asegurar una obturación positiva con el cuello 12c de válvula en la configuración cerrada. La junta tórica 30 puede estar situada entre un par de escalones 18k, 18l para mantener la junta tórica 30 en la misma posición con relación al cierre 18c de émbolo cuando el cierre 18c de émbolo se desliza con respecto al cuello 12c de válvula.

La figura 8 muestra otro ejemplo de un mecanismo 10 de control de flujo y válvula y un dispositivo 1 (mostrado parcialmente) de entrega de fármaco que es accionado empujando o presionando del émbolo 18 más allá dentro del dispositivo. En esta disposición, el miembro 12 de asiento de válvula está formado de titanio u otro material similar biocompatible y rígido que puede ser ajustado a presión dentro del alojamiento 2. Un agujero 12f está formado en el miembro 12 de asiento de válvula para recibir una parte del émbolo 18 tras el accionamiento del mecanismo 10 de control de flujo y válvula. Un recorrido 12g de flujo, que en este ejemplo es un recorrido de flujo en espiral, pero no necesariamente tiene que serlo (por ejemplo se puede usar una configuración de recorrido de flujo recta u otra), está dispuesto en el miembro 12 de asiento de válvula y formado con las paredes internas del alojamiento 2. (La ventaja del recorrido en espiral es que es fácil de mecanizar y que proporciona un volumen global mayor para el recorrido de fármaco en el depósito y el exterior, proporcionando por tanto más estabilidad (más "juego") del sistema cuando se rellena y se trata con expansión térmica). El recorrido 12g de flujo conecta un canal 12h que lleva desde el depósito 3 con un canal 12i que lleva a un agujero 12f.

En la configuración de almacenamiento o cerrada mostrada en la figura 8, el émbolo 18 se extiende desde el extremo superior del dispositivo 1 y el anillo superior 20. Aunque no se muestra, la ranura 18d de colocación puede estar dispuesta también en el émbolo 18 en este ejemplo, para proporcionar la misma función que se ha descrito antes con respecto al ejemplo de las figuras 1 y 2. El émbolo 18 puede estar formado de titanio u otro material biocompatible rígido y sustancialmente estructural, excepto que la punta inferior 18j está formada de polietileno, fluoroelastómero, UHMWPE u otro polímero biocompatible capaz de formar una obturación aceptable con el cuello 12c de válvula en la posición cerrada. Como se muestra, la punta inferior 18j está interbloqueada mecánicamente con el extremo de titanio del émbolo 18 y puede ser moldeada sobre el titanio en esta configuración. Adicional o alternativamente, la punta inferior 18j puede ser unida al extremo del émbolo de titanio y/o ser fijada adicionalmente mecánica o químicamente

ES 2 333 414 T3

tal como enroscando, pegando, uniendo por fusión o fijándolo de otra forma. Una junta tórica 32 otro miembro de obturación está dispuesto entre el miembro 12 de cierre de válvula y el alojamiento 2 para asegurar que no hay fugas fuera del sistema o no sucede evaporación de fármaco/agente beneficioso entre estos dos componentes.

5 En la posición cerrada la punta inferior 18j del émbolo 18 se cierra con el cuello 12c de válvula para evitar el flujo, fugas o evaporación de fármaco/agente beneficioso más allá de los caminos 12h, 12g, 12i del flujo. Tras presionar el émbolo 18 para accionar el mecanismo 10 de una manera que se ha descrito antes, la punta inferior 18j es recolocada en el agujero 12f hacia una posición intermedia de los caminos 12h y 12i de flujo. Las fuerzas de fricción entre la punta inferior 18j y el agujero 12f son suficientes para mantener el émbolo en la posición abierta, siendo capaces de
10 soportar fuerzas de hasta aproximadamente 3,3 N (0,5 lbf), por ejemplo. Esta acción abre los caminos 12h, 12g, 12i de flujo a los recorridos 21 y 20b de flujo y así al exterior del dispositivo 1 abriendo por tanto el depósito 3 para la entrega de fármaco/agente beneficioso hacia el entorno de uso.

La figura 9 es otro ejemplo de un mecanismo 10 de control y válvula que se puede accionar giratoriamente en un dispositivo 1 de entrega de fármaco. En este ejemplo, el miembro 12 de asiento de válvula puede estar formado
15 como un tapón de polímero biocompatible, de polietileno, UHMWPE u otro polímero biocompatible que tenga una rigidez estructural adecuada junto con una capacidad para formar una obturación adecuada con el alojamiento 2 y otros componentes de titanio o estructuralmente rígidos en el mecanismo 10. El anillo superior 20 está ajustado a presión o fijado con seguridad de otra forma en el alojamiento 2 y se apoya contra el miembro de cierre de válvula para
20 ayudar a mantener su posición. Una tapa superior 34 que puede estar formada de titanio u otro material biocompatible estructuralmente rígido está fijada con seguridad al miembro de asiento de válvula dentro del anillo superior 20. La fijación puede ser por pegado, soldando por calor u otros medios de fijación químicos o mecánicos. Adicionalmente, la tapa 34 puede estar interbloqueada mecánicamente con el miembro de asiento de válvula con relación a movimientos giratorios alrededor del eje longitudinal L del dispositivo 1, para asegurar la colocación giratoria positiva del miembro
25 12 de asiento de válvula cuando la tapa 34 es girada. Aunque no se muestra, la tapa 34 puede tener una ranura u otra configuración de acoplamiento de herramienta (por ejemplo una ranura de cabeza Phillips, un receptáculo Allen, o similares) para recibir una herramienta que puede ser usada para tirar la tapa 34, similar al descrito antes con relación al émbolo 18 (figura 6). Alternativamente, una extensión, u otra conformación de agarre (no mostrada) puede estar formada para extenderse desde el émbolo 18 para su giro manual.

El miembro 12 de asiento de válvula está provisto con un agujero 12 que lleva dentro del interior del cuerpo de patilla del miembro 12 de asiento de válvula y conecta el depósito 3 con el recorrido seleccionable 12j de flujo. El recorrido seleccionable 12j de flujo se extiende radialmente fuera del agujero 12f hacia el exterior o circunferencia
30 externa del miembro 12 de asiento de válvula. El accionamiento desde la posición cerrada a la posición accionada, o "uso" mostrada en la figura 9, se efectúa girando la tapa 34 que a su vez gira el miembro 12 de asiento de válvula junto con ella, hasta que el recorrido seleccionable 12 de flujo se alinea con un recorrido de flujo o agujero 20d que se extiende a través del anillo superior 20 y conecta con el recorrido 20b de flujo de anillo superior que lleva al exterior del dispositivo en 20c. De esta forma, un recorrido 12f, 12j, 20d, 20b, 20e de flujo patente o abierto es establecido entre el depósito 3 y el entorno de uso.

Este ejemplo permite que el mecanismo de control y válvula sea cerrado u obturado, incluso después del accionamiento, si se desea, por un giro inverso (o por giro adicional en la misma dirección) para colocar el recorrido
35 seleccionable 12j de flujo sin alineamiento con el agujero 20d. Opcionalmente, el mecanismo 10 puede estar provisto con un tope (no mostrado) para evitar un giro excesivo del miembro 12 de asiento de válvula en el mismo sentido de giro una vez que el alineamiento se ha alcanzado durante el accionamiento. Adicional o alternativamente opcional (tampoco mostrado) se puede proporcionar un mecanismo de bloqueo para bloquear el dispositivo en la configuración accionada, para evitar el cierre accidental parcial o total del recorrido de flujo durante el uso.

La figura 10 muestra un ejemplo de un mecanismo 10 de control de flujo y válvula, en una posición accionada, en un dispositivo 1 de entrega de fármaco (parcialmente mostrado) que es similar al mecanismo 10 mostrado en la figura
40 9. En este ejemplo, sin embargo, el agujero 12f se conecta con un agujero 34 en la tapa superior 34 que tiene además un recorrido seleccionable 34b de flujo que se extiende radialmente (y en este caso sustancialmente en perpendicular, aunque no es necesario) desde el agujero 34a. Así, en este ejemplo, la tapa superior 34 es giratoria selectivamente para el alineamiento del recorrido seleccionable de flujo con el recorrido 12j de flujo en el miembro 12 de asiento de válvula, y el miembro 12 de asiento de válvula está fijado dentro del alojamiento 2 (es decir, no gira con el giro de la tapa 34, ni se traslada). El recorrido 12j de flujo está conectado al recorrido 12l de flujo que lleva al exterior del miembro de asiento de válvula, por el recorrido 12k de flujo extendiéndose entre las superficies del miembro 12 de asiento de válvula y el anillo superior 20. El recorrido 12l de flujo conecta con el recorrido 20b de flujo de anillo superior que lleva fuera del dispositivo 1 en 20e.

Similar al ejemplo descrito y mostrado en la figura 9, este ejemplo permite que el mecanismo 10 de control y válvula sea cerrado y obturado incluso después de el accionamiento, si se desea, por giro inverso (o giro adicional en el mismo sentido) de la tapa 34 para colocar el recorrido seleccionable 34b de flujo sin alineación con el recorrido o canal
45 12j. Opcionalmente, el mecanismo 10 puede estar provisto con un tope (no mostrado) para evitar el giro adicional de la tapa 34 en el mismo sentido de giro una vez que se ha alcanzado el alineamiento durante el accionamiento. Adicional o alternativamente opcional (tampoco mostrado) se puede proporcionar un mecanismo de bloqueo para bloquear el dispositivo en la configuración accionada, para evitar el cierre accidental parcial o total del recorrido de flujo durante el uso.

ES 2 333 414 T3

Adicionalmente la tapa 34 puede ser interbloqueada mecánicamente con el miembro de asiento de válvula con relación a movimientos giratorios alrededor del eje longitudinal L del equipo 1, para asegurar la colocación giratoria positiva del miembro 12 de asiento de válvula cuando la tapa 34 es girada. Aunque no se muestra, la tapa 34 puede tener una ranura u otra configuración de acoplamiento de herramienta (por ejemplo ranura de cabeza Phillips, receptáculo Allen, o similares) para recibir una herramienta que puede ser usada para girar la tapa 34, similar a lo descrito antes con relación al émbolo 18 (figura 6). Alternativamente, una extensión, u otra conformación de agarre (no mostrada) puede estar formada para extenderse desde el émbolo 18 para su giro manual.

Aunque la presente invención ha sido descrita con referencia a las realizaciones específicas suyas, debe entenderse por los expertos en la técnica que se pueden hacer varios cambios y equivalentes pueden ser sustituidos sin apartarse de la invención. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptarse a una situación, material, composición de material, proceso, etapa o etapas de proceso particular, al objetivo de la presente invención. Todas dichas modificaciones están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo que se puede implantar para la entrega precisa de un agente, dicho dispositivo comprende:

5 un alojamiento (2) que incluye un depósito (3) para contener el agente;

10 un mecanismo (10) de control y válvula fijado al menos parcialmente dentro de dicho alojamiento (2) y capaz de asumir una configuración abierta y una configuración cerrada, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula cierra dicho depósito (3) cuando está en dicha configuración cerrada, evitando por tanto las fugas del agente activo durante el almacenamiento en dicho dispositivo; y en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula abre dicho depósito (3) a un recorrido de flujo cuando está en dicha configuración abierta, permitiendo por tanto la entrega controlada del agente activo.

15 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho recorrido de flujo tiene capacidad suficiente para adaptarse a la expansión térmica del agente debido a un cambio de temperatura desde la temperatura ambiente a la temperatura corporal de un paciente y tras cambiar dicho mecanismo (10) de control y válvula desde dicha configuración cerrada a dicha configuración abierta.

20 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula se puede accionar positivamente entre dicha configuración cerrada y dicha configuración abierta.

4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula se puede accionar manualmente.

25 5. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además medios para aplicar una fuerza de accionamiento al agente en dicho depósito para llevar el agente a través del recorrido de flujo y fuera del dispositivo cuando dicho mecanismo de control y válvula está en dicha configuración abierta.

30 6. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que dichos medios para aplicar una fuerza de accionamiento están seleccionados del grupo que consiste en bombas osmóticas, bombas de difusión, bombas de electro-difusión, bombas electro-osmóticas y bombas electroquímicas.

35 7. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que dichos medios para aplicar una fuerza de accionamiento comprenden un dispositivo de accionamiento accionado activamente.

8. El dispositivo de la reivindicación 5, que comprende además un actuador que separa dichos medios para aplicar una fuerza de accionamiento desde el agente.

40 9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que dicho actuador comprende un pistón.

10. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula es accionado desde dicha configuración cerrada hasta dicha configuración abierta empujando una parte suya de accionamiento.

45 11. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula es accionado desde dicha posición cerrada a dicha configuración abierta estirando de una parte de accionamiento suya.

12. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula es accionado desde dicha configuración cerrada hacia dicha configuración abierta girando una parte de accionamiento suya.

50 13. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula se puede accionar adicionalmente de forma positiva desde dicha configuración abierta hacia atrás hacia dicha configuración cerrada.

55 14. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula comprende un miembro (12) de asiento de válvula obturado periféricamente con respecto a dicho depósito y un émbolo (18) adaptado para deslizarse con respecto a dicho miembro (12) de asiento de válvula, dicho miembro de asiento de válvula tiene una abertura a través suya e incluye un cuello (12c) de válvula adaptado para asentarse con una parte (18c) de dicho émbolo (18) cuando dicho mecanismo de control y válvula está situado en dicha configuración cerrada, y en el que tras el deslizamiento de dicho émbolo para empujar dicha parte (18c) fuera de dicho cuello de válvula, dicho mecanismo (10) de control y válvula está en dicha configuración abierta y dicho depósito está abierto hacia el recorrido de flujo por medio de dicho cuello (12c) de válvula.

60 15. El dispositivo de la reivindicación 14, en el que dicho miembro (12) de asiento de válvula está contenido dentro de un anillo inferior (16) que se apoya en dicho alojamiento (2), dicho dispositivo comprende además un anillo superior (20) que se apoya con dicho anillo inferior (16), dicho émbolo (18) está situado de forma deslizante dentro de dicho anillo superior (20) y dicho recorrido de flujo se extiende entre dicho alojamiento (2) y dicho anillo superior (20).

ES 2 333 414 T3

16. El dispositivo de la reivindicación 15, en el que dicho recorrido de flujo es en espiral alrededor de dicho anillo superior (30).

17. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula comprende un miembro (12) de asiento de válvula obturado periféricamente con respecto a dicho depósito (3) y que tiene un pasadizo que se extiende a través para conectar dicho depósito (3) con el camino de flujo; un septo (24) que se superpone a dicho pasaje y obtura el depósito (3) cuando dicho dispositivo está en dicha configuración cerrada; y un émbolo (18) adaptado para deslizarse con respecto a dicho miembro (12) de asiento de válvula y para perforar dicho septo (24) tras empujar dicho émbolo para perforar dicho septo (24) en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula asume la configuración abierta y el depósito (3) es abierto por tanto hacia el recorrido de flujo.

18. El dispositivo de la reivindicación 17, que comprende además un anillo superior (20) fijado dentro de dicho alojamiento (2), dicho émbolo (18) está situado de forma deslizante dentro de dicho anillo superior (20) y dicho recorrido de flujo se extiende entre dicho alojamiento (2) y dicho anillo superior (20).

19. El dispositivo de la reivindicación 18, en el que dicho recorrido de flujo es en espiral alrededor de dicho anillo superior (20).

20. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula comprende un miembro (12) de asiento de válvula obturado periféricamente con respecto a dicho depósito (3) y que tiene un pasadizo que se extiende a través para conectar dicho depósito (3) con el camino de flujo; un cierre (26) de válvula que se superpone a dicho pasadizo y obtura el depósito (3) cuando dicho dispositivo está en dicha configuración cerrada; y un émbolo (18) adaptado para deslizarse con respecto a dicho miembro (12) de asiento de válvula y para comprimir dicho cierre (26) de válvula contra dicho miembro (12) de asiento de válvula para obturar el depósito (3) cuando dicho mecanismo (10) de control y válvula está en dicha configuración cerrada; y en el que, tras tirar de dicho émbolo (18) lejos de dicho cierre (26) de válvula, dicho cierre (26) de válvula abre dicho recorrido de flujo hacia dicho depósito (3) en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula adopta la configuración abierta.

21. El dispositivo de la reivindicación 20, que comprende además un anillo superior (20) colocado dentro de dicho alojamiento (2), dicho émbolo (18) está situado de forma deslizante dentro de dicho anillo superior (20) y dicho recorrido de flujo se extiende entre dicho alojamiento (2) y dicho anillo superior (20).

22. El dispositivo de la reivindicación 21, en el que dicho recorrido de flujo es en espiral alrededor de dicho anillo superior (20).

23. El dispositivo de la reivindicación 20, en el que dicho émbolo (18) es extraído lejos trasladando dicho émbolo (18).

24. El dispositivo de la reivindicación 20, en el que dicho émbolo (18) es extraído lejos haciendo girar dicho émbolo (18).

25. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula comprende un miembro (12) de asiento de válvula obturado periféricamente con respecto a dicho depósito (3) y que tiene un pasadizo que se conecta con dicho depósito (3) con una abertura periférica en dicho miembro (12) de asiento de válvula; un anillo superior (20) que rodea una parte superior de dicho miembro (12) de asiento de válvula y colocado dentro de dicho alojamiento (2), en el que dicho miembro (12) de asiento de válvula es giratorio con respecto a dicho anillo superior (20), dicho anillo superior (20) tiene además una abertura que se extiende a través de una pared suya y que conecta con dicho recorrido de flujo que se extiende entre dicho anillo superior (20) y dicho alojamiento (2); en el que, con el giro de dicho miembro (12) de asiento de válvula de forma que dicho mecanismo de control y válvula asume dicha configuración abierta, dicha abertura periférica se alinea con dicha abertura que se extiende a través de la pared de dicho anillo superior (20), conectando por tanto dicho depósito (3) con dicho recorrido de flujo.

26. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho mecanismo (10) de control y válvula comprende un miembro (12) de asiento de válvula obturado periféricamente con respecto a dicho depósito (3) y una tapa (34) dispuesta para el giro con respecto a dicho miembro (12) de asiento de válvula, dicho miembro (12) de asiento de válvula tiene un agujero (12) que conecta de forma fluida dicho depósito (3) con dicha tapa (34) y una abertura periférica (12j) que conecta de manera fluida dicha tapa con dicho recorrido de flujo; dicha tapa (34) tiene un pasadizo (34a, 34b) que se conecta de manera fluida con dicho agujero (12f) y se extiende periféricamente fuera de dicha tapa (34), en la que, con el giro de dicha tapa (34) de manera que dicho mecanismo (10) de control y válvula adopta dicha configuración abierta, dicho pasadizo (34b) se alinea con dicha abertura periférica (12j), conectando por tanto dicho depósito (3) con dicho recorrido de flujo.

27. Un método para almacenar un agente en un dispositivo de entrega que se puede implantar substancialmente libre de fugas, y para entregar de forma controlable el agente desde el dispositivo, dicho método comprende las etapas de:

proporcionar un dispositivo de entrega que tiene un alojamiento (2) que rodea un depósito (3) que contiene el agente; medios para accionar el agente desde el depósito (3); y un mecanismo (10) de control y válvula junto al

ES 2 333 414 T3

orificio de salida del depósito y que se puede accionar positivamente entre una configuración cerrada, en la que se evita que el agente sea entregado desde el depósito, y una configuración abierta, en la que se permite que el agente pase desde el depósito (3) a través de un recorrido de flujo y fuera del dispositivo;

5 colocar el mecanismo (10) de control y válvula en la configuración cerrada durante el almacenamiento del dispositivo para evitar el flujo fuera del agente; y

 accionar el mecanismo (10) de control y válvula para adoptar la configuración abierta para permitir que el agente fluya fuera del depósito.

10

28. El método de la reivindicación 27, que comprende además:

 proporcionar suficiente capacidad de volumen en el recorrido de flujo para evitar la liberación por efecto de estallido del agente desde el dispositivo, debido a la expansión térmica del agente, tras accionar el mecanismo (10) de control y válvula desde la configuración cerrada hasta la configuración abierta.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

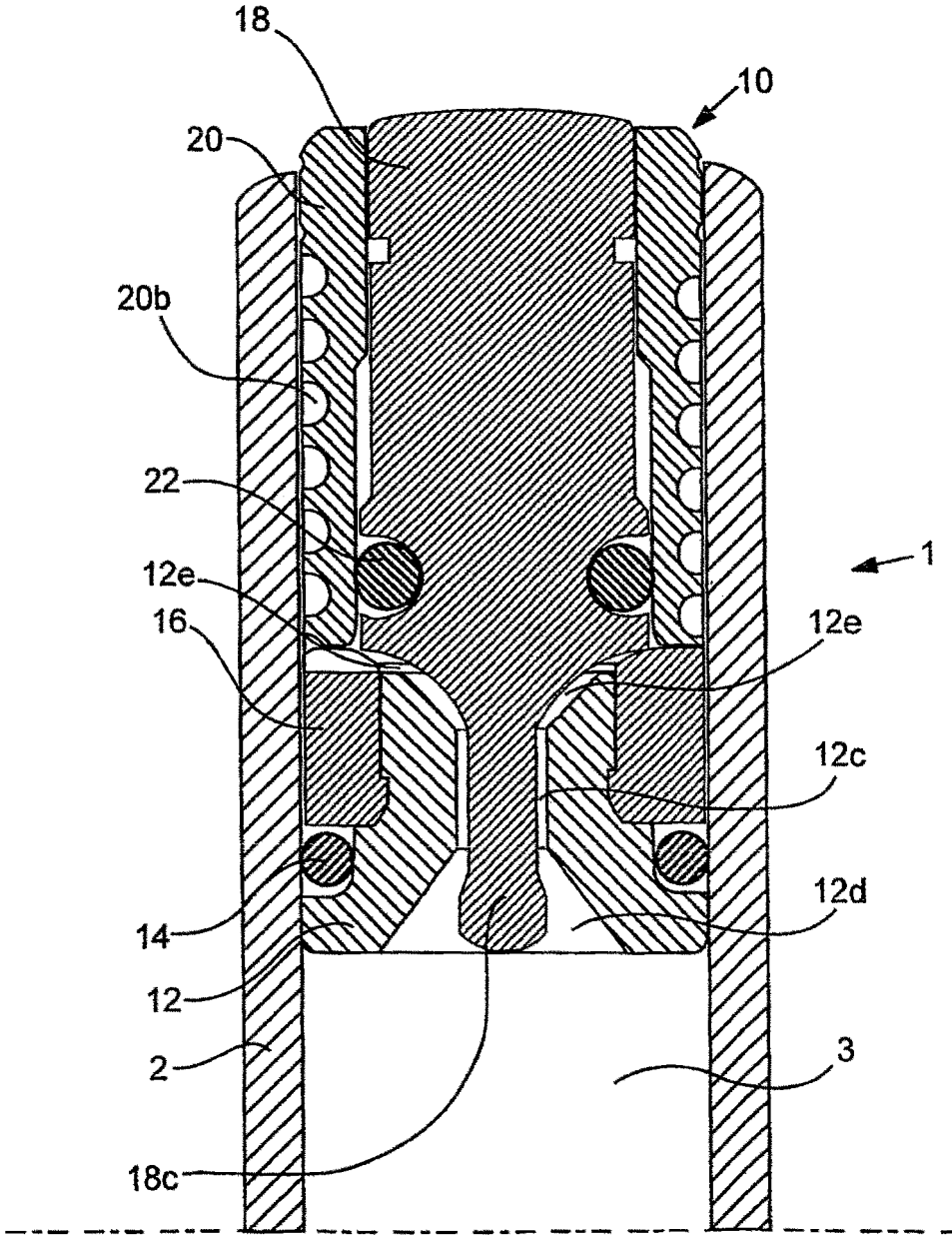


FIG. 2

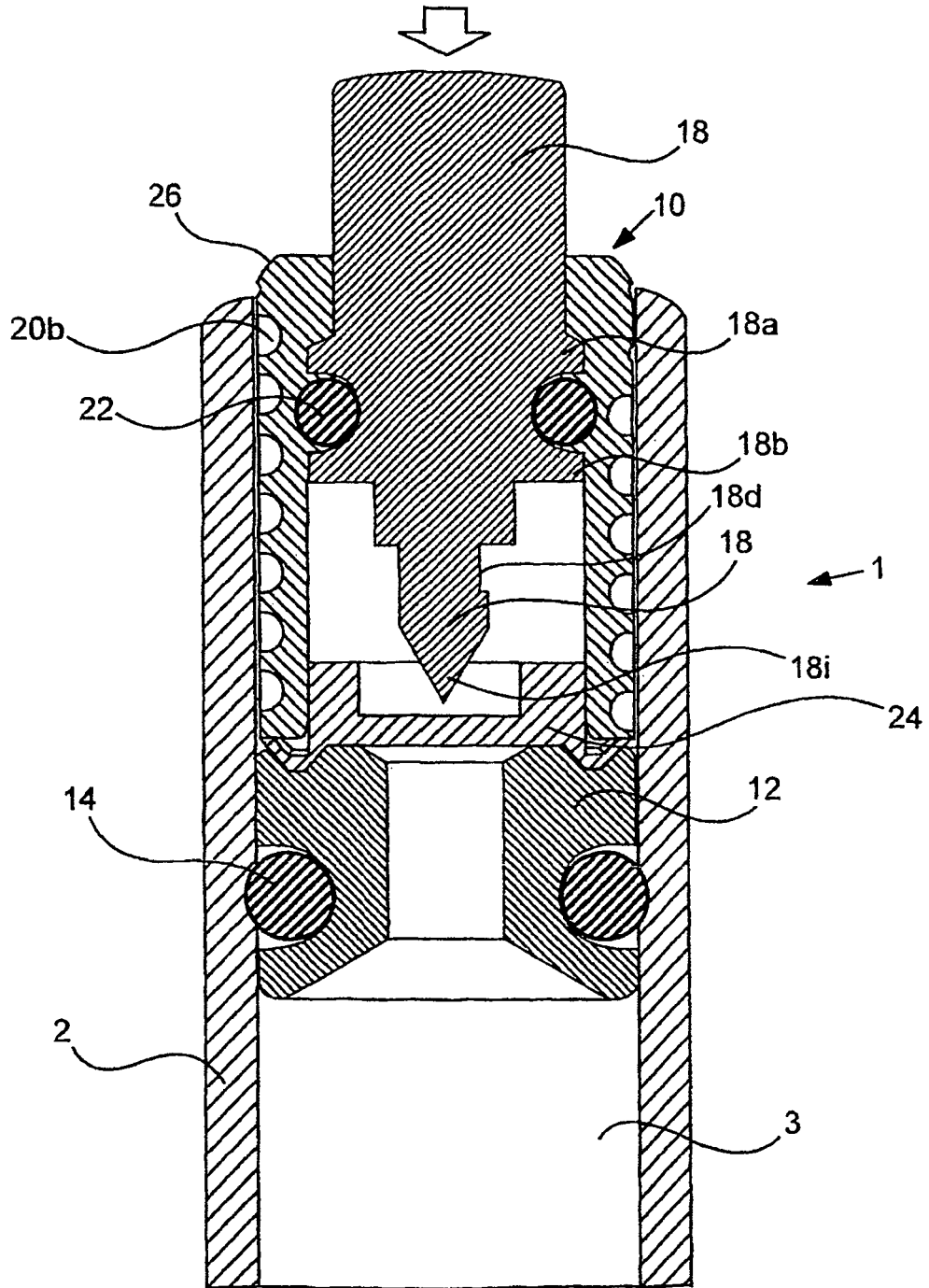


FIG. 3

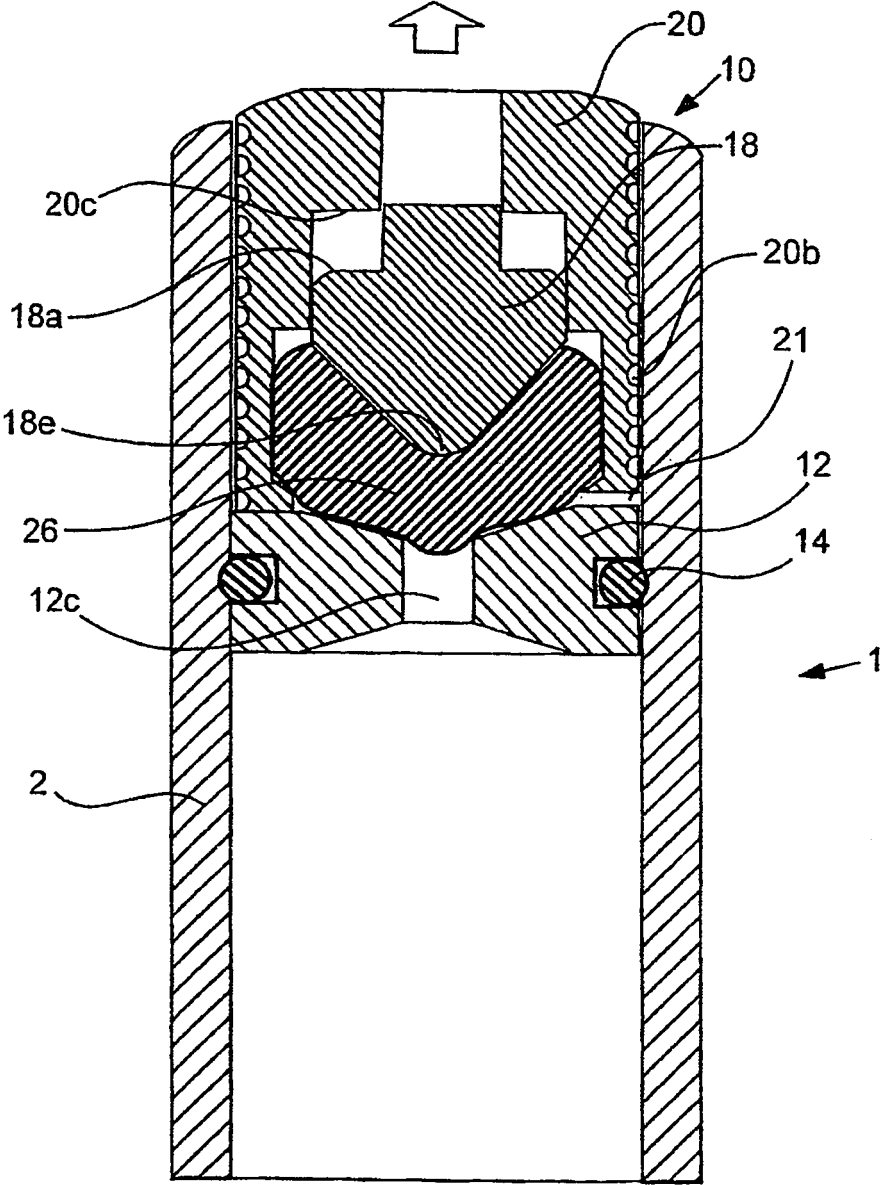


FIG. 4

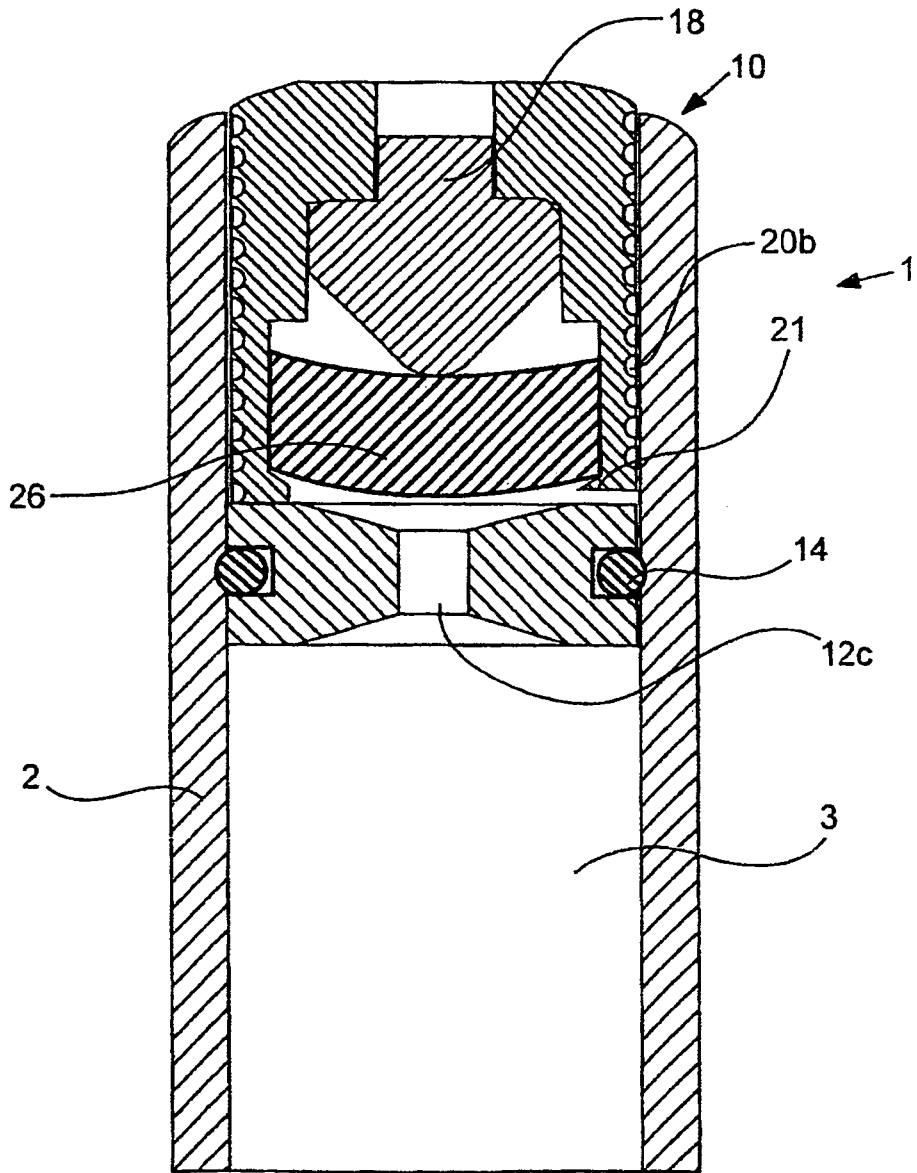


FIG. 5

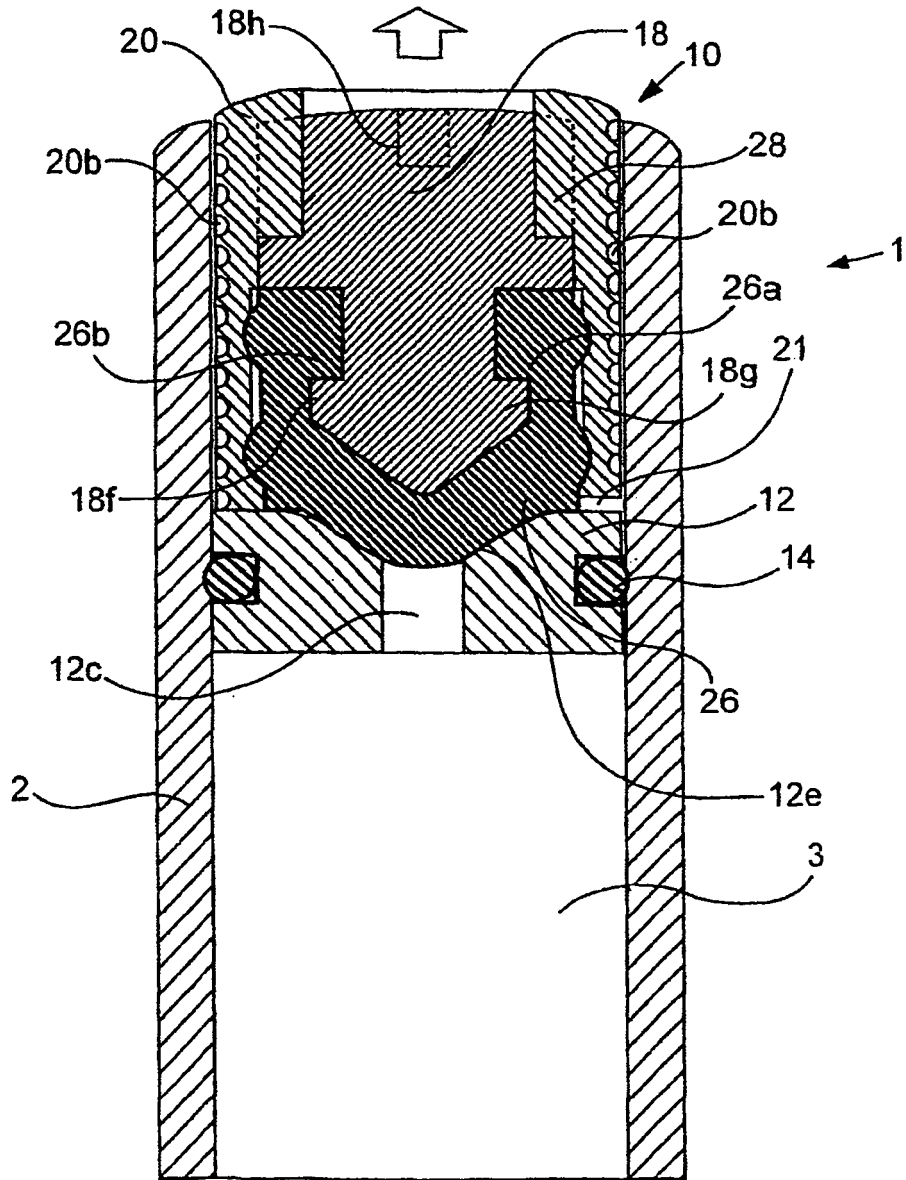


FIG. 6

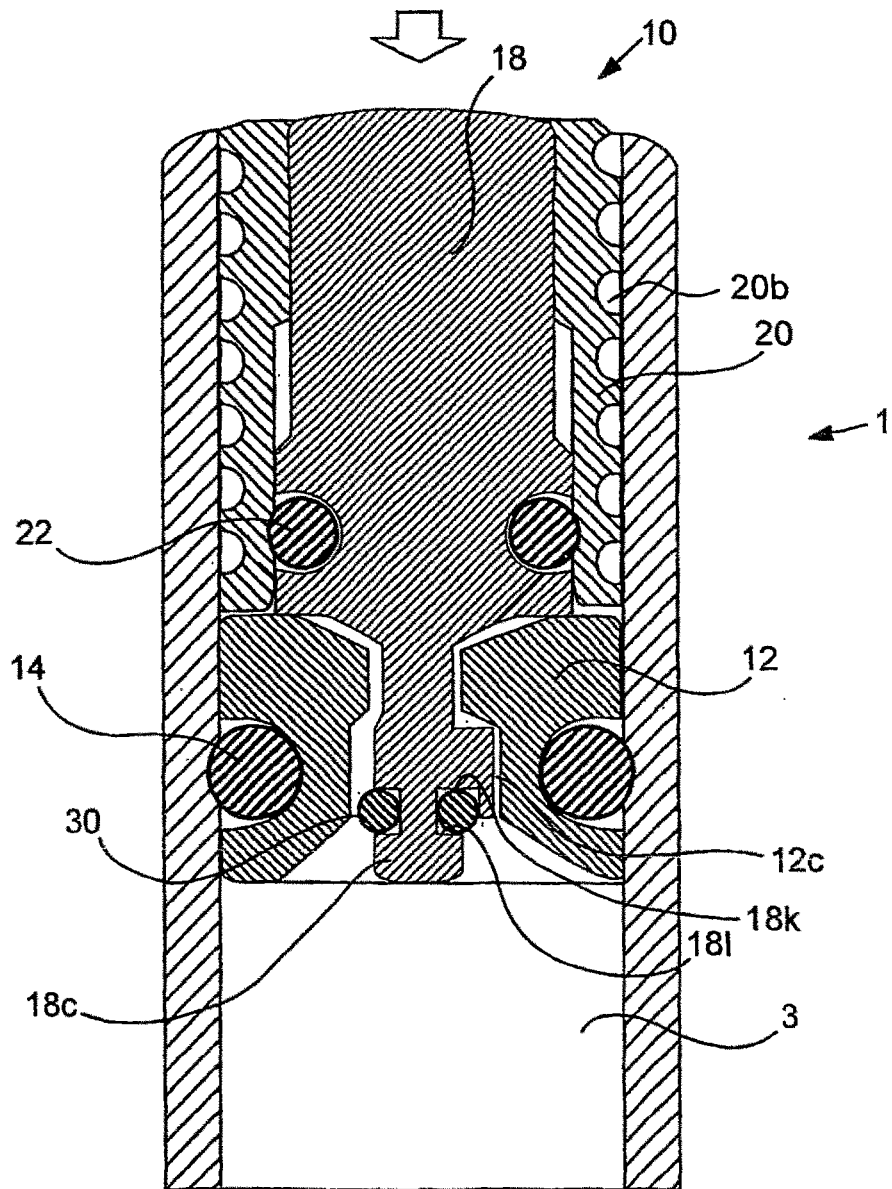


FIG. 7

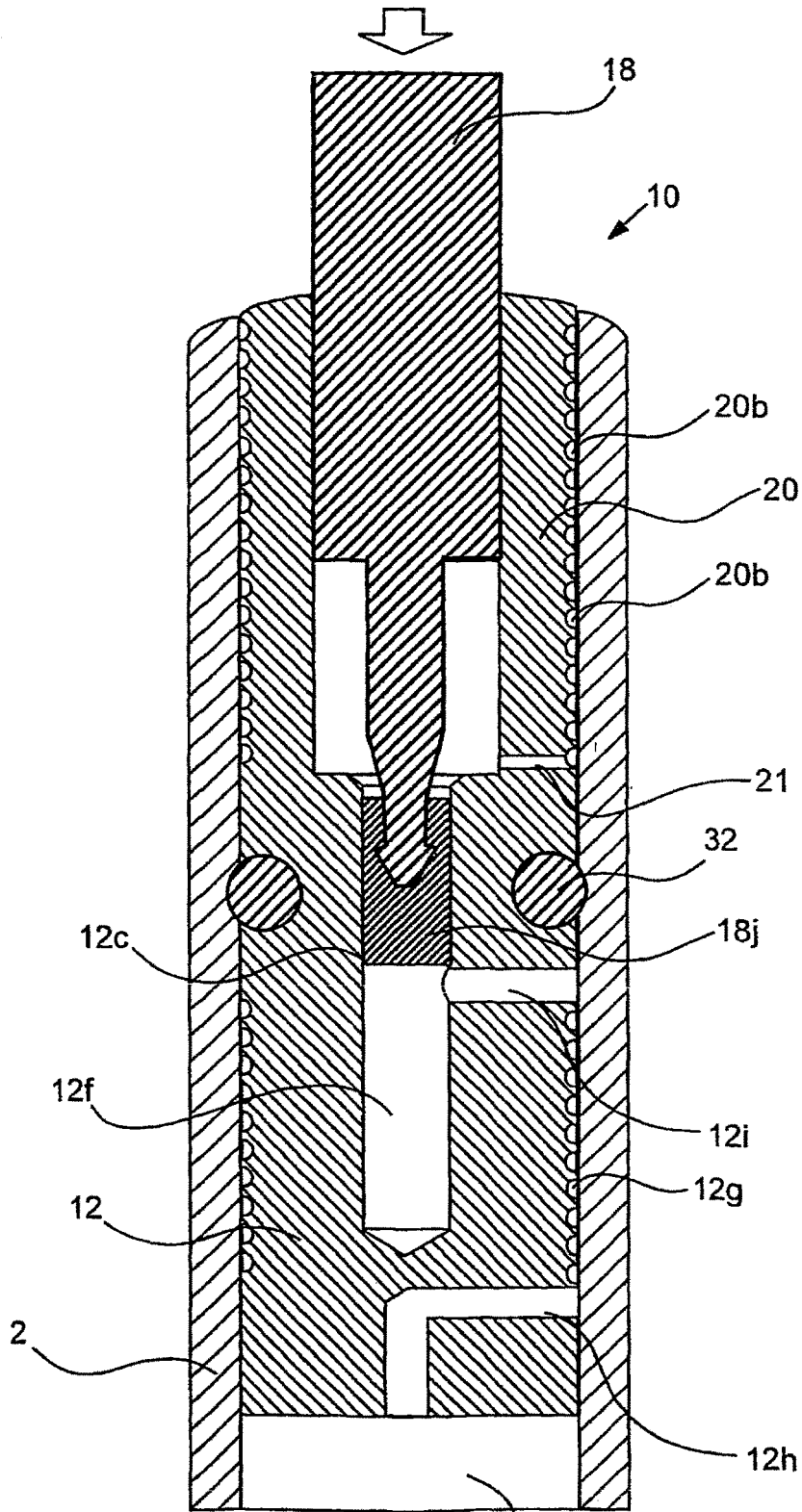


FIG. 8

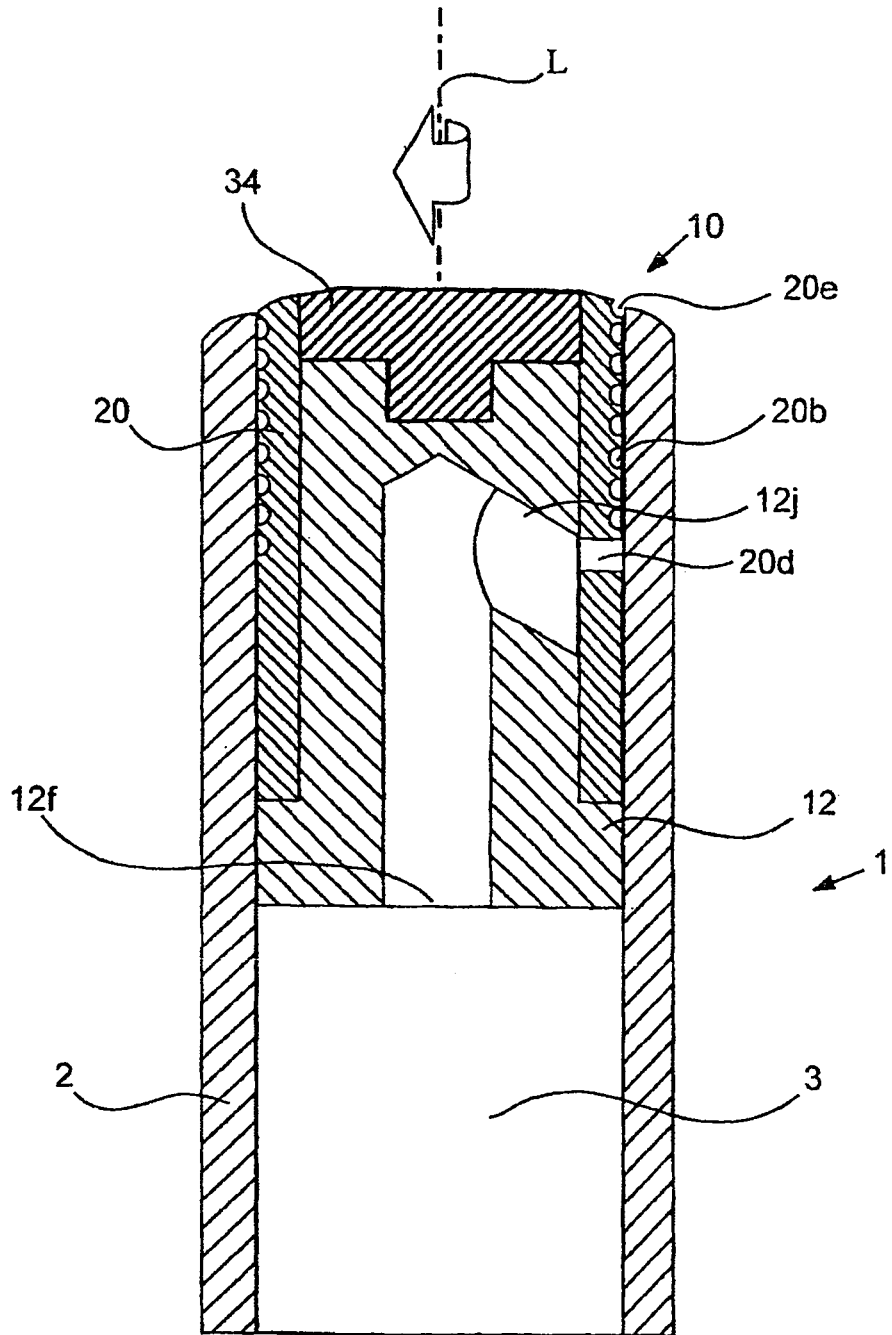


FIG. 9

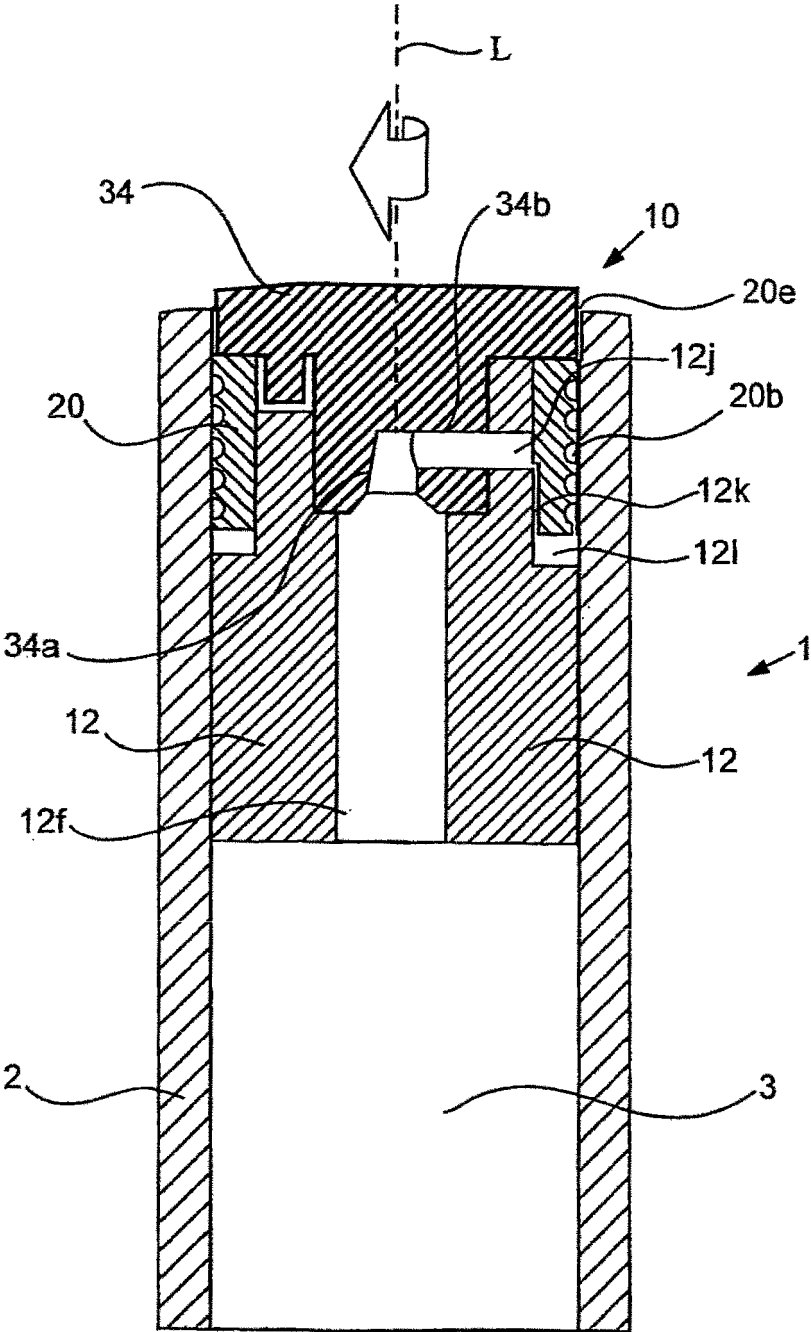


FIG. 10