



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 781**

51 Int. Cl.:  
**A61M 31/00** (2006.01)  
**A61M 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03737639 .9**  
96 Fecha de presentación : **04.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1478428**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Dispositivo y método para suministrar o extraer una sustancia a través de la piel.**

30 Prioridad: **04.02.2002 US 353194 P**  
**06.05.2002 US 377649 P**  
**20.06.2002 US 389881 P**  
**22.07.2002 US 397038 P**  
**03.09.2002 US 407284 P**  
**23.10.2002 US 420233 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2009**

73 Titular/es: **Becton, Dickinson and Company**  
**1 Becton Drive**  
**Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US**

72 Inventor/es: **Lastovich, Alexander, G.;**  
**Fentress, James, K.;**  
**Griggs, Julia, E.;**  
**Pettis, Ronald, J.;**  
**Sutter, Diane, E.;**  
**Martin, Frank, E. y**  
**Haider, M., Ishaq**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 329 781 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 suministrar o extraer una sustancia a través de la piel.

**5 Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un dispositivo para suministrar o extraer una sustancia a través de la piel de un animal, incluyendo a los humanos, y en particular a un dispositivo para extraer o suministrar una sustancia del tipo de un medicamento, proteína o vacuna a un sujeto. La invención también se refiere a un dispositivo para aumentar la penetración de uno o más miembros de acceso dérmico.

**Técnica relacionada**

15 La piel está compuesta por varias capas de las que la capa componente superior es la capa epitelial. La capa más externa de la piel es la *stratum corneum* que tiene propiedades de barrera bien conocidas para impedir que las moléculas y las diferentes sustancias entren en el cuerpo y que los analitos salgan del cuerpo. La *stratum corneum* es una estructura compleja de restos de células queratinizadas compactadas que tienen un espesor de alrededor de 10-  
20 30 micras. La *stratum corneum* forma una membrana impermeable al agua para proteger al cuerpo de la invasión de diferentes sustancias y la migración hacia fuera de diferentes compuestos.

La permeabilidad natural de la *stratum corneum* impide la administración de la mayoría de los agentes farmacéuticos y otras sustancias a través de la piel. Se han propuesto numerosos métodos y dispositivos para aumentar la permeabilidad de la piel y para incrementar la difusión de diferentes sustancias a través de la piel con objeto de que sean utilizadas por el cuerpo. De acuerdo con algunos métodos y dispositivos, el suministro de sustancias a través de la piel se aumenta o bien incrementando la permeabilidad de la piel o bien incrementando la fuerza o energía usada para dirigir la sustancia a través de la piel.

30 Otros métodos de toma de muestras y suministro de diferentes sustancias a través de la piel incluyen la formación de microporos o cortes a través de la *stratum corneum*. Numerosas sustancias pueden ser administradas de forma efectiva perforando la *stratum corneum* y suministrando una sustancia en o debajo de la *stratum corneum*. De una manera similar, algunas sustancias pueden ser extraídas del cuerpo a través de cortes o poros formados en la *stratum corneum*. Los dispositivos para perforar la *stratum corneum* generalmente incluyen una pluralidad de microagujas o  
35 cuchillas que tienen una longitud para perforar la *stratum corneum*. Ejemplos de estos dispositivos están descritos en el documento de patente americana U.S. N° 5,879,326 para Godshall y otros; documento de patente americana U.S. N° 6,494,865 para Alchas; documento de patente americana U.S. N° 5,997,501 para Gross y otros; documento de patente americana U.S. N° 4,886,499 para Cirelli y otros; documento de patente americana U.S. N° 6,183,434 para Epstein; documento de patente americana U.S. N° 5,250,023 para Lee y otros; publicación internacional WO 97/48440; documento de patente americana U.S. N° 5,527,288 para Gross y otros; y documento de patente americana U.S. N°  
40 3,595,231 para Pistor. Cada uno de los documentos anteriores se incorpora aquí como referencia en su integridad.

Algunos de los dispositivos reseñados arriba incluyen agujas o cuchillas de tamaño micrométrico y pueden ser efectivos para suministrar o tomar muestras de sustancias. Sin embargo, muchas de estas agujas y cuchillas tienen una longitud desde unas pocas micras hasta unos pocos cientos de micras y típicamente no penetran la piel hasta una profundidad uniforme. La elasticidad y resiliencia naturales de la piel a menudo tiene como resultado que la piel sea deformada por las agujas más bien que perforada. Por ello, cuando un cabezal de micro agujas es presionado contra la piel, las agujas más externas penetran en la piel mientras que las agujas más internas no penetran en la piel o sólo penetran hasta una profundidad menor que las agujas más externas.

50 Un aparato del tipo de la primera parte de la reivindicación 1 está descrito en el documento de patente europea EP 1 161 961 A1. Este aparato comprende un inyector y una jeringa la cual puede ser insertada en el inyector para el suministro intramuscular, subcutáneo o intradérmico de un medicamento fluido a un paciente. El inyector se puede conectar a una bomba de succión para crear un vacío parcial en un compartimento definido entre el inyector y la piel del paciente. Debido a este vacío, la piel del paciente es arrastrada hacia el compartimento para situar una punta de un tubo de inyección contra la piel. Esto estabiliza la piel alrededor de la punta del tubo de inyección durante una inyección de medicamento fluido en el paciente.

60 Por otra parte, los dispositivos convencionales tienen problemas con la altura total y la facilidad de uso. Como resultado, los anteriores dispositivos para la toma de muestras y la administración de sustancias has mostrado un éxito limitado. De acuerdo con esto, existe una continua necesidad en la industria de un dispositivo mejorado para la toma de muestras y la administración de diferentes sustancias al cuerpo.

**Resumen de la invención**

65 Es un objeto de la invención proporcionar un aparato para el suministro o extracción de un fluido a través de al menos una capa de la piel de un sujeto, para la toma de muestras y administración de diferentes sustancias al cuerpo, el cual supera los problemas mencionados más arriba.

## ES 2 329 781 T3

Éstos y otros objetos se alcanzan mediante el dispositivo de acuerdo con la presente invención, como se define en la reivindicación 1.

5 Se proporciona un dispositivo para suministrar o extraer una sustancia, típicamente un fluido, por debajo de la *stratum corneum*. Un cuerpo del dispositivo incluye una cara superior, una cara inferior separada de la cara superior y un borde lateral. Típicamente, se define un canal en el interior del cuerpo.

10 La cara inferior incluye una primera área superficial y una segunda área superficial adyacente a y rebajada con respecto a la primera área superficial. La cara inferior incluye, además, al menos una protuberancia elevada dispuesta en la segunda área superficial. Al menos un miembro de acceso dérmico se provee en cada protuberancia elevada y está en comunicación de fluido con el canal para suministrar o extraer la sustancia.

15 En particular, se proporciona un aparato para suministrar una sustancia, del tipo de un medicamento, proteína o vacuna, dentro o debajo de la *stratum corneum* de la piel a una profundidad suficiente a la cual la sustancia pueda ser absorbida y utilizada por el cuerpo.

20 El dispositivo y el método de acuerdo con una realización de la presente invención son adecuados para su uso en la administración de diferentes sustancias, que incluyen agentes farmacéuticos y bioactivos, a un sujeto, preferiblemente un mamífero y, en particular, a un paciente humano. Tales sustancias tienen actividad biológica y pueden ser suministradas a través de membranas y superficies del cuerpo y, en particular, de la piel. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, antibióticos, agentes antivirales, analgésicos, anestésicos, inhibidores del apetito, antiartríticos, antidepresivos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, vacunas, incluyendo vacunas de ADN, y similares. Sustancias adicionales que pueden ser suministradas a un sujeto incluyen proteínas, péptidos y fragmentos de ellos. Las proteínas y los péptidos pueden ser producidos de forma natural, sintetizados o producidos por recombinación.

30 El dispositivo puede también usarse para extraer una sustancia o monitorizar el nivel de una sustancia en el cuerpo. Ejemplos de sustancias que pueden ser monitorizadas o extraídas incluyen sangre, fluido intersticial o plasma. Entonces se pueden analizar los diferentes componentes y propiedades de las sustancias extraídas.

35 El miembro de acceso dérmico de acuerdo con la invención es cualquier miembro que penetra la piel de un sujeto hasta la profundidad objetivo deseada dentro de un determinado espacio sin pasar a través de él. En la mayoría de los casos, el dispositivo penetrará la piel hasta una profundidad en el entorno de 0,3-3 mm. Generalmente, el dispositivo se utiliza para una administración intradérmica, por ejemplo, con una configuración suficiente para penetrar a una profundidad de 1,0-1,7 mm aproximadamente. No obstante, el dispositivo puede usarse también para suministrar una sustancia a una profundidad de unos 0,3 mm o menos y a profundidades subcutáneas de 1,7 mm-3,0 mm de profundidad o mayores.

40 Los miembros de acceso dérmico pueden comprender agujas de inyección convencionales, catéteres o microagujas de todos los tipos conocidos, empleados individualmente o en cabezales de múltiples miembros. Los términos "miembro de acceso dérmico" y "miembros de acceso dérmico" como se usan aquí se pretende que abarquen todas las estructuras similares a las agujas. Los miembros de acceso dérmico pueden incluir estructuras menores que unos 0,36 mm (28 gauge), típicamente en el entorno de 0,33 mm - 0,1 mm (29-50 gauge) cuando tales estructuras son de naturaleza cilíndrica. Generalmente, los miembros de acceso dérmico serán de unos 0,305 mm - 0,102 mm (30-36 gauge). 45 Las estructuras no cilíndricas abarcadas por el término miembro de acceso dérmico serán por ello de diámetro comparable e incluyen formas geométricas y disposiciones piramidales, rectangular, octogonal, en forma de cuña, triangular, hexagonal, cilíndrica, inclinada y otras. Por ejemplo, los miembros de acceso dérmico pueden ser microtubos, lancetas y similares. Cualquier mecanismo de suministro adecuado puede ser proporcionado para suministrar la sustancia a la piel penetrada.

50 Variando la profundidad objetivo de suministro de sustancias por los miembros de acceso dérmico, el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) del medicamento o sustancia pueden ser hechos a medida para la aplicación clínica deseada más apropiada para unas condiciones del paciente en particular. La profundidad objetivo de suministro de sustancias por los miembros de acceso dérmico puede ser controlada manualmente por el profesional médico, con o sin la ayuda de un mecanismo indicador que indique cuándo se alcanza la profundidad deseada. Preferiblemente sin embargo, el dispositivo tiene mecanismos estructurales para controlar la penetración en la piel hasta la profundidad deseada. Lo más típico es llevar esto a cabo por medio de un área ensanchada o pestaña asociada al eje del miembro de acceso dérmico que puede tomar la forma de una estructura de soporte o plataforma a la cual están fijados los miembros de acceso dérmico. La longitud de los miembros de acceso dérmico se varía fácilmente durante el proceso de fabricación y son producidos de forma rutinaria a menos de 3 mm de longitud. Los miembros de acceso dérmico son típicamente puntiagudos y de un calibre muy pequeño, para reducir más el dolor y otras sensaciones cuando los miembros de acceso dérmico son asentados en el paciente. La invención puede incluir un miembro de acceso dérmico de luz única o múltiples miembros de acceso dérmico ensamblados o fabricados en cabezales lineales o cabezales de dos o tres dimensiones para incrementar la velocidad de suministro o la cantidad de sustancia suministrada en un período de tiempo dado. Los miembros de acceso dérmico pueden ser incorporados en una variedad de dispositivos tales como soportes y carcasas que pueden también servir para limitar la profundidad de penetración. Los miembros de acceso dérmico de la invención pueden también incorporar o estar en comunicación de fluido con depósitos para contener las sustancias antes del suministro o bombas u otros medios para suministrar la 65

sustancia al paciente a presión. Alternativamente, los miembros de acceso dérmico pueden estar unidos externamente a tales componentes adicionales.

5 El dispositivo puede incluir un puerto de conexión tipo luer u otra para la conexión a un sistema de suministro de fluido del tipo de una jeringa, una bomba o un depósito. En una realización de ese tipo, el dispositivo puede usar una longitud de tubo para alimentar un cuerpo de volumen muerto bajo a través de una abertura en el cuerpo.

10 Cualquier mecanismo adecuado para suministrar un fluido a los miembros de acceso dérmico puede usarse. Por ejemplo, puede fijarse una conexión luer directamente al dispositivo para suministrar un fluido desde un tubo o directamente desde una jeringa fijada a la conexión luer. Más aún, el dispositivo o porciones del dispositivo pueden ser incorporados en un aplicador que aplica el dispositivo al paciente de una manera constante, por ejemplo, a una presión, velocidad y dosis constante.

15 Como una opción, una pantalla separable puede proteger el dispositivo y, particularmente, los miembros de acceso dérmico hasta su uso.

20 Además de ser un dispositivo útil para penetrar la piel a una profundidad exacta y para suministrar una cantidad exacta de fluido, el dispositivo es útil para permitir la colocación de múltiples miembros de acceso dérmico simultáneamente a un paciente. Este tipo de aplicación es útil en aplicaciones de ensayo tanto de dispositivos como de medicamentos.

25 Cuando el dispositivo se usa para suministrar sustancias al espacio intradérmico de un paciente, el suministro de la sustancia típicamente tiene como resultado una o más burbujas dejadas en la piel. Como se usa aquí, burbuja se refiere a cualquier lugar de deposición de una sustancia por debajo de la *stratum corneum* de la piel, generalmente en el espacio intradérmico. Típicamente, la burbuja se extiende lateralmente desde el punto de administración y se hincha hacia arriba. El diámetro y la altura de la burbuja son funciones del volumen instilado y la velocidad de suministro y otros factores. Efectos fisiológicos secundarios, tales como irritación o liberación de histamina, pueden también alterar las dimensiones de la burbuja. La duración de la burbuja puede ser una función de la distribución de la absorción y la aclaramiento de los componentes instilados, tanto individualmente como en combinación. Múltiples burbujas pueden estar o bien solapándose o no solapándose. Las burbujas que no se solapan permiten incrementar el área de administración, pero pueden contribuir a un flujo desequilibrado a puntos individuales de administración dentro de un sistema. Las burbujas que se solapan pueden contribuir a incrementar la distensión del espacio de tejido y dar como resultado un mejor equilibrio de la presión de perfusión pero limita los beneficios del volumen de fluido incrementado.

35 El dispositivo esta construido para penetrar capas seleccionadas de la dermis de un sujeto hasta una profundidad deseada. La profundidad deseada de penetración está determinada usualmente por la sustancia que va a ser suministrada o extraída y el lugar objetivo. De esta manera, una sustancia puede ser suministrada, absorbida y utilizada por el cuerpo sustancialmente sin dolor o incomodidad para el sujeto.

40 Las ventajas y otras características destacadas de la invención quedarán patentes a partir de la descripción detallada que sigue la cual, tomada en conjunto con los dibujos anexos, describe realizaciones preferidas de la invención.

45 **Breve descripción de los dibujos**

Lo que sigue es una breve descripción de los dibujos.

50 La Figura 1 es una vista en perspectiva del dispositivo de acuerdo con una realización de la invención para tomar muestras o suministrar una sustancia a través de la piel de un sujeto.

La Figura 2 es una vista agrandada de la cara inferior del dispositivo mostrado en la Figura 1.

55 La Figura 3 es una vista en alzado lateral que muestra el dispositivo de la Figura 1 en contacto superficial con la piel de un sujeto.

La Figura 4 es una vista de la forma de la burbuja formada después de la aplicación del dispositivo de la figura 3.

La Figura 5 es una vista de la cara inferior de otra realización del dispositivo.

60 La Figura 6 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de una realización alternativa del dispositivo.

La Figura 7 es una vista en perspectiva de la realización del dispositivo mostrada en la Figura 6.

65 La Figura 8 muestra vistas en perspectiva de la cara superior y de la cara inferior de otra realización del dispositivo.

La Figura 9 es una vista en perspectiva agrandada de la cara inferior de otra realización del dispositivo.

La Figura 10 es una vista en perspectiva de las caras superior e inferior de otra realización del dispositivo.

## ES 2 329 781 T3

La Figura 11 es una vista en perspectiva de las caras superior e inferior de otra realización del dispositivo.

La Figura 12 es una vista en perspectiva de las caras superior e inferior de otra realización adicional del dispositivo.

5 La Figura 13 es una vista en perspectiva del dispositivo de la Figura 12 con componentes adicionales ensamblados.

La Figura 14 es una vista en perspectiva de las caras superior e inferior de otra realización del dispositivo.

10 La Figura 15 es una vista en perspectiva de las caras superior e inferior de otra realización más del dispositivo.

La Figura 16 es una vista en perspectiva de otra realización del cabezal del miembro de acceso dérmico del dispositivo.

15 La Figura 17 es una tabla de resultados de un experimento que indica la efectividad de un aspecto de la presente invención.

La Figura 18 es una tabla de resultados de un experimento que indica la efectividad de un aspecto de la presente invención.

20 La Figura 19 es una tabla de resultados de un experimento que indica la efectividad de un aspecto de la presente invención.

### **Descripción detallada de un ejemplo de realización de la presente invención**

25 Una realización preferida de la invención es discutida con detalle más abajo. Aunque se discuten ejemplos específicos de realización, debe entenderse que ésta es dada sólo con propósito ilustrativo. Una persona experta en la técnica fundamental reconocerá que pueden usarse otros componentes y configuraciones sin salir del alcance de la invención.

30 Refiriéndose a los dibujos, particularmente a las Figuras 1 y 2, un primer ejemplo de realización de la invención se describe ahora. Como se describe aquí y se muestra en todas las figuras, características idénticas o análogas son indicadas por los mismos números de referencia.

35 Un dispositivo 10 de acuerdo con la presente invención tiene un cuerpo 12 y miembros de acceso dérmico 14. El dispositivo 10 opcionalmente incluye un tubo 21 para suministrar fluido a o para extraer fluido del cuerpo 12 del dispositivo.

40 El cuerpo 12 tiene un perfil bajo para quedar plano contra la piel de un sujeto. El perfil plano del cuerpo 12 proporciona facilidad de fijación a la piel y menor obstrucción al sujeto. El perfil bajo puede ser obtenido reduciendo el espesor del cuerpo 12. En la realización mostrada, el cuerpo 12 tiene sustancialmente forma de disco circular aunque, en realizaciones alternativas, el cuerpo 12 puede tener una forma no circular u otra forma más angular o ser ligeramente arqueada. Como ejemplo, el diámetro del cuerpo 12 circular es preferiblemente de unos 1-10 cm o menos, aunque pueden usarse otros tamaños y formas. Pueden fabricarse realizaciones con diámetros de 5 mm o menores.

45 El cuerpo 12, como se muestra en la Figura 2, tiene un borde 16 lateral exterior circular, una cara superior 20 y una cara inferior 18. El borde 16 lateral exterior preferiblemente tiene una superficie redondeada. La superficie redondeada ayuda a controlar la distribución de presión sobre el dispositivo 10 y el sujeto durante su aplicación. Inclinar y contornear ayudan a tensar la piel en una velocidad controlada para permitir a los miembros de acceso dérmico 14 penetrar la piel con menos fuerza de la que se requeriría de otra manera.

50 Uno o más canales 22 de fluido están previstos en el cuerpo 12. El canal 22 de fluido tiene un extremo de entrada 24 abierto. Un miembro de acoplamiento 26 se proporciona de forma opcional para acoplar un mecanismo de suministro de fluido al cuerpo 12 en el extremo de entrada 24 abierto. Alternativamente, no se proporciona miembro de acoplamiento alguno y el mecanismo de suministro de fluido está fijado directamente al cuerpo 12. Opcionalmente, el eje del canal 22 de fluido se extiende sustancialmente en paralelo al plano del cuerpo 12. De esta manera, el cuerpo 55 12 mantiene una configuración de perfil bajo sustancialmente plano. Por supuesto, otras disposiciones del miembro de acoplamiento 26 y del canal 22 de fluido son posibles.

60 En la realización mostrada en las Figuras 1 y 2, la cara inferior 18 del cuerpo 12 tiene primera 28 y segunda 30 áreas superficiales. La primera área superficial 28 está elevada desde el cuerpo 12 con respecto a la segunda área superficial 30. Así, la segunda área superficial 30 define un área rebajada sobre la cara inferior 18 en relación con la primera área superficial 28.

65 Se proveen protuberancias 32 elevadas en la segunda área superficial 30 rebajada. Como un ejemplo de realización, cada protuberancia 32 puede estar conformada como una protuberancia elevada cónica. Como una alternativa, otras formas tales como formas cilíndricas pueden usarse. Opcionalmente, una protuberancia 32 cónica elevada puede tener una superficie superior plana para formar una meseta cónica o tronco de cono inferior. Como una alternativa, pueden usarse otras formas y contornos de la superficie superior.

## ES 2 329 781 T3

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, la segunda área superficial 30 comprende un área 34 rebajada central, preferiblemente localizada en el centro de la cara inferior 18 y áreas 36 rebajadas sustancialmente circulares rodeando a cada una de las protuberancias 32. En una realización, la segunda área superficial 30 rebajada, que incluye el rebajo central 34 y otros rebajos 36, está rebajada en alrededor de 1 mm con respecto a la primera área superficial 28 circundante, aunque la profundidad del rebaje puede variar desde unos 0,1 mm y menos hasta unos 10 mm. Como ejemplo, los rebajos 36 que rodean a cada una de las protuberancias son de unos 5 mm de diámetro, aunque el diámetro del rebajo puede variar, por ejemplo, hasta unos 50 mm. Los rebajos 36 típicamente proporcionan un área para que se forme la burbuja. El diámetro y la disposición de los rebajos 36 y la correspondientes protuberancias 32 pueden depender de las características de suministro deseadas. Pueden diseñarse otras disposiciones de los rebajos adecuadas dependiendo de las características de la burbuja deseadas, del volumen de sustancia que se debe suministrar, de la velocidad de suministro de la sustancia y de otros factores. Como opción, el diámetro del rebajo 36 que rodea a cada una de las protuberancias 32 puede ser calculado por un método ordinario en la técnica basándose en el volumen y la velocidad del fluido administrado.

Como se muestra en la Figura 2, las tres protuberancias 32 y las correspondientes áreas rebajadas 36 están espaciadas a 120° unas con respecto a las otras en la cara inferior 18, aunque las disposiciones pueden variar. Algunas de las disposiciones alternativas se muestran en otras realizaciones y se discuten aquí. En la realización mostrada, el centro de cada protuberancia 32 está espaciado igualmente a una distancia de unos 7,5 mm desde el centro de la cara inferior 18, aunque, como se discutió más arriba, pueden usarse otras disposiciones dependiendo de las características de suministro deseadas. Como ejemplo, las protuberancias 32 son de unos 2 mm de diámetro en la parte superior de las protuberancias 32 y pueden tener una inclinación lateral de 10° aproximadamente desde la parte superior hasta la base. La inclinación lateral de las protuberancias 32 puede variar, por ejemplo, en un rango desde 0° hasta 60°. La forma y tamaños de las protuberancias 32 pueden variar, aunque típicamente, el diámetro de la parte superior de la protuberancia variará en el rango desde 0,5 mm o incluso menor hasta unos 10 mm. El diámetro y la forma de las protuberancias 32 pueden estar basados, por ejemplo, en los requerimientos de asiento del miembro de acceso dérmico.

En la realización mostrada, se provee un miembro de acceso dérmico 14 en cada una de las protuberancias 32 cónicas, aunque pueden proveerse múltiples miembros de acceso dérmico 14 en cada una de las protuberancias cónicas. Así, en la realización mostrada en la Figuras 1 y 2, se proveen tres miembros de acceso dérmico 14.

La superficie superior de la protuberancia cónica elevada puede estar ligeramente elevada con respecto a la primera área superficial 28, enrasada con la primera área superficial 28 o ligeramente rebajada con respecto a la primera área superficial 28. Se entiende que las alturas relativas de las respectivas superficies puede variar dependiendo de la formación de burbuja deseada, las características de tensado de la piel y los requerimientos de asiento del miembro de acceso dérmico. Como ejemplo de realización, la primera área superficial 28 estará ligeramente más baja que la parte superior de las protuberancias 33, por ejemplo, 0,25 mm más corta.

Fuera de la primera área superficial 28, el dispositivo 10 hace un chaflán hacia el borde exterior 16 para impedir o reducir el efecto borde, definido como la presión aplicada al borde exterior del dispositivo que puede impedir el funcionamiento del dispositivo 10 o causar incomodidad al sujeto.

En la realización mostrada, cada uno de los miembros de acceso dérmico se extiende alrededor de 1 mm desde la parte superior de la protuberancia 32 permaneciendo de unos 5 mm hasta unos 2 cm del miembro de acceso dérmico en el interior de la protuberancia 32. En un ejemplo de realización, el dispositivo usa miembros de acceso dérmico 14 huecos. Las puntas de los miembros de acceso dérmico pueden ser biseladas, por ejemplo, con un ángulo de bisel simple de aproximadamente 15-35°, preferiblemente 28°.

Como se muestra en la Figura 2, el canal 22 de fluido se extiende entre la entrada 24 y las protuberancias 32 para suministrar una sustancia a los miembros de acceso dérmico 14 o para dirigir una sustancia extraída de un sujeto hasta un recipiente de recogida adecuado. En una realización, la cara superior 20 del cuerpo 12 define el canal 22. Opcionalmente, el canal 22 está abierto con respecto a la cara superior 22. El canal 22 se extiende desde la abertura de entrada 24 hasta cada uno de los miembros de acceso dérmico 14. En la realización mostrada, el canal 22 incluye un canal central 23 desde la entrada 24 hasta el centro de la cara superior 20 y se extiende desde el centro hacia fuera hasta cada protuberancia 32.

El dispositivo 10 puede incluir también una porción de tapa (no mostrada en las Figuras 1 y 2) para tapar el canal 22. La porción de tapa puede estar pegada al cuerpo 17 con adhesivo endurecido por UV u otro mecanismo de fijación.

En la realización mostrada, el tubo 21 suministra fluido al canal 22. El tubo 21 está fijado al extremo de entrada 24 del cuerpo 12. El tubo 21 puede estar pegado al miembro de acoplamiento 26. Opcionalmente, el tubo 21 incluye un tubo de catéter 16 gauge (1,66 mm) con una conexión luer (no mostrada). El otro extremo del tubo puede conectarse a un dispositivo de suministro o de recepción. El dispositivo de suministro puede ser una jeringa (no mostrada), un dispositivo de suministro de monodosis o una bomba de dosificación adecuada o dispositivo de perfusión (no mostrado) para suministrar una sustancia al dispositivo 10 a una velocidad controlada. Este método puede también usarse para extraer una sustancia de un sujeto.

En un ejemplo de realización, el canal 22 es menor que el tubo 21 que alimenta al canal 22, pero significativamente mayor que los diámetros de salida de los miembros de acceso dérmico 14 para que no se produzcan altas presiones

## ES 2 329 781 T3

innecesarias. El tubo no debe ser el factor limitador del flujo de sustancia a través del dispositivo. Opcionalmente, el tamaño y la configuración del miembro de acceso dérmico y la disposición de los rebajos son los factores primarios para controlar el suministro de la sustancia. El cuerpo 12 del dispositivo de suministro está diseñado preferiblemente para suministrar fluidos en el rango desde unos 137,90 hPa-344,74 hPa (2-5 psi) hasta unos 13.790 hPa (200 psi), por ejemplo, 3.447,38 hPa-5.171,07 hPa (50-75 psi). El cuerpo 12 puede también estar diseñado para suministrar a presiones más altas y más bajas. El cuerpo y todos los accesorios y componentes del dispositivo deben ser suficientemente rígidos para soportar presiones en el dispositivo sin flexión o pérdida de estanqueidad al líquido.

El dispositivo 10 puede ser atado con la cinta 38, o fijado de otra manera, al sujeto durante la aplicación. Alternativamente, el dispositivo puede ser mantenido manualmente en su lugar sin ningún otro mecanismo de fijación. El dispositivo 10 puede también estar diseñado y/o ser fabricado con la cinta u otro mecanismo de fijación adecuado, del tipo de un adhesivo, como parte del dispositivo 10. Opcionalmente, el dispositivo puede ser instalado o incorporado a un dispositivo aplicador para aplicar mecánicamente el dispositivo al usuario.

La Figura 3 ilustra el dispositivo de suministro de la Figuras 1 y 2 en uso, atada al sujeto 40. La Figura 4 muestra la forma de la burbuja que resulta de la aplicación mostrada en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 4, la aplicación de esta realización del dispositivo de suministro da como resultado una forma de tres burbujas.

La Figura 5 muestra otra realización del dispositivo. Esta realización es similar a la realización previa. Sin embargo, en vez del cabezal de tres miembros mostrado en las Figuras 1-3, el dispositivo mostrado en la Figura 5 incluye un cabezal de seis miembros con seis protuberancias 32 y seis miembros de acceso dérmico 14.

La Figura 6 muestra otra realización del dispositivo. Aparte de las diferencias discutidas más abajo e ilustradas en las Figuras, esta realización es similar a las otras realizaciones. Esta realización es un dispositivo 10 de suministro de miembro único con una protuberancia 32 y un miembro de acceso dérmico 14. El dispositivo 10 mostrado en la Figura 6 también difiere de los dispositivos de las Figuras 1-5 en que se provee una aleta 44 para la aplicación de adhesivo.

En el ejemplo mostrado en la Figura 6, el cuerpo 12 tiene opcionalmente unos 3,8 cm o menos de diámetro, por ejemplo, unos 1,2 cm. La protuberancia 32 está conformada en el centro de la cara inferior 18 de la segunda área 30 rebajada. En esta realización, el área rebajada central y el área rebajada circular son la misma área 30 porque solo se provee una protuberancia 32 situada en el centro. Un miembro de acceso dérmico está instalado en la protuberancia 32.

Un chafán 42 se extiende hasta el borde del dispositivo. El chafán 42 ayuda a asegurar que se aplica la presión apropiada al miembro de acceso dérmico 14 e impide cualquier efecto adverso del borde del dispositivo durante el suministro.

En la realización mostrada, la aleta 44 rodea el borde 45 para la aplicación de un anillo adhesivo 46. La aleta 44 puede, por ejemplo, extenderse alrededor de 1 cm más allá del borde del dispositivo. La aleta puede ser rígida o flexible y puede estar diseñada para extenderse tan lejos como sea necesario más allá del borde del cuerpo 12, dependiendo del nivel necesario de fijación y de su colocación sobre el sujeto. La aleta 44 debe estar ligeramente rebajada con respecto a las primeras áreas 28 para compensar el espesor del adhesivo 46 y para minimizar o eliminar la interferencia con la área de suministro. Por ejemplo, la aleta puede estar rebajada 1 mm aunque la cantidad que está rebajada la aleta 44 puede variar. Generalmente, el adhesivo 46 debe ser colocado a una distancia del lugar de suministro, preferiblemente, tan lejos como sea práctico, para no interferir con las características de suministro.

El adhesivo 46 es preferiblemente un adhesivo sensible a la presión capaz de fijar el dispositivo 10 a la superficie de la piel de un sujeto y, preferiblemente, es aplicado directamente a la aleta 44. El adhesivo 46 puede ser una cinta de espuma adhesiva de doble cara que tiene una cara pegada a la aleta 44. El dispositivo 10 está preferiblemente empaquetado con una hoja de liberación) que cubre el adhesivo 46 y que puede ser retirada inmediatamente antes del uso. Como alternativa, puede usarse cualquier medio adecuado para mantener el contacto superficial biológico del dispositivo con un sujeto.

La aleta 44 y el sistema de adherencia 46 puede también preverse en otras realizaciones.

La cara superior 20 del cuerpo define un canal 22 para la inserción de un tubo 21 para suministrar el fluido. Esta característica puede estar presente en las otras realizaciones, aunque no se muestre claramente en las figuras previas. El canal 22 puede extenderse desde el borde del cuerpo 12 principal hasta el centro de la cara superior 20 del cuerpo 12 y está en comunicación de fluido con el miembro de acceso dérmico 14. En el ejemplo de realización, el tubo se extiende en el interior del cuerpo hasta un tope por estrechamiento en el canal. No obstante, el dispositivo puede diseñarse con el tubo que se extienda sólo hasta el borde del dispositivo o todo el trayecto a través del canal hasta los miembros de acceso dérmico. El canal 22 puede tener, por ejemplo, alrededor de 1 mm de diámetro, aunque el canal puede ser modificado dependiendo de las características de suministro deseadas, que incluyen la velocidad y el volumen de suministro. El canal 22 puede estrecharse tanto como sea necesario para reducir cualquier espacio muerto dentro del dispositivo pero fuera del tubo. Por ejemplo, el canal puede tener, por ejemplo, 0,5 mm de diámetro o menos. El espacio muerto tiene como resultado sustancia perdida que permanece en el dispositivo y no se suministra al sujeto y/o requiere más presión de la que sería necesaria de otro modo para suministrar la sustancia al sujeto. La cara superior 20 del cuerpo 12 también tiene un área 52 elevada en el centro de la cara superior 20. La área 52 elevada

## ES 2 329 781 T3

tiene una pared o reborde 50 que rodea el canal 22 de fluido para aumentar la estanquidad del canal 22 y para impedir que cualquier adhesivo penetre por capilaridad en el interior del canal de fluido durante el ensamblado. Como ejemplo, el reborde 50 puede tener una altura de unos 0,5 mm.

5 Una porción de tapa 47 se provee para sellar el canal 22 de fluido. La porción 47 de tapa tiene una cara interna y una cara externa (no mostrada). Preferiblemente, la porción de tapa 47 es circular con un rebajo 49 en la cara interna que acomoda el área elevada (no mostrada en las Figuras 6 y 7) de la cara superior 20 del cuerpo 12. Como ejemplo, la porción de tapa 47 puede tener un diámetro que se corresponda con el cuerpo 12 del dispositivo 10. El rebajo 49 puede ser suficientemente profundo como para acomodar el área elevada correspondiente del cuerpo. El rebajo 49 y el  
10 área 52 elevada del cuerpo actúan como una ayuda de localización para la colocación de la porción de tapa. El interior de la porción de tapa 47 puede también definir una ranura (no mostrada) la cual case con el reborde 50 de la cara superior 20 del cuerpo 12. Preferiblemente, la ranura es más somera que el reborde 50 para impedir cualquier posible penetración por capilaridad de adhesivo. El reborde 50 de la cara superior 20 permite la localización y alineamiento de la porción de tapa 47. La porción de tapa 47 y el área elevada 52 pueden también estar diseñadas para tener en  
15 cuenta el adhesivo usado para adherir la porción de tapa al cuerpo 12. La porción de cuerpo 47 define la mitad de de acoplamiento del canal 22 de fluido para permitir una inserción libre de obstrucciones del tubo 24. La porción de tapa 47 puede ser de un espesor suficiente para ayudar a reducir la flexión de la porción de tapa cuando se ejerce presión sobre ella. Como opción, la porción de tapa 47 no debe ponerse sobre la aleta 44 sino, en cambio, sobre el cuerpo, el cual, como se discutió más arriba, es de diseño rígido para impedir la flexión.

20 Puede proveerse una cubierta protectora 48 para proteger el miembro de acceso dérmico 14 antes de la utilización. Como se muestra en la Figura 6, la cubierta protectora 48 puede tener una tapa con lengüeta y con tres ranuras que permiten que sea encajada a presión en el interior del diámetro del anillo adhesivo. Alternativamente, la cubierta protectora 48 puede tener cualquier diseño adecuado que proteja el miembro de acceso dérmico antes de su utilización.

25 La Figura 7 muestra el dispositivo de la Figura 6 ensamblado.

La Figura 8 muestra otra realización de la invención. Esta realización es similar a la realización mostrada en la Figura 6. La cara inferior 18 del cuerpo tiene un cabezal de seis miembros con seis protuberancias 32 y seis miembros de acceso dérmico 14. La cara inferior 18 tiene una primera área superficial 28 elevada y una segunda área superficial  
30 rebajada. Las protuberancias 32 están previstas en la segunda área superficial 30. La cara inferior 18 también tiene una superficie 42 achaflanada que se extiende desde la primera superficie 28 hasta el borde 43. Se provee una aleta 44 para la aplicación de adhesivo. La Figura 8 muestra también la cara superior 20 del cuerpo 12. Se muestra el canal 22 de fluido que se extiende desde el puerto 24 de entrada en el borde del cuerpo hasta el centro del cuerpo 12. El canal 22 de fluido se extiende también desde el centro del dispositivo hasta cada una de las protuberancias 32 para suministrar fluido a los miembros de acceso dérmico 14. Se puede proveer una porción de tapa (no mostrada) para encerrar el canal abierto.

35 La Figura 9 es una vista en perspectiva agrandada de la cara inferior de otra realización. La cara inferior 18 del cuerpo 12 mostrada en la realización de la Figura 9 es similar al dispositivo mostrado en la Figura 7. La realización de la Figura 9 es un cabezal de miembro único con una única protuberancia 32. En vez de ser una protuberancia cónica, la protuberancia 32 tiene brazos que se extienden a 120° entre sí. El dispositivo de la Figura 9 tiene una primera área superficial 28 de tres porciones y un borde 16 que hace chaflán hacia la aleta 44.

40 Como lo muestra la protuberancia alternativa mostrada en la Figura 9, las protuberancias de cualquiera de las realizaciones pueden tener cualquier forma o disposición adecuadas para obtener resultados óptimos. Por ejemplo, las protuberancias pueden tener configuraciones geométricas cilíndrica, piramidal u otras. Como otra alternativa, las protuberancias pueden estar dispuestas como un tipo de manguito que soporta el miembro de acceso dérmico el cual se retrae durante la aplicación. Las protuberancias pueden estar dispuestas sobre una región flexible en charnela, del tipo de membranas flexibles o polímeros termosensibles, los cuales también se retraen en la dirección longitudinal durante la aplicación. Además, la superficie superior de la protuberancia puede ser plana, cóncava o convexa. Alternativamente, el miembro de acceso dérmico puede estar soportado directamente sobre la segunda área superficial sin ninguna protuberancia o con una protuberancia que proporcione un soporte mínimo.

45 La Figura 10 es una vista en perspectiva de las caras superior 20 e inferior 18 de otra realización de la presente invención. El dispositivo mostrado en la Figura 10 es un cabezal de tres miembros con tres protuberancias. En vez de tener un canal longitudinal definido en la cara superior del cuerpo, que se extiende desde el borde del dispositivo hasta un miembro de acceso dérmico, la realización de la Figura 10 tiene canales 25 individuales en comunicación de fluido con los miembros de acceso dérmico (no mostrados en la Figura 10). En la realización mostrada, los canales  
50 25 individuales se extienden directamente en perpendicular desde la cara superior 20 hasta las protuberancias 32 y los miembros de acceso dérmico. Cualquier mecanismo adecuado, tal como una jeringa o una bomba, puede ser usado para suministrar o extraer fluido de los canales 25 individuales. Los canales 25 individuales pueden ser útiles para suministrar diferentes fluidos a un sujeto o suministrar fluidos a diferentes presiones. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 10, tres medios de suministro independientes podrían suministrar fluido al dispositivo.

55 La Figura 11 es una vista en perspectiva de las caras superior 20 e inferior 18 de otra realización de la presente invención. El dispositivo mostrado en la Figura 11 es un cabezal de tres puntos con tres protuberancias 32. En vez de tener un canal longitudinal definido en la cara superior del cuerpo que se extiende desde el borde del dispositivo

## ES 2 329 781 T3

hasta el miembro de acceso dérmico, la realización de la Figura 11 tiene un depósito 23 definido en la cara superior 20. El fluido es introducido desde el canal longitudinal relativamente más corto al interior del depósito 23. El fluido es comunicado desde el depósito 23 hasta el interior del miembro de acceso dérmico (no mostrado en la Figura 11).

5 Las Figuras 12-15 muestran otras realizaciones más del dispositivo. En general, las realizaciones mostradas en las Figuras 12-15 son más pequeñas que las mostradas en las Figura 1-3 y 5-11.

10 El dispositivo 10 mostrado en las Figuras 12 y 13 es un cabezal de tres miembros con una cara inferior 18 que tiene tres protuberancias 32 y una aleta 44. Como se muestra en la Figura 12, los miembros de acceso dérmico no han sido instalados aún. La cara superior 20 tiene una porción 54 elevada al menos en parte que define pasos de fluido hacia las protuberancias y está configurada para recibir un conjunto de tapa 53. El conjunto de tapa 53 y el tubo 21 para suministrar el fluido al paciente durante la utilización se muestran en la Figura 13.

15 Como ejemplo, el dispositivo 10 mostrado en las Figuras 12 y 13 tiene un espesor de unos 5 mm y un diámetro de unos 18 mm con la aleta 44. El cuerpo hace un chaflán a 45° hacia la aleta 44. Las protuberancias 32 se extienden ligeramente por encima de la primera área superficial 28 elevada, por ejemplo unos 0,2-0,3 mm por encima de la primera área superficial 28. La cara superior de cada una de las protuberancias 32 tiene un diámetro de unos 2 mm. Las protuberancias 32 están espaciadas igualmente alrededor del centro de la cara superior 20 y la distancia desde el centro de una protuberancia 32 hasta el centro del dispositivo 10 es 2,5 mm.

20 El dispositivo 10 mostrado en la Figura 14 es un dispositivo de miembro de acceso dérmico único con una cara inferior 18 que tiene un único miembro de acceso dérmico instalado en la protuberancia 32. La cara superior 20 tiene una porción elevada 54 al menos en parte que define un paso de fluido hacia la protuberancia y está configurada para recibir un conjunto de tapa (no mostrado).

25 A modo de ejemplo, el dispositivo mostrado en la Figura 14 tiene unos 5 mm de espesor y un diámetro de unos 18 mm con la aleta 44. La protuberancia 32 se extiende ligeramente por encima de la primera área superficial 28 elevada, por ejemplo unos 0,2-0,3 mm por encima de la primera área superficial 28. La cara superior de la protuberancia 32 tiene un diámetro de unos 2 mm.

30 El dispositivo 10 mostrado en la Figura 15 es un cabezal lineal de tres miembros de acceso dérmico con una cara inferior 18 que tiene tres protuberancias 32. La cara superior 20 tiene una porción elevada 54 al menos en parte que define un paso de fluido hacia las protuberancias y está configurado para recibir un conjunto de tapa (no mostrado). Los miembros de acceso dérmico no están aún instalados en la Figura 15. Tanto el dispositivo 10 como el cuerpo 12 son elípticos.

35 A modo de ejemplo, la realización elíptica del dispositivo 10 mostrada en la Figura 15 tiene un espesor de unos 5 mm y tiene una longitud de unos 19 mm y una anchura de unos 23 mm. El cuerpo 12 tiene una longitud de unos 15 mm y una anchura de unos 9 mm. Las protuberancias 32 se extienden ligeramente por encima de la primera área superficial 28 elevada, por ejemplo 0,2-0,3 mm por encima de la primera área superficial 28. Las caras superiores de las protuberancias 32 tienen un diámetro de unos 2 mm y el centro de las protuberancias está espaciado unos 3 mm desde una protuberancia adyacente.

40 Otra realización del cabezal de miembro de acceso dérmico se muestra en la Figura 16. Éste incluye un cabezal de miembro de acceso dérmico con un distribuidor 33 para sostener las protuberancias 32 y los miembros de acceso dérmico 14 que tiene una cara rectangular y una forma generalmente paralelepípedica. Típicamente, la realización mostrada en la Figura 16 está integrada en el dispositivo 10. Aparte de las protuberancias, la realización de la Figura 16 tiene una cara plana. La cara puede tener una longitud de unos 4,8 mm y una anchura de unos 11 mm. Las protuberancias tienen una disposición lineal y están espaciadas unos 3 mm de distancia entre sí. El diámetro de las protuberancias cónicas es relativamente pequeño, por ejemplo, unos 0,95 mm o menor.

45 La disposición y las alturas relativas de los miembros de acceso dérmico, rebajos y protuberancias pueden ser modificadas para cumplir o enfatizar cualquier número que se pretenda de características beneficiosas de la invención. Específicamente, la longitud, anchura y el espaciamiento de los miembros de acceso dérmico puede variar dependiendo del agente farmacéutico que vaya a ser administrado o requerido para penetrar la piel hasta la profundidad óptima para el agente farmacéutico o bioactivo que vaya a ser administrado. El dispositivo de la presente invención maximiza la penetración efectiva de los miembros de acceso dérmico hasta una profundidad objetivo. El dispositivo puede controlar el tamaño de la burbuja. En un dispositivo con múltiples miembros de acceso dérmico, el dispositivo puede ser diseñado para controlar el patrón de la instilación de burbujas individuales y las relaciones de unas con otras. 50 La no comunicación entre miembros de acceso dérmico individuales puede ser significativa para la deposición de grandes volúmenes en un espacio biológico extenso o la deposición de múltiples fluidos o para diseñar el parámetro de presión de un miembro de acceso dérmico. El dispositivo puede ser diseñado para proporcionar un paso para el flujo de fluido suficiente para acomodar la velocidad deseada y la velocidad de fluido que vaya a ser instilada y para minimizar la cantidad de volumen vacío. El dispositivo puede estar diseñado, además, como una función de la forma de la burbuja deseada y para la aplicación de un fluido en un lugar determinado para minimizar la área de aplicación. 65

## ES 2 329 781 T3

En general, el patrón de los miembros de acceso dérmico puede ser diseñado para obtener características deseadas. Típicamente, puede usarse un número mínimo de miembros de acceso dérmico para reducir el dolor o la percepción de dolor por un sujeto, la complejidad o el coste de fabricación, el número de puntos de fallo potencial, la complejidad de la dinámica de los fluidos en el dispositivo y la dosis perdida para volúmenes vacíos en el dispositivo o sistema.

5 El número de miembros de acceso dérmico puede ser incrementado para reducir la posibilidad de pasos de fluidos bloqueados, para incrementar el área de distribución del fluido instilado para acomodar un volumen o una velocidad mayor y para incrementar potencialmente la absorción.

10 Disposiciones alternativas para suministrar fluido a los miembros de acceso dérmico incluyen pero no están limitadas, a depósitos múltiples; un montaje de distribuidor en la cual el fluido es comunicado desde un depósito, a través de canales individuales hasta los miembros de acceso dérmico; y canales independientes. Además, los canales pueden estar provistos de válvulas individuales o en combinación u otros medios para controlar la velocidad del flujo de fluido.

15 Como se discutió más arriba, el número y la disposición de los miembros de acceso dérmico y las protuberancias en cada una de las realizaciones puede depender del rango deseado de volumen de suministro de fluido. Además, la segunda área superficial rebajada que rodea a cada protuberancia puede estar dispuesta basándose en el rango de volumen de suministro de fluido. Por ejemplo, un cabezal de tres miembros que suministra 100  $\mu\text{l}$  de fluido puede tener rebajos que rodean a cada uno de los miembros de acceso dérmico de aproximadamente 5 mm de diámetro. A la inversa, un cabezal de miembro único que suministra 100  $\mu\text{l}$  de fluido puede tener un rebajo que rodea al único

20 miembro de acceso dérmico con un diámetro de aproximadamente 10 mm. Como se discutió más arriba, el tamaño y la disposición de los rebajos dependen de las características de flujo deseadas, que incluyen el volumen y la velocidad de suministro de la sustancia.

También se proporciona un método para suministrar o extraer sustancia a través de la piel. El dispositivo es situado en un lugar elegido sobre la superficie de la piel de un sujeto. El cuerpo es presionado hacia abajo contra la piel con una presión suficiente para causar que los miembros de acceso dérmico penetren las capas de piel. La profundidad de penetración es dependiente de la longitud de los miembros de acceso dérmico, de la separación entre los miembros de acceso dérmico y de las dimensiones del cuerpo, que incluyen la altura de la protuberancia, la presión ejercida sobre el dispositivo y el tensado de la piel que se produce desde el cuerpo.

30

La piel de un sujeto tiene propiedades elásticas que resisten a la penetración por los miembros de acceso dérmico. La piel puede ser estirada por la primera área superficial elevada hasta que la piel está tensa antes de que los miembros de acceso dérmico penetren la piel. Puede aplicarse al dispositivo una presión de penetración hasta que la primera área superficial haga contacto con la piel. Esto favorece la penetración uniforme de la piel por cada uno de los miembros de acceso dérmico. Consecuentemente, cuando el dispositivo está fijado a la piel bien con una aplicación manual o bien con adhesivo, se aplica una presión constante a los miembros de acceso dérmico 14.

35

Se suministra una sustancia al dispositivo y se alimenta a los miembros de acceso dérmico para suministrarla al sujeto. En realizaciones alternativas, una sustancia es extraída del sujeto de una manera similar.

40

Para una inyección de tipo bolus, la separación de los puntos de suministro no es tan importante porque la presión es mayor y el suministro ocurre en cada miembro de acceso dérmico aproximadamente de forma simultánea. La separación entre los miembros de acceso dérmico en la inyección de tipo bolus puede determinar si se forman una única burbuja o múltiples burbujas.

45

Para suministros de baja velocidad, es beneficioso asegurar que los puntos de suministro están espaciados suficientemente cercanos para crear juntos una única burbuja. Cuando comienza el suministro en un miembro de acceso dérmico determinado en un dispositivo de miembros de acceso dérmico múltiples, la presión en ese miembro de acceso dérmico determinado decrece. A presiones de suministro relativamente bajas, si los miembros de acceso dérmico están demasiado separados, el primer miembro de acceso dérmico que forme una burbuja será el paso preferente porque la sustancia que va a ser suministrada seguirá inherentemente el paso de menor resistencia. Así, al tener a todos los puntos alimentando a la misma burbuja, no debe ocurrir el flujo preferente a través de un miembro de acceso dérmico o punto de suministro determinado porque la presión se igualará a través de los miembros de acceso dérmico.

50

El dispositivo de la invención puede permanecer en contacto superficial con la piel durante tiempo suficiente para extraer del o suministrar al sujeto la sustancia deseada. La duración del tiempo que se requiere que el dispositivo esté fijado o en comunicación con la piel del sujeto depende usualmente de la sustancia que está siendo suministrada o extraída, el volumen de la sustancia, el área objetivo de la piel, la profundidad de penetración y el número y separación de los miembros de acceso dérmico. La cantidad de tiempo que el dispositivo está sujeto a la piel puede reducir la cantidad de fugas desde la piel después del suministro del fluido.

55

60

Muchas de las consideraciones en el diseño del dispositivo de la presente invención involucran la colocación apropiada de los miembros de acceso dérmico, que incluye la colocación de los miembros de acceso dérmico a la profundidad apropiada. Específicamente, la farmacocinética (PK) para ciertas clases de medicamentos puede ser mejorada administrando el medicamento en un lugar específico por debajo de la *stratum corneum*.

65

Generalmente, la deposición de tejido intradérmico tiene como resultado una cinética de inicio del fármaco más rápida para la absorción y biodisponibilidad del sistema y una biodisponibilidad incrementada para algunos fármacos.

## ES 2 329 781 T3

Sin embargo, el suministro intradérmico está limitado porque el espacio de tejido intradérmico es altamente compacto y tiene limitaciones para la cantidad total de volumen que puede ser administrada, la velocidad a la cual dicho fluido puede ser administrado y la presión requerida para administrar dicho volumen. En general, la capa subcutánea no está muy bien perfundida por capilares. Por ello, la absorción es tanto más lenta como, en algunos casos, de biodisponibilidad reducida.

Así, la PK que resulta del suministro por acceso dérmico es específica para la profundidad de deposición y el del fluido administrado y tal deposición puede ser controlada mecánicamente por medio del diseño del dispositivo de la presente invención. Se ha mostrado que el suministro de medicamentos a dos profundidades diferentes incrementa los beneficios de PK, por ejemplo, el suministro en ambas áreas subcutánea somera e intradérmica.

La presente invención puede incluir un dispositivo para suministrar el medicamento a dos profundidades diferentes y, específicamente, a dos compartimentos de tejido fisiológico diferentes, tales como subcutáneo somero e intradérmico. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante miembros de acceso dérmico de longitudes diferentes. También se pueden diseñar otros mecanismos geométricos o mecánicos para suministrar fluidos a profundidades diferentes. El dispositivo también puede estar provisto con estrangulador de flujo para suministrar cantidades diferentes de fluido a áreas diferentes.

Para cada una de las realizaciones discutidas aquí, el dispositivo, opcionalmente, es estable a la radiación para permitir la esterilización, si se va a usar radiación. Opcionalmente, el cuerpo debería ser transparente o traslucido para permitir que la luz penetre y cure el adhesivo UV que mantiene fijo el miembro de acceso dérmico. Como otra opción, el cuerpo puede ser opaco y puede usarse un epoxy para fijar el miembro de acceso dérmico. Se resalta que el tener un cuerpo transparente permite al usuario o a otra persona que administre el dispositivo cebar apropiadamente el dispositivo asegurando que no hay un exceso de aire en el dispositivo. Además, el material del cuerpo y de la porción de tapa debería ser lo suficientemente rígido para no flexionar durante las condiciones de uso normal y debería ser capaz de soportar la presión interna del fluido en el rango desde unos 137,90 hPa-344,74 hPa (2-5 psi) hasta unos 13.790 hPa (200 psi) sin fallos o fugas. No obstante, la aleta y el adhesivo pueden ser tan flexibles como sea necesario para una fijación cómoda y segura al sujeto. El material del cuerpo y de la porción de tapa puede seleccionarse para no ser afectado por el fármaco y no tener ningún efecto sobre los fármacos candidatos a ser usados. El material del cuerpo y la porción de tapa debería ser también hipoalergénico.

El dispositivo de la invención puede ser usado, opcionalmente, como un dispositivo de uso un solo uso desechable. El dispositivo puede ser esterilizado y puede ser almacenado en un paquete estéril adecuado.

El asiento adecuado del miembro de acceso dérmico es un aspecto importante de la presente invención. Un asiento acertado del miembro de acceso dérmico se define como la colocación de los miembros de acceso dérmico en la piel de tal forma que el fluido suministrado a través del miembro de acceso dérmico o los miembros de acceso dérmico no fugue por fuera de la piel.

En general, hay cuatro factores que contribuyen a un asiento del miembro de acceso dérmico deseable: la longitud del miembro de acceso dérmico, la geometría de la protuberancia del miembro de acceso dérmico, el sobrerrecorrido del miembro de acceso dérmico y la velocidad del asiento del miembro de acceso dérmico. El sobrerrecorrido se define como la extensión que la cara superior de la protuberancia se extiende más allá del adhesivo u otro mecanismo de fijación del dispositivo, es decir, la cara más inferior del dispositivo. La realización mostrada en la Figura 12 tiene un sobrerrecorrido de alrededor de 1 mm, aunque cantidades mayores o menores de sobrerrecorrido pueden ser adecuadas para asegurar el asiento apropiado del miembro de acceso dérmico, por ejemplo, unos 0,5 mm. Por supuesto, también es importante evitar cualquier obstrucción en la cara del cuerpo.

Se han discutido más arriba ejemplos de realizaciones de la geometría del dispositivo en general y de los distribuidores de miembros de acceso dérmico.

Los experimentos han mostrado que diámetros más pequeños de la protuberancia incrementan la efectividad del asiento del miembro de acceso dérmico. Se creía que la presión local más elevada ejercida por la superficie más pequeña de la protuberancia para una fuerza dada contribuye al asiento beneficioso del miembro de acceso dérmico. Se cree también que el área superficial menor de la cara de la protuberancia tiene un efecto local menor sobre el desarrollo de la burbuja.

En uno de tales experimentos, se aplicó un dispositivo a un sujeto de prueba de cerdo para determinar la efectividad de las protuberancias de diámetro más pequeño comparadas con protuberancias de diámetro más grande. El experimento fue realizado a una presión de suministro constante de 1.027,5 hPa (15 psi), con un bolus de aire de 50  $\mu$ l y con agujas como miembros de acceso dérmico. Las protuberancias son protuberancias cónicas con una superficie superior plana. Los miembros de acceso dérmico se extienden 1 mm por encima de la superficie superior de la protuberancia. Aunque la superficie sea plana en este experimento, como se resalta más arriba, la superficie superior de la protuberancia puede ser cóncava o convexa. Si la superficie superior es cóncava, la longitud del miembro de acceso dérmico se mide desde el borde más externo de la superficie superior hasta la parte superior del miembro de acceso dérmico. Si la superficie superior es convexa, la longitud del miembro de acceso dérmico se mide desde la tangente más superior de la superficie hasta la parte superior del miembro de acceso dérmico.

## ES 2 329 781 T3

En el experimento mencionado anteriormente, las protuberancias de diámetro más pequeño tienen un diámetro de alrededor de 1 mm (0,0375") y las protuberancias de diámetro más grande tienen un diámetro de unos 2 mm (0,075"). El experimento también tuvo en cuenta variar las amplitudes de sobrerrecorrido. Los resultados se muestran en la Figura 17. La columna "sobre" describe la amplitud de sobrerrecorrido en milésimas de pulgada. La columna "fuga" expresa si el ensayo fugó o no. La columna "tipo de burbuja" describe el número y particularidades, si procede. La columna "velocidad media" describe la velocidad de flujo en estado estacionario media calculada en  $\mu\text{l}/\text{min}$ . La velocidad media de un ensayo que fugó es 0. La columna "si no fugó" muestra la velocidad media de los ensayos asentados apropiadamente.

Como puede verse en la Figura 17, las protuberancias de diámetro más pequeño proporcionaron mejor asiento de la aguja. Además, se mostró que el sobrerrecorrido es un factor en el asiento de la aguja. El experimento sugirió que el sobrerrecorrido impide las fugas de forma importante.

De forma interesante, no pareció que el sobrerrecorrido afectara negativamente a las velocidades de perfusión. Esto fue algo sorprendente, dada la experiencia previa con agujas sobreempujado o sobrerrecorridas. Ha sido la experiencia convencional que cuando se usan agujas de 1 mm montadas en un tubo de catéter que empuja el catéter hacia el interior de la piel se afecta significativamente a la presión requerida para infundir a una velocidad dada en un sistema de presión constante. Sin embargo, la amplitud de sobrerrecorrido necesaria para producir este efecto es probablemente mayor que el máximo sobrerrecorrido de 1,0 mm (0,040") visto en este experimento. Esto sugiere una amplitud óptima de sobrerrecorrido la cual puede ser determinada a partir de otros experimentos más.

Se ha mostrado, además, que una velocidad incrementada en la aplicación de los miembros de acceso dérmico puede incrementar la efectividad del asiento.

Un aplicador para aplicar mecánicamente el dispositivo a un paciente puede controlar la velocidad de los miembros de acceso dérmico. Por ejemplo, un aplicador del tipo de un dispositivo de inserción Minimed SOF-SERTER™ o un dispositivo BD INJECT-BASE™ pueden ser modificados para aplicar el dispositivo a un usuario a la velocidad deseada. El dispositivo es empujado hacia la piel mediante muelles contenidos en el aplicador y da como resultado el asiento de los miembros de acceso dérmico en el interior de la piel de un sujeto. Entre otros factores, la fuerza de los muelles determina la velocidad de los miembros de acceso dérmico.

Los experimentos han mostrado que hay una serie continua de rangos de velocidad dentro del cual el asiento del miembro de acceso dérmico mejora con la velocidad, para un tipo de piel dado, masa del distribuidor y agudeza de la aguja.

Experimentos de asiento inicial en cerdos de Yorkshire utilizaron una velocidad de muelle única de unos 875,8 kg/m. Esto permitió que un distribuidor de 1,7 gramos fuera impulsado a unos 6,3 m/s. A esta velocidad, la mayoría de los miembros de acceso dérmico de 1 mm y 3 mm asentaron sin fugar. Sin embargo, un gran número de distribuidores no tuvieron energía suficiente para asentar los miembros de acceso dérmico a la profundidad requerida. Ensayos con distribuidores más pesados, a partir de un diseño de gotero, tuvieron velocidades de unos 3 m/s. A esta velocidad, la mayoría de los miembros de acceso dérmico de 1 mm fugaron. De forma similar, la mayoría de los miembros de acceso dérmico de 3 mm produjeron burbujas muy someras. Un montaje de distribuidor usa dos muelles con constantes de muelle de 560,5 kg/m (3,2 lb/in) y tiene menos masa que otros distribuidores. Este montaje de distribuidor permite una velocidad del distribuidor de unos 12 m/s o mayor. Con este montaje, cerca del 100% de los miembros de acceso dérmico asentaron de forma apropiada. De acuerdo con esto, se ha mostrado que, para este montaje, una velocidad de unos 6 m/s a 18 m/s es ideal, opcionalmente, desde unos 6 m/s hasta unos 25 m/s. Se resalta, sin embargo, que estas velocidades resultantes calculadas fueron calculadas basándose en las ecuaciones de conservación de la energía basadas en las fuerzas iniciales conocidas y no tienen en cuenta ninguna fricción dentro del aplicador o la fricción de los miembros de acceso dérmico al pasar a través de la piel. Las velocidades reales en este ejemplo podrían ser mucho menores, por ejemplo, 50% menos.

Un experimento que determina la velocidad de un miembro de acceso dérmico utiliza un aplicador mecánico en el cual se carga un dispositivo con un distribuidor de tres miembros de acceso dérmico. En este experimento, se usan miembros de acceso dérmico de 34 gauge (0,169 mm). Un muelle helicoidal se sitúa en un puesto del distribuidor para tensar el distribuidor en el aplicador. Un montaje de tubo con conexión luer puede suministrar fluido al distribuidor a una presión constante. El aplicador es colocado sobre un cerdo, el aplicador es activado para liberar el muelle para empujar el distribuidor con los miembros de acceso dérmico hasta el interior de la piel y el fluido es suministrado al sujeto. En este experimento, el distribuidor es empujado unos 5 mm. Los siguientes parámetros fueron considerados:

Fuerza de los muelles: Ninguna

Baja: fuerza de muelle inicial 0,454 kg (1 lb),  
fuerza final 0,268 kg (0,5 lb)

Alta: fuerza de muelle inicial 0,972 kg (2 lb),  
fuerza final 0,454 kg (1 lb)

## ES 2 329 781 T3

Dispositivo: central o lateral.

Adhesivo: Lleno o Ausente (seguridad)

5 Septo: Con o Sin

Longitud del miembro: 1 mm o 3 mm.

10 Los resultados se muestran en la Figura 18. Como puede verse, el asiento de la aguja se incrementa con la velocidad.

Lo que sigue es una descripción de otro experimento que demuestra la importancia de la velocidad del miembro de acceso dérmico. Los ensayos fueron realizados para determinar la disposición de asiento de miembro de acceso dérmico más efectiva entre un microinfusor de empuje lateral y un infusor de de gotero. El distribuidor gotero (“pesado”) pesa unos 7,8 gramos y el distribuidor de empuje lateral pesa unos 0,4-0,6 gramos. Por ello, para un muelle o juego de muelles dado usado para empujar el distribuidor, el diseño del gotero será al menos 10 veces más lento en su velocidad inicial que el diseño de empuje lateral. Para este experimento, distribuidores que pesaban alrededor de 1,7 gramos se usaron como distribuidores “ligeros”. Los resultados se muestran en la Figura 19. Para miembros de acceso dérmico de 3 mm, los distribuidores ligeros tuvieron una velocidad de flujo media unas tres veces mayor que la de los distribuidores pesados. Esto indica que para agujas de 3 mm, el distribuidor pesado asentó las agujas hasta una profundidad considerablemente más somera que el distribuidor ligero. Esto es así porque se conocen que las perfusiones más someras tienen una mayor contrapresión que las perfusiones más profundas. Las diferencias mostradas en los miembros de acceso dérmico de 1 mm fueron incluso mayores y ninguno de los distribuidores de 1 mm más pesados tuvo un asiento acertado

25 También se ha mostrado que la falta de obstrucciones en la cara del dispositivo incrementa el asiento efectivo del miembro de acceso dérmico. Por ejemplo, el ejemplo de realización mostrado en la Figura 16 tiene una única superficie, es decir, sin las primera o segunda áreas superficiales elevada o rebajada discutidas en las realizaciones previas. La efectividad del asiento de la aguja para una cara del dispositivo libre de obstrucciones se mostró en otro experimento más. El dispositivo de la Figura 16 fue incorporado a un aplicador mecánico para aplicar el dispositivo a un sujeto a una presión constante, volumen constante, longitud del miembro de acceso dérmico constante y amplitud de sobrerrecorrido constante. Las velocidades de fuga para estos ensayos se comparó con la de los ensayos que usaron un dispositivo idéntico al mostrado en la Figura 16, excepto en que el dispositivo tenía paredes que se extendían alrededor de la periferia de la cara inferior del dispositivo, enrasadas con las paredes del elemento con forma de paralelepípedo y a una altura igual a la de las partes superiores de las protuberancias. El dispositivo con las paredes fugó más a menudo que el dispositivo sin paredes. Se determinó que la presencia de una pared en el dispositivo sólo perjudica la fiabilidad de la perfusión. Se cree que la pared limita la amplitud de sobrerrecorrido del dispositivo y, además, impide que la piel en la proximidad inmediata de las protuberancias se enrolle alrededor de las protuberancias. Esto está de acuerdo con los resultados del experimento descrito en la Figura 17 y discutido más arriba.

40 Aunque se han escogido varias realizaciones para ilustrar la invención, se apreciará por los especialistas en la técnica que se pueden hacer a la invención varias adiciones y modificaciones sin salir del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, el cuerpo del dispositivo puede hacerse como una unidad integral de una pieza. En realizaciones alternativas, el cuerpo puede hacerse a partir de secciones o piezas moldeadas por separado y ensambladas juntas. Las secciones moldeadas pueden ser ensambladas usando un adhesivo, por soldadura o mediante el uso de sujeciones mecánicas. Adicionalmente, se puede proveer en el dispositivo cualquier número de miembros de acceso dérmico.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un aparato para suministrar o extraer un fluido a través de al menos una capa de la piel de un sujeto, aparato que comprende:

un dispositivo que comprende

10 un cuerpo (12) que tiene una cara superior (20), una cara inferior (18) separada de la cara superior y un borde lateral (16), cuerpo que define, al menos, un canal (22),

15 en el que la cara inferior (18) incluye una primera área superficial (28) y una segunda área superficial (30) adyacente a y rebajada a una primera distancia desde la primera área superficial, incluyendo, además, la cara inferior (18) al menos una protuberancia (32) elevada dispuesta en la segunda área superficial (30), teniendo la al menos una protuberancia (32) elevada un altura desde la primera superficie (28), altura que es mayor que la primera distancia;

20 al menos un miembro de acceso dérmico (14) provisto en la al menos una protuberancia (32) elevada y que está en comunicación de fluido con el canal para suministrar o extraer el fluido, extendiéndose el al menos un miembro de acceso dérmico (14) al menos 1 mm desde la al menos una protuberancia (32); y

medios (21) para empujar el dispositivo contra la piel a una velocidad calculada de entre unos 6 m/s hasta unos 18 m/s,

25 **caracterizado** porque

el cuerpo (12) tiene un perfil bajo para quedar plano contra la piel de un sujeto, estando dicho cuerpo dotado para su fijación a la piel con menos obstrucción para el sujeto.

30 2. El aparato de la reivindicación 1, en el que la al menos una protuberancia (32) elevada es una protuberancia cónica con una superficie superior plana que tiene un diámetro de menos de 2 mm.

35 3. El aparato de la reivindicación 2, en el que la superficie (28) superior plana tiene un diámetro de alrededor de 1 mm.

4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un miembro de acceso dérmico (14) se extiende unos 3 mm desde la al menos una protuberancia (32).

40 5. El aparato de la reivindicación 1, en el que los medios de empuje empujan el dispositivo contra la piel a una velocidad calculada de unos 12 m/s.

6. El aparato de la reivindicación 1, en el que la segunda distancia es al menos unos 0,5 mm mayor que la primera distancia.

45 7. El aparato de la reivindicación 1, en el que la segunda distancia es al menos alrededor de 1 mm mayor que la primera distancia.

8. El aparato de la reivindicación 1, en el que dichos medios de empuje (21) incluyen un muelle helicoidal.

50 9. El aparato de la reivindicación 1, en el que el dispositivo incluye una pluralidad de protuberancias (32) y se provee un miembro de acceso dérmico (14) en cada una de las protuberancias, y

55 en el que el miembro de acceso dérmico (14) de una determinada protuberancia (32) es de longitud diferente que el miembro de acceso dérmico de otra protuberancia, siendo las longitudes de los miembros de acceso dérmico de longitudes suficientes para suministrar o extraer el fluido de una capa subcutánea de la piel y una capa intradérmica de la piel.

60

65

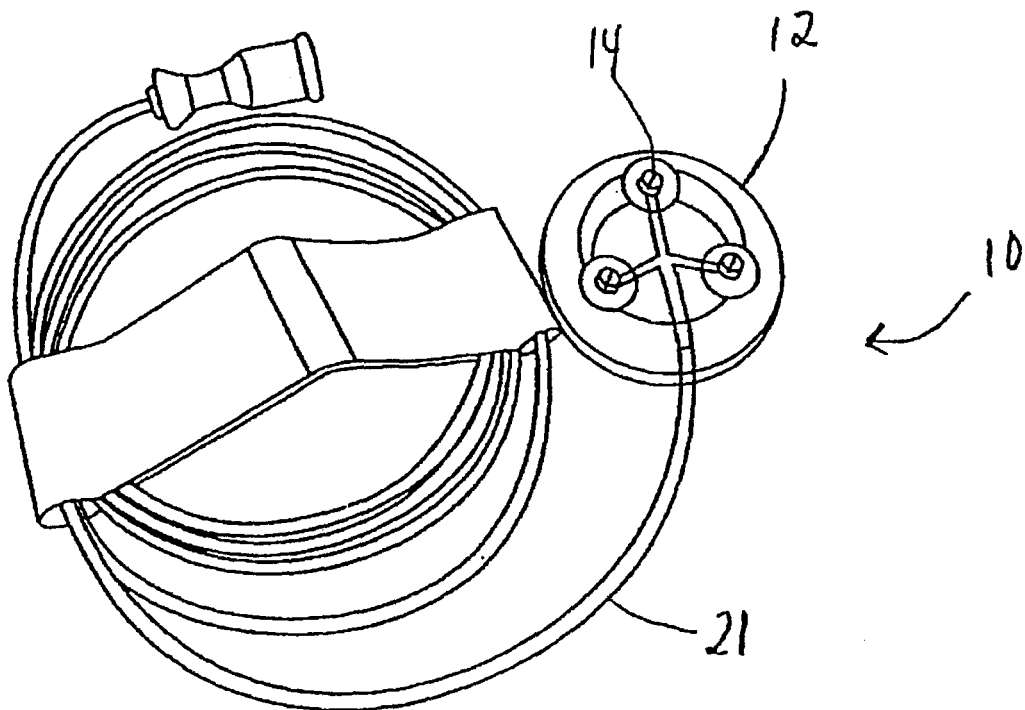
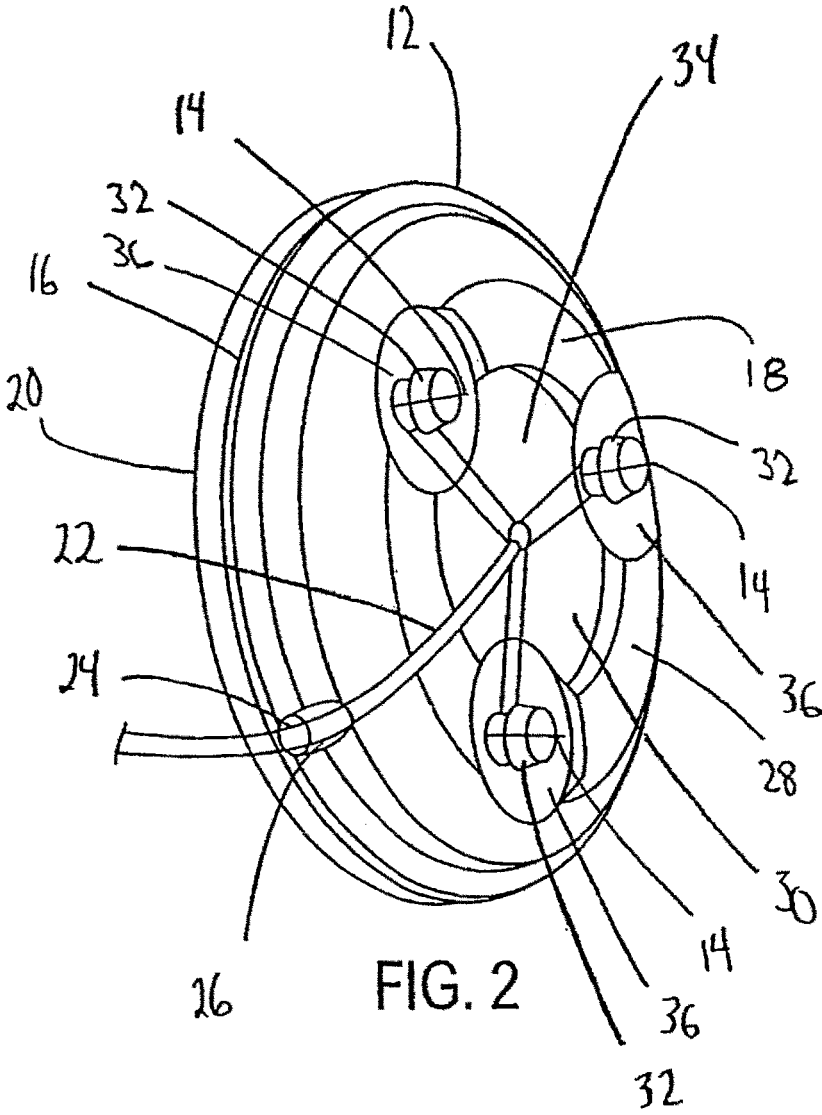
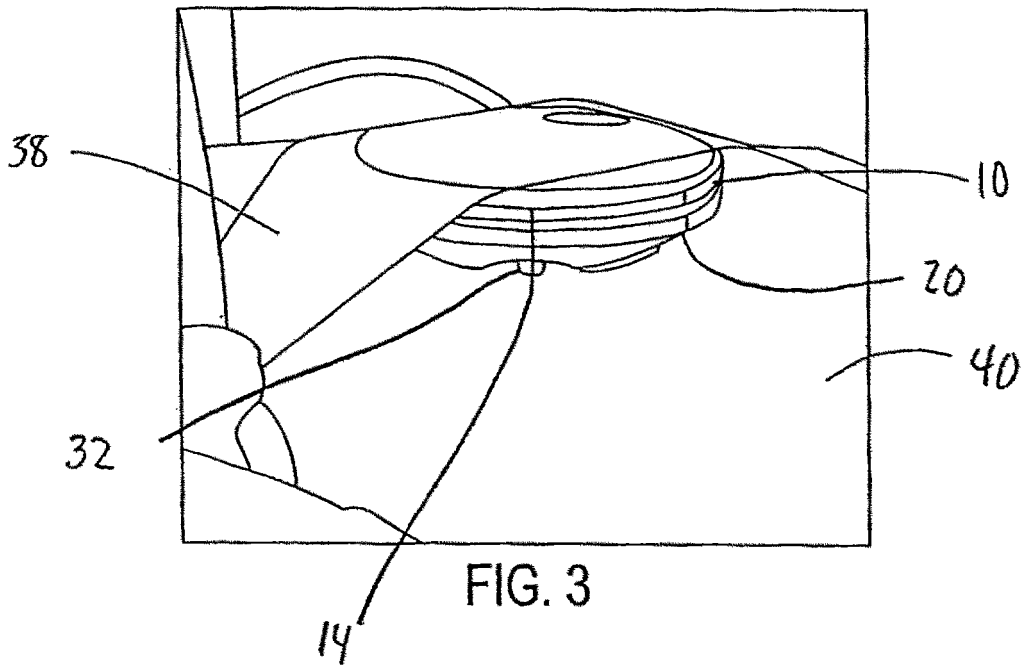


FIG. 1





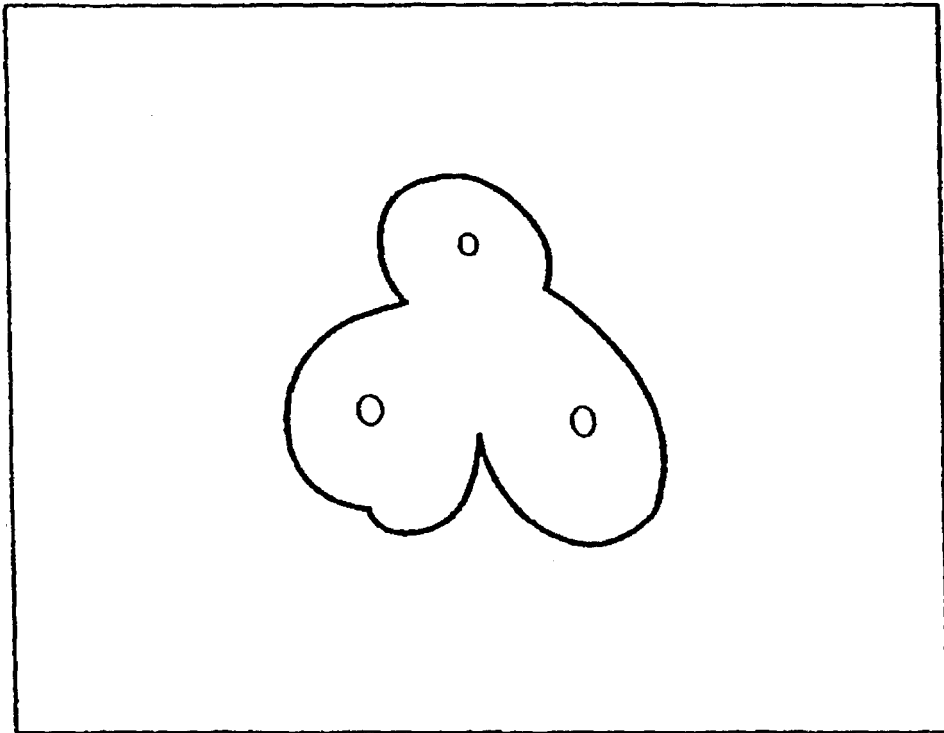


FIG. 4

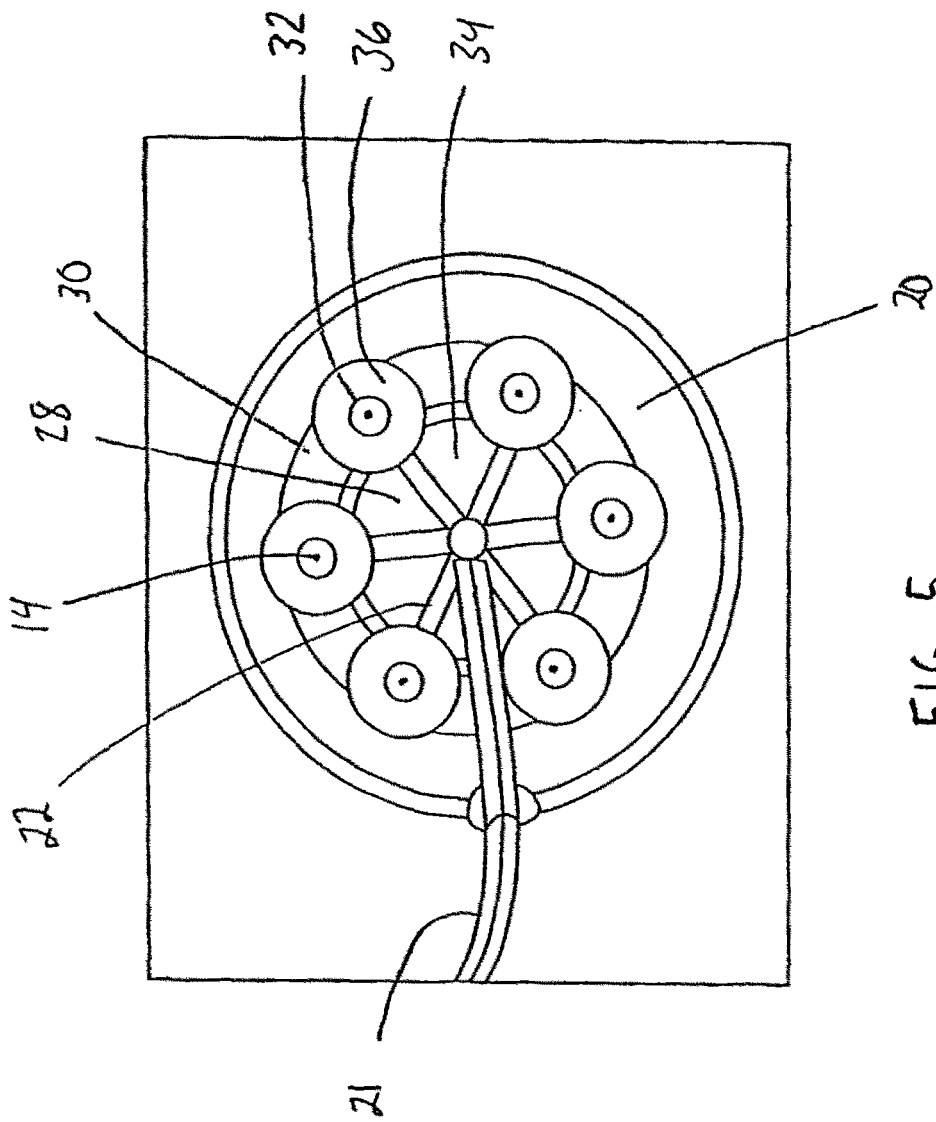


FIG. 5

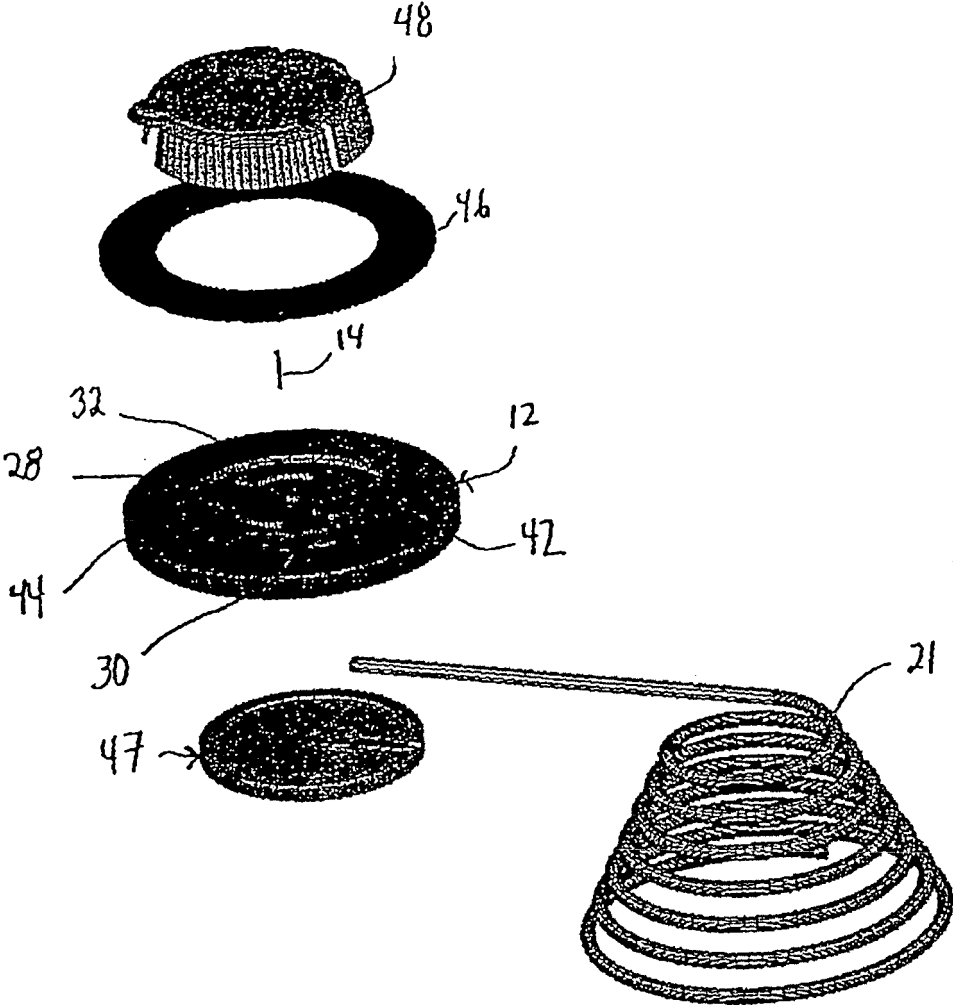


FIG. 6

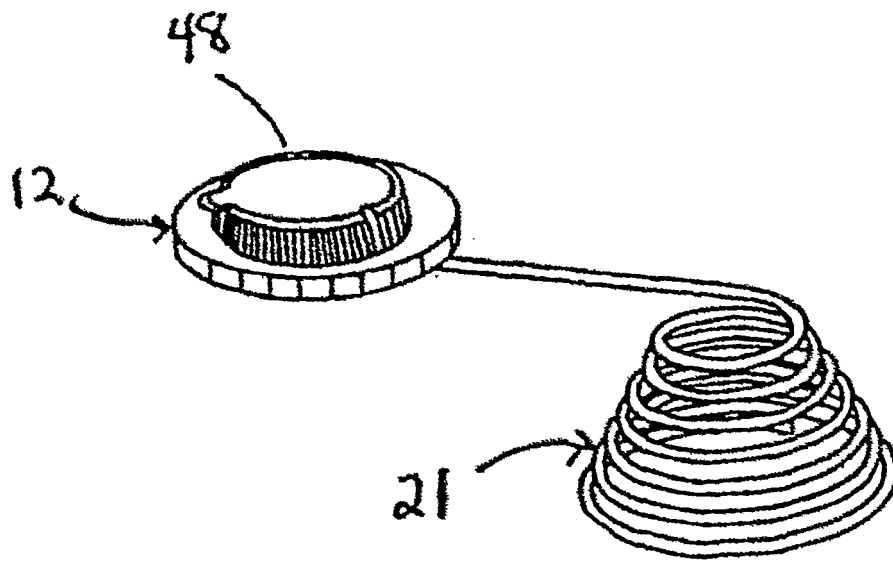
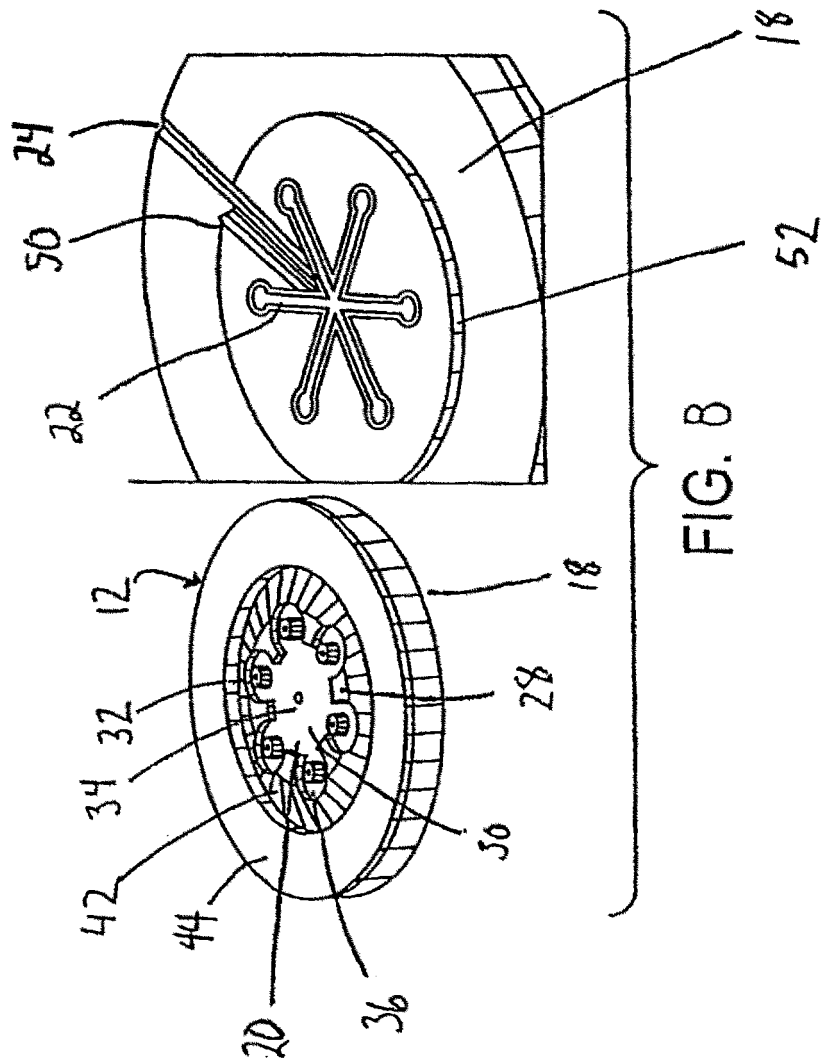


FIG. 7



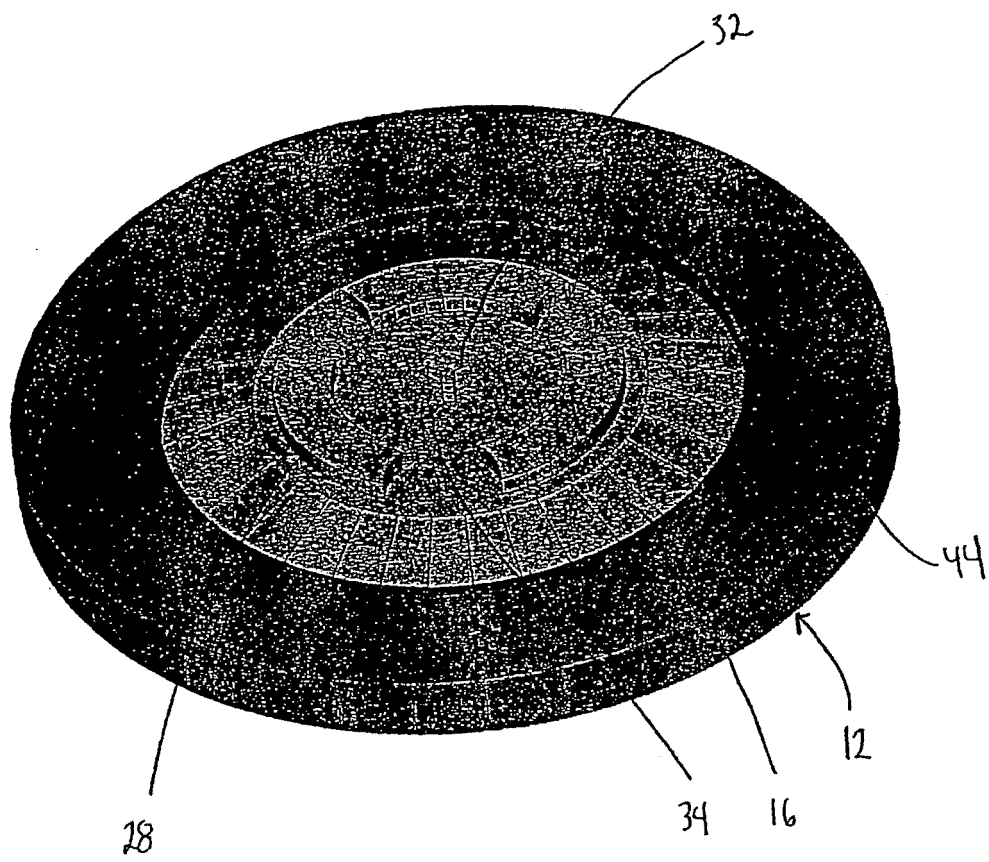
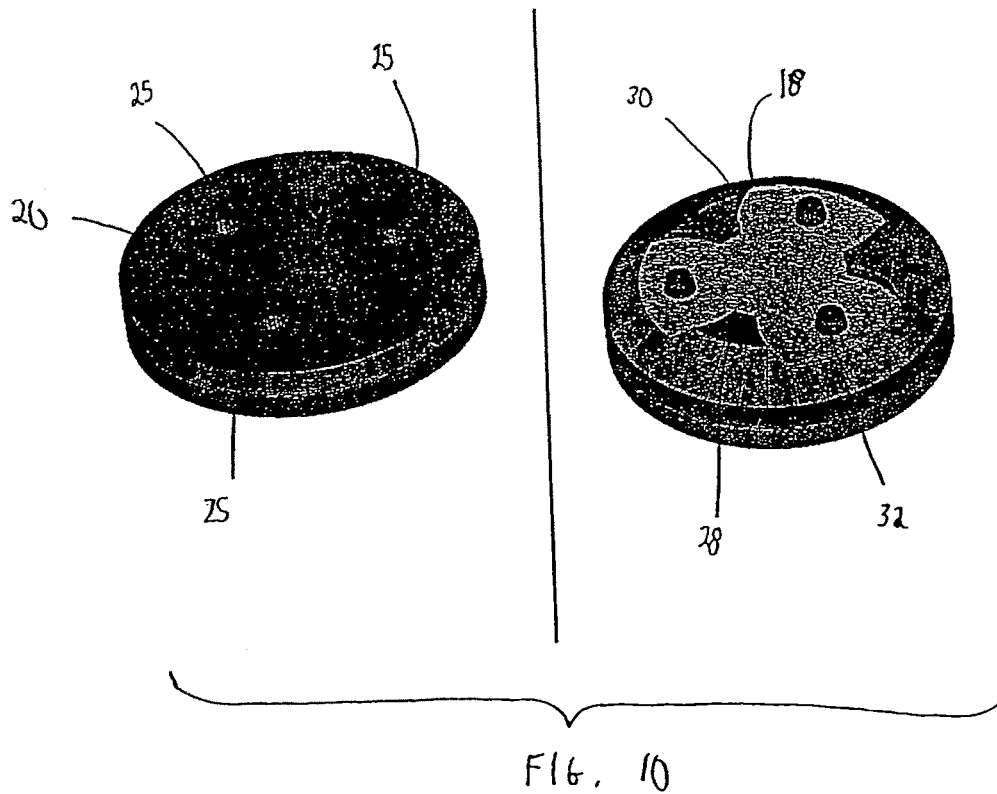


FIG. 9



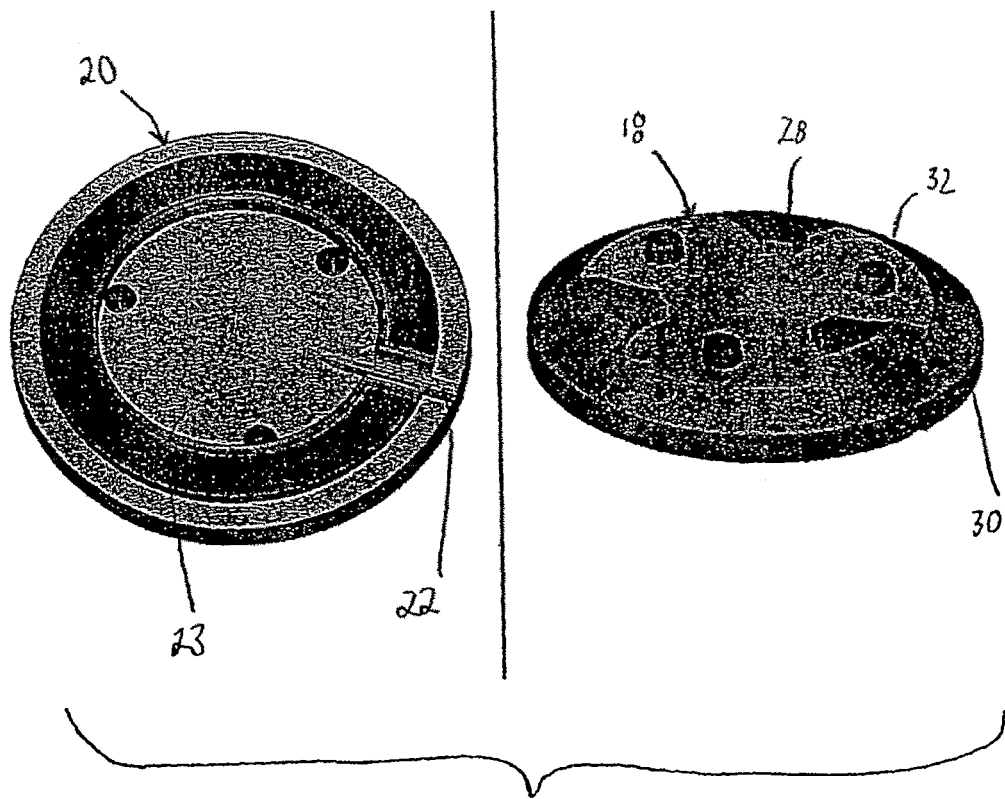


FIG. 11

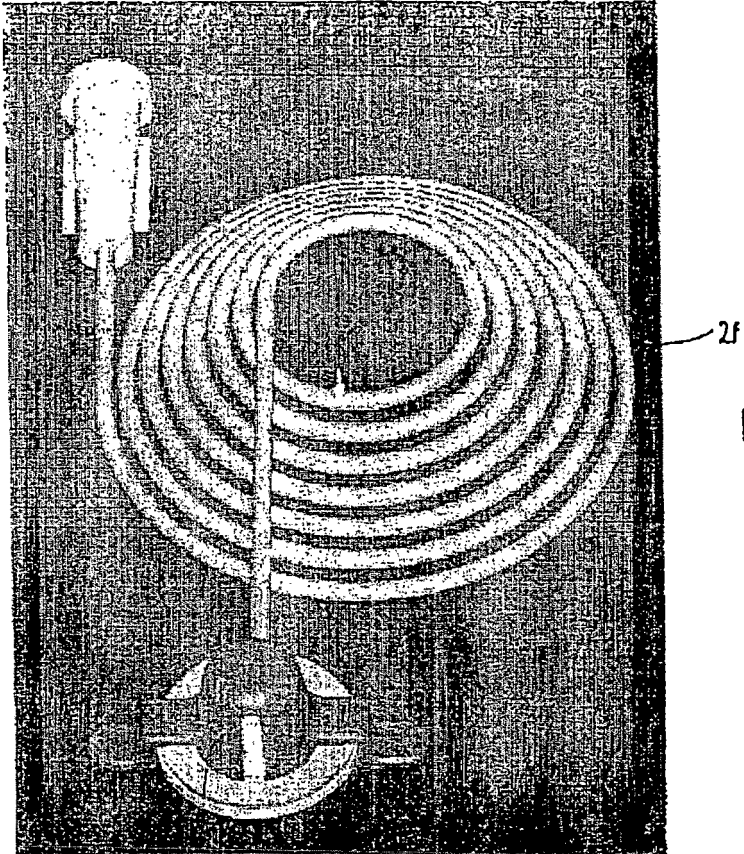


Fig. 13

53

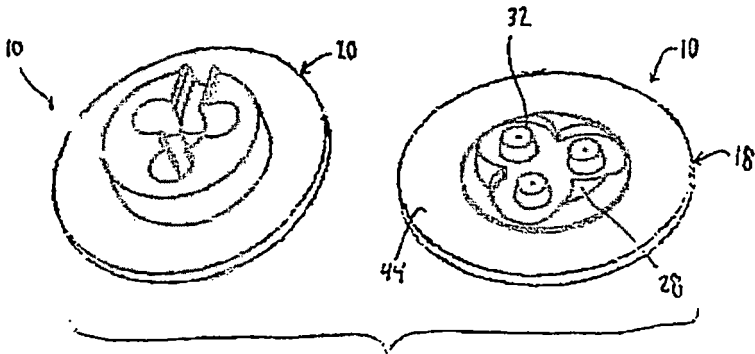


Fig. 12

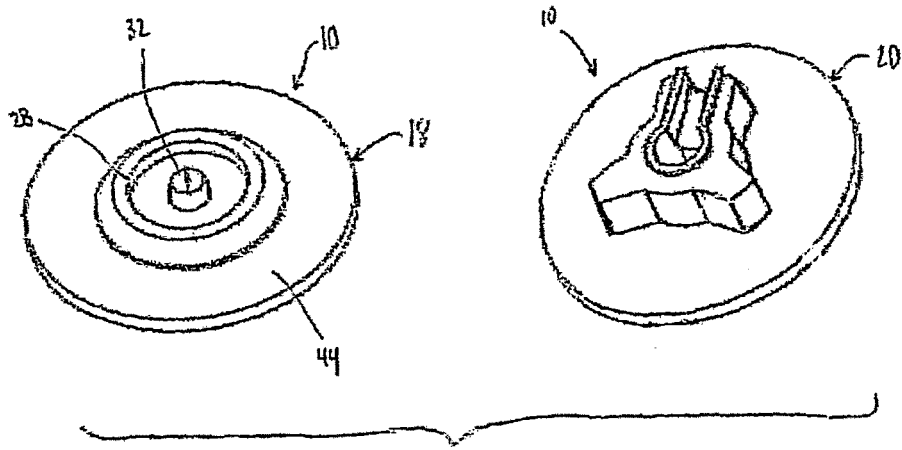


FIG. 14

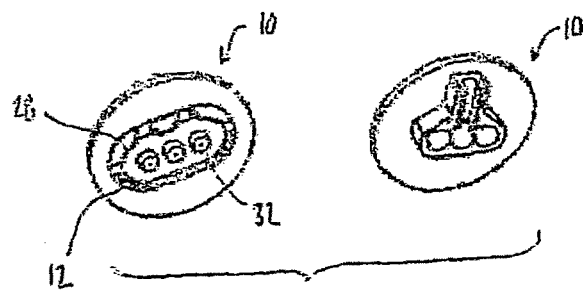


FIG. 15

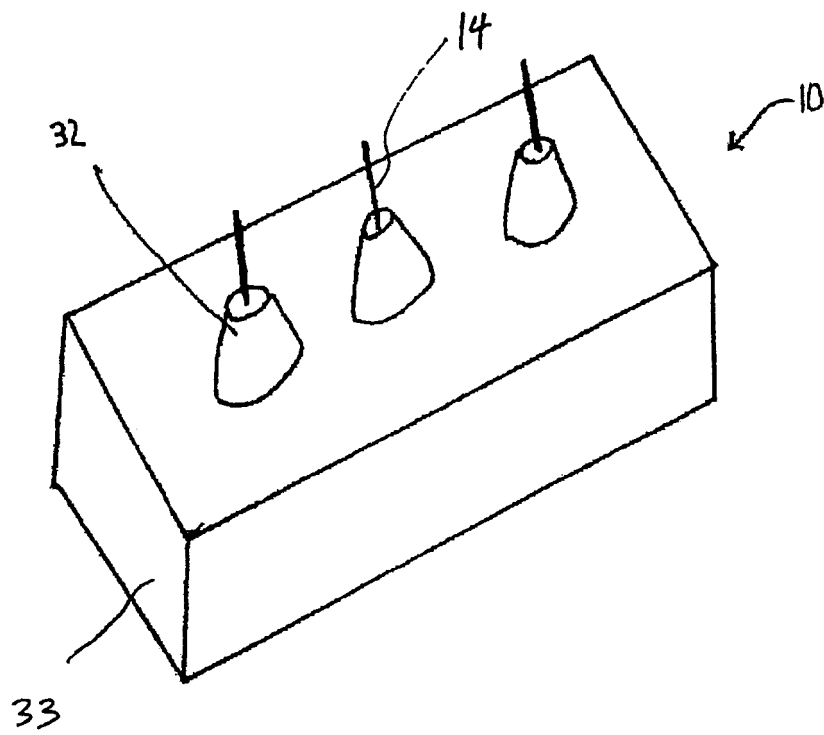


FIG. 16

Fig. 17

Presión constante: 103,45 kPa; Bolus de Aire 50 ul; Aguja 1 mm						
Geometría de Cono Pequeño d 0,9525 mm						
<i>ML/Aer.</i>						
Cono	Sobre	Exp	Fuga	Tipo burb.	V. media	Si no fuga
Pequeño	0	—	S		0	
Pequeño	0	10	N	3	81.1	81.1
Pequeño	0	—	S		0	
Pequeño	0	15	N	3	46.8	46.8
Pequeño	0	—	S		0	
Pequeño	0	29	N	3	29.1	29.1
Pequeño	0	—	S		0	
					Media	45.60
					Desv. Est.	16.82
Pequeño	20	2	N	3	12.6	12.6
Pequeño	20	7	N	3	48.9	48.9
Pequeño	20	11	N	3	62.4	62.4
Pequeño	20	16	N	2	12.7	12.7
Pequeño	20	20	N	3	66.8	66.8
Pequeño	20	21	N	3	8.4	8.4
Pequeño	20	32	N	3	31.7	31.7
Pequeño	20	37	N	3	22.8	22.8
					Media	33.04
					Desv. Est.	23.11
Pequeño	40	6	N	3	173.5	173.5
Pequeño	40	12	N	3	30.7	30.7
Pequeño	40	19	N	3	22.8	22.8
Pequeño	40	24	N	3	64.3	64.3
Pequeño	40	30	N	1 grd, 2 pgn	29.8	29.8
Pequeño	40	33	N	3	18.7	18.7
					Media	54.93
					Desv. Est.	59.39
Presión constante: 103,45 kPa; Bolus de Aire 50 ul; Aguja 1 mm						
Geometría de Cono Normal d 1,905 mm						
<i>ML/Aer.</i>						
Cono	Sobre	Exp	Fuga	Tipo burb.	V. media	Si no fuga
Normal	0	—	S		0	
Normal	0	—	S		0	
Normal	0	17	N	3	67.5	67.5
Normal	0	23	N	3	44.2	44.2
Normal	0	—	S		0	
Normal	0	—	S		0	
Normal	0	—	S		0	
					Media	55.85
					Desv. Est.	28.07
Normal	20	—	S		0	
Normal	20	18	N	3	42.4	42.4
Normal	20	25	N	3	110.8	110.8
Normal	20	31	N	3	27.2	27.2
Normal	20	38	N	3	50.1	50.1
					Media	57.63
					Desv. Est.	38.70
Normal	40	4	N	3	31.7	31.7
Normal	40	—	S		0	
Normal	40	13	N	3	156.2	156.2
Normal	40	28	N	2, 1bbj nec.	16.5	16.5
Normal	40	34	N	3	32.3	32.3
					Media	59.18
					Desv. Est.	65.10

ES 2 329 781 T3

Hoja Resumen: Dominio		Bomba de Aire						
Presión constante: 103,45 kPa								
EXP #	Aguja	Dispositivo	Fuerza muelle	Septum	Seguridad	Burbujas	Vel (u/min)	Fuga
27	1	1c	Ninguna	M	M		0	S
28	1	1b	Ninguna	M	N		0	S
29	1	1a	Baja	M	N	2	N/A	S
34	1	1c	Baja	M	N	1	N/A	N
70	1	1c	Baja	M	N	2	44.1	N
57	1	1c	Baja	M	N		0	S
49	1	1c	Baja	M	S	10	72.8	N
51	1	1c	Baja	M	S		0	S
26	1	1b	Baja	S	N		28.5	N
28	1	1c	Baja	S	N		23.10	N
32	1	1c	Baja	S	N	0	79	N
34	1	1c	Baja	S	N	1	0	S
32	1	1b	Baja	S	S		0	S
28	1	1b	Baja	S	S		0	S
180	1	1c	Baja	S	S	310	78	N
182	1	1c	Alta	M	N	2	0	S
184	1	1b	Alta	M	N		0	S
186	1	1c	Alta	M	N	2	0	S
50	1	1c	Alta	M	S	10	117.8	N
32	1	1b	Alta	M	S		103.4	N
65	1	1c	Alta	M	S	0	160.3	N
185	1	1c	Alta	S	N		0	S
187	1	1c	Alta	S	N		32.3	N
188	1	1b	Alta	S	N	1	0	S
20	1	1b	Alta	S	S	2	30.9	N
34	1	1b	Alta	S	S	2	88.4	M
32	1	1c	Alta	S	S		0	S
7	3	1c	Baja	M	N		62.1	N
8	3	1b	Baja	M	N		142.4	N
74	3	1b	Baja	M	N		63.8	N
11	3	1c	Baja	M	S	10	67.9	N
43	3	1c	Baja	M	S	2	114.4	N
50	3	1b	Baja	M	S		67.4	N
9	3	1c	Baja	S	N		68.8	N
10	3	1c	Baja	S	N		87.2	N
21	3	1c	Baja	S	N		66.8	N
25	3	1b	Baja	S	S	10	15.7	N
27	3	1c	Baja	S	S	10	34.3	N
88	3	1c	Baja	S	S	2	177.5	N
89	3	1c	Baja	S	S		447.2	N
87	3	1c	Alta	M	N	3	300.3	N
69	3	1b	Alta	M	N		97.9	N
86	3	1b	Alta	M	N		57.3	N
62	3	1c	Alta	M	S	30	48.3	N
44	3	1c	Alta	M	S	1	20.3	N
73	3	1c	Alta	M	S	3	180	N
71	3	1c	Alta	S	N	3	130.3	N
72	3	1c	Alta	S	N	3	134.2	N
85	3	1c	Alta	S	N		61.9	N
28	3	1c	Alta	S	S		343.2	N
48	3	1c	Alta	S	S		84.5	N
77	3	1c	Alta	S	S		171.2	N
11	3	1c	Ninguna	M	N		100.5	N
12	3	1c	Ninguna	M	N		32.6	N

Fig. 18

EXP #	Aguja	Dispositivo	Fuerza muelle	Septum	Seguridad	Barbujas	Vel (u/min)	Fuga
19	1	1	Ninguna	N	M		187.4	N
20	1	1	Ninguna	N	M		0	S
17	1	3	Baja	N	M		241	N
18	1	3	Baja	N	M		0	S
76	1	4	Baja	N	M	3	71.2	N
29	1	5	Baja	N	S	3	82.7	N
30	1	5	Baja	N	S	3	193.8	N
60	1	5	Baja	N	S		0	S
21	1	5	Baja	S	M		134	N
22	1	5	Baja	S	M		0	S
37	1	5	Baja	S	M		0	S
32	1	5	Baja	S	M	3	164.5	N
38	1	5	Baja	S	S		0	S
41	1	5	Baja	S	S	3	36.1	N
24	1	5	Baja	S	S	10	0	S
23	1	5	Baja	S	S	1	0	S
25	1	5	Alta	N	M	3	133.5	N
26	1	5	Alta	N	M	2	27.3	N
28	1	5	Alta	N	M		24.7	N
27	1	5	Alta	N	S	3	26.4	N
28	1	5	Alta	N	S		65.8	N
34	1	5	Alta	N	S	2	0	S
25	1	5	Alta	S	M		0	S
29	1	5	Alta	S	M		108.1	N
101	1	5	Alta	S	M		111.7	N
63	1	5	Alta	S	S	3	112.6	N
64	1	5	Alta	S	S	3	0	S
102	1	5	Alta	S	S		167.5	N
3	3	21	Ninguna	N	M		65.2	N
4	3	21	Ninguna	N	M		82.9	N
1	3	21	Baja	N	M		71.3	N
2	3	21	Baja	N	M		64.5	N
05	3	21	Baja	N	M		75	N
13	3	21	Baja	N	S		225.7	N
14	3	21	Baja	N	S		102.8	N
06	3	21	Baja	N	S	3	105.4	N
5	3	21	Baja	S	M		127.3	N
6	3	21	Baja	S	M		377.1	N
20	3	21	Baja	S	M		1016.1	N
16	3	21	Baja	S	S		344	N
17	3	21	Baja	S	S		377.9	N
78	3	21	Baja	S	S	10	8.9	N
23	3	21	Alta	N	M		711.6	N
24	3	21	Alta	N	M		1128.7	N
27	3	21	Alta	N	N		1102.3	N
27	3	21	Alta	N	S		622.1	N
38	3	21	Alta	N	S		823.5	N
75	3	21	Alta	N	S	2	88.7	S
26	3	21	Alta	S	M		635.3	N
76	3	21	Alta	S	M		1221.3	N
65	3	21	Alta	S	M	2000	219	N
25	3	21	Alta	S	S		264.7	N
28	3	21	Alta	S	S		1315.7	N
77	3	21	Alta	S	S	3	238.5	N

FIG. 18 (cont.)

Hoja Resumen Peso de Colector: 15OCT02					
Presión constante: 103,45 kPa; Bolus de Aire 50 ul					
<b>Colector pesado Aguja 3 mm</b>					
Tipo	Exp	Fuga	Tipo burbuja	Vel. med	Si no fuga
HM3	3	N	3 ID	5670	5670
HM3	6	N-1	1-2 ID	402	402
HM3	12	N-1	3 ID	1000	1000
HM3	14	N-1	ID-SC	19500	19500
				<b>Media</b>	<b>6843</b>
				<b>Desv. Est.</b>	<b>8889 8888 898219</b>
<b>Colector ligero Aguja 3 mm</b>					
Tipo	Exp	Fuga	Tipo burbuja	Vel. med	Si no fuga
LM3	7	N-1	ID/SC	31700	31700
LM3	9	N-1	1 ID	862	862
LM3	10	N-1	2-3 ID	2330	2330
LM3	16	N-1	SC	64700	64700
LM3	17	N-1	ID/SC	18500	18500
LM3	19	N-1	SC	47300	47300
				<b>Media</b>	<b>27598.7</b>
				<b>Desv. Est.</b>	<b>25339.6 25339.55774</b>
<b>Colector pesado Aguja 1 mm</b>					
Tipo	Exp	Fuga	Tipo burbuja	Vel. med	Si no fuga
HM1	1	S	1 minubuja	NA	NA
HM1	5	S	Ninguna	NA	NA
HM1	8	S	Ninguna	NA	NA
HM1	11	S	Ninguna	NA	NA
				<b>Media</b>	<b>0</b>
				<b>Desv. Est.</b>	<b>NA</b>
<b>Colector ligero Aguja 1 mm</b>					
Tipo	Exp	Fuga	Tipo burbuja	Vel. med	Si no fuga
LM1	2	N-1	3 ID	3990	3990
LM1	4	N-1	3 ID	9440	9440
LM1	13	N-1	3 ID	12250	12250
LM1	15	S	2 pqns ID	0	0
LM1	18	S	3 pqns ID	0	0
				<b>Media</b>	<b>5135</b>
				<b>Desv. Est.</b>	<b>5549.86 4199.726182</b>

FIG. 19