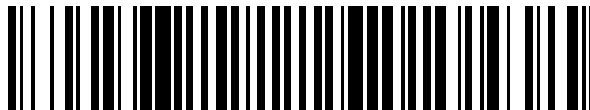


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 019**

51 Int. Cl.:

A61M 5/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2011 PCT/IL2011/000757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12042517**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2011 E 11782228 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2621558**

54 Título: **Dispositivo de administración de fármacos con un tamaño eficiente**

30 Prioridad:

27.09.2010 US 386567 P

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

20.02.2019

73 Titular/es:

**STEADYMED LTD. (100.0%)
Bet Zamir 22a Raoul Wallenberg St.
Tel Aviv 69719, IL**

72 Inventor/es:

**ROTEM, NIR;
FRADKIN, KEREN y
GOLDSTEIN, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 701 019 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 de administración de fármacos con un tamaño eficiente

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo de administración de fármacos del tipo bomba parche, que facilita la administración de los fármacos y su almacenamiento gracias a un tamaño eficiente, y los métodos de uso de estos.

10 Antecedentes

El almacenamiento a largo plazo de fármacos parenterales líquidos en jeringas prerellenas proporciona una mayor simplicidad y comodidad para los pacientes y los médicos. El uso de tales jeringas permite omitir la fase preparatoria de extraer un fármaco de un vial de líquido (o reconstituirlo a partir de un polvo) y después introducirlo en una jeringa para inyectarlo. Una modalidad incluso más sencilla de administrar fármacos es utilizar una bomba parche o inyector parche, en lugar de una jeringa. El uso de tales dispositivos reduce el "traumatismo por aguja" y también puede permitir una infusión lenta de los fármacos, en vez de una inyección rápida, y facilitar la administración de grandes dosis de fármacos, que presentan una gama de viscosidades.

El almacenamiento a largo plazo de fármacos en jeringas u otros recipientes de líquido requiere que dichos recipientes estén fabricados con una variedad muy limitada de materiales, todos los cuales tienen que haber demostrado perjudicar mínimamente al fármaco contenido en su interior, incluso durante un contacto directo y prolongado con el fármaco. Históricamente, este material siempre ha sido vidrio, pero hace unos años las jeringas de vidrio han demostrado presentar ciertos problemas e incompatibilidades con el producto biológico. En particular, numerosos fármacos, especialmente productos biológicos, pueden verse afectados de manera adversa debido a la liberación de álcali soluble de los recipientes de vidrio. Así mismo, existe un problema conocido de absorción de seroalbúmina bovina (también conocida como proteína SAB) en la superficie del recipiente. Adicionalmente, la silicona que se utiliza como lubricante en una jeringa y los restos de tungsteno del punzón, que se utiliza para formar la boquilla de la jeringa en la que se integra la aguja, también pueden afectar de manera adversa a estos fármacos. Como solución parcial a estos problemas, se están empezando a fabricar jeringas prerellenas a partir de determinados plásticos inertes, que presentan una baja absorción de proteínas y una gran compatibilidad con fármacos biológicos. Sin embargo, hasta la fecha, no hay una solución adecuada para los recipientes de fármacos a largo plazo y su aplicación en una carcasa de bomba parche o inyector parche.

Las bombas parche o inyectores parche, o microinfusores u otros dispositivos, que transfieren los fármacos desde una fuente externa hasta o a través de la piel, son dispositivos de administración de fármacos que presentan de manera ideal un perfil muy fino y son relativamente planos, para así proporcionar una comodidad máxima al paciente. Los depósitos de fármacos de tipo jeringa representan un diseño muy poco eficiente de un depósito de fármacos en términos de minimización del tamaño del dispositivo de bomba parche. Esto se debe al hecho de que a) el diseño cilíndrico rígido de las jeringas requiere que la parte de depósito de la bomba parche tenga que tener, al menos, el grosor impuesto por el diámetro de la jeringa más el grosor de las paredes de la carcasa, y b) la longitud inicial del depósito de jeringa tiene que ser, al menos, la longitud de la parte de la jeringa que contiene el fármaco, más la longitud sobresaliente del émbolo.

Un enfoque para integrar un depósito de fármacos relativamente plano en una bomba parche se describe en el documento US 7.250.037, en el que el depósito de fármacos tiene una forma abovedada. Esta bóveda está delimitada en un lado por una película multicapa y en el otro lado por una sección "cóncava" de plástico rígido. Un resorte presiona contra la película multicapa para dispensar el fármaco. Cuando este resorte se extiende, dicha película multicapa presiona en la sección "cóncava" del plástico rígido, expulsando de este modo el fármaco. Aunque esta configuración permite que el accionador (en este caso, un resorte) expulse el contenido del depósito, en términos de eficiencia de espacio no es óptima. El aprovechamiento óptimo del volumen, por supuesto, sería el uso del 100% del volumen de un cilindro, definido por la profundidad del depósito (h) multiplicada por su área (πr^2). Por ejemplo, suponiendo que la bóveda es semiesférica, con un radio de 15 mm, entonces el volumen, utilizando este enfoque, sería de $2/3\pi r^3$, que es 9,3 ml; mientras que el volumen de un cilindro con este radio y la profundidad equivalente (15 mm) sería de 14,6 ml. Así, en cuanto al espacio, es claramente más eficiente disponer de un diseño de depósito de fármacos que se asemeje más a un cilindro.

El documento WO 0151108 describe un dispositivo de infusión implantable que incluye una carcasa inerte ligera que contiene un líquido de infusión para administrárselo a un paciente, y una cámara cerrada de volumen variable e impermeable al gas que contiene una fuente de presión, tal como un propulsor, resorte mecánico o elemento similar.

El documento US 6312409 describe un dispositivo para generar un flujo de fármaco fluido pulsátil que comprende una carcasa que contiene una cámara expandible-contráctil que tiene una entrada y una salida, una válvula asociada a la salida, que se acciona mediante la expansión y contracción de la cámara, y medios para llevar la cámara hacia su estado contraído.

El documento WO 2011075100 describe un dispositivo para administrar un medicamento en el cuerpo de un paciente mediante su inyección en o a través de la piel del paciente, incluyendo un cuerpo principal que tiene un cierre superior y un cierre inferior, un depósito dispuesto dentro del cuerpo principal para contener el medicamento, y una aguja de inyección para penetrar la piel del paciente, teniendo la aguja una luz y comunicándose selectivamente con el depósito.

5 El documento US 2002107480 describe un dispositivo de administración de fluidos que tiene una membrana de almacenamiento de energía autónoma para expulsar fluidos a una velocidad controlada de forma precisa, que tiene una estructura compacta y laminada.

10 Sumario de la invención

Por lo tanto, la presente invención describe un dispositivo de administración de fármacos del tipo bomba parche de perfil fino, que comprende un conjunto de depósito de fármacos sustancialmente cilíndrico, comprendiendo dicho conjunto de depósito de fármacos sustancialmente cilíndrico: una carcasa rígida; una cámara de depósito de fármacos semiflexible y plegable, ubicada dentro de la carcasa rígida, que consiste en una pared superior flexible, una pared de base rígida y una región de unión entre dicha pared superior flexible y dicha pared de base rígida, en donde dicha cámara de depósito de fármacos tiene una altura de aproximadamente 1-5 mm; un anillo de limitación rígido, que está ubicado proximal a y que rodea sustancialmente los límites externos de la pared superior flexible de dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible y plegable dentro de dicha carcasa rígida; una unidad de administración de fármacos en comunicación fluida con dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible; y un accionador generador de desplazamiento, ubicado proximal a dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible dentro de dicha carcasa rígida; mediante el que el desplazamiento causado por dicho accionador, conectado proximal u operativamente a dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible, hace que dicha pared flexible se pliegue, en donde dicho anillo de limitación rígido limita que dicha pared flexible se doble hacia dentro, contra sí misma, a medida que se pliega contra la base de dicha cámara de depósito de fármacos, dentro de los límites de dicho anillo de limitación rígido que rodea la circunferencia de dicha pared flexible, lo que hace a su vez que el contenido sea expulsado sustancialmente de dicha cámara de depósito de fármacos hacia dicha unidad de administración de fármacos, administrando así dicho fármaco desde dicho dispositivo de administración de fármacos. Por el contrario, los documentos WO 0151108, WO 2011075100 y US 2002107480 no divulgan una pared flexible limitada que se pliegue hacia dentro, contra sí misma, para expulsar el contenido del depósito de fármacos.

El depósito se comprime gracias al desplazamiento provocado por el accionador, ya sea de forma directa o a través de un mecanismo de pistón. Así, el depósito de fármacos de la presente invención permite un uso más eficiente del espacio dentro de una bomba parche, permitiendo que la bomba parche sea más pequeña para un determinado volumen de fármaco administrado de que lo que lo sería de haber empleado un depósito de tipo jeringa o de tipo bóveda.

La expresión "sustancialmente cilíndrico", cuando se utiliza en relación con los conjuntos de depósito de fármacos de esta invención, se refiere a una estructura global, que tiene una sección transversal o perfil sustancialmente elíptico o circular. Debe entenderse que la expresión "sustancialmente cilíndrico" se refiere a una estructura que tiene un perfil global que es totalmente cilíndrico (es decir, parece un perfil circular o elíptico), o una que se asemeja esencialmente a dicha forma, pero puede presentar ciertas imperfecciones, de modo que el perfil no es perfectamente circular o elíptico.

45 Los dispositivos de administración de fármacos de esta invención tendrán un accionador, como se ha descrito y materializado en el presente documento, que se sitúa dentro de una carcasa rígida y que se ubica proximal al conjunto de depósito de fármacos, que también se ubica dentro de la carcasa rígida. La disposición del accionador generador de desplazamiento y del conjunto de depósito de fármacos es tal, que el desplazamiento generado por el accionador pliega, al menos, una parte del conjunto de depósito de fármacos, dando como resultado la expulsión del fármaco contenido en su interior.

Los dispensadores de fármacos de esta invención pueden incorporar cualquier fármaco o sustancia deseada, o combinaciones de fármacos o sustancias, para administrarlos a través de un dispositivo de administración de fármacos apropiado, según se desee.

55 Los dispensadores de fármacos de esta invención comprenderán un depósito de fármacos y una unidad de administración de fármacos, tal como una aguja, cánula o serie de microagujas.

La expresión "semiflexible" se refiere al hecho de que cada una de la pared superior, la pared de base y las regiones de unión no son todas flexibles, sino que, al menos, la base es rígida.

65 En algunas realizaciones, el depósito de fármacos tiene un interior o comprende una capa orientada hacia el interior de la pared superior flexible, la pared de base rígida, la región de unión o una combinación de estas, que está comprendida por un polímero biocompatible, tal como un plástico, que tiene las características exclusivas de fomentar la degradación mínima del fármaco contenido en su interior, la adsorción mínima del fármaco en las superficies interiores de dicho depósito, o una combinación de estas. Hasta la fecha, se sabe que tales plásticos comprenden,

entre otros, polímero de olefina cíclica (COP) y copolímero de olefina cíclica (COC) e incluirán otros que cumplan con estos criterios, como apreciará el experto hábil en la materia.

5 En algunas realizaciones, un interior o, al menos, una primera capa interna de la pared superior flexible y de la pared de base rígida comprende sustancialmente un polímero de olefina cíclica o un copolímero de olefina cíclica.

10 En algunas realizaciones, el depósito de fármaco de esta invención tiene una capacidad de volumen de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 ml y, en algunas realizaciones, el depósito de fármacos tiene una capacidad de volumen de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 10 ml.

15 En algunas realizaciones, el depósito de fármacos tiene un diámetro de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 70 mm.

20 En algunas realizaciones, el depósito de fármacos está comprendido por una película multicapa, que comprende, en al menos una o algunas de sus superficies/capas orientadas hacia el interior, un plástico biocompatible como COP o COC.

25 En algunas realizaciones, el depósito de fármacos puede estar comprendido además por capas adicionales que sirven como barrera contra el vapor de agua, barrera contra el oxígeno u otro gas, o una combinación de estas.

30 En algunas realizaciones, el depósito de fármacos puede comprender capas de separación o de refuerzo adicionales.

35 En algunas realizaciones, el diámetro o dimensiones del depósito de fármaco pueden optimizarse para proporcionar una velocidad o dosis de administración deseada del fármaco o sustancia contenida en su interior, o en algunas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos puede incluir un controlador interno o externo, permitiendo dicho controlador controlar, a lo largo del tiempo, la administración del fármaco o sustancia contenida, y dicha administración controlada constituye un aspecto previsto de esta invención.

40 En algunas realizaciones, el dispensador de fármacos modular comprende además una unidad de administración de fármacos que, a su vez, comprende un conducto y una salida.

45 En algunas realizaciones, el conducto proporciona un paso para un fármaco o sustancia contenida dentro del depósito de fármacos hacia una unidad de administración de fármacos, y en algunas realizaciones, dicho conducto también sirve como paso para la evacuación de dicho fármaco o sustancia a través de la salida de la unidad de administración de fármacos. De acuerdo con este aspecto y en algunas realizaciones, el conducto está, por tanto, en comunicación fluida con y conectado operacionalmente al depósito de fármaco y a la salida del dispensador de fármaco de esta invención. En algunas realizaciones, el conducto puede estar conectado operacionalmente a otro canal o a varios canales y estar en comunicación fluida con ellos, de modo que el fármaco o sustancia contenida dentro del depósito de fármacos puede acceder al canal o canales adicionales y salir finalmente a través de la salida del dispositivo de administración de fármacos.

50 En algunas realizaciones, la invención proporciona una bomba parche o inyector parche que comprende el depósito de fármacos de esta invención, tal y como se ha descrito en el presente documento, y un accionador de expansión o generador de desplazamiento conectado operacionalmente a este, mediante lo cual, al expandir dicho accionador de expansión (o debido al desplazamiento producido por dicho accionador generador de desplazamiento), se expulsa un fármaco o sustancia cargada, contenida en su interior, desde el dispensador de fármacos modular. De acuerdo con este aspecto y en una realización, el accionador puede comprender cualquier material de expansión o generador de expansión, una batería de expansión o generadora de desplazamiento, un mecanismo de desplazamiento accionado por resorte, un gas comprimido accionado por el mecanismo de desplazamiento, un mecanismo de desplazamiento accionado por el gas creado como resultado de una reacción química, u otra reacción, un mecanismo de desplazamiento accionado por reloj, o una celda de expansión o dispositivo similar, como apreciará el experto hábil en la materia.

En algunas realizaciones, la celda de expansión incluye una celda electroquímica.

55 En algunas realizaciones de las bombas parche e inyectores parche de esta invención, al hacer funcionar el accionador de expansión o generador de desplazamiento, mediante lo que las secciones laterales de la pared de base rígida y pared superior flexible pueden incorporarse dentro de la carcasa, la región de unión puede ser una sección de la pared flexible, que se incorpora así dentro de la carcasa, tal y como se ha descrito.

60 En algunas realizaciones, la bomba parche de esta invención puede comprender además una unidad de administración de fármacos que comprenda una microaguja, una serie de microagujas, una cánula rígida o una cánula blanda. En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto, dicha unidad de administración de fármacos estará conectada operacionalmente a una salida del depósito o depósito de fármacos de esta invención, de modo que, de esta manera, se efectúa la evacuación del fármaco y su contacto con o administración a un sujeto.

65 En algunas realizaciones, la bomba parche de esta invención comprenderá dos o más depósitos de fármaco.

En algunas realizaciones, las bombas parche de esta invención pueden utilizarse en un método de administración de fármacos a un sujeto, mediante el que el fármaco o sustancia contenida en su interior se pone en contacto con un sujeto, efectuando su evacuación desde un depósito de fármaco del dispositivo de administración de fármacos de esta invención.

5

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra una vista en sección transversal isométrica de una realización preferida de la parte del conjunto de depósito de fármacos de la presente invención, en la que una pared del depósito es rígida y una pared es flexible;

10

la figura 2 muestra una vista en planta del depósito de fármacos de la figura 1;

las figuras 3A1, 3A2, 3B1, 3B2 y 3C1 y 3C2 son vistas en sección transversal isométricas que ilustran fases sucesivas de la reducción de dicho depósito a medida que se va comprimiendo;

15

las figuras 4A, 4B y 4C proporcionan vistas isométricas en sección transversal de dicho depósito integrado en un dispositivo de parche bomba en un estado inicial y en un estado final, respectivamente;

20

la figura 5 muestra una vista isométrica de otra realización preferida del depósito de fármacos de la presente invención, donde ambas paredes son flexibles; y

20

las figuras 6A y 6B muestran otra realización más del depósito de fármacos, donde la pared superior del depósito tiene una sección flexible.

25

Las figuras 7A-7D representan otra realización de un accionador y su incorporación dentro de un dispositivo de administración de fármacos de la presente invención.

Descripción detallada de las figuras

30

La figura 1 muestra una vista despiezada isométrica de una realización del conjunto de depósito de fármacos de la presente invención. Esta realización comprende una base rígida 1-10 que incluye un conducto de fármacos 1-20, una pared superior flexible 1-30 y un accesorio o unidad de administración de fármacos 1-40, en comunicación fluida con dicho conducto. El accesorio puede comprender además un canal (o entrada) de relleno 1-50 y una salida 1-60 hasta un medio de administración de fármacos, tal como una aguja o cánula. Los canales de entrada/salida de fármacos pueden sellarse con una pared divisoria, un tapón o una tapa externa 1-70 hasta que se utilizan. Para garantizar que el fármaco introducido dentro del depósito solo está en contacto con los materiales adecuados; tanto la base rígida como la pared superior flexible comprenden un plástico biocompatible, tal como un COP o COC. Por ejemplo, la base rígida comprenderá, en algunas realizaciones, una parte moldeada formada por una resina COP, tal como Zeonor 1020R o Zeonex 690R/790R (de ZEON Corporation, Tokio, Japón) o por una resina COC, tal como TOPAS 6013S-04 (de TOPAS Advanced Polymers GmbH, Frankfurt-Höchst, Alemania). La pared superior flexible comprende una película de plástico multicapa donde la capa interna de dicha película (es decir, la que está en contacto directo con el fármaco) también es un COP o un COC. Dichas películas multicapa también incluyen capas adicionales, tales como PCTFE (para la barrera contra el vapor de agua), EVOH (para la barrera de oxígeno), junto con las capas de refuerzo entre las diferentes capas. Entre los proveedores de dichas películas flexibles se incluye Tekni-Plex Europe N.V., Erembodegem, Bélgica. Dichas películas multicapa utilizan diferentes capas para proporcionar las diversas propiedades requeridas: resistencia, barrera, etc., junto con una "capa de contacto" que está homologada y/o es biocompatible con el fármaco contenido. En algunos casos, esta capa de contacto es de PE; sin embargo, en el depósito de la presente invención, la capa de contacto del componente de pared superior flexible es COP o COC. Ventajosamente, esto garantiza que el fármaco del depósito haga contacto solo con una capa de COP/COC apropiada, tanto con respecto a la base rígida como con respecto a la pared superior flexible.

50

Debido al empleo de un diseño sustancialmente cilíndrico, las características de volumen/espacio conseguidas con dicha estructura de depósito son muy óptimas para una bomba parche o bomba inyector, donde conseguir el perfil fino global de la bomba es de suma importancia. Por ejemplo, si se requiere un depósito de 3 ml, entonces es suficiente con proporcionar un depósito de solo 36 mm de diámetro y con una altura interna plegable de 3 mm. Ya que los volúmenes de fármaco que deben almacenarse aumentan, la naturaleza ventajosa de este diseño se vuelve incluso más evidente, pues la capacidad del volumen aumenta de acuerdo con el cuadrado del radio del depósito. Así, para almacenar 6 ml (es decir, el doble del volumen), simplemente se necesita aumentar el diámetro hasta 51 mm, mientras los otros parámetros siguen constantes. En esta vista también se muestra el conducto que lleva desde cerca del centro de la base rígida hasta el accesorio de la cara externa del parche bomba. Este conducto puede servir para introducir el fármaco (en cuyo punto la pared superior flexible se eleva hasta su posición superior) y, después, como canal de salida del fármaco hasta la cánula o aguja cuando la bomba parche administra el fármaco al paciente. Ventajosamente, este conducto, junto con el diseño cónico de la base rígida, garantiza unas pérdidas mínimas del fármaco cuando se administra, como se describirá con mayor detalle más adelante.

65

Haciendo referencia ahora a la figura 2, se muestra una vista en planta desde arriba de la realización del depósito de

fármacos de la figura 1, que muestra una línea de contorno de soldadura 2-10 mediante la cual la base rígida 2-20 y la pared superior flexible 2-30 se sueldan entre sí. Dicha soldadura puede conseguirse mediante soldadura por ultrasonido, y en la técnica se sabe cómo soldar por ultrasonidos COP en COP o COC en COC, por ejemplo, utilizando un equipo de soldadura por ultrasonidos de Herrmann Ultrasonics Inc., Bartlett, Illinois, EE. UU., o Rinco Ultrasonic AG Romanshorn, Suiza. También se puede conseguir mediante soldadura térmica o soldadura por láser, por ejemplo, utilizando un equipo de soldadura por láser de Leister Process Technologies, Kaegiswil, Suiza. Ventajosamente, dicha soldadura forma un sello sólido entre los componentes rígidos y flexibles del depósito. Otra alternativa es un sellado por contacto mecánico, utilizando un anillo (no mostrado) para sujetar firmemente el componente flexible sobre el rígido alrededor de la línea mostrada como línea de soldadura.

Las figuras 3A, 3B y 3C ilustran la operación del conjunto de depósito de fármacos a medida que se comprime el depósito de fármacos. Para tal fin, también se muestra una pared límite 3-10 que sirve como anillo de limitación rígido, que limita el movimiento en lateral de la pared flexible 3-20 y permite el plegado o enrollado apropiado de la pared flexible, y un pistón 3-30, que sirve para determinar el contorno superior de dicha pared flexible. La figura 3A muestra el dispensador de fármacos en su estado lleno, estando lleno el volumen del fármaco contenido su interior. La figura 3A1 proporciona una vista despiezada de la región rodeada de la figura 3A2, para facilitar la identificación de los componentes individuales a los que se les hace referencia anteriormente. La figura 3B muestra el estado del depósito de fármacos cuando queda la mitad del fármaco. Obsérvese que, en esta realización, las partes laterales 3-50 de la pared flexible 3-20 sirven como región de unión que conecta la pared flexible superior y la pared rígida inferior. Dichas partes laterales se doblan o enrollan en sí mismas para formar un área concéntrica cuando el depósito se pliega. La figura 3B1 proporciona una vista despiezada de la región rodeada de la figura 3B2, para facilitar la identificación de los componentes individuales a los que se les hace referencia anteriormente. A continuación, haciendo referencia a la figura 3C, el conjunto de depósito de fármacos se muestra en su estado vacío final. En este estado y en la realización mostrada, el vértice de la base cónica del pistón 3-30 hace que sea guiada hacia el vértice de la forma cónica de la base rígida, garantizando así que sea expulsada una cantidad máxima del fármaco y, por tanto, que haya las mínimas pérdidas posibles del fármaco. La figura 3C1 proporciona una vista despiezada de la región rodeada de la figura 3C2, para facilitar la identificación de los componentes individuales a los que se les hace referencia anteriormente.

Como se ha afirmado, debido a su diseño sustancialmente cilíndrico, el depósito de fármacos de la presente invención está especialmente optimizado para los requisitos de una bomba parche o inyector parche de perfil fino con una gran eficiencia en términos de uso del volumen del fármaco. Por tanto, la figura 4A proporciona una vista despiezada isométrica de dicha bomba parche para mostrar la ubicación e integración del depósito de fármacos de su interior. Obsérvese que, además del depósito de fármacos 4-10, también se muestran un accionador 4-20 que presiona contra el pistón y una aguja 4-30 en conexión fluida con el conducto 4-40 de dicho depósito de fármacos; todo dentro de una carcasa 4-50. En caso de que se necesite un módulo de control para controlar el accionador, entonces dicho módulo de control también estará presente dentro de dicha carcasa. En la realización mostrada, la base rígida del depósito de fármacos 4-60 también sirve como base de la carcasa de la bomba, de modo que se elimina la necesidad de un componente adicional y la bomba parche resultante tiene un perfil más fino. El accionador 4-20 opera de acuerdo con un principio de expansión o de creación de desplazamiento, de modo que a medida que se expande o genera de otra manera un desplazamiento, este presiona contra el dispensador de fármacos 4-10, haciendo que se administre el fármaco al paciente a través de un medio de administración de fármacos, como la aguja 4-30 mostrada. La figura 4A muestra dicho accionador en su estado inicial, punto en el que el depósito de fármacos está lleno.

A continuación, haciendo referencia a la figura 4C, se muestra el estado en el que el accionador se ha expandido hasta sus dimensiones finales, punto en el que el depósito se ha plegado hasta su estado final (vacío); lo que significa que el fármaco se ha expulsado a través del conducto hasta el medio de administración (tal como una aguja). La figura 4B muestra una vista despiezada del área marcada en la figura 4C.

Como será obvio para un experto en la materia, la bomba parche fabricada de esta forma puede presentar varias realizaciones diferentes, incluyendo, pero no limitándose a: (a) tener una unidad de administración de fármacos que se selecciona del grupo que incluye microagujas, series de microagujas, cánulas flexibles, medios sin aguja y transdérmicos; tener un accionador que es una batería de expansión, que se expande y/o provoca un desplazamiento cuando se completa (como en los documentos WO2007010522, WO2007129317A1 o US 61/310.135 y en sus presentaciones nacionales posteriores); (c) tener un accionador de expansión o generador de desplazamiento que opere de acuerdo con un principio distinto, incluyendo, pero no limitándose a, un resorte o mecanismos accionados por reloj, generación de gas mediante electrolisis y el uso de otros materiales de expansión; (d) tener más de un conjunto de depósito de fármacos para que puedan administrarse varios fármacos; y e) tener un controlador externo para programar y/o controlar de forma remota la bomba parche. Otra realización de una batería de expansión o generadora de desplazamiento (más adecuada para una administración rápida en minutos u horas que las comentadas anteriormente) puede implementarse utilizando la química de baterías, en la que se crea un gas interno dentro de la carcasa de la batería sellada como una función de la descarga realizada. En una realización preferida de dicha batería, la reacción ($Zn + H_2O \rightarrow ZnO + H_2$) se autoalimenta y utiliza un electrodo de zinc (negativo) y un electrodo inerte para que el hidrógeno (positivo) evolucione en un electrolito alcalino, tal como uno que incluya NaOH. En una realización, el electrodo inerte es una malla de titanio platinado y los dos electrodos están sujetos aparte por un separador no conductor. Esta reacción tiene un potencial de 400 mV y se produce espontáneamente cuando los electrodos se cortocircuitan o conectan a un resistor. Este puede controlarse totalmente y no se genera gas cuando la conexión se

rompe.

De acuerdo con este aspecto y en una realización, dicha batería de producción de gas puede tener un ánodo que comprende zinc (o, en otras realizaciones, cadmio o hierro) y un cátodo que es un productor de hidrógeno, hecho preferentemente con un material metálico de gran área superficial en forma de red, malla, espuma, sinterizado, fibra o esterilla, cuyo metal es preferentemente Ni, Co, Mo, Ti, Fe, acero, acero inoxidable y sus aleaciones. En una realización, dicho material de cátodo puede estar revestido con un metal del grupo de los metales nobles (Pt, Pd, Au, Ir, Rh, Ru, etc.) y/o con otros metales o aleaciones de transición (por ejemplo, que comprendan Ni, Co, Mo, Ti, Fe, Mn, Hf, etc.) como revestimientos independientes, o soportado en un transportador de álcali estable, como carbón o grafito. En una realización adicional, el cátodo puede ser un compuesto intermetálico, tal como un carburo, nitruro, boruro o un sulfuro de metales, o un precursor de hidruro en forma AB₅ o AB₂. En los compuestos de la forma AB₅, la A es una mezcla metálica de tierras raras de lantano, cerio, neodimio, neodimio y praseodimio (Mischmetal) normalmente con vanadio, titanio y circonio, y la B es níquel, cobalto, manganeso, vanadio y/o aluminio. En los compuestos de la forma AB₂, la A es titanio y/o vanadio y la B es circonio o níquel, modificado con cromo, cobalto, hierro y/o manganeso.

En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto, la incorporación de dicha batería generadora de gas puede proporcionar una ventaja con respecto a otras baterías generadoras de desplazamiento, en términos de velocidad del rendimiento y, por tanto, gracias a su capacidad para trabajar más rápido y poder administrar todo el contenido del depósito de fármacos en minutos en vez de en horas.

La figura 5 muestra un depósito de fármacos, donde tanto la pared superior 5-10 como la pared de base 5-20 son flexibles y están conectadas por la región de unión 5-30. En este ejemplo de referencia, el dispensador tiene una estructura de tipo vejiga, donde ambas paredes están comprendidas por la película multicapa que tiene la capa de contacto fabricada con COP o COC, y estos dos lados están preferentemente soldados entre sí. En esta estructura, la región de unión 5-30 puede servir como anillo de limitación que mantenga la estructura sustancialmente cilíndrica, o alternativamente, un anillo rígido externo (no mostrado pero similar al anterior) puede servir para este fin.

En la figura 6 se muestra otra realización más, que comprende una base rígida 6-10 y una pared superior mayormente rígida 6-20 (que potencialmente también funciona como pistón). En dicha realización, dicha pared superior mayormente rígida 6-20 del depósito tiene una sección flexible 6-30 alrededor de su circunferencia. En esta realización, dicha sección flexible 6-30 es la región de unión que sirve como parte que se "enrolla" como en la explicación de las figuras 3A a 3C, permitiendo que el depósito se comprima. En una realización, dicha sección flexible se moldea conjuntamente con el resto de la pared superior, de modo que la capa interna de toda esta pared superior parcialmente flexible del depósito está hecha bien de COP, o bien de COC. La figura 6B muestra una vista despiezada de la figura 6B, que facilita la identificación de los componentes indicados a los que se les hace referencia anteriormente. Un anillo de limitación rígido se proporciona según la realización mostrada en las figuras 1-3.

La figura 7 presenta otro dispositivo de administración de fármacos materializado, en la que se muestra un accionador de producción de gas 7-10 materializado. En la figura 7A, se muestra una vista isométrica despiezada de una disposición de batería de producción de gas, donde se muestran un ánodo 7-20 (en algunas realizaciones, con base de zinc) y un cátodo 7-40 (en algunas realizaciones, un cátodo con base de malla o espuma) que están separados por un separador 7-30 (en algunas realizaciones, fabricado con plástico), y dicho ánodo y cátodo están provistos además de conectores apropiados a un circuito de control para poder descargar la batería. La figura 7B demuestra una carcasa y disposición de la realización de la batería de la figura 7A, en donde el ánodo 7-20, el cátodo 7-40 y el separador 7-30 se muestran junto con el electrolito. La carcasa puede contener modificaciones laterales 7-50, de modo que puede producirse la expansión de la carcasa para alojar el gas producido 7-60. La figura 7D representa una inserción materializada del accionador de producción de gas con un dispositivo de administración de fármacos materializado en el estado expandido.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en el presente documento se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento, como si cada publicación o patente individual debiera incorporarse específica e individualmente por referencia. En caso de conflicto entre la memoria descriptiva y una referencia incorporada, la memoria descriptiva quedaría por encima. En el presente documento, donde se proporcionen intervalos numéricos, los extremos se incluyen dentro del intervalo. Además, debe entenderse que, a no ser que se indique lo contrario o que sea evidente a partir del contexto y del conocimiento del experto hábil en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden adoptar cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos indicados, incluyendo o excluyendo opcionalmente uno o ambos extremos, en diferentes realizaciones de la invención, hasta el décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario.

Para los expertos en la materia será evidente que pueden realizarse varias modificaciones y variaciones de los depósitos de fármacos, bombas parche, kits y métodos de la presente invención, sin apartarse del espíritu o alcance de la invención.

En algunas realizaciones, la expresión "comprende" o sus formas gramaticales se refieren a la inclusión de los componentes indicados de esta invención, así como a la inclusión de otros componentes conocidos en la industria de

los dispositivos de administración de fármacos.

Los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse varios cambios de forma y detalle sin desviarse del espíritu y alcance de la invención que se expone en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la materia reconocerán o serán capaces de determinar muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento, usando nada más que la experimentación rutinaria. Dichos equivalentes están destinados a incluirse en el alcance de las reivindicaciones.

En una realización de esta invención, "aproximadamente" se refiere a una cualidad en la que se alcanzan los medios para cumplir con una necesidad específica; por ejemplo, los valores relacionados con la altura, diámetro, etc., pueden ser en gran parte, pero no totalmente los que se especifican, aunque cumplen con la necesidad específica de un dispensador de perfil fino que administra una cantidad deseada de fármaco o sustancia. En una realización, "aproximadamente" se refiere a estar muy cerca de o ser casi como, pero no exactamente. Hay presente un pequeño margen de error. Este margen de error no sobrepasará más o menos el mismo número entero. Por ejemplo, aproximadamente 0,1 micrómetros significan no menos de 0 pero no más de 0,2. En algunas realizaciones, la expresión "aproximadamente" en relación con un valor de referencia comprende una desviación de la cantidad en no más del 5 %, no más del 10% o no más del 20 %, ya sea por encima o por debajo del valor indicado.

En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "una" y "el", "la" significan uno o más de uno, a no ser que se indique lo contrario o que sea evidente de otra forma gracias al contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" u "y/o", entre elementos de un grupo, se consideran cumplidas si hay presentes, se emplean en o son relevantes de otra manera uno, más de uno o todos los elementos de un grupo con respecto a un producto o proceso determinado, a no ser que se indique lo contrario o de otra forma sea evidente gracias al contexto. La invención incluye realizaciones en las que hay presente, se emplea en o de otra forma es relevante exactamente un elemento del grupo con respecto a un producto o proceso determinado. La invención también incluye realizaciones en las que hay presentes, se emplean en o de otra forma son relevantes más de uno o todos los elementos del grupo con respecto a un producto o proceso. Además, debe entenderse que la invención proporciona, en varias realizaciones, todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que se introducen una o más limitaciones, elementos, cláusulas, términos descriptivos, etc., a partir de una o más de las reivindicaciones enumeradas en otra reivindicación dependiente de la misma reivindicación base, a no ser que se indique lo contrario o que sea evidente para un experto en la materia que podría aparecer una contradicción o inconsistencia. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo de Markush o de otra forma similar, debe entenderse que también se divulga cada subgrupo de los elementos y que puede eliminarse cualquiera del/los elemento(s). Debe entenderse que, en general, donde se hace referencia que la invención o que los aspectos de la invención comprenden elementos o rasgos particulares (u otros), determinadas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten o consisten esencialmente en dichos elementos, rasgos, etc. Con el fin de simplificar, dichas realizaciones no se han expuesto en el presente documento específicamente en cada caso con estas palabras. Por comodidad, algunas reivindicaciones se presentan en forma dependiente, pero el solicitante se reserva el derecho de reescribir cualquier reivindicación dependiente en formato independiente para incluir los elementos o limitaciones de la reivindicación independiente y en cualquier/cualesquiera otra(s) reivindicación(es) de las que depende dicha reivindicación, y dicha reivindicación reescrita debe considerarse equivalente en todos los sentidos a la reivindicación dependiente en la forma que sea que se escriba (ya sea adjunta o no adjunta) antes de ser reescrita en formato independiente.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármacos de bomba parche de perfil fino, que comprende un conjunto de depósito de fármacos sustancialmente cilíndrico, comprendiendo dicho conjunto de depósito de fármacos sustancialmente cilíndrico:
- ❖ una carcasa rígida (4-50);
 - ❖ una cámara de depósito de fármacos semiflexible y plegable (4-10) situada dentro de la carcasa rígida (4-50), que consiste en una pared superior flexible (1-30, 2-30 o 3-20), una pared de base rígida (1-10, 2-20, 3-40 o 4-60) y una región de unión (3-50) entre dicha pared superior flexible (1-30, 2-30 o 3-20) y dicha pared de base rígida (1-10, 2-20, 3-40 o 4-60), en donde dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) tiene una altura de aproximadamente 1-5 mm;
 - ❖ un anillo de limitación rígido (3-10), estando ubicado dicho anillo de limitación rígido (3-10) proximal a y rodea sustancialmente los límites externos de la pared superior flexible (1-30, 2-30 o 3-20) de dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible y plegable (4-10) dentro de dicha carcasa rígida (4-50);
 - ❖ una unidad de administración de fármacos (1-40) en comunicación fluida con dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible (4-10); y
 - ❖ un accionador generador de desplazamiento (4-20), ubicado proximal a dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible (4-10) dentro de dicha carcasa rígida (4-50);
- mediante el que el desplazamiento causado por dicho accionador (4-20), conectado proximal u operativamente a dicha cámara de depósito de fármacos semiflexible (4-10), hace que dicha pared flexible (1-30, 2-30 o 3-20) se pliegue, en donde dicho anillo de limitación rígido (3-10) limita que dicha pared flexible (1-30, 2-30 o 3-20) se doble hacia dentro, contra sí misma, a medida que se pliega contra la base de dicha cámara de depósito de fármacos (4-10), dentro de los límites de dicho anillo de limitación rígido (3-10) que rodea la circunferencia de dicha pared flexible (1-30, 2-30 o 3-20), lo que hace a su vez que el contenido sea expulsado sustancialmente de dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) hacia dicha unidad de administración de fármacos (1-40), administrando así dicho fármaco desde dicho dispositivo de administración de fármacos.
2. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, donde la superficie interna de todas las paredes y superficies de dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) comprende un plástico del grupo que incluye COP (polímero de olefina cíclica) y COC (copolímero de olefina cíclica), para el almacenamiento de fármacos a largo plazo.
3. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, donde dicho accionador (4-20) se elige del grupo que incluye resortes, hidrogeles u otros materiales de expansión, que incluyen esponjas comprimidas, conjuntos generadores de gas, mecanismos de relojería y baterías generadoras de desplazamiento.
4. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 3, donde dicha batería comprende electrodos y electrolitos para que la descarga o carga de dicha batería haga que se expanda el volumen total de dicho electrodo y electrolito, generando así dicho desplazamiento.
5. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 3, donde dicha batería generadora de desplazamiento genera gas de forma interna, a medida que dicha batería se descarga o se carga, haciendo que la batería se expanda y genere un desplazamiento.
6. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dicho depósito de fármacos semiflexible (4-10) tiene una capacidad de volumen de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 ml, en donde dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) tiene una capacidad de volumen de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 10 ml, o en donde dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) tiene un diámetro de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 70 mm.
7. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) comprende una película de plástico multicapa.
8. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 7, en donde dicha película de plástico multicapa está comprendida por capas adicionales que sirven como barrera contra el vapor de agua, una barrera contra el oxígeno o una combinación de estas.
9. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 7, en donde dicha película de plástico multicapa puede comprender otra separación adicional o capas de refuerzo.
10. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dicha cámara de depósito de fármacos (4-10) contiene un fármaco en su interior.
11. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, en donde dicha unidad de administración de fármacos (1-40) comprende una microaguja, una serie de microagujas, una cánula rígida o una cánula blanda.

12. El dispositivo de administración de fármacos de la reivindicación 1, que comprende dos o más cámaras de depósito de fármacos.

Fig.1

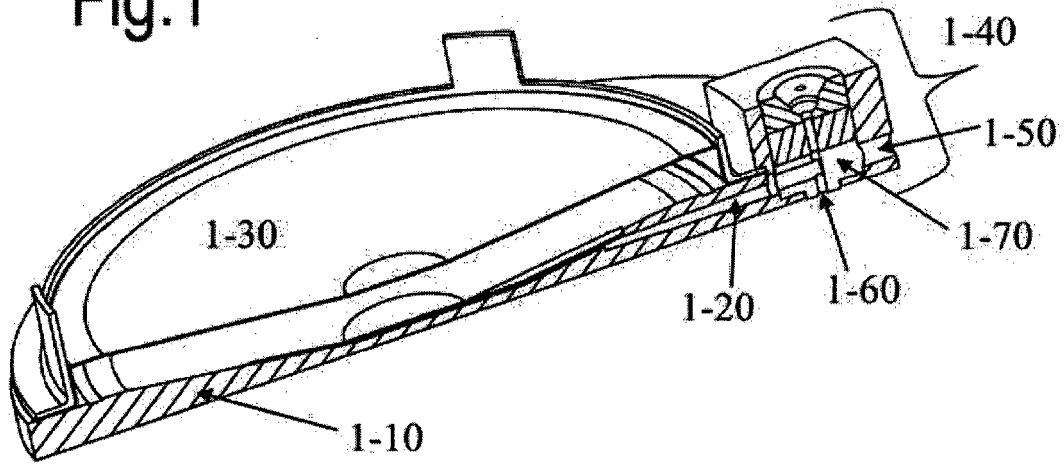
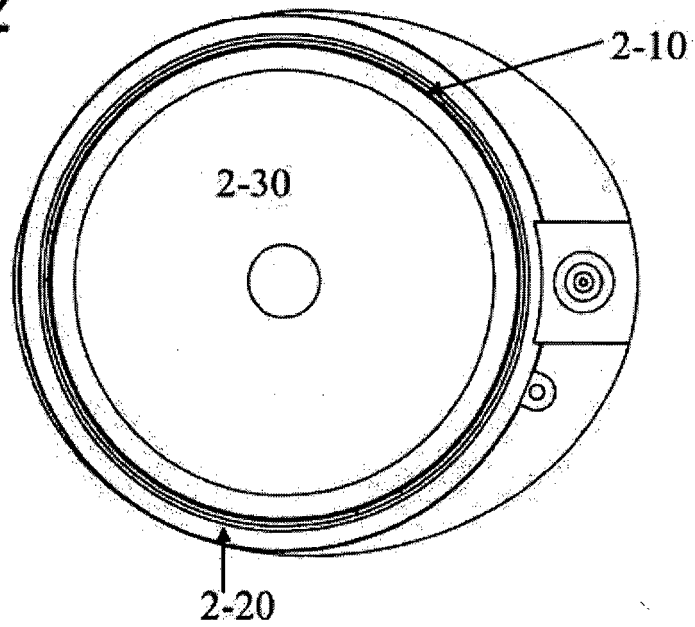


Fig.2



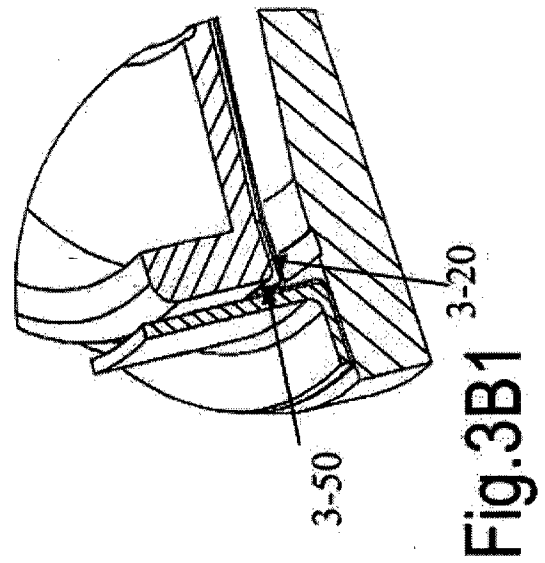
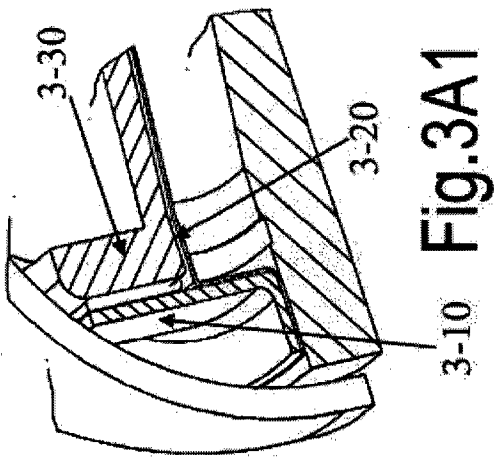
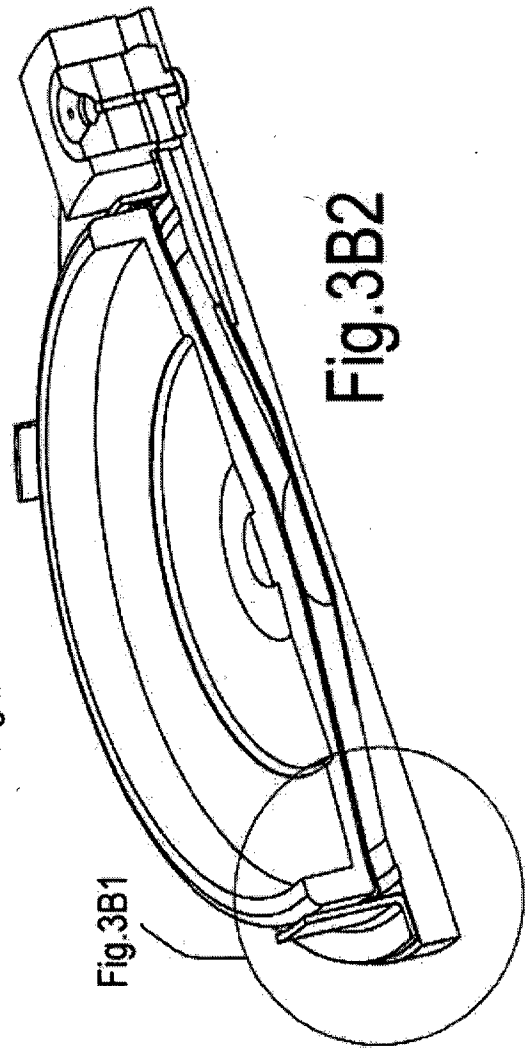
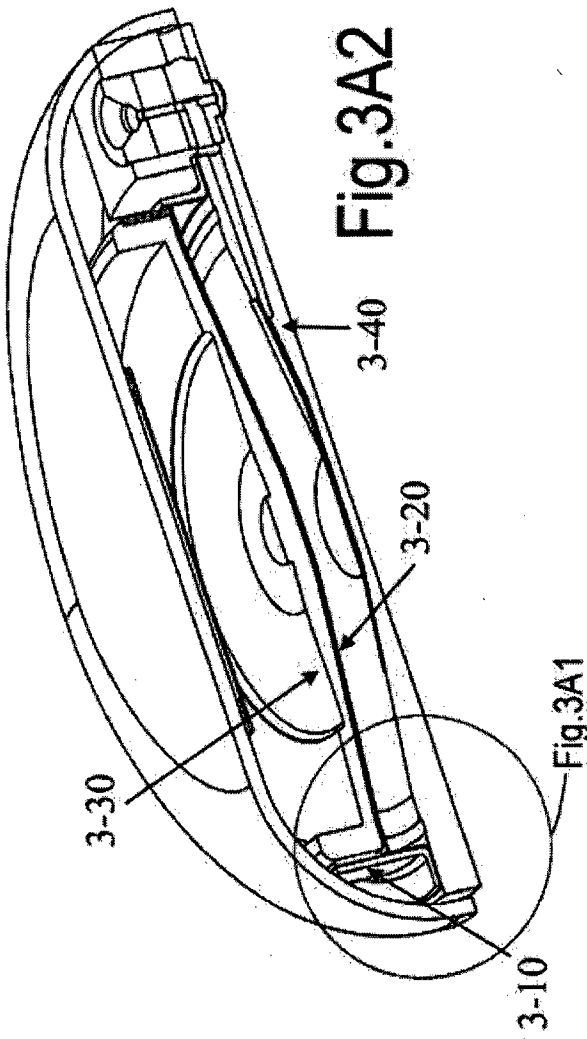


Fig.3C1

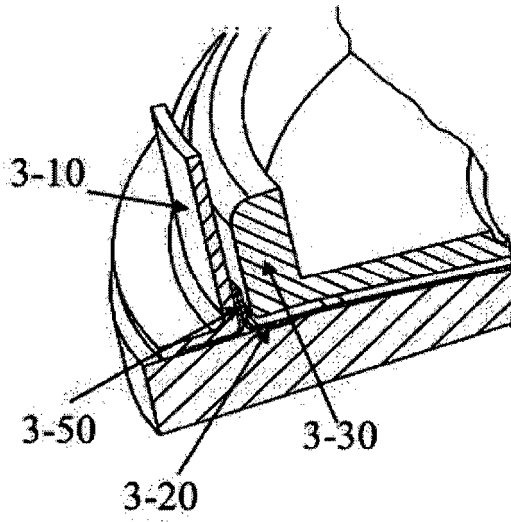
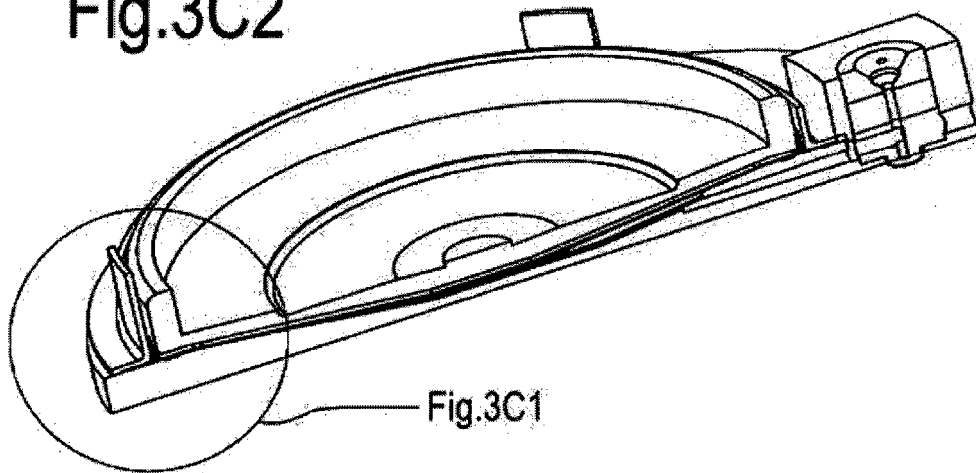
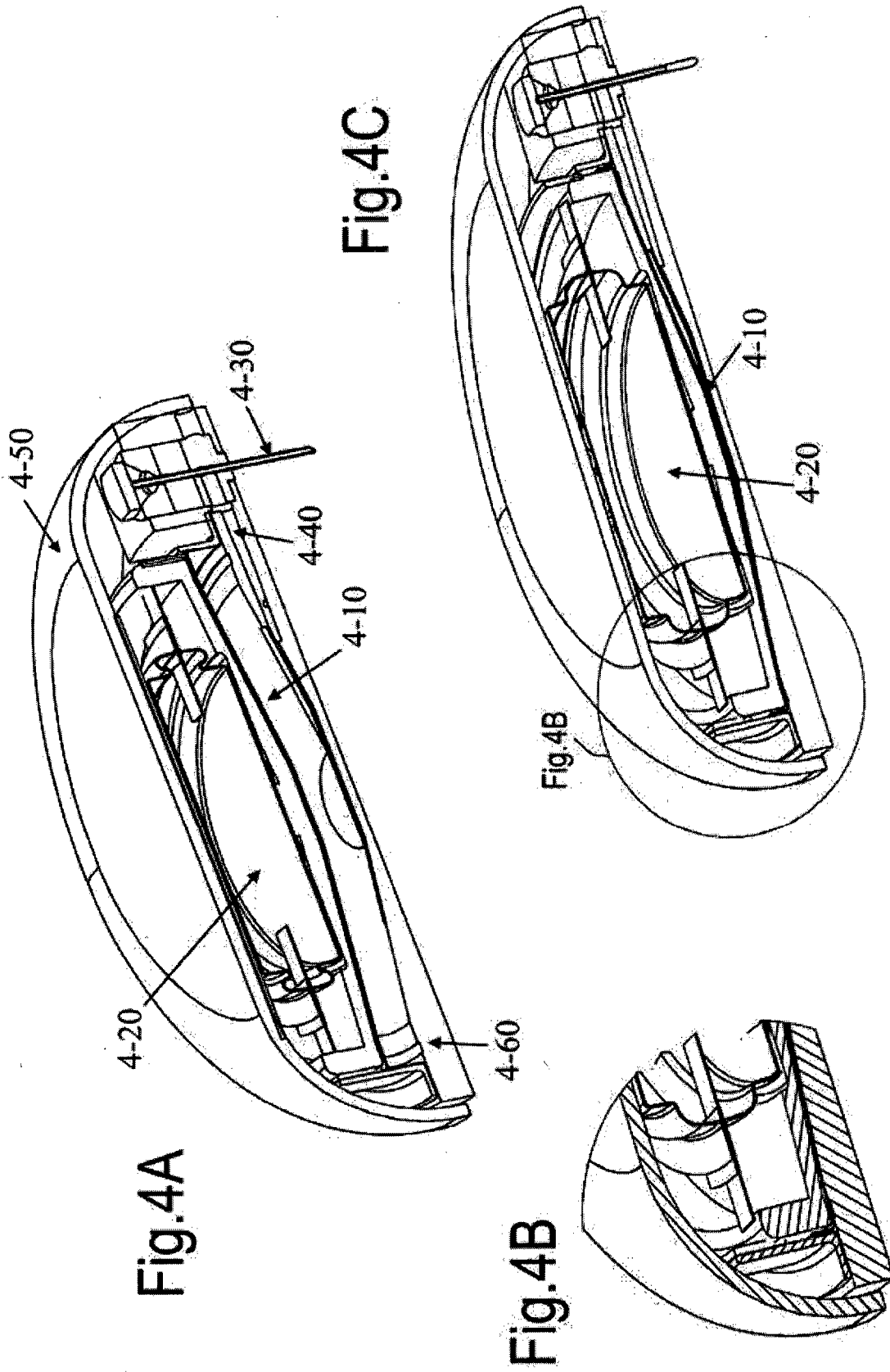


Fig.3C2





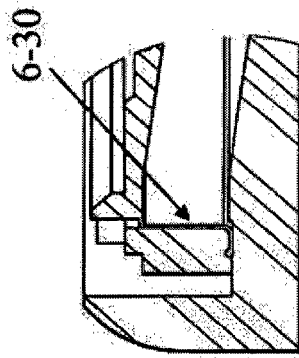
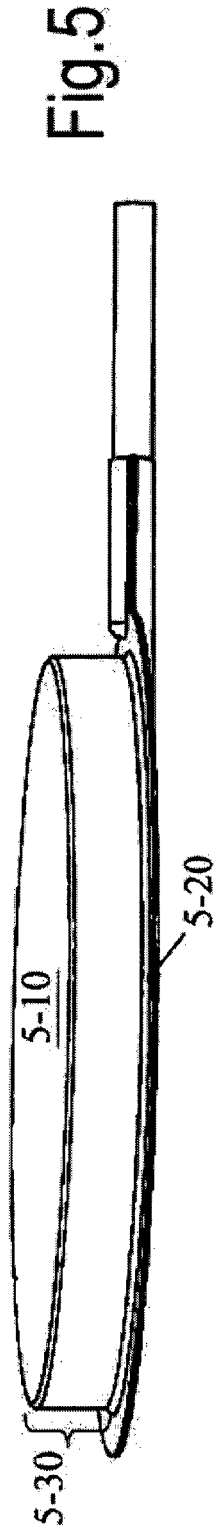


Fig. 6B

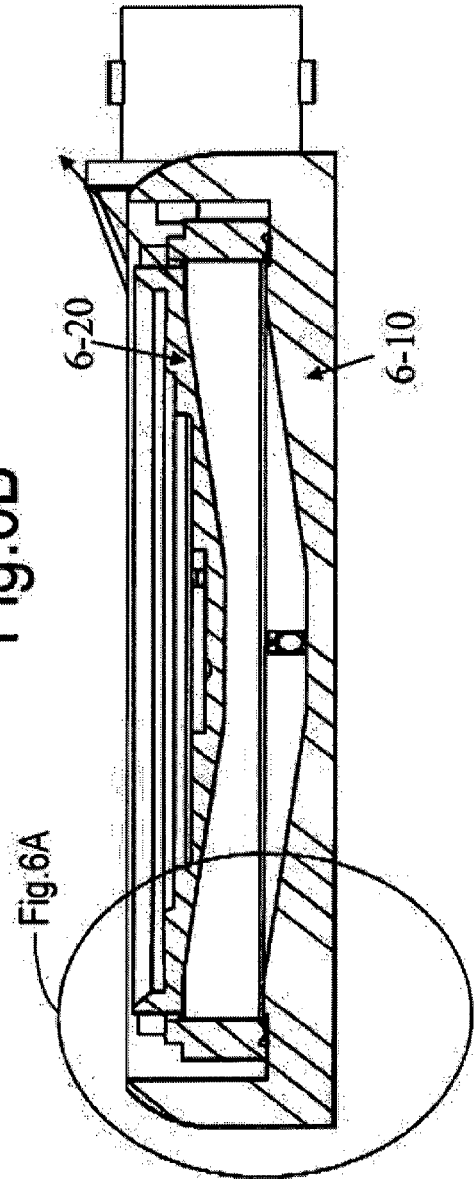


Fig.7A

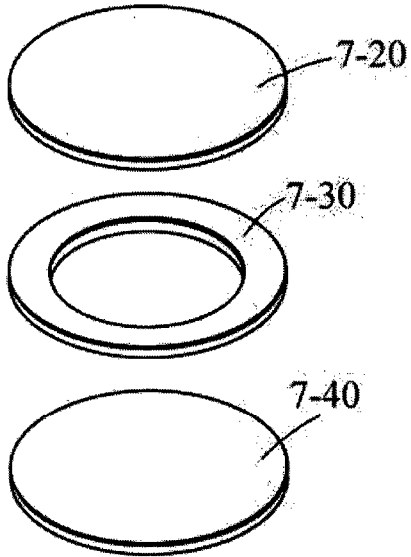


Fig.7B

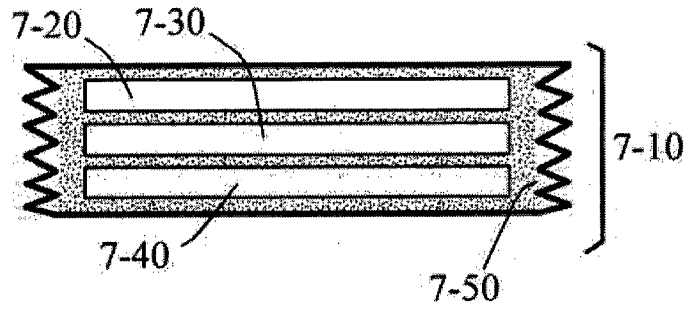


Fig.7C

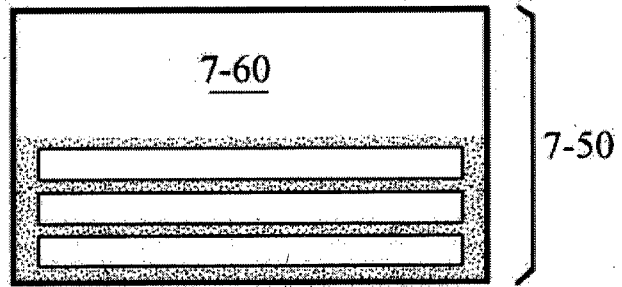


Fig.7D

